

## Aids e estomatite aftóide recidivante

## AIDS and recurrent aphthous stomatitis

Ivan Dieb Miziara<sup>1</sup>, Bernardo Cunha Araujo Filho<sup>2</sup>,  
Raimar Weber<sup>3</sup>

Palavras-chave: estomatite recidivante,  
doenças da cavidade oral, HIV, AIDS.  
Key words: recurrent stomatitis, mouth disease,  
HIV infection, AIDS.

### Resumo / Summary

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

The immunodeficiency state in HIV infected patients has been the cause of severe episodes of Recurrent Aphthous Stomatitis (RAS). **Aim:** Our study aims to establish correlation between the manifestations of RAS and the immunosuppression state caused by HIV infection, through counting of CD4+ cells, CD8+ cells, CD4+:CD8+ cells ratio and viral load. **Study design:** series study. **Material and Method:** Ninety-four HIV infected patients (25 women and 69 men) with RAS were evaluated in the ENT Department of the University of Sao Paulo-Medical School from January 1998 to December 2003. The age ranged between 19 and 63 years (mean = 35.3 years). The patients were divided in two groups: AIDS group and HIV infected group. **Results:** The patients with AIDS and HIV infection presented, respectively, eight ulcers and two ulcers by outbreaks. Similarly, patients with major RAS presented smaller counting of cells CD8+, CD4+ and CD4+/CD8+ cells, and higher mean value of viral load than the patients with herpetiform and minor RAS. Between patients with minor and herpetiform RAS there were no statistical differences. **Conclusions:** The emergence of the lesions, mainly in major RAS, is directly related to the immunological state of the HIV infected patient. These patients frequently present nutritional deficits and worsening in life style. Thus, diagnosis and treatment of RAS is a challenge that should not be neglected.

<sup>1</sup> Doutor em Otorrinolaringologia pela Faculdade de Medicina da USP, Diretor Técnico de Serviço de Saúde.

<sup>2</sup> Otorrinolaringologista, residência no HCFMUSP, Especialista em ORL pela SBORL.

<sup>3</sup> Médico Residente.

Endereço para correspondência: Universidade de Pernambuco Disciplina de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial -  
Av. General Newton Cavalcanti 1650 Camaragibe PE C.P. 1028.

Tel. (0xx81) 3458-2867/ 3426-7964 - E-mail: laureano@fop.upe.br

Artigo recebido em 10 de março de 2005. Artigo aceito em 31 de maio de 2005.

---

## INTRODUÇÃO

---

Estomatite aftóide recidivante (EAR) é uma entidade mórbida caracterizada pelo aparecimento de úlceras (aftas) dolorosas, de tamanho e duração variáveis, que são tipicamente encontradas na mucosa bucal não-queratinizada. Três formas principais de aftas são encontradas: minor, major e herpetiforme. Elas se distinguem umas das outras pelo número, tamanho e duração, embora nem sempre seja possível diferenciá-las claramente<sup>1,2</sup>.

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

As aftas do tipo herpetiforme (1 a 3mm) são menos frequentes<sup>2,3</sup> e o número de lesões pode ser muito elevado, chegando a 100 delas por surto. Sua denominação deriva da suposta semelhança com as lesões orais provocadas pela gengivostomatite herpética primária, no entanto, o vírus do herpes simples (HSV) não pode ser isolado das lesões.

Episódios severos de EAR têm sido descritos em pacientes portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV)<sup>2,4,5</sup>. As úlceras usualmente são dos três tipos e frequentemente estão localizadas no palato mole, lojas tonsilares ou língua. Ainda que muitos destes pacientes refiram ter sido portadores de EAR na infância, sendo que a frequência dos episódios diminuiu com a idade e recrudesciu após a infecção sintomática pelo HIV, boa parte dos pacientes infectados não se lembram de terem tido episódios de EAR, até contraírem a doença. Alterações na população linfocitária desses pacientes têm sido aventadas como hipótese etiológica para as lesões<sup>6,7</sup>. No entanto, não existem estudos disponíveis relacionando a doença com a carga viral infectante do paciente.

