



# **ESTOMATITE AFTÓIDE RECIDIVANTE - REVISÃO E PROPOSTA DE PROTOCOLO NO SEU ATENDIMENTO**

## **RECURRENT APHTHOUS STOMATITIS - REVIEW AND PROPOSAL OF A PROTOCOL ON ITS ATTENDING**

**Antonio Celso Nunes Nassif Filho**, Chefe do Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital Universitário Santa Casa de Misericórdia de Curitiba, Professor Adjunto da Disciplina de Otorrinolaringologia do Curso de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Mestre em Cirurgia pelo Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

**Silvio Gomes Bettega**, Médico especialista em Otorrinolaringologia do Hospital Universitário Santa Casa de Misericórdia de Curitiba.

**Sandra Lunedo**, Médica especialista em Otorrinolaringologia do Hospital Universitário Santa Casa de Misericórdia de Curitiba.

**Fernando Gortz**, Acadêmico de Medicina da PUC-PR.

**João Eduardo Maestri**, Acadêmico de Medicina da PUC-PR.

**Marcielle Denardi Abicalaffe**, Acadêmica de Medicina da PUC-PR.

Endereço para correspondência: Antonio Celso Nunes Nassif Filho - Rua Buenos Aires, 444 7º andar, sala 75  
CEP 80250-070 - Curitiba - PR- Telefax: (0xx41) 223-7247.

Instituição onde o trabalho foi realizado: Hospital Universitário Santa Casa de Misericórdia de Curitiba.

### **SUMMARY**

*Recurrent aphthous stomatitis is a relatively common disease, characterized by painful superficial ulcerations in the oral mucosa. Its distribution is universal, being more frequent during the third decade of life. The authors performed a review about its etiopathogeny, clinical feature, differential diagnosis and treatment.*

### **INTRODUÇÃO**

A estomatite aftóide recidivante (EAR), também chamada de aftas recorrentes, constitui uma moléstia relativamente comum. Caracteriza-se por ulcerações superficiais, dolorosas, únicas ou múltiplas, localizadas na mucosa oral. A lesão aftóide típica é pequena, redonda ou ovóide, com margens circunscritas, halo eritematoso e fundo cinzento ou amarelado. O que diferencia o quadro de uma afta isolada da EAR é a sua periodicidade. O paciente apresenta intervalos de remissão curtos, irregulares, mas em geral de uma ou duas semanas apenas. Além disso, a recorrência a distingue das lesões aftóides de origem traumática. Na grande maioria dos casos, a EAR tem início na infância ou adolescência.

Quanto à sua epidemiologia, a EAR tem distribuição universal. Sua ocorrência é mais rara na infância, porém lentamente sua freqüência vai aumentando com a idade, até atingir seu pico de incidência na terceira década de vida. Antes da puberdade, afeta igualmente os dois sexos, porém nos adultos acomete mais as mulheres. A ocorrência familiar tem sido relatada com relativa freqüência.

A etiologia da EAR é incerta. Muitos casos aparecem como um defeito menor da imunorregulação. Em cerca de 30% dos pacientes, encontra-se história familiar, acompanhada de aumento na freqüência dos antígenos de histocompatibilidade HLA-A2, A11, B12 e DR-2, embasando as bases genéticas de suscetibilidade de alguns portadores de EAR.

Tentativas de implicar vários microorganismos na

etiologia da ÉAR não obtiveram sucesso, mas pode haver reações cruzadas entre antígenos da mucosa oral e bactérias como *Streptococcus sanguis*. Além disso, vários trabalhos tentaram implicar o vírus do herpes simplex, o varicela-zoster vírus, o citomegalovírus e o vírus Epstein-Barr como agentes etiológicos da ÉAR. No entanto, os trabalhos mostraram-se inconclusivos.

