

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E REVISÃO TERAPÊUTICA DOS PACIENTES COM ESTOMATITE AFTOSA RECORRENTE ACOMPANHADOS NO AMBULATÓRIO DE ESTOMATOLOGIA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNICAMP (2010 a 2020)

Palavras-Chave: Estomatite aftosa, úlcera aftosa, úlcera dolorosa, aftas, estomatologia

PIBIC/CNPq

Autores/as:

Rafael Junqueira Gerbasi (FCM – UNICAMP)
Marcela Eduarda Fernandes Rosada (FCM – UNICAMP)
Dra. Elisa Nunes Secamilli (FCM – UNICAMP)
Dra. Juliana Yumi Massuda Serrano (FCM – UNICAMP)
Profa. Dra. Renata Ferreira Magalhães (Orientadora) (FCM – UNICAMP)

INTRODUÇÃO:

A Estomatite Aftosa Recorrente (EAR) é a doença mais comum que afeta a mucosa oral (1). Os dados da literatura mundial indicam que cerca de 5 a 50 % da população geral é afetada pela EAR, embora a prevalência possa variar de acordo com a população estudada, com fatores ambientais e com os critérios diagnósticos aplicados (2,3). No caso da população infantil, esse número é mais expressivo, sendo a EAR responsável por até 40% dos casos de úlcera recorrente (4).

Até o momento, não há uma etiologia estabelecida para a EAR. Vários fatores foram propostos como agentes causais, embora nenhum tenha sido conclusivo. Isso inclui: trauma local, fatores genéticos, estresse psicológicos, fatores microbianos, fatores imunológicos, alergia alimentar e fatores nutricionais, como níveis baixos de ferro, zinco, ácido fólico e vitaminas B₁, B₂, B₆ e B₁₂ (2,3)

O diagnóstico de EAR é um diagnóstico de exclusão, portanto só deve ser cogitado após extensa avaliação clínica de outras causas para úlceras orais. A exclusão dessas causas perpassa pela avaliação física detalhada, aliado à investigação de doenças hematológicas, deficiências nutricionais e anticorpos autoimunes através de exames laboratoriais. O diagnóstico diferencial inclui: doença de Behcet, eritema polimorfo, trauma por aparelhos dentários, síndromes febris como a neutropenia cíclica, lúpus eritematoso sistêmico, etc. (1)

A EAR é caracterizada pelo aparecimento recorrente de úlceras dolorosas na mucosa oral. (1). Há uma sensação de queimação prodrômica típica que se inicia entre 2 e 48 horas antes do surgimento de uma úlcera (2,3). Existem três formas de EAR, que diferem quanto à morfologia, distribuição, severidade e prognóstico (1,3):

- **Minor (menor):** é a apresentação mais comum da doença (70-80% dos casos) e ocorre mais comumente na faixa etária de 5 a 19 anos. Geralmente acomete a região dos lábios, língua e mucosa bucal. As úlceras são poucas, 1 a 5 úlceras, e apresentam tamanho menor que 10mm, pseudomembrana acinzentada e halo eritematoso. A resolução ocorre entre 4-14 dias e não há risco de cicatriz. (1,3)

- **Major (Maior ou Doença de Sutton):** responsável por aproximadamente 10% dos casos, acomete área mais extensa, englobando a mucosa da gengiva e da faringe. Apresenta de 1 a 10 úlceras de tamanho superior a 10mm, as lesões costumam persistir mais de 6 semanas e apresentam alto risco de cicatriz. (1,3)
- **Herpetiforme:** é o tipo menos frequente. Ocorre quando há muitas úlceras (>10) pequenas (2-3mm) e profundas que comumente coalescem formando úlceras maiores de contornos irregulares. O risco de cicatriz é baixo e as lesões resolvem em menos de 30 dias. (1,3)

Não há um tratamento definitivo curativo para a EAR e há poucos estudos avaliando a efetividade do que há disponível. O foco do tratamento tem como objetivos o alívio da dor, a redução do número e da gravidade de episódios e a aceleração da remissão das úlceras. (3) A abordagem deve ser em degraus, respeitando o tipo e gravidade de EAR, com amplo diálogo com o paciente a fim de estabelecer expectativas realísticas do tratamento e investigar possíveis causas subjacentes. (1)

Em todos os casos, é recomendado a adoção de medidas gerais como higiene bucal apropriada, com o uso de escova com cerdas macias, creme dental que não contenha lauriléter sulfato de sódio e uso de enxaguantes bucais sem álcool. (3)

Os tratamentos tópicos compõe uma gama de alternativas usadas para melhorar o desconforto do paciente, como é o caso dos anestésicos tópicos (lidocaína e benzocaína) e de anti-inflamatórios não esteroidais (Diclonofaco); e evitar a superinfecção por bactérias e fungos, com o uso de Clorexidina em solução oral e enxague com Triclosan. O uso de corticosteroides tópicos está relacionado com o alívio da dor, redução da duração e frequência dos surtos. (2,3)

