

ARTIGO ORIGINAL

Índice de inflamação imune sistêmica em pacientes com estomatite aftosa recorrente[☆]

Fatma Atalay ^a, Ayhan Kars ^{a,*}, Kubra Topal ^a e Zeynep Yavuz ^b

^a Kastamonu University, Faculty of Medicine, Department of Otorhinolaryngology, Kastamonu, Turquia

^b Ankara University, Faculty of Medicine, Department of Biostatistics, Ankara, Turquia

Recebido em 20 de abril de 2021; aceito em 25 de fevereiro de 2022

HIGHLIGHTS

- A estomatite aftosa recorrente é uma doença ulcerativa crônica idiopática da mucosa oral. O SII (do inglês Systemic Immune Inflammation Index) é um biomarcador novo e de baixo custo que pode ser facilmente calculado que usa a contagem de plaquetas, neutrófilos e linfócitos.
- O SII pode ser um marcador valioso para demonstrar o papel da inflamação sistêmica na etiopatogênese da estomatite aftosa recorrente.
- Acredita-se que processos vasculares, trombóticos e inflamatórios tenham um papel na ativação da estomatite aftosa recorrente.

PALAVRAS-CHAVE

Marcador inflamatório;
Deficiências hemáticas;
Índice de inflamação imune sistêmica;
Inflamação sistêmica;
Estomatite aftosa recorrente

Resumo

Objetivo: A estomatite aftosa recorrente (EAR) é uma doença crônica idiopática da mucosa oral. Embora sua etiologia e patogênese não sejam totalmente conhecidas, acredita-se que a inflamação possa desempenhar um papel importante. O objetivo deste estudo é demonstrar o papel da inflamação sistêmica entre os possíveis fatores etiológicos da estomatite aftosa recorrente e encontrar uma possível correlação diagnóstica com o índice de inflamação imunológica sistêmica, SII.

Método: Foram analisados retrospectivamente pacientes avaliados no ambulatório de otorrinolaringologia e diagnosticados com estomatite aftosa recorrente entre 2019-2021. A relação neutrófilos/linfócitos, a relação plaquetas/linfócitos e os valores de SII foram calculados com base nos resultados do hemograma completo. Parâmetros demográficos e hematológicos dos grupos controle e de pacientes foram comparados. O nível de significância estatística foi considerado como $< 0,05$.

Resultados: Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos controle e com estomatite aftosa recorrente quanto à distribuição por sexo e idade ($p=0,566$ e $p=0,173$, respectivamente). Os valores de SII, a relação neutrófilos/linfócitos e a relação plaquetas/linfócitos foram significativamente maiores no grupo de pacientes em relação aos controles ($p < 0,001$, $p < 0,001$ e $p=0,001$, respectivamente). Foi detectada uma correlação muito forte

DOI se refere ao artigo: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2022.02.007>

[☆] Como citar este artigo: Atalay F, Kars A, Topal K, Yavuz Z. Systemic immune inflammation index in patients with recurrent aphthous stomatiti. Braz J Otorhinolaryngol. 2022;88:621–4.

* Autor para correspondência.

E-mail: drakars25@hotmail.com (A. Kars).

A revisão por pares é da responsabilidade da Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial.

entre SII e relação neutrófilos/linfócitos, uma correlação moderadamente forte entre SII e relação plaquetas/linfócitos e uma correlação moderada entre valores da relação neutrófilos/linfócitos e relação plaquetas /linfócitos (ρ : 0,813, 0,719, 0,532 respectivamente; p -valores < 0,001).

Conclusão: SII, relação neutrófilos/linfócitos e relação plaquetas/linfócitos apresentam níveis significativamente maiores no grupo com estomatite aftosa recorrente quando comparados ao grupo controle, o que corrobora o papel da inflamação sistêmica na sua etiopatogênese. Além disso, os resultados mostram que o SII é um marcador inflamatório valioso.

Nível de evidência: 4.

