



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
Faculdade de Odontologia
Programa de Pós-Graduação em Odontologia
Mestrado em Odontologia
Área de Concentração em Estomatologia Clínica

Maria Noel Marzano Rodrigues Petruzzi

**Perfil Epidemiológico de Portadores do HIV com
Manifestações Estomatológicas em Cinco Centros de
Referência na Cidade de Porto Alegre**

Porto Alegre
2012



Maria Noel Marzano Rodrigues Petruzzi

**Perfil Epidemiológico de Portadores do HIV com Manifestações Estomatológicas
em Cinco Centros de Referência na Cidade de Porto Alegre**

Linha de Pesquisa: Enfermidades da Região Bucomaxilofacial – Estudos Clínicos,
Imunológicos e Anátomo-Patológicos

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para a obtenção do grau de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – Área de Concentração em Estomatologia Clínica.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Antonia Zancanaro de Figueiredo

Porto Alegre

2012

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

P498p Petruzzi, Maria Noel Marzano Rodrigues
Perfil epidemiológico de portadores do HIV com manifestações
estomatológicas em cinco centros de referência na cidade de Porto Alegre
/ Maria Noel Marzano Rodrigues Petruzzi. - Porto Alegre, 2012.
123 f.

Diss. (Mestrado em Odontologia) – Fac. de Odontologia,
PUCRS.

Orientação: Prof^a. Dr^a. Maria Antonia Zancanaro de Figueiredo.

1. Odontologia. 2. Estomatologia Clínica. 3. Síndrome de
Imunodeficiência Adquirida. 4. Ensaios Clínicos como Assunto.
5. Terapia Anti-Retroviral de Alta Atividade. 6. Infecções Oportunistas.
7. Patologia Bucal. I. Figueiredo, Maria Antonia Zancanaro de. II. Título.

CDD 617.607

Ficha Catalográfica elaborada por
Vanessa Pinent
CRB 10/1297



Maria Noel Marzano Rodrigues Petruzzi

Perfil Epidemiológico de Portadores do HIV com Manifestações Estomatológicas em Cinco Centros de Referência na Cidade de Porto Alegre

Linha de Pesquisa: Enfermidades da Região Bucocomaxilofacial – Estudos Clínicos, Imunológicos e Anátomo-Patológicos

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para a obtenção do grau de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – Área de Concentração em Estomatologia Clínica.

Aprovada em: _____ de _____ de _____.

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Alexandre Prehn Zavascki – UFRGS

Profa. Dra. Simone Bonato Luisi – UFRGS

Profa. Dra. Maria Antonia Zancanaro de Figueiredo – PUCRS (Orientadora)

Profa. Dra. Fernanda Gonçalves Salum – PUCRS (Suplente)

Porto Alegre

2012



Ao meu Esposo e a minha Família pela
salvaguarda constante, dedico esta
Dissertação.



Agradecimentos

Agradeço àqueles que possibilitaram o meu desenvolvimento pleno como aluna do curso de Pós-Graduação em Odontologia, Mestrado em Odontologia, Área de Concentração em Estomatologia Clínica:

À Professora Maria Antonia Zancanaro de Figueiredo, pessoa imprescindível para a elaboração desta Dissertação, pela orientação cuidadosa, acolhimento, atenção e confiança a mim concedidos.

À Professora Karen Cherubini pelo exemplo de dedicação, por compartilhar comigo a sua experiência, pelo constante incentivo, consideração e apreço.

Aos Professores Fernanda Gonçalves Salum e José Antônio Poli de Figueiredo, pela leitura crítica do Projeto de Pesquisa e contribuições fundamentais, que em muitos aspectos enriqueceram esta Dissertação.

À Professora Liliane Soares Yurgel, pelos seus valiosos ensinamentos.

Aos Professores e aos Funcionários do Programa de Pós-Graduação em Odontologia.

Ao Serviço de Infectologia do Hospital São Lucas da PUCRS, ao Centro de Especialidades Odontológicas do Grupo Hospitalar Conceição, ao Centro de Testagem e Aconselhamento do Sanatório Partenon, ao Serviço de Atendimento Especializado em DST/AIDS do Centro de Saúde Vila dos Comerciários e ao Serviço de Estomatologia e Prevenção do Câncer Bucomaxilofacial do Hospital São Lucas da PUCRS, por viabilizarem a realização desta pesquisa e pelas agradáveis jornadas de trabalho.

À Ana Carolina Uchôa de Vasconcelos, Sabrina Pozatti Moure e Soraya Berti Couto, por sua gentileza, paciência e amizade.

Aos demais colegas do curso, pela aprazível convivência.



Em suma, o conhecimento científico é um estado que nos torna capazes de demonstrar [...], pois é quando um homem tem certa espécie de convicção, além de conhecer os pontos de partida, que possui conhecimento científico. E se estes [os pontos de partida] não lhe forem mais bem conhecidos do que a conclusão, sua ciência será puramente
acidental.

