

Perfil hematológico dos indivíduos portadores de ulceração aftosa recorrente

Hematological profile of patients with recurrent aphthous ulceration

Ana Paula Conceição Gouveia¹
Cláudia Silveira Motta¹
Karen Cherubini²

Resumo

O presente estudo comparou o perfil hematológico de indivíduos portadores de ulceração aftosa recorrente (UAR), indivíduos fumantes e indivíduos não fumantes não portadores dessa enfermidade. A amostra estudada foi composta por homens e mulheres entre 15 e 60 anos de idade, assim distribuídos: a) Grupo 1: indivíduos portadores de UAR; b) Grupo 2: indivíduos fumantes; c) Grupo 3 (controle): indivíduos não fumantes e não portadores de UAR, com história pregressa negativa para a doença. Os valores da velocidade de sedimentação globular (VSG) e do hemograma foram obtidos dos prontuários, registrados e analisados comparativamente. No hemograma, foram avaliados: contagem de eritrócitos, dosagem de hemoglobina, hematócrito, volume corpuscular médio (VCM), concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM), contagem de plaquetas e contagem de leucócitos, total e diferencial. A análise dos resultados foi feita por meio de estatística descritiva e do teste de análise de variância, considerando-se o nível de significância de 5%. Os resultados revelaram (1) número de leucócitos significativamente maior no Grupo 2 quando comparado aos grupos 1 e 3; (2) o Grupo 1 apresentou VSG significativamente maior que os demais grupos; (3) o VCM mostrou-se significativamente maior no Grupo 2, quando comparado ao Grupo 1. As demais variáveis avaliadas não exibiram diferença significativa entre os grupos. A partir dos resultados obtidos, foi possível estabelecer as seguintes conclusões: não há associação entre UAR e alterações quantitativas do hemograma; portadores de UAR apresentam VSG significativamente maior que não portadores dessa enfermidade.

Palavras-chave: afta, UAR, mucosa oral, úlcera, VSG, hemograma.

Introdução

A ulceração aftosa recorrente (UAR), também conhecida por “afta”, é a enfermidade da mucosa oral mais prevalente entre os seres humanos, acometendo cerca de 25% da população em geral. É uma doença inflamatória com caráter recidivante e causa desconhecida. Estudos clínicos evidenciaram que o fumo é capaz de inibi-la, entretanto o mecanismo responsável por tal fato é desconhecido (CHELLEMI et al., 1970; GRADY et al., 1992; SHAPIRO et al., 1970; TÜZÜN et al., 2000). Quadros de neutrocitose podem ser causados pelo uso do fumo, bem como pela corticoterapia (FAILACE, 1992). Por outro lado, pacientes portadores de neutropenia cíclica exibem lesões ulceradas em mucosa oral, clinicamente compatíveis com UAR (SHAFFER et al., 1985). Sabendo-se que o fumo e a corticoterapia, ambos capazes de inibir a afta, provocam neutrocitose e que a neutropenia cíclica, caracterizada pela diminuição dos neutrófilos no sangue circulante, pode estar associada ao aparecimento dessas lesões, pergunta-se: existiria relação entre o quadro hematológico do paciente e a ocorrência de UAR?

A presente pesquisa visou

comparar o perfil hematológico de portadores de UAR com aquele apresentado por fumantes e não fumantes não portadores da doença.

Fumo e ulceração aftosa recorrente

A causa da UAR é desconhecida, mas fatores imunológicos, trauma, e agentes infecciosos podem predispor o indivíduo à doença (RENNIE et al., 1985). Chellemi et al. (1970) verificaram que a maioria dos pacientes acometidos é não fumante. Shapiro et al. (1970) sugerem que o uso do cigarro pode prevenir o aparecimento da UAR pelo aumento da ceratinização da mucosa oral, diminuindo, assim, o trauma ou a penetração de bactérias nesta.

Inúmeras substâncias são sistemicamente absorvidas do cigarro, sendo possível que algum desses constituintes previna o aparecimento da UAR. A nicotina tem sido apontada como o mais provável fator de proteção contra as lesões (GRADY et al., 1992). Tüzün et al. (2000) sugerem que o mecanismo pelo qual o fumo inibe a UAR pode

¹ Acadêmicas da Faculdade de Odontologia - PUCRS, Bolsistas de Iniciação Científica - Fapergs

² Professora de Estomatologia da Faculdade de Odontologia - PUCRS, Doutora em Estomatologia Clínica - PUCRS.