O objetivo deste estudo foi estabelecer evidências de relação entre o surgimento (ou agravamento) de EAR com o estado de imunossupressão causado pelo vírus HIV, por meio da contagem de células CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> e da carga viral infectante, assim como correlacionar o tipo de lesão apresentada com o estado imunológico do paciente.

---

## MATERIAL E MÉTODO

---

Um grupo consecutivo de 94 pacientes HIV (1)-positivos (25 mulheres e 69 homens), portadores de EAR do tipo major, minor e herpetiforme foram acompanhados no ambulatório de Aids da Divisão de Clínica ORL do Hospital das Clínicas da FMUSP no período de janeiro de 1998 a dezembro de 2003. A idade dos pacientes variou de 19 a 63 anos, com média de 35,3 anos.

Para afastar a causa etiológica das úlceras relacionadas com o herpes vírus (HSV) e neutropenia, foram realizados testes por imunofluorescência direta em raspados das

lesões através de swab, utilizando-se o teste de identificação direta Syva MicroTrak HSV-1/HSV-2 (Syva Co., Palo Alto, Calif.), conforme recomendado por MacPhail et al. (1991), assim como hemograma completo.

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

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

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

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

As úlceras foram classificadas como do tipo minor, major ou herpetiforme baseado no tamanho de cada uma e quantidade de úlceras por surto.

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

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

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

Depois, os pacientes também foram subdivididos em três novos grupos, de acordo com o tipo de úlcera apresentado (major, minor ou herpetiforme). Os valores médios de CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> e carga viral em cada subgrupo também foram comparados estatisticamente através do teste t de Student.

---

## RESULTADOS

---

O número de pacientes portadores de cada tipo de afta, assim como a contagem média de células CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>,

e também a relação média CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> e a carga viral média, estão listados na Tabela 1.

Em nosso estudo observamos todos os tipos de úlceras. Em 29,03% dos pacientes encontramos úlceras do tipo major isoladamente, 40,32% apresentavam úlceras do tipo minor e, 16,12%, do tipo herpetiforme. Os pacientes restantes (9/62) apresentaram diferentes tipos de aftas em consultas diferentes ou na mesma consulta.

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

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

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

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

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

Por outro lado, comparando-se os portadores de aftas herpetiformes e minor, em relação à contagem de

células CD4<sup>+</sup>, não houve diferença estatística significativa ( $p=0,053$ ).

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

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

Em relação à contagem absoluta de células CD4<sup>+</sup>, 55,5% (10/18) dos pacientes com úlceras do tipo major apresentavam menos de 60 células/mm<sup>3</sup>, contra apenas 20% dos portadores de úlceras herpetiformes e minor (7/35) que apresentavam contagem abaixo de 60 células/mm<sup>3</sup>. Esta diferença foi estatisticamente significativa ( $p=0,002$ ).

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

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

## DISCUSSÃO

Encontramos os três tipos de aftas na população estudada. Somados, 45,15% dos pacientes apresentavam úlceras do tipo major e herpetiforme. Este é um achado um pouco diferente do encontrado por MacPhail et al.<sup>2</sup>, que relatam 66% dos pacientes infectados pelo HIV com lesões do tipo major e herpetiforme.

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

Tipo de afta	Número total de pacientes	Número de pacientes com AIDS	Número de pacientes soropositivos	CD4 (média)	CD8 (média)	CD4/CD8 (média)	Carga Viral (média)
Major	18	6	12	123 (15-367)	610 (32-4204)	0,29	163420 (66322-356731)
Minor	25	10	15	346 (41-932)	948 (208-2324)	0,3	18744 (2610-82244)
Herpetiforme	10	3	7	295 (22-645)	826 (86-1867)	0,4	23869 (4260-136254)
Mistas	9	2	7	327 (12-544)	812 (301-2103)	0,35	20456 (3008-124749)

Nossos resultados também diferem de outras pesquisas realizadas sobre o mesmo tema, em pacientes não infectados pelo vírus HIV, que estimam em 80% a incidência das aftas de tipo minor e somente em 20% as aftas major e herpetiforme<sup>8,9</sup>.