(*Éthica Nicomácheia*)



RESUMO



Resumo

Desde o início da epidemia da AIDS muitos esforços tem sido empregados para definir o valor clínico das manifestações estomatológicas do HIV. Entretanto, poucos estudos nos países em desenvolvimento contemplaram essas enfermidades. O objetivo desta pesquisa foi descrever o perfil epidemiológico de adultos portadores do HIV com lesões bucais associadas e avaliar os fatores de risco para a ocorrência dessas afecções. Com esse fim, um estudo transversal, retrospectivo e descritivo-analítico foi desenvolvido a partir de dados coletados em 534 prontuários médico/odontológicos de pacientes que receberam atendimento em 5 centros de referência na cidade de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. A análise dos dados foi realizada empregando tabulações cruzadas, teste t pareado e modelos de regressão logística. Cerca de 52% dos pacientes eram homens; 88,2% tinham mais de 30 anos de idade e 78,1% progrediram para AIDS em um período de até 5 anos a partir do diagnóstico inicial. O índice de desemprego na amostra foi de 35% e, significativamente, mais comum no gênero masculino ($p < 0,001$). Aproximadamente 60% dos indivíduos usavam terapia anti-retroviral de alta atividade. A tuberculose foi a doença definidora de AIDS diagnosticada com maior frequência, apresentando percentual de 18,5%. As lesões bucais associadas ao HIV foram observadas em 19,3% dos pacientes no momento do diagnóstico da infecção por esse vírus. A candidíase foi a lesão bucal mais prevalente (50%), tendo predileção pelo gênero feminino ($p = 0,031$). Os fatores de risco vinculados à sua ocorrência foram os graus de imunossupressão moderada ($p < 0,009$) e severa ($p < 0,001$) e alcoolismo ($p = 0,011$). Contagens de $CD4^+$ abaixo de 500 células/mm³ ($p = 0,029$), carga viral acima de 5000 cópias/mm³ ($p = 0,003$) e tabagismo ($p = 0,005$), contribuíram para a maior prevalência de leucoplasia pilosa. O estado avançado da doença por HIV, no momento do diagnóstico, e a rápida progressão para AIDS, requerem a especial atenção dos profissionais da saúde, uma vez que podem ser indicativos de diagnóstico e acesso tardio ao tratamento. Os cirurgiões-dentistas e demais profissionais devem estar alertas para o surgimento dessas manifestações estomatológicas, uma vez que nos sujeitos avaliados neste estudo essas enfermidades foram sinais clínicos sugestivos de deterioração imune e progressão da doença.

Palavras-chave: Infecções Oportunistas Relacionadas com a AIDS. Diagnóstico Bucal. Terapia Anti-Retroviral de Alta Atividade. Epidemiologia. Países em Desenvolvimento.



SUMMARY



Summary

Since the beginning of AIDS epidemic many efforts have been employed to define the value of oral cavity lesions as clinical markers of this disease. However, there are fewer reports on oral pathologies from developing countries. The main purpose of this study was to describe the epidemiological characteristics of HIV-positive adults' carriers of associated oral lesions and evaluate the risk factors for the occurrence of these affections. For that purpose, a cross-sectional, retrospective and descriptive-analytical study was conducted in medical/dental charts of 534 patients at 5 Referral Centers for HIV/AIDS management in Porto Alegre city, Rio Grande do Sul, Brazil. Data analysis consisted of cross-tabulations, binomial t test, and logistic regression models. Nearly 52% of patients were men, 88.2% were older than 30 years and 78.1% progressed to AIDS in less than 5 years after HIV diagnosis. The unemployment index was 35% and was significantly more common among men ($p < 0.001$). Approximately 60% of the patients used highly active antiretroviral therapy. Tuberculosis was the AIDS-defining disease most commonly seen (18.5%). The oral manifestations were seen in 19.3% of patients at the time of HIV diagnosis. Oral candidiasis was the most prevalent lesion in the oral cavity (50%), denoting predilection by the female gender ($p = 0.031$). The risk factors for the occurrence of this affection were moderate ($p < 0.009$) and severe ($p < 0.001$) immunologic impairment and alcoholism ($p = 0.011$). CD4⁺ counts below 500 cells/mm³ ($p = 0.029$), a viral load above 5000 copies/mm³ ($p = 0.003$) and smoking ($p = 0.005$), contributed for hairy leukoplakia occurrence. The advanced stage of the disease and rapid progression to AIDS observed in this sample requires health professionals' attention, since they may be indicative of diagnosis and treatment delay. Dentists and other health professionals might be aware to the onset of oral manifestations, since these lesions were helpful markers for the detection of HIV and suggestive clinical signs of immune deterioration and disease progression in the current survey.

Key words: HIV Infections. AIDS-Related Opportunistic Infections. Oral diagnosis. Antiretroviral Therapy, Highly Active. Epidemiology. Developing Countries.

**Sumário**

1	Introdução	11
2	Artigo Científico I	20
3	Artigo Científico II	38
4	Discussão	59
	Referências	81
	Anexos	107
	Apêndice	118





Introdução

Há cerca de 30 anos ocorreram as primeiras observações clínicas de uma nova e alarmante epidemia mundial denominada síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). Em 1981, a enfermidade foi caracterizada por James Curran e outros membros do Centro de Controle de Doenças (CDC), como uma entidade patológica distinta (BARRÉ-SINOUSSIS, 2010; MONTAGNIER, 2010). O relato de uma série de 5 casos de *Pneumocystis jiroveci* (*carinii*) associada à presença de candidíase bucal e infecção por citomegalovírus (CMV) na cidade norte americana de São Francisco foram os achados clínicos iniciais dessa doença (GOTTLIEB *et al.*, 1981).

