

ULCERAÇÃO AFTOSA RECORRENTE EM CRIANÇAS: REVISÃO I. CLASSIFICAÇÃO, ASPECTOS CLÍNICOS, EPIDEMIOLOGIA, ETIOLOGIA

Recurrent aphtous ulceration in children: a review. I. Classification, clinical aspects, epidemiology and etiology.

Daniela Martins Fávaro¹

Resumo

Este artigo é a primeira parte de uma revisão sobre as ulcerações aftosas recorrentes (UAR) em crianças. Enfatizam-se os aspectos epidemiológicos, clínicos e de classificação; a etiologia e patogenia; o diagnóstico diferencial e as condições sistêmicas associadas e o tratamento. Não sendo doença própria da infância, observou-se que o estudo da UAR infantil dificilmente pode ser dissociado da idade adulta. Assim, apesar de a doença não apresentar mortalidade e ser autolimitante, é de grande importância clínica, especialmente pela dor e incapacitação que provoca. A UAR pode apresentar-se como manifestação primária ou concomitante ao desenvolvimento de doenças sistêmicas. Após a revisão da literatura, pode-se constatar a diversificação na etiologia e patogenia, que resultam em dificuldades de estabelecimento de protocolos terapêuticos. (7)

Palavras chave: Estomatologia; Aftas bucais; Odontopediatria.

Abstract

The present article is the first part of a review on recurrent aphtous ulceration (RAU) in children. The epidemiology, clinical aspects, classification, etiology and patogeny, differential diagnosis and the related sistemic conditions are presented. As RAU is not a disease stricly related to childhood, each of its characteristics was studied and the concepts were applied to childhood. In spite of RAU is not considered a life threatening disease, it is a very painfull condition. As RAU may present as a primary or secondary symptom of severe systemic diseases, the general practitioner and the pedodontics specialist should be aware of the disease and its control. It was concluded that RAU still is a disease with several controversial aspects.

Keywords: Stomatology; Aphtous ulcerations; Pedodontics.

Introdução

A ulceração aftosa recorrente (UAR) é o tipo mais comum das doenças da mucosa bucal em crianças, caracterizando-se por úlceras que recorrem após períodos variáveis de remissão. Esta doença é conhecida desde Hipócrates (400 d.C.), que, baseando-se no sintoma prodrômico (sensação de queimadura), chamou-a aphtae "acender o fogo" (1).

A primeira descrição considerada cientificamente válida da UAR é creditada a Mikulicz & Kümmel, em 1898 (2). Este trabalho é muito importante por apresentar, além da descrição clínica que se tornou clássica, hipóteses etiológicas e métodos de tratamento.

A sinonímia para esta doença é extensa, refletindo a falta de conhecimento da natureza e variações das ulcerações aftosas recorrentes (3). Encontram-se na literatura os termos: estomatite aftosa

¹ Cirurgiã-Dentista. Especialista em Odontopediatria. Pós-graduanda em Ortodontia. Clínica privada, Paranaíba, PR, Brasil. Rua Luiz Spigolon, 2345 Ap. 102 CEP 87705 Paranaíba, PR, Brasil e-mail: dmfavaro@uol.com.br

aguda, estomatite vesicular, estomatite máculo-fibrinosa, estomatite aftosa recorrente, câncer doloroso, úlcera

dispéptica, úlcera aftosa habitual solitária, afta de Mikulicz, periadenite mucosa necrótica recorrente, *ulcus necroticum mucosae oris* e complexo sintomático fragmentário de Behçet. O estudo desta estomatite é de grande importância e atualidade, principalmente por sua alta prevalência (5, 6), pelo desconhecimento de sua etiologia e pela falta de tratamentos específicos e eficazes. Apesar da doença acometer com frequência crianças e adolescentes (7), não tem sido estudada com ênfase em odontopediatria.

Este trabalho tem como objetivo apresentar uma revisão de literatura sobre os aspectos clínicos, epidemiológicos, etiológicos e terapêuticos da UAR e relacioná-los com a Odontopediatria.