© 2022 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

A estomatite aftosa recorrente (EAR) é uma doença crônica idiopática e endêmica da mucosa oral, caracterizada por úlceras dolorosas recorrentes.¹ Elas são mais comumente localizadas na mucosa jugal, na superfície inferior da língua e no assoalho da boca.² A forma mais comum (aproximadamente 80% dos casos) de EAR, que se apresenta em 3 formas clínicas – *major*, *minor* e a herpetiforme – é a forma *minor*.³ As úlceras são dolorosas, afetam negativamente a qualidade de vida do paciente, causam dificuldade para comer e falar. Em geral, elas cicatrizam espontaneamente em duas semanas sem deixar marcas.^{1,2}

Embora a etiologia e patogênese da EAR não sejam totalmente conhecidas, ela é considerada uma doença multifatorial, pode ser desencadeada por diversos fatores e distúrbios imunológicos. Os possíveis desencadeantes incluem deficiências hematínicas, como ferritina, vitamina B12, deficiência de folato, além de estresse e ansiedade, trauma de mucosa, alergias alimentares, predisposição genética, doenças do tecido conjuntivo e alterações hormonais.¹⁻⁴ Além disso, acredita-se que o estresse oxidativo causado pela inflamação sistêmica desempenhe um papel na etiopatogênese da EAR.¹ Devido ao fato de a patogênese não ser clara, seu tratamento é sintomático.

Os marcadores inflamatórios sanguíneos têm um grande papel na demonstração da inflamação sistêmica. A razão neutrófilos/linfócitos (RNL), a razão plaquetas/linfócitos (RPL) e o volume plaquetário médio (VPM) são marcadores de inflamação amplamente usados atualmente. O índice de inflamação imune sistêmica (SII), calculado através da fórmula “contagem de neutrófilos \times contagem de plaquetas/contagem de linfócitos” de Hu et al. (2014), é um novo marcador inflamatório, que tem sido cada vez mais usado nos últimos anos.^{5,6}

O objetivo deste estudo é demonstrar o papel da inflamação sistêmica entre os possíveis fatores etiológicos da EAR e encontrar a possível correlação diagnóstica entre o SII, um novo marcador inflamatório, e RNL e RPL.

Método

A aprovação ética foi recebida de Kastamonu University Clinical Research Ethics Committee para fazer o estudo (registro n° 2020-KAEK-143-30, data: 28.01.2021). Todos os procedimentos feitos em estudos que envolvem

participantes humanos estavam de acordo com os padrões éticos da instituição (Kastamonu University Clinical Research Ethics Committee) e com a Declaração de Helsinque de 1964, suas alterações posteriores ou padrões éticos comparáveis.

Em nosso estudo, os pacientes atendidos no ambulatório de otorrinolaringologia e diagnosticados com EAR entre 2019 e 2021 foram analisados retrospectivamente. O grupo controle foi pareado por idade e sexo. Não foram incluídos no estudo pacientes que apresentavam doenças cardíacas, tais como insuficiência cardíaca congestiva, doença cardíaca valvular ou infarto do miocárdio, aqueles com doenças autoimunes, como tireoidite de Hashimoto, doença de Behçet, com sinais de processo infeccioso, tais como contagem de leucócitos > 12000/mL, neutrófilos > 70%, doença hematológica, com hemoglobina < 12 g/dL ou > 18 g/dL, anemia falciforme, com coagulopatia, como mutação do fator 5 de Leiden. Como resultado, 97 pacientes (52 mulheres, 45 homens) e 97 controles saudáveis (48 mulheres, 49 homens) foram incluídos no estudo.

Os valores de RNL, RPL e SII foram calculados com base nos resultados do hemograma completo. RNL = contagem de neutrófilos/contagem de linfócitos, RPL = contagem de plaquetas/contagem de linfócitos e SII = contagem de neutrófilos \times contagem de plaquetas/contagem de linfócitos foram usados no cálculo.⁷

A estatística descritiva foi apresentada como frequência (porcentagem) para as variáveis categóricas e média \pm desvio-padrão ou mediana (mínimo-máximo) para variáveis quantitativas, dependeu de sua compatibilidade com a distribuição normal pelo teste de Kolmogorov-Smirnov e métodos gráficos. As comparações dos parâmetros demográficos e hematológicos entre os grupos controle e EAR foram feitas com os testes U de Mann-Whitney para variáveis quantitativas e qui-quadrado para variáveis qualitativas. Foram apresentadas diferenças padronizadas (tamanho do efeito – d de Cohen) entre os dois grupos em termos de SII, RNL e RPL. As relações entre as variáveis quantitativas foram avaliadas com o coeficiente de correlação de Spearman (ρ). A área sob a curva característica de operação do receptor (ROC) foi usada para avaliar a capacidade de discriminação dos valores de SII, RNL e RPL para a EAR, os valores de corte foram obtidos com o índice de Youden e os valores de sensibilidade-especificidade com seus intervalos de confiança de 95% foram calculados. Todas as análises estatísticas foram feitas com o software *Statistical Package for Social Sciences*, Versão 15.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, EUA).

