Miziara, Ivan Dieb; Araujo Filho, Bernardo Cunha; Weber, Raimar

Aids e estomatite aftóide recidivante

Brazilian Journal of Otorhinolaryngology, vol. 71, núm. 4, julho-agosto, 2005, pp. 517-520

Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial

São Paulo, Brasil

Disponível em: http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=392437752020
AIDS and recurrent aphthous stomatitis

Resumo / Summary

O estado de imunodeficiência em pacientes HIV positivos tem sido causa de episódios severos de Estomatite Aftóide Recidivante (EAR). Objetivos: Este estudo objetiva estabelecer evidências da relação entre o surgimento (ou agravamento) de EAR com o estado de imunossupressão causado pelo vírus HIV, por meio da contagem de células CD4+, CD8+ e da carga viral infectante. Forma de estudo: estudo de série. Material e Método: Noventa e quatro pacientes HIV (1)-positivos (25 mulheres e 69 homens) com EAR foram acompanhados no ambulatório de Aids da Divisão de Clínica ORL do Hospital das Clínicas da FMUSP no período de janeiro de 1998 a dezembro de 2003. A idade dos pacientes variou de 19 a 63 anos (média = 35,3 anos). Resultados: Os pacientes com AIDS e soropositivos apresentaram, respectivamente, oito aftas e duas aftas por surto. Da mesma maneira, os pacientes portadores de úlceras do tipo major apresentaram menor contagem de células CD8+, CD4+ e relação CD4+/CD8+ e maior valor médio da carga viral do que os pacientes portadores de aftas herpetiformes e menor. Entre os portadores de aftas menor e herpetiforme não houve diferença estatística. Conclusões: O aparecimento das lesões, principalmente as do tipo major, está diretamente relacionado ao estado imunitário do paciente soropositivo, acarretando déficits nutricionais e piora na qualidade de vida. Desta forma, o diagnóstico e tratamento da EAR é um desafio que não deve ser desprezado.

Aids e estomatite aftóide recidivante

Ivan Dieb Miziara¹, Bernardo Cunha Araujo Filho², Raimar Weber³

Palavras-chave: estomatite recidivante, doenças da cavidade oral, HIV, AIDS.

Key words: recurrent stomatitis, mouth disease, HIV infection, AIDS.
INTRODUÇÃO

Estomatite aftóide recidivante (EAR) é uma entidade móbida caracterizada pelo aparecimento de úlceras (aftas) dolorosas, de tamanho e duração variáveis, que são tipicamente encontradas na mucosa bucal não-queratinizada. Três formas principais de aftas são encontradas: menor, maior e herpetiforme. Elas se distinguem umas das outras pelo número, tamanho e duração, embora nem sempre seja possível diferenciá-las claramente.

Grosso modo, as aftas do tipo menor medem menos que 10mm, têm período médio de duração de 10 a 14 dias e são mais comuns que as outras. As do tipo maior (10 a 30mm) são menos comuns, mais severas, duram mais tempo (semanas a meses) e costumam deixar cicatrizes.

As aftas do tipo herpetiforme (1 a 3mm) são menos frequentes e o número de lesões pode ser muito elevado, chegando a 100 delas por surto. Sua denominação deriva da suposta semelhança com as lesões orais provocadas pela gengivooestomatite herpética primária, no entanto, o vírus do herpes simples (HSV) não pode ser isolado das lesões.

Episódios severos de EAR têm sido descritos em pacientes portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV). As úlceras usualmente são dos três tipos e frequentemente estão localizadas no palato mole, lojas tonsilares ou língua. Ainda que muitos destes pacientes refiram ter sido portadores de EAR na infância, sendo que a frequência dos episódios diminuiu com a idade e recrudescer após a infecção sintomática pelo HIV, boa parte dos pacientes infectados não se lembram de terem tido episódios de EAR, até contrariem a doença. Alterações na população linfocitária desses pacientes têm sido aventadas como hipótese etiológica para as lesões.

No entanto, não existem estudos disponíveis relacionando a doença com a carga viral infectante do paciente.