Nos quadros graves ou muito frequentes de EAR, deve-se discutir a introdução da terapia sistêmica. A primeira linha de tratamento é o uso de corticosteroides orais, usados em doses baixas por no máximo três meses, ou doses altas por curtos períodos. (3)

Para os pacientes que não respondem ao tratamento de primeira linha, é indicado o uso de outras terapias de menor grau de evidência, algumas de uso mais reservado, como é o caso da Talidomida, outras de uso mais amplo como Colchicina, Dapsona e Montelukast. (2,3)

Este estudo tem como objetivo traçar o perfil epidemiológico dos pacientes com EAR atendidos no ambulatório de estomatologia do Hospital de Clínicas (HC) da Unicamp durante o período entre 2010 e 2020, bem como avaliar o arsenal terapêutico utilizado no tratamento desses pacientes e a resposta clínica relatada.

METODOLOGIA:

Este trabalho é um estudo retrospectivo observacional, a partir da análise do registro em prontuários dos pacientes que acompanharam entre os anos de 2010 e 2020 no ambulatório de estomatologia do HC – UNICAMP por EAR. À princípio, a análise seria apenas dos anos entre 2015 e 2020, todavia, optou-se por estender essa avaliação para o período mencionado anteriormente a fim de aumentar o número de casos avaliados. Foi considerado como critério de inclusão no trabalho pacientes diagnosticados clinicamente com EAR que fizeram acompanhamento no ambulatório de estomatologia do HC-Unicamp durante os anos de 2010-2020. Foram excluídos os casos em que não foi afastado diagnósticos diferenciais ou que ainda estavam em processo de investigação.

Coleta de dados: inicialmente e através do trabalho da equipe de informática do HC, foi possível levantar o CID (Classificação Estatística Internacional de Doenças) registrado ao término das consultas de todos os pacientes que fizeram acompanhamento no ambulatório de estomatologia de 2010 a 2020. Foram então selecionados todos os pacientes que tiveram o registro do CID K120 (aftas bucais recidivantes) e/ou K121 (outras formas de estomatite) em pelo menos uma consulta. A partir dessa pré-seleção, foram avaliados individualmente os prontuários para incluir os pacientes que tiveram o diagnóstico de EAR e mantiveram esse diagnóstico durante o seguimento. No caso dos pacientes que cumpriam com os critérios de inclusão, foram coletados dados epidemiológicos e avaliado a terapêutica utilizada assim como a resposta através da revisão dos prontuários. Foram avaliadas todas as terapêuticas usadas até o ano de 2020, independente do ano de início ser anterior ao de 2010.

Quanto à análise de dados, foram confeccionadas variáveis de frequência percentual a partir dos resultados obtidos e organizados em tabelas. Para avaliar a resposta clínica às terapêuticas, foi proposto a divisão entre pacientes que obtiveram resposta completa, ou seja, os casos em que houve remissão total das lesões e ausência do surgimento de novas lesões durante a vigência do uso de medicação; resposta parcial, usado para os casos em que houve diminuição da intensidade dos sintomas e/ou redução na frequência de surgimento de novas lesões; nenhuma resposta, para os casos em que nenhuma melhora clínica foi relatada.

Este trabalho foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa e aprovado sob o número 56415221.6.0000.5404. Não foi realizada nenhuma intervenção terapêutica ou clínica, todas as informações pessoais capazes de identificar os pacientes foram suprimidas. Os dados foram coletados por meio dos prontuários físicos e digitais.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Foram realizadas 2346 consultas no ambulatório de estomatologia do HC entre 2010 e 2020, atendendo um total de aproximadamente 500 pacientes. Ao todo, 19 pacientes preencheram os critérios de inclusão. Destes, onze (57,8%) eram do sexo feminino e oito (42,1%) do sexo masculino. Em 10,5% dos casos o diagnóstico foi acima dos 50 anos. A idade de diagnóstico mais frequente foi na faixa entre 36 e 50 anos, representando 42,1% dos casos, seguida pela faixa entre 20 e 35 anos (26,1%) e a faixa de diagnóstico anterior aos 20 anos (21%) – dado que difere da literatura que, no entanto, não foi considerado significativo devido a maior parte dos casos de EAR na infância ser acompanhado no ambulatório de dermatologia pediátrica, cuja avaliação não foi escopo desse estudo. As etnias avaliadas foram branca, parda e preta, todas autoafirmadas pelos pacientes e representaram, respectivamente, 47,4%, 36,8% e 15,8% dos pacientes. Não houve registro de outras etnias. A forma clínica mais frequente foi a *minor* representando 84,2% dos pacientes e, menos frequente, a forma *major* representando 15,8% do total de pacientes. Não foi descrito nenhum caso da forma herpetiforme. A avaliação quanto a presença de lesões ulcerosas em região genital (bipolar) contabilizou cinco pacientes (26,3%), todos excluídos diagnósticos diferenciais.