Recebido em 11-12-02 / aceito em: 28-06-03

constituir a chave para esclarecer a etiopatia da doença.

Leucocitose

A leucocitose reflete a resposta da medula óssea aos agentes estimuladores da granulocitogênese ou da linfocitogênese, como, por exemplo, as infecções agudas bacterianas ou viróticas. Outras vezes, a leucocitose é conseqüente à proliferação de células precursoras, indiferenciadas, como ocorre nas leucemias (VERRASTRO, 1996).

O fumo e a obesidade causam importante aumento da contagem de leucócitos. A média de leucócitos nos fumantes é de 1000 células/ μ l acima daquela dos não fumantes; nos fumantes obesos, esse valor corresponde a 2000 células/ μ l acima do normal (FAILACE, 1992).

Doses farmacológicas de corticosteróide causam neutrocitose por inibirem a marginação dos neutrófilos, mas o uso continuado dessa droga estimula também a proliferação mielóide e torna a neutrocitose duradoura (FAILACE, 1992).

Neutropenia cíclica

A neutropenia cíclica é uma enfermidade de causa desconhecida que se caracteriza pela diminuição periódica dos neutrófilos no sangue circulante. Essa condição resulta da parada de maturação da medula óssea e é acompanhada de manifestações clínicas moderadas, que regredem espontaneamente para reaparecerem, posteriormente, em intervalos de três semanas (SHAFFER et al., 1985).

A doença manifesta-se, geralmente, na infância, mas pode ocorrer em qualquer idade. Durante os episódios de neutropenia, o paciente pode apresentar febre alta, disfagia, artralgias, adenite cervical, infecções cutâneas e úlceras orais dolorosas. Clinicamente, as úlceras estão recobertas por membrana branca circundada por halo eritematoso. O tamanho das lesões varia de poucos milímetros a um centímetro de diâmetro e podem acometer qualquer sítio da mucosa oral, persistindo por

períodos de uma a duas semanas (LASKARIS, 1994).

Ulceração aftosa recorrente e condições sistêmicas

Doença de Crohn

A doença de Crohn é uma enfermidade inflamatória crônica granulomatosa do intestino caracterizada por áreas localizadas de granulomas não caseosos inespecíficos. A condição pode afetar qualquer parte do trato gastrointestinal, mas é mais comum no íleo terminal e menos comum na periferia (boca e reto). A prevalência de ulcerações aftosas da mucosa bucal em pacientes com doença de Crohn intestinal é de 20%, valor que não é significativamente maior que o verificado para a população não afetada pela doença. As lesões bucais e intestinais são semelhantes: apresentam-se como úlceras lineares, fissuras e edema da mucosa. Entretanto, na ausência de doença intestinal, o diagnóstico da doença de Crohn bucal depende da aparência clínica das lesões somada ao achado histológico de granulomas epitelióides não caseosos (GHANDOUR; ISSA, 1991).

Doença celíaca

A primeira associação entre UAR e doença celíaca foi feita no final da década de 1940. A seguir, numerosos autores vieram confirmar tal observação, estimando que a frequência dessa enfermidade entre os portadores de UAR varie de 20% a 60% (MAJORANA et al., 1992).

Doença de Behçet

A doença de Behçet é uma enfermidade multifocal, de causa desconhecida, que pode afetar a boca, a genitália, a pele, as articulações, os olhos e o cérebro. O diagnóstico baseia-se em critérios clínicos uma vez que não existem achados laboratoriais patognômicos (MANGELSDORF et al., 1996). As úlceras bucais são comuns na doença de Behçet e, quando constituem a única manifestação clínica da doença, torna-se bastante difícil diferenciá-las da

UAR. Um estudo demonstrou que indivíduos portadores de doença de Behçet do tipo mucocutâneo apresentam frequência significativamente maior de HLA-DRw8 do que portadores de UAR, sugerindo que o gen codificador deste antígeno seja parcialmente responsável pela susceptibilidade desses indivíduos à doença de Behçet (SUN et al., 1993).

Eversole (1994), por sua vez, classifica as úlceras bucais da doença de Behçet como a quarta apresentação clínica da UAR, assim como Shohat-Zabarski et al. (1992), que verificaram uma alta frequência dos haplótipos HLA-Cw7 e HLA-B51 nos portadores de UAR e defendem a idéia de que tais indivíduos sejam portadores de doença de Behçet com manifestação clínica somente em mucosa bucal.

