

## Estudo da associação entre antígenos de histocompatibilidade e estomatite aftoide recorrente em população brasileira

Niels Salles Willo Wilhelmsen<sup>1</sup>, Raimar Weber<sup>2</sup>,  
Francisco Monteiro<sup>3</sup>, Jorge Kalil<sup>4</sup>, Ivan Dieb  
Miziara<sup>5</sup>

## Correlation between histocompatibility antigens and recurrent aphthous stomatitis in the Brazilian population

Palavras-chave: antígenos hla, estomatite aftosa,  
hereditariedade, medicina bucal.  
Keywords: hla antigens, aphthous stomatitis, genetics,  
stomatology.

### Resumo / Summary

**A** Estomatite Aftoide Recorrente é uma doença oral com incidência em 20% da população mundial, caracterizada por úlceras mucosas de caráter recidivante. O diagnóstico baseia-se principalmente na história clínica do paciente. Hereditariedade pode ser um fator de risco para doença, entretanto, os estudos disponíveis não são conclusivos quanto aos resultados obtidos, variando segundo a população estudada. **Objetivo:** Tipificar moléculas HLA de classe I e de classe II e avaliar a frequência destas moléculas em pacientes brasileiros, portadores de Estomatite Aftoide Recorrente, comparando com grupo controle. **Material e Método:** Este trabalho possui um desenho prospectivo, transversal e investigativo. Foram estudados 31 pacientes com suspeita diagnóstica de Estomatite Aftoide Recorrente no período de fevereiro de 2004 a maio de 2006. Os pacientes foram submetidos a protocolo de exames e, daqueles que obedeceram aos critérios de inclusão, foi extraído o DNA e realizada a tipificação HLA por Reação de Polimerização em Cadeia. **Resultado:** Nos pacientes portadores de Estomatite Aftoide Recorrente do tipo minor encontramos as frequências HLA A33 e B35 estatisticamente significantes. **Conclusão:** As frequências HLA-A33 e HLA-B35 podem estar associadas à Estomatite Aftoide Recorrente minor na população brasileira.

**R**ecurrent aphthous stomatitis is a common oral mucosa disorder that affects 20% of the world's population, characterized by recurring painful ulcers in the mouth. The diagnosis is primarily based on the patient's clinical history. Inheritance may pose as a risk factor for the disease; however, the studies available are inconclusive as to the results attained, and they vary according to the population studied. **Aim:** to typify class I and class II HLA molecules and to assess how frequent these molecules are present in the Brazilian population with Recurrent Aphthous Stomatitis, compared to healthy controls. **Materials and Methods:** In this prospective, cross-sectional and investigative study, thirty one patients with diagnostic hypothesis of recurrent aphthous stomatitis were seen from February of 2004 to May of 2006. We obtained the DNA from those patients who matched the inclusion criteria and typified their HLA by PCR. **Results:** In those patients with Recurrent Minor Aphthous Stomatitis we found statistically significant occurrences of HLA-A33 and HLA-B35. **Conclusion:** HLA-A33 and HLA-B35 may be associated with recurrent minor aphthous stomatitis in the Brazilian's population.

<sup>1</sup> Doutor em Otorrinolaringologia, Pós-Graduado.

<sup>2</sup> Doutorando em Otorrinolaringologia, Pós-Graduando.

<sup>3</sup> Doutor em Nefrologia, Professor.

<sup>4</sup> Livre Docente, Professor Titular da disciplina de Imunologia e Alergia Clínica da Faculdade de Medicina da USP.

<sup>5</sup> Livre Docente, Professor colaborador da Disciplina de Otorrinolaringologia.

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Endereço para correspondência: Niels Salles Willo Wilhelmsen - Rua Doutor Messuti 136 apto. 92 Vila Bastos Santo André SP 09041-160.

Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo - FAPESP (Processo 05/51085-0).

Este artigo foi submetido no SGP (Sistema de Gestão de Publicações) da BJORL em 16 de janeiro de 2008. cod 5680

Artigo aceito em 11 de agosto de 2008.