Tabela 1 Distribuição de idade e sexo por grupos

Variável ^a	Controle (n = 97)	EAR (n = 97)	p-valor
Sexo, n (%)			
Feminino	48 (49,5)	52 (53,6)	0,566
Masculino	49 (50,5)	45 (46,4)	
Idade (anos)	32 (18–60)	34 (18–55)	0,173

^a Os valores são apresentados como mediana (mínimo-máximo), salvo indicação em contrário.

Resultados

Não houve diferença estatisticamente significativa entre as distribuições de idade e sexo dos grupos EAR e controle ($p = 0,173, 0,566$, respectivamente; [tabela 1](#)).

Os valores de SII, RNL e RPL foram significativamente maiores no grupo EAR em comparação com o grupo controle ($p < 0,001$; $p < 0,001$ e $p = 0,001$, respectivamente) ([tabela 2](#)).^{8,9}

Foi observada uma correlação muito forte entre SII e RNL dentro do grupo EAR, seguida de uma correlação moderadamente forte entre SII e RPL e uma correlação moderada entre os valores de RNL e RPL (respectivamente, $\rho: 0,813$; $0,719$; $0,532$, p -valores $< 0,001$) ([tabela 3](#)).¹⁰

Os valores de SII, RNL e RPL foram significativamente maiores no grupo EAR; porém, os valores de AUC em relação a esses índices, embora ligeiramente maiores para SII, foram relativamente baixos [AUC (IC 95%), respectivamente; $0,663$ ($0,587$ – $0,740$), $0,653$ ($0,577$ – $0,730$), $0,642$ ($0,565$ – $0,719$)] para derivar um valor acima do qual os valores indiquem EAR relacionada à inflamação. Portanto, os valores de corte para SII, RNL e RPL resultaram em uma baixa sensibilidade, embora sejam altamente específicos ([tabela 4](#), [fig. 1](#)).¹¹

Discussão

A EAR é uma doença ulcerativa epidêmica da mucosa oral que afeta aproximadamente 10% a 20% da população. Embora se saiba que potenciais desencadeantes desempenhem um papel na maioria dos casos, como nutrição, alterações hormonais, alergias, genética, fatores psicológicos, traumáticos e infecciosos, a etiopatogênese da EAR ainda não foi exatamente esclarecida. Acredita-se que os mecanismos imunológicos e a inflamação mediada pelo estresse oxidativo possam ter um papel importante na patogênese.^{1,12}

Estudos mostram que processos vasculares, trombóticos e inflamatórios têm um papel na ativação da EAR. Disfunção endotelial, inflamação crônica e trombose desencadeiam a formação de lesões aftosas.² Os neutrófilos e linfócitos

Tabela 3 Correlações entre os valores de SII, RNL e RPL no grupo EAR

Variáveis	ρ	p-valor
SII – RNL	0,813	$< 0,001$
SII – RPL	0,719	$< 0,001$
RNL – RPL	0,532	$< 0,001$

Valores $\geq 0,8$ indicam correlação muito forte, $0,6$ a $0,8$ – moderadamente forte, $0,3$ a $0,5$ – regular, menor do que $0,3$ – correlação ruim ou nenhuma.¹⁰

são responsáveis pelo processo de inflamação subclínica e a disfunção plaquetária é responsável pela trombose. RNL e RPL são marcadores recentes, que têm sido usados com frequência, indicam a presença e a gravidade de inflamação subclínica. O aumento dos níveis de RNL e RPL em pacientes com EAR indica que os processos vasculares, trombóticos e inflamatórios desempenham um papel na ativação da EAR. Sabe-se também que o aumento da RNL está correlacionado com o aumento da atividade da doença.^{2,12} Em nosso estudo, a RNL e a RPL foram estatisticamente e significativamente maiores em pacientes com EAR, o que corroborou a literatura.