O objetivo deste estudo foi estabelecer evidências de relação entre o surgimento (ou agravamento) de EAR viral infectante do paciente. Assim como correlacionar o tipo de lesão por meio da contagem de células CD4+, CD8+ e da carga viral, de relação entre o surgimento (ou agravamento) de EAR viral infectante do paciente.

RESULTADOS

O número de pacientes portadores de cada tipo de afeta, assim como a contagem média de células CD4+, CD8+, **lesões através de swab, utilizando-se o teste de identificação direta Syva MicroTrak HSV-1/HSV-2 (Syva Co., Palo Alto, Calif.), conforme recomendado por MacPhail et al. (1991), assim como hemograma completo.**

Foram colhidos exames de sangue para contagem de células CD4+, CD8+ e carga viral, na primeira consulta e no retorno subsequente.

Foram excluídos do estudo 20 pacientes (8 mulheres e 12 homens) que apresentavam contagem de neutrófilos ao hemograma em valores abaixo do normal (1800 a 6800/mm3), assim como 12 pacientes (3 mulheres e 9 homens) que apresentaram resultado positivo para HSV ao teste de identificação direta.

Todos os 62 pacientes restantes eram soropositivos e foram examinados ao menos duas vezes, com intervalo de 30 dias entre cada consulta. Durante a primeira consulta, foram submetidos à anamnese detalhada, com anotações de história de doenças orais e sistêmicas pregressas, bem como da medicação em uso. Constava no interrogatório a presença ou ausência de EAR durante a infância e adolescência e, em caso positivo, quais as suas características quanto a número, frequência de aparecimento, duração, tamanho, localização e sintomas dolorosos associados.

Os pacientes foram submetidos a exame otorrinolaringológico completo. A presença e diagnóstico de qualquer doença bucal foi anotado, assim como o número, tamanho, localização e duração das aftas atuais.

As úlceras foram classificadas com do tipo menor, maior ou herpetiforme baseado no tamanho de cada uma e quantidade de úlceras por surto.

Foram realizadas biópsias das lesões em mucosa oral com punch de 6mm. O material, fixado em formalina 10% e, após coloração com hematoxilina e eosina, foi examinado à microscopia ótica.

Inicialmente os pacientes foram divididos em dois grupos. O primeiro, com 35 pacientes, enquadravam-se nos critérios do Centro para Controle de Doenças de Atlanta (CDC - 93) para síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). O segundo, com 27 pacientes, eram apenas soropositivos.

Em cada um dos dois grupos (Aids e soropositivos) foi anotado o tipo de úlcera predominante, bem como o número de úlceras por surto. Os resultados foram expressos em porcentagem e submetidos a análise estatística utilizando-se o Teste t de Student.

Depois, os pacientes também foram subdivididos em três novos grupos, de acordo com o tipo de úlcera apresentado (maior, menor ou herpetiforme). Os valores médios de CD4+, CD8+ e carga viral em cada subgrupo também foram comparados estatisticamente através do teste t de Student.
e também a relação média CD4+/CD8+ e a carga viral média, estão listados na Tabela 1.

Em nosso estudo observamos todos os tipos de úlceras. Em 29,93% dos pacientes encontramos úlceras do tipo major isoladamente, 40,32% apresentavam úlceras do tipo minor e, 16,12%, do tipo herpetiforme. Os pacientes restantes (9/62) apresentaram diferentes tipos de aftas em consultas diferentes ou na mesma consulta.

Todos os exames histopatológicos evidenciaram apenas a presença de lesão ulcerada em mucosa oral, acompanhada de infiltrado inflamatório inespecífico na submucosa.

Os pacientes que apresentavam úlceras do tipo major ou herpetiforme nunca haviam tido estes tipos de lesão anteriormente. 54,83% dos pacientes (34/62) não se recordavam de terem tido EAR na infância. Os restantes (28/62, 45,16%) relataram história de EAR na infância, caracterizando-as aftas como minor.

Pacientes com AIDS (CDC-93) apresentaram os três tipos de úlceras orais. Em cada grupo eles representaram menos da metade dos pacientes. Nenhum tipo de afai foi mais comum entre os pacientes com AIDS do que naqueles apenas HIV-positivos.

No entanto, os pacientes com AIDS apresentaram maior número de aftas por surto do que aqueles apenas soropositivos. A média de aftas por surto nos pacientes com AIDS foi de oito lesões, enquanto nos pacientes apenas soropositivos foi duas lesões. A diferença foi estatisticamente significante (p=0,002).

