

**NATHALIA TARGA PINTO**

**Afta: experiência clínico-patológica e casuística do  
Ambulatório de Estomatologia do Departamento de  
Dermatologia da FMUSP**

Dissertação apresentada à Faculdade de  
Medicina da Universidade de São Paulo para  
a obtenção de título de Mestre em Ciências

Programa de Dermatologia

Orientador: Prof. Dr. Marcello Menta  
Simonsen Nico

**SÃO PAULO**

**2022**

**NATHALIA TARGA PINTO**

**Afta: experiência clínico-patológica e casuística do  
Ambulatório de Estomatologia do Departamento de  
Dermatologia da FMUSP**

Dissertação apresentada à Faculdade de  
Medicina da Universidade de São Paulo para  
a obtenção de título de Mestre em Ciências

Programa de Dermatologia

Orientador: Prof. Dr. Marcello Menta  
Simonsen Nico

**SÃO PAULO**

**2022**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Pinto, Nathalia Targa  
Afta : experiência clínico-patológica e casuística  
do Ambulatório de Estomatologia do Departamento de  
Dermatologia da FMUSP / Nathalia Targa Pinto. --  
São Paulo, 2022.  
Dissertação (mestrado)--Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo.  
Programa de Dermatologia.  
Orientador: Marcello Menta Simonsen Nico.

Descritores: 1.Afta/epidemiologia 2.Estomatite  
aftosa 3.Úlceras orais 4.Talidomida 5.Colchicina  
6.Dapsona 7.Doença de Behçet

USP/FM/DBD-399/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

# Dedicatória

---

---

Aos meus pais, pelo apoio incondicional.

## Agradecimentos

---

---

Ao Prof. Dr. Marcello Menta Simonsen Nico, meu orientador, professor e mentor, por todos os ensinamentos dermatológicos e oportunidades de aprendizado, pelo incentivo, confiança e amizade.

À Profa. Dra. Silvia Vanessa Lourenço, minha coorientadora e professora, pela sua disposição, contribuição e ensinamentos, especialmente, relacionados a parte histopatológica.

Ao Prof. Dr. Cyro Festa Neto, pelo apoio, por todas as oportunidades e pelos ensinamentos essenciais ao longo da minha formação dermatológica.

Ao Prof. Dr. José Antônio Sanches Junior, pelo auxílio durante os anos no Departamento de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

Ao Prof. Dr. Luiz Jorge Fagundes, pelo apoio, incentivo e amizade, ao longo dos anos de trabalho e aprendizado no Centro de Saúde Escola Geraldo de Paula Souza da Faculdade de Saúde Pública da USP.

Aos queridos professores da minha banca de qualificação, Prof. Dr. Vitor Manoel Silva dos Reis, Dra. Paula Ferreira e Dra. Ana Maria Hoyos, pelas sugestões que contribuíram para o aprimoramento desse trabalho.

Aos colegas pós-graduandos, colaboradores e residentes frequentadores do Ambulatório de Estomatologia do Departamento de Dermatologia do HCFMUSP, pela contribuição no atendimento dos doentes, registro das informações nos prontuários utilizados nesse trabalho e pelo convívio ao longo desses anos.

Aos funcionários da secretaria do Departamento de Dermatologia, Marcelo Alves, Rute Eugenio Meneses, Rodrigo Nakagawa, pela ajuda em todas as etapas da pós-graduação, desde a submissão do projeto da pesquisa, qualificação, depósito e defesa desse trabalho.

À Maria Auxiliadora Araujo de Sousa, funcionária da biblioteca do Departamento de Dermatologia, pelo auxílio com as referências e normas utilizadas nesse trabalho.

Ao Amadeu Ferreira e à Rosangela Evangelista de Sousa, funcionários do setor administrativo do Ambulatório de Dermatologia do HCFMUSP, por me auxiliarem na separação dos prontuários físicos utilizados na coleta de dados.

Aos funcionários do laboratório de histopatologia, pela contribuição na separação e preparação das lâminas utilizadas nesse trabalho.

Aos professores e médicos assistentes do Departamento de Dermatologia do HCFMUSP, pelo aprendizado ao longo dos anos que frequentei essa instituição.

À Faculdade de Medicina da USP, onde tive o privilégio de frequentar e aprender durante parte essencial da minha formação como dermatologista.

Aos professores da banca examinadora, pelas sugestões de aprimoramento e pela contribuição na conclusão deste trabalho.

# Normatização

---

---

Essa dissertação está de acordo com as seguintes normas em vigor no momento dessa publicação:

Referências: adaptado do *International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver)*.

Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Fredd, Maria F. Crestana, Marinalva de Sousa Araújo, Suely Campos Cardoso, Valeria Vilhena. 3a Ed. São Paulo. Divisão de Biblioteca e Documentação, 2011.

Abreviação dos títulos dos periódicos de acordo com o *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

# Sumário

---

---

Lista de abreviaturas .....	ix
Lista de símbolos .....	x
Lista de figuras.....	xi
Lista de tabelas.....	xiii
Resumo .....	xiv
Abstract. ....	xv
1 INTRODUÇÃO .....	1
2 OBJETIVOS .....	5
3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	7
3.1 Apresentação clínica.....	9
3.2 Classificação.....	18
3.3 Epidemiologia .....	23
3.4 Etiologia .....	24
3.4.1 Fatores imunológicos .....	25
3.4.2 Fatores genéticos.....	26
3.4.3 Fatores locais .....	29
3.4.4 Doenças sistêmicas.....	30
3.4.4.1 Doença de Behçet .....	31
3.4.4.2 Doença inflamatória intestinal.....	33
3.4.4.3 Doença celíaca .....	33
3.4.4.4 Neutropenia cíclica .....	34
3.4.4.5 Neutropenia familiar benigna.....	35
3.4.4.6 Síndrome MAGIC.....	35
3.4.4.7 Síndrome PFAPA.....	36
3.4.4.8 Úlcera de Lipschütz .....	37
3.4.4.9 Vírus da imunodeficiência humana (HIV).....	37
3.4.4.10 Receptor de transplante.....	38
3.4.5 Fatores nutricionais .....	39



3.4.6 Fatores alérgicos .....	39
3.4.7 Fatores microbianos .....	40
3.4.8 Estresse psicossocial .....	41
3.4.9 Outros fatores .....	42
3.5 Diagnóstico .....	43
3.6 Tratamento.....	45
4 METÓDOS .....	49
5 RESULTADOS.....	51
6 DISCUSSÃO .....	57
7 CONCLUSÕES .....	64
8 REFERÊNCIAS.....	66
9 ANEXOS .....	87
Anexo 1: Ficha clínico-epidemiológica para coleta de dados .....	88
Anexo 2: Aprovação do Comitê de Ética .....	90
Anexo 3: Dispensa do termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	93
Anexo 4: Dados coletados dos prontuários .....	94

# Listas

---

---

## ABREVIATURAS

<b>AIDS:</b>	Síndrome da imunodeficiência adquirida
<b>DB:</b>	Doença de Behçet
<b>DC:</b>	Doença de Crohn
<b>DCe:</b>	Doença celíaca
<b>DII:</b>	Doença inflamatória intestinal
<b>EAR:</b>	Estomatite aftosa recorrente
<b>HCFMUSP:</b>	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
<b>HIV:</b>	Vírus da imunodeficiência humana, doença inflamatória intestinal
<b>HLA:</b>	Antígenos leucocitários humanos
<b>IL-2:</b>	Interleucina-2
<b>IL-10:</b>	Interleucina-10
<b>IFN-<math>\gamma</math>:</b>	Interferon gama
<b>MAGIC:</b>	<i>Mouth and genital ulcers with inflamed cartilage</i>
<b>mTOR:</b>	<i>Mammalian target of rapamycin</i>
<b>PFAPA:</b>	<i>Periodic fever, adenitis, pharyngitis, aphtous stomatitis</i>
<b>RCU:</b>	Retocolite ulcerativa
<b>TNF-alfa:</b>	Fator de necrose tumoral alfa

## SÍMBOLOS

**cm** Centímetro

**ml** Mililitros

**mm** Milímetro

**%** Por cento

## FIGURAS

<b>Figura 1-</b>	Afta menor - ulcerações pequenas com halo eritematoso intenso .....	13
<b>Figura 2 -</b>	Afta maior.....	13
<b>Figura 3 -</b>	Afta herpetiforme .....	14
<b>Figura 4 -</b>	Afta genital - superfície necrótica.....	14
<b>Figura 5 -</b>	Afta maior no genital - lesão única.....	15
<b>Figura 6 -</b>	Afta herpetiforme no genital masculino e na coxa .....	15
<b>Figura 7 -</b>	Ulcerações aftosas perianais .....	16
<b>Figura 8 -</b>	Patergia - ulceração aftosa desencadeada pela prótese dentária.....	16
<b>Figura 9 -</b>	Patergia - ulceração aftosa em área de mordedura.....	17
<b>Figura 10 -</b>	Pústulas cutâneas estéreis que apareceram na vigência de surto de afta .....	17
<b>Figura 11 -</b>	Afta maior genital - <i>ulcus vulvae acutum</i> , úlcera de Lipschütz.....	22
<b>Figura 12 -</b>	Achados histopatológicos encontrados nas biopsias das ulcerações aftosas orais. A) Fragmento de lesão de afta mucosa com exsudato hemorrágico intraepitelial (HE, aumento original x 100). B e C) Fragmento de afta ulcerada recoberto por tampão fibrinoleucocitário (HE, aumento original x 100). D a I) Aspecto da lâmina própria de lesão de afta: em D a E mostram vasos sanguíneos dilatados e congestionados de permeio a infiltrado inflamatório	

composto de linfomononucleares e polimorfonucleares; G a I mostram intenso infiltrado inflamatório misto, edema e hemorragia (HE, aumentos originais x 100, x 400, x 400, x 250, x 250, x 250, respectivamente). J) Vasculite e focos de necrose presentes em porção profunda de lesão de afta (HE, aumento original x 250). K) Trombo intravascular (HE, aumento original x 100). L) Vasculite em porção profunda da submucosa de afta maior (HE, aumento original x 250). ..... 56

## TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Achados histopatológicos das biopsias em lesões aftosas em 23 doentes .....	54
--	----

## Resumo

---

---

Pinto NT. *Afta*: experiência clínico-patológica e casuística do Ambulatório de Estomatologia do Departamento de Dermatologia da FMUSP [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

Afta é doença inflamatória cuja manifestação mais comum é a presença de ulcerações orais dolorosas recorrentes, sendo considerada a doença da mucosa oral mais frequente. Trata-se de processo multifatorial, cuja causa não é completamente conhecida. Acredita-se que esteja envolvido na gênese da afta uma alteração de reatividade mucocutânea, sendo essa de causa sistêmica. O presente estudo tem como objetivo avaliar os doentes com diagnóstico de afta atendidos no Ambulatório de Estomatologia do Departamento de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), em um período de 15 anos (01 de janeiro de 2003 a 31 de dezembro de 2017). Através da análise retrospectiva de prontuários, foram identificadas as características clínicas das lesões, a presença de manifestações inflamatórias concomitantes em outras áreas do tegumento, as doenças sistêmicas associadas, os tratamentos realizados, bem como as características histopatológicas das ulcerações aftosas orais. Foram avaliados os dados de 125 doentes. Desses, não foi observado predileção por sexo, a maioria (42,4%) teve início dos sintomas entre 20 e 39 anos e, em relação à morfologia, as lesões de afta maior foram as mais encontradas. Foi identificado um número relativamente alto de doentes com lesões extraorais, assim como manifestações inflamatórias concomitantes (eritema nodoso, foliculite, uveíte ou artrite) e doenças sistêmicas associadas, principalmente, doença de Behçet, doença inflamatória intestinal, doentes transplantados e indivíduos portadores de HIV. Na maioria dos doentes foi utilizado tratamento sistêmico para as aftas e os principais achados histopatológicos foram ulceração do epitélio associada a exsudato fibrinoleucocitário. Na lâmina própria, observou-se infiltrado inflamatório composto por neutrófilos e linfócitos, edema intersticial, além de alterações vasculares, como vasodilatação, edema endotelial e congestão vascular.

**Descritores:** Afta/epidemiologia; Estomatite aftosa; Úlceras orais; Talidomida; Colchicina; Dapsona; Doença de Behçet.

## Abstract

---

---

Pinto NT. *Aptha and aphthous stomatitis: clinico-pathological experience at the Dermatology Department- University of São Paulo, Brazil [dissertation]*. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2022.

Aptha is an inflammatory disease whose commonest presentation includes painful, recurrent oral ulcerations. Aphthous ulcerations are believed to represent the commonest cause of oral mucosal ulcerations. The cause of apthae is currently unknown; a genetically determined, systemic process of altered mucocutaneous reactivity is believed to be involved. The objective of this study was to evaluate patients diagnosed with apthae at the Oral Diseases Clinic at the Department of Dermatology, University of São Paulo, Brazil, during a period of 15 years (January 1, 2003 to December 31, 2017). A retrospective analysis of medical data was performed, analyzing clinical characteristics of patients, the presence of concomitant mucocutaneous inflammatory manifestations, associated systemic diseases, treatments performed, as well as the histopathological characteristics of oral ulcerations. No predilection for sex was found; in 42.4% of patients the onset of symptoms occurred between 20 and 39 years of age. Major aphthous ulcerations were the clinical type more often observed. There was a high number of patients with extraoral lesions, as well as with concomitant inflammatory manifestations (erythema nodosum, folliculitis, uveitis or arthritis) with associated systemic diseases (especially Behçet's disease, inflammatory bowel disease, transplant patients and HIV-disease). Systemic treatment for aphthous disease was used in most patients. Histopathological findings on the epithelium included ulceration and fibrinous exudate. Findings on the lamina propria included polymorphonuclear and/or lymphomononuclear inflammatory infiltrates, interstitial edema, in addition to vascular changes such as vasodilatation, endotelial edema and vascular congestion.

**Descriptors:** Apthae/epidemiology; Stomatitis aphthosis; Oral ulcers; Thalidomide; Colchicine; Dapsone; Behçet's diseases.



# 1 INTRODUÇÃO

---

---

## 1 INTRODUÇÃO

Afta ou estomatite aftosa recorrente (EAR), como chamada por muitos autores, é uma doença mucocutânea caracterizada por ulcerações, únicas ou múltiplas, dolorosas (Buño *et al.*, 1998), redondas ou ovais, de tamanho variável e com tendência a recorrência (Schemel-Suárez, 2015). Estima-se que cerca de 20% das pessoas tenham ao menos um episódio de ulceração aftosa ao longo da vida (Natah *et al.*, 2004), sendo considerada a doença mais comum da mucosa oral (Ślebioda *et al.*, 2013; Edgar *et al.*, 2017).

O termo afta tem origem na palavra grega “aphtha” e significa ulceração (Preeti *et al.*, 2011). Foi mencionado pela primeira vez por Hipócrates (460 - 370 a.C.), que usou o termo “*aphtha*” para descrever distúrbios da boca (Ship *et al.*, 2000; Chavan *et al.*, 2012). Nessa ocasião foi utilizado para se referir à dor presente nas lesões (Edgar *et al.*, 2017).

A primeira descrição clínica válida de estomatite aftosa recorrente ocorreu em 1888 por von Mikulicz e Kummel (Ship, 1996), que se referiram pela primeira vez à natureza crônica da doença (Francis, 1970). Depois disso, muitas publicações sugeriram uma variedade de outras denominações (Francis, 1970).

Atualmente, há várias nomenclaturas utilizadas pelos autores para se referir à afta, sem existir uma definição e uma distinção clara na literatura sobre os vários termos relacionados.

Apesar de muitos autores considerarem os termos “afta” e “EAR” como sinônimos (Zunt, 2003; Jurge *et al.*, 2006), alguns fazem distinção entre eles, diferenciando a lesão clínica (ulceração aftosa) da doença (afta). Outros consideram “afta” a lesão clínica, e denominam “EAR” o quadro caracterizado por aftas orais recorrentes (Chams-Davatchi *et al.*, 2003).

Há ainda autores que reservam o termo “EAR” para os casos em que as aftas além de estarem confinadas à boca e serem recorrentes, iniciam-se

na infância e não estão associadas a doenças sistêmicas. Para esses autores, quando não estão presentes todas as características clínicas típicas ou não possuem início na infância ou ocorrem em um contexto de distúrbios sistêmicos (como, por exemplo, doença de Behçet, doença inflamatória intestinal, síndromes de imunodeficiência, entre outras), denominam o quadro como “úlceras aftosas” (Scully, 2006; Chattopadhyay, 2011).

Há também divergências em relação ao significado de outros vários termos relacionados. Determinados autores consideram como sinônimo de afta e/ou EAR: “úlceras aftosas recorrentes” (Donatsky; Bendixen, 1972; Messadi; Younai, 2010; Cui *et al.*, 2016), “úlceras aftosas” (Bilodeau; Lalla, 2000; Rogers, 2003 A), “úlceras orais recorrentes” (Rogers, 2003 A; Cui *et al.*, 2016), “ulceração aftosa” (Vucicevic Boras; Savage, 2007), “ulceração aftosa recorrente” (Donatsky *et al.*, 1977; Ship, 1996), “ulceração oral recorrente” (Donatsky; Bendixen, 1972), “estomatite ulcerativa recorrente”, “estomatite aftosa” (Francis, 1970), “estomatite aftosa recorrente idiopática” (Chams-Davatchi *et al.*, 2003), “estomatite aftóide recidivante” (Miziara *et al.*, 2005), “afta oral recorrente”, “aftose” (Rogers, 2003 A), “afta de Mikulicz recorrente” (Donatsky; Bendixen, 1972), “afta de Mikulicz”, “afta de Touraine” e “afta recidivante” (Francis, 1970).

O termo “aftose complexa”, que é utilizado para se referir a uma manifestação extrema de afta (McCarty *et al.*, 2003), também apresenta divergências em relação ao seu significado. Esse termo foi introduzido por Jorizzo *et al.* (1985), com a seguinte definição: ulcerações aftosas orais e genitais recorrentes ou aftas orais múltiplas (três ou mais) quase constantes, na ausência de manifestação sistêmica de doença de Behçet (McCarty *et al.*, 2003; Bulur; Onder, 2017).

No entanto, outros autores consideram “afta complexa” quando há um quadro persistente e crônico, com episódios frequentes de ulcerações aftosas, que pode estar associado a doenças sistêmicas incluindo a doença de Behçet (Rogers, 2003 A).

Ao mesmo tempo, autores como Zunt (2003) e Cui *et al.* (2016) não fazem distinção entre os termos “afta simples” e “afta complexa”.

Além da divergência na literatura e entre os profissionais de saúde, a população de um modo geral costuma usar a palavra “afta” para se referir a qualquer úlcera ou ferida não definida na cavidade oral (Femiano *et al.*, 2007).

Essa variedade de denominações e o conflito nas suas definições, infelizmente, resultam em dificuldade para diferenciar uma variedade de doenças ulcerativas (Francis, 1970) e causam confusão no entendimento da doença.

Nesse trabalho, consideramos o termo “ulceração aftosa” para descrever a lesão clínica, caracterizada por úlceras arredondadas ou ovais, circunscritas, com halo eritematoso ao redor e fundo amarelado, que se localizam mais frequentemente na mucosa oral, mas que também podem ocorrer em outras mucosas e até mesmo na pele. Reservamos o termo “afta” para a doença inflamatória e crônica, onde a principal manifestação clínica são as ulcerações aftosas que se resolvem espontaneamente e recorrem, associada ou não com outras manifestações extracutâneas ou doenças sistêmicas conhecidas.

Apesar da alta frequência e prevalência da afta na população, há pouco conhecimento em relação as suas causas e aos processos sistêmicos associados. Ainda, a maioria das publicações têm focado quase que exclusivamente nas manifestações orais da enfermidade, não considerando o seu caráter sistêmico, o que torna relevante haver estudos mais abrangentes sobre o tema.