Deficiências vitamínicas

Porter et al. (1992) afirmam que as deficiências de folato e vitamina B₁₂ são mais comuns em pacientes portadores de UAR pertencentes a uma faixa etária mais avançada, especialmente naqueles casos em que o início das lesões é tardio. Em seu estudo, os autores mostraram que pelo menos 70% dos pacientes de UAR portadores de deficiências hematológicas respondem positivamente à terapia de reposição.

Método

A amostra estudada foi constituída por 125 indivíduos de ambos os sexos, pertencentes à faixa etária compreendida entre 15 e 60 anos, assim distribuídos:

- Grupo 1: 88 portadores de ulceração aftosa recorrente;
- Grupo 2: 19 indivíduos fumantes de, no mínimo, dez cigarros industrializados ao dia pelo período mínimo de dez anos;
- Grupo 3 (grupo de controle): 18 indivíduos não fumantes e não portadores de ulceração aftosa recorrente, inclusive com história pregressa negativa para a doença.

Embora a condição de fumante não tivesse sido empregada como critério de exclusão para o Grupo 1, coincidentemente, todos os indivíduos desse grupo eram não fumantes. Por outro lado, no Grupo 2, também coincidentemente, nenhum indivíduo era portador de UAR.

Nos prontuários foram obtidos os valores da velocidade de sedimentação globular e do hemograma dos pacientes. No hemograma, foram avaliados os dados quantitativos, desconsiderando-se a avaliação qualitativa (morfologia celular). As variáveis avaliadas foram: contagem de eritrócitos, dosagem de hemoglobina, hematócrito, volume corpuscular médio (VCM), concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM), contagem de plaquetas, contagem total e diferencial de leucócitos. Na contagem diferencial dos leucócitos foram consideradas as seguintes células: neutrófilos, linfócitos, eosinófilos e monócitos. Os valores obtidos foram registrados em ficha-padrão e analisados comparativamente entre os grupos.

Os resultados foram analisados por meio de estatística descritiva e do teste da análise de variância, considerando-se o nível de significância de 5%.

Resultados

Não foi verificada diferença estatisticamente significativa para contagem de eritrócitos, dosagem de hemoglobina, hematócrito, concentração de hemoglobina corpuscular média e contagem de plaquetas entre os grupos 1 (UAR), 2 (fumantes) e 3 (controle) (Anova, $p > 0,05$). Entretanto, o volume corpuscular médio (VCM), a velocidade de sedimentação globular (VSG) e a contagem de leucócitos evidenciaram diferenças estatisticamente significativas (Anova, $p < 0,05$).

A Tabela 1 apresenta as médias dos valores obtidos nos exames em cada grupo avaliado. As variáveis que exibiram valores estatisticamente significativos serão especificadas posteriormente.

Tabela 1 - Valores médios obtidos nos exames hematológicos nos grupos 1 (portadores de UAR), 2 (não fumantes) e 3 (controle), Porto Alegre, 2001

Exames hematológicos	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
Eritrócitos	4,506 mil hões/ μ l	4,543 mil hões/ μ l	4,486 mil hões/ μ l
Hemoglobina	13,22 g/dl	13,9 g/dl	13,15 g/dl
Hematócrito	40,00 %	42,073 %	39,694 %
VCM*	88,380 fl	92,467 fl*	88,306 fl
CHCM	32,620 g/dl	32,638 g/dl	32,861 g/dl
Leucócitos*	6.266,2 / μ l	8.700 / μ l*	6.405,5 / μ l
Neutrófilos*	3.434 / μ l	5.963 / μ l*	3.550 / μ l
Linfócitos	1.907,7 / μ l	2.190,9 / μ l	2.109 / μ l
Eosinófilos	194,6 / μ l	244 / μ l	225,5 / μ l
Monócitos*	403 / μ l	541,2 / μ l	467,2 / μ l
VSG*	19,26 mm/h*	10,75 mm/h	11,71 mm/h
Plaquetas	237.244,3 / μ l	241.411,8 / μ l	217.142,9 / μ l

* Valores que mostraram diferença estatisticamente significativa (Anova $p < 0,05$)