Revisão de literatura

Classificação e aspecto clínicos

A clássica descrição de Mikulicz e Kümmel, em 1898, (2) é tão precisa e adequada, ainda nos dias atuais, que é aqui reproduzida em sua essência:

"Entende-se como afta a doença da boca que, com rápida formação circunscrita, branca e epitélio, contenha placas fibrinosas. Num curto espaço de tempo aparecem placas de coloração esbranquiçada e amarelada, únicas ou múltiplas. Atingem até o tamanho lenticular, envolvidas por um halo levemente proeminente. As margens são bem delimitadas e a forma é geralmente arredondada ou oval. Após período curto de crescimento superficial, estas placas envolvem rapidamente e despreendem-se da base. Com a queda das placas, o epitélio regenera-se por completo. Prolongando-se a doença, surgem diversas novas placas semelhantes e, frequentemente, em maior número. Em consequência, sempre encontra-se todos os estágios possíveis desta doença na mucosa bucal. Cada lesão é extremamente dolorosa, produzindo uma forte ardência e, em consequência disto, torna-se difícil mastigar, deglutir e falar, principalmente em lesões múltiplas. No início da doença, com frequência estão presentes moderada estomatite, forte salivação, febre e mal-estar."

Posteriormente, quatro estágios clínicos foram reconhecidos (4):

Sintomático (prodromico): prurido, tensão, dor e "aspereza" da mucosa, com duração aproximada de 24 horas, nos locais em que a lesão irá se desenvolver. Nenhuma alteração morfológica é necessariamente constatável nesta fase.

Pré-ulcerativo: (eritema, mácula ou pápula localizada, discreta elevação e consistência dura). A lesão inicial pode ser única ou múltipla. Gradualmente forma-se uma membrana ou cobertura superficial, quando então o eritema se desenvolve num halo inflamatório, altamente hiperêmico.

Ulcerativo: (superfície central da úlcera esbranquiçada, necrótica). Lembra uma área isquêmica localizada que, quando se desprende, forma um exsudato fibrinoso, branco-amarelado ou, ainda, um coágulo sanguíneo.

Reparativo: Após período variável de 4 a 35 dias, ocorre a reparação, sem deixar cicatrizes. Utilizando-se como referência o diâmetro da lesão, são descritos três tipos de lesões, (8, 9).

a. Ulceração aftosa recorrente menor (UAR menor), com menos de 0,5 cm. São as variedades mais comuns (80% dos casos) (Neville), caracterizando-se por úlceras redondas ou ovais superficiais. A parte central apresenta uma pseudomembrana branca acinzentada, envolvida por um halo eritematoso. Geralmente ocorre no lábio, no palato e no assoalho da boca. É incomum na gengiva, no palato e no dorso da língua. Estas lesões regredem em 10 a 14 dias, sem deixar cicatrizes. Recorrem com menos frequência.

b. Ulceração aftosa recorrente maior (UAR maior), com diâmetro em torno de 1 cm ou mais. Mais rara que a menor, correspondem apenas de 2 a 8% das lesões descritas (Potoki). As UAR maiores são geralmente múltiplas, muito dolorosas, de longa duração e, após a remissão, deixam cicatrizes. Têm predileção pelos lábios, palato mole e região amigdaliana. Pacientes com múltiplas UAR maiores apresentam dor contínua, com o aparecimento de novas úlceras antes da completa cicatrização das antigas.

As características clínicas das UAR são de importância essencial por não haver métodos laboratoriais de diagnóstico. Portanto, recorrências de uma ou mais lesões arredondadas, rasas, dolorosas, em intervalo de alguns dias a alguns meses, são patognomônicas.(9).

c. Ulceração aftosa recorrente herpetiforme (UAR herpetiforme). São as menos comuns das variedades de UAR. Caracterizam-se por múltiplas úlceras, pouco dolorosas, distribuídas por toda a boca. Cerca de 100 úlceras podem estar presentes ao mesmo tempo. Isoladas, cada uma alcança de 2 a 3 mm de diâmetro, apesar de apresentarem tendência à fusão, originando lesões amplas e irregulares. As mulheres têm predisposição para esta variedade (2,6 mulheres:1 homem)(10). Apesar do nome herpetiforme, estas lesões não resultam de infecção viral. A nomenclatura foi sugerida pela semelhança com a dermatite herpetiforme.