---

## INTRODUÇÃO

---

A Estomatite Aftoide Recorrente (EAR) é uma doença comum que provoca o aparecimento de aftas de repetição na mucosa bucal. Sua incidência oscila em torno de 20% da população mundial. É mais frequente em pacientes do sexo feminino. Apesar da incidência elevada, e vários estudos dedicados ao esclarecimento de suas causas, desperta enormes controvérsias quanto à sua etiologia<sup>1</sup>.

Atualmente, define-se EAR como doença caracterizada pelo aparecimento de aftas em mucosa oral, de forma recorrente (quinzenal ou mensalmente), por um período mínimo de um ano, tendo seu início usualmente na infância ou adolescência<sup>2</sup>, sem evidência de doença sistêmica associada. No entanto, alguns autores afirmam que a incidência da EAR é preponderante na segunda década de vida<sup>3,4</sup>.

A doença usualmente apresenta três formas clínicas, baseadas no aspecto e tamanho das ulcerações: menor, maior e herpetiforme. A Estomatite Aftoide Recorrente Menor (EARi) afeta 80% dos pacientes com EAR, e é caracterizada por úlcera rasa, dolorosa, oval ou arredondada, de diâmetro menor que 5mm. Acomete a mucosa oral não-queratinizada, especialmente véstíbulo, mucosa labial e bucal, palato mole, língua e assoalho de língua. A cicatrização das lesões ocorre em um período de 7 a 10 dias. A Estomatite Aftoide Recorrente Major (EARj) é a forma mais severa. O diâmetro das aftas chega a ultrapassar 1cm, persistindo na cavidade oral por um período superior a duas semanas, muitas vezes deixando cicatriz. A terceira forma e menos comum é a Estomatite Aftoide Recorrente Herpetiforme (EARh) caracterizada por múltiplas úlceras, pequenas, de 1 a 3mm de diâmetro, e dolorosas, que podem se coalescer, formando lesões maiores e irregulares<sup>5</sup>.

Na gênese da EAR, a história familiar parece ser importante, e relatos de casos na mesma família são encontrados em 24% a 46% dos casos<sup>6,7</sup>. Além disso, pacientes com história familiar de EAR podem desenvolver úlceras orais mais precocemente e apresentam quadro mais severo que aqueles sem antecedentes familiares<sup>8</sup>. Gêmeos mono-zigotos têm maior probabilidade de sofrerem da doença que gêmeos dizigotos<sup>9</sup>.

Uma variedade de associação ou não-associação de antígenos HLA e EAR tem sido relatada na literatura médica. A associação da doença com HLA-B12 foi descrita por Lehner et al.<sup>10</sup> e Malmström et al.<sup>11</sup>, porém não confirmada por outros autores<sup>12,13</sup>. Em grupos de pacientes de diferentes origens étnicas, uma significativa associação entre HLA-DR2 e EAR foi observada<sup>10,14</sup>.

A fisiopatologia da EAR parece estar ligada a uma desordem na imunomodulação<sup>15</sup>. Os linfócitos parecem ser as células predominantes nas lesões aftoides, ocorrendo uma variação na proporção CD4+ / CD8+ durante

seus diferentes estágios - prodrômico ou pré-ulcerativo, ulcerativo e de cicatrização<sup>16,17,18</sup>.

O principal papel do complexo principal de histocompatibilidade em humanos chamado de Sistema HLA é apresentar peptídeos processados para que sejam reconhecidos pelo receptor da célula T nas diferentes funções imunológicas. Como este reconhecimento se faz ao mesmo tempo envolvendo o peptídeo e a molécula HLA, pequenas variações em um destes dois componentes levam ao reconhecimento imunológico e ao desencadeamento de ativação celular e resposta específica<sup>19</sup>. Entende-se assim porque as moléculas HLA estão diretamente implicadas no controle genético da resposta imune.