## **2 OBJETIVOS**

---

---

## 2 OBJETIVOS

- 1- Avaliar os doentes com diagnóstico de afta que foram atendidos no Ambulatório de Estomatologia da Divisão de Dermatologia no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), no período de 01 de janeiro de 2003 a 31 de dezembro de 2017, identificando o seu perfil epidemiológico, além da idade no início das lesões;
- 2- Avaliar as características clínicas das ulcerações aftosas, como local de acometimento, classificação e presença de lesões aftosas em outras localizações, além da presença de manifestações inflamatórias concomitantes;
- 3- Avaliar a presença das doenças sistêmicas associadas à afta;
- 4- Avaliar os tratamentos efetuados e
- 5- Analisar as características histopatológicas das ulcerações aftosas orais biopsiadas.

## **3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

---

---

### 3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

As lesões mucosas da afta apresentam-se mais frequentemente como pequenas ulcerações dolorosas, recorrentes, arredondadas ou ovais, com bordas circunscritas, halo eritematoso e fundo amarelado ou acinzentado (Jurge *et al.*, 2006; Vaillant; Samimi, 2016). As ulcerações aftosas localizam-se mais frequentemente na mucosa oral. No entanto, pode acometer outras localizações como a mucosa genital e, mais raramente, a pele (Scully; Porter, 2008).

A afta é uma doença ulcerativa, inflamatória e crônica (Shi *et al.*, 2015). Caracteriza-se por episódios intermitentes de ulcerações aftosas dolorosas que se resolvem espontaneamente e recorrem (Letsinger *et al.*, 2005). As lesões tipicamente iniciam-se na infância ou adolescência (Jurge *et al.*, 2006). Alguns autores consideram ser um diagnóstico de exclusão, por isso, outras doenças e condições que cursam com lesões ulcerativas devem ser excluídas antes de ser realizado o diagnóstico de afta (Edgar *et al.*, 2017).

A maioria dos indivíduos com afta têm doença leve, com pequeno número de lesões, poucos episódios por ano e bom prognóstico para remissão espontânea. No entanto, alguns doentes apresentam a forma grave, com episódios frequentes, grande quantidade de lesões, associadas a dor importante, podendo ser incapacitantes (Cui *et al.*, 2016).

A afta acomete homens e mulheres, de todas as idades, etnias e regiões geográficas. Estima-se que pelo menos um em cada cinco indivíduos tenham um episódio ou mais de ulceração aftosa ao longo da vida (Natah *et al.*, 2004).

A doença ocorre no mundo todo (Scully; Porter, 2008), sendo considerada a doença mais comum da mucosa oral (Ślebioda *et al.*, 2013; Edgar *et al.*, 2017). No entanto, dados relacionados a incidência podem



estar superestimados por imprecisão diagnóstica. Muitas outras condições que se apresentam com ulceração mucosas (como úlceras traumáticas e decorrentes de outras causas) e até mesmo lesões vesiculosas e bolhosas, que cursam com erosões orais, podem ser confundidas com ulcerações aftosas (Vaillant; Samimi, 2016), especialmente se não avaliadas por um especialista.

Sabe-se que a causa da afta é multifatorial, porém não é completamente compreendida (Aminabadi, 2008). Consideram-se estar envolvidos processos locais, sistêmicos, imunológicos, genéticos, entre outros.

Tipicamente acomete indivíduos saudáveis, mas pode ter associação com doenças sistêmicas (Baccaglioni *et al.*, 2011), entre elas imunossupressão pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), doença celíaca (Zunt, 2003), doença de Behçet, doença inflamatória intestinal, síndrome PFAPA (*periodic fever, adenitis, pharyngitis, aphthous stomatitis*), síndrome MAGIC (*mouth and genital ulcers with inflamed cartilage*), neutropenia cíclica, entre outras (Lehman; Rogers, 2016).

### 3.1 APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Como pródromo, é característico ocorrer uma sensação de queimação, dor, parestesia ou hiperestesia no local onde a ulceração aftosa irá se desenvolver. Esses sintomas se iniciam 2 a 48 horas antes de qualquer alteração clínica (Stanley, 1972; Akintoye; Greenberg, 2014).

Após essa fase, há um estágio pré-ulcerativo (com duração de 18 horas a 3 dias), o qual se apresenta clinicamente como uma mácula ou pápula eritematosa que desenvolve gradualmente uma membrana superficial e um halo eritematoso. Como sintoma os doentes têm dor local de intensidade variável (Stanley, 1972).

Depois disso, ocorre a fase ulcerativa, que é caracterizada por uma ulceração superficial, causada pela presença de necrose na região central da lesão (Stanley, 1972).

As úlceras são arredondadas ou ovaladas, recoberta por uma pseudomembrana branco amarelada e apresentam um halo periférico eritematoso (Cui *et al.*, 2016). Especialmente quando são mais duradouras, podem ser recobertas por uma membrana acinzentada. Inicialmente, as ulcerações aftosas são pequenas e superficiais, mas podem aumentar de tamanho e até mesmo coalescer (Messadi; Younai, 2010).

Clinicamente, as ulcerações aftosas classificam-se em afta menor (*aphta minor*), afta maior (*aphta major*) e afta herpetiforme (*aphta herpetiformis*) (ver item 3.2) (Figuras 1, 2, 3).

O local mais frequentemente acometido é a mucosa oral, porém podem envolver também outras mucosas, como mucosa faríngea, conjuntival (Schemel-Suárez, 2015), genital e anorretal e, mais raramente, a pele (Scully; Porter, 2008; Rzepecki *et al.*, 2018).

Na mucosa oral, localizam-se principalmente na mucosa não queratinizada, como a mucosa bucal e labial, a região lateral e ventral da língua, o palato mole, a orofaringe e o assoalho da boca (Letsinger *et al.*, 2005; Shi *et al.*, 2015). É incomum o acometimento do epitélio queratinizado, como o palato duro, o dorso da língua e a gengiva (Akintoye; Greenberg, 2014).

A pele e a mucosa na região genital e perianal são locais que também podem ser acometimentos (Guimarães *et al.*, 2019). No genital feminino, as ulcerações aftosas têm predileção pelos pequenos lábios e pelo vestíbulo, mas também podem acometer os grandes lábios (Huppert *et al.*, 2006; Mauskar *et al.*, 2020). Frequentemente, cursam com edema das estruturas vulvares (Stewart, 2017) (Figura 4). Ulcerações aftosas no genital masculino são menos frequentes do que no genital feminino, mas também podem ocorrer (Chapel, 1979), incluindo região escrotal e raiz das coxas (Figuras 5 e 6).

Ulcerações aftosas na região perianal (Figura 7) podem ser de difícil diagnóstico, especialmente, quando não há acometimento oral. Nesses casos, deve ser realizado diagnóstico diferencial com diversas doenças (Guimarães *et al.*, 2019).

Nas lesões de afta pode ocorrer o fenômeno de patergia, sendo proposto que o trauma é um possível gatilho para o desenvolvimento das lesões (Aminabadi, 2008) (Figuras 8 e 9). Foi sugerido haver uma resposta imunológica sustentada, decorrente da implantação traumática de células epidérmicas na derme, além de ocorrer uma memória imunológica, que torna o local mais suscetível ao desenvolvimento das ulcerações aftosas (Aminabadi, 2008).

As lesões são autolimitadas e, na maioria dos casos, duram 1 a 2 semanas (Cui *et al.*, 2016). Ao longo do tempo, elas evoluem para o estágio de cura (Stanley, 1972), com diminuição dos sintomas e cicatrização progressiva (Vucicevic Boras; Savage, 2007).

Na maioria das vezes, as lesões não deixam cicatrizes (Stanley, 1972). No entanto, algumas ulcerações podem ser mais profundas, persistentes e ter duração mais prolongada (semanas ou meses) (Takaji *et al.*, 2015). Nesses casos, podem cursar com cicatrizes após a cura (Stanley, 1972).

As ulcerações aftosas são bastante dolorosas (Cui *et al.*, 2016), sendo que, muitas vezes, há desproporção entre o tamanho das lesões e a intensidade da dor (Bilodeau; Lalla, 2000). Isso ocorre pela necrose epitelial que ultrapassa a membrana basal, expondo às terminações nervosas (Schemel-Suárez, 2015).

Devido à dor, as lesões orais podem interferir na alimentação, prejudicando a ingestão de alimentos sólidos e líquidos (Letsinger *et al.*, 2005; Dhopte *et al.*, 2018). Também podem dificultar a fala e a comunicação (Letsinger *et al.*, 2005; Schemel-Suárez, 2015).

Além disso, a afta pode causar problemas nas relações interpessoais, na autoestima e interferir na qualidade de vida dos doentes (Dhopte *et al.*, 2018).

Tabolli *et al.* (2009) observam que condições que afetam a mucosa oral, de uma maneira geral, influenciam muito na qualidade de vida. Isso acontece especialmente nos doentes com afta, pois estes têm uma maior prevalência de alterações psicológicas quando comparado aos indivíduos com outras afecções na mucosa oral.

Linfonodomegalia pode fazer parte do quadro de afta. Linfonodos submandibulares, cervicais profundo e parotídeos podem ser palpáveis e dolorosos, dependendo da gravidade e do número de lesões (Vucicevic Boras; Savage, 2007).

O quadro de afta, por se tratar de um processo sistêmico e ser um fenômeno reacional mucoso-cutâneo, pode vir acompanhado de outros fenômenos reacionais, como mal-estar, febre, artralgia ou artrite, eritema nodoso, pústulas cutâneas (Figura 10) e uveíte (Lourenço *et al.*, 2010).



**Figura 1 -** Afta menor- ulcerações pequenas com halo eritematoso intenso



**Figura 2 -** Afta maior



**Figura 3 - Afta herpetiforme**



**Figura 4 - Afta genital - superfície necrótica**



**Figura 5 - Afta maior no genital - lesão única**



**Figura 6 - Afta herpetiforme no genital masculino e na coxa**



**Figura 7 -** Ulcerações aftosas perianais



**Figura 8 -** Patergia - ulceração aftosa desencadeada pela prótese dentária





**Figura 9** - Patergia - ulceração aftosa em área de mordedura



**Figura 10** - Pústulas cutâneas estéreis que apareceram na vigência de surto de afta

### 3.2 CLASSIFICAÇÃO

Há 2 sistemas diferentes de classificação de afta. Um deles é baseado na morfologia e o outro é relacionado à gravidade do quadro clínico e a presença ou não de outros elementos (Lehman; Rogers, 2016).

Em relação à morfologia, as lesões podem ser classificadas em:

- afta menor (*aphtha minor*): caracteriza-se por uma ou poucas ulcerações pequenas (menor do que 10 mm de diâmetro), superficiais, esporádicas, autolimitadas (com duração média de 10 a 14 dias), que localizam-se na mucosa não queratinizada (Natah *et al.*, 2004) e curam sem deixar cicatrizes (Tarakji *et al.*, 2015; Lehman; Rogers, 2016). Frequentemente, ulcerações traumáticas são confundidas com esse quadro.

A recorrência é bastante variável, podendo ser quase constante e durar anos (Natah *et al.*, 2004). Essa forma clínica corresponde a cerca de 80 a 85% de todos os casos de aftas (Letsinger *et al.*, 2005; Tarakji *et al.*, 2015).

- afta maior (*aphtha major*, afta de Sutton): caracteriza-se por ulcerações maiores (maiores do que 1 cm) e mais profundas (Lehman; Rogers, 2016). Devido à sua maior profundidade, as lesões são intensamente dolorosa (Shashy; Ridley, 2000).

Além disso, demoram mais para cicatrizarem, podendo persistir por semanas ou meses (Tarakji *et al.*, 2015) e costumam evoluir com cicatrizes nas áreas afetadas (Lehman; Rogers, 2016). Em casos graves, processos cicatriciais recorrentes podem causar complicações, como limitar a abertura da boca (Chiang *et al.*, 2019). Essa forma ocorre em cerca de 10 a 15% dos doentes com formas recorrentes de afta (Tarakji *et al.*, 2015).

As lesões de afta maior, assim como as de afta menor, predominam na mucosa móvel. Mas na afta maior, elas podem estar localizadas nas regiões mais posteriores do palato mole, tonsilas e faringe (Letsinger *et al.*, 2005).

A presença de sintomas sistêmicos, como febre, mal-estar (Lehman; Rogers, 2016) e linfadenopatia (Vucicevic Boras; Savage, 2007), acompanhando as lesões mucosas são mais frequentes nessa forma clínica (Tarakji *et al.*, 2015).

Frequentemente, as lesões de afta maior decorrem do comprometimento de uma glândula salivar menor e, por isso, iniciam-se muitas vezes como pequenos nódulos submucosos que evoluem com ulceração (Natah *et al.*, 2004). Histologicamente, podem se apresentar como inflamação e necrose nas glândulas salivares e ao seu redor (Letsinger *et al.*, 2005). Por isso, ulcerações aftosas maiores foram descritas por Sutton em 1911 como “periadenite mucosa necrótica recorrente” (Shashy; Ridley, 2000).

- afta herpetiforme (*aphtha herpetiformis*): caracteriza-se por pequenas ulcerações superficiais em grande número, podendo variar entre 10 e 100 lesões, frequentemente agrupadas em qualquer parte da mucosa (Lehman; Rogers, 2016).

O termo “herpetiforme” é usado devido as suas características morfológicas (Shashy; Ridley, 2000), não havendo relação com os vírus herpes, que por definição não são encontrados nessas lesões (Letsinger *et al.*, 2005).

As lesões ocorrem em surtos de caráter subentrante e tipicamente curam dentro de 14 dias sem causar cicatrizes, mas seguidas de novos surtos. Essa forma de afta foi descrita pela primeira vez por Cooke em 1960 (Shashy; Ridley, 2000) e representa cerca de 5 a 10% dos casos (Tarakji *et al.*, 2015).

Em relação à gravidade, o quadro de afta pode ser classificado como “afta simples” ou “afta complexa” (Bruce; Rogers, 2003). Essa classificação também leva em conta a presença de lesões extraorais e de outros sinais e sintomas relacionados ao quadro reacional.

- afta simples: é caracterizada pelo aparecimento pouco frequente (menos de 7 episódios por ano) de ulcerações aftosas autolimitadas localizadas

na mucosa oral, que tendem a se resolver em 1 a 2 semanas (Lehman; Rogers, 2016). Além disso, não está associado a doenças sistêmicas (Femiano *et al.*, 2007).

Trata-se de uma apresentação bastante comum, que afeta cerca de 20 a 50% da população na adolescência (Rogers, 2003 A). No entanto, casos de ulcerações traumáticas ou mesmo de outra natureza são frequentemente considerados como afta simples, o que pode estar conferindo certo exagero a esses números.

- afta complexa: apresenta-se com uma frequência maior de episódios ou surtos subentrantes, contínuos ou persistentes (Lehman; Rogers, 2016). Podem estar presentes lesões extraorais (Femiano *et al.*, 2007), mal-estar, febre, artralgia, eritema nodoso. Além disso, há intensa dor local (Rogers, 2003 B). É uma forma incomum, crônica e que pode estar associada a doenças sistêmicas (Rogers, 2003 A).

Afta complexa pode ser subdividida de acordo com a presença ou ausência de doença sistêmica diagnosticável ou já diagnosticada, associada. É classificado como “afta complexa primária” os casos que possuem origem idiopática, onde não se identifica uma doença sistêmica. Enquanto os quadros de afta que estão associados a doenças sistêmicas são classificados como “afta complexa secundária” (Mc Carty; Jorizzo, 2003).

Nesse contexto, são consideradas afta complexa secundária os casos associados a infecções sistêmicas como *ulvulus vulvae acutum* ou úlcera de Lipschütz (possivelmente relacionada ao vírus Epstein-Barr) (Figura 11) ou ligadas a doenças sistêmicas, como doença inflamatória intestinal, enteropatia sensível ao glúten, doença de Behçet, infecção pelo vírus HIV, deficiência vitamínica, síndrome PFAPA (periodic fever, adenitis, pharyngitis, aphthous stomatitis), síndrome MAGIC (mouth and genital ulcers with inflamed cartilage), neutropenia cíclica e outras (Lehman; Rogers, 2016).

A maioria dos autores considera a doença de Behçet como uma doença sistêmica associada a afta complexa (secundária) (Rogers, 2003 A).

No entanto, autores como Jorizo *et al.* (1985) excluem, por definição, a doença de Behçet desse grupo (Mc Carty; Jorizo, 2003).

Assim, Jorizo *et al.* (1985) reservam o diagnóstico de “afta complexa” para doentes que apresentam aftas orais múltiplas (3 lesões ou mais) quase constantes ou aftas orais e genitais recorrentes na ausência de sinais e sintomas de doença de Behçet. Esses autores subdividem os casos de afta complexa em “afta complexa primária” quando não apresenta associação com doença sistêmica detectada e em “afta complexa secundária” quando há associação com doença sistêmica que não seja doença de Behçet (Mc Carty; Jorizo, 2003).

Lesões de afta em indivíduos que apresentam doença sistêmica subjacente são indistinguíveis clinicamente das ulcerações aftosas que ocorre nos indivíduos com afta ocasional, nos quais não é identificado doença sistêmica (Letsinger *et al.*, 2005); sendo assim, a afta trata-se de processo de características clínico-patológicas bem estabelecidas, mas de evolução variável, de acordo com a causa subjacente (Fernandes; Nico, 2018).



**Figura 11** - Afta maior genital - *ulcus vulvae acutum*, úlcera de Lipschütz

### 3.3 EPIDEMIOLOGIA

A afta é considerada a doença da mucosa oral mais comum (Edgar *et al.*, 2017), acometendo em média 5 a 25% da população (Belenguer-Guallar *et al.*, 2014). No entanto, os dados relacionados a prevalência são bastante variáveis, podendo variar de 0,9 a 78% em diferentes grupos examinados (Rivera, 2019). Essa grande variação ocorre porque a prevalência é influenciada pela população, grupo étnico e socioeconômico estudados, além dos critérios diagnósticos utilizados e pelos fatores ambientais presentes (Chavan *et al.*, 2012; Akintoye; Greenberg, 2014). Por exemplo, apresenta prevalência de 5% nos doentes hospitalizados e de 60% nos estudantes de medicina ou odontologia (Ship, 1996; Messadi; Younai, 2010).

Embil *et al.* (1975) realizam uma das maiores pesquisas em afta, com uma amostra de mais de 10.000 adultos jovens em 21 países. Encontram prevalência de pelo menos 2 episódios ao longo da vida em 38,7% dos homens e em 49,7% das mulheres, sendo que cerca de 25% dos indivíduos referem ao menos um episódio de afta no último ano.

A afta é responsável por 25% das úlceras orais recorrentes nos adultos e por 40% nas crianças (Edgar *et al.*, 2017). Cerca de 80% das pessoas têm pelo menos um episódio de úlcera aftosa oral antes dos 30 anos (Ranganath; Pai, 2016).

É possível ainda que a prevalência seja maior, pois este dado pode ser subestimado devido ao caráter recidivante da doença e, com isso, as lesões ativas podem não estar presentes no momento de estudos transversais (Kleinman *et al.*, 1991).

Além disso, com o aumento do número de indivíduos com imunossupressão por doenças sistêmicas e por tratamentos médicos, a prevalência dessa doença pode estar aumentando (Ship; Mitch, 1996).

Acomete indivíduo do sexo masculino e feminino, de todas as idades, etnias e regiões geográficas (Natah, 2004). Alguns autores referem uma

maior prevalência em indivíduos com nível socioeconômico mais alto (Shashy; Ridley, 2000; Belenguer-Guallar *et al.*, 2014).

Geralmente, o início da doença ocorre na adolescência ou no início da fase adulta (Letsinger *et al.*, 2005). É mais frequente em indivíduos de 10 a 40 anos (Belenguer-Guallar *et al.*, 2014), com pico de incidência entre 10 e 19 anos (Akintoye; Greenberg, 2014). Com o aumento da idade, além da afta ser menos frequente (Akintoye; Greenberg, 2014), torna-se também menos grave (Letsinger *et al.*, 2005; Albanidou-Farmaki *et al.*, 2008 B).

### 3.4 ETIOLOGIA

A causa da afta é considerada multifatorial e complexa (Aminabadi, 2008). Apesar de muitos trabalhos serem realizados com o intuito de estudar os fatores envolvidos, sua causa permanece desconhecida (Eguia-del Valle *et al.*, 2011). Além disso, tais trabalhos, frequentes na literatura odontológica, muitas vezes não levam em conta o caráter sistêmico da afecção, o que dificulta o entendimento da causa e dos mecanismos da doença.