Acredita-se também que as lesões aftosas se desenvolvem em resposta a uma reação imunológica aumentada contra certas áreas da mucosa oral em indivíduos com predisposição genética. Existem estudos que apoiam o papel importante dos distúrbios imunológicos na etiopatogênese da EAR.¹³ Verificou-se que a função do sistema imunológico está desativada em resposta a fatores desencadeantes em pacientes com EAR e a secreção de citocinas anti-inflamatórias é significativamente reduzida em pacientes com EAR em comparação com indivíduos saudáveis. Acredita-se que esse desequilíbrio na produção de citocinas pró e anti-inflamatórias resulte na autoimunização e no desenvolvimento de EAR em indivíduos com predisposição genética.¹⁴

O SII, um biomarcador novo e barato que pode ser facilmente calculado com a contagem de plaquetas, neutrófilos e linfócitos, mostrou o equilíbrio entre as respostas inflamatória e imune. O SII tem sido pesquisado como marcador prognóstico e de inflamação sistêmica em muitas doenças malignas, vasculites, paralisia de Bell, pólipos nasais e asma. Valores elevados de SII têm sido correlacionados com prognóstico ruim em doenças malignas e geralmente indicam uma forte resposta inflamatória e uma resposta imune deficiente.^{5,15,16} Nos estudos de asma e paralisia de Bell, concluiu-se que o SII reflete a etiologia inflamatória da doença melhor do que outros marcadores de inflamação sistêmica.^{5,15}

Em nosso estudo, os valores de SII, RNL e RPL foram significativamente maiores no grupo EAR em comparação com

Tabela 2 Valores de SII, RNL e RPL dos participantes

Variável ^a	Controle (n = 97)	EAR (n = 97)	Tamanho do efeito (d de Cohen)	p-valor
SII	409,8 (121,4–831,7)	506,0 (144,8–1448,3)	0,589	$< 0,001$
RNL	1,54 (0,63–3,10)	1,86 (0,72–6,22)	0,550	$< 0,001$
RPL	105,9 (18,2–284,8)	125,3 (64,9–303,7)	0,506	0,001

Valores de corte do tamanho do efeito; 0,2: Pequeno, 0,5: Médio, 0,8: Grande, 1,3: Muito Grande. Cohen (1988) & Rosenthal (1996).^{8,9}

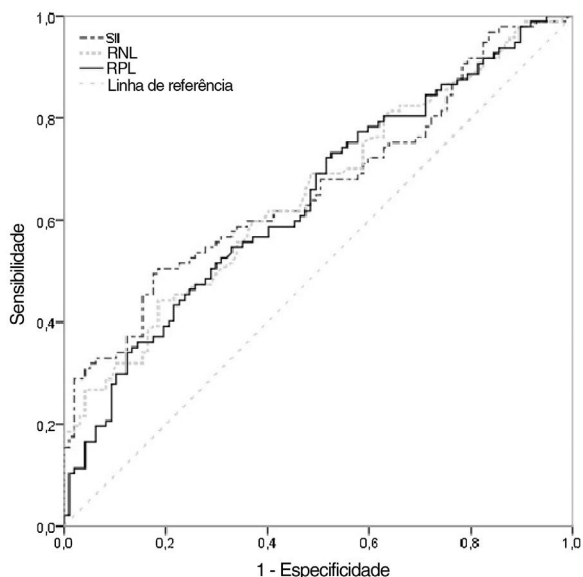
^a Os valores são apresentados como mediana (mínimo-máximo).

Tabela 4 Área sob a curva ROC, valores de sensibilidade e especificidade para SII, RNL e RPL

Variável	AUC (IC 95%) ^a	p-valor	Valor de corte	Sens. (IC 95%)	Espec. (IC 95%)
SII	0,663 (0,587–0,740)	<0,001	≥ 514	0,495 (0,392–0,598)	0,825 (0,734–0,895)
RNL	0,653 (0,577–0,730)	<0,001	≥ 2	0,443 (0,342–0,548)	0,814 (0,723–0,886)
RPL	0,642 (0,565–0,719)	0,001	≥ 140	0,351 (0,256–0,454)	0,866 (0,781–0,923)

AUC, Área Sob a Curva, IC: Intervalo de Confiança, Sens.: Sensibilidade, Espec.: Especificidade.