Alguns autores (11) classificam as UAR de acordo com a história e características clínicas sem ater-se às três formas tradicionais, considerando que não são mutuamente exclusivos e que alguns pacientes apresentam mais de um tipo ao mesmo tempo. Já outros (12) utilizam a classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS): UAR menor (afta de Mikulicz), UAR maior (periadenite mucosa necrótica recorrente, afta de Sutton ou estomatite aftosa recorrente cicatricial) e UAR herpetiforme.

Epidemiologia

As UAR têm início na infância e na adolescência. (8,9).

O artigo clássico de Mikulicz e Kummel (2) já se refere à alta prevalência das UAR em crianças de 10 a 30 meses de idade e prevalência no sexo feminino. Os estudos epidemiológicos da UAR têm sido realizados em populações mistas com pequena proporção de crianças (11).

A ocorrência de UAR em pacientes internados em hospitais gerais, clínicas cirúrgicas, pediátricas e ginecológicas da Escócia foi estudada mediante questionários (3). A prevalência média para todas as idades e ambos os sexos foi de 335 pacientes (19,3%). As mulheres foram mais afetadas, na proporção de 1:4, em comparação com 1:6 para homens.

As crianças até 10 anos apresentaram prevalência muito semelhante à das mulheres adultas (1:4). Há evidências de que a doença varia significativamente de acordo com aspectos demográficos. Foi descrita alta prevalência em estudantes de Odontologia, Enfermagem e Medicina Veterinária (média 52 a 60%) (5,6). A prevalência mais baixa foi entre pacientes hospitalizados indigentes (média 6%) (13) e pacientes de hospitais gerais (3).

A frequência de indivíduos susceptíveis à UAR e a relação foram também descritos. A hipótese de herança autossômica recessiva foi considerada provável, sugerindo-se investigações mais detalhadas neste campo.(14). Com relação à faixa etária e ao sexo, encontrou-se prevalência máxima de início da doença na faixa de 10 a 19 anos (UAR menores, sexo masculino) e de 0 a 9 anos (UAR maiores, sexo masculino). Não foi estabelecida relação com a puberdade (15). Estudo realizado no Kuwait correlacionou a prevalência das UAR entre populações das cidades e do deserto (16). A prevalência menor foi nos beduínos (deserto) (5%) do que nos habitantes urbanos (22%), que foram considerados mais sujeitos ao estresse no ambiente competitivo das cidades.

Um grupo de 100 crianças com UAR foi estudado, avaliando-se a correlação com o quadro hematológico. Embora não se tratando especificamente de estudo epidemiológico, demonstrou-se que somente poucas crianças abaixo de três anos eram acometidas. Prevaleram as UAR menores, sendo que o pico das ulcerações foi entre quatro a nove anos de idade (17).

Etiologia

Vários mecanismos etiológicos e predisponentes das UAR têm sido propostos, incluindo fatores genéticos, nutricionais, infecciosos, psicológicos, imunológicos e sistêmicos (18, 39).

Genética: Um grupo de 1788 estudantes universitários foi avaliado por meio de entrevistas, exames clínicos e questionários, procurando-se estabelecer uma relação entre UAR e hereditariedade (14). Concluiu-se que a hipótese genética da UAR não foi confirmada. Já outro estudo (21) avaliou 318 indivíduos em seis famílias, concluindo que seus resultados

apóiam fortemente a hipótese de envolvimento de fatores genéticos na susceptibilidade às UAR, embora o modo específico da herança permaneça desconhecido. Esta conclusão foi baseada na ocorrência da doença em 90% dos casos em gêmeos idênticos, em comparação com 57% em gêmeos bivitelinos. No mesmo estudo, concluiu-se que pacientes com história familiar positiva podem desenvolver a doença em idade mais precoce e apresentar sintomas mais severos que indivíduos sem história familiar.

Fatores dietéticos: alguns pacientes apresentam alergias a uma variedade de alimentos, corantes e conservantes (19, 39). A eliminação estrita da dieta de vários alimentos resultou em melhora ou resolução da UAR. (20, 22).