A sucessão de eventos inflamatórios que culminam com a ulceração do epitélio também não é completamente conhecida (Aminabadi, 2008). Os estudos, de maneira geral, apontam pobres evidências e pouco entendimento sobre o assunto (Chattopadhyay; Chatterjee, 2007).

Vários fatores são avaliados como possíveis causas associadas ou como fatores desencadeantes dos surtos de afta. Entre eles, são citados fatores locais, sistêmicos, imunológicos, genéticos, alérgicos, nutricionais, microbianos (Chavan *et al.*, 2012), estresse psicossocial (Akintoye; Greenberg, 2014), hormonal (Eguia-del Valle *et al.*, 2011), entre outros. Porém, não há uma explicação definitiva para a patogênese da afta capaz de justificar a implicação de todos eles (Eguia-del Valle *et al.*, 2011).



A hipótese mais aceita na atualidade é de que alguns indivíduos possuem uma resposta imune alterada induzida por uma predisposição genética. Dessa maneira, esses indivíduos seriam mais suscetíveis a desenvolver as ulcerações aftosas em resposta a diferentes fatores estimuladores, como um agente local ou sistêmico (Alkhateeb *et al.*, 2013; Eguia-del Valle *et al.*, 2011).

### 3.4.1 Fatores imunológicos

Embora existam várias teorias propostas para o desenvolvimento das ulcerações aftosas, geralmente, é aceito que ocorra a participação de uma resposta autoimune contra o epitélio ou uma reação cruzada de antígenos, com a participação de mecanismos imunes celulares e humorais de antígenos da mucosa oral e das células epiteliais (Albanidou-Farmaki *et al.*, 2008 A).

Independentemente do gatilho inicial, que pode ser por estimulação antigênica endógena ou exógena dos queratinócitos da mucosa oral (Eguia-del Valle *et al.*, 2011), acredita-se que a regulação imunológica desempenha um papel importante na mediação dos danos nos tecidos e na manifestação clínica das ulcerações aftosas (Dudding *et al.*, 2019).

Algumas das reações imunomediadas que podem estar envolvidas na origem da afta são a citotoxicidade dos linfócitos T no epitélio oral, citotoxicidade celular mediada dependente de anticorpos e defeitos na subpopulação de linfócitos (Akintoye; Greenberg, 2014).

Lewkowicz *et al.* (2011) encontram nas ulcerações aftosas células que expressam perfil gênico característico do Th1. Além disso, foi relatado aumento da transcrição local de genes Th1 e da produção sistêmica de citocinas Th1 em doentes com afta (Najafi *et al.*, 2017). Dessa forma, sugere-se que a resposta imunológica do tipo Th1 desempenhe um papel importante no desenvolvimento da afta (Eguia-del Valle *et al.*, 2011; Najafi *et al.*, 2016).

A resposta imunológica Th1 aumenta a secreção de interleucinas-2 (IL-2) e interferon gama (IFN- $\gamma$ ), que são consideradas citocinas pró-inflamatórias. Essas citocinas, por sua vez, estão aumentadas nos indivíduos com afta (Albanidou-Farmaki *et al.*, 2007; Chavan *et al.*, 2012; Najafi *et al.*, 2017).

Natah *et al.* (2000) estudam o envolvimento do fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), que também é uma citocina pró-inflamatória, nas ulcerações aftosas. Esses autores acreditam que essa citocina também possa estar associada ao desenvolvimento dessas lesões. Para corroborar essa hipótese, Eguia-del Valle *et al.* (2011) encontram níveis aumentados de TNF-alfa salivar em doentes com lesões ativas de afta.

Apesar de não ser conhecido o papel exato do fator de necrose tumoral (TNF) no desenvolvimento da afta, acredita-se que essa citocina realmente participe da formação das lesões pelos seus altos índices detectados nos primeiros estágios das ulcerações orais e, também, pela eficácia de algumas medicações com ação anti-TNF (como talidomida e pentoxifilina) no tratamento da afta (Eguia-del Valle *et al.*, 2011).

Nos indivíduos com afta, além do aumento de citocinas pró-inflamatórias, há redução dos níveis de interleucina-10 (IL-10), que é considerada uma citocina anti-inflamatória (Buño *et al.*, 1998; Subramanyam, 2011).

Acredita-se que essa alteração do equilíbrio entre citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias na mucosa oral de doentes com afta esteja relacionado no desenvolvimento das ulcerações aftosas (Natah *et al.*, 2000).

### **3.4.2 Fatores genéticos**

Acredita-se que uma predisposição genética esteja envolvida no desenvolvimento da afta, uma vez que, aproximadamente, 30 a 40% desses doentes têm história familiar dessa doença (Bilodeau; Lalla, 2000; Scully; Porter, 2008). Ślebioda e Doracka-Bobkowska (2019), por exemplo,

encontram na população polonesa história familiar presente em 48,7% dos doentes com afta.

Ship (1972) sugere que indivíduos em que ambos os pais têm afta apresentam probabilidade superior a 90% de desenvolver a doença, enquanto descendentes de pais sem afta apresentam apenas 20% de chance de ter a doença.

Além disso, os indivíduos que apresentam história familiar podem desenvolver lesões mais cedo e com maior gravidade em relação aos indivíduos que não possuem história familiar (Porter *et al.*, 1998; Natah *et al.*, 2004).

Através da observação de famílias com afta, Ship (1965) propõe fortemente a hipótese de influência genética. Miller *et al.* (1977), apesar de não estabelecerem um modo de herança específico, sugerem a possibilidade de herança multigênica, além das interferências ambientais.

O provável envolvimento de um componente autoimune também corrobora com a teoria de que a suscetibilidade para desenvolvimento das ulcerações aftosas possa ser geneticamente determinada (Albanidou-Farmaki *et al.*, 2008 A). Dessa forma, estudos de associação genética investigaram variações na região de genes que codificam citocinas chaves para o desenvolvimento da afta, com resultados variados (Dudding *et al.*, 2019).

Um polimorfismo da molécula de adesão celular E-selectina é encontrado com maior frequência em doentes com afta em comparação com indivíduos controles. Isso poderia afetar a susceptibilidade para o acúmulo de leucócitos e a invasão no epitélio nesses doentes (Bilodeau; Lalla, 2000; Alkhateeb *et al.*, 2013).

Também é encontrado um aumento significativo no polimorfismo do receptor Toll-like 4 (componente essencial da imunidade inata e resposta imune celular) nos indivíduos com afta (Bilodeau; Lalla, 2000; Karasneh *et al.*, 2015).

O principal complexo de histocompatibilidade humana é conhecido por contribuir para a suscetibilidade genética em uma variedade de doenças.

Vários estudos de diferentes países mostram uma correlação genética da afta com antígenos leucocitários humanos (HLA), que estariam envolvidos como fatores de susceptibilidade ou como fatores de proteção para o desenvolvimento da afta (Albanidou-Farmaki *et al.*, 2008 A). No entanto, os resultados dessas pesquisas são controversos (Albanidou-Farmaki *et al.*, 2008 A) e não são conclusivos, além de variarem de acordo com a população estudada (Wilhelmsen *et al.*, 2009).

Alguns HLAs que são identificados em indivíduos com afta são: HLA-A2, HLA-A33, HLA-B5, HLA-B12, HLA-B35, HLA-B44, HLA-B51, HLA-B52, HLA-B81, HLA-DR2, HLA-DR5, HLA-DR7 e HLA-DQ (Chavan *et al.*, 2012; Najafi *et al.*, 2016). Outras pesquisas observam uma menor incidência de HLA-B5 (Najafi *et al.*, 2016) e HLA-DR4 nos doentes com afta quando comparado a população saudável (Porter *et al.*, 1998; Najafi *et al.*, 2016).

Najafi *et al.* (2016) estudam os HLA-DRB e HLA-DQB em indivíduos iranianos com afta e sugerem que vários desses alelos e haplótipos são fatores de susceptibilidade para o desenvolvimento de afta nessa população.

Shohat-Zabarski *et al.* (1992) estudam o perfil de tipagem de HLA em indivíduos israelitas e encontram uma frequência maior de HLA-B51 e o HLA-Cw7 em indivíduos com afta, quando comparado a controles. Enquanto Jaber *et al.* (2001) relatam associação de antígenos HLA-B52 e HLA-B44 e afta em adolescentes árabes israelenses.

Gallina *et al.* (1985) observam uma frequência significativamente maior de antígenos HLA-DR7 e uma frequência consideravelmente menor de antígenos B5 em indivíduos sicilianos com afta em relação a controles da mesma população.

Na população brasileira, Wilhelmsen *et al.* (2009) observam maior frequência de HLA-A33, HLA-B35 e HLA-B81 nos doentes com afta. Em relação aos subtipos, sugerem que os HLA-A33 e HLA-B35 podem estar

associados com os casos de afta menor. Em relação a afta maior não encontraram nenhuma frequência de HLA estatisticamente significativa.

Assim como ocorre na afta, algumas pesquisas também encontram alta frequência de HLA-B51 nos indivíduos com doença de Behçet. Esse é um dos motivos pelos quais certos autores sugerem que doentes com afta podem desenvolver no futuro a doença de Behçet completa e consideram que as ulcerações aftosas sejam uma manifestação inicial do quadro (Shohat-Zabarski *et al.*, 1992; Jaber *et al.*, 2001).

Por outro lado, Pekiner *et al.* (2013) não encontra diferença na frequência de HLA-B51 entre indivíduos com doença de Behçet, indivíduos com afta e pessoas saudáveis na população turca e, por tanto, esse estudo não encontra evidência de que a doença de Behçet e a afta sejam doenças do mesmo espectro.

### 3.4.3 Fatores locais

Traumatismos locais são frequentes indutores de lesões de aftas em indivíduos susceptíveis (Chavan *et al.*, 2012), sejam eles físicos ou químicos (Vucicevic Boras; Savage, 2007).

Vucicevic Boras e Savage (2007) fazem uma comparação da evolução de um trauma na mucosa oral em doentes com afta e em indivíduos saudáveis. Sugerem que os indivíduos que têm predisposição a desenvolver afta apresentam uma cascata de eventos tecidual e sistêmico, com um nível de reatividade local maior, evoluindo para uma ulceração aftosa típica, regular, com duração prolongada. Diferentemente do que ocorre nos indivíduos saudáveis, cuja reação tecidual ao serem expostos a um trauma visa minimizar a resposta inflamatória e ativar o processo de cicatrização e, por tanto, apresentam uma ulceração irregular com poucos sinais inflamatórios e de curta duração.

Geralmente, as ulcerações aftosas localizam-se na mucosa oral não queratinizada (área menos protegida) e raramente acometem a mucosa

queratinizada (região mais protegida). Subramanyam (2011) propõe que isso ocorra devido à maior probabilidade de ocorrer estimulação antigênica na mucosa não queratinizada quando comparada a queratinizada. Além disso, sugere que o aumento da queratinização possa atuar como uma barreira física e química contra pequenos traumas ou agentes microbianos na mucosa oral (Subramanyam, 2011).

Como a queratinização da mucosa oral é maior em fumantes, isso também poderia explicar porque as ulcerações aftosas são menos frequentes nessa população (Scully; Porter, 1989; Subramanyam, 2011). Acredita-se que a queratinização induzida pela irritação da fumaça proteja a mucosa.

Tüzün *et al.* (2000) realizam uma pesquisa para avaliar associação entre afta e tabagismo. No estudo, observam que somente 9% dos doentes com afta são tabagistas ativos, enquanto 25% dos indivíduos do grupo controle (indivíduos saudáveis) são tabagistas ativos. Isso mostra uma associação negativa entre afta e tabagismo, provavelmente, pelo tabagismo estimular a queratinização da mucosa.

#### **3.4.4 Doenças sistêmicas**

Ulcerações aftosas podem fazer parte do quadro da síndrome de Behçet; doença inflamatória intestinal; doença celíaca; neutropenia cíclica (Akintoye; Greenberg, 2014), neutropenia familiar benigna, síndrome MAGIC (Porter *et al.*, 1998); síndromes de febres periódicas, como síndrome de febre periódica, estomatite aftosa, faringite e adenite cervical (PFAPA) (Takeuchi *et al.*, 2019); síndrome de Sweet (Scully; Porter, 1989; Femiano *et al.*, 2007) e também de algumas imunodeficiências primárias e secundárias (Porter *et al.*, 1998), incluindo infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) (Scully; Porter, 1989), especialmente nos casos de síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) com contagem baixa de células CD4 (Akintoye; Greenberg, 2014).

Além disso, são descritos casos de úlceras aftosas nos receptores de transplante, especialmente, nos indivíduos em uso de sirolimo e everolimo (Campistol *et al.*, 2010; Sasaoka *et al.*, 2010; Chinnock *et al.*, 2011; Hymes; Warshaw, 2011).

Nos casos de afta associado a doenças sistêmicas, frequentemente, as ulcerações aftosas ocorrem nos episódios de exacerbação inflamatória dessas doenças.

#### 3.4.4.1 Doença de Behçet

Doença de Behçet (DB) é uma doença inflamatória sistêmica, crônica, caracterizada por períodos de exacerbação e remissão (Alpsoy *et al.*, 2007). Trata-se de uma vasculite multissistêmica que envolve a pele, as mucosas, os olhos, as articulações e os sistemas nervoso, cardiovascular, gastrointestinal (Akdeniz *et al.*, 2019), urogenital, vascular e pulmonar (Alpsoy *et al.*, 2007).

Em relação as alterações dermatológicas, pode estar presente ulcerações aftosas orais e genitais, eritema nodoso, lesões papulopustulosas (Mat *et al.*, 2014), além de lesões de vasculite cutânea e teste de patergia positivo (Alpsoy *et al.*, 2007).

Manifestações que envolvem outros órgãos e sistemas incluem uveíte, epididimite, sintomas neurológicos e alterações relacionadas ao envolvimento de vasos de todos os calibres, articulações e sistema gastrointestinal (Mat *et al.*, 2014).

O diagnóstico da doença de Behçet é baseado em critérios clínicos, pois não há achados laboratoriais patognomônicos (Mangelsdorf *et al.*, 1996). De acordo com os critérios de grupos de estudo internacionais, não é possível determinar o diagnóstico na ausência de ulcerações aftosas orais (Gürler *et al.*, 1997). Nesse sentido, lesões de afta estão virtualmente presentes em todos os casos de DB (Krause *et al.*, 1999).

Frequentemente, a manifestação clínica inicial da doença de Behçet são as ulcerações aftosas (Bang *et al.*, 1995; Alpsoy *et al.*, 2007). Gürler *et al.* (1997) observam que 86,5% dos doentes têm essas lesões como apresentação inicial da doença de Behçet.

As lesões de afta podem ser a única manifestação clínica, em média por 6 a 7 anos, antes de outra manifestação aparente (Letsinger *et al.*, 2005). Esse intervalo de tempo, no entanto, é bastante variável. Bang *et al.* (1995), por exemplo, encontram um intervalo de tempo de 1 a 21 anos entre o aparecimento de ulcerações aftosas e o desenvolvimento de outras alterações na doença de Behçet.

Alguns autores consideram que a frequência de afta maior, quando comparado aos outros tipos morfológicos de afta, é superior nos indivíduos com DB (Krause *et al.*, 1999). Além disso, referem que esses doentes apresentam mais episódios ao longo do ano e maior tempo de duração das lesões. No estudo de Krause *et al.* (1999) foi observado um curso mais grave e prolongado de ulcerações aftosas orais na DB quando comparado aos indivíduos com afta idiopática.

Outros autores referem que não há diferença clínica entre as lesões de afta nos indivíduos com diagnóstico de DB (ou que irão desenvolver essa doença) e os indivíduos com afta que não possuem essa comorbidade (Bang *et al.*, 1995).

Diante disso, e considerando que as ulcerações aftosas são uma apresentação comum em muitos distúrbios sistêmicos, quando essas lesões se apresentam como única manifestação clínica não é possível prever se o indivíduo desenvolverá ou não a doença de Behçet (Bang *et al.*, 1995).

Na prática, o exame clínico cuidadoso por médicos treinados para reconhecer sintomas menores, exames laboratoriais adicionais e seguimento regular são necessários para um diagnóstico adequado ao longo do tempo (Bang *et al.*, 1995). Assim, alguns autores, como Alpsoy *et al.* (2007), sugerem que indivíduos com ulcerações aftosas orais e/ou genitais devem ser avaliados com cautela e acompanhados.



#### 3.4.4.2 Doença inflamatória intestinal

O termo “doença inflamatória intestinal” (DII) envolve a doença de Crohn (DC) e a retocolite ulcerativa (RCU). Trata-se de doenças inflamatórias sistêmicas e, portanto, além das alterações intestinais, também pode se manifestar com sinais e sintomas extra-intestinais (Yang *et al.*, 2018).

A afta é uma doença reativa que pode estar associada a DII (Thrash *et al.*, 2013), sendo que as ulcerações aftosas podem anteceder ou coexistir com o quadro intestinal. No entanto, na maioria dos casos, a doença intestinal precede o aparecimento de lesões orais em meses ou anos (Lourenço *et al.*, 2010). Elas também podem servir como um marcador de atividade de doença intestinal nessas doenças.

Indivíduos com DII, além de ulcerações aftosas, podem apresentar também eritema nodoso, lesões papulopustulosas, lesões de vasculite e doença ocular inflamatória, como irite e uveíte. Diante desse quadro, a distinção entre doença de Behçet e DII, em algumas situações, pode ser difícil (Rogers, 1997).

Lesões mucosas e cutâneas na doença de Crohn ocorrem em 44% dos casos e são as manifestações mais comuns após as alterações do trato gastrointestinal. Elas podem ser classificadas como: 1) lesões específicas de DC, quando histologicamente há inflamação granulomatosa indistinguível das lesões gastrointestinais; 2) lesões reativas, como eritema nodoso e aftas; 3) lesões associadas, quando se desenvolvem em decorrência a doença ou seu manejo (como deficiência nutricional e efeitos adversos dos tratamentos) (Lourenço *et al.*, 2010; Stewart, 2017).

#### 3.4.4.3 Doença celíaca

A doença celíaca (DCe) ou enteropatia sensível ao glúten, apesar de primariamente acometer o intestino delgado, é uma doença crônica multissistêmica. Trata-se de uma condição imunomediada, precipitada pela

exposição ao glúten da dieta nos indivíduos geneticamente susceptíveis (Rashid *et al.*, 2011; Bijelić *et al.*, 2019).

O quadro clínico clássico da doença celíaca é a presença de sintomas gastrointestinais, mas há manifestações atípicas com um amplo espectro de alterações não gastrointestinais (Bijelić *et al.*, 2019). Afta é reconhecida há anos como um desses sinais (Rodrigo *et al.*, 2018). Está presente em 26 a 33% dos indivíduos com DCE (Bucci *et al.*, 2006; Procaccini *et al.*, 2007), sendo a única manifestação presente em 5% dos casos (Tursi *et al.*, 2001). Algumas vezes, as ulcerações aftosas são o sinal inicial da doença, surgindo antes de outras manifestações (Shakeri *et al.*, 2009).

Muitos autores encontram uma frequência maior de DCE nos indivíduos com afta quando comparado a população em geral (Rodrigo *et al.*, 2018). Ferguson *et al.* (1980), por exemplo, observam que 4% dos indivíduos estudados com afta têm doença celíaca. Esse dado é semelhante ao que é encontrado por Wray *et al.* (1975). Shakeri *et al.* (2009), por sua vez, observam uma prevalência de 2,83% de DCE nos indivíduos com afta. Apesar de ser um número menos expressivo em relação aos autores anteriores, ainda assim, é maior do que a prevalência esperada dessa doença na população geral, que varia entre 0,3 e 1,3% (Hill *et al.*, 2005; Elli *et al.*, 2015).

#### 3.4.4.4 Neutropenia cíclica

A neutropenia cíclica é uma doença hematológica rara, caracterizada por diminuição periódica do número de neutrófilos no sangue, episódios recorrentes de ulcerações aftosas orais, febre, mal-estar e infecções de pele, com periodicidade em torno de 21 dias (Ródenas *et al.*, 1992).