Mecanismos imunológicos mediados por células (mononucleares, T-cells e natural-killer cells) parecem estar envolvidos e há evidências de que ocorra reação citotóxica tecidual anticorpo-dependente, durante os surtos de ÉAR. Além disso, os níveis de IL-10 parecem estar diminuídos em pacientes com ÉAR, de acordo com Buño e cols.<sup>7</sup>.

O aspecto histopatológico encontrado é o de um processo crônico ulcerativo não-específico, com sinais próprios de reação de hipersensibilidade do tipo tardio. Os exames citológicos e de ultramicroscopia não revelam alterações conclusivas.

As lesões da ÉAR não são causadas por um simples fator, mas ocorrem em um ambiente favorável ao aparecimento dessas lesões. Esses fatores incluem trauma, estresse, estado hormonal, história familiar, hipersensibilidade alimentar e fatores imunológicos e infecciosos. O clínico deve considerar esses elementos de um processo multifatorial levando ao desenvolvimento de ÉAR.

Não há evidência de que a ÉAR seja doença auto-imune clássica, porque não se conhece a sua associação com nenhuma das doenças auto-imunes sistêmicas. Além disso, nenhum dos auto-anticorpos comuns são encontrados nestes pacientes e a ÉAR tende a resolver-se ou melhorar espontaneamente com a idade.

## **ASPECTOS CLÍNICOS**

Alguns pacientes referem um período prodromico de cerca de 24 horas antes do aparecimento das lesões, no qual apresentam sensação de prurido e queimação no próprio local onde irá surgir a afta. Neste ponto surge, em seguida, uma mancha eritematosa, com discreta zona central esbranquiçada onde irá aparecer a erosão. Com a evolução do processo, verificamos que as bordas tornam-se regulares, com margens eritematosas bastante características. Após período médio de seis a dez dias, ocorre cura espontânea, sem seqüelas.

Todas as aftas são bastante dolorosas, o que constitui ótimo elemento para o diagnóstico. Mais freqüentemente são únicas, em geral poucas e pequenas, porém mais raramente podem ser muito numerosas e grandes. Podem se situar na mucosa labial ou bucal, língua, palato mole e faringe. São raras nas gengivas.

Normalmente não causam sintomas gerais nem adenopatias regionais; contudo, isto pode ocorrer se o número de lesões for muito grande e houver infecção secundária.

Os elementos morfológicos das lesões são bastante constantes e característicos, permitindo diagnóstico clínico seguro. A ausência de fatores traumáticos e irritantes externos e a história de recorrência confirmam o diagnóstico.

Fatores predisponentes: 1) baixos níveis séricos de ferro ou ferritina, deficiência de folatos ou de vitamina

B12; 2) estresse emocional; 3) algumas pacientes apresentam ÉAR em associação com o ciclo menstrual, a gravidez e a menopausa; entretanto, os dados de literatura a esse respeito são conflitantes<sup>13</sup>; 4) parar de fumar, embora o mecanismo seja incerto, também é capaz de precipitar as ulcerações orais em alguns pacientes<sup>14</sup>. Há indícios de que a prevenção de aftas nos fumantes ocorre por aumento da queratinização da mucosa oral.

Se houver dúvida, os exames laboratoriais, especialmente o micológico direto, o citológico e o histopatológico, são de grande valor para afastar outros processos patológicos.

## **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

De modo a diagnosticar e tratar um paciente com lesões de ÉAR, o clínico deve identificar ou excluir apropriadamente desordens sistêmicas associadas<sup>3</sup>.

Úlceras orais observadas na SIDA podem ser muito graves. São, em geral, úlceras gigantes, de difícil tratamento, além de poderem servir como indicio de progressão da doença. Deve-se considerar a possibilidade de internamento desses pacientes, inclusive para introdução de alimentação parenteral, pois as úlceras orais estão associadas com alto grau de morbidade (severa adinofagia e perda de peso). Além disso, as úlceras orais que não melhoram em pacientes HIV-positivos devem ser biopsiadas, de modo a se fazer o diagnóstico diferencial com processos neoplásicos e infecções atípicas da mucosa oral<sup>11</sup>.

