

**UNIVERSIDADE CATÓLICA DE PELOTAS**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E**  
**COMPORTAMENTO**  
**DOUTORADO EM SAÚDE E COMPORTAMENTO**

**PREVALÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS À HERPES LABIAL RECORRENTE E À**  
**AFTAS ORAIS RECORRENTES EM ADOLESCENTES DO SEXO MASCULINO**  
**ALISTANDOS DO EXÉRCITO DA CIDADE DE PELOTAS**

**TESE DE DOUTORADO**

**DOUTORANDO:** Paulo Ricardo Martins Souza

**ORIENTADOR:** Dr. Hiram Larangeira de Almeida Junior

**Pelotas, 2016**

## SUMÁRIO

1.	RESUMO .....	3
2.	TÍTULOS DOS ARTIGOS DA TESE .....	5
3.	DEFINIÇÃO DE TERMOS E ABREVIATURAS .....	6
4.	INTRODUÇÃO.....	7
5.	JUSTIFICATIVA.....	38
6.	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	40
7.	OBJETIVOS .....	41
7.1.	Objetivo geral.....	41
7.2.	Objetivos específicos.....	41
8.	HIPÓTESES .....	42
9.	MÉTODOS .....	43
9.1.	Processo de alistamento militar.....	43
9.2.	Delineamento e justificativa do delineamento .....	45
9.3.	População-alvo .....	45
9.4.	Critérios de inclusão .....	46
9.5.	Critérios de exclusão .....	46
9.6.	Cálculo do tamanho amostral .....	46
9.7.	Instrumentos.....	46
9.8.	Variável dependente.....	47
9.9.	Variáveis independentes .....	47
9.10.	Seleção de entrevistadores.....	48
9.11.	Logística .....	50
10.	COLETA DE DADOS.....	52
11.	CONTROLE DE QUALIDADE .....	53
12.	PROCESSAMENTO E ANÁLISE DE DADOS .....	54
13.	MATERIAL .....	55
14.	ASPECTOS ÉTICOS .....	56
15.	CONSIDERAÇÕES .....	57
15.1.	Limitações.....	57
16.	CRONOGRAMA .....	58
17.	ORÇAMENTO .....	59
18.	QUESTIONÁRIO .....	60
19.	ARTIGO 1 .....	72
20.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	73
21.	ANEXOS .....	81

## 1. RESUMO

Tanto o herpes simples quanto as aftas orais possuem distribuição universal e alta prevalência na maioria das populações. Embora na maioria das vezes não sejam doenças graves, afetam negativamente a qualidade de vida e o bem estar de seus portadores.

A presente pesquisa teve como objetivo principal avaliar a prevalência de herpes labial recorrente e aftas orais recorrentes, bem como alguns fatores associados, em indivíduos masculinos de 18 anos que se apresentaram para o alistamento militar no ano de 2008. Anualmente, de janeiro a abril, todos os adolescentes que naquele ano completaram ou completam 18 anos de idade devem alistar-se no exército brasileiro, para prestar o serviço militar obrigatório. Posteriormente, no mês de julho e agosto do mesmo ano, esses indivíduos devem comparecer ao quartel militar para realizar avaliação médica. Durante esta avaliação, todos os adolescentes passam por uma avaliação odontológica e, posteriormente, são pesados, medidos e têm a pele avaliada, conforme um protocolo, por um médico militar. Parte do presente estudo foi realizada nesta fase.

Os adolescentes responderam a um questionário com questões relacionadas à saúde, que foi aplicado por entrevistadores treinados. Após, foram examinados por um grupo de dermatologistas.

A presente pesquisa avaliou a prevalência de herpes labial e de aftas orais recorrentes bem como sua associação com nível socioeconômico, cor da pele autodeclarada, halitose, e tabagismo. (1)

## **2. TÍTULOS DOS ARTIGOS DA TESE**

Recurrent aphthous stomatitis in 18-year old adolescents - prevalence and associated factors - A population-based study

Recurrent oral herpes simplex among 18-year-old-males: a population-based study in southern Brazil

### 3. DEFINIÇÃO DE TERMOS E ABREVIATURAS

- **Herpes labial recorrente:** Doença viral caracterizada por lesões vesiculosas, agrupadas em cacho, em torno da semimucosa labial, com evolução cíclica. Desencadeada principalmente pelo estado emocional e/ou exposição solar.
- **Aftas orais recorrentes:** Afecção de causa desconhecida caracterizada por lesões ulceradas na mucosa oral em número variado, medindo em torno de 5mm, com duração aproximada de 1 semana.
- ***Herpesvirus hominis:*** nome científico do vírus causador do herpes simples
- ***HSV:*** *Herpes simplex virus;*
- **HLR:** Herpes labial recorrente
- **AOR:** Aftas orais recorrentes
- **DNA:** Ácido desoxirribonucleico
- **IFN:** Interferon
- **TLR:** Receptores tipo *toll*
- **NK:** Células *Natural Killers*

#### Abreviaturas

- **ANEP:** Associação nacional de empresas e pesquisas;
- **IMC:** Índice de massa corporal;
- **RP:** Razão de prevalência;

#### 4. INTRODUÇÃO

Infecções de origem viral são as mais prevalentes infecções em humanos. Muitas não são aparentes promovendo sua disseminação. As infecções virais têm atormentado o homem desde a antiguidade, mas apenas foram cultivados e visualizados no século 20.

Os vírus que afetam os seres humanos possuem um tamanho entre 20 a 300 nm. Devido ao seu pequeno tamanho, passavam facilmente imperceptíveis aos primeiros bacteriologistas. Exceto pelos poxvirus, que são grandes o suficiente para serem observados com objetiva em óleo de imersão, estes agentes não puderam ser observados mesmo após o desenvolvimento da microscopia eletrônica em 1931.

Os vírus, sendo parasitas intracelulares obrigatórios, necessitam de células vivas nas quais se replicam. Os primeiros cultivos de vírus foram realizados através da inoculação em animais. Durante a década de 1930 foi demonstrado que várias bolsas e membranas do embrião de galinha em desenvolvimento eram adequados para o cultivo de alguns vírus. Em 1935 o ovo de galinha embrionado substituiu o furão, *Mustela putorius furo*, como hospedeiro de escolha para o cultivo do vírus da influenza. O maior avanço em tecnologia viral foi o desenvolvimento de técnicas de cultura tecidual. As primeiras tentativas de cultivar vírus em células ocorreram em 1913. Refinamentos nos meios de cultura tecidual e técnicas de dispersão celular, o uso de técnica asséptica, e o advento dos antibióticos para controlar contaminação bacteriana e micótica, todos

contribuíram para a possibilidade de convenientemente cultivar os vírus em monocamadas de células.

Em 1949, com a reprodução do vírus da poliomielite in vitro, a virologia entrou em sua época áurea. Durante as duas décadas seguintes muitos vírus que causavam infecções em humanos foram isolados e cultivados em cultura celular. Mesmo com a abundância de tipos celulares em uso, nem todos os vírus foram cultivados in vitro. O exemplo mais conhecido é o vírus da hepatite. Embora as partículas virais do papiloma humano tenham sido observadas pela microscopia eletrônica em 1953, o isolamento do vírus da verruga humana só foi identificado na década de 1970. (2-4)

A classificação das doenças virais foi inicialmente baseada na sintomatologia clínica e no modo de transmissão. O uso de técnicas como a microscopia eletrônica, a ultracentrifugação, os tratamentos enzimáticos, a cromatografia, a eletroforese, e várias outras técnicas sorológicas, forneceram mais critérios para a classificação. Propriedades dos vírus hoje usadas para a classificação incluem tipo de ácido nucleico, tamanho, morfologia, simetria, propriedades antigênicas, e a resistência a vários agentes físicos e químicos. (5-8)

O vírus potencialmente infeccioso intacto (vírion) é composto de um núcleo DNA ou RNA envolto por uma capa proteica (capsídeo). O ácido nucleico central junto com o capsídeo é chamado de nucleocapsídeo. O ácido nucleico central é caracteristicamente uma cadeia simples ou dupla que possui a informação genética do vírus. O capsídeo



viral, além de transportar antígenos, protege o ácido nucleico central, fornece simetria, e participa da adesão às células do hospedeiro.

Cadeias de polipeptídios se dobram para formar protômeros, que se agregam em grupos de 5 ou 6 para formar capsômeros, a subunidade estrutural dos capsídeos. A simetria do capsídeo pode ser icosaédrica (cúbica) ou em espiral (helicoidal). Vírus complexos incluem aqueles que também possuem uma camada externa chamada envelope. Os envelopes são compostos de proteína, glicoproteína e lipídios. As glicoproteínas aparecem como projeções na superfície externa do envelope, como ocorre no vírus da influenza. As proteínas do envelope, bem como as do capsídeo, são determinadas por genes virais. As porções de carboidratos das glicoproteínas e os lipídios são derivados das células do hospedeiro.

Outra característica dos vírus é o seu modo de replicação. Várias enzimas tem sido demonstradas em vírus, como transcriptases, nucleases, e polimerases, as quais são necessárias para iniciar a síntese. Contudo estas enzimas não possuem ribossomos, nem o maquinário necessário para a síntese de ácido nucleico e proteína. As células do hospedeiro necessitam fornecer a energia e precursores para a replicação viral. Dependendo do vírus, a síntese de ácido nucleico ocorre no núcleo ou no citoplasma, as proteínas estruturais são sintetizadas no citoplasma. A replicação viral é um processo altamente organizado e característico. O vírus primeiro se fixa na célula do hospedeiro, após penetra na célula por pinocitose, ou por fusão do envelope viral com a membrana

celular. Após ocorre a perda do revestimento do ácido nucleico viral. O metabolismo celular é redirecionado então, total ou parcialmente, para a síntese viral.

Após a montagem dos componentes virais, as partículas virais maduras são liberadas das células por lise ou por brotamento através das membranas celulares. Envelopes são formados ao redor do nucleocapsídeo durante este brotamento. (9, 10)

As doenças virais são transmitidas por vários caminhos. A infecção pode ocorrer por via respiratória ou trato alimentar, por contato direto com a pele ou membranas mucosas, ou por inoculação direta através da picada de inseto ou mordedura de animais. Partículas infecciosas podem ser conduzidas na forma de gotículas ou poeira ou fiapos de pano da cama ou roupas. Estes agentes em suspensão invadem membranas expostas como as conjuntivas ou, mais comumente, o trato respiratório. O conhecimento dos modos de transmissão é necessário para o controle ambiental e pode auxiliar o diagnóstico. Um modo sexual de transmissão é evidente para o herpes simples e, possivelmente para o citomegalovírus, que têm sido isolado de secreções cervicais e sêmen. (11-14)

A maioria das infecções virais é convenientemente não aparente, o que fornece um meio inócuo de sobrevivência destes microrganismos. A manifestação da infecção depende de vários fatores, incluindo a quantidade do vírus, o estado imune e a competência do hospedeiro, a idade, e a condição fisiológica do hospedeiro. As características clínicas da doença ocorrem quando o vírus atinge órgãos-alvo e causa

destruição de células e tecidos. Os vírus possuem uma predileção específica por determinados órgãos, mas influenciados por vários fatores, como as infecções localizadas, a exemplo da influenza, podem se disseminar. O vírus da influenza tem sido isolado de vários órgãos como músculos e fígado.(15, 16)

A multiplicação viral ocorre inicialmente próximo ou no sítio de entrada e em linfonodos regionais. Se o hospedeiro não consegue erradicar a infecção neste momento, o vírus continua a proliferar e entra na circulação sanguínea via vasos linfáticos. Os macrófagos são importantes para remover os vírus da corrente sanguínea, mas podem servir como meio de disseminação do vírus para outros órgãos. Uma viremia contínua ocorre quando um arbovírus é o agente infeccioso, devido a proliferação viral no endotélio vascular. Uma viremia primária pode transportar o vírus diretamente para o órgão-alvo ou para órgãos intermediários onde uma multiplicação adicional pode ocorrer. Uma viremia secundária transporta então o vírus para os órgãos-alvo. Não está bem claro quantos vírus penetram o sistema nervoso central, alguns chegam ao sistema nervoso central por transmissão direta pelas fibras nervosas.

A viremia em uma mulher grávida pode resultar em infecção para o feto em desenvolvimento. Vários vírus, incluindo influenza, varicela-zoster, e vírus coxsackie B, tem sido implicados como causadores de infecção congênita. Contudo, os agentes teratogênicos mais notáveis são o da rubéola e o citomegalovírus. A infecção intrauterina por herpes simples tem sido sugerida, embora infecção congênita possa resultar de uma

infecção ascendente. Infecção perinatal pode ocorrer durante o parto por um canal do parto infectado.

A recuperação de uma doença viral aguda nem sempre resulta em eliminação do vírus do corpo. Certos vírus, notadamente o vírus do herpes simples, o da varicela-zoster, e o citomegalovírus, podem se tornar latentes ou serem sequestrados por células do hospedeiro, resultando em um equilíbrio vírus-hospedeiro. Estes vírus persistem na presença de altos títulos de anticorpos circulantes. A reativação da infecção ocorre quando o equilíbrio vírus-hospedeiro esta alterado por vários fatores, incluindo imunidade celular diminuída, alterações hormonais e trauma. O herpes simples tem sido isolado do gânglio sensorial, o qual pode representar o sítio do vírus latente.

Doenças degenerativas(17) crônicas em homens associadas com infecções virais incluem a doença de Creutzfeldt-Jacob e leucoencefalopatia.(18-21) O vírus do sarampo tem sido isolado do tecido cerebral de pacientes com panencefalite esclerosante subaguda. O vírus da rubéola foi isolado do cérebro de um paciente com degeneração neurológica progressiva severa. (22, 23)

O papel de certos vírus na oncogênese já foi estabelecido em animais. Estudos soropidemiológicos e demonstração de marcadores virais em células tumorais tem relacionado câncer humano a viroses como no Epstein-Barr e linfoma de Burkitt. Uma infecção por um agente oncogênico provavelmente não seja suficiente para desencadear câncer. Como nas doenças degenerativas progressivas relatadas acima, vários fatores

contribuidores tem sido implicados. Estes fatores incluem idade em que ocorre a infecção, competência imune, infecção concomitante, fatores genéticos do vírus e do hospedeiro. Vários vírus suspeitos de serem associados a câncer humano, como o do herpes simples, tem mostrado serem oncogênicos in vitro. Múltiplas cópias do vírus DNA do Epstein-Barr tem sido detectados em células epiteliais de pacientes com carcinoma da nasofaringe.(24) Infecção genital herpética pelo HSV tipo 2 e condiloma acuminado podem contribuir para o carcinoma genital.(13, 14, 25) O herpes simples vírus tipo 1 tem sido relacionado a alguns carcinomas de cabeça e pescoço.(26)

## IMUNIDADE E RESISTÊNCIA

As defesas do hospedeiro contra infecções virais consistem de fatores inespecíficos bem como fatores específicos. A pele intacta representa uma barreira física à invasão viral. Sudorese, secreções sebáceas, lisozimas, febre, agem em diferentes locais para retardar a infecção.

O interferon, uma classe de proteínas que tornam as células resistentes ao vírus infeccioso, foi primeiramente descrito por Isaacs e Lindenmann em 1957. Vários indutores de interferon existem, incluindo membros de todos os grupos maiores de vírus, algumas bactérias e parasitas, extratos de microrganismos e plantas. O interferon induzido por um vírus é eficaz contra a maioria dos vírus, mas é relativamente espécie-específico em relação a células por ele protegidas. Provavelmente todos os tipos de células são capazes de produzir interferons, contudo, o sistema reticuloendotelial parece ter a função maior. Um significativo nível de interferon é evidente logo após a infecção, geralmente em 12 a 48h, mas sua presença é de duração limitada. O interferon é mais eficiente durante os estágios iniciais da infecção.

O interferon, diferentemente dos anticorpos, não atua diretamente no vírus. O mecanismo específico pelo qual o interferon atua não é completamente entendido. Estudos utilizando dactinomicina, um análogo RNA, tem demonstrado que a síntese do RNA celular do hospedeiro é necessária não apenas para a síntese do interferon, mas também para a sua ação. O interferon estimula a produção de uma proteína antiviral

celular que altera os ribossomos celulares de uma maneira que o RNA viral não pode ser convertido embora o RNA mensageiro permaneça normal.

Imunoglobulinas específicas e a imunidade celular representam o baluarte das defesas corporais contra a infecção viral e a doença viral. Em muitos casos também possuem um papel na patogênese da doença. Por exemplo, o exantema da rubéola parece ser uma manifestação de uma resposta imunológica tendo o vírus sido isolado de áreas da superfície cutâneas livres do *rash* bem como de pacientes com rubéola sem *rash*. Crianças imunizadas com sarampo inativado e vacinas do vírus sincicial respiratório podem mais tarde desenvolver uma forma severa da doença. Isto sugere um fenômeno imunológico. Parte da síndrome da mononucleose infecciosa pode refletir em uma rejeição aguda contra linfócitos.(27)

Anticorpos secretores locais e no soro fornecem a principal proteção contra a infecção viral. Anticorpos são proteínas, conhecidas como imunoglobulinas, que são produzidas pelo sistema linfóide em resposta a um estímulo antigênico, como um vírus. Existem várias características de diferentes classes de imunoglobulinas. As reações de anticorpos são específicas, e anticorpos desencadeados por um tipo de vírus não vão reagir com vírus heterólogos. Os anticorpos do soro são mais eficazes quando a viremia é parte da patogênese da infecção. Anticorpos secretores estão presentes nas secreções mucosas dos tratos respiratório, gastrointestinal e geniturinário. Eles são de grande utilidade em retardar a infecção viral localmente, frequentemente próximo ou no sítio de

entrada, como na influenza. A IgA secretória difere da IgA do soro na medida que possui um componente secretório que é produzido pelas células epiteliais das membranas mucosas.