Durante o período de neutropenia, também pode estar presente adenopatia cervical, cefaleia, artralgia e doenças infecciosas, como otite média, abscesso, pneumonia, peritonite e septicemia (Ródenas *et al.*, 1992; Chen *et al.*, 2013). Apesar disso, na maioria das vezes, a evolução dessa

doença é benigna quando comparada a outras condições que cursam com níveis equivalentes de neutrófilos (Wright *et al.*, 1981).

Indivíduos que apresentam ulcerações aftosas periódicas, aproximadamente, a cada 3 semanas, podem levar a suspeita de neutropenia cíclica (Ródenas *et al.*, 1992). Especialmente, quando o quadro é acompanhado de infecções recorrentes e oscilação na contagem de neutrófilos em intervalo periódico típico (Chen *et al.*, 2013).

#### 3.4.4.5 Neutropenia familiar benigna

A neutropenia familiar benigna é uma doença autossômica dominante que ocorre mais comumente em afro-descendentes e judeus iemenitas. É caracterizada por neutropenia sem a presença de anemia ou trombocitopenia (Porter *et al.*, 1994).

O quadro clínico é variável de acordo com o número de neutrófilos, podendo não manifestar sintomas até apresentar infecções graves, principalmente cutâneas e respiratórias (Porter *et al.*, 1994).

As manifestações orais dessa doença são pouco detalhadas, mas há relatos sobre a presença de ulcerações aftosas orais e aumento da susceptibilidade à gengivite e periodontite, sendo que essas podem ser as únicas manifestações da doença (Porter *et al.*, 1994).

Embora, as infecções se apresentem, na maioria dos doentes, em episódios intermitentes, as ulcerações aftosas podem ser persistentes (Porter *et al.*, 1994).

#### 3.4.4.6 Síndrome MAGIC

O termo síndrome MAGIC (*mouth and genital ulcer with inflamed cartilage*) é utilizado para descrever indivíduos que apresentam achados clínicos sobrepostos de doença de Behçet e de policondrite recidivante

(Orme, *et al.*, 1990). Trata-se de uma doença rara, com poucos casos relatados na literatura (Ng *et al.*, 2007).

Descrevemos previamente nesse trabalho os achados clínicos da doença de Behçet, que incluem as ulcerações aftosas orais e/ou genital, entre outras. A policondrite recidivante, por sua vez, é caracterizada por episódios de inflamação das cartilagens, principalmente das orelhas, do nariz e das vias aéreas (Orme *et al.*, 1990). Nessa síndrome, podem sobrepor achados das duas doenças, como artrite, vasculite sistêmica, aneurisma de grandes artérias, trombose, alterações oculares, cutâneas e audiovestibulares (Ng *et al.*, 2007).

#### 3.4.4.7 Síndrome PFAPA

A síndrome de febre periódica, estomatite aftosa, faringite e adenite cervical (PFAPA) (*periodic fever, aphthous fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis*) é a síndrome de febre periódica mais comum na infância (Amarilyo *et al.*, 2020). Na maioria dos casos, é uma doença autolimitada, com resolução espontânea antes da adolescência (Więsik-Szewczyk *et al.*, 2019). Cerca de 90% dos casos ocorrem em menores de 5 anos (Amarilyo *et al.*, 2020), no entanto, também são descritos casos que iniciaram na idade adulta (Ali *et al.*, 2016).

Como descrito no próprio nome da síndrome, as ulcerações orais estão presentes entre as manifestações clínicas, fazendo parte de um dos critérios diagnósticos. O diagnóstico da síndrome PFAPA inclui: 1) aparecimento de febres periódicas antes dos 5 anos; 2) presença de úlceras aftosas, adenite ou faringite, na ausência de infecção do trato respiratório superior; 3) exclusão de outras síndromes febris, como neutropenia cíclica; 4) saúde completamente normal entre os episódios febris; 5) crescimento e desenvolvimento normal (Ali *et al.*, 2016).

#### 3.4.4.8 Úlcera de Lipschütz (*ulcus vulvae acutum*)

É um subconjunto de afta reativa que ocorre, principalmente, em meninas e mulheres jovens não ativas sexualmente. Acredita-se que as lesões resultem de uma resposta imune sistêmica exuberante a uma infecção causada por diversos agentes, como Epstein-barr vírus, influenza, *Streptococcus* grupo A, *Mycoplasma pneumoniae*, doença de Lyme (Stewart, 2017).

É caracterizado por episódios graves e agudos de 1 a 3 ulcerações aftosas, grandes (maiores do que 1 cm), com aparência simétrica (“padrão em beijo”) localizadas nos lábios vulvares, em surto único (Vismara *et al.* 2020). Geralmente, as lesões estão associadas a febre e a outros sintomas sistêmicos (Stewart, 2017).

#### 3.4.4.9 Vírus da imunodeficiência humana (HIV)

Indivíduos com infecção pelo HIV têm incidência maior de afta, principalmente, quando os níveis de células CD4 estão baixos (Rzepecki *et al.*, 2018), especialmente se menor do que 100 células/ml (Rogers, 1997). A causa específica para essa associação é desconhecida. Acredita-se que fatores como super estimulação do fator de necrose tumoral, reatividade imune cruzada a agentes infecciosos, deficiências nutricionais, estresse e desequilíbrio hormonal podem estar envolvidos (Kuteyi; Okwundu, 2012). Além disso, alterações na população de linfócitos têm sido aventadas como possível causa para essa associação (Miziara *et al.*, 2005).

A gravidade das lesões nessa população é variável (MacPhail *et al.*, 1992), mas apresenta tendência de ser mais grave em relação ao tamanho e ao número de lesões, frequência e duração dos surtos (MacPhail *et al.*, 1991; Rogers, 1997; Reznik, 2005). As lesões são mais sintomáticas, resultando em uma significativa morbidade (Kuteyi; Okwundu, 2012), e podem ser incapacitantes como na afta complexa (Rogers, 1997).

MacPhail et al. (1991) estudam indivíduos com infecção pelo HIV em um centro de referência e observam que nesses doentes os tipos morfológicos de afta maior e afta herpetiforme correspondem a dois terços dos casos, diferentemente do que ocorre na população geral.

Quando as lesões são persistentes, especialmente, por mais de 3 semanas (Patton, 2013), pode ser necessário a realização de exame histopatológico para a exclusão de outros diagnósticos, como linfoma, micoses profundas ou infecções por micobactérias, herpes simples e citomegalovírus (Rzepecki *et al.*, 2018).

#### 3.4.4.10 Receptores de transplante

Há casos de ulcerações aftosas em receptores de transplante (Nico *et al.*, 2008), especialmente nos indivíduos em uso de sirolimo e everolimo (Campistol *et al.*, 2010; Sasaoka *et al.*, 2010; Chinnock *et al.*, 2011; Hymes, Warshaw, 2011). Essas medicações vem sendo cada vez mais utilizadas em indivíduos transplantados devido ao seu menor potencial nefrotóxico em comparação aos inibidores da calcineurina (ciclosporina e tacrolimo) e pelos seus efeitos antiproliferativos (Sasaoka *et al.*, 2010).

Sirolimo e everolimo são inibidores do mTOR (*mammalian target of rapamycin*), uma classe de medicações imunossupressoras que suprime a proliferação celular. Sirolimo reduz a ativação de linfócitos T no último estágio do ciclo celular, por meio da inibição do sinal da interleucina-2 mediado pela via de transdução (Groth *et al.*, 1999; Hymes; Warshaw, 2011).

Afta é relatada como uma das principais complicações do sirolimo. Hymes e Warshaw (2011) observam que 30% dos receptores de transplante renal na população pediátrica estudada que recebeu sirolimo apresenta ulcerações aftosas. No entanto, também há casos associados com o uso de everolimo (Sasaoka *et al.*, 2010) e tacrolimo (Macario-Barrel *et al.*, 2001; Nico *et al.*, 2008).

### 3.4.5 Fatores nutricionais

Baixos níveis séricos de folato, zinco, ferro e vitaminas B1, B2, B6 e B12 são relatados como possíveis fatores envolvidos na gênese de úlceras aftosas (Wray *et al.*, 1975; Chavan *et al.*, 2012). Apesar de alguns estudos considerarem relevante essa associação, seu papel na fisiopatologia da doença não é bem conhecido (Piskin *et al.*, 2002) e essas relações permanecem controversas (Ślebioda *et al.*, 2018).

Deve-se considerar que a influência das deficiências nutricionais nas ulcerações aftosas varia de acordo com as diferentes regiões geográficas e diferenças temporais, dependendo da dieta e da suplementação alimentar (Bilodeau; Lalla, 2000; Baccaglini *et al.*, 2011).

Além disso, vale lembrar que algumas doenças sistêmicas associadas as ulcerações aftosas, como doença inflamatória intestinal e sensibilidade ao glúten, podem ocasionar deficiências hemáticas, o que pode ser um fator de confusão nos estudos que avaliam essa relação.

### 3.4.6 Fatores alérgicos

Questiona-se sobre a possibilidade de uma alergia ou hipersensibilidade a certas substâncias contribuir para o desenvolvimento das ulcerações aftosas. Uma dessas substâncias é o lauril sulfato de sódio, que compõe a maioria dos cremes dentais e outros produtos de higiene oral (Plewa; Chatterjee, 2022).

Vários alimentos são citados na literatura como desencadeadores de uma cascata pró-inflamatória e, com isso, há a hipótese de contribuírem para o surgimento de lesões de afta. Entre os alimentos citados estão: canela, queijo, figo, abacaxi, limão, tomate, molho de tomate, vinagre, chocolate, glúten, leite de vaca, iogurte, nozes, alimentos picantes, conservantes e corantes alimentares (Trakji *et al.*, 2012; Giannetti *et al.*, 2018).

A sensibilidade ao glúten, mesmo na ausência de doença celíaca, também é descrita como um possível fator desencadeante de afta (Zunt, 2003). Há estudo, inclusive, que mostra uma resposta favorável da afta ao retirar o glúten da dieta mesmo em indivíduos sem evidência de enteropatia (Hunter *et al.*, 1993).

Bactérias orais (como *Streptococcus sanguis*) também são apontadas como possível fator desencadeante das lesões de afta por causar hipersensibilidade celular em alguns indivíduos (Donatsky; Bendixen, 1972; Akintoye; Greenberg, 2014).

Apesar da hipótese de hipersensibilidade contra substâncias, alimentos e bactérias ser levantada, há estudos que não corroboram com elas. É o caso do estudo *in vitro* de Oppenheim e Francis (1970), que encontra uma resposta suprimida de linfócitos T aos antígenos de *Streptococcus* 2A nos doentes com afta, o que indica uma hiporresponsividade imunológica e afasta a possibilidade de envolvimento dessa causa.

### 3.4.7 Fatores microbianos

Além do *Streptococcus sp.* (especialmente *S. sanguis* 2A), referido acima, outros agentes microbianos são apontados como possíveis fatores relacionados ao desenvolvimento da afta (Chattopadhyay; Chatterjee, 2007; Chavan *et al.*, 2012). Entre eles estão outras bactérias, como estafilococos coagulase-negativos, espécies de *Neisseria* (Elsheikh; Mahfouz, 2005) e *Helicobacter pylori* (Hernando-Harder *et al.*, 2009).

Estreptococos orais são sugeridos como um fator envolvido na afta tanto por um estímulo antigênico com produção de anticorpos e reação cruzada com queratinócitos, como também por causa direta. No entanto, seu envolvimento no processo não foi confirmado (Chattopadhyay, Chatterjee, 2007).



É proposto, por alguns autores, um possível papel da bactéria *Helicobacter pylori* no desenvolvimento das ulcerações aftosas (Elsheikh; Mahfouz, 2005; Hernando-Harder *et al.*, 2009; Gülseren *et al.*, 2016). No entanto, Gomes *et al.* (2016), em seu estudo de revisão sistemática, observam que, embora a erradicação da infecção por *H. pylori* possa afetar o curso clínico das lesões orais por mecanismos indeterminados, não há evidências de que a infecção por *H. pylori* desenvolva as ulcerações aftosas. A maioria dos estudos também não apoia essa associação (Fritscher *et al.*, 2004; Mansour-Ghanaei *et al.*, 2005)

Além disso, há estudos que avaliam o envolvimento de alguns vírus na causa da afta, como o vírus Epstein-Barr, a reativação do vírus varicella zoster, infecção por citomegalovírus (Ship, 1996), adenovírus e herpes simples (Donatsky *et al.*, 1977, Chiang *et al.*, 2019). Alguns estudos consideram que essa relação não é definitiva (Ship, 1996), mas certamente a afta pode aparecer no curso de algumas infecções agudas sistêmicas, como é o caso da já mencionada úlcera de Lipschütz (Stewart, 2017; Vismara *et al.*, 2020).

Apesar desses antígenos bacterianos e virais serem levantados como fatores potenciais que podem modificar a resposta imune e induzir as ulcerações aftosas em indivíduos predispostos, os estudos são limitados e os resultados são conflitantes (Elsheikh; Mahfouz, 2005; Chiang *et al.*, 2019).

Há evidências crescentes de que agentes microbianos não estejam envolvidos na causa da afta. Muitos pesquisadores consideram que fatores microbianos desempenham apenas um papel secundário nas lesões, após a precipitação do episódio (Antoon; Miller, 1980).

#### **3.4.8 Estresse psicossocial**

Alguns autores consideram que eventos estressantes podem aumentar a chance de indivíduos susceptíveis desenvolverem ulcerações aftosas (Soto Araya *et al.*, 2004; Akintoye; Greenberg, 2014).

McCartan *et al.* (1996), por exemplo, relacionam níveis elevados de cortisol salivar e ansiedade com a afta. Dessa forma, propõem que o estresse pode estar envolvido na formação das ulcerações aftosas.

Os mecanismos pelos quais o estresse poderia resultar nos episódios de afta não são compreendidos, sendo levantadas hipóteses como: níveis aumentados de cortisol salivar ou de espécies reativas de oxigênio na saliva levariam ao aparecimento de lesões; indivíduos com estresse podem mastigar seus lábios ou ter outros hábitos de enfrentamento que causariam trauma na área com o desencadeamento das lesões; ou que uma alteração genética de vias ligadas a respostas de estresse poderia estar envolvida, o que causaria uma alteração do sistema imunológico e resultaria nas lesões (Huling *et al.*, 2012).

Apesar do estresse psicológico ser considerado por muitos autores um fator causal ou desencadeante das ulcerações aftosas e até mesmo os doentes com afta, muitas vezes, acreditarem nessa relação, a literatura apresenta resultados contraditórios sobre essa associação e há pouca documentação que substancie essa suposição amplamente aceita (Huling *et al.*, 2012; Dhopte *et al.*, 2018). Pedersen (1989), por exemplo, não encontra qualquer associação positiva entre estresse psicológico e a recorrência das lesões. Por outro lado, a afta afeta fortemente a qualidade de vida (Hapa *et al.*, 2011).

### 3.4.9 Outros fatores

Há outros fatores que são estudados como possíveis desencadeadores de afta, no entanto, com resultados bastante diversos e sem uma relação bem estabelecida.

Um desses fatores é a exposição a certos medicamentos, como anti-inflamatórios não esteroidais, beta-bloqueadores (Boulinguez *et al.*, 2000), inibidores da enzima conversora de angiotensina, sais de ouro, fenobarbital e hipoclorito de sódio (Preeti *et al.*, 2011).

Cremes dentais contendo lauril sulfato de sódio são considerados por alguns autores como potenciais desencadeadores de ulcerações aftosas (Fitzpatrick *et al.*, 2019). Alli *et al.* (2019) sugerem, inclusive, que doentes com afta podem ter benefício ao usar cremes dentais sem esse componente. No entanto, não há evidência clara para fortalecer essa relação.

Também há estudos sobre a associação com os níveis hormonais, especialmente nas mulheres. Algumas apresentam lesões de afta cíclicas na fase lútea do ciclo menstrual, sugerindo uma relação com os níveis de progesterona (Scully; Porter, 1989). Também há relatos de remissão completa dos episódios durante a gravidez, com exacerbação no puerpério (Natah *et al.*, 2004), o que também sugere relação com as mudanças hormonais. Por outro lado, autores como McCartan e Sullivan (1992), não observam associação com o período pré-menstrual, gravidez ou menopausa.

### 3.5 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de afta, usualmente, é clínico (Ship, 1996) e baseia-se na anamnese, na morfologia e na evolução das lesões (Vaillant; Samimi, 2016). Não há um teste diagnóstico definitivo (Ranganath; Pai, 2016).

A realização de biopsia e exame histopatológico pode ser necessário quando, apesar do quadro clínico, deve ser afastada a possibilidade de outras doenças ulcerosas ou quando as lesões são persistentes (Lehman; Rogers, 2016).

Os achados histopatológicos são característicos, mas não são patognomônicos (Messadi; Younai, 2010) e variam conforme a fase clínica em que o doente se apresenta (Stanley, 1972). De modo geral, pode ser visualizada uma área ulcerada com descontinuidade epitelial, recoberta por uma membrana fibrinopurulenta; no tecido conectivo observa-se infiltrado celular inflamatório misto, contendo linfócitos, histiócitos e neutrófilos, além

de aumento da vascularização; células inflamatórias também podem estar presentes mais profundamente ao redor de vasos sanguíneos (Messadi; Younai, 2010).

A história completa e a revisão de sistemas ajuda na investigação de um processo inflamatório sistêmico diagnosticável associado ou na definição de um caso verdadeiramente idiopático (Edgar *et al.*, 2017). Vucicevic Boras e Savage (2007) propõem para todos os indivíduos com ulcerações aftosas a realização de exame físico da pele, mucosas e olhos, além da anamnese, incluindo questionamento sobre sintomas sistêmicos e abdominais.

O interesse dos exames laboratoriais, quando necessários, é excluir outras doenças ou reconhecer doenças sistêmicas associadas (Vaillant; Samimi, 2016). No entanto, não há consenso na literatura de quais exames e de quando eles devem ser solicitados para complementar a investigação.

Como não há uma correlação significativamente demonstrada entre afta e deficiências hemáticas, a realização de triagens hematológicas de rotina em todos os doentes permanece uma questão em aberto (Ślebioda *et al.*, 2014). Alguns autores sugerem que exames laboratoriais, como hemograma, estudo do ferro, dosagem de folato e vitamina B12, devem ser solicitados de rotina (Letsinger *et al.*, 2005; Vucicevic Boras; Savage, 2007).

Investigação de HIV pode ser considerada quando as ulcerações aftosas forem extensas e o tempo de cicatrização for lento (Femiano *et al.*, 2007) ou quando o doente apresenta um ou mais fatores de risco para essa condição (Letsinger *et al.*, 2005; Lehman; Rogers, 2016).

É mais comum, no entanto, o doente vir a apresentar afta no curso de uma doença sistêmica já previamente diagnosticada do que se diagnosticar a doença sistêmica a partir da afta. As exceções são a doença de Behçet e as febres periódicas que cursam com afta (Ródenas *et al.*, 1992; Letsinger *et al.*, 2005).

### 3.6 TRATAMENTO

Devido ao pouco entendimento sobre as causas da afta, não há tratamento disponível que aja na causa, sendo curativo (Shashy; Ridley, 2000; Chattopadhyay; Shetty, 2011). Além disso, como os regimes de tratamento são propostos através de casos e ensaios clínicos, não há uma forte evidência para apoiar ou refutar a eficácia deles (Chattopadhyay; Chatterjee, 2007). Isso torna o tratamento desafiador, especialmente para os casos graves.

O tratamento tem como objetivo o controle da dor, a cicatrização mais rápida das lesões e a diminuição do número de surtos futuros, assim como maior espaçamento temporal entre eles (Shashy; Ridley, 2000), com foco na finalidade supressiva e não curativa da doença (Hello *et al.*, 2010).

Na maioria das vezes, a escolha do tratamento depende da frequência e da gravidade das lesões. As medicações tópicas, como os corticosteroides tópicos ou intralesionais, podem ser utilizadas para o tratamento de aftas menores e esporádicas (Ranganath; Pai, 2016). Essas medicações são utilizadas como tratamento paliativo (Chattopadhyay; Shetty, 2011), pois atuam como sintomáticos, sem interferir na formação de novas lesões e na evolução do quadro a longo prazo (Akintoye; Greenberg, 2014).