No Brasil, não temos conhecimento de nenhum estudo que relacione a tipificação HLA com EAR. Frente a isto, o objeto do nosso trabalho foi tipificar moléculas HLA classe I e classe II de pacientes brasileiros portadores de EAR e comparar com grupo controle composto de 964 brasileiros saudáveis.

---

## MATERIAL E MÉTODO

---

### Material

Este trabalho possui um desenho prospectivo, transversal e investigativo desenvolvido no período de fevereiro de 2004 a maio de 2006. Foi aprovado no comitê de ética e pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo sob o nº 876/04.

### Grupo De Estudo

O grupo de estudo foi composto inicialmente por 58 pacientes com hipótese diagnóstica de EAR admitidos no Ambulatório de Estomatologia da Divisão de Clínica Otorrinolaringológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

### Grupo Controle

O grupo controle foi composto por uma seleção de 4172 voluntários brasileiros saudáveis membros do banco de dados de doadores de medula da Central de Transplante do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Destes foram selecionados apenas um membro de cada família, para evitar a presença de haplótipos, totalizando no final 962 indivíduos brasileiros.

### Método

Os pacientes foram submetidos a anamnese, exame físico geral, exame otorrinolaringológico completo, a um protocolo prévio de exames laboratoriais, além de biópsia da lesão e da área mucosa adjacente.

O protocolo prévio de exames séricos constou de glicemia de jejum, eletroforese de proteínas, hemograma

completo, coagulograma (TP + TT + TTPA), anti-HIV 1 e 2, dosagem de complemento total e frações, fator reumatoide, fatores antinúcleo, dosagem sérica de IgA, IgG, IgM, VHS, proteína C reativa e sorologia para sífilis.

Para afastar a etiologia das úlceras relacionadas a outras doenças, tais como lesões penfigóides, Doença de Behcet, Doença de Crohn ou vasculites de outra natureza todos os pacientes foram submetidos à biópsia das lesões para posterior exame histopatológico e de imunofluorescência direta.

A biópsia foi realizada sob anestesia infiltrativa com xilocaína 2% sem vasoconstritor, com a utilização de um Punch de tamanho compatível com a lesão (4-5mm). Foi retirada uma amostra contendo área lesionada e outra de área adjacente sã, sendo a primeira acondicionada num frasco contendo solução de formol a 10% e encaminhada a exame histopatológico. A segunda peça foi colocada sobre uma gaze embebida em soro fisiológico e encaminhada imediatamente ao Laboratório de Imunopatologia Cutânea do Departamento de Dermatologia para realização da imunofluorescência direta.

### Crítérios de Inclusão e Exclusão

Foram incluídos no estudo apenas aqueles pacientes que relataram ter pelo menos um episódio de afta(s) por mês por um período mínimo de um ano bem como tenham assinado o termo de consentimento livre esclarecido concordando com os procedimentos adotados.

Foram excluídos aqueles pacientes que apresentaram alterações nos exames sorológicos, ou que nos exames histopatológico e de imunofluorescência direta apresentaram alterações características de outras doenças. Estes pacientes foram encaminhados para tratamento específico das alterações apresentadas.

Para obtenção de DNA, coletou-se 10ml de sangue total periférico em frasco com EDTA 25mM. As extrações de DNA foram realizadas pelo método Brometo de hexadeciltrimetilamônio/Brometo de dodeciltrimetilamônio

(DTAB/CTAB) e as tipificações HLA classe I e de classe II por reação de polimerização em cadeia - sequência específica de oligonucleotídeo (PCR-SSO). A análise foi procedida no Laboratório de Imunologia do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (Incor - FMUSP).

A coleta de sangue, extração de DNA e tipificação HLA de ambas as classes do grupo controle já havia sido realizada previamente neste mesmo laboratório.