Em estudo que analisou 15 pacientes com UAR severa (22), excluiu-se a possibilidade de doença hematológica, bem como se efetuou biópsia jejunal para afastar qualquer doença digestiva conhecida. Os pacientes foram colocados em dieta livre de glúten, proteínas do leite bovino, corantes e conservantes por dez semanas. Seis pacientes responderam dramaticamente, já após uma semana de retirada dos alimentos suspeitos. Os autores concluíram que a alergia a alimentos era fator etiológico importante neste grupo de pacientes, recomendando estudos mais aprofundados em amostras maiores.

Outro estudo estabeleceu correlação entre ingestão de certos tipos de alimentos e corantes com a prevalência de UAR. Os pacientes estudados (n=21) inicialmente tentaram relacionar o aparecimento das úlceras com ingestão de determinados alimentos. Dezoito pacientes conseguiram esta correlação e três não apontaram nenhum alimento suspeito. Os alimentos apontados foram examinados, identificando-se substâncias possivelmente alérgicas. Foram efetuados testes cutâneos, de acordo com protocolo dermatológico, obtendo-se resposta positiva em todos. Os pacientes foram postos em dieta estritamente livre dos alérgenos confirmados pelo teste, obtendo-se o seguinte resultado: oito pacientes assintomáticos, dez melhorados, três sintomáticos (sem cura) (23).

Em estudo mais amplo de sensibilidade a alimentos (24), incluíram-se as aftas no universo de sintomas relacionados pelos

pacientes com suas alergias dietéticas. Os sintomas mais significativos foram rinite crônica (80%), diarreia e cansaço (74%), dor abdominal (72%), flatulência (64%), cefaléia (62%) e lesões cutâneas (56%).

Estresse

Alguns estudos encontraram indícios de associação entre ulceração aftosa recorrente e estresse psicológico (5, 25). O trabalho mais abrangente (25) examinou uma população com doze anos de intervalo. A correlação do estresse com UAR foi baseada na discreta diminuição da incidência da doença em estudantes que supostamente tiveram seu nível de estresse alterado nos anos subsequentes à graduação. Já outro estudo não demonstrou associação entre estresse psicológico e UAR (26).

Trauma

Em estudo com 30 pacientes com UAR e 15 controles, foram causadas lesões da mucosa por agulhas hipodérmicas e pequenas incisões, seguidas de suturas. Cinquenta por cento dos pacientes desenvolveram úlceras idênticas às da UAR. Nenhum dos pacientes do grupo de controle desenvolveu a doença. Os resultados confirmaram que lesões induzidas mecanicamente na mucosa bucal podem causar ulceração em indivíduos susceptíveis a UAR (27).

Infecção

Não há concordância entre os pesquisadores a respeito do papel dos microrganismos como fator causal da UAR. Enquanto estreptococos têm sido citados como patógenos etiológicos potenciais, possivelmente como resultado de reação cruzada antígeno-anticorpo com a mucosa bucal (queratinócitos) (19), estudos baseados em níveis de anticorpos (31) não confirmaram esta relação com os estreptococos.

A etiologia viral foi investigada, pela avaliação da relação de anticorpos (subclasses IgG, IgA e IgM) com vírus V-Z, Epstein-Barr, citomegalovírus e herpes. Utilizou-se grupo controle de pacientes não portadores de UAR. Concluiu-se que é provável que as úlceras sejam manifestações clínicas de reações imunes do

hospedeiro contra células epiteliais infectadas por vírus (28-30).

Resultados diferentes foram obtidos em outro trabalho (32), não tendo sido encontrada relação significativa de antígenos virais (V-Z e herpes) em tecidos lesionais (2 para 30 pacientes) e nenhuma relação com citomegalovírus.

Imunopatogênese

Características imunopatológicas foram descobertas nas UAR, levando à perda do epitélio pela lise direta dos queratinócitos (32). A citotoxicidade para os queratinócitos bucais é significativamente maior entre os pacientes portadores de UAR ativa que entre indivíduos controle ou indivíduos com úlceras traumáticas. Em pesquisa na qual foram examinadas mucosas bucais de pacientes em fase ativa de UAR e em quiescência, foi encontrado um número reduzido de células mononucleares, incluindo linfocitopenia T, aspecto mais pronunciado na fase ativa da doença.(33). Os linfócitos do sangue periférico de pacientes com UAR foram estudados, durante vários estágios da doença, por meio de imunofluorescência e anticorpos monoclonais contra linfócitos T (CD4, CD8). Todos os pacientes com UAR severa apresentaram alterações quantitativas dos linfócitos T. Os resultados sugeriram que pacientes com UAR podem ser portadores de anormalidades imunológicas primárias (34).