Vucicevic Boras e Savage (2007) e Savage e McCullough (2005) referem que os corticosteroides tópicos restringem a progressão da lesão pelo efeito imunossupressor, além de diminuir a inflamação local resultando na melhora sintomática e no conforto do doente. Esses autores propõem que há maior benefício quando essa medicação é utilizada na fase prodrômica, pois podem inibir o desenvolvimento das lesões ou minimizar a gravidade quando progredir para a fase ulcerativa.

Nos casos de afta maior ou quando há muitas lesões de afta menor que não respondem ao tratamento tópico deve ser considerado tratamento sistêmico (Akintoye; Greenberg, 2014).

Ocasionalmente, nos casos graves de afta maior, os corticosteroides sistêmicos podem ser utilizados por um curto período (Akintoye; Greenberg, 2014), pois induzem a resolução mais rápida da úlcera e a melhora dos sintomas. No entanto, tem pouco efeito no curso da doença e não proporcionam remissão a longo prazo. Além disso, o uso crônico dessas medicações está associado a efeitos colaterais sistêmicos graves (Lynde *et al.*, 2008).

Por isso, a utilização de drogas alternativas, poupadoras de corticosteroide, é preferível no controle da doença. Outras medicações sistêmicas utilizadas no tratamento da afta são: colchicina, clofazimina, pentoxifina, dapsona, talidomida (Tarakji *et al.*, 2015), ciclosporina e metotrexato (O'Neill, 2012).

Dessas medicações, apenas a talidomida foi validada em ensaios clínicos randomizados como eficaz para induzir a resolução da afta grave (O'Neill, 2012). Há estudos clínicos que demonstram que a administração contínua de talidomida está associada à melhora clínica de ulcerações aftosas orais e genitais recorrentes após ausência de resposta com outros tratamentos (Natah, 2000).

Revuz *et al.* (1990) observam que a grande maioria dos doentes com afta apresentam remissão completa ou melhora dramática em relação ao número de lesões com a administração da talidomida. Da mesma maneira, Hello *et al.* (2010) também mostram em seu estudo a eficácia da talidomida, observando remissão completa das lesões em 85% dos doentes, em uma mediana de 14 dias de uso da medicação.

Apesar de eficaz, o uso da talidomida pode ser limitado pelos seus efeitos colaterais, entre eles: sonolência, parestesia, constipação, perda de peso, tromboembolismo e neuropatia periférica (Hello *et al.*, 2010). Além disso, a maior preocupação com o seu uso é o risco de teratogenicidade. Por isso, na prática clínica, O'Neill (2012) sugere que a talidomida seja, idealmente, indicada apenas quando há falha terapêutica com o uso de outras medicações, como colchicina e dapsona (O'Neill, 2012).

Lynde *et al.* (2008) demonstram que a colchicina é uma droga de primeira linha eficaz para o tratamento de afta complexa. Além disso, é uma medicação que pode ser mantida a longo prazo, por ser segura e bem tolerada, com acompanhamento e monitoramento regulares. Seu efeito colateral mais comum é diarreia, que pode ser eliminada ao diminuir a dose. No estudo de Lynde *et al.* (2008) apenas 8% dos doentes precisam descontinuar a medicação por esse efeito adverso.

A dapsona é uma droga frequentemente citada para o tratamento de afta, no entanto, há poucos estudos que avaliam a sua eficácia para essa doença. Lynde *et al.* (2008) encontram resultados positivos do uso dessa medicação no tratamento de segunda linha para os casos de afta. Seu efeito colateral mais comum é a anemia hemolítica que, geralmente, é transitória e bem tolerada. Apesar desse efeito adverso ser bastante comum, nesse estudo, apenas 10% dos doentes necessitam descontinuar a medicação por esse motivo.

Em seu estudo retrospectivo, Lynde *et al.* (2008), além de mostrarem que a colchicina e a dapsona são eficazes e seguras para o tratamento da afta complexa, sugerem um esquema de terapia aditiva e combinada dessas duas medicações quando não há resposta com o uso da colchicina. Assim, esses autores propõem que os doentes que, inicialmente, não respondem a colchicina isolada continuem tomando essa medicação com a adição da dapsona.

Letsinger *et al.* (2005) também sugerem que a medicação sistêmica inicial seja a colchicina. No entanto, em caso de falha terapêutica, esses autores propõem o uso de dapsona isolada. Posteriormente, nos casos que ainda não apresentam resposta, propõem a combinação dessas duas medicações. Após essa etapa, os doentes que têm quadros recalcitrantes devem receber talidomida.

Outras medicações relatadas para o tratamento de afta são: pentoxifilina (Natah, 2000), metotrexato, azatioprina, ciclosporina (Altenburg

*et al.*, 2014) e medicamentos biológicos, como infliximabe, etarnecept (Messadi, Younai, 2010) e adalimumabe (de Perosanz-Lobo *et al.*, 2019).

O sucesso do tratamento de afta complexa envolve também o reconhecimento da causa ou das condições associadas (Rogers, 2003 A). O controle da doença predisponente, quando possível, é fundamental para a diminuir a frequência dos surtos de afta (Rogers, 2003 B; Ranganath, Pai, 2016).



## **4 MÉTODOS**

---

---

## 4 MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo, no qual foram avaliados os registros de atendimentos realizados no Ambulatório de Estomatologia da Divisão de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, no período de 01 de janeiro de 2003 a 31 de dezembro de 2017. Desses registros, foram selecionados todos os doentes com diagnósticos clínico e/ou histopatológico de afta, sendo excluídos os casos cujo diagnóstico de afta foi modificado ao longo do acompanhamento.

Posteriormente, foram analisados os prontuários desses doentes e coletadas informações como: idade do início do quadro; sexo; história clínica; local de acometimento das lesões (mucosa oral, mucosa genital, região anal, períneo e mucosa gastrointestinal); classificação morfológica das lesões; manifestações clínicas além das ulcerações aftosas, como presença de eritema nodoso, pústulas, uveíte e artrite; doenças associadas e tratamentos realizados (Anexo 1).

Foram estudadas as lâminas de histopatologia dos doentes que realizaram biopsia para auxiliar no diagnóstico clínico, sendo excluídos os exames cujo bloco de parafina estava armazenado no arquivo externo do hospital. Foram analisadas a presença das seguintes características: exsudato fibrinohemorrágico e fibrinoleucocitário, infiltrado inflamatório polimorfonuclear e/ou linfomononuclear, edema intersticial, necrose, vasodilatação e edema endotelial, vasculite, trombo e congestão vascular.

O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética da Instituição (Anexo 2) e, por tratar-se de um trabalho retrospectivo com análise de prontuários e por não envolver procedimentos de risco ao doente, foi dispensado do termo de consentimento informado para os participantes da pesquisa (Anexo 3).

## **5 RESULTADOS**

---

---

## 5 RESULTADOS

Foram revisados prontuários de 125 doentes com diagnóstico de afta atendidos no Ambulatório de Estomatologia no período do estudo, incluindo 63 doentes (50,4%) do sexo masculino e 62 doentes (49,6%) do sexo feminino.

A idade de início dos sintomas, quando descrita no prontuário, variou desde o nascimento até 74 anos. Desses, 30/92 (32,6%) doentes relataram início antes dos 20 anos, 39/92 (42,4%) referiram início entre 20 e 39 anos, 17/92 (18,47%) entre 40 e 59 anos e 6/92 (6,52%) relataram início com 60 anos ou mais.

Dos 64 doentes que tiveram sua classificação morfológica descrita nos prontuários, a mais frequente encontrada foi afta maior, que estava presente em 42/64 doentes (65,62%), enquanto 11/64 (17,18%) apresentaram lesões correspondentes a afta herpetiforme e 11/64 (17,18%) tiveram lesões de afta menor.

Em relação à localização das ulcerações aftosas, 92/125 doentes (73,6%) apresentaram acometimento apenas da mucosa oral. Além do acometimento oral, 32/125 doentes (25,6%) apresentaram envolvimento da mucosa genital, 3/125 (2,4%) tiveram lesões na região anal, 1/125 (0,8%) apresentou lesões envolvendo o períneo e 1/125 (0,8%) teve acometimento do trato gastrointestinal, com ulcerações aftosas no esôfago e no cólon.

Vinte e cinco de 125 doentes (20%) com afta tiveram outras manifestações além das ulcerações aftosas, sendo que 8 apresentaram eritema nodoso, 12 tiveram lesões pustulosas e, 8 manifestaram alteração ocular classificada como uveíte e 6 tiveram artrite. Importante ressaltar que nem todos esses casos foram por nós examinados e confirmados.

Cinquenta e quatro de 125 indivíduos (43,2%) apresentaram alguma doença associada confirmada ou suspeita. As condições associadas que

encontramos foram: doença de Behçet confirmada ou suspeita (21/54), indivíduos transplantados (7/54), doença inflamatória intestinal (doença de Crohn ou retocolite ulcerativa) (6/54), infecção por HIV (6/54), casos em investigação entre doença de Behçet e doença inflamatória intestinal (4/54), linfoma (1/54), anemia aplásica (1/54), síndrome mielodisplásica (1/54) e outras doenças em investigação (10/54).

Entre os casos onde não havia definição diagnóstica quanto à doença sistêmica subjacente, encontramos um doente com doença reumática ainda não definida, em uso de medicamentos imunossupressores, um doente com síndrome genética ainda em investigação, um doente com leucocitose e linfocitose em de causa até então não definida, um doente com neutropenia de causa a esclarecer, um doente com neutropenia de causa a esclarecer (possível doença de Behçet ou neutropenia cíclica ou doença autoimune), um doente com uma imunodeficiência hereditária ainda não diagnosticada, um doente com possível imunodeficiência que levava a meningites de repetição, um doente em investigação de síndrome autoinflamatória ligada a quadros infecciosos de repetição, um doente em dúvida diagnóstica entre neutropenia cíclica, doença de Behçet ou doença inflamatória intestinal e um doente com uma com suspeita de neutropenia cíclica.

Os órgãos transplantados nos indivíduos receptores de transplantes foram rim (4/7), coração (2/7) e fígado (1/7).

Para complementação diagnóstica e esclarecimento de possíveis diagnósticos diferenciais, foram realizadas biopsias das lesões encontradas na mucosa oral para exame anatomopatológico em 31/125 doentes (26,4%). Revisamos 23 dessas lâminas histopatológicas e encontramos as seguintes características, conforme a Tabela 1 (Figura 12).

**Tabela 1** - Achados histopatológicos das biopsias em lesões aftosas em 23 doentes

Característica histopatológica	Quantidade	Porcentagem (%)
Ulceração do epitélio	20/23	86,95
Exsudato fibrinohemorrágico	12/23	52,17
Exsudato fibrinoleucocitário	17/23	73,91
Infiltrado polimorfonuclear leve/moderado	5/23	21,73
Infiltrado polimorfonuclear intenso	18/23	78,26
Infiltrado linfomononuclear leve/moderado	17/23	73,91
Infiltrado linfomononuclear intenso	6/23	26,08
Infiltrado profundo	14/23	60,86
Edema intersticial	23/23	100
Necrose	11/23	43,47
Vasodilatação e edema endotelial	22/23	95,65
Vasculite	13/23	56,52
Trombo	9/23	39,13
Congestão vascular	19/23	82,6

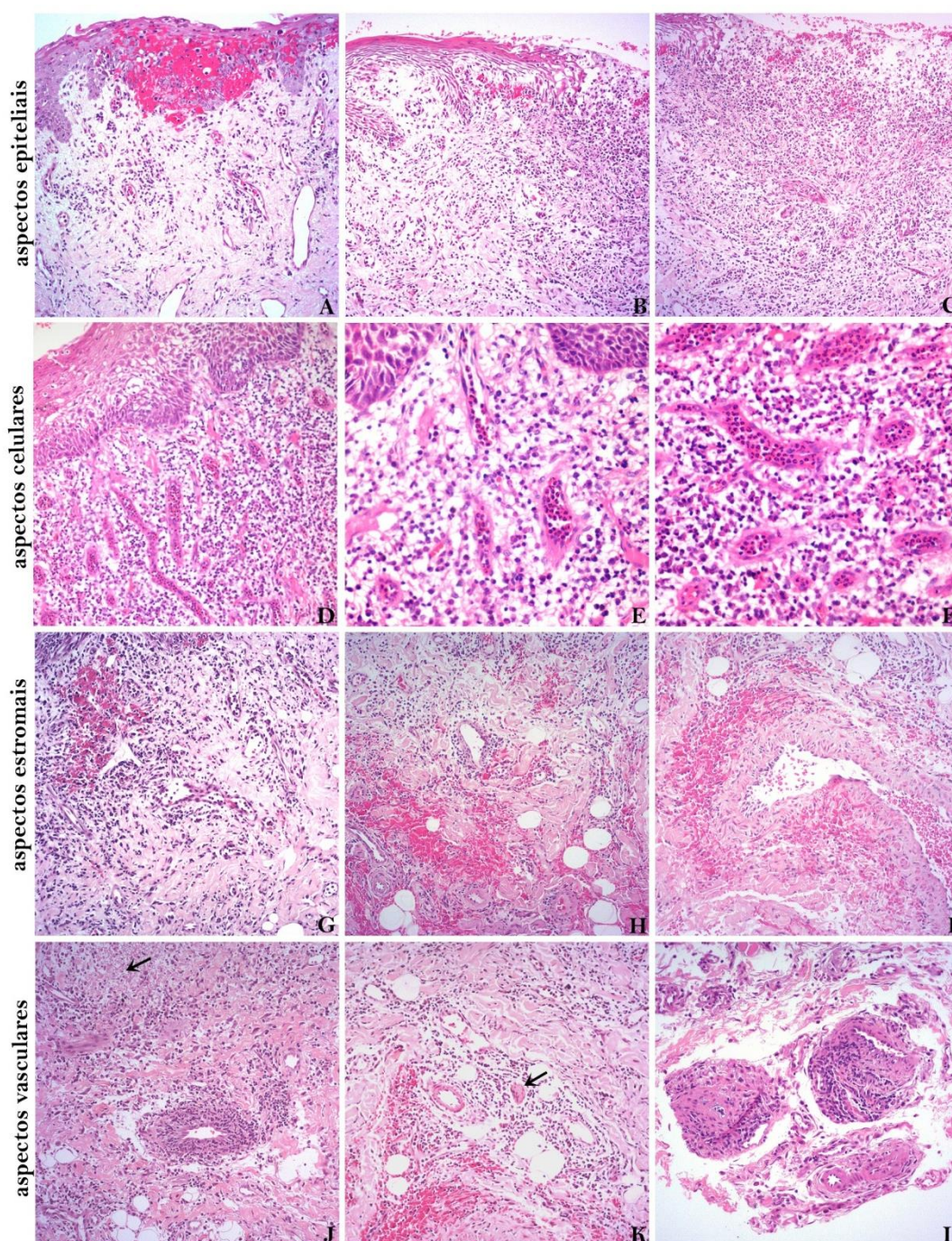
Em relação ao infiltrado inflamatório, em todas as lâminas foram encontrados infiltrados polimorfonuclear e linfomononuclear, no entanto, em diferentes graus de intensidade. O infiltrado polimorfonuclear foi classificado como intenso na maioria das lesões (18/23), enquanto o infiltrado linfomononuclear predominou com intensidade leve ou moderada (17/23). Os vasos sanguíneos apresentaram alterações relevantes na maior parte das biopsias, com destaque para a presença de vasculite em 13/23 casos e de trombos em 9/23 casos. (Tabela 1)

Em relação ao tratamento, 9/125 doentes não iniciaram tratamento por perda de seguimento e 10/125 receberam apenas tratamento tópico (analgésicos e/ou corticosteroide). Todos os doentes que realizaram infiltração intralesional com corticosteroide (9/125) também fizeram uso de tratamento sistêmico.

Na população estudada, 106 doentes fizeram uso de medicamentos sistêmicos para o tratamento da afta. Desses, os mais prescritos foram:

colchicina em 84/106 doentes, talidomida (44/106), dapsona (12/106), ciclos de corticosteroide via oral (26/106) e pentoxifilina (3/106).

Além disso, nos casos em que foram identificadas doenças associadas, foi realizado tratamento da doença de base quando disponível e acompanhamento em conjunto com as especialidades necessárias. Para tratamento da doença associada esses doentes receberam outras medicações como: metotrexato, azatioprina, ciclofosfamida, pulso de corticosteroide endovenoso e imunobiológicos.



**Figura 12** – Achados histopatológicos encontrados nas biopsias das ulcerações aftosas orais. **A)** Fragmento de lesão de afta mucosa com exsudato hemorrágico intraepitelial (HE, aumento original x 100). **B e C)** Fragmento de afta ulcerada recoberto por tampão fibrinoleucocitário (HE, aumento original x 100). **D a I)** Aspecto da lâmina própria de lesão de afta: em **D a E** mostram vasos sanguíneos dilatados e congestionados com permeio a infiltrado inflamatório composto de linfomononucleares e polimorfonucleares; **G a I** mostram intenso infiltrado inflamatório misto, edema e hemorragia (HE, aumentos originais x 100, x 400, x 400, x 250, x 250, x 250, respectivamente). **J)** Vasculite e focos de necrose presentes em porção profunda de lesão de afta (HE, aumento original x 250). **K)** Trombo intravascular (HE, aumento original x 100). **L)** Vasculite em porção profunda da submucosa de afta maior (HE, aumento original x 250).



## **6 DISCUSSÃO**

---

---

## 6 DISCUSSÃO

Encontramos 125 doentes com diagnóstico de afta que foram atendidos no Ambulatório de Estomatologia do Departamento de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo no período de 01 de janeiro de 2003 a 31 de dezembro de 2017.

Na população estudada, observamos prevalência semelhante entre os sexos (50,4% dos doentes eram do sexo masculino e 49,6% eram do sexo feminino). Esse dado difere da maioria dos autores, que relatam maior prevalência no sexo feminino (Ship, 1972, Ship, 1996; Boulinguez *et al.*, 2000; Wilhelsen *et al.*, 2009; Ślebioda; Dorocka-Bobkowska, 2019). Nosso achado corrobora, no entanto, com outros estudos que não observam predileção por gênero (Ship *et al.*, 2000, Brocklehurst *et al.*, 2012).

Em nosso estudo, uma quantidade expressiva (75% dos doentes) iniciou os sintomas até os 40 anos de idade. Esse achado é semelhante a outros estudos que referem uma prevalência maior de afta nos indivíduos de 10 a 40 anos (Belenguer-Guallar *et al.*, 2014). Bagán *et al.* (1991) observam que 56% dos indivíduos com afta têm entre 20 e 40 anos.

Em relação a classificação morfológica das lesões, encontramos uma quantidade significativamente maior de casos de afta maior (65,62%), seguido pela apresentação clínica de afta menor (17,18%) e de afta herpetiforme (17,18%). Existe contraste com o que é mais frequentemente relatado na literatura, onde há significativo predomínio de afta menor (80% a 85% dos casos), seguido pelos quadros de afta maior (aproximadamente 10 a 15%) e afta herpetiforme (em torno de 5 a 10% dos casos) (Bagán, 1991; Bruce, 2003; Brocklehurst *et al.*, 2012; Tarakji *et al.*, 2014). Acreditamos que essa diferença se deva ao fato de que o atendimento em Estomatologia no nosso serviço seja de nível de complexidade elevada, sendo triados os casos mais graves e também aqueles encaminhados das outras

Especialidades Médicas. Possivelmente casos de afta esporádica e afta menor não são referenciados ao HCFMUSP.

Encontramos na nossa casuística um número significativo (26,4%) de acometimento extraoral. A literatura sobre esse tema é escassa (Huppert *et al.*, 2006) e não há dados precisos referente à frequência dos locais acometidos. As lesões envolvendo a mucosa genital, por exemplo, são descritas como infrequentes e as lesões em outras mucosas ou na pele são descritas como raras (Scully; Porter, 2008).