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

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

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

Alguns autores acreditam que a EAR representa um defeito local na imunomodulação, com alteração da população de linfócitos (tanto os circulantes como os presentes nas lesões aftóides), acarretando um "ataque" de células T CD8<sup>+</sup> e consequente destruição do epitélio<sup>10-12</sup>.

Como a infecção pelo HIV se caracteriza por um progressivo declínio da contagem de células CD4<sup>+</sup> e inversão da relação CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>, com "aumento" relativo das células CD8<sup>+</sup> (predominantes no estágio ulcerativo), haveria amplificação do defeito local na imunorregulação<sup>13</sup>.

Outro dado interessante é que, embora não houvesse predomínio de algum tipo de afta entre os pacientes com Aids e aqueles apenas soropositivos, o número de lesões por surto foi maior nos pacientes com Aids do que naqueles apenas soropositivos, o que pode ser mais um indicativo de correlação do grau de imunossupressão com a maior gravidade da EAR.

Finalmente, é importante notar que em nosso estudo os pacientes portadores de aftas do tipo major apresentaram maior carga viral média do que aqueles portadores de aftas do tipo herpetiforme ou minor. Não temos conhecimento de nenhum outro estudo na literatura que tenha correlacionado a carga viral com o tipo de afta apresentado pelos pacientes. A nós quer parecer que o papel desenvolvido pela carga viral em pacientes com úlceras do tipo major deve estar diretamente relacionado com a rápida diminuição de células CD4<sup>+</sup> e a inversão da relação normal CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> acarretando o aparecimento de lesões mais graves.

Todos os nossos pacientes foram tratados com talidomida (200mg/dia) ou dapsona (100mg/dia), associados a corticosteróide tópico (triancinolona em pasta de orabase). Em alguns casos mais graves, a droga de escolha foi a prednisona (60mg/dia) por uma semana, até a regressão das lesões<sup>13</sup>.

---

## CONCLUSÃO

---

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

---

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. Cooke BED. Recurrent oral ulceration. *Br J Dermatol* 1969; 81: 159-61.
2. MacPhail LA, Greenspan D, Feigal DW, Lennete ET, Greenspan JS. Recurrent aphthous ulcers in association with HIV infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 71: 678-83.
3. Cooke BED. The diagnosis of bullous lesions affecting the oral mucosa. *Br Dent J* 1960; 109: 83-96.
4. Greenspan D, Greenspan JS, Pindborg JJ, Schýdt M. AIDS and the dental team. *Year Book Medical Publishers*, 1986: 73-4.
5. MacPhail LA, Greenspan D, Greenspan JS. Oral and pharyngeal ulcers in HIV-infected individuals [Abstract]. *J Dent Res*, 1989; 68: 415.
6. Fauci AS, Macher AM, Longo DL, et al. NIH conference: acquired immunodeficiency syndrome - epidemiologic, clinical, immunologic, and therapeutic considerations. *Am J Med* 1985; 78: 417-22.
7. Ho DD, Pomerantz RJ, Kaplan JC. Pathogenesis of infection with human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1987; 317: 278-86.
8. Lehner T. Progress report: oral ulceration and Behçet's syndrome. *Gut* 1977; 18: 491-511.
9. Rogers RS III, Hutton KP. Screening for haematitic deficiencies in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Australas J Dermatol* 1986; 27: 98-103.
10. Savage NW, Seymour GJ, Kruger BJ. T-lymphocyte subset changes in recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985; 60: 175-81.
11. Landesberg R, Fallon M, Insel R. Alterations of T helper/inducer and T suppressor/inducer cells in patients with recurrent aphthous ulcers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 69: 205-8.
12. Greenspan JS, Gadol N, Olson JA, Hoover CI, Jacobsen PL, Shillitoe EJ. Lymphocyte function in recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol* 1985; 14: 592-602.
13. Friedman M, Brenski A, Taylor L. Treatment of Aphthous Ulcers in AIDS Patients. *Laryngoscope* 1994; 104: 566-70.