A presença de antecedentes familiares com história de aftas recorrentes, foi positiva em três casos e negativa em cinco. Em onze dos 19 casos, não foi possível obter essa informação a partir da análise retrospectiva. Ainda sobre antecedentes, foi possível observar que 52,6% de todos os pacientes apresentaram algum tipo de psicopatologia associada, sendo mais prevalente o transtorno ansioso-depressivo.

Em relação à complementação diagnóstica, três pacientes (15,8%) apresentaram leucopenia em mais de um hemograma ao longo do acompanhamento. Quinze pacientes (78,9%) não apresentaram leucopenia em nenhum dos exames avaliados e um paciente não foi avaliado por falta de registro dos valores de exames externos ao laboratório do HC em prontuário. Em relação à avaliação de vitamina B12, oito pacientes foram avaliados, todos com valores normais, onze pacientes não realizaram dosagem dessa vitamina durante o período avaliado. A princípio foi cogitado avaliar as dosagens de zinco dos pacientes, mas essa proposta foi descontinuada devido a carência de solicitação desse exame no

Dados epidemiológicos EAR			
		N=19	%
Sexo	Feminino	11	57,9
	Masculino	8	42,1
Idade do diagnóstico	<20 anos	4	21,1
	20 a 35 anos	5	26,3
	36 a 50 anos	8	42,1
	>50 anos	2	10,5
Etnia	Branco	9	47,4
	Pardo	7	36,8
	Preto	3	15,8
Forma clínica	AOR minor	16	84,2
	AOR major	3	15,8
	AOR herpetiforme	0	0,0
Apresentação bipolar	Presente	5	26,3
	Ausente	14	73,7

Tabela 1 - Dados epidemiológicos dos pacientes com EAR do ambulatório de estomatologia do HC - Unicamp

Antecedentes			
		N=19	%
Antecedente familiar	Presente	3	15,8
	Ausente	5	26,3
	Desconhecido	11	57,9
Psicopatologia associada	Sim	10	52,6
	Não	9	47,4

Tabela 2- Antecedentes avaliados - história familiar de aftas recorrentes e antecedente pessoal de doenças psicopatológicas

acompanhamento. Ademais, 12 pacientes necessitaram realizar biópsia com estudo histopatológico para elucidação diagnóstica.

Complementação diagnóstica								
	Leucopenia			Deficiência de B12			Estudo histopatológico	
	Presente	Ausente	Desconhecido	Presente	Ausente	Desconhecido	Sim	Não
N=19	3	15	1	0	8	11	12	7
%	15,8	78,9	5,3	0,0	42,1	57,9	63,2	36,8

Tabela 3 - exames laboratoriais associados a EAR e estudo histopatológico

A droga mais frequentemente utilizada foi a talidomida, observado em 14 pacientes - geralmente iniciada em doses mais altas em associação a corticoides sistêmicos ou tópicos para controle de crises, na dose de 100 ou 200mg/dia e diminuída conforme o bom controle da doença. Desse total, dois pacientes apresentaram resposta completa com doses entre 25 e 100mg/dia e quatro apresentaram resposta parcial para o mesmo intervalo. Quatro pacientes usaram doses entre 50 e 100mg/dia, sendo que 50% apresentaram resposta completa e 50%, resposta parcial. Dois pacientes necessitaram usar 200mg/dia, um deles relacionado a crises pontuais devido à dificuldade de acesso à medicação e outro devido à má adesão durante a puberdade e adolescência. Nenhum paciente teve ausência de resposta ou piora das aftas relacionada à talidomida. É interessante ressaltar que três pacientes apresentaram ótimo controle da doença através do auto-ajuste de dose quando percebiam que apresentariam lesões e em dois casos foi relatado que o surgimento de lesões ocorria apenas na semana anterior às consultas e, em ambos, foi associado ao estresse relacionado a expectativa de ir ao médico.