Chapel (1979) relata acometimento genital em 8 a 13% dos indivíduos com ulcerações aftosas orais, enquanto observamos lesões genitais em 25,6% dos doentes da nossa casuística. Da mesma forma, esse número alto de acometimento extraoral deve se dar devido ao fato de examinarmos com frequência doentes mais graves e referenciados pelas outras Especialidades.

Encontramos em 20% dos doentes a presença de outras manifestações clínicas além das ulcerações aftosas (eritema nodoso, pústulas, uveíte ou artrite). Não há dados exatos sobre a simultaneidade dessas manifestações na literatura; por estarmos em um serviço de Dermatologia de alta complexidade, a busca ativa por lesões extraorais e por manifestações clínicas além das ulcerações aftosas é feita sistematicamente, o que possivelmente não é realizado em serviços não dermatológicos de atenção oral.

43,2% dos nossos casos com afta ou já tinham diagnóstico ou estavam em investigação de doenças sistêmicas associadas à presença de afta. Nesses indivíduos, encontramos com maior frequência associação com doença de Behçet (confirmada ou suspeita), seguido por doença inflamatória intestinal (doença de Crohn ou retocolite ulcerativa), doentes transplantados e indivíduos portadores de HIV. Em todos eles, a respectiva doença sistêmica estava em atividade ou mal controlada.

Quatro doentes estavam em investigação para a doença de Behçet ou doença inflamatória intestinal. Essas duas doenças podem manifestar,

além das ulcerações aftosas, lesões de eritema nodoso, lesões papulopustulosas, lesões de vasculite e doença ocular inflamatória, como irite e uveíte. Diante disso, a distinção entre essas duas doenças pode ser difícil (Rogers, 1997).

Alguns doentes apresentaram características onde se suspeitaram de imunodeficiências ou doenças autoinflamatórias, no entanto, na revisão dos prontuários, ainda sem definição diagnóstica pela clínica responsável. Devido à semelhança do quadro clínico e por, muitas vezes, não haver um teste para confirmação do diagnóstico, frequentemente, há dificuldade em distingui-las.

Apesar de não ter sido encontrado doenças associadas em 66,8% dos indivíduos, estamos seguros em afirmar de que o distúrbio de reatividade cutâneo-mucosa que predispõe a afta é sempre sistêmico, mesmo que não diagnosticável como uma doença definida, vindo daí a proposição da entidade “afta complexa”. No entanto, mesmo os casos leves e esporádicos sempre se relacionam a um distúrbio sistêmico da reatividade. A causa da afta nunca se encontra na cavidade oral, daí a grande confusão e a quase inutilidade dos antigos estudos que procuram a causa da afta apenas em alterações existentes na boca. Ainda, o fato de que a doença somente é modificada com tratamento sistêmico, sendo as medidas locais úteis somente para aliviar a dor corrobora com a teoria para a causa extraoral da afta.

Em Dermatologia, são comuns as entidades clínico-patológicas de alteração da reatividade cutânea, onde a causa e os fatores predisponentes são sempre sistêmicos e nunca estão presentes nos locais das lesões, havendo algumas doenças sistêmicas conhecidas a predispor às crises, mas, sendo o tratamento, por conseguinte, sempre sistêmico. Dentre essas doenças, o eritema nodoso e o pioderma gangrenoso são ótimos exemplos. A exemplo da afta, além das doenças sistêmicas relacionadas a essas duas entidades, há também muitos casos idiopáticos.

Quanto aos tratamentos realizados, não conseguimos, pela análise clínica e pela descrição nos prontuários, observar ou estabelecer algum elemento que pudesse prognosticar melhor ou pior resposta aos tratamentos, devido ao desenho do nosso estudo. Isso também ocorre na literatura; o tratamento da afta é empírico, em geral iniciando-se com as drogas de mais fácil prescrição e com menos efeitos adversos, e progredindo-se para drogas mais complexas conforme não haja resposta.

A medicação sistêmica mais utilizada pelos doentes estudados foi a colchicina (84/106). Essa medicação é proposta por vários autores como medicação sistêmica de primeira linha para o tratamento de afta, por se mostrar eficaz e segura. A dapsona foi utilizada em 12 doentes e trata-se de uma medicação frequentemente citada para essa finalidade (Letsinger *et al.*, 2005; Lynde *et al.*, 2008).

Dos doentes que fizeram uso de medicações sistêmicas, tivemos em nossa casuística um número considerável de uso de talidomida (44/106). Em muitos dos nossos casos ela foi a medicação de primeira escolha, isso é embasado em estudos prévios (Natah, 2000; O'Neill, 2012). Escolheu-se a talidomida como primeira escolha nos casos incapacitantes em crianças e nos casos de afta maior em adultos do sexo masculino e em mulheres sem risco de gravidez.

Muitos estudos sugerem o uso da talidomida apenas quando não há resposta com outras medicações, especialmente a colchicina e a dapsona, devido aos seus potenciais efeitos adversos. No entanto, a maioria desses efeitos são dose-dependentes e os efeitos colaterais graves, como tromboembolismo e neuropatia periférica, ocorrem pouco frequentemente (Hello *et al.*, 2010).

Os corticosteroides via oral foram utilizados em uma quantidade considerável de casos (26 doentes), visando melhora rápida da incapacitação em casos muito sintomáticos. Porém, pelos efeitos adversos e por não ter efeito no curso da doença a longo prazo, quando foram

prescritas houve sempre associação com alguma outra medicação sistêmica a ser mantida após a diminuição da dose do corticosteroide.

Em relação aos achados histopatológicos, as características visualizadas na maioria dos doentes foi ulceração do epitélio, exsudato fibrinoleucocitário, infiltrado polimorfonuclear intenso, infiltrado linfomononuclear leve a moderado, infiltrado profundo, edema intersticial, vasodilatação e edema endotelial, vasculite e congestão vascular. Outras alterações vistas com cerca frequência foram a presença de exsudato fibrinohemorrágico e trombo. Todos esses achados compõem o quadro clássico de processo inflamatório agudo descrito em patologia geral (Kumar *et al.*, 2018).

Assim como as alterações histopatológicas que visualizamos, Weathers e Griffin (1970) também descrevem ulceração do epitélio, com substituição por fibrina e leucócitos, vascularização proeminente e infiltrado misto moderado. No entanto, esses autores referem que o infiltrado inflamatório se limita essencialmente à lâmina própria, enquanto em nossa casuística notamos a presença de infiltrado profundo na maioria dos casos.

Stanley (1972) avalia o infiltrado inflamatório nos diferentes estágios da ulceração aftosa e descreve a possibilidade do infiltrado inflamatório se estender profundamente, envolvendo inclusive o músculo esquelético adjacente, especialmente, na fase ulcerativa mais avançada. Revela que as primeiras células que acompanham as ulcerações aftosas são os linfócitos, com posterior aumento do número de neutrófilos. Dessa maneira, possivelmente, a presença dos infiltrados e as suas respectivas intensidades, estão relacionadas com a fase e o tempo de evolução que as lesões foram biopsiadas. Esse achado é bastante peculiar, mas pode estar, eventualmente, associado ao perfil de citocinas do processo. Entretanto, essa possibilidade deve ser ainda investigada.

Além disso, Stanley (1972) descreve a presença de edema intersticial, que foi encontrado em todos os doentes da nossa casuística. Graykowski *et al.* (1964) observam vasos sanguíneos proeminentes, sendo alguns

congestionados com neutrófilos e eritrócitos, assim como foi visto na maioria dos nossos casos.

Apesar das alterações histopatológicas serem características e auxiliarem no diagnóstico diferencial, elas não são exclusivas da afta e devem ser interpretadas de acordo com a clínica e as hipóteses diagnósticas. A realização de biopsias em casos de afta serve para fazer a correlação anátomo-clínica e também para excluir outras enfermidades mucosa ulcerativas comuns como o líquen plano erosivo, o eritema polimorfo, o herpes simples, o pênfigo vulgar, penfigoide das membranas mucosas e o carcinoma epidermoide, além de doenças mais raras como a doença de Crohn e a granulomatose de Wegener.

## **7 CONCLUSÕES**

---

---



## 7 CONCLUSÕES

- 1- Dos 125 doentes com diagnóstico de afta atendidos no ambulatório de Estomatologia da Divisão de Dermatologia no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, no período de 01 de janeiro de 2003 a 31 de dezembro de 2017 houve prevalência semelhante no sexo masculino e feminino; a maioria iniciou seus sintomas antes dos 40 anos.
- 2- Houve predomínio de afta maior, seguido de afta herpetiforme e afta menor. Houve grande número de doentes apresentando lesões aftosas extraorais, assim como manifestações inflamatórias concomitantes (eritema nodoso, pústulas, uveíte e artrite).
- 3- 43,2% dos doentes apresentavam ou estavam em investigação diagnóstica para doenças sistêmicas relacionadas à afta (entre elas doença de Behçet, doença inflamatória intestinal, infecção por HIV e transplantado).
- 4- O tratamento sistêmico da afta foi necessário na grande maioria dos doentes. A colchicina, a talidomida e a dapsona foram as medicações mais utilizadas, além do corticosteroide.
- 5- Os achados histopatológicos mostraram, principalmente, a presença de exsudato fibrinoleucocitário; infiltrado polimorfonuclear e/ou linfomononuclear, podendo se estender até a profundidade; edema intersticial; vasodilatação e edema endotelial e congestão vascular.

## **8 REFERÊNCIAS**

---

---

## 8 REFERÊNCIAS

Akdeniz N, Elmas ÖF, Karadağ AS. Behçet syndrome: A great imitator. *Clin Dermatol.* 2019;37(3):227-39.

Akintoye SO, Greenberg MS. Recurrent aphthous stomatitis. *Dent Clin North Am.* 2014;58(2):281-97.

Albanidou-Farmaki E, Deligiannidis A, Markopoulos AK, Katsares V, Farmakis K, Parapanissiou E. HLA haplotypes in recurrent aphthous stomatitis: a mode of inheritance? *Int J Immunogenet.* 2008 A;35(6):427-32.

Albanidou-Farmaki E, Pouloupoulos AK, Epivatianos A, Farmakis K, Karamouzis M, Antoniadis D. Increased anxiety level and high salivary and serum cortisol concentrations in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Tokoku J Exp Med.* 2008 B;214(4):291-6.

Albanidou-Farmaki E, Markopoulos AK, Kalogerakou F, Antoniadis DZ. Detection, enumeration and characterization of T helper cells secreting type 1 and 2 cytokines in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Tohoku J Exp Med.* 2007;212(2):101-5.

Alkhateeb A, Karasneh J, Abbadi H, Hassan A, Thornhill M. Association of cell adhesion molecule gene polymorphisms with recurrent aphtous stomatitis. *J Oral Pathol Med.* 2013;42(10):741-6.

Ali NS, Sartori-Valinotti JC, Bruce AJ. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) syndrome. *Clin Dermatol.* 2016;34(4):482-6.

Alli BY, Erinoso OA, Olawuyi AB. Effect of sodium lauryl sulfate on recurrent aphthous stomatitis: A systematic review. *L Oral Pathol Med.* 2019;48(5):358-64.

Alpsoy E, Donmez L, Onder M, Gunasti S, Usta A, Karıncaoglu Y, Kandi B, Buyukkara S, Keseroglu O, Uzun S, Tursen U, Seyhan M, Akman A. Clinical features and natural course of Behçet's disease in 661 cases: a multicentre study. *Br J Dermatol.* 2007;157(5):901-6.

Altenburg A, El-Haj N, Micheli C, Puttkammer M, Abdel-Naser MB, Zouboulis CC: The treatment of chronic recurrent oral aphthous ulcers. *Dtsch Arztebl Int.* 2014;111(40): 665-73.

Amarilyo G, Rothman D, Manthiram K, Edwards KM, Li SC, Marshall GS, Yildirim-Toruner C, Haines K, Ferguson PJ, Lionetti G, Cherian J, Zhao Y, DeLaMora P, Syverson G, Nativ S, Twilt M, Michelow IC, Stepanovskiy Y, Thatayatikom A, Harel L, Akoghlanian S, Tucker L, Marques MC, Srinivasalu H, Propst EJ, Licameli GR, Dedeoglu F, Lapidus S; CARRA PFAPA Consensus Treatment Plan Workgroup. Consensus treatment plans for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome (PFAPA): a framework to evaluate treatment responses from the childhood arthritis and rheumatology research alliance (CARRA) PFAPA work group. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2020;18(1):31.

Aminabadi NA. Recurrent aphthous stomatitis may be initiated by traumatic epithelial implantation and sustained by localized pathergic status. *Med Hypotheses.* 2008;70(3):522-4.

Antoon JW, Miller RL. Aphthous ulcers--a review of the literature on etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Am Dent Assoc.* 1980;101(5):803-8.

Baccaglioni L, Lalla RV, Bruce AJ, Sartori-Valinotti JC, Latortue MC, Carrozzo M, Rogers RS 3rd. Urban legends: recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis.* 2011;17(8):755-70.

Bagán JV, Sanchis JM, Milián MA, Peñarrocha M, Silvestre FJ. Recurrent aphthous stomatitis. A study of the clinical characteristics of lesions in 93 cases. *J Oral Pathol Med.* 1991;20(8):395-7.

Bang D, Hur W, Lee ES, Lee S. Prognosis and clinical relevance of recurrent oral ulceration in Behçet's disease. *J Dermatol.* 1995;22(12):926-9.

Belenguer-Guallar I, Jiménez-Soriano Y, Claramunt-Lozano A. Treatment of recurrent aphthous stomatitis. A literature review. *J Clin Exp Dent.* 2014;6(2):e168-74.

Bijelić B, Matic I, Besu I, Janković L, Juranić Z, Marusić S, Andrejević S. Celiac disease-specific and inflammatory bowel disease-related antibodies in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Immunobiology.* 2019;224(1):75-9.

Bilodeau EA, Lalla RV. Recurrent oral ulceration: Etiology, classification, management, and diagnostic algorithm. *Periodontol 2000.* 2019;80(1):49-60.

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(6):1261-5.

Brocklehurst P, Tickle M, Glenny AM, Lewis MA, Pemberton MN, Taylor J, Walsh T, Riley P, Yates JM. Systemic interventions for recurrent aphthous stomatitis (mouth ulcers). *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(9):CD005411.

Bruce AJ, Rogers RS 3rd. Acute oral ulcers. *Dermatol Clin.* 2003;21(1):1-15.

Bucci P, Carile F, Sangianantoni A, D'Angiò F, Santarelli A, Lo Muzio L. Oral aphthous ulcers and dental enamel defects in children with coeliac disease. *Acta Paediatr.* 2006;95(2):203-7.

Bulur I, Onder M. Behçet disease: New aspects. *Clin Dermatol.* 2017;35(5):421-34.

Buño IJ, 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;134(7):827-31.

Campistol JM, de Fijter JW, Flechner SM, Langone A, Morelon E, Stockfleth E. mTOR inhibitor-associated dermatologic and mucosal problems. *Clin Transplant.* 2010;24(2):149-56.

Chams-Davatchi C, Shizarpour M, Davatchi F, Shahram F, Chams H, Nadjji A, Jamshidi AR. Comparison of oral aphthae in Behçet's disease and idiopathic recurrent aphthous stomatitis. *Adv Exp Med Biol.* 2003;528:317-20.

Chapel TA. Origins of penile ulcerations. *Arch Androl.* 1979;3(4):351-7.

Chattopadhyay A, Chatterjee S. Risk indicators for recurrent aphthous ulcers among adults in the US. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2007;35(2):152-9.

Chattopadhyay A, Shetty KV. Recurrent aphthous stomatitis. *Otolaryngol Clin North Am.* 2011;44(1):79-88.

Chavan M, Jain H, Diwan N, Khedkar S, Shete A, Durkar S. Recurrent aphthous stomatitis: a review. *J Oral Pathol Med.* 2012;41(8):577-83.

Chen Y, Fang L, Yang X. Cyclic neutropenia presenting as recurrent oral ulcers and periodontitis. *J Clin Pediatr Dent.* 2013;37(3):307-8.

Chiang CP, Yu-Fong Chang J, Wang YP, Wu YH, Wu YC, Sun A. Recurrent aphthous stomatitis - Etiology, serum autoantibodies, anemia, hematic deficiencies, and management. *J Formos Med Assoc.* 2019;118(9):1279-89.

Chinnock TJ, Shankel T, Deming D, Cutler D, Sahney S, Fitts J, Chinnock RE. Calcineurin inhibitor minimization using sirolimus leads to improved renal function recipients. *Pediatr Transplant.* 2011;15(7):746-9.

Cui RZ, Bruce AJ, Rogers RS 3rd. Recurrent aphthous stomatitis. *Clin Dermatol.* 2016;34(4):475-81.

de Perosanz-Lobo D, Latour I, Ortega-Quijano D, Fernández-Guarino M, Torrelo A. Severe recurrent aphthous stomatitis treated with adalimumab: a case report in a teenage patient. *Pediatr Dermatol.* 2019;36(6):986-7.

Dhopte A, Naidu G, Singh-Makkad R, Nagi R, Bagde H, Jain S. Psychometric analysis of stress, anxiety and depression in patients with recurrent aphthous Stomatitis-A cross-sectional survey based study. *J Clin Exp Dent.* 2018;10(11):e1109-14.

Donatsky O, Bendixen G. In vitro demonstration of cellular hypersensitivity to strep 2A in recurrent aphthous stomatitis by means of leucocyte migration test. *Acta Allergol.* 1972;27(2):137-44.

Donatsky O, Justesen T, Lind K, Vestergaard BF. Microorganisms in recurrent aphthous ulcerations. *Scand J Dent Res.* 1977;85(6):426-33.

Dudding T, Haworth S, Lind PA, Sathirapongsasuti JF; 23andMe Research Team, Tung JY, Mitchell R, Colodro-Conde L, Medland SE, Gordon S, Elsworth B, Paternoster L, Franks PW, Thomas SJ, Martin NG, Timpson NJ. Genome wide analysis for mouth ulcers identifies associations at immune regulatory loci. *Nat Commun.* 2019;10(1):1052.

Edgar NR, Saleh D, Miller RA. Recurrent aphthous stomatitis: a review. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2017;10(3):26-36.

Eguia-del Valle A, Martinez-Conde-Llamosas R, López-Vicente J, Uribarri-Etxebarria A, Aguirre-Urizar JM. Salivary levels of Tumour Necrosis Factor-alpha in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011;16(1):e33-6.

Elli L, Branchi F, Tomba C, Villalta D, Norsa L, Ferretti F, Roncoroni L, Bardella MT. Diagnosis of gluten related disorders: Celiac disease, wheat allergy and non-celiac gluten sensitivity. *World J Gastroenterol*. 2015;21(23):7110-9.

Elsheikh MN, Mahfouz ME. Prevalence of *Helicobacter pylori* DNA in recurrent aphthous ulcerations in mucosa-associated lymphoid tissues of the pharynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;131(9):804-8.

Embil JA, Stephens RG, Manuel FR. Prevalence of recurrent herpes labialis and aphthous ulcers among young adults on six continents. *Can Med Assoc J*. 1975;113(7):627-30.

Femiano F, Lanza A, Buonaiuto C, Gombos F, Nunziata M, Piccolo S, Cirillo N. Guidelines for diagnosis and management of aphthous stomatitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(8):728-32.

Ferguson MM, Wray D, Carmichael HA, Russell RI, Lee FD. Coeliac disease associated with recurrent aphthae. *Gut*. 1980;21(3):223-6.

Fernandes JD, Nico MMS. Aphthae. In: Bonamigo RR, Dornelles SIT (Org.). *Dermatology in Public Health Environments: A Comprehensive Textbook*. 1ed. Porto Alegre: Springer International Publishing Switzerland, 2018. v. 1, p. 513-7.



Fitzpatrick SG, Cohen DM, Clark AN. Ulcerated lesions of the oral mucosa: clinical and histologic review. *Head Neck Pathol.* 2019;13(1):91-102.

Francis TC. Recurrent aphthous stomatitis and Behçet's disease. A review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1970;30(4):476-86.

Fritscher AM, Cherubini K, Chies J, Dias AC. Association between *Helicobacter pylori* and recurrent aphthous stomatitis in children and adolescents. *J Oral Pathol Med.* 2004;33(3):129-32.