A contagem de linfócitos T CD4+ revelou associação estatisticamente significante com o tipo de EAR. Quando comparados com pacientes portadores de úlceras minor e herpetiforme, os portadores de úlceras do tipo major apresentaram menor contagem média de células CD4+ que os portadores de aftas herpetiformes (p=0,002) e que os portadores de aftas minor (p=0,001).

Por outro lado, comparando-se os portadores de aftas herpetiformes e minor, em relação à contagem de células CD4+, não houve diferença estatística significante (p=0,053).

Da mesma maneira, os pacientes portadores de úlceras do tipo major apresentaram menor contagem de células CD8+ quando comparados aos pacientes portadores de aftas herpetiformes (p=0,002) e aos portadores de aftas minor (p=0,001). Entre os portadores de aftas minor e herpetiforme não houve diferença estatística (p=0,006).

Quanto à relação CD4+/CD8+, os pacientes portadores de afai de maior major apresentaram média menor que aqueles com úlceras minor ou herpetiformes. No entanto, esta diferença não foi estatisticamente significante. Também não houve diferença estatística significante, em relação à contagem de células CD4+ ou à relação CD4+/CD8+, entre os portadores de úlceras herpetiformes e minor.

Em relação à contagem absoluta de células CD4+, 55,5% (10/18) dos pacientes com úlceras do tipo major apresentavam menos de 60 células/mm³, contra apenas 20% dos portadores de úlceras herpetiformes e minor (7/35) que apresentavam contagem abaixo de 60 células/mm³. Esta diferença foi estatisticamente significante (p=0,002).

O aparecimento de úlceras major, quando comparado do aparecimento de aftas minor ou herpetiforme, também estava associado a maior valor médio da carga viral. Esta diferença foi estatisticamente significante (p=0,002).

Comparando-se os portadores de aftas minor e herpetiforme, em relação à carga viral média, não houve diferença estatística (p=0,056).

DISCUSSÃO

Encontramos os três tipos de aftas na população estudada. Somados, 45,15% dos pacientes apresentavam úlceras do tipo major e herpetiforme. Este é um achado um pouco diferente do encontrado por MacPhail et al., que relatam 66% dos pacientes infectados pelo HIV com lesões do tipo major e herpetiforme.

Tabela 1. Correlação entre tipos de aftas, número de pacientes, contagem de linfócitos e carga viral, em pacientes HIV positivos.

| Tipo de afai | Número total de pacientes | Número de pacientes com AIDS | Número de pacientes soropositivos | CD4 (média) | CD8 (média) | CD4/CD8 (média) | Carga Viral (média) |
|-------------|---------------------------|-----------------------------|----------------------------------|-------------|-------------|-----------------|-------------------|
| Major       | 18                        | 6                           | 12                               | 123 (15-367)| 610 (32-4024)| 0,29 (6632-356731)| 163420             |
| Minor       | 25                        | 10                          | 15                               | 346 (41-932)| 948 (208-2324)| 0,3 (2610-82244)    | 18744              |
| Herpetiforme| 10                        | 3                           | 7                                | 295 (22-645)| 826 (86-1867)| 0,4 (4260-136254)  | 23869              |
| Mistas      | 9                         | 2                           | 7                                | 327 (12-544)| 812 (301-2103)| 0,35 (3008-124749) | 20456              |
Nossos resultados também diferem de outras pesquisas realizadas sobre o mesmo tema, em pacientes não infectados pelo vírus HIV, que estimam em 80% a incidência das aftas de tipo minor e somente em 20% as aftas major e herpetiforme.  

No entanto, é bastante provável que a causa para esta incidência de lesões do tipo major ou herpetiforme possa ser a própria infecção pelo HIV e a consequente imunossupressão de nossos pacientes, pois nenhum deles se lembrava de ter apresentado úlceras deste tipo durante a infância.

A associação de úlceras major com o grau de imunossupressão se torna mais evidente ao notarmos que os pacientes com este tipo de afeta apresentaram menor contagem de células CD4+ e CD8+ e maior inversão da relação CD4+/CD8+ do que aqueles com úlceras menor e herpetiforme.