Barré-Sinoussis *et al.* (1983) e Montagnier *et al.* (1984), a partir de testes laboratoriais realizados em um linfonodo cervical, excisado de um paciente com queixa de astenia e presença generalizada de adenomegalias, foram os pesquisadores responsáveis pelo isolamento do vírus associado à linfadenopatia (LAV) ou vírus da imunodeficiência humana (HIV), como seria posteriormente denominado (BRUN-VÉZINET *et al.*, 1984a; KLATZMANN *et al.*, 1984; CLAVEL *et al.*, 1986; MONTAGNIER, 2010). Esse agente viral se distinguia do único retrovírus conhecido até então, o T-linfotrófico humano (HTLV) (GALLO, 2005), pela capacidade de transcrição reversa, a qual decrescia proporcionalmente à morte celular do hospedeiro (BARRÉ-SINOUSSIS *et al.*, 1983). Previamente, o CMV, Epstein-Barr vírus (EBV) e o vírus da hepatite B (HBV) haviam sido considerados possíveis agentes etiológicos da AIDS (BRUN-VÉZINET, ROUZIOUX, 1984). Contudo, a evidência científica que consagrou a descoberta de Barré-Sinoussis *et al.* (1983) foi a precipitação de anticorpos anti-LAV por meio do teste *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) em indivíduos com sinais clínicos da síndrome. A constatação da soronegatividade para o referido vírus em pacientes com imunossupressão decorrente de afecções de origem genética também foi associada para definir a etiologia da AIDS (BRUN-VÉZINET *et al.*, 1984b; LAURENCE *et al.*, 1984).

Posteriormente, Broder e colaboradores em 1985 caracterizaram a atividade da transcriptase reversa viral (BRODER, 2010), dando origem ao uso terapêutico da Azidotidimina (AZT). Por consequência, o desenvolvimento desse primeiro agente terapêutico favoreceu o controle da transmissão vertical do HIV nas gestantes usuárias do fármaco. A clonagem e o sequenciamento do genoma desse vírus proveram aos



pesquisadores o conhecimento necessário para determinar a carga viral (CV) do HIV (ALIZON *et al.*, 1984). O uso desse marcador em conjunto com os índices de linfócitos T CD4⁺ comprovaram a capacidade do vírus de infectar os linfócitos T, bem como outras células que expressam esses receptores de superfície (as *natural killer* - NK e dendríticas - CD) (DALGLEISH *et al.*, 1984). Com base nessas descobertas, no início da década de 1990, novos fármacos anti-retrovirais (ARV) começaram a ser desenvolvidos, culminando em um novo conceito terapêutico, denominado terapia anti-retroviral de alta atividade (TARVAT). Desde então, o HIV deixou de ser um agente infeccioso iminente intratável, passando a ser suscetível a uma gama de novos esquemas terapêuticos (BRODER, 2010).

A infecção pelo HIV tem uma progressão crônica, embora inicie como uma síndrome aguda. A partir da décima segunda semana de infecção, o hospedeiro promove a redução do RNA viral circulante por meio de elementos humorais e respostas celulares. Porém, estratégias de evasão ao sistema imune como a desregulação do antígeno de leucócitos humanos (HLA), latência viral com reservatórios celulares quiescentes, falta de neutralizadores específicos para o alvo e mutações em sítios cruciais para a interação do vírus com o HLA do hospedeiro contribuem para a sobrevivência do mesmo, promovendo a sua replicação e transmissibilidade (EGGENA *et al.*, 2005; HERBEUVAL *et al.*, 2005; ESTES *et al.*, 2006; CADOGAN, DALGLEISH, 2008a; CADOGAN, DALGLEISH, 2008b; MARGOLIS, 2010).

O HIV se divide em 2 grupos - o HIV-1 e o HIV-2 - que apresentam 50% de semelhanças em seu genoma. Estudos da filogênese do HIV-1 dividiram-no em 3 cepas distintas, que são os tipos O (*outlier*), M (*major*) e N (*Non-M/Non-O*) (SHARP, HAHN, 2010). No ano de 2009, Plantier *et al.* (2009) descreveram uma cepa viral diferente que poderá representar o quarto tipo de transmissão cruzada interespecies e constituirá, se novos casos surgirem, o subtipo P (*putative*).

Os subgrupos O e N são raramente detectados e restringem-se ao país africano de Camarões e localidades vizinhas. Estima-se que a cepa M seja responsável por 98% dos casos de HIV no mundo (SHARP, HAHN, 2010). Esta se subdivide em 9 variantes puras (A-D, F-H, J e K) e 48 formas recombinantes, que assemelham-se em 70% a 90% de suas características nucleotídicas. Os subtipos tem sido observados com prevalências distintas na população mundial, sendo alguns associados a determinadas etnias ou



modos de transmissão. A variante C desta cepa viral é considerada responsável por cerca de 50% das infecções no mundo (RABONI *et al.*, 2010). No Brasil, os subtipos B, F1 e C são os mais comuns, seguidos das formas recombinantes B/F1 e B/C (SOARES *et al.*, 2005; RABONI *et al.*, 2010).