Gama globulina e globulinas hiperimunes fornecem defesa imediata eficaz contra a disseminação extracelular do vírus. A doença pode ser prevenida ou grandemente melhorada, mas a proteção é temporária. A eficácia deste tipo de tratamento depende do título de anticorpos do material, da relação temporal entre administração e exposição, e da natureza da infecção em particular.

A imunidade celular participa primariamente na recuperação do hospedeiro da infecção viral. A supressão da imunidade celular aumenta a gravidade e a progressão da infecção, especialmente com poxvirus, herpes simples, varicela-zoster, e citomegalovírus. A diminuição natural da imunidade celular durante a gestação pode ser fundamental em permitir a disseminação do citomegalovírus na urina e secreções cervicais. (28) Muitos vírus podem secundariamente deprimir a imunidade celular. (29-32) A imunidade celular pode ser testada in vitro pela inibição da migração de macrófagos, transformação de linfócitos, e citotoxicidade. Isto é detectado in vivo pela hipersensibilidade tardia.

Os exantemas virais representam um complicado problema diagnóstico. A apresentação clínica do exantema e o conhecimento dos fatores epidemiológicos podem ser úteis para se chegar a um diagnóstico etiológico. Na maioria dos casos, contudo,



técnicas laboratoriais incluindo isolamento do vírus e testes sorológicos são necessários para estabelecer a identidade de um agente causal.

A primeira técnica utilizada para o diagnóstico de infecções virais foi a demonstração de corpos de inclusão nos tecidos infectados. Negri, em 1903, descreveu a inclusão intracitoplasmática característica produzida pelo vírus da raiva nos neurônios de homens e animais. O corpo de Guarnieri da varíola e da vaccínia foi também demonstrado em produtos de pacientes com varíola. O exame citológico de preparados de lesões teciduais, secreções de membranas mucosas, sedimento urinário, ou material das vesículas pode dar as informações para o diagnóstico do agente envolvido. Inclusões virais e células exibindo um efeito citopático podem ser demonstradas por várias técnicas citoquímicas e de imunofluorescência. Os corpos de inclusão podem ser intranucleares, intracitoplasmáticos, ou ambos, dependendo do vírus específico. Eles podem representar replicação viral locais ativos ou prévios de replicação viral, ou podem ser “clusters” de partículas virais maduras. Portanto, as características de coloração dos corpos de inclusão podem variar, dependendo do estágio de desenvolvimento no qual a preparação foi feita. Inclusões de herpes simples são basofílicas e Feulgen-positivas durante os estágios iniciais da infecção celular; em estágios tardios são caracteristicamente eosinofílicas e Feulgen-negativas. Os corpos de inclusão não são produzidos por todos os vírus, nem são necessariamente patognomônicas.

Técnicas laboratoriais para estabelecer um vírus como agente etiológico de uma doença são divididas em duas categorias: isolamento viral e sorologia. O isolamento viral é a identificação de um vírus em um espécime. A sorologia envolve a demonstração dos anticorpos virais específicos no soro do paciente. O isolamento viral e a confirmação sorológica são a situação ideal, o que não é sempre prático ou possível.

Os espécimes devem ser coletados tão logo quanto possível do início da doença, desde que a presença do vírus é frequentemente de duração limitada. O sucesso do isolamento viral é dependente do tipo e da qualidade do espécime coletado. A demonstração do vírus no local de envolvimento é frequentemente mais significativo do que a sua presença nas excreções corporais. O herpes simples é encontrado na garganta de indivíduos aparentemente saudáveis, e o adenovírus pode ser coletado nas fezes vários meses após a infecção.

Meios de transporte e orientações para coleta de espécimes são fornecidos por laboratórios para os quais os espécimes são enviados para teste. *Swabs* ou fragmentos de tecidos devem ser colocados no meio de transporte imediatamente após a coleta para impedir o ressecamento e a inativação do vírus. Fluidos e materiais como fezes e tecidos de autópsia podem ser colocados em containers estéreis a prova de vazamento. De uma maneira ideal, o espécime deve ser enviado imediatamente ao laboratório, mas isso é raramente possível quando o material é enviado para outra instalação. Refrigeração ou conservação em gelo úmido em até 6h é aceitável. Além deste tempo o espécime deve

ser resfriado tão rápido quanto possível a -70 C ou menos. Espécimes congeladas devem ser embaladas em gelo seco suficiente para manter congeladas até a chegada no laboratório. Alguns vírus, particularmente citomegalovírus e vírus sincicial respiratório, não são muito resistentes ao congelamento e apenas um ciclo de congelamento-descongelamento pode reduzir muito a quantidade de vírus viáveis.

Uma história completa é essencial pois os sintomas clínicos e o agente suspeito vão determinar os locais do hospedeiro que foram inoculados. Não é prático ou necessário inocular cada espécime em cultura de tecidos, animais, e ovos embrionados. A história, além do nome e dos sintomas clínicos, deve incluir idade, data de início, data da coleta do espécime, vacinas virais recentes e história de viagem que seja pertinente.

Uma vez que o espécime chegue ao laboratório, ele é processado e inoculado em local apropriado. Espécimes fluidos geralmente necessitam apenas a adição de antibióticos antes da inoculação. Espécimes mucóides ou sólidos são homogeneizados e moídos em um almofariz com diluente e um abrasivo. A suspensão é clarificada em uma centrifugação de baixa velocidade; anticorpos são adicionados e o sobrenadante é inoculado. Desde que não existe um sistema de cultura universal, duplicatas de dois ou três tipos celulares são inoculadas com cada espécime. O tecido de cultura é então incubado a 35 C, e as monocamadas são observadas diariamente no microscópio óptico por um período mínimo de duas semanas. O crescimento viral é determinado através de várias maneiras, com alterações morfológicas e destruição de células (efeito citopático)

ou por aderência (hemadsorção) de vários eritrócitos animais para células infectadas como no vírus influenza. Nem todos os vírus que crescem em cultura de células exibem um efeito citopático no isolamento primário. O vírus da rubéola é frequentemente detectado em cultura de células por interferência, isto é, por sua capacidade de evitar a infecção nas células por outro vírus, como o vírus coxsackie A9.

Ratos e ovos embrionados são inoculados de várias maneiras por agentes para os quais a cultura de tecidos pode ser inadequada. A inoculação de ratos em amamentação é o sistema de escolha para o cultivo do vírus coxsackie grupo A e para a maioria dos arbovirus. Os ratos são observados por aproximadamente 4 semanas para sinais de doença, como paralisia, ou morte. A inoculação do saco amniótico da galinha embrionada é o método mais sensível para isolar muitas cepas do vírus influenza. O líquido amniótico é colhido 3 a 5 dias após a inoculação e testado para hemaglutinação.

O período de tempo necessário para obter resultados varia com o tipo de vírus, por exemplo, *herpes simplex virus* e o poliovírus frequentemente mostram efeito citopático no primeiro dia, enquanto que o citomegalovírus e o varicela-zoster necessitam de até 3 a 4 semanas. Muitos vírus, porém, podem ser isolados em 5 a 7 dias, momento em que o “isolamento viral” relatado pode ser feito com uma tentativa de identificação do grupo (herpesvírus, mixovírus) com base nas características da cultura. Uma identificação confirmada pode requerer outros 2 dias ou até 1 semana ou mais, dependendo do vírus e das técnicas empregadas. A identificação do isolado é feita empregando antissoros

virais específicos em uma variedade de técnicas, incluindo neutralização, inibição de hemaglutinação, fixação de complemento, e imunofluorescência.

Técnicas de imunofluorescência são também usadas para demonstrar a presença de antígeno viral nas raspagens conjuntivais e epiteliais, em leucócitos cerebrospinais e espécimes de tecidos adquiridos em autópsias e biópsias. (33-35) Esta técnica se tornou popular a partir da maior disponibilidade de reagentes. Deve ser ressaltado que a demonstração do antígeno viral não é necessariamente prova da presença dos vírions intactos. Alguns vírus, como o Epstein-Barr não tem sido cultivados pelos métodos tradicionais empregados pelos laboratórios de diagnósticos.

Técnicas sorológicas demonstram a presença de anticorpos virais específicos nas amostras de soro de pacientes. Exceto em circunstâncias muito limitadas, a presença de um anticorpo em uma amostra única é indeterminada. A confirmação de uma infecção em curso é normalmente realizada pela demonstração de um significativo aumento, de 4x ou mais, no título de anticorpos entre duas amostras de soro. A primeira amostra deve ser coletada tão rápido quanto possível (soro de fase aguda), e uma segunda amostra deve ser coletada 2 a 3 semanas mais tarde (soro de convalescença). Em 3 a 4 semanas após o início da doença, os títulos de anticorpos mostram pouca mudança e podem permanecer inalterados por vários meses antes que possam diminuir. No entanto, se a primeira amostra é coletada muito tardiamente do início, é impossível demonstrar um significativo aumento no título de anticorpos.

Amostras de sangue para sorologia viral devem ser coletadas sem anticoagulantes e devem ser enviadas para laboratório em temperatura ambiente. O sangue ou soro podem ser refrigerados em sangue ou soro por poucos dias; o soro pode ser congelado a -20 C ou menos por longos períodos de tempo. Amostras de sangue para sorologia nunca devem ser congeladas, desde que espécimes hemolisadas podem ser inúteis para teste. A contaminação bacteriana pode comprometer o soro.

Uma completa história é necessária para selecionar os antígenos a serem incluídos nos testes. Datas do início da exposição e coleta são essenciais para a interpretação de resultados, bem como auxílio para o laboratorista decidir se testes ou amostras adicionais são necessários ou não.

As duas técnicas laboratoriais mais frequentemente utilizadas são a fixação de complemento e a inibição da hemaglutinação. Um amplo espectro de antígenos virais pode ser incorporado no teste de fixação de complemento sem alteração dos reagentes. O teste de inibição da hemaglutinação é limitado para aquelas viroses que hemaglutinam com vários eritrócitos animais ou humanos. O teste de inibição da hemaglutinação mais frequentemente utilizado é o teste de rubéola; ele é especialmente útil para determinar o estado imune de mulheres em idade fértil. O teste de fixação de complemento é insatisfatório para esta proposta, já que não é normalmente detectável poucos anos após a infecção. A inibição da hemaglutinação parece persistir durante toda a vida.

Outros testes utilizados para demonstrar anticorpos virais incluem hemaglutinação indireta ou passiva, imunofluorescência, e neutralização. Testes de neutralização são impraticáveis de serem realizados rotineiramente e são reservados para estudos especiais ou para detectar uma infecção rara. O teste ELISA (teste de imunoabsorção ligado a enzima) se tornou um exame de grande utilidade nas últimas décadas.

A demonstração de que o título de anticorpo viral é parcialmente ou totalmente compreendido por IgM é indicativo de uma infecção recente ou corrente, mesmo em uma única amostra. Ele é o primeiro tipo de anticorpo a surgir após o início e desaparece em 4 a 6 semanas. Devido ao fato de que o anticorpo do tipo IgM não atravessa a barreira placentária, sua presença no soro de um recém nascido indica uma infecção congênita. A demonstração deste tipo de anticorpo é determinada por modificações nos testes de rotina, particularmente nos testes de imunofluorescência e de inibição da hemaglutinação na rubéola.

Esfregaços citológicos tem sido empregados como meios rápidos de diagnóstico em dermatologia por mais de 30 anos. O citodiagnóstico é principalmente aplicável para dermatoses inflamatórias, especialmente para aquelas do grupo das vesicobolhosas. A célula de Tzanck, produzida pela acantólise nos pênfigos, e a célula gigante multinucleada no grupo das infecções por herpes, são suficientemente distintas para auxiliarem no diagnóstico. Outras doenças que apresentam alterações citológicas patognomônicas são urticária pigmentosa bolhosa, molusco contagioso(36), vacinia,

varíola, tracoma, e granuloma inguinal. O citodiagnóstico tem aplicação clínica limitada, sendo utilizado como auxiliar e não como substituto da interpretação histopatológica.

Entretanto, o citodiagnóstico é particularmente útil em certas situações clínicas, como na imperativa necessidade de uma rápida diferenciação entre varíola e varicela, quando uma biópsia não pode ser obtida, ou por recusa do paciente, em casos de sensibilidade a anestésicos locais, ou na ausência de equipamentos, ou inacessibilidade das lesões (boca, nariz e canto do olho). A aplicação de técnicas de anticorpos fluorescentes para material citológico pode se tornar de valor no futuro no diagnóstico e no estudo de doenças virais.

Espécimes citológicos extra cutâneos também pode fornecer informação sobre alguns exantemas. Células multinucleadas em esfregaços da faringe e células do epitélio transicional do sedimento urinário(37) são sugestivas de sarampo eruptivo, embora estas alterações podem também ser encontradas em associação com eritema infeccioso.

Vários métodos são descritos para obtenção e para coloração de esfregaços. (38-41) A seleção da lesão é importante, e a lesão sem alterações secundárias complicando é preferível, como uma vesícula clara e recente. A área é preparada com uma solução antisséptica (álcool 70%) e deixado secar. Quando uma etiologia viral é suspeitada, uma amostra do fluido é retirada para cultura. O teto da vesícula ou bolha é refletido cuidadosamente com uma lâmina 15, o excesso de líquido é removido com cotonete ou



gaze. O assoalho da vesícula é raspado suavemente com a lâmina e o material é disposto sobre uma lâmina de vidro.

No caso de lesão sólida, como um carcinoma basocelular, as células podem ser obtidas usando um escarificador, ou incisando superficialmente e raspando com a lâmina 15. Lesões de molusco contagioso podem ser abertas e é espremida sua polpa central branca que é esfregada na lâmina de vidro e espalhada. Curetagem das bordas das lesões do granuloma inguinal podem ser tratadas similarmente. Esfregaços da garganta ou espécimes de sedimento urinário são dispostos na lâmina de vidro da mesma maneira que o material das vesículas.

O esfregaço deve ser fixado imediatamente em etanol absoluto, metanol, ou acetona a 90%. Para maior conveniência, a lâmina de vidro deve ser mergulhada em uma solução Carbowax ou borrifada com uma mistura de álcool isopropílico e propilenoglicol, tornando possível armazenar as lâminas secas indefinidamente até a coloração.

As lâminas são colocadas em um preparado fresco com corante (1ml de Giemsa com 2 ml de solução tampão [pH entre 6.5 a 7.0] e 47ml de água destilada e deixados por 5 a 10 minutos. O excesso de pigmento é lavado com água destilada, a lâmina de vidro é secada com ar e examinada. Para uma fixação permanente ou para propostas demonstrativas, as lâminas podem ser clarificadas com xylol e montadas com bálsamo do Canadá.

A maioria das clínicas europeias utiliza o método de May-Grunwald-Giemsa,(42) o qual envolve uma certa dificuldade mas provavelmente possui uma maior definição dos detalhes estruturais. Alternativas úteis são o Papanicolau e hematoxilina-eosina.

## Herpes Virus

O *herpes simplex virus* (HSV) tem distribuição universal, afetando todas as raças e ambos os sexos, sendo o herpes simples uma das doenças virais mais comuns. (2, 3, 43)

O HSV é um vírus neurotrópico que invade a superfície da pele e das mucosas anogenitais e orais. O HSV pode penetrar a camada mais superficial, a epiderme, especialmente onde sua parte mais externa, a camada córnea, é mais fina, ausente (endocérvice, reto e vagina) ou traumáticamente destruída. O HSV infecta os queratinócitos e as células de Langerhans (células dendríticas) da epiderme. Ele então penetra nas terminações nervosas e é transportado pelos axônios até um conjunto de células nervosas próximas à medula espinhal, o gânglio da raiz dorsal, para estabelecer uma infecção latente para toda a vida. Após uma reativação episódica, o vírus é transportado de volta pelos neurônios até a mucosa onde irá causar lesões recorrentes, ou permanecer assintomático.

O herpes labial recorrente (HLR) é uma doença viral crônica da pele e mucosas, afeta frequentemente a região labial, principalmente lábio inferior, e é causado geralmente pelo HSV tipo 1. O HSV-1 pode acometer virtualmente qualquer região da superfície cutânea, sendo o HLR a manifestação mais comum. O HSV é um vírus DNA esférico ou icosaédrico chamado *Herpesvirus hominis*. (44, 45)

O HSV é capaz de produzir infecção experimental em muitos animais de laboratório, como coelhos, *hamsters*, porcos da Índia, bem como em muitos tipos de tecidos. O núcleo do vírus mede aproximadamente 70 nm e contém DNA de dupla hélice.

O herpes simples é uma doença infecciosa que pode ocorrer por dois subtipos de vírus, o herpes simples tipo 1 e o tipo 2 (HSV-1 e HSV-2). Mais frequentemente o HSV-1 tem sido associado com infecção herpética recorrente orofacial, já o HSV-2 é mais identificado nas infecções herpéticas genitais. A seroprevalência de infecção pelo herpes simples tipo 1 tem sido relatada em alguns estudos em torno de 50 a 60%. Por ser uma doença infecciosa, poucos estudos são encontrados sobre sua relação com variáveis comportamentais bem como de características socioeconômicas que poderiam ser marcadores de risco para herpes. (46, 47)

Apesar de ser uma doença com baixa mortalidade apresenta morbidade moderada e frequência muito elevada o que torna o tema relevante. Além disso, com o uso crescente de terapias imunossupressoras, principalmente pelo aumento do número de transplantados em nosso meio, casos mais graves e atípicos de herpes orofacial são cada vez mais frequentes. Um outro aspecto em relação ao HSV e sua importância na transmissão de outras doenças, notadamente as de transmissão sexual. Uma metanálise recente realizada na Índia identificou o herpesvírus tipo II como o fator de risco mais importante para a transmissão sexual do vírus da imunodeficiência humana (HIV).