A associação de lesões de ÉAR com doenças hematológicas (exemplo: neutropenia cíclica, rara desordem hematológica, que ocasiona episódios de aftas recorrentes causados por diminuição periódica na contagem de neutrófilos), deficiências vitamínicas e doenças gastrointestinais, como a doença celíaca e a doença de Crohn, leva à possibilidade de estarmos frente a um paciente que, com tratamento apropriado, pode resultar na remissão ou numa significativa diminuição da atividade da doença. Rehberger e cols. relatam que o envolvimento intraoral na doença de Crohn é observado em apenas aproximadamente 9% dos casos, mas a inflamação oral precede os sintomas intestinais em cerca de 60% desses pacientes<sup>6</sup>.

Outro importante diagnóstico diferencial deve ser feito com primoinfecção herpética (gengivoestomatite herpética): nesta afecção, há também inúmeras lesões vesiculosas ou vesicopustulosas nos lábios e regiões periorais, ao lado de outros sintomas importantes para o diagnóstico diferencial, tais como febre alta, sialorréia e intenso infartamento ganglionar nas regiões submandibulares.

Outros inúmeros quadros mórbidos que podem causar lesões erosivas na cavidade bucal, como o eritema multiforme, o pêfigo vulgar, o penfigóide, o líquen plano e outros, poderão ser diagnosticados com segurança pela presença de sintomatologia cutânea que os acompanha. É necessário chamar a atenção para o fato de que o pêfigo vulgar pode causar, por longo período de tempo, lesões recorrentes exclusivamente na cavidade oral, merecendo, portanto, toda a atenção do examinador para que não confunda o quadro com aftas recorrentes.

Além disso, devemos lembrar que um dos critérios

maiores para o diagnóstico da doença de Behçet é a presença de úlceras orais e/ou genitais<sup>4</sup>. A EAR é um achado universal na doença de Behçet. Krause e cols. referem que 100% dos pacientes com doença de Behçet por eles estudados tinham EAR, e que a recorrência desta moléstia naqueles pacientes era maior do que comparados com o grupo-controle<sup>5</sup>.

É preciso lembrar também que as estomatites medicamentosas, sobretudo aquelas causadas pelo metotrexate e pelo fluoracil, costumam não raramente causar lesões aftóides.

## **TERAPÊUTICA**

O tratamento da EAR deve obedecer aos seguintes critérios:

- 1) Excluir envolvimento sistêmico, como a doença de Behçet, doenças dermatológicas e reumatológicas, ou do trato gastrointestinal (doença de Crohn, doença celíaca, etc);
- 2) Tratar os fatores predisponentes, corrigindo a anemia, as alterações do pH bucal, bem como aquelas relacionadas ao ciclo menstrual;
- 3) Promover a higiene mental do paciente, evitando o estresse emocional ou solicitando a ajuda especializada no tratamento de distúrbios de natureza psíquica;
- 4) Promover a adequada higiene bucal, através do uso de soluções tópicas para bochecho, como o gluconato aquoso de clorexidina a 0,2%;
- 5) É, finalmente, as opções de tratamento incluem:
  - a) Não tratar, ou seja, proceder uma conduta expectante.
  - b) Tratamento local:
    - bochechos com solução aquosa de novocaína a 1% ou bicarbonato de sódio a 10% para aliviar a dor;
    - tetraciclina em suspensão (250 mg em 5 ml) em bochechos, quatro vezes por dia, para aliviar o desconforto e apressar a involução das lesões;
    - aplicação de corticosteróides (0,1% ou 0,2%), em unguento, creme ou orobase, como as pomadas de acetilnortriamcinolona, quatro ou cinco vezes ao dia, podendo determinar a cura mais rápida;
    - cáusticos como nitrato de prata, fenol e ácido tricloroacético interrompem o crescimento, aliviam a dor e apressam a cicatrização. O tratamento abrasivo visa converter a afta oral em uma ferida através de queimadura.
  - c) Tratamento sistêmico:

Utilizado em situações específicas. Em pacientes com SIDA, a droga de eleição para o tratamento da estomatite aftóide é a talidomida, na dose de 100 a 300 mg/dia. A contracepção é essencial em mulheres em idade fértil.