Não obstante a definição da etiologia, patogênese e terapêutica para a AIDS, a epidemia ainda não foi estagnada nos continentes sub e desenvolvidos. Em 2009, havia no mundo mais de 33 milhões de portadores do vírus, ocorreram 2,7 milhões de novos casos no ano de 2010 e, apesar do crescente acesso a TARVAT nos países de baixa e média renda foram constatadas 1,8 milhões de mortes por AIDS nesse ano (WHO, 2010; WHO, 2011).

Os primeiros relatos de AIDS no Brasil datam de 1982 nas cidades de São Paulo e Rio de Janeiro. No Rio Grande do Sul, a notificação do primeiro caso, ocorreu em 1983 na cidade de Porto Alegre. Já no ano 2000, 59% dos 5057 municípios brasileiros haviam comunicado pelo menos uma ocorrência de infecção pelo HIV (BRASIL, 2000). Até o ano de 2010 foram diagnosticados 608230 portadores da AIDS, sendo 65,4% homens e 34,6% mulheres (BRASIL, 2011) e estima-se que vivam hoje no Brasil cerca de 1 milhão de indivíduos soropositivos para o vírus (UNAIDS, 2008a; UNAIDS 2008b; WHO, 2009). A taxa de prevalência da infecção pelo HIV, na população brasileira de 15 a 49 anos, mantêm-se estável em 0,6% desde o ano 2004 (BRASIL, 2011).

Desde o início da década de 80, tem sido intenso o interesse na validação de indicadores clínicos que permitam diagnosticar precocemente o HIV e monitorar o curso da infecção (BIRNBAUM *et al.*, 2002). A cavidade bucal é tida como um sítio anatômico comum para a presença de lesões em pacientes soropositivos para o HIV. Devido ao considerável valor preditivo positivo (VPP) de determinadas afecções em indicar a ocorrência e progressão da enfermidade, essas tem sido abalizadas como importantes indicadores clínicos para o estadiamento do HIV/AIDS (MELNIK *et al.*, 1993). Entretanto, o mecanismo que torna o epitélio bucal suscetível a essas infecções oportunistas, ainda não foi completamente elucidado (CHOU *et al.*, 2000). É possível que a imunodeficiência decorrente da infecção pelo HIV diminua a expressão dos mecanismos de defesa local, aumentando as complicações no curso da doença (SUN *et al.*, 2005; CHALLACOMBE, NAGLIK, 2006).



O *World Health Organization Collaborating Center on Oral Manifestations of the Immunodeficiency Virus* (1991), o *The USA Oral AIDS Collaborative Group* (GREENSPAN *et al.*, 1992), e o *European Community Clearinghouse on Oral Problems Related to HIV Infection* (ECC, 1993) realizaram no início da década de 90 a classificação das manifestações estomatológicas dos portadores do HIV/AIDS (Anexo 1). Desde então, essa categorização contribuiu substancialmente para identificar os marcadores bucais da doença. O critério de diagnóstico para essas lesões segue 2 parâmetros, sendo um deles presumível e o outro definitivo. O primeiro considera as características clínicas iniciais de apresentação da patologia bucal e é amplamente usado em estudos clínicos e epidemiológicos. O critério definitivo de diagnóstico requer em muitos casos, uma investigação complementar e é altamente recomendável que preceda a instituição de qualquer tratamento específico para as afecções do complexo bucomaxilofacial (ECC, 1993).

As diferentes apresentações clínicas da candidíase bucal (CB), leucoplasia pilosa (LP), formas específicas de doença periodontal como o eritema gengival linear, gengivite e periodontite ulcerativa necrosante aguda (GUNA e PUNA), sarcoma de Kaposi (SK) e linfoma Não-Hodgkin (LNH) são lesões fortemente associadas ao HIV (ECC, 1993). Portanto, compreendem o primeiro dos 3 grupos de afecções bucais observadas regularmente em portadores do vírus (ECC, 1993). Devido à alta morbidade causada por essas lesões, tem sido vinculadas ao desenvolvimento de má-nutrição e infecções secundárias, requerendo, portanto, uma intervenção imediata (HODGSON, GREENSPAN, GREENSPAN, 2006; MIZIARA, WEBER, 2008). Em decorrência do importante valor preditivo das manifestações orais no diagnóstico e prognóstico do HIV/AIDS, a avaliação estomatológica deveria ser mandatória em todos os indivíduos com risco de infecção, potencialmente infectados ou com diagnóstico do HIV (HODGSON, GREENSPAN, GREENSPAN, 2006; SROUSSI *et al.*, 2007; MIZIARA, WEBER, 2008; PEDREIRA *et al.*, 2008; SHIBOSKI *et al.*, 2009).