### Análise Estatística

Para avaliar se houve associação entre a presença dos antígenos HLA e seus subgrupos na doença EAR, aplicou-se o teste Qui-quadrado, sendo uma determinada associação considerada estatisticamente significativa quando o nível descritivo do teste (p) fosse menor do que 0,05 (ou 5%). Para estimar a força das associações encontradas, foram calculados os riscos relativos (RR) e seus respectivos intervalo de confiança de 95% (IC 95%).

Os dados foram analisados com o programa Statistical Package for Social Sciences (SPSS® for Windows 10.0; SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA).

## RESULTADOS

Dos 58 pacientes iniciais, 27 foram excluídos do estudo por motivos diversos. Desses 31 pacientes, 17 (54,84%) eram do sexo feminino, 14 (45,16%) do sexo masculino. As idades variaram de 7 a 70 anos, obtendo uma média aritmética de 36,14 anos e desvio padrão de 15,33 (Tabela 1).

Com relação ao tipo de aftas que os participantes do grupo de estudo possuíam, houve predominância daquelas de tipo menor (67,74%). Há que se notar a ausência de pacientes portadores de aftas herpetiformes (Tabela 1).

Com relação à tipagem da frequência de antígenos HLA classe I e II do grupo de estudo, a Tabela 2 mostra a frequência de cada paciente.

**Tabela 1.** Dados demográficos dos 31 pacientes com EAR de acordo com o tipo de afta apresentado.

	Tipo de Afta			p	Total (n = 31) (100,00 %)
	Minor (n = 21) (67,74 %)	Major (n = 10) (32,26 %)	Herpetiforme (n = 0) (0,00 %)		
Sexo					
Masculino	10 (47,6 %)	4 (40,0 %)	0 (0,0 %)	1,0	14 (45,2 %)
Feminino	11 (52,4 %)	6 (60,0 %)	0 (0,0 %)		17 (54,8 %)
Idade (anos)	35,6 ± 14,5	37,2 ± 17,5	-	0,79	36,1 ± 15,2
< 20	2 (9,5 %)	2 (20,0 %)		0,35	4 (12,9 %)
20 a 39	12 (57,1 %)	3 (30,0 %)			15 (48,4 %)
≥ 40	7 (33,3 %)	5 (50,0 %)			12 (38,7 %)

**Tabela 2.** Distribuição quanto à frequência HLA classe I e classe II de 31 pacientes com EAR.

Paciente	HLA-A	HLA-B	HLA-Dr
1	A1 A11	B35 B63	DR13 DR16
2	A23 A26	B50 B51	DR4 DR13
3	A24 A24	B35 B65	DR1 DR16
4	A25 A34	B7 B42	DR7 DR10
5	A33 A68	B65 B71	DR1 DR 17
6	A2 A2	B7 B61	DR10 DR11
7	A2 A32	B18 B35	DR4 DR16
8	A2 A66	B35 B58	DR13 DR17
9	A74 A74	B35 B81	DR9 DR14
10	A3 A29	B35 B44	DR8 DR7
11	A1 A24	B13 B56	DR1 DR15
12	A23 A80	B44 B72	DR4 DR7
13	A24 A33	B35 B49	DR7 DR15
14	A24 A29	B51 B64	DR7 DR11
15	A2 A23	B50 B51	DR7 DR11
16	A2 A30	B18 B39	DR14 DR17
17	A32 A66	B35 B58	DR4 DR11
18	A11 A11	B7 B35	DR15 DR103
19	A2 A24	B18 B35	DR8 DR17
20	A1 A2	B37 B50	DR7 DR103
21	A1 A3	B35 B57	DR11 DR17
22	A1 A23	B18 B81	DR7 DR11
23	A24 A31	B35 B51	DR11 DR13
24	A2 A29	B44 B64	DR7 DR17
25	A2 A3	B51 B62	DR13 DR16
26	A31 A33	B39 B65	DR1 DR8
27	A24 A30	B8 B35	DR11 DR17
28	A3 A33	B35 B49	DR7 DR7
29	A11 A33	B13 B35	DR15 DR15
30	A2 A33	B41 B65	DR1 DR17
31	A2 A24	B18 B62	DR8 DR15