Gallina G, Cumbo V, Messina P, Caruso C. HLA-A, B, C, DR, MT, and MB antigens in recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1985;59(4):364-70.

Giannetti L, Murri Dello Diago A, Lo Muzio L. Recurrent aphthous stomatitis. *Minerva Stomatol.* 2018;67(3):125-8.

Gomes CC, Gomez RS, Zina LG, Amaral FR. Recurrent aphthous stomatitis and *Helicobacter pylori*. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2016;21(2):e187-91.

Graykowski EA, Barile MF, Stanley HR. Periapical abscess: clinical and histopathologic aspects of lesions in a patient and of lesions produced in rabbit skin. *J Am Dent Assoc.* 1964;69:118-26.

Groth CG, Bäckman L, Morales JM, Calne R, Kreis H, Lang P, Touraine JL, Claesson K, Campistol JM, Durand D, Wramner L, Brattström C, Charpentier B. Sirolimus (rapamycin)-based therapy in human renal transplantation: similar efficacy and different toxicity compared with cyclosporine. Sirolimus European Renal Transplant Study Group. *Transplantation.* 1999;67(7):1063-42.

Guimarães ALM, Lourenço SV, Nico MMS. Aphtha Major Perianalis. *J Cutan Med Surg.* 2019;23(1):105-7

Gürler A, Boyvat A, Türsen U. Clinical manifestations of Behçet's disease: an analysis of 2147 patients. *Yonsei Med J.* 1997;38(6):423-7.

Gülseren D, Karaduman A, Kutsal D, Nohutcu RM. The relationship between recurrent aphthous stomatitis, and periodontal disease and *Helicobacter pylori* infection. *Clin Oral Investig.* 2016;20(8):2055-60.

Hapa A, Aksoy B, Polat M, Aslan U, Atakan N. Does recurrent aphthous stomatitis affect quality of life? A prospective study with 128 patients evaluating different treatment modalities. *J Dermatolog Treat.* 2011;22(4):215-20.

Hello M, Barbarot S, Bastuji-Garin S, Revuz J, Chosidow O. Use of thalidomide for severe recurrent aphthous stomatitis: a multicenter cohort analysis. *Medicine (Baltimore).* 2010;89(3):176-82.

Hernando-Harder AC, Booken N, Goerdts S, Singer MV, Harder H. *Helicobacter pylori* infection and dermatologic diseases. *Eur J Dermatol.* 2009;19(5):431-44.

Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, Hoffenberg EJ, Horvath K, Murray JA, Pivor M, Seidman EG; North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;40(1):1-19.

Huling LB, Baccaglini L, Choquette L, Feinn RS, Lalla RV. Effect of stressful life events on the onset and duration of recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med.* 2012;41(2):149-52.

Hunter IP, Ferguson MM, Scully C, Galloway AR, Main AN, Russell RI. Effects of dietary gluten elimination in patients with recurrent minor aphthous

stomatitis and no detectable gluten enteropathy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1993;75(5):595-8.

Huppert JS, Gerber MA, Deitch HR, Mortensen JE, Staat MA, Adams Hillard PJ. Vulvar ulcers in young females: a manifestation of aphthosis. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2006;19(3):195-204.

Hymes LC, Warshaw BL. Five-year experience using sirolimus-based, calcineurin inhibitor-free immunosuppression in pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplant.* 2011;15(4):437-41.

Jaber L, Weinberger A, Klein T, Yaniv I, Mukamel M. Close association of HLA-B52 and HLA-B44 antigens in Israeli Arab adolescents with recurrent aphthous stomatitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001;127(2):184-7.

Jorizzo JL, Taylor RS, Schmalstieg FC, Solomon AR Jr, Daniels JC, Rudloff HE, Cavallo T. Complex aphthosis: a forme fruste of Behçet's syndrome? *J Am Acad Dermatol.* 1985;13(1):80-4.

Jurge S1, Kuffer R, Scully C, Porter SR. Mucosal disease series. Number VI. Recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis.* 2006;12(1):1-21.

Karasneh J, Bani-Hani M, Alkhateeb A, Hassan A, Alzoubi F, Thornhill M. TLR2, TLR4 and CD86 gene polymorphisms in recurrent aphtous stomatitis, *J Oral Pathol Med.* 2015;44(10):857-63.

Kleinman DV, Swango PA, Niessen LC. Epidemiologic studies of oral mucosal conditions--methodologic issues. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1991;19(3):129-40.

Krause I, Rosen Y, Kaplan I, Milo G, Guedj D, Molad 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;28(5):193-6.

Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins. *Patologia básica.* 10ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2018.

Kuteyi T, Okwundu CI. Topical treatments for HIV-related oral ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(1):CD007975.

Lehman JS, Rogers RS. Acute oral ulcers. *Clin Dermatol.* 2016;34(4):470-4.

Letsinger JA, McCarty MA, Jorizzo JL. Complex aphthosis: a large case series with evaluation algorithm and therapeutic ladder from topicals to thalidomide. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52(3 Pt 1):500-8.

Lewkowicz N, Kur B, Kurnatowska A, Tchorzewski H, Lewkowicz P. Expression of Th1/Th2/Th3/Th17-related genes in recurrent aphthous ulcers. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2011;59(5):399-406.

Lourenço SV, Hussein TP, Bologna SB, Sipahi AM, Nico MM. Oral manifestations of inflammatory bowel disease: a review based on the observation of six cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24(2):204-7.

Lynde CB, Bruce AJ, Rogers RS 3rd. Successful treatment of complex aphthosis with colchicine and dapsone. *Arch Dermatol.* 2009;145(3):273-6.

Macario-Barrel A, Tanasescu S, Courville P, Redonnet M, Cordel N, Lauret P, Joly P. Ulcérations buccales chez un malade recevant du tacrolimus [Mouth ulcers in patients receiving tacrolimus]. *Ann Dermatol Venereol.* 2001;128(12):1327-9.

MacPhail LA, Greenspan D, Feigal DW, Lennette ET, Greenspan JS. Recurrent aphthous ulcers in association with HIV infection. Description of

ulcer types and analysis of T-lymphocyte subsets. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1991;71(6):678-83.

MacPhail LA, Greenspan D, Greenspan JS. Recurrent aphthous ulcers in association with HIV infection. Diagnosis and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1992;73(3):283-8.

Mangelsdorf HC, White WL, Jorizzo JL. Behçet's disease. Report of twenty-five patients from the United States with proeminente mucocutaneous involvement. *J Am Acad Dermatol.* 1996;34(5 Pt 1):745-50.

Mansour-Ghanaei F, Asmar M, Bagherzadeh AH, Ekbataninezhad S. Helicobacter pylori infection in oral lesions of patients with recurrent aphthous stomatitis. *Med Sci Monit.* 2005;11(12):CR576-9.

Mat MC, Sevim A, Fresko I, Tüzün Y. Behçet's disease as a systemic disease. *Clin Dermatol.* 2014;32(3):435-42.

Mauskar MM, Marathe K, Venkatesan A, Schlosser BJ, Edwards L. Vulvar diseases: Conditions in adults and children. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(6):1287-98.

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 Pt 1):455-8.

McCartan BE, Lamey PJ, Wallace AM. Salivary cortisol and anxiety in recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med.* 1996;25(7):357-9.

Mc Carty MA, Jorizzo JL. Complex aphthosis: evaluation for Behçet's disease? *Adv Exp Med Biol.* 2003;528:303-10.

McCarty MA, Garton RA, Jorizzo JL. Complex aphthosis and Behçet's disease. *Dermatol Clin*. 2003;21(1):41-8.

Messadi DV, Younai F. Aphthous ulcers. *Dermatol Ther*. 2010;23(3):281-90.

Miller MF, Garfunkel AA, Ram C, Ship II. Inheritance patterns in recurrent aphthous ulcers: twin and pedigree data. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1977;43(6):886-91.

Miziara ID, Araujo Filho BC, Weber R. AIDS and recurrent aphthous stomatitis. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2005;71(4):517-20.

Najafi S, Mohammadzadeh M, Zare Bidoki A, Meighani G, Aslani S, Mahmoudi M, Rezaei N. HLA-DRB and HLA-DQB allele and haplotype frequencies in Iranian patients with recurrent aphthous stomatitis. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2016;15(4):289-95.

Najafi S, Yousefi H, Mohammadzadeh M, Bidoki AZ, Farhadi E, Rezaei N. Interleukin-2, interferon-gamma gene polymorphisms in recurrent aphthous stomatitis. *Prague Med Rep*. 2017;118(2-3):81-6.

Natah SS, Häyrynen-Immonen R, Hietanen J, Mamström M, Konttinen YT. Immunolocalization of tumor necrosis factor-alpha expressing cells in recurrent aphthous ulcer lesions (RAU). *J Oral Pathol*. 2000;29(1):19-25.

Natah SS, Konttinen YT, Enattah NS, Ashammakhi N, Sharkey KA, Häyrynen-Immonen RSS. Recurrent aphthous ulcers today: a review of the growing knowledge. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2004;33(3):221-34.

Ng CS, Hogan P, McKenzie S, Gibbs H, Strutton G, Wong R. Mouth and genital ulcers with inflamed cartilage (MAGIC) syndrome complicated by aneurysmal aortitis. *J Clin Rheumatol*. 2007; 13(4):221-3.

Nico MM, Brito AE, Martins LE, Boggio P, Lourenço SV. Oral ulcers in an immunosuppressed 5-year-old boy. *Clin Exp Dermatol*. 2008;33(3):367-8.

O'Neill ID. Efficacy of tumour necrosis factor- $\alpha$  antagonists in aphthous ulceration: review of published individual patient data. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(2):231-5.

Oppenheim JJ, Francis TC. The role of delayed hypersensitivity in immunological processes and its relationship to aphthous stomatitis. *J Periodontol*. 1970;41(4):205-9.

Orme RL, Nordlund JJ, Barich L, Brown T. The MAGIC syndrome (mouth and genital ulcers with inflamed cartilage). *Arch Dermatol*. 1990;126(7):940-4.

Patton LL. Oral lesions associated with human immunodeficiency virus disease. *Dente Clin North Am*. 2013;57(4):673-98.

Pedersen A. Psychologic stress and recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med*. 1989;18(2):119-22.

Pekiner FN, Aytugar E, Demirel GY, Borahan MO. HLA-A, B (Class I) and HLA-DR, DQ (Class II) antigens in Turkish patients with recurrent aphthous ulceration and Behçet's disease. *Med Princ Pract*. 2013;22(5):464-8.

Piskin S, Sayan C, Durukan N, Senol M. Serum iron, ferritin, folic acid, and vitamin B12 levels in recurrent aphthous stomatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2002;16(1):66-7.

Plewa MC, Chatterjee K. Aphthous stomatitis. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.

Porter SR, Luker J, Scully C, Oakhill A. Oral features of a family with benign familial neutropenia. *J Am Acad Dermatol.* 1994;30(5 Pt 2):877-80.

Porter SR, Scully C, Pedersen A. Recurrent aphthous stomatitis. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1998;9(3):306-21.

Preeti L, Magesh K, Rajkumar K, Karthik R. Recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2011;15(3):252-6.

Procaccini M, Campisi G, Bufo P, Compilato D, Massaccesi C, Catassi C, Lo Muzio L. Lack of association between celiac disease and dental enamel hypoplasia in a case-control study from an Italian central region. *Head Face Med* 2007;3:25.

Ranganath SP, Pai A. Is optimal management of recurrent aphthous stomatitis possible? a reality check. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(10):08-13.

Rashid M, Zarkadas M, Anca A, Limeback H. Oral manifestations of celiac disease: a clinical guide for dentists. *J Mich Dent Assoc.* 2011;93(10):42-6.

Revuz J, Guillaume JC, Janier M, Hans P, Marchand C, Souteyrand P, Bonnetblanc JM, Claudy A, Dallac S, Klene C, Crickx B, Sancho-Garnier H, Chaumeil JC. Crossover study of thalidomide vs placebo in severe recurrent aphthous stomatitis. *Arch Dermatol.* 1990;126(7):923-7.

Reznik DA. Oral manifestations of HIV disease. *Top HIV Med.* 2005;13(5):143-8.

Rivera C. Essentials of recurrent aphthous stomatitis. *Biomed Rep.* 2019;11(2):47-50.



Ródenas JM, Ortego N, Herranz MT, Tercedor J, Pinar A, Quero JH. Cyclic neutropenia: a cause of recurrent aphthous stomatitis not to be missed. *Dermatology*. 1992;184(3):205-7.

Rodrigo L, Beteta-Gorriti V, Alvarez N, Gómez de Castro C, de Dios A, Palacios L, Santos-Juanes J. Cutaneous and mucosal manifestations associated with celiac disease. *Nutrients*. 2018;10(7):800.

Rogers RS 3rd. Recurrent aphthous stomatitis: clinical characteristics and associated systemic disorders. *Semin Cutan med Surg*. 1997;16(4):278-83.

Rogers RS 3rd. Complex aphthosis. *Adv Exp Med Biol*. 2003 A;528:311-6.

Rogers RS 3rd. Pseudo-Behçet's disease. *Dermatol Clin*. 2003 B;21(1):49-61.

Rzepecki V, Reynes J, Le Moing V, Braquet P, Faucherre V, Lohan L, Morquin D, Makinson A. Severe HIV-associated aphthous stomatitis treated with etanercept. *Med Mal Infect*. 2019;49(3):219-20.

Sasaoka T, Kato TS, Oda N, Wada K, Komamura K, Asakura M, Hashimura K, Ishibashi-Ueda H, Nakatani T, Isobe M, Kitakaze M. Common occurrence of everolimus-associated aphthous stomatitis in Japanese heart transplant recipients. *Transplant Proc*. 2010;41(9):3700-3.

Savage NW, McCullough MJ. Topical corticosteroids in dental practice. *Aust Dent J*. 2005;50(4 Suppl 2):40-4.

Schemel-Suárez M, López-López J, Chimenos-Küstner E. Úlceras orales: diagnóstico diferencial y tratamiento [Oral ulcers: Differential diagnosis and treatment]. *Med Clin (Barc)*. 2015;145(11):499-503.

Scully C. Clinical practice. Aphthous ulceration. *N Engl J Med*. 2006;355(2):165-72.

Scully C, Porter S. Recurrent aphthous stomatitis: current concepts of etiology, pathogenesis and management. *J Oral Pathol Med*. 1989;18(1):21-7

Scully C, Porter S. Oral mucosal disease: Recurrent aphthous stomatitis. *Br J Oral and Maxillofac Surg*. 2008;46(3):198-206.

Shakeri R, Zamani F, Sotoudehmanesh R, Amiri A, Mohamadnejad M, Davatchi F, Karakani AM, Malekzadeh R, Shahram F. Gluten sensitivity enteropathy in patients with recurrent aphthous stomatitis. *BMC Gastroenterol*. 2009;9:44.

Shashy RG, Ridley MB. Aphthous ulcers: a difficult clinical entity. *Am J Otolaryngol*. 2000;21(6):389-93.

Shi L, Wan K, Tan M, Yin G, Ge M, Rao X, He L, Jin Y, Yao Y. Risk factors of recurrent aphthous ulceration among university students. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(4):6218-23.

Ship II. Inheritance of aphthous ulcers of the mouth. *J Dent Res* 1965; 44(5):837-44.

Ship II, Galili DA. Systemic significance of mouth ulcers. *Postgrad Med*. 1971;49(1):67-72.

Ship II. Epidemiologic aspects of recurrent aphthous ulcerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1972;33(3):400-6.

Ship JA, Chavez EM, Doerr PA, Henson BS, Sarmadi M. Recurrent aphthous stomatitis. *Quintessence Int*. 2000;31(2):95-112.

Ship JA. Recurrent aphthous stomatitis. An update. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1996;81(2):141-7.

Shohat-Zabarski R, Kalderon S, Klein T, Weinberger A. Close association of HLA B51 in persons with recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1992;74(4):455-8.

Ślebioda Z, Krawiecka E, Szponar E, Dorocka-Bobkowska B. Haematinic deficiencies and patient clinical profiles in Polish patients with recurrent aphthous stomatitis (RAS). *J Oral Pathol Med.* 2018;47(5):531-7.

Ślebioda Z, Szponar E, Kowalska A. Etiopathogenesis of recurrent aphthous stomatitis and the role of immunologic aspects: literature review. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2014;62(3):205-15.

Ślebioda Z, Szponar E, Kowalska A. Recurrent aphthous stomatitis: genetic aspects of etiology. *Postepy Dermatol Alergol.* 2013;30(2):96-102.

Ślebioda Z, Dorocka-Bobkowska B. Systemic and environmental risk factors for recurrent aphthous stomatitis in a Polish cohort of patients. *Postepy Dermatol Alergol.* 2019;36(2):196-201.

Soto Araya M, Rojas Alcayaga G, Esguep A. Association between psychological disorders and the presence of oral lichen planus, burning mouth syndrome and recurrent aphthous stomatitis. *Med Oral.* 2004;9(1):1-7.

Stanley HR. Aphthous lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1972;33(3):407-16.

Stewart KMA. Challenging ulcerative vulvar conditions: hidradenitis suppurativa, Crohn disease, aphthous ulcers. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2017;44(3):453-73.

Subramanyam RV. Occurrence of recurrent aphthous stomatitis only on lining mucosa and its relationship to smoking--a possible hypothesis. *Med Hypotheses*. 2011;77(2):185-7.

Tabolli S, Bergamo F, Alessandrini L, Di Pietro C, Sampogna F, Abeni D. Quality of life and psychological problems of patients with oral mucosal disease in dermatological practice. *Dermatology*. 2009;218(4): 314-20.

Takeuchi T, Shigemura T, Kobayashi N, Nagumo H, Furumoto M, Ogasawara K, Fujii H, Takizawa M, Soga T, Matoba H, Masumoto J, Fukushima K, Migita K, Ojima T, Umeda Y, Agematsu K. Clinical features and new diagnostic criteria for the syndrome of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis. *Int J Rheum Dis*. 2019;22(8):1489-97.

Tarakji B, Gazal G, Al-Maweri SA, Azzeghaiby SN, Alaizari N. Guideline for the diagnosis and treatment of recurrent aphthous stomatitis for dental practitioners. *J Int Oral Health*. 2015; 7(5):74-80.

Thrash B, Patel M, Shah KR, Boland CR, Menter A. Cutaneous manifestations of gastrointestinal disease: part II. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(2):211.e1-33.

Trakji B, Baroudi K, Kharma Y. The effect of dietary habits on the development of the recurrent aphthous stomatitis. *Niger Med J*. 2012;53(1):9-11.

Tursi A, Giorgetti G, Bradimarte, Rubino E, Lombardi Dm Gasbarrini G. Prevalence and clinical presentation of subclinical/silent celiac disease in adults: an analysis on 12-year observation. *Hepatogastroenterology*. 2001;48(38):462-4.

Tüzün B, Wolf R, Tüzün Y, Serdaroğlu S. Recurrent aphthous stomatitis and smoking. *Int J Dermatol.* 2000;39(5):358-60.

Vaillant L, Samimi M. Aphtes et ulcérations buccales. [Aphthous ulcers and oral ulcerations]. *Presse Med.* 2016;45(2):215-26.

Vismara SA, Lava SAG, Kottanattu L, Simonetti GD, Zraggen L, Clericetti CM, Bianchetti MG, Milani GP. Lipschütz's acute vulvar ulcer: a systematic review. *Eur J Pediatr.* 2020;179(10):1559-67.

Vucicevic Boras V, Savage NW. Recurrent aphthous ulcerative disease: presentation and management. *Aust Dent J.* 2007;52(1):10-5.

Weathers DR, Griffin JW. Intraoral ulcerations of recurrent herpes simplex and recurrent aphthae: two distinct clinical entities. *J Am Dent Assoc.* 1970;81(1):81-7.

Więsik-Szewczyk E, Wolska-Kuśnierz B, Jahnz-Różyk K. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome persisting to adulthood - an example of a diagnostic and therapeutic challenge. *Reumatologia.* 2019;57(5):292-6.