Estudos imunoistoquímicos de linfócitos em pacientes com UAR soro negativos para AIDS (35) e pacientes soro positivos (36) obtiveram resultados similares, o que indica fortemente que essas úlceras representam disfunção imunológica, na qual a infiltração de linfócitos T tem papel principal. Apesar das reações imunológicas e de citotoxicidade celular dependentes de anticorpos tenham um papel importante na patogênese das UAR, os fatores precipitantes são desconhecidos (18).

Níveis de Ig séricas são geralmente normais em indivíduos com UAR (9), embora alguns estudos tenham demonstrado um aumento de IgA, IgG, IgD e IgE em grupos diferentes de pacientes com UAR (37). Anticorpos anti-DNA e complexos imunes circulantes (Clq-IgG) na UAR recorrente foram

determinados em 50 pacientes com aftas menores e 50 pacientes saudáveis (controle). Os resultados foram correlacionados com parâmetros cronológicos e clínicos da doença. Nos pacientes doentes, os valores encontrados de anticorpos anti-DNA foram maiores do que nos controles. Entretanto, não foram encontradas diferenças significativas no número de recorrências em um ano ou no número de lesões no estágio ulcerativo e a concentração de anticorpos (38). A segunda parte desta série de dois artigos sobre UAR abordará o diagnóstico diferencial, as condições sistêmicas associadas, o diagnóstico diferencial das UAR na infância e o tratamento.

Referências

1. Pedersen A. Recurrent aphtous ulceration: virological and immunological aspects. *APMIS suppl* 1993; 101:5-37.
2. Mikulicz J, Kümmel W. Die Krankheiten des Mundes. Jena 1898;233-245.
3. Sircus W, Church R, Kelleher J. Recurrent aphtous ulceration of the mouth. *Quarterly Journal of Medicine* 1957; 102:235-251.
4. Tommasi AF. Diagnóstico em Patologia Bucal. 2 ed, São Paulo:Pancast, 1989.
5. Ship II, Morris AL, Durocher RT, Burket LW. Recurrent aphtous ulceration and recurrent herpes labialis in a professional school student population: III. oral examinations. *O Surg O Med O Pathol* 1960; 13, 1438-1444.
6. Ship, II, Morris AL, Durocher RT, Burket LW. Recurrent aphtous ulceration and recurrent herpes labialis in a professional school student population: IV. twelve month study of natural disease patterns. *O Surg O Med O Pathol* 1961;14: 30-39.
7. Cawson RA, Binnie WH, Eveson JW. Atlas Colorido de Enfermidades da Boca. 2 ed, São Paulo:Artes Médicas, 1995.