^a AUC = 0,5 sem discriminação, $0,7 \leq \text{AUC} < 0,8$ – discriminação aceitável, $0,8 \leq \text{AUC} < 0,9$ – ótima discriminação, $\text{AUC} \geq 0,9$ excelente discriminação.¹¹

**Figura 1** Curvas ROC para SII, RNL e RPL.

o grupo controle saudável. Além disso, verificou-se que o SII era altamente correlacionado com os valores de RNL e RPL no grupo EAR. Os resultados apoiam o papel da inflamação sistêmica na etiopatogênese da EAR e mostram que SII é um marcador valioso para inflamação.

Que seja de nosso conhecimento, nosso estudo é o primeiro na literatura que mostra o papel do SII em pacientes com EAR. Por ser retrospectivo, as limitações do nosso estudo incluem a ausência de dados sobre a gravidade da doença e a frequência de recorrência de aftas em pacientes com EAR e o fato de que o SII foi calculado somente uma vez para cada paciente. Por esse motivo, não foi possível obter resultados relacionados ao papel prognóstico do SII e sua possível alteração durante o processo. Mais estudos são necessários sobre esse tópico.

Conclusão

SII, RNL e RPL apresentam níveis significativamente mais elevados no grupo EAR em relação ao grupo controle, o que corrobora o papel da inflamação sistêmica na etiopatogênese da EAR.

Disponibilidade de dados

Os dados usados são confidenciais.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Tugrul S, Kocyigit A, Dogan R, Eren SB, Senturk E, Ozturan O, et al. Total antioxidant status and oxidative stress in recurrent aphthous stomatitis. *Int J Dermatol.* 2016;55:130–5.
2. Uluyol S, Kilicaslan S. Diagnostic Value of Neutrophil-Lymphocyte Ratios and Mean Platelet Volumes in the Activation of Recurrent Aphthous Stomatitis. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;7:120–3.
3. Bao ZX, Shi J, Yang XW, Liu LX. Hematinic deficiencies in patients with recurrent aphthous stomatitis: variations by gender and age. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2018;23:161–7.
4. Rodriguez-Archilla A, Brykova M. Relevance of hematological parameters in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Dent Med Res.* 2019;7:35–9.
5. Kinar A, Ulu S, Bucak A, Kazan E. Can Systemic Immune-Inflammation Index (SII) be a prognostic factor of Bell's palsy patients? *Neurol Sci.* 2021;42:3197–201.
6. Hu B, Yang XR, Xu Y, Sun YF, Sun C, Guo W, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2014;20:6212–22.
7. Akcam HT. To evaluate the role of systemic inflammation on conjunctival pterygium etiopathogenesis. *J DU Health Sci Inst.* 2019;9:145–9.
8. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences* 2nd Edition. Pg. 40. Hillsdale: Lawrence Erlbaum; 1988.
9. Rosenthal JA. Qualitative descriptors of strength of association and effect size. *J Social Serv Res.* 1996;21:37–59.
10. Chan YH. *Biostatistics 104: correlational analysis.* Singap Med J. 2003;44:614–9.
11. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression* 2nd Ed. Pg. 162. New York, NY: John Wiley and Sons; 2000.
12. Terzi S, Dursun E, Ozgur A, Yigit E, Ozergin-Coskun Z, Celebi-Erdivanli O, et al. Status of Neutrophils Lymphocytes and Platelets in Patients with Recurrent Aphthous Stomatitis: A Retrospective Study. *Iran J Otorhinolaryngol.* 2016;28:421–4.
13. Lewkowicz N, Lewkowicz P, Dzitko K, Kur B, Tarkowski M, Kurnatowska A, et al. Dysfunction of CD4+ CD25high T regulatory cells in patients with recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med.* 2008;37:454–61.
14. Slebioda Z, Szponar E, Kowalska A. Etiopathogenesis of recurrent aphthous stomatitis and the role of immunologic aspects: literature review. *Arch Immunol Ther Exp.* 2014;62:205–15.
15. Erdogan T. Role of systemic immune-inflammation index in asthma and NSAID-exacerbated respiratory disease. *Clin Respir J.* 2021;15:400–5.
16. Sivrice ME, Okur E, Yasan H, Tuz M, Kumbul YÇ, Akin V. Can the systemic immune inflammation index preoperatively predict nasal polyp subtypes? *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020;277:3045–50.