As prevalências dos antígenos HLA classe I em que houve diferença estatisticamente significante entre o grupo de estudo (sem levarmos em conta o tipo de afta) e o grupo controle estão apresentadas na Tabela 3. O risco relativo (RR) dos pacientes com EAR que apresentaram as frequências HLA A33, B35 e B81 foi de, respectivamente 3,48 (IC95% 1,38 - 8,8;  $p = 0,016$ ), 3,48 (IC95% 1,69 - 7,16;  $p < 0,001$ ) e 8,22 (IC95% 1,67 - 40,41;  $p = 0,036$ ) vezes o do grupo controle.

**Tabela 3.** Frequência de Antígenos HLA classes I em pacientes com Estomatite Aftoide Recorrente (EAR) comparados ao grupo controle.

	Grupo		p	RR (IC 95%)
	EAR (n = 31)	Controle (n = 961)		
A33	6 (19,4 %)	62 (6,5 %)	0,016	3,48 (1,38 - 8,80)
B35	15 (48,4 %)	204 (21,2 %)	< 0,001	3,48 (1,69 - 7,16)
B81	2 (6,5 %)	8 (0,8 %)	0,036	8,22 (1,67 - 40,41)

RR = Risco Relativo; IC = Intervalo de Confiança

As frequências HLA classe II do grupo de estudo que apresentaram maior índice foram Dr7 presente em 10 pacientes (16,13%), Dr11 e Dr 17, as duas últimas presentes em oito pacientes (12,90%). Quando comparados com o grupo controle não houve diferença estatisticamente significante.

Quando os pacientes com EAR são subdivididos de acordo com o tipo de afta, as prevalências das frequências HLA A33 e B35 no grupo com afta minor persistem superiores às do grupo controle de maneira estatisticamente significante, com RR em relação ao grupo controle respectivamente de 3,27 (1,1 - 9,4;  $p = 0,047$ ) e de 4,73 (IC95% 2,0 - 11,1;  $p < 0,001$ ), conforme apresentado na Tabela 4. Devido à redução do número de pacientes após realizar a subdivisão, as diferenças nas prevalências das frequências HLA B81 entre ambos os grupos de afta e o grupo controle, e de HLA A33 e B35 entre os grupos de afta major e controle têm chance maior de 5% de se dever ao acaso e, portanto, não foram estatisticamente significantes ( $p > 0,05$ ).

**Tabela 4.** Frequência de Antígenos HLA classe I em pacientes com Estomatite Aftoide Recorrente Minor e Major comparados com Grupo Controle.

	Grupo		p	RR (IC 95%)
	Afta Minor (n = 21)	Controles (n = 961)		
A33	4 (19,0 %)	62 (6,5 %)	0,047	3,27 (1,1 - 9,4)
B35	12 (57,1 %)	204 (21,2 %)	<0,001	4,73 (2,0 - 11,1)
B81	1 (4,8 %)	8 (0,8 %)	0,177	5,41 (0,8 - 36,1)

  

	Grupo		p	RR (IC 95%)
	Afta Major (n = 10)	Controles (n = 961)		
A33	2 (20,0 %)	62 (6,5 %)	0,137	3,54 (0,8 - 16,3)
B35	3 (30,0 %)	204 (21,2 %)	0,452	1,58 (0,4 - 6,1)
B81	1 (10,0 %)	8 (0,8 %)	0,089	11,88 (1,7 - 84,2)

RR = Risco Relativo; IC = Intervalo de Confiança

## DISCUSSÃO

A Estomatite Aftoide Recorrente é uma doença comum da cavidade oral e possui sua etiologia ainda indefinida<sup>20,3,7</sup>. Ela pode estar associada a fatores locais e sistêmicos, tendo sua origem com base imunológica, microbiológica ou genética<sup>21,22</sup>.