As patologias bucais fortemente associadas ao vírus representam um recurso diagnóstico importante, particularmente entre as populações com escassas condições técnicas e econômicas. Isto se deve ao restrito acesso a exames sorológicos periódicos para o acompanhamento sistemático da doença por HIV, que é ainda limitado ou inexistente em algumas localidades (BIRNABAUM *et al.*, 2002; ANTEYI *et al.*, 2003; AMIRALI, MOSHIRO, RAMAIYA, 2004; KERDPON *et al.*, 2004; AGBELUSI,



WRIGHT, 2005; JENSEN *et al.*, 2005; CHIDZONGA *et al.*, 2008; PEDREIRA *et al.*, 2008; BHAYAT, YENGOPAL, RUDOLPH, 2010).

No Brasil e no mundo foram realizados alguns estudos epidemiológicos e clínicos relacionados ao HIV/AIDS e às manifestações estomatológicas associadas. Essas pesquisas forneceram à comunidade médico/odontológica e científica variadas informações sobre as características encontradas e as estratégias de intervenção. Contudo, ainda são necessárias novas investigações, em virtude do perfil dinâmico da infecção, que atualizem constantemente as informações obtidas, revelando em que aspectos da doença os recursos para o controle e prevenção devem ser empregados.

Sabe-se que as populações com maior vulnerabilidade social tem acesso limitado a serviços de prevenção, cuidados médicos e terapias efetivas (NOCE *et al.*, 2009). Em amostras brasileiras a pauperização tem sido relacionada a maiores graus de imunossupressão (NOCE *et al.*, 2009) e prevalência de manifestações estomatológicas do grupo I, como a CB (GASPARIN *et al.*, 2009; NOCE *et al.*, 2009). O baixo grau de instrução, dependência química e higiene bucal deficiente também foram considerados fatores de risco para a ocorrência de afecções bucais nos portadores do vírus (DA SILVA *et al.*, 2008; GASPARIN *et al.*, 2009). A ocorrência de infecções oportunistas aumentou a tendência a se desenvolverem enfermidades no complexo bucomaxilofacial em adultos brasileiros soropositivos para o HIV (FERREIRA *et al.*, 2007). Já, o uso de TARVAT foi considerado como um fator de proteção para o desenvolvimento dessas lesões em algumas amostras (FERREIRA *et al.*, 2007).

A TARVAT tem contribuído para a redução da morbidade e mortalidade associada ao HIV/AIDS. O uso dos distintos esquemas terapêuticos tem ocasionado a alteração de marcadores clínicos que anteriormente eram característicos da síndrome. Essa peculiaridade também tem sido observada nas manifestações estomatológicas associadas ao HIV, podendo ser representada pela redução da prevalência de CB e SK, aumento na frequência de verrugas bucais e doenças das glândulas salivares (GREENSPAN *et al.*, 2001; SHIBOSKI *et al.*, 2009). Dessa maneira, alguns autores enfatizam a necessidade de atualizar periodicamente, de acordo com dados epidemiológicos, as afecções consideradas indicadores clínicos da doença (BUTT *et al.*, 2001; AMIRALI, MOSHIRO, RAMAIYA, 2004; SHIBOSKI *et al.*, 2009).



Outras variáveis que podem contribuir para a descaracterização das afecções indicadoras do HIV/AIDS ou para a maior variabilidade do seu espectro e prevalência são as modificações ambientais das diferentes áreas geográficas, idade, gênero e etnia do portador, fatores nutricionais, prática de hábitos nocivos, rota de transmissão do vírus, genótipo viral, grau de imunidade local e sistêmica e suscetibilidade genética do hospedeiro (BIRNBAUM *et al.*, 2002; ADUROGBANGBA *et al.*, 2004; AMIRALI, MOSHIRO, RAMAIYA, 2004; PINHEIRO *et al.*, 2004; RAMÍREZ-AMADOR *et al.*, 2006; FERREIRA *et al.*, 2007; SROUSSI, EPSTEIN, 2007; SROUSSI *et al.*, 2007; GAITAN CEPEDA *et al.*, 2008; PEDREIRA *et al.*, 2008; GASPARIN *et al.*, 2009; NOCE *et al.*, 2009; ORTEGA *et al.*, 2009). Assim, torna-se necessário, examinar diferentes populações e comparar os resultados obtidos em estudos com metodologias padronizadas, buscando determinar a significância das variáveis citadas no perfil epidemiológico e clínico dos portadores do vírus.

A mensuração dos níveis circulantes de RNA-HIV no soro é o método mais apurado para avaliar a progressão da doença e falhas terapêuticas (WHO, 2010). Estudos desenvolvidos principalmente nos países de alta renda tem sugerido uma forte relação entre o surgimento de afecções bucais associadas ao HIV com elevados níveis de CV (CEBALLOS-SALOBREÑA *et al.*, 2000; GREENSPAN *et al.*, 2000; PATTON, 2000; GREENSPAN *et al.*, 2001; EYESON *et al.*, 2002; MARCUS *et al.*, 2005; GAITAN CEPEDA *et al.*, 2008).