VCM: volume corpuscular médio

CHCM: concentração de hemoglobina corpuscular média

VSG: velocidade de sedimentação globular

Contagem de leucócitos

Os valores médios da contagem total de leucócitos para os grupos 1, 2 e 3 foram, respectivamente, 6.266,2/ml, 8.700/ml e 6.405,5/ (Anova, $p > 0,05$).

ml (Fig. 1). O Grupo 2 apresentou número de leucócitos significativamente maior que os demais grupos estudados (Anova, $p < 0,05$). Entretanto, essa variável não exibiu diferença estatisticamente significativa entre os grupos 1 e 3

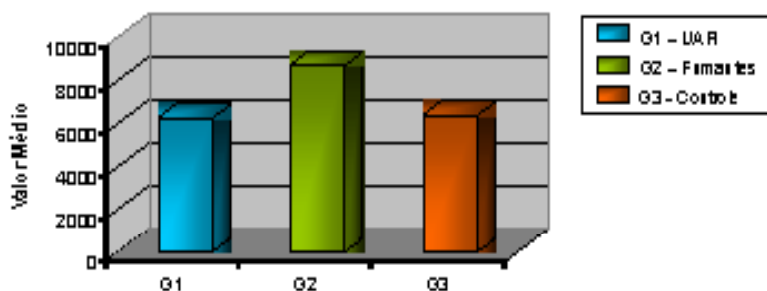


Figura 1 - Valor médio da contagem de leucócitos nos grupos UAR, fumante e controle, Porto Alegre, 2001

Contagem de neutrófilos

Os valores médios da contagem de neutrófilos para os grupos 1, 2 e 3 foram, respectivamente, 3.434/ml, 5.963/ml e 3.550/ml. O Grupo 2 apresentou contagem de neutrófilos significativamente maior que os grupos 1 e 3 (Anova, $p < 0,05$). Já, entre esses dois últimos grupos, essa variável não exibiu diferença estatisticamente

Contagem de monócitos

Os valores médios da contagem de monócitos para os grupos 1, 2 e 3 foram, respectivamente, 403/ml, 541,2/ml e 467,2/ml. O Grupo 2 apresentou contagem de monócitos significativamente maior que os grupos 1 e 3 (Anova, $p < 0,05$), não sendo observada diferença significativa entre esses dois últimos grupos (Anova, $p > 0,05$).

Velocidade de sedimentação globular (VSG)

Os valores médios da VSG para os grupos 1, 2 e 3 foram, respectivamente, 19,26mm/1h, 10,75mm/1h e 11,71mm/1h (Fig.

de VSG significativamente maiores que os demais grupos (Anova, $p < 0,05$), entretanto não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos 2 e 3.

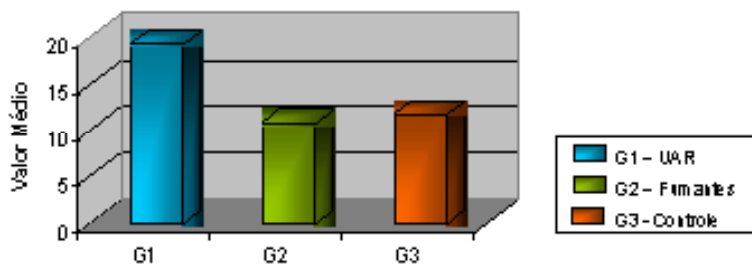


Figura 2 - Valor médio da VSG nos grupos UAR, fumante e controle, Porto Alegre, 2001

Volume corpuscular médio

Os valores médios do VCM para os grupos 1, 2 e 3 foram, respectivamente, 88,38fL, 92,46fL e 88,306fL (Fig. 3). O Grupo 2 exibiu VCM significativamente maior

do que os grupos 1 e 3 (Anova, $p < 0,05$), não sendo observada diferença significativa entre esses dois últimos grupos (Anova, $p > 0,05$).