Não fosse o bastante, o número de pacientes com aftas major e contagem absoluta de células CD4+ abaixo de 60 foi maior do que aqueles portadores de aftas herpetiformes e menor.

Alguns autores acreditam que a EAR representa um defeito local na imunomodulação, com alteração da população de linfócitos (tanto os circulantes como os presentes nas lesões afetadas), acarretando um “ataque” de células T CD8+ e consequente destruição do epitélio, acarretando um “ataque” de células T CD8+ e conseqüente destruição do epitélio.

Como a infecção pelo HIV se caracteriza por um progressivo declínio da contagem de células CD4+ e inversão da relação CD4+/CD8+, com “aumento” relativo das células CD8+ (predominantes no estágio ulcerativo), haveria amplificação do defeito local na imunorregulação.

Outro dado interessante é que, embora não houvesse predomínio de algum tipo de afeta entre os pacientes com Aids e aqueles apenas soropositivos, o número de lesões por surto foi maior nos pacientes com Aids do que aqueles portadores de aftas herpetiformes e menor.

A morbidade causada pela EAR é significante. O aparecimento das lesões, principalmente as do tipo major, está diretamente relacionado ao estado imunitário do paciente soropositivo. Essas lesões impedem os pacientes de comer e falar adequadamente, acarretando déficits nutricionais e piora na qualidade de vida. Como as novas drogas antiretrovirais têm prolongado a sobrevida dos pacientes, mesmo em estados relativos de imunossupressão, o diagnóstico e tratamento da EAR é um desafio que não deve ser desprezado.

**CONCLUSÃO**

A morbidade causada pela EAR é significante. O aparecimento das lesões, principalmente aquelas do tipo major, está diretamente relacionado ao estado imunitário do paciente soropositivo. Essas lesões impedem os pacientes de comer e falar adequadamente, acarretando déficits nutricionais e piora na qualidade de vida. Como as novas drogas antiretrovirais têm prolongado a sobrevida dos pacientes, mesmo em estados relativos de imunossupressão, o diagnóstico e tratamento da EAR é um desafio que não deve ser desprezado.

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Cooke BED. Recurrent oral ulceration. Br J Dermatol 1969; 81: 159-61.

2. MacPhail LA, Greenspan D, Feigal DW, Lennette ET, Greenspan JS. Recurrent aphthous ulcers in association with HIV infection. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1991; 71: 678-83.

3. Cooke BED. The diagnosis of bullous lesions affecting the oral mucosa. Br Dent J 1960; 109: 83-86.

4. Greenspan D, Greenspan JS, Pindborg JJ, Schytt M. AIDS and the dental team. Year Book Medical Publishers, 1986: 73-4.

5. MacPhail LA, Greenspan D, Greenspan JS. Oral and pharyngeal ulcers in HIV-infected individuals [Abstract]. J Dent Res, 1989; 68: 415.

6. Fauci AS, Macher AM, Longo DL, et al. NIH conference: acquired immunodeficiency syndrome - epidemiologic, clinical, immunologic, and therapeutic considerations. Am J Med 1985; 78: 417-22.

7. Ho DD, Pomerantz RJ, Kaplan JC. Pathogenesis of infection with human immunodeficiency virus. N Engl J Med 1987; 317: 278-80.

8. Lehner T. Progress report: oral ulceration and Behcet’s syndrome. Gut 1977; 18: 491-511.

9. Rogers RS III, Hutton KP. Screening for haematinic deficiencies in patients with recurrent aphthous stomatitis. Australas J Dermatol 1986; 27: 98-103.

10. Savage NW, Seymour GJ, Kruger BJ. T-lymphocyte subset changes in recurrent aphthous stomatitis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1985; 60: 175-81.

11. Landsberg 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 1990; 69: 205-8.

12. Greenspan JS, Gadol N, Olson JA, Hoover CI, Jacobsen PL, Shillitoe EF. Lymphocyte function in recurrent aphthous ulceration. J Oral Pathol 1985; 14: 592-602.

13. Friedman M, Brenski A, Taylor L. Treatment of Aphthous Ulcers in AIDS Patients. Laryngoscope 1994; 104: 566-70.