A literatura que sugere haver uma associação do uso de TARVAT com a redução da prevalência de manifestações estomatológicas é considerada escassa nos países subdesenvolvidos. Entretanto, alguns estudos brasileiros buscaram, a partir dos resultados obtidos em suas pesquisas, estabelecer essa relação (MIZIARA, FILHO, WEBER, 2006; MIZIARA, WEBER, 2006; FERREIRA *et al.*, 2007; DA SILVA *et al.*, 2008; LOURENÇO, FIGUEIREDO, 2008; ORTEGA *et al.*, 2009). Contudo, as evidências disponíveis, não permitem até o momento, definir com segurança, quais patologias podem ser associadas às diferentes contagens de CV, visto que os resultados são considerados heterogêneos. Também não foi possível ainda elucidar, se é o efeito da diminuição da viremia, por si só, que ocasiona uma diminuição da frequência e alteração do tipo de patologias bucais, ou se é a associação entre HIV-RNA circulante e níveis de CD4⁺ – reconstituição imune ou imunossupressão (GREENSPAN *et al.*, 2001; KERDPON *et al.*, 2004; KROIDL *et al.*, 2005; MARCUS *et al.*, 2005; RAMÍREZ-



AMADOR *et al.*, 2005; BRAVO *et al.*, 2006; MIZIARA, WEBER, 2006; RAMÍREZ-AMADOR *et al.*, 2006; RAMÍREZ-AMADOR *et al.*, 2007; UMADEVI *et al.*, 2007; AQUINO-GARCÍA *et al.*, 2008; ORTEGA *et al.*, 2009; ALEIXO *et al.*, 2010).

Para a Organização Mundial da Saúde (OMS) a disponibilidade de dados epidemiológicos tem melhorado gradativamente, entretanto considerou que novos estudos sobre os distintos aspectos da doença por HIV poderão contribuir para gerar informações com valor científico em algumas áreas críticas. Deve-se levar em conta a avaliação da capacidade e disponibilidade dos centros de saúde em diagnosticar doenças sexualmente transmissíveis (DST), acolher e educar a população de risco e o impacto dessas intervenções sobre as taxas de mortalidade, incidência e prevalência da doença (MELNIK *et al.*, 1993). A dificuldade na caracterização epidemiológica da infecção e das variáveis regionais sugere que a avaliação do comportamento do HIV deva ser focada em populações específicas, para que possam ser desenvolvidas políticas de saúde adequadas ao grupo estudado (MELNIK *et al.*, 1993; MORISON, 2001; UNAIDS, 2008a).

Uma limitação do uso das condições bucais no diagnóstico e acompanhamento do HIV/AIDS é o fato de que, em algum grau, os profissionais das diferentes áreas da saúde e os pacientes negligenciam a relevância das enfermidades no prognóstico e qualidade de vida (HILTON *et al.*, 2001; PATTON, 2001; JENSEN *et al.*, 2005; YENGOPAL, NAIDOO, 2008). Esse fato exulta a necessidade da participação do cirurgião-dentista nas equipes de atendimento multidisciplinar ao portador do vírus, para que o diagnóstico precoce dessas afecções seja realizado (CAMPO *et al.*, 2011). Também, esses profissionais podem auxiliar no manejo das referidas manifestações estomatológicas que ocorrem com frequência no paciente soropositivo favorecendo o seu restabelecimento (GILEVA *et al.*, 2004; YENGOPAL, NAIDOO, 2008).

Apesar da relevância dessas informações, no Brasil o acesso a esses dados é considerado recente, sendo as pesquisas escassas e limitadas a alguns centros do país. Os estudos nacionais são em sua maioria descritivos, abrangendo pequenas amostras e pacientes apresentando condição imunológica muitas vezes desconhecida. A cidade de Porto Alegre, capital do Rio Grande do Sul, compreende a maior taxa de incidência de casos de AIDS notificados no Brasil, que é de 99,8 por 100000 habitantes (BRASIL, 2011). Entretanto, não há estudos que contemplem as características estomatológicas



desses pacientes, levando em consideração as variáveis demográficas, sociais e de história médica dos indivíduos. Assim, sugere-se o desenvolvimento de pesquisas que possam validar as manifestações estomatológicas nessa população, uma vez que essas tem sido abalizadas como um sinal clínico coadjuvante, que permite fazer inferências do estado viral e imune do paciente.

O presente estudo foi desenvolvido com o objetivo de delinear o perfil epidemiológico e avaliar os fatores de risco para a ocorrência de lesões bucais em pacientes adultos, soropositivos para o HIV, que receberam atendimento médico/odontológico na cidade de Porto Alegre. Esta pesquisa compreendeu a análise retrospectiva, observacional, descritivoanalítica, cuja metodologia, resultados e conclusões são apresentadas em dois artigos científicos. O primeiro manuscrito descreve as características epidemiológicas, sócio-demográficas, clínicas e laboratoriais da amostra, buscando correlacionar principalmente a ocorrência de lesões bucais a outras alterações sistêmicas do paciente. O segundo artigo apresenta as associações entre os diversos fatores de risco (variáveis demográficas e clínico-laboratoriais, hábitos do paciente e uso ou não de TARVAT) com as distintas manifestações estomatológicas encontradas na amostra estudada.