### **Observações:**

- I) Em determinadas situações, é necessário fazer um tratamento adjuvante com analgésicos.
- II) Em pacientes que apresentam uma estomatite erosiva grave, terapia-resistente, devemos estar alertas para a possibilidade de doenças imunológicas e/ou a

possibilidade de tumores, sendo a estomatite uma manifestação paraneoplásica<sup>2,8</sup>.

III) No trabalho de Nolan e cols., observamos que os pacientes com deficiência vitamínica tiveram melhora significativa de suas aftas recorrentes, após a reposição terapêutica com as vitaminas B1, B2 e B6 (tiamina, riboflavina e piridoxina)<sup>18</sup>.

## **CONCLUSÃO**

A EAR continua sendo uma afecção de difícil manejo na prática clínica, devido à sua etiologia multifatorial, a seu amplo diagnóstico diferencial e ao fato de seu tratamento ser, na maioria das vezes, inespecífico. Além disso, os dados de literatura a respeito dessa importante afecção são conflitantes. Por isso, propomos o seguinte protocolo:

### **PROTOCOLO PARA ATENDIMENTO DE PACIENTES COM ESTOMATITE AFTÓIDE RECIDIVANTE**

\* O paciente apresenta características clínicas de EAR, e as aftas foram observadas pelo médico. Proceder o seguinte questionário:

#### **1. Sexo**

#### **2. Idade de início da EAR**

Pacientes que não tiveram o início de seus sintomas na infância, na adolescência ou até a faixa etária do adulto jovem devem levar o médico a pesquisar doença de base.

#### **3. Períodos de remissão**

Devem ser anotados para efeito de comparação após a instituição da terapêutica.

#### **4. História familiar**

Se positiva, a possibilidade de estarmos frente a um paciente com EAR criptogênica é maior. Se houver interesse, pode-se realizar a pesquisa dos antígenos de histocompatibilidade HLA-A2, A11, B12 e DR-2.

#### **5. Associação das crises com os ciclos menstruais, gravidez ou menopausa**

Se, na anamnese, houver confirmação dessa hipótese, o médico deve pesquisar a presença de déficit hormonal. Se necessário, solicitar avaliação do endocrinologista ou do ginecologista.

#### **6. Na presença de outras lesões orais, como leucoplasia pilosa, queilite angular, candidíase oral, etc., sugestivas de SIDA, realizar sorologia para o HIV.**

#### **7. Estresse emocional**

Se for muito intenso, é possível que esteja relacionado à EAR. Nesses casos, é essencial uma avaliação psicológica.

#### **8. Tabagismo**

Se o paciente cessou o seu hábito de fumar, é possível que esse fator seja responsável pelo aparecimento da EAR.

#### **9. Doenças dermatológicas**

Se houver lesões sugestivas de eritema multiforme, pénfigo vulgar, pénfigóide, líquen plano, etc., o tratamento da doença dermatológica constitui, obviamente, a melhor abordagem terapêutica. Faz-se necessária uma ava-

liação do dermatologista. **NOTA:** o pênfigo vulgar, doença grave, que necessita de terapia agressiva, tem muitas vezes a boca como sede de sua manifestação inicial. As lesões bucais são vesículas ou bolhas, embora as bolhas intactas sejam raras, porquanto tendem a romper-se assim que se formam. Sangram com facilidade e são extremamente dolorosas.