De acordo com Jurge et al.<sup>4</sup>, a incidência da EAR é mais comum na segunda década de vida, entre 20 e 30 anos. Em nosso estudo a incidência também foi maior nessa mesma faixa etária, com um total de oito pacientes (25,80%). Valores muito próximos a este, sete (22,5%), foram obtidos nas duas próximas faixas etárias (30 a 40 anos e 40 a 50 anos).

O sexo feminino foi o que teve maior prevalência de EAR, 54,84%, quando comparado ao sexo masculino, 45,16%. Esses dados estão de acordo com os achados por Axéll e Henricsson<sup>23</sup>, porém entram em conflito com aqueles levantados por Miller et al.<sup>9</sup>, em que o sexo masculino teve maior prevalência.

Em nosso estudo as frequências HLA que apresentaram maior índice nos pacientes portadores de EAR foram: HLA-A33, HLA-B35 e HLA-B81. Quando visto de acordo com o subtipo da doença, obtivemos valores estatisticamente significantes para afta tipo minor, nas frequências HLA-A33 e HLA-B35. Para EAR Major nenhuma frequência apresentou valor estatisticamente significativo.

Em população inglesa, Challacombe et al.<sup>18</sup> encontraram a frequência HLA-B12 associada a pacientes com EAR. Quando analisada em relação aos subtipos de estomatite aftoide a mesma frequência B12 foi significativa estatisticamente apenas para as aftas herpetiformes. Para os tipos Minor e Major nenhuma frequência prevalente foi encontrada pelos autores. Em nosso estudo, devido a sua baixa incidência, não foi possível obter pacientes com o tipo herpetiforme.

A mesma frequência HLA-B12 foi encontrada por Malmström et al.<sup>11</sup> ao estudar 14 pacientes finlandeses portadores de EAR. Diferentemente de nosso estudo estes autores não usaram grupo controle e sua amostra de pacientes portadores de EAR era pequena.

Gallina et al.<sup>12</sup>, com uma amostra de 26 pacientes sicilianos portadores de EAR, encontraram valor aumentado estatisticamente significativo para frequência HLA-DR7. Ao fazer uma análise crítica do grupo experimental selecionado, nota-se que foram diagnosticados como portadores de EAR pacientes que tiveram apenas dois episódios de aftas ao ano, característica este não condizente com o quadro clínico de EAR preconizado por Stanley<sup>5</sup> e Scully<sup>2</sup>, que caracterizam como EAR episódios de aftas mensais por pelo menos um ano, o mesmo estabelecido em nosso estudo.

Albanidou-Farmaki et al.<sup>14</sup> realizaram um estudo com 106 pacientes gregos portadores de EAR. A frequência HLA-DR5, diferentemente de nossos achados, mostrou-se

predominante nestes pacientes. Em contra partida, a frequência HLA-DR4 apresentou frequência reduzida.

Sun et al.<sup>24</sup> afirmam que a frequência HLA-DRw9 pode ser considerado como um marcador genético para a EAR na população chinesa. Seu estudo foi composto por 80 pacientes chineses portadores de EAR. Neste trabalho foi realizada apenas tipagem HLA-DR, diferente do nosso estudo onde realizamos também a tipagem HLA-A e B.

Já em população árabe, Jaber et al.<sup>25</sup> em um estudo com 22 pacientes portadores de EAR, observaram aumento estatisticamente significativo das moléculas HLA-B52 e B44 nos pacientes portadores desta enfermidade quando comparado ao grupo controle. A frequência HLA-B51 tem sido encontrada em alguns trabalhos relacionados a EAR em países como Israel e Coreia<sup>26,27</sup>.

É importante ressaltar que com o avanço da metodologia de tipificação HLA não é mais utilizado o método sorológico, onde era necessária a presença de ligantes específicos (anticorpos) para evidenciar a presença da frequência HLA correspondente, conforme utilizado por alguns autores<sup>11,12,14,18,28,29</sup>. Em nosso estudo, utilizamos o método celular, onde são empregadas reações linfocitárias mistas, tornando a tipificação HLA mais fidedigna, e possibilitando a descoberta de novas frequências<sup>30</sup>.