**Epidemiological characteristics and HIV-related oral lesions observed in patients
from a southern Brazilian city**

Características epidemiológicas e das lesões bucais associadas ao HIV observadas em
pacientes de uma cidade sul brasileira

The manuscript entitled “*Epidemiological characteristics and HIV-related oral lesions observed in patients from a southern Brazilian city*”, was drafted in compliance with the instructions for submission to the Journal of Dental Science, and meets all the uniform requirements for publication.

**Authors**

Maria Noel Marzano Rodrigues Petruzzi¹, Karen Cherubini², Maria Antonia Zancanaro de Figueiredo²

Affiliations

¹ Student of the Postgraduate Program in Dentistry – Oral Medicine of Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

² Professor of Oral Medicine at Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

Correspondence Author

Maria Antonia Zancanaro de Figueiredo

Oral Medicine Unit – São Lucas Hospital

Av. Ipiranga, 6690 – Conjunto 231. Porto Alegre, RS. Brasil. CEP: 90610-000

Phone/Fax: + 55 51 3320.3254

E-mail: antonia.figueiredo@puers.br

Author Contributions

Maria Noel Marzano Rodrigues Petruzzi, Karen Cherubini and Maria Antonia Zancanaro de Figueiredo contributed to the conception and design of the study; the acquisition, analysis and interpretation of the data and the drafting and review of the article.

Conflict of Interest

The authors declare that they have no potential conflicts of interest.



Acknowledgments

The authors thank the teams of Medical Infectology Unit and Oral Medicine Unit at São Lucas Hospital, the Service of Dental Specialties at Nossa Senhora da Conceição Hospital, the Vila dos Comerciantes Health Center and the HIV Testing and Counseling Service at Partenon Sanatory, in particular, Dr. Ana Lúcia Didonet Moro, Dr. Willian Penafiel, Dr. Maurício Volkweis and Dr. Patrícia Forte.



Abstract

Purpose: To assess the epidemiological characteristics and associated oral lesions of HIV carriers in Porto Alegre, RS, Brazil. **Methods:** A retrospective survey was conducted to review the medical records of 534 patients treated at 5 health centers. Cross-tabulations, Chi-squared tests and logistical regression models were conveniently applied. **Results:** The sample consisted of 51.7% of male subjects, 65% were between 31 and 50 years of age, 61.6% were single and 35% unemployed. Exactly 58% of the subjects had been diagnosed with a clinical advanced stage of HIV disease and 78.1% presented rapid rates of HIV progression to AIDS. In total 31.9% of the patients were smokers, alcoholics or illicit drugs user. Overall 61% of the subjects used highly active antiretroviral therapy. Candidiasis was the most prevalent lesion in the oral cavity (50%), inclusively at the time of HIV-diagnosis (9.7%). Concurrently to the bucomaxilofacial manifestations 38.6% of the sample were carriers of systemic opportunistic infections. **Conclusion:** The high prevalence of concurrent diseases and the rapid progression to AIDS highlight the need for early diagnosis and access to treatment. Professionals must be made aware about the onset of HIV-related oral lesions that would be helpful to diagnose HIV or serve as indicators of a worsening clinical condition.

Key words: AIDS-Related Opportunistic Infections. Diagnosis, Oral. Epidemiology. Developing Countries.



Introduction

Since the beginning of the human immunodeficiency virus (HIV) disease/acquired immune deficiency syndrome (AIDS) epidemic, HIV-related oral lesions have been considered to be relevant clinical markers for diagnosis and prognosis of HIV/AIDS as they could irreversibly impair patients' health. Furthermore, due to the high morbidity indices associated with these oral pathologies, they remain a cause for hospitalization among Brazilians living with AIDS, even in the era of highly active antiretroviral therapy (HAART) (1,2,3).

The relationship among oral pathologies, especially oral candidiasis (OC) and hairy leukoplakia (HL), immunological impairment and viral burden has been clearly shown in many reports (4-9). Moreover, current literature has discussed a possible association between these manifestations and the occurrence of AIDS-defining diseases, such as pneumocystosis, tuberculosis and toxoplasmosis of the brain (5,10).

Epidemiological aspects of HIV/AIDS in different geographical areas are considered important for the identification of behavioral and co-infectious factors, as these variables are associated with the spread and widely diverse clinical course of the disease (11). Therefore, the main purpose of the present study was to describe the epidemiological, clinical and laboratory characteristics of HIV carriers with associated oral lesions and to assess the relationship of these affections and the occurrence of systemic AIDS-defining diseases, in a population from Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

Materials and methods

In the current study, we reviewed the medical/dental charts of 534 HIV-positive adult patients (≥ 15 years old), which had been hospitalized or were in ambulatory accompaniment for HIV disease or related illnesses. Carriers of HIV-related oral lesions were included in the study with convenience sampling.

The study methodology followed previously determined criteria for the study of the epidemiological characteristics of HIV-related oral lesions (11,12) and their relationship with AIDS-defining conditions (10) that have been used for clinical staging



(10). The patient's CD4⁺ counts and serum level of circulating HIV RNA were used to determine the degree of immunological impairment and viral status, respectively (13). Data collection included all the information from a maximum period of 6 months before and after the onset of oral lesions (4).