Revisão terapêutica						
	Talidomida		Colchicina		Dapsona	
	Dose	Resposta	Dose	Resposta	Dose	Resposta
1	25-100 mg/dia	Parcial	0,5 mg 12/12h	Parcial	-	-
2	25-100 mg/dia	Parcial	0,5 mg 12/12h	Completa	-	-
3	25-100 mg/dia	Completa	0,5 mg 12/12h	Completa	-	-
4	100-150 mg/dia	Parcial	0,5mg 12/12h	Parcial	100 mg/dia	Nenhuma
5	-	-	0,5 mg 12/12h	Parcial	-	-
6	100-150 mg/dia	Completa	0,5 mg 8/8h	Parcial	100 mg/dia	Parcial
7	50-100 mg/dia	Parcial	0,5mg 12/12h - 0,5 mg 8/8h	Parcial	100 mg dias alternados	Parcial
8	50-200 mg/dia	Parcial	0,5 mg 12/12h	Nenhuma	100 mg/dia	Nenhuma
9	50-100 mg/dia	Parcial	-	-	-	-
10	-	-	0,5 mg 12/12h - 0,5 mg 8/8h	Parcial	-	-
11	25-100 mg/dia	Parcial	-	-	-	-
12	-	-	-	-	100 mg/dia	Completa
13	-	-	0,5 mg 12/12h	Parcial	-	-
14	25-100 mg/dia	Completa	0,5 mg 12/12h	Completa	-	-
15	50-100 mg/dia	Completa	-	-	-	-
16	25-200 mg/dia	Completa	-	-	100 mg/dia	Nenhuma
17	25-100 mg/dia	Parcial	-	-	-	-
18	50-100 mg/dia	Completa	0,5 mg 12/12h	Parcial	-	-

Tabela 4 - terapias utilizadas e resposta obtida ao longo do acompanhamento

A segunda droga mais utilizada foi a colchicina, observada em 12 casos nas doses de 1 a 1,5mg/dia, após período inicial de 7 dias com 0,5mg/dia. Oito pacientes apresentaram resposta parcial (66,6%). Em três casos houve resposta completa (25%) e em um caso (8,3%) não houve resposta. A dapsona foi usada em 6 casos e, na metade desses, não houve resposta na dose de 100mg/dia. Em um caso houve melhora completa com essa mesma dose e o paciente conseguiu bom controle com 100mg em dias alternados. Em dois casos que tentaram outras abordagens antes, foi utilizado metotrexato entre as doses de 7,5 e 15mg por semana, com resposta parcial. Um paciente foi desconsiderado na avaliação do tratamento e resposta terapêutica devido a descontinuidade do seguimento após duas consultas.

A talidomida foi a droga que mais apresentou efeitos adversos. A principal queixa foi parestesia em membros superiores ou inferiores, que esteve presente em quatro casos e resultou na suspensão da medicação. Um paciente suspendeu o uso devido a sensibilidade gástrica e um paciente, devido a perda auditiva neurossensorial bilateral. A queixa de sonolência esteve presente em dois casos associada à dose de 100mg/dia. Foi relatado um caso em que a dapsona provocou hemólise e, por esse motivo, foi suspensa. Não foram registrados efeitos adversos ao uso da colchicina.

Durante o acompanhamento, seis pacientes necessitaram usar corticoide sistêmico devido a crises, sobretudo prednisona nas doses de 5 até 60 mg/dia – 66,6 % dos casos 20mg em esquema de diminuição semanal. Os outros casos usaram cursos de até 60mg/dia devido à má adesão às terapias que estavam usando na época. Além disso, quase todos pacientes fizeram uso de corticoide tópico enquanto apresentavam lesões ativas, no entanto, há poucos registros sobre a continuidade e resposta a esse tratamento. No mais, dois pacientes referiram necessidade de uso de spray anestésico antes das refeições a despeito dos outros tratamentos. Por fim, em um dos casos, foi relatado melhora completa das lesões após a menopausa, tendo a paciente recebido alta do ambulatório.

CONCLUSÕES:

A avaliação dos dados epidemiológicos dos pacientes que acompanhavam no ambulatório de estomatologia do HC – Unicamp por EAR cumpriu com o proposto inicialmente, tendo sido possível traçar um perfil com base nas características avaliadas.

A respeito das terapias utilizadas, foi possível avaliar a gama de opções utilizadas e seus resultados a médio e longo prazo. Como ponto de melhoria, seria interessante a realização de uma nova pesquisa, dessa vez prospectiva usando como base um questionário a ser aplicado em todas as consultas a fim de se avaliar a resposta terapêutica e uniformizar os dados coletados, com solicitação de exames complementares para avaliar possíveis etiologias, bem como detalhamento de condições psicopatológicas associadas.

BIBLIOGRAFIA

1. Edgar NR, Saleh D, Miller RA. Recurrent Aphthous Stomatitis: A Review. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2017;10(3):26-36.
2. Akintoye SO, Greenberg MS. Recurrent aphthous stomatitis. *Dent Clin North Am.* 2014;58(2):281-297.
3. Sánchez-Bernal J, Conejero C, Conejero R. Recurrent Aphthous Stomatitis. *Actas Dermosifiliogr.* 2020;111(6):471-480.
4. Montgomery-Cranny JA, Wallace A, Rogers HJ, Hughes SC, Hegarty AM, Zaitoun H. Management of Recurrent Aphthous Stomatitis in Children. *Dent Update.* 2015;42(6):564-572.