Wilhelmsen NS, Weber R, Monteiro F, Kalil J, Miziara ID. Correlation between histocompatibility antigens and recurrent aphthous stomatitis in the Brazilian population. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2009;75(3):426-31.

Wray D, Ferguson MM, Mason DK, Hutcheon AW, Dagg JH. Recurrent aphthae: treatment with vitamin B12, folic acid and iron. *Br Med J.* 1975;2(5969):490-3.

Wright DG, Dale DC, Fauci AS, Wolff SM. Human cyclic neutropenia: clinical review and long-term follow-up of patients. *Medicine (Baltimore).* 1981;60(1):1-13.

Yang BR, Choi NK, Kim MS, Chun J, Joo SH, Kim H, Lee J. Prevalence of extraintestinal manifestations in Korean inflammatory bowel disease patients. *PLoS One*. 2018;13(7):e0200363.

Zunt SL. Recurrent aphthous stomatitis. *Dermatol Clin*. 2003;21(1):33-9.

## **9 ANEXOS**

---

---

**Anexo 1: Ficha clínico-epidemiológica para coleta de dados****Ficha clínico-epidemiológica para coleta de dados**

Paciente: \_\_\_\_\_

Sexo: ( ) feminino ( ) masculino

Data de nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Data da primeira consulta: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Idade do diagnóstico: \_\_\_ anos

História clínica atual: \_\_\_\_\_

Tempo de evolução das lesões: \_\_\_\_\_

Exame dermatológico: \_\_\_\_\_

Tipo de lesão: ( ) afta menor ( ) afta maior ( ) afta herpetiforme

Localização das lesões: \_\_\_\_\_

Presença de aftas extra orais: ( ) não ( ) sim – local \_\_\_\_\_

Outras lesões associadas: ( ) eritema nodoso ( ) pústulas ( ) artrite

( ) uveíte ( ) outras \_\_\_\_\_

Doenças associadas: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Exames laboratoriais relevantes: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Antecedentes pessoais: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_



Antecedentes familiares: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Diagnóstico: ( ) clínico ( ) anatomopatológico

Realizou exame anatomopatológico: ( ) Não ( ) Sim

Resultado: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Tratamentos realizados durante o seguimento:

( ) Tópicos \_\_\_\_\_

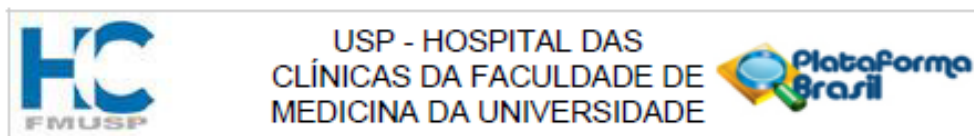
( ) Sistêmicos \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Resposta terapêutica e seguimento: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

## Anexo 2: Aprovação do Comitê de Ética



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Avaliação do perfil epidemiológico e associação com doenças extracutâneas dos pacientes com estomatite aftosa

**Pesquisador:** Marcello MEnta Simonsen Nico

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 93052818.8.0000.0068

**Instituição Proponente:** Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.779.176

#### **Apresentação do Projeto:**

Epidemiologia de doenças aftosas.

#### **Objetivo da Pesquisa:**

Traçar o perfil epidemiológico e avaliar a frequência de doenças associadas nos pacientes portadores de doenças aftosas no período de 2003 a 2017. Trata-se de pesquisa retrospectiva a ser realizada através de análise de prontuários.

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

não implica em riscos, por se tratar de pesquisa retrospectiva através de análise de prontuários

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Não apresenta questionamentos de natureza ética.

#### **Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Dispensado de TCLE por ser retrospectiva com análise de prontuários.

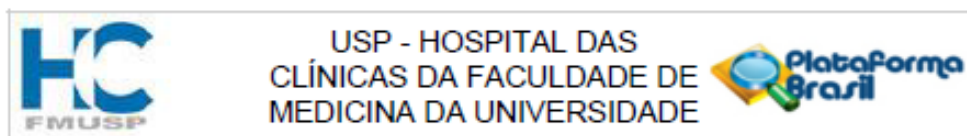
#### **Recomendações:**

Aprovado.

#### **Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Aprovado.

**Endereço:** Rua Ovídio Feres de Campos, 225 5º andar  
**Bairro:** Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappelq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 2.779.178

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1061500.pdf	03/07/2018 15:49:55		Aceito
Folha de Rosto	FR_assinada.pdf	24/04/2018 11:56:54	Marcello MEnta Simonsen Nico	Aceito
Brochura Pesquisa	projeto_brochura.doc	07/04/2018 06:23:04	Marcello MEnta Simonsen Nico	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Aftas_final.doc	07/04/2018 06:15:55	Marcello MEnta Simonsen Nico	Aceito
Cronograma	Cronograma.docx	04/03/2018 01:44:43	Marcello MEnta Simonsen Nico	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	04/03/2018 01:41:49	Marcello MEnta Simonsen Nico	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar  
 Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010  
 UF: SP Município: SAO PAULO  
 Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappelq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 2.779.176

SAO PAULO, 20 de Julho de 2018

---

**Assinado por:**  
**ALFREDO JOSE MANSUR**  
**(Coordenador)**

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5ª andar  
Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010  
UF: SP Município: SAO PAULO  
Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappelq.adm@hc.fm.usp.br

**Anexo 3:** Dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)**

No projeto de pesquisa denominado “**Perfil Epidemiológico e Doenças Associadas nos Pacientes com Afta**” não se aplica a realização do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, pois trata-se de um estudo retrospectivo, com análise de prontuários.

**Anexo 4:** Dados coletados dos prontuários

Doente	Sexo	Idade de início	Doença associada ou suspeita	Classificação morfológica	Local	Outras manifestações	Biopsia	Tratamentos
1	M	NI	DB	Afta herpetiforme	Oral e genital	Pústulas	Sim	Colchicina
2	F	NI	-	Afta herpetiforme	Oral	Artrite e eritema nodoso	Não	Colchicina
3	F	16 anos	-	NI	Oral	-	Não	Tópicos, colchicina, dapsona, pentoxifilina
4	F	38 anos	Suspeita DB	NI	Oral e genital	-	Não	Colchicina
5	M	NI	Transplantado renal	Afta maior	Oral	-	Sim	Tópicos
6	M	26 anos	-	NI	Oral	-	Não	Tópicos
7	M	NI	HIV	NI	Oral	-	Não	Colchicina, talidomida
8	M	27 anos	Anemia aplásica	NI	Oral	-	Não	Talidomida
9	F	NI	-	Afta maior	Oral	-	Não	Tópicos
10	F	45 anos	Suspeita de DB e HIV	NI	Oral e genital	Eritema nodoso e uveíte	Não	Colchicina
11	F	28 anos	-	Afta maior	Oral	-	Sim	Colchicina
12	F	32 anos	Transplantado renal	NI	Oral	-	Não	Colchicina
13	M	Nascimento	-	Afta maior	Oral	-	Não	Tópicos, talidomida
14	F	45 anos	-	Afta herpetiforme	Oral	-	Não	Colchicina
15	M	40 anos	-	Afta menor	Oral	-	Não	Colchicina

continua

**Anexo 4:** Dados coletados dos prontuários (continuação)

Doente	Sexo	Idade de início	Doença associada ou suspeita	Classificação morfológica	Local	Outras manifestações	Biopsia	Tratamentos
16	M	40 anos	-	Afta maior	Oral	-	Não	Corticosteroide oral, dapsona, talidomida
17	F	28 anos	-	Afta herpetiforme	Oral	-	Não	Corticosteroide oral, colchicina
18	M	NI	Síndrome genética a esclarecer	NI	Oral	-	Não	Colchicina
19	M	18 anos	HIV	NI	Oral	-	Sim	Talidomida
20	F	23 anos	Suspeita de neutropenia cíclica	Afta maior	Oral	-	Sim	Tópicos, colchicina
21	F	17 anos	-	NI	Oral e genital	-	Não	Colchicina
22	F	23 anos	-	Afta maior	Oral	-	Sim	Tópicos, corticosteroide IL, colchicina, dapsona
23	F	22 anos	Investigação entre DB e DII	NI	Oral e genital	Artrite e uveíte	Sim	Tópicos
24	F	NI	DB	NI	Oral e genital	Pústulas	Não	*
25	F	15 anos	-	Afta menor	Oral	-	Não	Colchicina
26	F	NI	-	NI	Oral	-	Não	Colchicina
27	M	2 anos	-	Afta maior	Oral	-	Não	Tópicos, corticosteroide IL, colchicina, pentoxifilina, talidomida
28	M	34 anos	-	Afta maior	Oral	-	Não	Talidomida

continua

**Anexo 4:** Dados coletados dos prontuários (continuação)

Doente	Sexo	Idade de início	Doença associada ou suspeita	Classificação morfológica	Local	Outras manifestações	Biopsia	Tratamentos
29	F	43 anos	-	NI	Oral	-	Não	Tópicos, talidomida
30	F	35 anos	Suspeita de DB	NI	Oral e genital	Eritema nodoso	Sim	Colchicina, dapsona
31	F	NI	-	Afta menor	Oral	-	Sim	Tópicos
32	F	21 anos	-	NI	Oral	-	Não	Colchicina
33	F	73 anos	Doença reumática não definida em uso de medicações imunossupressoras	NI	Oral	-	Sim	*
34	F	43 anos	-	NI	Oral	-	Não	Colchicina, talidomida
35	F	43 anos	-	Afta herpetiform	Oral	-	Não	Colchicina
36	F	56 anos	Transplantado hepático	Afta maior	Oral	-	Sim	Talidomida
37	F	18 anos	Suspeita de DB	NI	Oral e genital	-	Não	Corticosteroide oral, colchicina
38	M	35 anos	-	Afta maior	Oral	-	Sim	Colchicina
39	M	6 anos	Transplantado renal	Afta menor	Oral	-	Não	Talidomida
40	M	29 anos	-	Afta maior	Oral	-	Sim	Corticosteroide IL, talidomida
41	F	22 anos	Suspeita de DB	Afta maior	Oral	Uveíte	Não	Colchicina
42	M	52 anos	-	Afta menor	Oral	-	Não	Talidomida
43	M	38 anos	Leucocitose e linfocitose de causa não definida	Afta maior	Oral	-	Sim	Colchicina, dapsona, talidomida

continua



**Anexo 4:** Dados coletados dos prontuários (continuação)

Doente	Sexo	Idade de início	Doença associada ou suspeita	Classificação morfológica	Local	Outras manifestações	Biopsia	Tratamentos
44	F	46 anos	-	Afta herpetiforme	Oral	-	Não	Colchicina
45	M	NI	DII	Afta maior	Oral	-	Não	*
46	F	2 anos	-	NI	Oral	-	Não	Colchicina
47	M	13 anos	Investigação de síndrome autoinflamatória ligada a quadros infecciosos de repetição	NI	Oral	-	Não	Talidomida
48	M	NI	DII	Afta maior	Oral	Artrite e uveíte	Não	Corticosteroide oral, talidomida
49	F	NI	-	NI	Oral	-	Não	Colchicina
50	M	40 anos	-	NI	Oral	-	Não	Colchicina, talidomida
51	F	48 anos	-	NI	Oral e genital	-	Não	Talidomida
52	M	Nascimento	-	NI	Oral	-	Sim	Corticosteroide IL, talidomida
53	M	NI	Investigação entre DB e DII	NI	Oral e genital	Artrite	Não	Colchicina
54	M	Infância	-	Afta maior	Oral	-	Não	Colchicina
55	M	NI	Síndrome mielodisplásica	Afta maior	Oral	-	Não	Colchicina, talidomida
56	M	3 anos	-	NI	Oral	-	Não	Colchicina

continua

**Anexo 4:** Dados coletados dos prontuários (continuação)

Doente	Sexo	Idade de início	Doença associada ou suspeita	Classificação morfológica	Local	Outras manifestações	Biopsia	Tratamentos
57	M	NI	Suspeita de DB	Afta maior	Oral e genital	Pústulas e uveíte	Não	Corticosteroide oral, colchicina, dapsona, talidomida
58	M	55 anos	-	Afta maior	Oral	-	Não	Colchicina
59	M	NI	-	NI	Oral	-	Sim	Colchicina, dapsona, talidomida
60	M	55 anos	-	Afta menor	Oral	-	Não	Tópicos
61	M	30 anos	-	Afta maior	Oral	-	Sim	Tópicos, colchicina, talidomida
62	F	NI	-	Afta maior	Oral	-	Não	Colchicina
63	M	28 anos	-	NI	Oral e genital	-	Não	Corticosteroide oral, colchicina
64	F	27 anos	Suspeita de DB	Afta maior	Oral e genital	Uveíte	Não	Colchicina, talidomida
65	M	24 anos	-	Afta maior	Oral, genital e períneo	-	Sim	Corticosteroide oral
66	F	12 anos	-	Afta maior	Oral	-	Não	Corticosteroide IL, corticosteroide oral, colchicina
67	F	38 anos	DII	Afta maior	Oral, genital, cólon, esôfago	-	Não	*

continua

**Anexo 4:** Dados coletados dos prontuários (continuação)

Doente	Sexo	Idade de início	Doença associada ou suspeita	Classificação morfológica	Local	Outras manifestações	Biopsia	Tratamentos
68	M	6 anos	DB	NI	Oral e genital	Pústulas	Não	Corticosteroide oral, colchicina
69	M	6 anos	Transplantado cardíaco	Afta maior	Oral	-	Sim	Talidomida
70	F	32 anos	-	Afta menor	Oral	-	Sim	Colchicina
71	M	NI	-	Afta menor	Oral	-	Não	Colchicina
72	F	NI	HIV	Afta maior	Oral	-	Não	Talidomida
73	F	69 anos	-	Afta herpetiforme	Oral	-	Sim	*
74	M	33 anos	HIV	Afta maior	Oral	-	Não	Talidomida
75	M	38 anos	DB	NI	Oral e genital	Uveíte	Não	Colchicina, talidomida
76	M	21 anos	-	Afta maior	Oral	-	Não	Colchicina, pentoxifilina, talidomida
77	F	17 anos	-	NI	Oral	-	Sim	Tópicos
78	F	NI	-	NI	Oral e genital	-	Sim	Corticosteroide oral, colchicina
79	F	51 anos	-	Afta maior	Oral	-	Não	Corticosteroide IL, corticosteroide oral, colchicina
80	M	25 anos	Investigação de imunodeficiência devido a episódios de meningite de repetição	NI	Oral	-	Não	Colchicina
81	F	14 anos	-	NI	Oral	-	Não	Colchicina

continua

**Anexo 4:** Dados coletados dos prontuários (continuação)

Doente	Sexo	Idade de início	Doença associada ou suspeita	Classificação morfológica	Local	Outras manifestações	Biopsia	Tratamentos
82	F	NI	DB	Afta maior	Oral e genital	Eritema nodoso	Não	Colchicina
83	F	NI	-	Afta herpetiforme	Oral	-	Não	Colchicina
84	F	16 anos	-	NI	Oral	-	Não	Colchicina
85	F	5 anos	-	NI	Oral	-	Não	Tópicos, colchicina
86	F	43 anos	-	Afta herpetiforme	Oral	-	Sim	Corticosteroide oral, colchicina, talidomida
87	M	68 anos	-	Afta maior	Oral	-		Talidomida
88	M	74 anos	-	Afta maior	Oral	-	Sim	Corticosteroide oral, colchicina, talidomida
89	M	NI	DB	Afta herpetiforme	Oral e genital	Pústulas e uveíte	Não	Tópicos, corticosteroide oral, colchicina, talidomida
90	M	NI	-	NI	Oral	-	Sim	Colchicina
91	F	25 anos	-	NI	Oral	-	Não	Colchicina, dapsona
92	F	23 anos	Neutropenia de causa a esclarecer (DB ou neutropenia cíclica ou doença AI)	NI	Oral, genital e anal	Pústulas	Não	Colchicina
93	F	8 anos	-	NI	Oral	-	Não	Colchicina
94	M	8 anos	-	NI	Oral	-	Sim	Colchicina
95	M	Infância	-	Afta menor	Oral	-	Não	Tópicos, colchicina, talidomida

continua

**Anexo 4:** Dados coletados dos prontuários (continuação)

Doente	Sexo	Idade de início	Doença associada ou suspeita	Classificação morfológica	Local	Outras manifestações	Biopsia	Tratamentos
96	M	NI	-	Afta maior	Oral	-	Não	Corticosteroide oral, colchicina, talidomida
97	M	49 anos	-	Afta menor	Oral	-	Não	Colchicina
98	M	30 anos	Suspeita de DB	NI	Oral e genital	-	Não	Corticosteroide oral, colchicina
99	M	NI	-	Afta maior	Oral	-	Não	Colchicina, talidomida
100	M	15 anos	DB	NI	Oral e genital	-	Não	Corticosteroide oral, colchicina, talidomida
101	M	NI	Imunodeficiência hereditária ainda não diagnosticada	NI	Oral	-	Sim	Talidomida
102	M	NI	DII	NI	Oral	Artrite	Não	*
103	F	26 anos	-	NI	Oral	-	Não	Colchicina
104	F	20 anos	-	Afta maior	Oral	-	Sim	Tópicos, corticosteroide IL, colchicina
105	F	38 anos	Neutropenia de causa não identificada	Afta herpetiforme	Oral	-	Não	Colchicina dapsona
106	M	72 anos	-	Afta maior	Oral	-	Não	Colchicina, talidomida
107	F	34 anos	DB	NI	Oral e genital	Eritema nodoso e pústulas	Não	Corticosteroide oral, colchicina
108	F	60 anos	-	NI	Oral	-	Não	Tópicos
109	M	NI	DII e HIV	NI	Oral	Pústulas	Sim	*

continua

**Anexo 4:** Dados coletados dos prontuários (continuação)

Doente	Sexo	Idade de início	Doença associada ou suspeita	Classificação morfológica	Local	Outras manifestações	Biopsia	Tratamentos
110	F	NI	Transplantado cardíaco e linfoma	Afta maior	Oral	-	Não	Corticosteroide oral, talidomida
111	F	36 anos	DB	NI	Oral e genital	Eritema nodoso e pústulas	Não	Tópicos, corticosteroide oral, colchicina, dapsona
112	F	30 anos	DB	NI	Oral e genital	Pústulas	Não	Tópicos, corticosteroide oral, colchicina, dapsona
113	M	NI	Transplantado renal	Afta maior	Oral	-	Não	*
114	F	31 anos	-	NI	Oral e genital	Eritema nodoso	Não	Tópicos, corticosteroide IL, corticosteroide oral, colchicina, dapsona
115	F	Infância	Suspeita de DB	NI	Oral e genital	-	Não	Colchicina
116	M	24 anos	Investigação entre DB e DII	NI	Oral e genital	-	Não	Colchicina
117	F	27 anos	-	NI	Oral	-	Não	Tópicos
118	M	11 anos	Investigação de possível DB ou DII ou neutropenia cíclica	NI	Oral, genital e anal	-	Não	Corticosteroide oral, talidomida
119	M	14 anos	DB	NI	Oral e genital	Eritema nodoso e pústulas	Não	Corticosteroide oral, colchicina, talidomida
120	M	1 ano	Investigação entre DB e DII	NI	Oral e anal	Artrite	Não	Colchicina, talidomida

continua

**Anexo 4:** Dados coletados dos prontuários (conclusão)

Doente	Sexo	Idade de início	Doença associada ou suspeita	Classificação morfológica	Local	Outras manifestações	Biopsia	Tratamentos
121	F	21 anos	-	NI	Oral	-	Não	Corticosteroide IL, corticosteroide oral, colchicina
122	M	NI	-	Afta menor	Oral	-	Não	Talidomida
123	M	12 anos	DB	Afta maior	Oral e genital	Pústulas	Não	*
124	M	NI	DII	NI	Oral	-	Não	Tópicos
125	F	2 anos	-	Afta maior	Oral	-	Sim	Corticosteroide oral, colchicina

Legenda: M = masculino; F = feminino; NI = não informado; DB = doença de Behçet; - = ausente; HIV = infecção pelo HIV; DII = doença inflamatória intestinal; AI = autoimune; \* = não fez tratamento para afta no Ambulatório de Estomatologia da Divisão de Dermatologia do HCFMUSP.