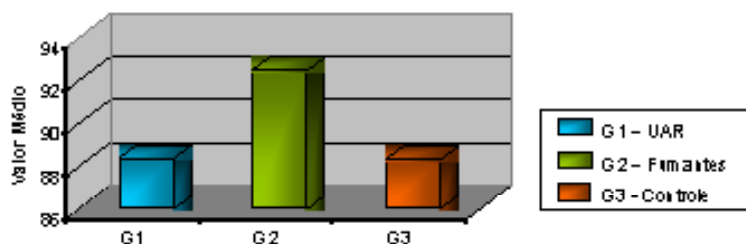


Figura 3 - Valor médio do VCM nos grupos UAR, fumante e controle, Porto Alegre, 2001

Discussão

Os resultados referentes ao maior número de leucócitos no grupo de fumantes em relação aos demais grupos avaliados estão de acordo com a literatura, segundo a qual os indivíduos que fumam, sobretudo os fumantes inveterados, apresentam contagens totais de leucócitos que atingem, em média, 1000 células/ml acima das contagens de não fumantes (FAILACE, 1992; RAVEL, 1997). O grupo portador de UAR não exibiu contagem total de leucócitos nem de neutrófilos significativamente diferente da do grupo de controle. Assim, não foi verificada associação entre menores contagens de leucócitos ou de neutrófilos no sangue periférico e a ocorrência da UAR.

O grupo dos fumantes apresentou número de monócitos significativamente maior que os grupos portador de UAR e controle. A monocitose é observada mais frequentemente acompanhando a leucocitose. Há relatos de sua ocorrência em quadros de endocardite bacteriana subaguda, artrite reumatóide, brucelose, colite ulcerativa, intoxicação por fósforo, intoxicação por dissulfeto de carbono e por tetraidrocloro, leucemia, lúpus eritematoso sistêmico, mieloma múltiplo, salmonelose, sífilis, tuberculose e infecção pelo vírus Epstein-Barr (VERRASTRO, 1996).

A VSG normal apresenta valor

de referência até 10mm/1h para o sexo masculino e até 15mm/1h para o feminino. Esse teste não é específico para determinar condições clínicas ou hemopatias, mas seu valor se altera em algumas situações, como infecção aguda e crônica, necrose e infarto tecidual, neoplasia maligna bem estabelecida, doenças do colágeno, proteínas séricas anormais e certas situações de estresse fisiológico, como gravidez ou obesidade mórbida. Valores normais da hemossedimentação não excluem um estado mórbido, mas valores aumentados, em geral, traduzem uma doença que pode estar em evolução, embora de forma subclínica (LORENZI, 1999).

A maioria das variações na VSG é causada por alterações das proteínas plasmáticas, principalmente fibrinogênio, com menor contribuição das alfa-2-globulinas. O fibrinogênio aumenta dentro de 12 a 24 horas após o início do processo inflamatório agudo ou de lesão tecidual aguda. Muitas condições resultam em velocidade de hemossedimentação elevada. O fato de a UAR ser uma doença inflamatória poderia justificar o maior valor de VSG observado nesses pacientes.

A determinação do VCM utiliza o efeito do tamanho médio dos eritrócitos sobre o hematócrito. Se o tamanho médio dos eritrócitos estiver aumentado, o mesmo número de eritrócitos terá uma massa ligeiramente maior, com conseqüente leitura levemente aumentada do hematócrito. Verifica-se o contrário se o tamanho médio dos eritrócitos for menor do que o normal. O VCM é calculado dividindo-se o valor do hematócrito pela contagem de eritrócitos. As condições que o aumentam são: deficiência de folato ou de vitamina B₁₂, hepatopatia crônica, alcoolismo crônico, quimioterapia citotóxica, reticulocitose, síndromes mielodisplásicas e anormalidade cardiorrespiratória (RAVEL, 1997). O grupo dos fumantes, quando comparado aos demais grupos, apresentou VCM

significativamente maior. Segundo Ravel (1997), fumantes podem apresentar aumento do VCM. Além disso, esses indivíduos são candidatos a apresentar disfunções cardiorrespiratórias, já que o cigarro constitui um dos fatores de risco para o aparecimento dessas condições (CHANG et al., 2001).

Das variáveis avaliadas, somente a VSG exibiu valores significativamente diferentes para o grupo portador de UAR, não sendo verificada relação estatisticamente significativa entre UAR e alterações quantitativas do hemograma.

Conclusões

Com os resultados obtidos, foi possível concluir:

- não há associação entre a ocorrência de UAR e alterações quantitativas do hemograma;
- pacientes portadores de UAR apresentam VSG significativamente maior que os não portadores da enfermidade.