### 10. Doenças gastrointestinais

Questionar o paciente a respeito de sintomas relacionados à doença celíaca, principalmente diarreia crônica, e à doença de Crohn, como diarreia, dor abdominal, sangramento retal, etc. Se esse dado for positivo, é essencial uma avaliação do gastroenterologista.

### 11. Doenças reumatológicas

A mais importante, e que deve ser ressaltada, é a síndrome de Behçet, definida como a presença de ulceração oral recidivante mais duas das seguintes manifestações:

- \* ulceração genital recidivante,
- \* lesões oculares (irite, uveíte posterior, neurite óptica),
- \* lesões cutâneas (foliculite, eritema nodoso, exantema),
- \* pesquisa de patergia. Requerer uma avaliação do reumatologista.

### 12. Uso de metotrexate ou fluoracil

O uso dessas drogas frequentemente está associado ao aparecimento de ulcerações orais, o que não configura o diagnóstico de EAR.

### 13. Hemograma

**Dosagens das vitaminas B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub> e B<sub>12</sub>**  
**Dosagem dos folatos**

### Dosagens do ferro e da ferritina

Qualquer alteração deve ser considerada como potencialmente responsável pela EAR. Constituem uma causa freqüente e de tratamento relativamente fácil. Em caso de dúvida, requerer uma avaliação do hematologista.

**14. Em casos de dúvida a respeito do diagnóstico de EAR, pode-se realizar um exame micológico, citológico ou histopatológico.**

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Porter SA, Scully C & Pedersen A. Recurrent aphthous stomatitis. *Crit Rev Oral Biol Med* 1998; 9(3):306-21.
2. MacPhail L. Topical and systemic therapy for recurrent aphthous stomatitis. *Semin Cutan Med Surg* 1997 Dec; 16(4):301-7.
3. Rogers RS 3rd. Recurrent aphthous stomatitis: clinical characteristics and associated systemic disorders. *Semin Cutan Med Surg* 1997 Dec; 16(4):278-83.
4. Rogers RS 3rd. Recurrent aphthous stomatitis in the diagnosis of Behçet's disease. *Yonsei Med J* 1997 Dec; 38(6):370-9.
5. Krouse I, Rosen Y, Kaplan I, Milo G, Guedj D, Malad Y & Weinberger A. Recurrent aphthous stomatitis in Behçet's disease: clinical features and correlation with systemic disease expression and severity. *J Oral Pathol Med* 1999 May; 28(5): 193-6.
6. Rehberger A, Pospök A, Stallmeister T, Jurecka W & Wolf H. Crohn's disease masquerading as aphthous ulcers. *Eur J Dermatol* 1998 Jun; 8(4):274-6.
7. Buño JJ, Huff JC, Weston WL, Cook DT & Brice SL. Elevated levels of interferon gamma, tumor necrosis factor alpha, interleukins 2, 4, and 5, but not interleukin 10, are present in recurrent aphthous stomatitis. *Arch Dermatol* 1998 Jul; 134(7):827-31.
8. Reynolds A & Degreif H. Severe erosive stomatitis: association with immunological diseases? *Dermatology* 1997; 194(4):411-15.
9. Ghadratnama F, Wray D & Bagg J. Detection of serum antibodies against cytomegalovirus, varicella zoster virus and human herpesvirus 6 in patients with recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med* 1999 Jan; 28(1):12-15.
10. Livingston WJ, Stevens RW, Phelan J, Gregory N & Grossman ME. Major aphthous-like ulcers in two patients infected with human immunodeficiency virus. *Cutis* 1997 May; 59(5):281-3.
11. Ficarra G. Oral ulcers in HIV-infected patients: an update on epidemiology and diagnosis. *Oral Dis* 1997 May; 3 Suppl 1:183-9.
12. Ghigliotti G, Repetto T & Ferris A. Thalidomide: treatment of choice for aphthous ulcers in patients seropositive for immunodeficiency virus. *JBAD* 1993; 28(2):271-72.
13. 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(3):455-8.
14. Britton A. Recurrent aphthous ulcers and nicotine. *Med J Aust* 1991; 154(7):471-2.
15. Driscoll EJ, Ship II, Baron S, Stanley HR & Utz JP. Chronic aphthous stomatitis, herpes labialis and related conditions: Combined clinical staff meeting of the National Institutes of Health. *Ann Intern Med* 1959; 50:1475-96.
16. Ship II, Merritt AD & Stanley HR. Recurrent aphthous ulcers. *Am J Med* 1962; 32:32-43.
17. Sircus W. The management of recurrent aphthous stomatitis. *Br Med J* 1959 Oct; 804-6.
18. Nolan R, McIntosh WB, Allan BF & Lamey PJ. Recurrent aphthous ulceration: vitamin B1, B2 and B6 status and response to replacement therapy. *J Oral Pathol Med* 1991; 20(8):389-91.