8. Potoky JR. Recurrent aphtous stomatitis: a proposed therapeutic regimen. *J Oral Medicine* 1981;36:44-46.
9. Scully C, Porter S. Recurrent aphtous stomatitis: current of etiology, pathogenesis and management. *J Oral Pathol Med* 1989;18:21-27.
10. Tyldesley WR. Atlas Colorido de Medicina Bucal. 2 ed. São Paulo:Artes Médicas1995.
11. Field EA, Brookes V, Tyldesley WR. Recurrent aphtous ulceration in children: a review. *Int J Paediatric Dent* 1992;2:1-10, 1992.
12. Pedersen MJO, Baughman RA. Recurrent aphtous stomatitis: primary care management. *Nurse Pract* 1996; 21:36-37.
13. Ship II. Epidemiologic of aspects of recurrent aphtous ulcerations. *Oral Surg* 1972; 33:400-406.
14. Ship II. Inheritance of aphtous ulcers of the mouth. *J Dent Res* 1965;44:837-844.
15. Lehner T. Autoimmunity oral diseases, with special reference to recurrent oral ulceration. *Proc Ry Soc Mesd* 1968;61:19-28.
16. Fahmy MS. Recurrent aphtous ulcerations in a mixed Arab community. *Community Dent Oral Epidemiol* 1976;4: 160-164.
17. Field EA, Rotter E, Speechley JA, Tyldesley WR. Clinical and haematological assessment of children with recurrent aphtous ulceration. *British Dent Journal* 1987; 163:19-22.
18. Ship JA. Recurrent aphtous stomatitis an update. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996;81:141-147.
19. Woo SB, Sonis ST. Recurrent aphtous ulcers: a review of diagnosis and treatment. *JADA* 1996;127:1202-1213.
20. Nolan A, Lamey PJ, Milligan KA, Forsyth A. Recurrent aphtous ulceration and food sensitivity. *J Oral Pathol Med* 1991; 20: 473-475.
21. Miller MF, Garfunkel AA, Ram C, Ship II. Inheritance patterns in recurrent aphtous ulcers: twin and pedigree data. *Oral Surg* 1977;43:886-91.
22. Wright A, Ryan FD, Willingham SE, Holt S, Page AC. Food allergy or intolerance in severe recurrent aphtous ulcerations of the mouth. *British Med Journal* 1986; 292:1237-1238.
23. Nolan A, Lamey PJ, Milligan KA, Forsyth A. Recurrent aphtous ulceration and food sensitivity. *J Oral Pahol Med* 1991; 20: 472-475.
24. Wilson CWM. Food sensitivities, taste changes, aphtous ulcers and atopic symptoms in allergic diseases. *Annals of Allergy* 1980;44:302-307.
25. Miller MF, Ship II, Ram C. A retrospective study of the prevalence and incidence of recurrent aphtous ulcers in a professional population. *Oral Medicine* 43;4:532-537.
26. Pedersen A. Psychologic stress and recurrent aphtous ulceration. *J Oral Pathol Med* 1989;18:119-122.
27. Wray D, Graykowski EA, Notkins AL. Role of mucosal injury in initiating recurrent aphtous stomatitis. *British Med Journal* 1981;283:1569-1570.
28. Pederson A, Hornsleth A. Recurrent aphtous ulcerations: a possible clinical manifestation of reactivation of varicella zoster or cytomegalovirus infection. *J Oral Path Med* 1993; 22:64-68.
29. Pedersen A. Are recurrent oral aphtous ulcers of viral etiology ? *Medical Hypothesis* 1991; 36:206-210.

30. Pedersen A. Recurrent aphtous ulceration: virological and immunological aspects. *APMIS suppl* 101: 5-37, 1993.
31. Lindemann RA, Riviere GR, Sapp JP. Serum antibody responses to indigenous oral mucosal antigens and selected laboratory. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985; 59:585-589.
32. Rees TD, Binnie WH. Recurrent aphtous stomatitis. *Dermatologic Clinics* 1996;14: 243-256.
33. Pedersen A. Acyclovir in the prevention of severe aphtous ulcers. *Arch Dermatol* 1992; 128: 119-120.
34. Landersberg R, Fallon M, Insel R. Alterations of T helper/inducer and T suppressor/ inducer cells in patients with recurrent aphtous ulcers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 69:205.208.
35. Pederson A, Hougen HP, Kenrad B. T-lymphocyte subsets in oral mucosa of patients with recurrent aphtous ulceration. *J Oral Pathol Med* 1992;21:176- 180.
36. Regezi JA, MacPhil LA, Richards DW, Greenspan JS. A study of macrophages, macrophages-related cells and endothelial adhesion molecules in recurrent aphtous ulcers in HIV-positive patients. *J Dent Res* 1993; 12: 1549-1553.
37. Ben-Aryeth H, Malberger E, Gutman D, Szargel R, Anavi Y. Salivary IgA and serum IgG and IgA in recurrent aphtous stomatitis. *Oral Surg* 1976; 42:746- 752.
38. Rodriguez-Archilla A, Urquia M, Gomez-Moreno G, Ceballos A. Anti-DNA antibodies and circulating immune complexes (C1q-IgG) in recurrent aphtous stomatitis. *Bull Group Int Rec Sci Stomatol Odontol* 1994; 37:31-35.)
39. Natah SS, Kontinen YT, Enattah NS, Ashammakhi N, Sharkey KA, Hayrinen-Immonen R. Recurrent aphtous ulcers today: a review of the growing knowledge. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004;33:221-234.

Received in 01/05/2004; Accepted in 03/28/2004.
Recebido em 05/01/2004; Aceito em 08/03/2004.