Abstract

The aim of this work was to compare the hematological profile between patients with RAU, and smokers and non-smokers ones, without RAU. The sample consisted of women and men aging from 15 to 60 years, divided into 3 groups: a) group 1: patients with RAU; b) group 2: smoker patients; c) group 3 (control group): non-smokers patients without RAU. The values of blood cell counts and eritrosedimentation rate were collected from records, compared and analyzed using descriptive statistics and ANOVA test. The results showed: (1) the leucocytes counts were significantly higher in group

2 (smokers) when comparing to group 1 (patients with RAU); (2) group 1 (patients with RAU) showed eritrosedimentation rate significantly higher than the other groups; (3) median corpuscular volume (MCV) was significantly higher in group 2 (smokers), when compared to group 1 (patients with RAU). This study concluded that: there is no association between RAU and blood cell counts; patients with RAU show eritrosedimentation rate significantly higher than non-RAU patients.

Key words: *aphthae*, RAU, oral mucosa, ulceration, eritrosedimentation rate, blood cell counts.

Referências

- CHANG, M.; et al. Multiple risk factors and population attributable risk for ischemic heart disease mortality in the United States, 1971-1992. *J Clin Epidemiol*, v. 54, n. 6, p. 634-644, Jun. 2001.
- CHELLEMI, S. J.; OLSON, D. L.; SHAPIRO, S. The association between smoking and aphthous ulcers: a preliminary report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, Saint Louis, v. 29, n. 6, p. 832-836, 1970.
- EVERSOLE, L. R. Inflammatory diseases of the mucous membranes. Part 2. Immunopathologic ulcerative and desquamative diseases. *J Calif Dent Assoc*, Sacramento, v. 22, n. 4, p. 59-68, Apr. 1994.
- FAILACE, R.R. *Hemograma: manual de interpretação*. 2. ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1992.
- GHANDOUR, K.; ISSA, M. Oral Chron's disease with late intestinal manifestations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, Saint Louis, v. 72, n. 5, p. 565-567, Nov. 1991.
- GRADY, D. et al. Smokeless tobacco use prevents aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, Saint Louis, v. 74, n. 4, p. 463-465, 1992.
- LASKARIS, G. *Color atlas of oral diseases*. 2. ed. New York: Thieme Medical, 1994.
- LORENZI, T. F. *Manual de hematologia: propedêutica e clínica*. Rio de Janeiro: Medsi, 1999.
- MAJORANA, A. et al. Malattia celiaca e stomatite aftosa ricorrente. Aspetti clinici ed immunogenetici. *Minerva Stomatol*, Torino, v. 41, n. 1-2, p. 33-40, 1992.
- MANGELSDORF, H. C.; WHITW, W. L.;

JORIZZO, J. L. Behçet's disease. Report of twenty-five patients from the United States with prominent mucocutaneous involvement. *J Am Acad Dermatol*, Saint Louis, v. 34, n. 5, part 1, p. 745-750, May 1996.

PORTER, S.R. et al. Recurrent aphthous stomatitis: the efficacy of replacement therapy in patients with underlying hematinic deficiencies. *Ann Dent*, New York, v. 51, n. 2, p. 14-16, 1992.

RAVEL, R. *Laboratório clínico: aplicações clínicas dos dados laboratoriais*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1997.

RENNIE, J. S. et al. Recurrent aphthous stomatitis. *Br Dent J*, v. 159, n. 11, p. 361-367, Dec. 1985.

SHAFFER, W. G.; HINE, M. K.; LEVY, B. M. *Tratado de patologia bucal*. 4. ed. Rio de Janeiro: Interamericana, 1985.

SHAPIRO, S.; OLSON, D. L.; CHELLEMI, S.J. The association between smoking and aphthous ulcers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, Saint Louis, v. 30, n. 5, p. 624-630, 1970.

SUN, A. et al. HLA-DR and DQ antigens in Chinese patients with Behçet's disease. *J Oral Pathol Med*, Copenhagen, v. 22, n. 2, p. 60-63, Feb. 1993.

TÜZÜN B. et al. Recurrent aphthous stomatitis and smoking. *Int J Dermatol*, v. 39, n. 5, p. 358-360, May 2000.

VERRASTRO, T. *Hematologia e hemoterapia: fundamentos de morfologia, fisiologia, patologia e clínica*. São Paulo: Atheneu, 1996.

Endereço para correspondência

Karen Cherubini
Serviço de Estomatologia - Hospital São Lucas da PUCRS
Av. Ipiranga 6690, sala 231 2º andar - Bairro Jardim Botânico
CEP 90610-000
Porto Alegre, RS
Brasil