Este é o primeiro livro nacional sobre anatomia cirúrgica do osso temporal com aspectos práticos, servindo como um guia dos vários passos de dissecação. É um livro essencial para aqueles que se iniciam em dissecação do osso temporal ou que se reciclam periodicamente, mostrando toda a experiência da equipe nos 34 cursos já realizados.

Nas suas 60 páginas há ilustrações da melhor qualidade, com máscaras transparentes em poliuretano importado, através das quais o leitor pode identificar as estruturas nas fotografias. Esse recurso nunca havia sido utilizado em livros deste tipo.

**R\$ 70,00**

**Informações com Mariza na Fundação Otorrinolaringologia**  
**Tel.: (0xx11) 3068-9855**

## AMOXIL BD

**Composição:** Cada comprimido contém: amoxicilina 875 mg, excipiente q.s.p. 1 comp. Cada 5 ml de suspensão oral de 200 mg contém: amoxicilina 200 mg, veículo q.s.p. 5 ml. Cada 5 ml de suspensão oral de 400 mg contém: amoxicilina 400 mg, veículo q.s.p. 5 ml. **Indicações:** AMOXIL BD é um antibiótico de amplo espectro indicado para o tratamento de infecções bacterianas causadas por germes sensíveis à ação da amoxicilina. **Administração e dosagem:** adultos e crianças acima de 12 anos: 1 comprimido de AMOXIL BD 2 vezes ao dia. Crianças menores de 12 anos: a dose usual diária recomendada é: 25 mg/kg/dia em infecções leves e moderadas e 45 mg/kg/dia em infecções mais sérias. **Contra-indicações:** AMOXIL BD é uma penicilina e não deve ser administrado a pacientes com hipersensibilidade à penicilina. Deve-se dedicar atenção a possível sensibilidade cruzada com outros antibióticos beta-lactâmicos como as cefalosporinas. **Precauções:** O uso prolongado pode resultar em supercrescimento de microrganismos não suscetíveis. Quando o uso de antibióticos for necessário na gravidez, AMOXIL BD pode ser considerado apropriado, quando os benefícios potenciais justificarem os riscos potenciais associados ao tratamento. **Reações adversas:** Os efeitos colaterais, assim como para outras penicilinas, são incomuns e principalmente de natureza leve e transitória. As reações de hipersensibilidade podem ocorrer e o tratamento deve ser descontinuado. Náuseas, vômitos, diarreia, candidíase intestinal foram ocasionalmente observados. **Interações:** A probenecida reduz a secreção tubular de amoxicilina. Em comum com outros antibióticos, amoxicilina pode reduzir a eficácia de contraceptivos orais e as pacientes devem ser apropriadamente advertidas. **Apresentação:** AMOXIL BD comprimido de 875 mg: caixa com 2 blisters de 7 comprimidos. AMOXIL BD suspensão oral: frascos de 100 ml (200 mg e 400 mg). **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

**SB SmithKline Beecham**  
**Farmacêutica**