Um importante fator da resposta imune inata ao vírus do herpes simples é a produção de interferon (IFN) tipo I, que tem sido relacionado a proteção contra a doença tanto em modelos animais (ratos) quanto em humanos.

O HSV pode estimular células da imunidade inata via TLR diretamente via glicoproteína viral e DNA viral respectivamente. Esta sinalização resulta na produção de citocinas próinflamatórias, incluindo o interferon tipo I, que induz a expressão de múltiplos genes estimulados por interferon nas células periféricas. Uma ação conjunta desses genes estimulados por interferon trabalha para limitar a infecção inicial, inibindo a expressão de proteínas virais, causando apoptose e recrutamento de células imunes.

Células dendríticas plasmocitóides e células NK são participantes fundamentais na resposta imune inata ao HSV, e sua ausência tem sido ligada a suscetibilidade aumentada ou doença exacerbada. As células dendríticas plasmocitóides produzem grandes quantidades de interferon alfa (TNFalfa). O TNF infiltra as lesões de HSV recorrentes em estágios iniciais e tardios e se fixa na junção dermoepidérmica próximo às células NK e células T ativadas. Embora seu papel principal seja a produção de interferon alfa, são capazes de estimular células T autólogas, denominadas células T CD8, na ausência de infecção. Isto implica que elas podem contribuir para o desenvolvimento da imunidade adaptativa por apresentação cruzada, e também um subgrupo de células T plasmocitóides foi recentemente identificada como reguladora positiva de CD8alfa, um marcador associado com células dendríticas apresentadoras

cruzadas em ratos. Seu papel na apresentação de antígenos in vivo foi comprovado, permanece claro que as células dendríticas plasmocitóides secretam altos níveis de interferon alfa e outras citocinas para o recrutamento de células NK, e células T e B para o local da infecção.

As células NK possuem dois papéis maiores na imunidade inata ao HSV, destruir as células infectadas e produzir interferon alfa, que ajuda a polarizar a resposta adaptativa Th1. Os interferons são ativados por células dendríticas por contato direto e via citocinas. A ativação de interferon alfa por células dendríticas plasmocitóides ou outras células que expressam TLR3 é particularmente crítica para a sua atividade citotóxica. Além disso, células NK podem aumentar as respostas células T-células dendríticas e apresentar o antígeno para as células T in vitro. Provocar a atividade das células T pode ser a faceta subestimada no desenho da vacina para o HSV, fato reforçado pela citotoxicidade da célula NK que é induzida pela vacinação e que tem sido ligada a proteção contra a ceratite do herpes em ratos.

Por cerca de 50 anos, as tentativas de desenvolver uma vacina para HSV não tiveram sucesso. Candidatos vivos atenuados foram inicialmente evitados devido a preocupação com a carcinogênese e atualmente têm sido substituídos por candidatos virais especificamente mutados e atenuados que tem sido utilizados em testes clínicos (como o HSV529). Outras possibilidades incluem vírus recombinantes híbridos, vacina DNA e proteínas virais recombinantes. Diferentemente das vacinas vivas atenuadas,

vacinas de proteínas recombinantes necessitam de um adjuvante para estimular o sistema imune. Os adjuvantes aumentam e direcionam a natureza da resposta imune, como por exemplo, através de anticorpos ou das células T, ou ambos. Este trabalho é orquestrado por células apresentadoras de antígenos, particularmente as células dendríticas.

O papel das células T é importante no controle da infecção por HSV. Existe evidência crescente que as importantes modalidades imunes adaptativas no controle da infecção por HSV são os anticorpos neutralizantes bem como células CD4 e CD8. Uma vacina para HSV provavelmente irá induzir uma resposta imune humoral e celular mais forte do que ocorre com a infecção natural com o objetivo de evitar o estabelecimento de latência ou prevenir a disseminação da doença.

Se por um lado, células T, células NK, células dendríticas, adjuvantes vacinais, fatores do hospedeiro, entre outros, são atores envolvidos e permanentemente estudados com intuito de desenvolver tratamentos mais eficazes, quer seja no controle, no desenvolvimento de vacinas, ou idealmente a erradicação do HSV, por outro lado, o avanço da ciência vai se fazendo, para um observador menos atento, por caminhos inusitados. Simultaneamente aos estudos na “guerra” contra o HSV, o papel do HSV (mais especificamente o tipo I neste momento) como ator fundamental em recente e promissor avanço na terapia do câncer, a terapia oncolítica, demonstra quão diferentes são os caminhos da ciência.

Os vírus oncolíticos são definidos como modificados geneticamente, ou de ocorrência natural que seletivamente se replicam e destroem células do câncer sem prejuízo para tecidos normais. O T-Vec, (talimogene laherparepvec), um HSV tipo I oncolítico de segunda geração, foi recentemente aprovado como o primeiro fármaco oncolítico viral nos Estados Unidos e Europa. Os estudos em fase III provaram que injeções intralesionais com T-Vec em melanoma avançado não apenas suprimiram o crescimento do tumor injetado, mas também agiram sistemicamente e prolongaram a sobrevida.



## **Afta oral recorrente**

A afta oral recorrente (AOR) ou estomatite aftosa recorrente é a doença mais comum a afetar mucosa oral dos seres humanos. O primeiro uso do termo *aphthai* em relação a transtornos da mucosa oral é creditado a Hipócrates (460 a 370 AC). Embora Hipócrates tenha feito uso do termo, a primeira descrição clínica válida para AOR surgiu em 1888 por von Mikulicz e Kummel. Ainda hoje as causas são pobremente compreendidas.

As aftas orais recorrentes têm distribuição universal,(48) sendo doença de frequência elevada nas diversas populações estudadas e afetam ambos os sexos, possuem importância inequívoca pela dor que causam com prejuízo na qualidade de vida de seus portadores.(49, 50) São de diagnóstico clínico, e não estão associadas a outras doenças. Existem 3 formas clínicas, a mais comum representando a maioria dos casos recebe o nome de afta *minor*, (ou afta de Mikulicz) com uma ou várias lesões dolorosas em torno de 0,5mm. Um segundo tipo, bem menos frequente e mais grave, com lesões que medem em torno de 1cm e são extremamente dolorosas, é chamada de afta *major* (ou afta de Sutton), esta forma pode deixar cicatrizes. A terceira forma clínica, extremamente rara, é caracterizada por múltiplas diminutas lesões que tendem a coalescer em placas, e recebe o nome de afta herpetiforme.(51-54)

A AOR não é passível de prevenção, e os tratamentos disponíveis são invariavelmente ineficazes.

O termo afta oral recorrente deve ser reservado para as úlceras aftóides confinadas a cavidade oral e na ausência de doenças sistêmicas. Lesões que lembram AOR são descritas em várias doenças sistêmicas, como a doença de Behcet, a neutropenia cíclica, síndromes de imunodeficiência como a infecção pelo vírus da síndrome da imunodeficiência adquirida (HIV), síndrome MAGIC (acrônimo para *mouth and genital ulcers and infectious cartilage*), síndrome PFAPA (*periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome*), entre outras. Quando o diagnóstico ainda não está estabelecido prefere-se usar o termo lesão aftóide ou afta-símile.

Não existem marcadores laboratoriais para a doença, e os estudos sobre o tema não são muito frequentes e são dificultados também pelos métodos que são utilizados para pesquisar uma doença que nem sempre está presente nos seus portadores.

A AOR não é passível de prevenção, e os tratamentos disponíveis são invariavelmente ineficazes. Produtos caseiros são utilizados, soluções antissépticas para higiene oral são usadas por iniciativa dos pacientes ou mesmo por prescrições médicas (algumas dessas soluções antissépticas podem inclusive agravar os sintomas), cremes dentais são substituídos, alimentos são modificados, dietas são sugeridas, anestésicos tópicos são prescritos, todas estas iniciativas resultam infrutíferas. Quando muito se consegue um alívio parcial e momentâneo da dor. Algumas dessas iniciativas levam a perda de tempo e gasto financeiro.

A AOR tipicamente aparece na infância, e muitas vezes há uma história familiar positiva. A frequência costuma ser maior quando ambos os pais são portadores de aftas, e é comum haver alguma melhora das lesões a partir da terceira década de vida. Apesar de ser uma afecção extremamente frequente nas diversas populações estudadas, é talvez justamente por esse mesmo motivo, ser familiar para os pacientes, que seus portadores não procurem atendimento médico para este problema.

Apesar do incômodo que causam, o relativo conhecimento popular da doença, a sua conhecida benignidade, a sua evolução cíclica mas autolimitada, faz com que os indivíduos portadores de AOR sofram sozinhos, e aguardem até que o problema se resolva espontaneamente, antes da próxima crise. Mesmo em um ambulatório de atendimento doenças orais, não é comum que um quadro de AOR leve um indivíduo portador desse transtorno à consulta.

Os que normalmente procuram atendimento são portadores das formas menos comuns de aftas, e principalmente mais graves, como a *afta major*. Felizmente infrequente, esta forma clínica representa um quadro severo, uma afecção onde há uma exacerbação dos aspectos tamanho da lesão (lesões maiores de 1cm), duração das lesões por várias semanas (aproximadamente 30 dias) e piora importante da intensidade da dor, aspectos exacerbados por uma frequência de acometimento maior do que o usual. O grau de sofrimento destes pacientes é imensurável.

Os portadores de AOR são afetados pela dor no seu dia-a-dia, a mastigação é afetada pela dor, o que leva a uma mudança alimentar nos períodos de crise, quando há uma tendência natural a diminuir alimentos sólidos. Outra queixa comum se refere aos alimentos cítricos, levando os pacientes a evitar muitas frutas, ou mesmo sucos, de frutas cítricas. A temperatura do alimento também passa a ser um problema, onde os extremos de temperatura passam a ser evitados por desencadearem dor.

Além da alimentação, a fala costuma provocar dor nos períodos de crise. Crianças, adolescentes e adultos jovens tendem a evitar diálogos desnecessários ou mesmo reduzir conversações usuais pelo incômodo que passam a ter. A vida de relação se altera de maneira negativa, já que um dos seus aspectos mais relevantes, a comunicação, se torna sinônimo de dor. Em alguns casos, dependendo da área acometida da cavidade oral, sorrir pode ser um problema com agudização da dor. Não fica difícil entender a queixa de mudança de humor relatada por alguns indivíduos.

Muitos estudos que abordam o tema são realizados em escolas, outros em estudantes da graduação, principalmente estudantes de medicina e odontologia. Os métodos utilizados para verificar a prevalência de aftas não se mostram adequados, pois são feitos geralmente através de um exame da cavidade oral, onde o examinador observa (ou não) a presença de uma lesão oral. Por melhor que seja a iniciativa, por melhor que tenha sido realizado, esse tipo de estudo não consegue aferir a verdadeira dimensão do

problema, pois a simples ausência de lesão no momento do exame, não significa que o indivíduo examinado não seja portador da doença.

O presente estudo teve como objetivos descrever a prevalência de aftas orais recorrentes e herpes labial recorrente e avaliar alguns fatores associados a estas duas doenças em adolescentes do sexo masculino, com 18 anos em 2008, na cidade de Pelotas. Durante as entrevistas dos indivíduos do estudo, foi realizada uma abordagem explicativa sobre as manifestações das aftas orais recorrentes, bem como herpes simples recidivante, seus aspectos, sintomas, tempo de duração etc. Foi feita uma demonstração de várias imagens de lesões orais, tanto de aftas quanto de herpes, com o objetivo de identificar, da melhor maneira possível, todos os indivíduos entrevistados que pudessem ser portadores de AOR, pela visualização que podiam ter de lesões semelhantes as suas, através dessas imagens.

## 5. JUSTIFICATIVA

Apesar da alta frequência de herpes simples recorrente e afta oral recorrente em todo mundo, poucos são os estudos de base populacional avaliando a prevalência dessas afecções em nosso meio, bem como seus fatores associados. Boa parte desses estudos apresentam limitações metodológicas, como a utilização da prevalência-ponto, o que nos impede verificar a real frequência destas doenças de caráter episódico.

No Brasil, não existem estudos realizados de amostras populacionais metodologicamente adequados avaliando a prevalência destas afecções e seus fatores associados.

Apesar de serem doenças que apresentam uma baixa mortalidade, determinam impacto negativo no bem estar psicológico e social, afetando desde a infância, mas principalmente adolescentes e adultos jovens. Problemas como o constrangimento no caso do herpes simples devido a sua localização facial, e a dor em diversas situações cotidianas causada pela afta oral recorrente, fazem com que ambas as doenças, por motivos diferentes, impliquem em dificuldade de relacionamento, ora por dor ao falar ou mesmo sorrir, no caso das aftas, ou por constrangimento pelo aspecto visual de um problema, quando se trata de herpes labial. Estas dificuldades enfrentadas por esses indivíduos, são estigmas ocorridos em uma fase de afirmação pessoal na adolescência ou de produtividade no trabalho, no caso do acometimento na população adulta.

Dessa forma, estudos epidemiológicos transversais de base populacional descritivos e que abordem fatores demográficos e socioeconômicos, tornam-se fundamentais na determinação da prevalência destas duas doenças em nosso meio, bem como seus fatores associados, com o objetivo de se formatar estratégias de prevenção e se conhecer melhor o comportamento destas doenças.

A realização deste estudo contribuiu para identificação da prevalência de aftas orais recorrentes e de herpes oral recorrente nos adolescentes do sexo masculino da cidade de Pelotas, bem como para a descrição dos fatores associados a ambas afecções.

## **6. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Com o objetivo de ser o mais abrangente possível, a revisão bibliográfica foi realizada não se utilizando limites.



## **7. OBJETIVOS**

### **7.1. Objetivo geral**

Estudar a epidemiologia de aftas orais recorrentes e herpes labial recorrente entre adolescentes masculinos alistados do exército que completarão 18 anos em 2008.

### **7.2. Objetivos específicos**

Medir a prevalência de AOR e HLR entre adolescentes masculinos.

Avaliar a associação de AOR e HLR com:

- ✓ Escolaridade;
- ✓ Nível socioeconômico;
- ✓ Tabagismo;
- ✓ Halitose;
- ✓ Associação entre AOR e HLR.

## 8. HIPÓTESES

A prevalência de afta oral recorrente e herpes labial recidivante é ao redor de 20%

### **Hipóteses específicas**

Afta oral recorrente e herpes simples recidivante se associam positivamente com:

- Maior escolaridade;
- Maior nível socioeconômico;
- Halitose.

Afta e herpes se associam negativamente com:

- Tabagismo.

## **9. MÉTODOS**

### **9.1. Processo de alistamento militar**

A Constituição da República Federativa do Brasil determina que todos os brasileiros do sexo masculino (natos ou naturalizados) estão obrigados à prestação do serviço militar. O alistamento militar é de caráter obrigatório e deverá ocorrer no ano em que completarem 18 anos, no período de janeiro a abril.

Acrescente-se, ainda, que conforme dispõe o caput do artigo 74 da lei número 4.375/1964, “Nenhum brasileiro, entre 10 de janeiro do ano em que completar 19 anos, e 31 de dezembro do ano que completar 45 anos, poderá, sem fazer prova de que está em dia com suas obrigações militares:”.

- Obter passaporte ou prorrogação de sua validade;
- Ingressar como funcionário empregado ou associado em instituição, empresa ou associação oficial ou oficializada ou subvencionada ou cuja existência ou funcionamento dependa de autorização ou reconhecimento do Governo Federal, Estadual, dos Territórios ou Municipal;
- Assinar contrato com o Governo Federal, estadual, dos Territórios ou Municipal;

- Obter carteira profissional, matrícula ou inscrição para o exercício de qualquer função e licença de indústria e profissão;
- Inscrever-se em concurso para provimento de cargo público;
- Exercer, a qualquer título, sem distinção de categoria, ou forma de pagamento, qualquer função ou cargo público;

Após o alistamento militar, um pequeno grupo (em torno de 1% de todos alistandos) não permanece elegível para ingresso no exército. Esse grupo é constituído de indivíduos que solicitaram adiamento do serviço militar por motivos de estudo ou religiosos (testemunhas de Jeová).

Todos os demais indivíduos são agendados na junta militar para comparecer em um determinado dia a inspeção de saúde, que ocorre de julho a agosto do mesmo ano, no quartel militar (9<sup>o</sup> batalhão) de Pelotas. No período de julho a agosto de cada ano, no horário das 6:30hs às 12:30hs, são recebidos em torno de 150 indivíduos por dia para realizar a inspeção de saúde. Nesta ocasião, os adolescentes permaneceram por no mínimo 5 horas no quartel militar, sendo cadastrados e examinados.

Devido às penalidades previstas na Constituição Brasileira, o número de indivíduos irregulares, denominados insubmissos, com o serviço militar é pequeno. Segundo dados obtidos na junta militar de Pelotas, a cada ano em torno de 50 indivíduos maiores de 18 anos comparecem a junta para regularizar sua situação com o serviço militar. Desta

forma, acreditamos que o número de indivíduos insubmissos em 2008 tenha sido em torno de 50.

## **9.2. Delineamento e justificativa do delineamento**

O delineamento foi de um estudo transversal, de base populacional, uma vez que este delineamento é o mais adequado para medir prevalência. Simples e de baixo custo, os estudos transversais permitem avaliar associações entre as exposições e o desfecho, através do cálculo da razão de prevalências.