Por outro lado, segundo Braun Prado et al.<sup>31</sup> e Monte et al.<sup>32</sup>, a frequência HLA-B35 é extremamente frequente na população brasileira em geral, fato que também ocorreu em nosso grupo controle. No entanto, é importante ressaltar que apesar da frequência HLA-B35 também ser encontrada elevada em nosso grupo experimental, este fato não ocorreu ao acaso, pois houve diferença estatisticamente significativa na incidência desse gene entre os dois grupos.

Devemos lembrar também que, conforme referido por Louzada-Junior et al.<sup>33</sup> a frequência reduzida de tipagens HLA poderia ser um fator de proteção para EAR. Em nosso estudo não anotamos nenhum evento deste tipo.

Por fim, o fato dos diversos trabalhos encontrarem frequências HLA para EAR diversas daquelas evidenciadas em nosso estudo, provavelmente ocorreu devido às populações estudadas serem de diferentes nacionalidades (dinamarqueses, escoceses, israelenses, chineses, coreanos) e origens étnicas distintas das nossas, um país extremamente miscigenado.

Nossos achados mostram que as frequências HLA devem ser realizadas especificamente para cada população, a fim de que possamos mapear os possíveis fatores genéticos envolvidos com a gênese da doença.

Há que se ressaltar em nosso estudo que a ausência de pacientes portadores de estomatite aftoide recorrente do tipo herpetiforme, bem como o baixo número de pacientes portadores de estomatite do tipo major, impediu uma avaliação mais precisa das frequências HLA associadas a estas formas da doença.

De todo modo, a relativamente reduzida casuística de portadores de EAR em nosso estudo não invalida nossos resultados, tendo em vista que as frequências HLA encontradas em nossos pacientes foram muito discrepantes daquelas obtidas no grupo-controle com pacientes não portadores de EAR.

---

## CONCLUSÃO

---

Os resultados de nosso estudo sugerem que a EAR do tipo minor está relacionada às frequências HLA-A33 e HLA-B35 em população brasileira.

---

## AGRADECIMENTO

---

Este trabalho teve o apoio financeiro de Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo - FAPESP (Processo 05/51085-0).