A rapidez e objetividade na coleta de dados foram outras vantagens consideradas.

## **9.3. População-alvo**

A população-alvo foi constituída por todos os indivíduos do sexo masculino que completaram 18 anos de idade no ano de 2008, residentes na zona urbana e rural de Pelotas, RS, que compareceram ao alistamento militar.

#### **9.4. Critérios de inclusão**

Todos os indivíduos do sexo masculino que completaram 18 anos em 2008 e que se apresentaram na junta militar para alistamento no ano de 2008.

#### **9.5. Critérios de exclusão**

Foram excluídos os indivíduos com incapacidade mental, impossibilitados de responder o questionário, bem como os moradores em outras cidades que se apresentaram para alistamento em Pelotas.

#### **9.6. Cálculo do tamanho amostral**

Como todo adolescente que completou 18 anos de idade deveria ter se alistado, realizamos praticamente um censo. Desta forma o cálculo do tamanho da amostra para prevalência não foi realizado.

#### **9.7. Instrumentos**

O instrumento de coleta de dados foi dividido em três partes:

- Questionário inicial: perguntas gerais sobre local de moradia, dieta, tabagismo, cor da pele e medidas antropométricas;
- Questionário afta e herpes: história de herpes oral recorrente e afta oral;
- Questionário familiar: Perguntas gerais sobre condições socioeconômicas da família.

### **9.8. Variável dependente**

- Aftas orais recorrentes
- Herpes labial recorrente

### **9.9. Variáveis independentes**

- Nível socioeconômico: avaliado a partir da ANEP;
- Cor da pele: identificada pelos entrevistadores e auto-referida conforme as categorias do IBGE;
- IMC: Calculado a partir do peso e da altura aferidos e posteriormente categorizado conforme as categorias da Organização Mundial de Saúde;

- Índice de gordura: avaliado a partir das pregas cutâneas e posteriormente categorizado em quartis;
- Tabagismo: auto referido.

### **9.10. Seleção de entrevistadores**

A coleta de dados foi realizada por meio de entrevistas individuais. Quinze entrevistadores com segundo grau completo foram selecionadas para realizar as entrevistas. O processo de seleção incluiu avaliação de currículo, experiência prévia em pesquisa, disponibilidade integral de tempo e desempenho no treinamento.

O treinamento teve duração de 3 dias e funcionou da seguinte forma:

No primeiro dia os entrevistadores receberam instruções teóricas sobre o módulo I do questionário e realizaram simulações de entrevistas com outros candidatos. Ao final do dia, os entrevistadores receberam três questionários com o módulo I e III e trouxeram no segundo dia os três questionários completos.

No segundo dia, os entrevistadores devolveram os três questionários e receberam instruções referentes ao módulo III e realizaram novamente simulações com os demais entrevistadores. Foram discutidas as dúvidas ocorridas com a aplicação do questionário



no dia anterior e, finalmente, receberam outros três questionários com o módulo I e III para serem devolvidos no terceiro dia de treinamento.

No terceiro dia, os entrevistadores devolveram os três questionários entregues no dia anterior e novamente foram discutidas as dificuldades ocorridas com a aplicação do questionário. Na tarde do terceiro dia, foi realizado um estudo pré piloto para avaliar o desempenho das entrevistadoras em uma situação real.

No quarto deu-se início ao treinamento dos antropometristas. Durante o período de 7 dias, cinco estudantes de educação física e ou professores de educação física, receberam treinamento para realizar as medidas antropométricas, peso, altura, circunferência abdominal e pregas cutâneas.

Os cinco antropometristas foram treinados para realizarem as medidas da mesma forma. Antes da coleta dos dados suas medidas foram avaliadas através da validade e da repetibilidade das medidas. Erro intra-observador de menos de 0,80mm para prega cutânea tricipital e menos de 1,83 mm para prega cutânea sub-escapular foram considerados aceitáveis. Erros inter-observadores de 1,89 mm e 1,53 mm respectivamente para prega cutânea tricipital e sub-escapular foram aceitos. Os erros máximos intra-observador aceitáveis para altura, peso e circunferência abdominal foram de 0,49, 1,17 e 0,49 respectivamente. Os erros máximos inter-observador aceitáveis para variável altura, peso e circunferência abdominal foi de 0,68, 1,23 e 0,68 respectivamente

A equipe de trabalho foi composta por 15 entrevistadores, cinco antropometristas, um supervisor do trabalho de campo, dois auxiliares para digitação e arquivamento do material e cinco pesquisadores.

### **9.11. Logística**

Todos os dias as 6h30 os entrevistadores e pesquisadores foram ao quartel.

Todos os indivíduos que se apresentaram no quartel ficaram inicialmente em uma sala de aula onde assistiam um vídeo sobre a vida militar. Após assistirem ao vídeo, cada 15 indivíduos foram entrevistados pelos entrevistadores da pesquisa em uma sala de aula já previamente disponibilizada pelo coronel responsável pelo quartel. Posteriormente, em outro local, foi realizado o exame médico e odontológico. Para o exame médico, todos indivíduos foram despídos.

Após avaliação do odontólogo e do médico militar esses indivíduos foram pesados e medidos. Durante a realização dessas medidas foram avaliadas as pregas cutâneas tricipital, e subescapular. Foi realizada também nesta ocasião a medida através de uma fita métrica da cintura e do quadril. Após essas medidas foi realizada avaliação dermatológica desses indivíduos.

Finalizada a etapa de coleta dos dados, os questionários foram codificados pelos entrevistadores e entregues para o pesquisador responsável.

## 10. COLETA DE DADOS

No período de janeiro a abril de 2008, todos os adolescentes que completaram 18 anos de idade em 2008 deviam se apresentar ao serviço de alistamento militar obrigatório. Nesta ocasião, os adolescentes foram cadastrados e agendados para se apresentarem em julho, no 9º batalhão militar, para realização do exame médico. Não se apresentaram no mês de julho apenas os adolescentes que conseguiram adiamento por terem sido aprovados no curso de odontologia, medicina, e veterinária e aqueles que declararem ser Testemunha de Jeová. De acordo com informações obtidas na junta militar de Pelotas, esse número foi menor de 50 indivíduos.

A coleta de dados foi realizada no mês de julho e agosto de 2008. Os entrevistadores apresentaram-se no quartel militar portando crachá de identificação. Adicionalmente, levaram todo o material necessário para a execução do trabalho. Os entrevistadores foram orientados a codificar o questionário no final de cada jornada de trabalho, não sendo permitido levarem os questionários para casa. Foram realizadas reuniões semanais, com os entrevistadores, no final do dia, para esclarecimento de dúvidas. Nesta ocasião era realizada reposição de material necessário. Dois dermatologistas ficaram a disposição para a resolução de problemas mais urgentes.

## **11. CONTROLE DE QUALIDADE**

Todos os questionários entregues, eram revisados detalhadamente pelo pesquisador principal, antes do envio para digitação.

A cada 10 indivíduos avaliados clinicamente pelos dermatologistas um era selecionado para responder 5 perguntas do questionário aplicado anteriormente. Desta forma podemos avaliar a concordância com o questionário aplicado anteriormente pelo entrevistador a fim de avaliar a fidedignidade das respostas.

## **12. PROCESSAMENTO E ANÁLISE DE DADOS**

Foi realizada dupla digitação, com checagem automática de amplitude e consistência, através do programa Epi-info 6.0d. As análises dos dados foram realizadas no pacote STATA 9.0.

### 13. MATERIAL

Para realização da pesquisa foram necessários os seguintes materiais:

<b>Materiais necessários</b>	<b>Quantidade</b>
Questionários	3.000
Lápis	60
Borrachas	30
Balanças	7
Fitas métricas	7
Antropômetros	7

#### **14. ASPECTOS ÉTICOS**

Este estudo foi aprovado pelo comitê de Ética e Pesquisa do hospital Santa Casa de Pelotas. Os sigilos dos dados individuais foram garantidos, sendo as entrevistas conduzidas somente após consentimento escrito dos entrevistados.

A autorização para realização desta pesquisa no quartel militar foi concedida pelo general e coronel em exercício na cidade de Pelotas.



## **15. CONSIDERAÇÕES**

### **15.1. Limitações**

Apesar de o alistamento militar ser de caráter obrigatório e a sua não realização acarretar em diversos impedimentos, não podemos identificar com exatidão o número de indivíduos que não se apresentaram ao alistamento ao completar 18 anos em 2008. Segundo dados do exército, cerca de 50 indivíduos de outras idades comparecem ao alistamento militar para regularizar seu alistamento todos os anos. Desta forma acreditamos que mesmo não podendo quantificar o número de indivíduos insubmissos esse número seja menor de 50.

Foram avaliados apenas adolescentes masculinos, desta forma não tivemos como fazer inferências sobre as mulheres.

## 16. CRONOGRAMA

ATIVIDADE	2008				2009				2010				2011				2016
	J-M	A-J	J-S	O-D	J-M	A-J	J-S	O-D	J-M	A-J	J-S	O-D	J-M	A-J	J-S	O-N	NOV
Revisão bibliográfica																	
Elaboração do projeto de pesquisa																	
Preparação dos instrumentos																	
Seleção e treinamento da equipe de trabalho de campo																	
Estudo piloto																	
Coleta de dados																	
Digitação																	
Análise dos dados																	
Defesa da tese																	


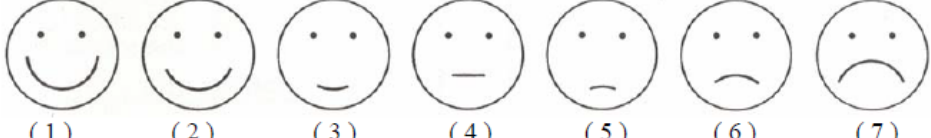

## 17. ORÇAMENTO

Os custos com o desenvolvimento da presente pesquisa estão detalhados na tabela abaixo.

<b>Material de consumo</b>	<b>Quantidade</b>	<b>Valor unitário (R\$)</b>	<b>Valor total (R\$)</b>
Pastas com elástico	20	2,00	40,00
Caixa de etiqueta adesiva	20	5,00	100,00
Lápis	60	0,20	10,00
Borracha	30	0,20	6,00
Apontador	30	0,50	15,00
Clips	500	20,00	20,00
Pendrives	2	-	
Computador	1	-	
Impressora	1	-	
Cópias	24000	0,10	2.400,00
Balanças	2	-	
Antropômetro	2	-	
Fita métrica	4	-	
Sub-total			2.591,00
Serviços			
Antropometristas	5	500,00	2.500,00
Digitadores	2	400,00	800,00
Entrevistadoras	15	400,00	6.000,00
Auxiliar de pesquisa	1	500,00	500,00
Sub-total			9.800,00
Total			12.391,00

## 18. QUESTIONÁRIO

BLOCO A: GERAL	
Data da entrevista: ___/___/___	IDE ___/___/___
Número do questionário _____	NUMQES _____
Endereço: _____ ( 0 ) casa ( 1 ) apartamento	ITIPOM __
Entrevistadora: _____	IENT __ __
A1) Qual é o teu nome?	GMSN __
A2) Você tem e-mail ou MSN Messenger? ( 0 ) Não ( 1 ) Sim Se Sim Qual o seu e-mail e MSN Messenger?	
A3) Qual é a tua data de nascimento? ___/___/___	GNAS ___/___/___
A PERGUNTA A4 DEVE SER APENAS OBSERVADA PELA ENTREVISTADORA	
A4) Cor da pele: ( 0 ) Branca ( 1 ) Preta ( 2 ) Amarela ( 3 ) Indígena ( 4 ) Parda	GCORPEL __
A5) Até que série tu estudaste?  Anotação: _____ (Codificar somente após encerrar a entrevista)	
Anos completos de estudo: ___ anos (88) NSA (99) IGN	GESCOLA ___ __
A6) Qual a cor dos teus olhos? ( 0 ) Preto ou castanho ( 1 ) Verde ( 2 ) Azul ( 9 ) IGN	HCOLHO __
A7) Qual a cor NATURAL dos teus cabelos? ( 0 ) Preto ou castanho ( 1 ) Loiro ( 2 ) Vermelho ou ruivo ( 9 ) IGN	HCBELO __
A8) Qual a tua cor ou raça? ( 0 ) Branca ( 1 ) Preta ( 2 ) Amarela ( 3 ) Indígena ( 4 ) Parda	GCORACA __
A9) Tu fumas ou já fumaste? ( 0 ) Não, nunca fumou → PULE PARA A QUESTÃO A12 ( 1 ) Sim, fuma ( 1 ou + cigarro(s) por dia há mais de 1 mês) ( 2 ) Já fumou, mas parou de fumar há ___ anos ___ meses	GFUMO __ GTPAFUA ___ __ GTPAFUM ___ __
A10) Há quanto tempo tu fumas (ou fumou durante quanto tempo)? ___ anos ___ meses (88-88) NSA (99-99) IGN	GTFUMOA ___ __ GTFUMOM ___ __
A11) Quantos cigarros tu fumas (ou fumavas) por dia? ___ cigarros (88) NSA (99) IGN	GCIGDIA ___ __
A12) Atualmente, tu tens cravos ou espinhas no rosto? ( 0 ) Não → PULE PARA A QUESTÃO A15 ( 1 ) Sim ( 9 ) IGN	GCRESR __
A13) Como tu consideras a gravidade dos teus cravos ou espinhas do ROSTO? ( 0 ) leve ( 1 ) moderada ( 2 ) grave	GCONRO __

<p>A14) Qual dessas faces mostra melhor o jeito como tu te sentes em relação aos cravos ou espinhas do teu rosto? (8) NSA (9) IGN</p>  <p>(1) (2) (3) (4) (5) (6) (7)</p>	<p>GFACER __</p>
<p>A15) Tu tens cicatriz de cravos ou espinhas no rosto? (0) Não (1) Sim (9) IGN</p>	<p>GCICR __</p>
<p>A16) Atualmente, tu tens cravos ou espinhas no peito? (0) Não (1) Sim (8) NSA (9) IGN</p>	<p>GCRESP __</p>
<p>A17) Como tu consideras a gravidade dos teus cravos ou espinhas do PEITO? (0) leve (1) moderada (2) grave</p>	<p>GCONPE __</p>
<p>A18) Qual dessas faces mostra melhor o jeito como tu te sentes em relação aos cravos ou espinhas do teu peito? (8) NSA (9) IGN</p>  <p>(1) (2) (3) (4) (5) (6) (7)</p>	<p>GFACEP __</p>
<p>A19) Tu tens cicatriz das espinhas no peito? (0) Não (1) Sim (8) NSA (9) IGN</p>	<p>GCICP __</p>
<p>A20) Atualmente, tu tens cravos ou espinhas nas costas? (0) Não → PULE PARA A QUESTÃO A23 (1) Sim (9) IGN</p>	<p>GCRESC __</p>
<p>A21) Como tu consideras a gravidade dos teus cravos ou espinhas das COSTAS? (0) leve (1) moderada (2) grave</p>	<p>GCONPE __</p>
<p>A22) Qual dessas faces mostra melhor o jeito como tu te sentes em relação aos cravos ou espinhas das tuas costas? (8) NSA (9) IGN</p>  <p>(1) (2) (3) (4) (5) (6) (7)</p>	<p>FACEC __</p>
<p>A23) Tu tens cicatriz das espinhas nas costas? (0) Não (1) Sim (8) NSA (9) IGN</p>	<p>GCICC __</p>
<p>A24) Tu já tomaste um remédio chamado isotretinoína (Roacutan) utilizado para o tratamento das espinhas? (0) Não (1) Sim (9) IGN</p>	<p>GROACU __</p>

<p>A25) <b>Tu já tomaste algum outro remédio receitado pelo médico para as espinhas?</b>  (0) Não → PULE PARA A QUESTÃO A27  (1) Sim (8) NSA (9) IGN  Se sim, qual o nome: _____</p>	<p><i>GREMESP</i> __  <i>GNOREVO</i> __ __</p>
<p>A26) <b>Alguma destas medicações causou ressecamento nos teus lábios, olhos ou nariz?</b>  (0) Não (1) Sim (8) NSA (9) IGN</p>	<p><i>GRESLAB</i> __</p>
<p>A27) <b>Tu aplicas algum tipo de creme ou gel no rosto todos os dias para o tratamento das espinhas?</b>  (0) Não (1) Sim (9) IGN</p>	<p><i>GCREGEL</i> __</p>
<p>A28) <b>Tu tomaste algum antibiótico nos últimos dois meses?</b>  (0) Não (1) Sim (9) IGN  Se sim, qual o nome? _____</p>	<p><i>GATBVO</i> __</p>
<p>A29) <b>Tu tomas todas as semanas algum tipo de vitamina em comprimido?</b>  (0) Não (1) Sim (9) IGN  Se sim, qual o nome: _____</p>	<p><i>GSUPLEM</i> __  <i>GSUPNOM</i> __ __</p>
<p>A30) <b>Nos últimos 6 meses, usaste algum tipo de anabolizante, bomba para aumentar os músculos?</b>  (0) Não (1) Sim (9) IGN</p>	<p><i>GANABOL</i> __</p>
<p>A31) <b>Tu tomas algum remédio diariamente?</b>  (0) Não (1) Sim (9) IGN  Se sim, qual(is) o(s) nome(s)? _____</p>	<p><i>GREM</i> __ <i>GNOREM1</i> __ __ <i>GNOREM2</i> __ __</p>
<p><b>Agora, eu te fazer algumas perguntas sobre aftas. Aftas são feridas dolorosas que aparecem dentro da boca, geralmente nos lábios, bochechas ou na língua. Elas costumam ter uma duração de 7 a 14 dias, melhorando mesmo sem tratamento. Elas podem ocorrer varias vezes durante a nossa vida. Essas são fotos de aftas &lt;mostrar fotos&gt;.</b></p>	
<p>A32) <b>Tu já tiveste afta alguma vez na vida?</b>  (0) Não → PULE PARA A QUESTÃO A37  (1) Sim (9) IGN</p>	<p><i>GAVIDA</i> __</p>
<p>A33) <b>Tu já teve, pelo menos, 5 episódios de aftas durante a sua vida?</b>  (0) Não (1) Sim (8) NSA (9) IGN</p>	<p><i>GAEPIS</i> __</p>
<p>A34) <b>Tu teve afta desde julho do ano passado, ou seja, nos últimos 12 meses?</b>  (0) Não (1) Sim (8) NSA (9) IGN</p>	<p><i>GA12</i> __</p>
<p>A35) <b>Tu teve afta desde o início deste ano, ou seja, nos últimos 6 meses?</b>  (0) Não (1) Sim (8) NSA (9) IGN</p>	<p><i>GA6</i> __</p>
<p>A36) <b>Tu costuma ter mais de 3 episódios de aftas a cada ano?</b>  (0) Não (1) Sim (8) NSA (9) IGN</p>	<p><i>GA3EPIS</i> __</p>

<p><b>Agora, eu vou te fazer algumas perguntas sobre herpes labial. Herpes labial são feridas ou bolinhas que aparecem geralmente ao redor da boca ou perto dos lábios. Muitas vezes, o herpes labial aparece várias vezes durante a vida de algumas pessoas. As pessoas que têm herpes labial podem se queixar de coceira, ardência ou leve dor no local alguns dias ou horas antes de as feridas (bolinhas) aparecerem. Essas lesões costumam desaparecer sozinhas, após mais ou menos 10 dias. Essas são fotos de herpes &lt;mostrar fotos&gt;.</b></p>	
<p>A37) <b>Tu já teve herpes labial alguma vez na vida?</b>  (0) Não → PULE PARA A QUESTÃO A42  (1) Sim (9) IGN</p>	<p>GHVIDA ____</p>
<p>A38) <b>Tu já teve, pelo menos, 5 episódios de herpes labial durante a sua vida?</b>  (0) Não (1) Sim (8) NSA (9) IGN</p>	<p>GHEPIS ____</p>
<p>A39) <b>Tu teve herpes labial desde julho do ano passado, ou seja, nos últimos 12 meses?</b>  (0) Não (1) Sim (8) NSA (9) IGN</p>	<p>GH12 ____</p>
<p>A40) <b>Tu teve herpes labial desde o início deste ano, ou seja, nos últimos 6 meses?</b>  (0) Não (1) Sim (8) NSA (9) IGN</p>	<p>GH6 ____</p>
<p>A41) <b>Tu costuma ter mais de 6 episódios de herpes a cada ano?</b>  (0) Não (1) Sim (8) NSA (9) IGN</p>	<p>GH6EPIS ____</p>
<p><b>Agora, eu vou te fazer algumas perguntas sobre herpes genital. Herpes genital são feridas ou bolinhas que aparecem na região do pênis. Geralmente, o herpes genital aparece várias vezes durante a vida de algumas pessoas. As pessoas que têm herpes genital se queixam de coceira, ardência ou leve dor no local alguns dias ou horas antes de as feridas (bolinhas) aparecerem. Essas lesões costumam desaparecer sozinhas após mais ou menos 10 dias. Essas são fotos de herpes &lt;mostrar fotos&gt;.</b></p>	
<p>A42) <b>Tu já teve herpes genital alguma vez na vida?</b>  (0) Não → PULE PARA A QUESTÃO A47  (1) Sim (9) IGN</p>	<p>GHGVIDA ____</p>
<p>A43) <b>Tu já teve, pelo menos, 5 episódios de herpes genital durante a sua vida?</b>  (0) Não (1) Sim (8) NSA (9) IGN</p>	<p>GHG5 ____</p>
<p>A44) <b>Tu teve herpes genital desde julho do ano passado, ou seja, nos últimos 12 meses?</b>  (0) Não (1) Sim (8) NSA (9) IGN</p>	<p>GHG12 ____</p>
<p>A45) <b>Tu teve herpes genital desde o início deste ano, ou seja, nos últimos 6 meses?</b>  (0) Não (1) Sim (8) NSA (9) IGN</p>	<p>GHG6 ____</p>
<p>A46) <b>Tu costuma ter mais de 3 episódios de herpes genital a cada ano?</b>  (0) Não (1) Sim (8) NSA (9) IGN</p>	<p>GHG3 ____</p>

Agora, eu gostaria de falar contigo sobre os alimentos que comes normalmente. Gostaria de te pedir também que as tuas respostas sejam sobre os teus hábitos de alimentação. Não queremos saber os hábitos alimentares dos teus pais, irmão ou outras pessoas da tua família. Não estamos analisando se comes bem ou mal, o que nos interessa é saber como tem sido tua alimentação no último ano, ou seja, desde <julho> de 2007 até <julho> de 2008. Vou listar os nomes de alguns alimentos e peço que me digas se comes esses alimentos, com que frequência e em que quantidade. Por exemplo:

Comes queijo? Quantas vezes? E quando tu comes queijo, quantas fatias tu comes?

A47) Alimento	Quantas vezes você come	Unidade	Quantidade	
Queijo	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	Fatia	( ) GQVEZES __ __ GQUNID __ GQFAT __ __
Leite integral	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	Copo	( ) GLIVEZES __ __ GLIUNID __ GLICOP __
Leite desnatado	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	Copo	( ) GLDVEZES __ __ GLDUNID __ GLDCOP __
Iogurte	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	Copo ou unidade	( ) GIOVEZES __ __ GIOUNID __ GIOCOP __
Chocolate em pó ou Nescau	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	Colher	( ) GNESVEZES __ __ GNESUNID __ GNESCOP __
Chocolate em barra (30g) ou bombom	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	D S M A	unidade	( ) GCHVEZES __ __ GCHUNID __ GCHCOP __

**AGORA, EU GOSTARIA DE FALAR CONTIGO SOBRE OS TEUS DENTES**

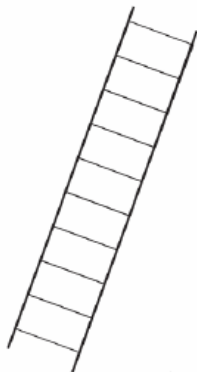
A48) Nos últimos 6 meses, isto é, desde <mês>, tu tiveste dor de dente? (0) Não → PULE PARA QUESTÃO A63 (1) Sim (8) NSA (9) IGN	GJDOR6M __
A49) No último mês, isto é, desde <dia da entrevista no mês anterior> até hoje, tu tiveste dor de dente? (0) Não (1) Sim (8) NSA (9) IGN	GJDOR4S __
A50) Tu poderias dizer o tamanho da sua última dor de dente? Tu deves considerar que 0 (zero) significa nenhuma dor e 10 (dez) a pior dor possível. ← 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 → (88) NSA (99) IGN	GJTAMDOR __ __
A51) Quando tu tiveste esta dor, ela ia e voltava ou doía o tempo todo? (1) ia e voltava (2) doía o tempo todo (8) NSA (9) IGN	GJTEMPDO __



<p>A52) <b>Tu consultaste com o dentista para tratar esta dor?</b>  (0) Não  (1) Sim → PULAR PARA QUESTÃO A54  (8) NSA (9) IGN→ PULAR PARA QUESTÃO A54</p>	<p>GJNAODOR __</p>
<p>A53) <b>Por que tu não consultaste com o dentista?</b>  (01) <b>Achou que não precisava</b>  (02) <b>Achou que não conseguiria uma consulta</b>  (03) <b>Procurou, mas não conseguiu consultar</b>  (04) <b>Outro</b> _____  (88) NSA (99) IGN</p>	<p>GJMOTIDO __ __</p>
<p>A54) <b>Na tua opinião, qual foi o principal motivo desta tua dor de dente?</b>  (MARCAR APENAS UMA ALTERNATIVA)  (01) buraco ou cavidade no dente  (02) quando comi ou bebi alimentos quentes, frios ou doces  (03) quando mastiguei alguns alimentos duros como cenoura, maçã  (04) quando perdi um dente  (05) um novo dente aparecendo  (06) aparelho ortodôntico  (07) quando restaurei um dente  (08) quando fiz um tratamento de canal  (09) quando um dente quebrou  (10) outro: _____  (88) NSA (99) IGN</p>	<p>GJROTIDO __ __</p>
<p>A55) <b>Tu sentiste dificuldade para fazer alguma atividade diária por causa desta dor?</b>  (0) Não (1) Sim (8) NSA (9) IGN</p>	<p>GJDENTEN __</p>
<p>A56) <b>Tu deixaste de comer ou se alimentar por causa desta dor?</b>  (0) Não (1) Sim (8) NSA (9) IGN</p>	<p>GJCOMEDO __</p>
<p>A57) <b>Tu deixaste de dormir por causa desta dor?</b>  (0) Não (1) Sim (8) NSA (9) IGN</p>	<p>GJSONODO __</p>
<p>A58) <b>Como tu classificarias a tua saúde bucal?</b>  (0) Não sabe/não informou (1)<b>péssima</b> (2)<b>ruim</b> (3)<b>regular</b> (4)<b>boa</b> (5)<b>ótima</b></p>	<p>GJSABU __</p>
<p>A59) <b>Como tu classificarias a tua mastigação?</b>  (0) Não sabe/não informou (1)<b>péssima</b> (2)<b>ruim</b> (3)<b>regular</b> (4)<b>boa</b> (5)<b>ótima</b></p>	<p>GJMAST __</p>
<p>A60) <b>De que forma a tua saúde bucal afeta o teu relacionamento com outras pessoas?</b>  (0) Não sabe/não informou (1)<b>não afeta</b> (2)<b>afeta pouco</b>  (3)<b>afeta mais ou menos</b> (4)<b>afeta muito</b></p>	<p>GJRELA __</p>
<p>A61) <b>Como tu classificarias a aparência dos teus dentes e gengivas?</b>  (0) Não sabe/não informou (1)<b>péssima</b> (2)<b>ruim</b> (3)<b>regular</b> (4)<b>boa</b> (5)<b>ótima</b></p>	<p>GJAPAR __</p>
<p>A62) <b>Como tu classificarias a tua fala devido aos teus dentes e gengivas?</b>  (0) Não sabe/não informou (1)<b>péssima</b> (2)<b>ruim</b> (3)<b>regular</b> (4)<b>boa</b> (5)<b>ótima</b></p>	<p>GJFALA __</p>

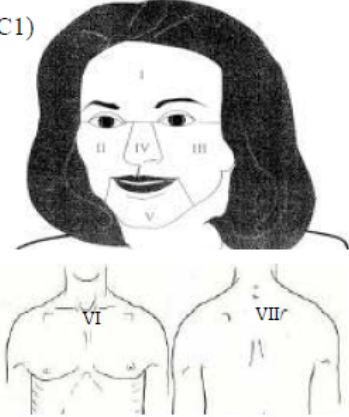
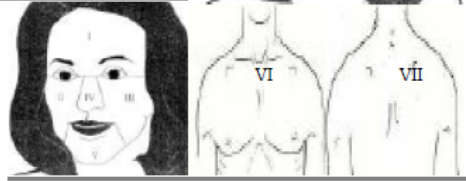


**BLOCO B: DOMICILIAR**

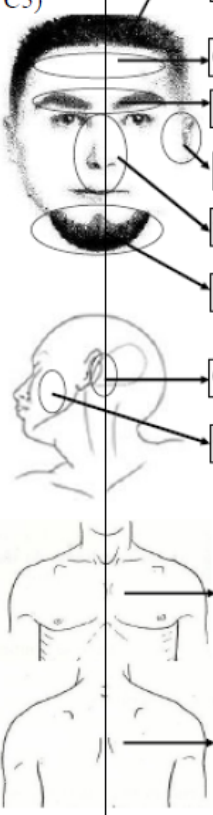
<p><b>B1) Tu possuis telefone fixo em casa?</b>                  (0) Não (1) Sim → Qual o número? _____</p>		<p>DFONE ____</p>
<p><b>B2) Existe algum outro número de telefone fixo ou celular para que possamos entrar em contato com você?</b>                  (0) Não (1) Sim → Qual o número? _____</p>		<p>DCEL ____</p>
<p><b>AGORA, FAREI ALGUMAS PERGUNTAS SOBRE POSIÇÃO SOCIAL, BENS E A RENDA DOS MORADORES DA CASA QUE TU MORAS.</b></p>		
<p><b>B3) Pense que esta escada representa a posição social das pessoas que moram em Pelotas. No topo dela, estão as pessoas mais ricas – aquelas que têm mais dinheiro, mais anos de estudo e os melhores empregos. No degrau mais baixo, estão as pessoas mais pobres – aquelas que têm menos dinheiro, menos anos de estudo e os piores empregos. Em que degrau tu te colocarias nesta escada, comparando com todas as pessoas de Pelotas? Por favor, marque com um X no degrau onde tu pensas que está.</b></p>		<p>DESCAD ____</p>
		
<p><b>NA TUA CASA TU TENS:</b></p>		
B4) Aspirador de pó?	(0) Não (1) Sim (9) IGN	DASP __
B5) Máquina de lavar roupa? (não considerar tanquinho)	(0) Não (1) Sim (9) IGN	DLAV __
B6) Videocassete ou DVD?	(0) Não (1) Sim (9) IGN	DVD __
B7) Geladeira?	(0) Não (1) Sim (9) IGN	DGELA __
B8) Freezer ou geladeira duplex?	(0) Não (1) Sim (9) IGN	DFREE __
B9) Forno de microondas?	(0) Não (1) Sim (9) IGN	DMOND __
B10) Microcomputador?	(0) Não (1) Sim (9) IGN	DCPU __
B11) Telefone fixo? (convencional)	(0) Não (1) Sim (9) IGN	DTELSN __
<p><b>NA TUA CASA, TU TENS.....? QUANTOS?</b></p>		
B12) Rádio	(0) (1) (2) (3) (4+) (9) IGN	DRAD __
B13) Televisão preto e branco	(0) (1) (2) (3) (4+) (9) IGN	DTVPB __
B14) Televisão colorida	(0) (1) (2) (3) (4+) (9) IGN	DTVCOL __
B15) Automóvel (somente de uso particular)	(0) (1) (2) (3) (4+) (9) IGN	DAUTO __
B16) Aparelho de ar condicionado (se ar condicionado central marque o número de cômodos servidos)	(0) (1) (2) (3) (4+) (9) IGN	DARCON __

<p>B17) Na tua casa, trabalha empregada ou empregado doméstico mensalista? <i>Se sim, quantos?</i></p>	<p>DEMPR __</p>
<p>(0) Não (1) Um (2) Dois ou mais (9) IGN</p>	
<p>B18) Quantas pessoas moram na tua casa? __ __ pessoas (99) IGN</p>	<p>DMOR __ __</p>
<p>B19) Quantas peças da casa são usadas para dormir? __ __ peças (99) IGN</p>	<p>DDORME __ __</p>
<p>B20) Quantos banheiros existem na tua casa? (<i>considere somente os que têm vaso mais chuveiro ou banheira</i>). __ __ (99) IGN</p>	<p>DBANHO __ __</p>
<p>B21) Qual a escolaridade do chefe da família? (1) nenhuma ou até 3ª série (primário incompleto) (2) 4ª série (primário completo) ou 1º grau (ginasial) incompleto (3) 1º grau (ginasial) completo ou 2º grau (colegial) incompleto (4) 2º grau (colegial) completo ou nível superior incompleto (5) nível superior completo (9) IGN</p>	<p>DESCCH __</p>
<p>B22) No mês passado quanto ganharam as pessoas que moram na tua casa? (trabalho ou aposentadoria)</p>	
<p>Pessoa 1: R\$ __ __ __ __ __ por mês</p>	<p>DRF1 __ __ __ __ __</p>
<p>Pessoa 2: R\$ __ __ __ __ __ por mês</p>	<p>DRF2 __ __ __ __ __</p>
<p>Pessoa 3: R\$ __ __ __ __ __ por mês</p>	<p>DRF3 __ __ __ __ __</p>
<p>Pessoa 4: R\$ __ __ __ __ __ por mês</p>	<p>DRF4 __ __ __ __ __</p>
<p>Pessoa 5: R\$ __ __ __ __ __ por mês</p>	<p>DRF5 __ __ __ __ __</p>
<p>(88888) NSA (99999) IGN/não respondeu</p>	
<p>B23) A tua família tem outra fonte de renda, por exemplo, aluguel, pensão ou outra que não foi citada acima?</p>	<p>DRE __</p>
<p>(0) Não (1) Sim → Quanto? R\$ __ __ __ __ __ por mês (88888) NSA (99999) IGN</p>	<p>DREQ __ __ __ __ __</p>