---

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

- Natah SS, Konttinen YT., Enattah NS, Ashammakhi N, Sharkey KA, Hayrinen-Immonen R. Recurrent aphthous ulcers today: a review of the growing knowledge. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2004;33(3):221-34.
- Scully C. Aphthous Ulceration. *N Eng J Med* 2006; 355(2):165-72.
- Porter SR, Hegarty A, Kaliakatsou F, Hodgson T, Scully C. Recurrent aphthous stomatitis. *Clinics in Dermatol.* 2000;18:569-78.
- Jurge S, Kuffer R, Scully C, Porter SR. Recurrent aphthous stomatitis. *Oral Diseases.* 2006;12:1-21.
- Stanley HR. Aphthous lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1972;33(3):407-16.
- Sircus W, Church R, Kelleher J. Recurrent aphthous ulceration of the mouth; a study of the natural history, aetiology and treatment. *Q J Med.* 1957;26(102):235-49.
- Casiglia JM. Recurrent aphthous stomatitis: Etiology, diagnosis, and treatment. *General Dentistry.* 2002;50(2):157-166.
- Ship II. Inheritance of Aphthous ulcers of the mouth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1965;44(5):837-44.
- Miller MF, Ship II, Ram C. A retrospective study of factors associated with recurrent aphthous ulcers in a professional population. *Oral Surg.* 1977;43:532-7.
- Lehner T, Welsh KL, Batchelor JR. The relationship of HLA-B and DR phenotypes to Behçet's syndrome, recurrent oral ulceration and the class of immune complexes. *Immunology.* 1982;47:581-7.
- Malmström M, Salo OP, Fyhrquist F. Immunogenetic markers and immune response in patients with recurrent oral ulceration. *Int J Oral Surg.* 1983;12:23-30.
- 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.
- Ozbakir F, Yazici H, Mat C, Tuzun Y, Yurdakul S, Yilmazer S. HLA antigens in recurrent oral ulceration: evidence against a common disease spectrum with Behçet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 1987;5:263-5.
- Albanidou-Farmaki A, Kayavis IG, Polymenidis Z, Papanayotou P. HLA-A, B, C na DR Antigens in Recurrent Oral Ulcers. *Ann Dent.* 1988;47(1):5-8.
- Sistig S, Cekic-Armbasin A, Rabatic S, Vucicevic-Boras V, Kleinheinz J, Piffko J. Natural immunity in recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med.* 2001;30:275-80.
- Greenspan JS, Gadol N, Olson JA, Hoover CI, Jacobsen PL, Shillitoe EJ et al. Lymphocyte function in recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol.* 1985;14:592-6.
- Pedersen A, Klausen B, Hougen HP, Ryder LP. Peripheral lymphocyte subpopulations in recurrent aphthous ulceration. *Acta Odontol Scand.* 1991;49:203-6.
- Challacombe SJ, Barkhan P, Lehner T. Haematological features and differentiation of recurrent oral ulceration. *Br J Oral Surg.* 1977;15:37-48.
- Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik M. *Immunobiology: the immune system in health and disease.* 5a ed. Garland Publishing 2001.
- Porter SR, Scully C, Pedersen A. Recurrent aphthous stomatitis. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1998;9(3):306-21.
- Scully C. Oral infections in the immunocompromised patient. *Br Dent. J* 1992;172(11):401-7.
- Miziara, ID. Estomatite Aftoide Recidivante. *Rev Bras de Otorrinolaringol.* 1995; 61(5):418.
- Axéll T, Henricsson V. The occurrence of recurrent aphthous ulcers in an adult Swedish population. *Acta Odontol Scand.* 1985;43:121-5.
- Sun A, Hsieh RO, Chu CT, Wu YC. Strong association of HLA-DRw9 in Chinese patients with recurrent oral ulcers. *J Am Acad Dermatol.* 1991;24(2 Pt 1):195-8.
- 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;127:184-7.
- 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.
- Chang HK, Kim JU, Cheon KS, Chung HR, Lee KW, Lee IH. HLA-B51 and its allelic types in association with Behçet's disease and recurrent stomatitis in Korea. *Clin Exp Rheumatol.* 2001;19 (24):S31-S35.
- Platz P, Ryder LP, Donatsky O. No deviations of HLA-A and -B Antigens in patients with Recurrent Aphthous Stomatitis. *Tissue Antigens.* 1976;8:279-80.
- Dolby AE, Walker DM, Slade M, Allan C. HL-A histocompatibility antigens in recurrent aphthous ulceration. *J Dent Res.* 1977;56(2):105-7.
- Bodmer JG, Marsh SGE, Albert ED, Bodmer WF, Dupont B, Erlich HA, Mach B et al.. Nomenclature for factors of the HLA system, 1998. *Tissue Antigens.* 1999;53:407-68.
- Braun-Prado K, Mion ALV, Culpí L, Petzi-Erler ML. HLA class I polymorphism, as characterised by PCR-SSOP, in Brazilian exogamic population. *Tissue Antigens.* 2000;56:417-27.
- Monte SJH, Neto JMM, Rampim GF, Shulzhenko N, Morgun A, Delima MG. Polimorfismo do sistema HLA em uma amostra de mestiços da população de Teresina, Piauí. *Rev Assoc Med Bras.* 2004;50(4):422-6.
- Louzada-Junior P, Smith AG, Hansen JA, Donadi EA. HLA-DRB1 and -DQB1 alleles in the Brazilian population of the northeastern region of the state of São Paulo. *Tissue Antigen.* 2001;57:158-62.