## BLOCO C - ACNE

<p>C1)</p> 	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Localização</th> <th>Fator</th> <th>Grau (0 a 4)</th> <th>Escore</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Face</td><td>2</td><td>x</td><td></td></tr> <tr><td>Bochecha D</td><td>2</td><td>x</td><td></td></tr> <tr><td>Bochecha E</td><td>2</td><td>x</td><td></td></tr> <tr><td>Nariz</td><td>1</td><td>x</td><td></td></tr> <tr><td>Queixo</td><td>1</td><td>x</td><td></td></tr> <tr><td>Tórax (anterior e posterior)</td><td>3</td><td>x</td><td></td></tr> <tr><td colspan="4"><b>Total</b></td></tr> <tr><td colspan="2"><b>(0) Sem lesão</b></td><td colspan="2"><b>ESCORE GLOBAL</b></td></tr> <tr><td colspan="2"><b>(1) ≥ 1 comedão</b></td><td>0</td><td>Sem acne</td></tr> <tr><td colspan="2"><b>(2) ≥ 1 pápula</b></td><td>1 a 18</td><td>Leve</td></tr> <tr><td colspan="2"><b>(3) ≥ 1 pústula</b></td><td>19 a 30</td><td>Moderado</td></tr> <tr><td colspan="2"><b>(4) ≥ 1 nódulo</b></td><td>31 a 38</td><td>Grave</td></tr> <tr><td colspan="2"></td><td>39 ou mais</td><td>Muito grave</td></tr> </tbody> </table>	Localização	Fator	Grau (0 a 4)	Escore	Face	2	x		Bochecha D	2	x		Bochecha E	2	x		Nariz	1	x		Queixo	1	x		Tórax (anterior e posterior)	3	x		<b>Total</b>				<b>(0) Sem lesão</b>		<b>ESCORE GLOBAL</b>		<b>(1) ≥ 1 comedão</b>		0	Sem acne	<b>(2) ≥ 1 pápula</b>		1 a 18	Leve	<b>(3) ≥ 1 pústula</b>		19 a 30	Moderado	<b>(4) ≥ 1 nódulo</b>		31 a 38	Grave			39 ou mais	Muito grave	<p>BAFRON__</p> <p>BABOCD__</p> <p>BABOCE__</p> <p>BANARIZ__</p> <p>BAQUEIX__</p> <p>BATOANT__</p> <p>BATOPOST__</p> <p>BATOTOTA__</p> <p>BATOTAL__</p>																																																																																																																																																																																																																																						
Localização	Fator	Grau (0 a 4)	Escore																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Face	2	x																																																																																																																																																																																																																																																																																														
Bochecha D	2	x																																																																																																																																																																																																																																																																																														
Bochecha E	2	x																																																																																																																																																																																																																																																																																														
Nariz	1	x																																																																																																																																																																																																																																																																																														
Queixo	1	x																																																																																																																																																																																																																																																																																														
Tórax (anterior e posterior)	3	x																																																																																																																																																																																																																																																																																														
<b>Total</b>																																																																																																																																																																																																																																																																																																
<b>(0) Sem lesão</b>		<b>ESCORE GLOBAL</b>																																																																																																																																																																																																																																																																																														
<b>(1) ≥ 1 comedão</b>		0	Sem acne																																																																																																																																																																																																																																																																																													
<b>(2) ≥ 1 pápula</b>		1 a 18	Leve																																																																																																																																																																																																																																																																																													
<b>(3) ≥ 1 pústula</b>		19 a 30	Moderado																																																																																																																																																																																																																																																																																													
<b>(4) ≥ 1 nódulo</b>		31 a 38	Grave																																																																																																																																																																																																																																																																																													
		39 ou mais	Muito grave																																																																																																																																																																																																																																																																																													
<p>C2)</p>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Localização</th> <th colspan="12">Número de lesões por segmento</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td colspan="13"><b>Fronte</b></td></tr> <tr><td>Comedões:</td><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>&gt;10</td></tr> <tr><td>Páp/pústulas:</td><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>&gt;10</td></tr> <tr><td colspan="13"><b>Bochecha D</b></td></tr> <tr><td>Comedões:</td><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>&gt;10</td></tr> <tr><td>Páp/pústulas:</td><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>&gt;10</td></tr> <tr><td colspan="13"><b>Bochecha E</b></td></tr> <tr><td>Comedões:</td><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>&gt;10</td></tr> <tr><td>Páp/pústulas:</td><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>&gt;10</td></tr> <tr><td colspan="13"><b>Nariz</b></td></tr> <tr><td>Comedões:</td><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>&gt;10</td></tr> <tr><td>Páp/pústulas:</td><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>&gt;10</td></tr> <tr><td colspan="13"><b>Queixo</b></td></tr> <tr><td>Comedões:</td><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>&gt;10</td></tr> <tr><td>Páp/pústulas:</td><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>&gt;10</td></tr> <tr><td colspan="13"><b>Tórax anterior</b></td></tr> <tr><td>Comedões:</td><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>&gt;10</td></tr> <tr><td>Páp/pústulas:</td><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>&gt;10</td></tr> <tr><td colspan="13"><b>Tórax posterior</b></td></tr> <tr><td>Comedões:</td><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>&gt;10</td></tr> <tr><td>Páp/pústulas:</td><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>&gt;10</td></tr> </tbody> </table>	Localização	Número de lesões por segmento												<b>Fronte</b>													Comedões:	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	>10	Páp/pústulas:	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	>10	<b>Bochecha D</b>													Comedões:	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	>10	Páp/pústulas:	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	>10	<b>Bochecha E</b>													Comedões:	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	>10	Páp/pústulas:	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	>10	<b>Nariz</b>													Comedões:	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	>10	Páp/pústulas:	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	>10	<b>Queixo</b>													Comedões:	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	>10	Páp/pústulas:	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	>10	<b>Tórax anterior</b>													Comedões:	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	>10	Páp/pústulas:	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	>10	<b>Tórax posterior</b>													Comedões:	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	>10	Páp/pústulas:	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	>10	<p>BACF __ __</p> <p>BAPF __ __</p> <p>BACBD __ __</p> <p>BAPBD __ __</p> <p>BACBE __ __</p> <p>BAPBE __ __</p> <p>BACN __ __</p> <p>BAPN __ __</p> <p>BACQ __ __</p> <p>BAPQ __ __</p> <p>BACTA __ __</p> <p>BAPTA __ __</p> <p>BACTP __ __</p> <p>BAPTP __ __</p>
Localização	Número de lesões por segmento																																																																																																																																																																																																																																																																																															
<b>Fronte</b>																																																																																																																																																																																																																																																																																																
Comedões:	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	>10																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Páp/pústulas:	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	>10																																																																																																																																																																																																																																																																																				
<b>Bochecha D</b>																																																																																																																																																																																																																																																																																																
Comedões:	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	>10																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Páp/pústulas:	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	>10																																																																																																																																																																																																																																																																																				
<b>Bochecha E</b>																																																																																																																																																																																																																																																																																																
Comedões:	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	>10																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Páp/pústulas:	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	>10																																																																																																																																																																																																																																																																																				
<b>Nariz</b>																																																																																																																																																																																																																																																																																																
Comedões:	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	>10																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Páp/pústulas:	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	>10																																																																																																																																																																																																																																																																																				
<b>Queixo</b>																																																																																																																																																																																																																																																																																																
Comedões:	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	>10																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Páp/pústulas:	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	>10																																																																																																																																																																																																																																																																																				
<b>Tórax anterior</b>																																																																																																																																																																																																																																																																																																
Comedões:	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	>10																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Páp/pústulas:	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	>10																																																																																																																																																																																																																																																																																				
<b>Tórax posterior</b>																																																																																																																																																																																																																																																																																																
Comedões:	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	>10																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Páp/pústulas:	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	>10																																																																																																																																																																																																																																																																																				
<p>C3) O adolescente tem cicatrizes de acne? (0) Não (1) Sim (9) IGN</p>	<p>BACIC __</p>																																																																																																																																																																																																																																																																																															
<p>C4)</p> <p>Se sim, onde? →</p> <p>Marcar nas figuras com um dos números abaixo:</p> <p>0 - sem cicatriz</p> <p>1 - com cicatriz</p> <p>2 - com mais de 5 cicatrizes na região avaliada</p> <p>8 - NSA</p> <p>9 - IGN</p>		<p>BA1 __</p> <p>BA2 __</p> <p>BA3 __</p> <p>BA4 __</p> <p>BA5 __</p> <p>BA6 __</p> <p>BA7 __</p>																																																																																																																																																																																																																																																																																														

## DERMATITE SEBORRÉICA

C5)		<input type="checkbox"/> (0) sem lesão <input type="checkbox"/> (1) apenas descamação <input type="checkbox"/> (2) erit+desc < 1 cm <input type="checkbox"/> (3) eritema+descamação > 1cm	BSCC ____
	<input type="checkbox"/> (0) sem lesão <input type="checkbox"/> (1) apenas descamação <input type="checkbox"/> (2) erit+desc < 1 cm <input type="checkbox"/> (3) eritema+descamação > 1cm		BSF ____
	<input type="checkbox"/> (0) sem lesão <input type="checkbox"/> (1) apenas descamação <input type="checkbox"/> (2) erit+desc < 1 cm <input type="checkbox"/> (3) eritema+descamação > 1cm		BSSOB ____
	<input type="checkbox"/> (0) sem lesão <input type="checkbox"/> (1) apenas descamação <input type="checkbox"/> (2) erit+desc < 1 cm <input type="checkbox"/> (3) eritema+descamação > 1cm		BSORELHA ____
	<input type="checkbox"/> (0) sem lesão <input type="checkbox"/> (1) apenas descamação <input type="checkbox"/> (2) erit+desc < 1 cm <input type="checkbox"/> (3) eritema+descamação > 1cm		BSNASAL ____
	<input type="checkbox"/> (0) sem lesão <input type="checkbox"/> (1) apenas descamação <input type="checkbox"/> (2) erit+desc < 1 cm <input type="checkbox"/> (3) eritema+descamação > 1cm		BSQUEIXO ____
	<input type="checkbox"/> (0) sem lesão <input type="checkbox"/> (1) apenas descamação <input type="checkbox"/> (2) erit+desc < 1 cm <input type="checkbox"/> (3) eritema+descamação > 1cm		BSRETRO ____
	<input type="checkbox"/> (0) sem lesão <input type="checkbox"/> (1) apenas descamação <input type="checkbox"/> (2) erit+desc < 1 cm <input type="checkbox"/> (3) eritema+descamação > 1cm		BSMALAR ____
	<input type="checkbox"/> (0) sem lesão <input type="checkbox"/> (1) apenas descamação <input type="checkbox"/> (2) erit+desc < 1 cm <input type="checkbox"/> (3) eritema+descamação > 1cm		BSTOANT ____
	<input type="checkbox"/> (0) sem lesão <input type="checkbox"/> (1) apenas descamação <input type="checkbox"/> (2) erit+desc < 1 cm <input type="checkbox"/> (3) eritema+descamação > 1cm		BSTOPOST ____

## NEVOS

C6) O paciente têm algum nevo de Becker?	BNBECK ____
(0) Não → PULE PARA A QUESTÃO B8	
(1) Sim → Onde: _____	BNLOCBE ____
C7) O nevo apresenta hipertricose?	BNHIP ____
(0) Não (8) NSA (9) IGN	
(1) Sim → Onde: _____ Diâmetro: _____	
C8) O paciente tem algum nevo nos pés?	BNPE ____
(0) Não (1) Sim	NINT ____ NPLA ____ NDOR ____
Quantos no(a) → ( ) interdígitos ( ) plantas ( ) dorso dos pés	
C9) Qual a cor do entrevistado?	BCOROBS ____
(0) Branca (1) Pardo (2) Preto	

ANTROPOMETRIA	
C10) Peso _____ Kg (999,9) IGN	<i>BPESO</i> _____
C11) Altura _____ cm (999) IGN	<i>BALTUR</i> _____
C12) Prega cutânea tricipital 1(em mm) _____ Prega cutânea tricipital 2(em mm) _____ Prega cutânea tricipital 3(em mm) _____	<i>BPRETRI</i> _____
C13) Prega cutânea subescapular1 (em mm) _____ Prega cutânea subescapular2 (em mm) _____ Prega cutânea subescapular3 (em mm) _____	<i>BPRESUB</i> _____
C14) Circunferência abdominal (em cm) _____	<i>BCA</i> _____
C15) Prega muscular da mão direita1 (em mm) _____ Prega muscular da mão direita2 (em mm) _____ Prega muscular da mão direita3 (em mm) _____	<i>MAO1</i> _____
C16) Prega muscular da mão esquerda1 (em mm) _____ Prega muscular da mão esquerda2 (em mm) _____ Prega muscular da mão esquerda3 (em mm) _____	<i>MAO2</i> _____

## **19. ARTIGO 1**

Aceito nos Anais Brasileiros de Dermatologia

Recurrent aphthous stomatitis in 18-year old adolescents - prevalence and associated factors - A population-based study



## 20. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Axell T, Henricsson V. The occurrence of recurrent aphthous ulcers in an adult Swedish population. *Acta Odontol Scand.* 1985;43(2):121-5.
2. Bunzli D, Wietlisbach V, Barazzoni F, Sahli R, Meylan PR. Seroepidemiology of Herpes Simplex virus type 1 and 2 in Western and Southern Switzerland in adults aged 25-74 in 1992-93: a population-based study. *BMC Infect Dis.* 2004;4:10.
3. Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Yonemoto K, Tanizaki Y, Arima H, et al. Seroprevalence of herpes simplex virus 1 and 2 in a population-based cohort in Japan. *J Epidemiol.* 2009;19(2):56-62.
4. Eisinger M, Kucarova O, Sarkar NH, Good RA. Propagation of human wart virus in tissue culture. *Nature.* 1975;256(5516):432-4.
5. Dowd JB, Zajacova A, Aiello A. Early origins of health disparities: burden of infection, health, and socioeconomic status in U.S. children. *Soc Sci Med.* 2009;68(4):699-707.
6. Dutt S, Acharya M, Gour A, Sapra N, Chauhan L, Mathur U. Clinical efficacy of oral and topical acyclovir in herpes simplex virus stromal necrotizing keratitis. *Indian J Ophthalmol.* 2016;64(4):292-5.
7. Gnann JW, Jr., Whitley RJ. CLINICAL PRACTICE. Genital Herpes. *N Engl J Med.* 2016;375(7):666-74.

8. Shatokhin AI, Volchkova EV. [Role of herpes viruses in periodontal disease pathogenesis]. *Stomatologija (Mosk)*. 2016;95(2):89-91.
9. Gupta R, Warren T, Wald A. Genital herpes. *Lancet*. 2007;370(9605):2127-37.
10. Hollier LM, Wendel GD. Third trimester antiviral prophylaxis for preventing maternal genital herpes simplex virus (HSV) recurrences and neonatal infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(1):CD004946.
11. Jordan MC, Rousseau WE, Noble GR, Steward JA, Chin TD. Association of cervical cytomegaloviruses with venereal disease. *N Engl J Med*. 1973;288(18):932-4.
12. Lang DJ, Kummer JF. Demonstration of cytomegalovirus in semen. *N Engl J Med*. 1972;287(15):756-8.
13. Josey WE, Nahmias AJ, Naib ZM. Viral and virus-like infections of the female genital tract. *Clin Obstet Gynecol*. 1969;12(1):161-78.
14. Josey WE, Naib ZM, Nahmias AJ. Viral infections of female genital tract. *N Y State J Med*. 1969;69(11):1397-400.
15. Jain M. Assesment of Correlation of Herpes Simplex Virus-1 with Oral Cancer and Precancer- A Comparative Study. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(8):ZC14-7.

16. Partin JC, Partin JS, Schubert WK, Jacobs R, Saalfeld K. Isolation of influenza virus from liver and muscle biopsy specimens from a surviving case of Reye's syndrome. *Lancet*. 1976;2(7986):599-602.
17. Warren KG, Devlin M, Gilden DH, Wroblewska Z, Brown SM, Subak-Sharpe J, et al. Isolation of Herpes simplex virus from human trigeminal ganglia, including ganglia from one patient with multiple sclerosis. *Lancet*. 1977;2(8039):637-9.
18. Manuelidis EE, Angelo JN, Gorgacz EJ, Kim JH, Manuelidis L. Experimental creutzfeldt-jakob disease transmitted via the eye with infected cornea. *N Engl J Med*. 1977;296(23):1334-6.
19. Padgett BL, Rogers CM, Walker DL. JC virus, a human polyomavirus associated with progressive multifocal leukoencephalopathy: additional biological characteristics and antigenic relationships. *Infect Immun*. 1977;15(2):656-62.
20. Weiner LP, Narayan O. A papovavirus isolated from patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Clin Res*. 1973;5(5):279-82.
21. Weiner LP, Narayan O, Penney JB, Jr., Herndon RM, Feringa ER, Tourtellotte WW, et al. Papovavirus of JC type in progressive multifocal leukoencephalopathy. Rapid identification and subsequent isolation. *Arch Neurol*. 1973;29(1):1-3.

22. Payne FE, Baublis JV, Itabashi HH. Isolation of measles virus from cell cultures of brain from a patient with subacute sclerosing panencephalitis. *N Engl J Med.* 1969;281(11):585-9.
23. Weil ML, Itabashi H, Cremer NE, Oshiro L, Lennette EH, Carnay L. Chronic progressive panencephalitis due to rubella virus simulating subacute sclerosing panencephalitis. *N Engl J Med.* 1975;292(19):994-8.
24. Zuretti MF, Baccino FM. Studies on the hepatotoxicity of *Amanita phalloides* in the rat. ii. Biochemical analysis of the lysosomal changes. *Exp Mol Pathol.* 1976;24(2):176-92.
25. Kovi J, Tillman RL, Lee SM. Malignant transformation of condyloma acuminatum. A light microscopic and ultrastructural study. *Am J Clin Pathol.* 1974;61(5):702-10.
26. Hollinshead AC, Chretien PB, Lee OB, Tarpley JL, Kerney SE, Silverman NA, et al. In vivo and in vitro measurements of the relationship of human squamous carcinomas to herpes simplex virus tumor-associated antigens. *Cancer Res.* 1976;36(2 pt 2):821-8.
27. Klein G. The Epstein-Barr virus and neoplasia. *N Engl J Med.* 1975;293(26):1353-7.
28. Stagno S, Reynolds D, Tsiantos A, Fuccillo DA, Smith R, Tiller M, et al. Cervical cytomegalovirus excretion in pregnant and nonpregnant women: suppression in early gestation. *J Infect Dis.* 1975;131(5):522-7.

29. Kantzler GB, Lauteria SF, Cusumano CL, Lee JD, Ganguly R, Waldman RH. Immunosuppression during influenza virus infection. *Infect Immun*. 1974;10(5):996-1002.
30. Kupers TA, Petrich JM, Holloway AW, St Geme JW, Jr. Depression of tuberculin delayed hypersensitivity by live attenuated mumps virus. *J Pediatr*. 1970;76(5):716-21.
31. Brody JA, McAlister R. Depression of Tuberculin Sensitivity Following Measles Vaccination. *Am Rev Respir Dis*. 1964;90:607-11.
32. Brody JA, Overfield T, Hammes LM. Depression of the Tuberculin Reaction by Viral Vaccines. *N Engl J Med*. 1964;271:1294-6.
33. Lassen K, Liu SY, Lizarzaburu C, Rios R. Preliminary report on the effect of selective application of propoxur on indoor surfaces in El Salvador. *Am J Trop Med Hyg*. 1972;21(5):813-8.
34. Liu C, Llanes-Rodas R. Application of the immunofluorescent technic to the study of pathogenesis and rapid diagnosis of viral infections. *Am J Clin Pathol*. 1972;57(6):829-34.
35. Taber LH, Brasier F, Couch RB, Greenberg SB, Jones D, Knight V. Diagnosis of herpes simplex virus infection by immunofluorescence. *J Clin Microbiol*. 1976;3(3):309-12.
36. Coriell LL, Blank H, et al. Isolation of herpes simplex virus on the chorioallantoic membrane. *J Lab Clin Med*. 1949;34(3):402-8.

37. Gittes RF. Observation of nucleogeminy in urinary-sediment cells in the roseola-infantum syndrome. *N Engl J Med.* 1963;269:446-9.
38. Blank H, Burgoon CF, Baldrige GD, Mc CP, Urbach F. Cytologic smears in diagnosis of herpes simplex, herpes zoster, and varicella. *J Am Med Assoc.* 1951;146(15):1410-2.
39. Winer LH, Lipschultz CE. Comparative study of histology and cytology in vesiculating eruptions. *AMA Arch Derm Syphilol.* 1952;65(3):270-90.
40. Selbach GJ, Bondar M. Cytological filtration technics. *Acta Cytol.* 1962;6:311-3.
41. Seavall EN, Grand NG. Cytology of the Oral Mucosa by a Filter Imprint Technic. *J Invest Dermatol.* 1964;42:395-402.
42. Goldman L, Mc CR, Sawyer F. The importance of cytology technic for the dermatologist in office practice. *Arch Dermatol.* 1960;81:359-68.
43. Barker NH. Ocular herpes simplex. *BMJ Clin Evid.* 2008;2008.
44. Katz J, Chaushu G, Peretz B. Recurrent oral ulcerations associated with recurrent herpes labialis--two distinct entities? *Community Dent Oral Epidemiol.* 2001;29(4):260-3.
45. Kurokawa M, Wadhvani A, Kai H, Hidaka M, Yoshida H, Sugita C, et al. Activation of Cellular Immunity in Herpes Simplex Virus Type 1-Infected Mice by the Oral

Administration of Aqueous Extract of *Moringa oleifera* Lam. Leaves. *Phytother Res.* 2016;30(5):797-804.

46. Maitra N, Gupta M. Seroprevalence and correlates of herpes simplex virus type-2 infection in a general gynecology clinic. *Arch Gynecol Obstet.* 2007;275(1):19-23.

47. Malkin JE. Epidemiology of genital herpes simplex virus infection in developed countries. *Herpes.* 2004;11 Suppl 1:2A-23A.

48. Akintoye SO, Greenberg MS. Recurrent aphthous stomatitis. *Dent Clin North Am.* 2005;49(1):31-47, vii-viii.

49. Grady D, Ernster VL, Stillman L, Greenspan J. Smokeless tobacco use prevents aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1992;74(4):463-5.

50. Lantto U, Koivunen P, Tapiainen T, Glumoff V, Hirvikoski P, Uhari M, et al. Microbes of the tonsils in PFAPA (Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and Adenitis) syndrome - a possible trigger of febrile episodes. *APMIS.* 2015;123(6):523-9.

51. Bayraktar K, Gurer G. Pulmonary tuberculosis presenting with oral aphthae. *Eur J Rheumatol.* 2015;2(3):117-9.

52. Chattopadhyay A, Chatterjee S. Risk indicators for recurrent aphthous ulcers among adults in the US. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2007;35(2):152-9.

53. Cicek Y, Canakci V, Ozgoz M, Ertas U, Canakci E. Prevalence and handedness correlates of recurrent aphthous stomatitis in the Turkish population. *J Public Health Dent.* 2004;64(3):151-6.
  
54. Crivelli MR, Aguas S, Adler I, Quarracino C, Bazerque P. Influence of socioeconomic status on oral mucosa lesion prevalence in schoolchildren. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1988;16(1):58-60.



## 21. ANEXOS

**Artigo 1-** Aftas orais recorrentes em adolescentes masculinos de 18 anos - prevalência e fatores associados - um estudo base-populacional

**Artigo 2** - Herpes simples oral recorrente entre indivíduos do sexo masculino de 18 anos de idade: um estudo de base populacional no sul do Brasil

ANEXO 1

# Artigo 1

Aceito nos Anais Brasileiros de Dermatologia

**Aftas orais recorrentes em adolescentes masculinos de 18 anos - prevalência e fatores associados - um estudo base-populacional**

Recurrent aphthous stomatitis in 18-year old adolescents - prevalence and associated factors - A population-based study

## **Resumo**

Fundamentos - Afta oral recorrente é uma doença dolorosa de etiologia desconhecida. É a afecção oral mais frequente, afetando principalmente adultos jovens. Objetivos- Conduzir um estudo de base populacional em alistados do exército para avaliar a prevalência de aftas orais recorrentes e fatores associados em adolescentes masculinos. Limitações- somente adolescentes masculinos foram entrevistados. Métodos - Entrevista durante exame clínico no exército. Resultados - Neste grupo (2.427 entrevistados) a prevalência de afta recorrente foi de 24.9%. As variáveis tabagismo, portador de herpes labial e nível socioeconômico estiveram associadas com o desfecho. Conclusões - Nossos resultados demonstram prevalência alta de aftas nessa população e associação com portadores de herpes simples e nível econômico mais alto. O efeito protetor do tabagismo foi confirmado pelos nossos achados.

## **Abstract**

Background - Recurrent aphthous stomatitis (RAS) is a painful disorder of unknown etiology. It is among the most common oral mucosal lesions with high prevalence among young adults. Objectives - To carry out a population-based study with 18 year-old army recruiters to assess its prevalence and associated factors in male adolescents. Study Limitations- only male adolescents were interviewed. Methods - Interview during clinical examination in the army. Results -In this group (2.427 interviewed adolescents) there was a prevalence of 24.9% of RAS. Smoking, herpes labialis and socioeconomic status correlated with the outcome. Conclusions-Our results showed high prevalence of RAS,

association with higher economic level and herpes simplex was found. The protective effect of smoking was confirmed.

## INTRODUCTION

Recurrent aphthous stomatitis (RAS) is a painful disorder of unknown etiology. It is among the most common oral mucosal lesions, with clinically significant morbidity, and high prevalence among young adults. Subjects with RAS can have a huge impact on their psychological and social well-being <sup>1</sup>.

Population-based studies on RAS are scarce. Specific literature describes an increased risk of oral diseases among high socioeconomic class individuals. Furthermore, evidence suggests a weak correlation between RAS and recurrent herpes simplex labialis<sup>2</sup>. Some previous studies suggested a protective effect of smoking on RAS <sup>3-4</sup>.

Lack of epidemiological research on the topic in our country have encouraged us to carry out a population-based study to assess its prevalence and associated factors.

## Methods

This is a cross-sectional population-based study on the prevalence and factors associated with aphthae among 18 year-old male teenagers, living in the urban and rural areas of the city of 2008, who have joined the military service. In Brazil, military service is mandatory for all Brazilian males when they turn 18. Trained professionals applied a questionnaire to all young men who joined the military service. This questionnaire included questions about housing, smoking, skin color and some specific questions about mouth sores, herpes and oral health. The Brazilian classification for family income was used, A is the highest income and E the lowest. All participants were measured for weight, height and skin folds.

During the interview, the following statement was read: **“I am going to ask you a few questions about aphthae. Aphthae are painful sores that appear inside the mouth usually on the inner lips, cheeks or tongue. They usually last from 7 to 14 days and**

**heal even without treatment. Aphthae usually occur several times during our life, i.e. they are recurrent.**" Some photographs of aphthae were then showed to the respondents. Subsequently, the following questions were asked: **"Have you ever had aphthae?"** If the answer was "Yes", a second question was asked, **"Have you ever had more than 3 episodes of aphthae a year?"** Our outcome was characterized by this second affirmative answer. Reading the text about aphthae and showing some photographs were used to increase their sensitivity towards the survey questions.

Individuals with mental disability or inability to respond the questionnaire were excluded.

The analyses were performed using Stata software. Adjusted and crude analyses were carried out using Poisson multiple regression, the variables were put in the same level, with the backward method, in order to evaluate the effect of each one independently. Variables with a p value lower than 0,2 were excluded. The significance level used was 5 %.

This study was approved by the Research Ethics Committee of the Santa Casa de Pelotas. The confidentiality of the individual data will be guaranteed. The interviews were conducted only after the participants provided their free and informed consent.

## Results

A total of 2.427 adolescents were interviewed. Among these, 409 reported having more than three episodes of aphthae in the previous year, which showed a 24.9% prevalence of RAS.

Table 1 describes the sample and the prevalence of RAS according to the independent variables.

For the associated factors, smoking, history of *herpes labialis* and socioeconomic status correlated with the outcome (Table 2).

Smoking proved to be a protective effect on RAS in the previous year, with a prevalence rate of 0.59 (IC95% 0.43 - 0.81) in the crude analysis, and 0.62 (IC95% 0.46-0.85) after adjusting for all other independent variables.

For those individuals who reported having *herpes labialis*, the prevalence ratio was 1.36 (IC95% 1.07-1.73) and remained statistically significant in the adjusted analysis 1.53 (IC 95%1.20 – 1.94). Among individuals with higher socioeconomic level, the prevalence ratio of RAS was 3.27 (IC95% 1.27-8.41) in the crude analysis and 2.90 (IC95% 1.13-7.54) in the adjusted analysis.

The variables skin color, tricipital fold and oral health were not associated with the outcome.

## Discussion

Recurrent aphthous stomatitis (RAS) comprises recurrent painful oral ulcers at intervals of a few months to a few days. This common disorder is observed worldwide, rarely associated with systemic disease <sup>5</sup>.

Our prevalence data are comparable to those found in literature, which are mostly self-reported. The point prevalence based on clinical examination was reported in most studies; however, it did not reveal the actual data related to this recurrent disease. The reported prevalence of RAS has varied significantly depending on the method used and the study population. In Turkey, the prevalence was 22.8% (11,360 respondents) <sup>6</sup>; in Iran, 25.2% (10,291 respondents) <sup>7</sup>; and in Jordan, 37.3% (2,175 respondents) <sup>8</sup>.

A study by Axell (1976), where he conducted oral examination on 22,033 participants, reported the prevalence of oral mucosal lesions in adult Swedish population <sup>9</sup>. The clinical criteria for aphthae were: well-demarcated ulcers of the nonkeratinized mucosa, ulcers painful to palpation and reports of recurrence in the last 2 years. During the study period, the point prevalence of RAS was 2%. In this same study sample, 17.7% subjects informed to have RAS in the last 2 years, prevalence very similar to that found in our study, which emphasizes the importance of self-reports, considering that only a few subjects would present lesions during examination.

For the associated factors, our findings are in agreement with the association with higher economic level, which was reported by the Turkish population <sup>6</sup> and also in a study carried out in Argentina <sup>10</sup>. In a study with baseball players in Arizona, lower prevalence has been identified in African-American individuals, also in accordance with our data <sup>11</sup>.

The association with smoking with protective effect has been confirmed by several studies (Turkey, Sweden, Arizona), in accordance with our findings <sup>6-9,11</sup>.



Sawair studied the association between smoking and RAS with 1,000 students of the University of Jordan <sup>12</sup>. Details of smoking history and RAS were obtained from each student. The annual prevalence of RAS was 37.1% (371 students had RAS in the previous year). The prevalence was significantly affected by the number of cigarettes smoked. Heavy smokers had one-third the odds of RAS than light smokers. In addition, cigarette smokers for periods more than five years had one-third the odds of RAS than those who smoked less than 5 years.

Marakoglu et al conducted a study to evaluate the frequency of recurrent aphthous stomatitis (RAS) in individuals who were quitting smoking <sup>3</sup>. The study group consisted of 90 subjects who answered a questionnaire that included information on age, previous diseases, smoking habits and frequency of aphthous ulcer. Nicotine replacement therapy (NRT) was applied to some of the subjects used in some patients considering the Fagerstrom Test for Nicotine Dependence level. In this 6-week cessation program, 64 of the 90 smokers quit smoking. The prevalence of RAS on the first day of the quitting period was 3.3%. After a week, 17 (26.5 %) had ulcers. At the end of the third week, 19 had ulcers (31.6 %). As the time after quitting increased, the incidence of aphthous ulcer decreased. A possible explanation would be that smoking increases keratinization of the oral mucosa, and consequently, the susceptibility to ulceration.

Few studies have evaluated the association between RAS and *herpes labialis*. Katz et al conducted a study with 20,689 soldiers (14,991 males and 5,698 females), between the ages of 18 and 21 years <sup>2</sup>. RAS prevalence was 6.2% (self-reported) and *herpes labialis* was 5.4%. RAS appeared more frequently in women than men. The presence of RAS among those diagnosed with *herpes labialis* was 6.88 times higher compared to those with a negative diagnosis (women). Among men, RAS was 12.37 times higher among those with positive *herpes labialis*. The prevalence of RAS and herpes was one of the lowest ever reported. This maybe occurs because soldiers tend to complain less than the

general population, which is more homogeneous in age and medical condition. Our findings also showed an association with past history of *herpes labialis*.

**Conclusion** - Our results showed high prevalence of RAS in this young population , with association with higher economic level and history of herpes simplex . The protective effect of smoking was confirmed by our findings.

## Referências:

1. Chattopadhyay A, Chatterjee S. Risk indicators for recurrent aphthous ulcers among adults in the US. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2007;35:152-9.
2. Katz J, Chaushu G, Peretz B. Recurrent oral ulcerations associated with recurrent herpes labialis--two distinct entities? *Community Dent Oral Epidemiol.* 2001;29:260-3.
3. Marakoglu K, Sezer RE, Toker HC, Marakoglu I. The recurrent aphthous stomatitis frequency in the smoking cessation people. *Clin Oral Invest.* 2007;11:149-53.
4. Ussher M, West R, Steptoe A, McEwen A. Increase in common cold symptoms and mouth ulcers following smoking cessation. *Tob control.* 2003;12:86-8.
- 5 . Bittencourt MJS, Dias CM, Lage TL, Barros RS, Paz OAG, Vieira WB. Beçhet syndrome in association with Budd-Chiari syndrome and multiple thrombosis - Case report. *An Bras Dermatol.* 2013;88:448-51.
6. Cicek Y, Canakci V, Ozgoz M, Ertas U, Canakci E. Prevalence and handedness correlates of recurrent aphthous stomatitis in the Turkish population. *J Pub Health Dentistry.* 2004;64:151-6.
7. Davatchi F, Tehrani-Banihashemi A, Jamshidi AR, Chams-Davatchi C, Gholami J, Moradi M, et al. The prevalence of oral aphthosis in a normal population in Iran: a WHO-ILAR COPCORD study. *Arch Iran Med.* 2008 Mar;11:207-8.
8. Darwazeh AM, Pillai K. Oral lesions in a Jordanian population. *Int Dental J.* 1998;48:84-8.
9. Axéll T, Henricsson V. The occurrence of recurrent aphthous ulcers in an adult Swedish population. *Acta Odontol Scand.* 1985;43:121-5.
10. Borghelli RF, Gaig DH, Policicchio J, Centofanti MH, Gaffner M. Aftas bucales: Prevalencia, historia y nivel socioeconómico en poblaciones seleccionadas de Argentina. *Rev Asoc Odont Argen.* 1985;73:12-4.
11. Grady D, Ernster VL, Stillman L, Greenspan J. Smokeless tobacco use prevents aphthous stomatitis. *Oral Sur, Oral Med Oral Pathol.* 1992;74:463-5.

12. Sawair FA. Does smoking really protect from recurrent aphthous stomatitis? Ther Clin Risk Manag. 2010;6:573-7.

Table 1- Sample description with respective prevalence of RAS.

<b>Variables</b>	<b>Total Sample (%)</b>	<b>Prevalence of aphtae % (IC)</b>	<b>P value</b>
Smoking No Yes	1.885 (83.5) 372 (16.5)	26.2 (23.9 – 28.6) 15.5 (11.3 – 20.7)	< 0.0001*
Skin Color White Non-White	1.711 (70.5) 716 (29.5)	25.7 (23.4 – 28.3) 22.5 (18.7 – 26.8)	0.2*
With herpes labialis No Yes	2.193 (90.4) 233 (9.6)	24.1 (22.0 – 26.3) 32.7 (25.8 – 40.5)	0.02*
Oral Health Great/Fair Regular Bad/Terrible	1.371 (56.6) 920 (38.0) 131 (5.4)	24.1 (21.5 – 26.9) 26.2 (22.8 – 29.9) 25.6 (17.3 – 36.2)	0,4**
Tricipital folds 1 <sup>st</sup> tercile 2 <sup>nd</sup> tercile 3 <sup>rd</sup> tercile	809 (33.4) 808 (33.4) 805 (33.2)	23.7 (20.1 – 27.6) 25.0 (21.6 – 28.8) 25.8 (22.4 – 29.5)	0.4**
Socioeconomic status ABEP *** Level E/D Level A/B/C	104 (4.4) 2.280 (95.6)	7.8 (29.4 – 19.3) 25.6 (23.5 – 27.9)	0.004*

\* chi square test

\*\* Linear tendence test \*\*\* Brazilian classification

Table 2- Crude and adjusted prevalence ratio for RAS.

<b>Variables</b>	<b>Crude prevalence ratio</b>	<b>P value</b>	<b>Adjusted prevalence ratio</b>	<b>P value</b>
Smoking No Yes	1.00 0.59 (0.43 – 0.81)	0.001*	1.00 0.62 (0.46 – 0.85)	0.003*
Skin Color White Non-White	1.00 0.90 (0.71 – 1.07)	0.2*	1.00 0.93 (0.76 – 1.15)	0.5*
With herpes labialis No Yes	1.00 1.36 (1.07 – 1.73)	0.01*	1.00 1.53 (1.20 – 1.94)	0.001*
Oral Health Great/Fair Regular Bad/Terrible	1.00 1.09 (0.91 – 1.30) 1.06 (0.72 – 1.56)	0.4**	1.00 1.09 (0.90 – 1.31) 1.05 (0.68 – 1.61)	0.5**
Tripectral folds 1 <sup>st</sup> tercile 2 <sup>nd</sup> tercile 3 <sup>rd</sup> tercile	1.00 1.06 (0.85 – 1.31) 1.09 (0.86 – 1.34)	0.4**	1.00 0.99 (0.79 – 1.24) 1.04 (0.84 – 1.30)	0.7**
Socioeconomic status ABEP *** Level E/D Level A/C	1.00 3.27 (1.27 – 8.41)	0.01*	1.00 2.91 (1.13 – 7.54)	0.03*

\* Wald Test for heterogeneity    \*\* *Wald test* for linear trend    \*\*\* Brazilian classification for family income

## Artigo 2

Herpes simples oral recorrente entre indivíduos do sexo masculino de 18 anos de idade: um estudo de base populacional no sul do Brasil

Recurrent oral herpes simplex among 18-year-old-males: a population-based study in southern Brazil

## Resumo

O herpes simples (ou herpes labial recorrente) tem distribuição universal e possui alta prevalência na maioria das populações. Embora na maioria das vezes não seja doença grave, afeta negativamente a qualidade de vida e bem estar de seus portadores.

Não existem no Brasil estudos populacionais para avaliar a prevalência de herpes labial recorrente bem como fatores associados a esta afecção.

A presente pesquisa teve como objetivo principal avaliar a prevalência de herpes labial recorrente bem como fatores a ele associados em adolescentes masculinos de 18 anos que se apresentaram para o alistamento militar no ano de 2008 na cidade de Pelotas RS.

Anualmente, de janeiro a abril, todos os adolescentes que naquele ano completaram ou completam 18 anos de idade devem alistar-se no exército brasileiro, para prestar o serviço militar obrigatório. Posteriormente, no mês de julho do mesmo ano, esses indivíduos devem comparecer ao quartel militar para realizar avaliação médica. Durante esta avaliação, todos os adolescentes passam, inicialmente, por uma avaliação odontológica e, posteriormente, com trajes sumários, são pesados, medidos e têm a pele avaliada, conforme um protocolo, por um médico militar. Parte do presente estudo foi realizada nesta fase.

Os adolescentes responderam a um questionário com questões relacionadas à saúde, que foi aplicado por entrevistadoras treinadas. Após, foram examinados por um grupo de dermatologistas. A presente pesquisa além de avaliar a prevalência de herpes labial recorrente nos adolescentes masculinos, se investigou também fatores como nível sócio econômico, cor da pele auto-referida, halitose, e afta oral recorrente.



## Introdução

Infecções de origem viral são as mais prevalentes infecções em humanos. Muitas são inaparentes promovendo sua disseminação. As infecções virais tem atormentado o homem desde a antiguidade, mas apenas foram cultivados e visualizados no século 20. O HSV tem distribuição universal, afetando todas as raças e ambos os sexos, sendo uma das doenças virais mais comuns.

O HLR é uma doença viral crônica da pele e mucosa, afeta a região labial, principalmente lábio inferior, e é causada pelo *herpes simplex vírus* (HSV) tipo 1. O HSV-1 pode acometer virtualmente qualquer região da superfície cutânea, sendo o herpes labial recorrente (HLR) a manifestação mais comum. O HSV é um vírus DNA esférico ou icosaédrico chamado *Herpesvirus hominis*.

Ele é capaz de produzir infecção experimental em muitos animais de laboratório, como coelhos, hamsters, porcos da Índia, bem como em muitos tipos de tecidos. O núcleo do vírus mede aproximadamente 70 nm e contém DNA de dupla hélice.

O herpes labial recorrente é uma doença infecciosa que pode ocorrer por dois sub-tipos de vírus, o herpes simples tipo 1 e o tipo 2 (HST-1 e HST-2). Mais frequentemente o HST-1 tem sido associado com infecção herpética recorrente orofacial, já o HST-2 é mais identificado nas infecções herpéticas genitais. A prevalência estimada de infecção pelo herpes simples tipo 1 e 2 é entre 35% e 40%.<sup>(1)</sup> Por ser uma doença infecciosa, poucos estudos são encontrados sobre sua relação com variáveis comportamentais bem como de características socioeconômicas, que poderiam ser marcadores de risco para herpes.

Apesar de ser uma doença com baixa mortalidade apresenta morbidade moderada e frequência muito elevada o que torna o tema relevante. Além disso, com o aumento do uso de terapias imunossupressoras, casos mais graves e atípicos de herpes orofacial são cada vez mais frequentes.

## **Métodos**

### **População alvo**

Um estudo transversal foi realizado no quartel militar de Pelotas. Pelotas é uma cidade no sul do Brasil com 350.000 habitantes e que apresenta apenas um quartel militar para apresentação militar obrigatória que ocorre aos 18 anos de idade. No Brasil o serviço militar é obrigatório para todos adolescentes do sexo masculino. Nos meses de julho e agosto do ano que o adolescente masculino completar 18 anos, deve comparecer ao quartel militar para ser submetido a uma avaliação médica e odontológica. Posteriormente, um sub-grupo destes adolescentes avaliados é selecionado para cumprir o serviço militar durante pelo menos 1 ano. A constituição brasileira prevê severas punições para adolescentes que não se apresentam para o serviço militar obrigatório no ano em que completam 18 anos.

### **Identificação dos casos de herpes**

Todos adolescentes tiveram a face, o corpo e a cavidade oral examinada por um dermatologista e um dentista. Os exames foram realizados na parte da manhã em uma sala com luz solar e iluminação elétrica adequadas.

Antes do exame médico uma entrevista era realizada com cada um dos adolescentes. Quinze entrevistadores treinados aplicaram um questionário estruturado a cada alistando.

As variáveis independentes investigadas foram nível socioeconômico, (ABEP dicotomizada), tabagismo, presença de afta recorrente, saúde bucal auto-referida e queixa de halitose. O questionário foi previamente testado em dois estudos piloto antes de iniciar o estudo.

Para melhorar a sensibilidade das perguntas sobre herpes, foram mostradas fotografias da afecção no momento da entrevista.

### **Análise Estatística**

Os dados foram inseridos no software (Epi Info 6.04, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA) com checagem automática para consistência e amplitude. Posteriormente os dados foram transferidos para o software stata, versão 9.0 (StataCorp LP, College Station, TX), onde todas as análises foram realizadas.

Utilizamos a regressão de Poisson para análise multivariável para análise bruta e ajustada por fornecer os resultados em razão de prevalência que são de mais fácil interpretação. A razão de prevalência bruta e ajustada foi utilizada com um intervalo de confiança de 95%.

O protocolo do estudo foi aprovado pelo comitê de ética da Universidade Federal de Pelotas e atendeu a declaração de Helsinki. Termos de consentimento assinados foram obtidos de todos os indivíduos.

## Resultados

A prevalência de herpes labial autorreferido, pelo menos alguma vez na vida foi de 25,3% no nosso estudo. Dos 2.427 indivíduos entrevistados, 615 referiram ter tido pelo menos alguma vez na vida herpes labial. Neste grupo, 233 (37,9%) referiram ter HLR mais de 5 episódios ao longo da vida.

Conforme demonstrado na Tabela 1, a população estudada apresentou as seguintes características: 16.5% de tabagistas, 24.9% apresentavam aftas orais recorrentes, 56% considerava sua saúde bucal boa ou muito boa, 3.2% apresentavam halitose e 4,4% estavam compreendidos entre os níveis socioeconômicos D e E da ABEP.

Com relação a prevalência de HLR, esta só foi maior e estatisticamente significativa naqueles indivíduos com halitose 59.1 IC95% (37.7 – 77.5) contra 37.1 IC95% (33.3 – 41.1).

A Tabela 2 apresenta as razões de prevalência bruta e ajustada de herpes labial recorrente com relação às variáveis independentes. De todas as variáveis, a única que apresentou associação positiva estatisticamente significativa foi a halitose. Os indivíduos com halitose apresentaram 59% a mais herpes orofacial recorrente em relação aos indivíduos que não tinham halitose. A prevalência de 59% foi igual na análise bruta e ajustada, pois na análise ajustada as demais variáveis independentes saíram do modelo por apresentarem valor P acima de 0,2.

## Discussão

O herpes labial recorrente é doença frequente de distribuição universal, causada pelo *herpesvirus hominis*. A grande maioria das pesquisas sobre HLR são relatos de casos e estudos com amostra de conveniência. Estudos de base populacional com processo de amostragem adequada são raros. Além disso, estudos epidemiológicos sobre este tema são pouco frequentes.

Nosso objetivo foi buscar marcadores de risco para HLR de fácil mensuração para ser usados na identificação de indivíduos de maior risco de ter HLR. Alguns estudos sugerem o tabagismo como fator de proteção para aftas orais recorrentes, e outros sugerem o tabagismo como risco para doenças orais. A direção desta associação ainda não está clara na literatura. (2-5) Por isso testamos esta variável, com HLR mas não houve associação nem na análise bruta nem na ajustada com tabagismo.

Como o herpes labial é uma doença recorrente e existem artigos sugerindo uma relação positiva com aftas orais recorrentes, testamos também sua associação com esta variável. (6-8) Entretanto, apesar das associações positivas sugeridas na literatura, não encontramos associação nem na análise bruta nem na ajustada.

Com relação a saúde oral autorreferida, nossa hipótese era de que a percepção de uma pior saúde oral estivesse associada positivamente com herpes orofacial recorrente, haja visto que na grande maioria das vezes a presença de herpes orofacial traz um transtorno social ao indivíduo acometido. Entretanto, não identificamos associação entre estas variáveis.

Nível socioeconômico menor está relacionado em alguns artigos como sendo um fator de risco para HLR. (9-13) Entretanto, a grande maioria destes estudos não apresenta um desenho adequado para avaliar esta associação ou apresentam amostra de

conveniência. No nosso estudo, não encontramos associação entre nível socioeconômico e HLR.

A única variável associada positivamente com HLR foi halitose. Esta associação não havia sido testada na literatura mas optamos por testar esta variável pois HLR frequentemente é atribuído pelos pacientes como secundário a outros problemas bucais e ou stress. No nosso estudo, encontramos uma associação estatisticamente significativa, fortemente positiva entre halitose e HLR. Esta associação deve ser avaliada em outros estudos para verificar a sua consistência bem como para entendermos se existe uma relação fisiopatológica entre as duas variáveis ou se a halitose é apenas um marcador de risco para HLR.

**Table 1.** Distribuição da amostra conforme as variáveis independentes e a prevalência de herpes conforme as variáveis independentes.

<b>Variables</b>	<b>Total Sample (%)</b>	<b>Prevalence of herpes % (IC)</b>	<b>P value</b>
<b>Smoking</b>			
No	1.885 (83.5)	37.6 (33.2 – 42.2)	0.8*
Yes	372 (16.5)	36.5 (28.5 – 45.3)	
<b>Aphthae</b>			
No	1.233 (75.1)	37.5 (32.0 – 43.3)	0.3*
Yes	409 (24.9)	42.9 (34.2 – 51.9)	
<b>Oral Health</b>			
Great/Fair	1.371 (56.6)	34.8 (29.5 – 40.6)	0.2**
Regular	920 (38.0)	40.5 (34.8 – 46.5)	
Bad Terrible	131 (5.4)	40.7 (28.4 – 54.4)	
<b>Halitosis</b>			
No	2.350 (96.8)	37.1 (33.3 – 41.1)	0.04*
Yes	77 (3.2)	59.1 (37.7 – 77.5)	
<b>Socioeconomic status ABEP ***</b>			
Level E/D	104 (4.4)	39.5 (25.2 – 55.8)	0.9*
Level A/B/C	2.280 (95.6)	37.9 (34.0 – 42.0)	

\* chi square test      \*\* Linear tendence test      \*\*\* Brazilian classification for family income

**Tabela 2.**

<b>Variables</b>	<b>Crude prevalence ratio</b>	<b>P value</b>	<b>Adjusted prevalence ratio</b>	<b>P value</b>
<b>Smoking</b> No Yes	1.00 0.97 (0.75 – 1.26)	0.8*	1.00 0.83 (0.59 – 1.18)	0.3*
<b>História de afta</b> No Yes	1.00 1.14 (0.88 – 1.48)	0.3*	1.00 1.18 (0.91 – 1.53)	0.2*
<b>Oral Health</b> Great/Fair Regular Bad/Terrible	1.00 1.16 (0.94 – 1.44) 1.17 (0.82 – 1.67)	0.2**	1.00 1.07 (0.82 – 1.40) 0.89 (0.48 – 1.65)	0.9**
<b>História de mau hálito</b> Não Sim	1.00 1.59 (1.11 – 2.29)	0.01*	1.00 1.59 (1.11 – 2.29)	0.01*
<b>Socioeconomic status ABEP ***</b> Level E/D Level A/C	1.00 0.96 (0.64 – 1.44)	0.9*	1.00 0.97 (0.65 – 1.46)	0.9*



## Referências:

1. Malkin JE. Epidemiology of genital herpes simplex virus infection in developed countries. *Herpes : the journal of the IHMF*. 2004;11 Suppl 1:2A-23A.
2. Axell T, Liedholm R. Occurrence of recurrent herpes labialis in an adult Swedish population. *Acta odontologica Scandinavica*. 1990;48(2):119-23.
3. Shen JH, Huang KY, Chao-Yu C, Chen CJ, Lin TY, Huang YC. Seroprevalence of Herpes Simplex Virus Type 1 and 2 in Taiwan and Risk Factor Analysis, 2007. *PloS one*. 2015;10(8):e0134178.
4. Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Yonemoto K, Tanizaki Y, Arima H, et al. Seroprevalence of herpes simplex virus 1 and 2 in a population-based cohort in Japan. *Journal of epidemiology / Japan Epidemiological Association*. 2009;19(2):56-62.
5. Parks CG, Andrew ME, Blanciforti LA, Luster MI. Variation in the WBC differential count and other factors associated with reporting of herpes labialis: a population-based study of adults. *FEMS immunology and medical microbiology*. 2007;51(2):336-43.
6. Shulman JD. An exploration of point, annual, and lifetime prevalence in characterizing recurrent aphthous stomatitis in USA children and youths. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*. 2004;33(9):558-66.
7. Young TB, Rimm EB, D'Alessio DJ. Cross-sectional study of recurrent herpes labialis. Prevalence and risk factors. *American journal of epidemiology*. 1988;127(3):612-25.

8. Rivera-Hidalgo F, Shulman JD, Beach MM. The association of tobacco and other factors with recurrent aphthous stomatitis in an US adult population. *Oral diseases*. 2004;10(6):335-45.
9. Bunzli D, Wietlisbach V, Barazzoni F, Sahli R, Meylan PR. Seroepidemiology of Herpes Simplex virus type 1 and 2 in Western and Southern Switzerland in adults aged 25-74 in 1992-93: a population-based study. *BMC infectious diseases*. 2004;4:10.
10. Zajacova A, Dowd JB, Aiello AE. Socioeconomic and race/ethnic patterns in persistent infection burden among U.S. adults. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2009;64(2):272-9.
11. Dowd JB, Zajacova A, Aiello A. Early origins of health disparities: burden of infection, health, and socioeconomic status in U.S. children. *Social science & medicine*. 2009;68(4):699-707.
12. Taieb A, Body S, Astar I, du Pasquier P, Maleville J. Clinical epidemiology of symptomatic primary herpetic infection in children. A study of 50 cases. *Acta paediatrica Scandinavica*. 1987;76(1):128-32.
13. Crivelli MR, Aguas S, Adler I, Quarracino C, Bazerque P. Influence of socioeconomic status on oral mucosa lesion prevalence in schoolchildren. *Community dentistry and oral epidemiology*. 1988;16(1):58-60.