Oral lesions were classified into 3 groups based on the recommendations of the ECC on Oral Problems Related to HIV Infection (12). Pathologies with doubtful diagnoses, which could not be confirmed even after the completion of auxiliary exams, were not included in the current survey. Clinical examination had been conducted by experienced physicians or dentists in accordance with the predetermined conditions of each one of the 5 referral centers where this study was developed (Oral Medicine and Medical Infectology Unit at São Lucas Hospital at Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul, Service of Dental Specialties at Nossa Senhora da Conceição Hospital, Specialized Service for STD/AIDS at Vila dos Comerciários Health Center and HIV Testing and Counseling Service at Partenon Sanatorium).

Descriptive data were summarized based on conventional central tendency indexes; 95% confidence intervals (CI) were calculated for binomial distributions. Possible associations were analyzed with cross-tabulation, Chi-squared tests and a multivariate conditional logistic regression model adjusted for confounding factors. The results are shown as Odds Ratios (ORs) with 95% CI, and statistical significance was set at p value ≤ 0.05 . All analyses were performed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS®, Chicago, IL, USA) version 18.0 software program for Windows.

The research protocol was approved by the review board of each participating institution. The survey was conducted in accordance with the Principles of Helsinki Declaration and in agreement with the Resolution N° 196/1996 of the National Health Council of Brazil.

Results

The distribution of the demographic characteristics of the 534 patients included in this study are presented in Table 1. Precisely 45.5% of the study subjects were observed in the Infectology Unit at São Lucas Hospital, 30% were observed at the



Service of Dental Specialties at Nossa Senhora da Conceição Hospital, and the remaining 25.5% were observed at the other 3 referral centers. The patients observed at the 5 health services were not significantly different in gender ($p=0.328$), age ($p=0.069$), race ($p=0.295$), marital status ($p=0.099$) or occupation ($p=0.182$).

Table 1. The demographic characteristics of HIV-infected adults with HIV-associated oral lesions. Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil, 2011 (n*=534)

Sample Characteristics	f †	%
Gender		
Male	276	51.7
Female	258	48.3
Age group (years)		
≤ 30	63	11.8
31 – 50	347	65.0
51 – 70	117	21.9
>70	7	1.3
Mean age±SD‡ (years)		
42.9±11.0		
Race		
Caucasian	363	68.0
Non-Caucasian	171	32.0
Marital status		
Single	329	61.6
Married	129	24.2
Divorced	51	9.6
Widowed	25	4.7
Occupation		
Employed	309	57.9
Unemployed	187	35.0
Retired	38	7.1

*n, sample size; †f, frequency; ‡SD, standard deviation.

The entire sample came from different social strata in urban areas; 80% were from Porto Alegre, and 20% were from the metropolitan region. Among the employed patients, 171 (55.3%) worked in private companies, 56 (18.1%) were self-employed, and 22 (7.1%) were public sector employees. Fifty-three (17.2%) patients had declared themselves as housewives, and 7 (2.3%) patients were prostitutes. The unemployment index was higher among men in the present study ($p<0.001$). The patient's occupation was not found to be a contributing factor for the practice of harmful habits, such as smoking ($p=0.315$), alcohol consumption ($p=0.371$) and illicit drug use ($p=0.377$). In total, 164 individuals (30.7%) were smokers, 92 (17.2%) used illicit drugs, and 77 (14.4%) were alcoholics, of the complete sample 31.9% were current users of at least 1 of these substances.



The time elapsed between HIV diagnosis and the onset of AIDS was shorter than a year for 417 (78.1%) patients, whereas the time for disease progression was between 1 and 5 years for 67 (12.5%) subjects. Only a minority of the individuals (9.4%) showed disease progression indicative of AIDS after 5 years. The majority of the patients were diagnosed with 4th (58%) and 3rd (21%) clinical stages of HIV disease based on the World Health Organization criteria (13).

At the time of HIV diagnosis, from a total of 417 patients, 371 (89.1%) individuals were carriers of an AIDS-defining systemic disease. Tuberculosis (18.5%), oral and esophageal candidiasis (9.7%), toxoplasmosis of the brain (8.4%), pneumocystosis (7.5%) and pneumonia (6.9%) occurred frequently in this patient sample. A wide spectrum of viral, bacterial and fungal infections was described for the remaining 49% of the subjects presenting AIDS-defining conditions. Malignant neoplasms were also observed: Kaposi's sarcoma (KS), Non-Hodgkin lymphoma (NHL) and invasive cervical carcinoma were detected in 11 patients, 2 patients and 1 patient, respectively. Sexually transmitted diseases, such as syphilis, gonorrhea and genital warts, affected 22 (4.1%) individuals at the time of HIV diagnosis, concurrently, oral lesions were observed in 19.3% of the patient sample.

OC (50%) and HL (9.9%), both oral lesions that are strongly associated with HIV, were highly prevalent in the study sample. Table 2 shows the prevalence of commonly occurring oral tissue lesions in this survey. Many subjects (36.5%) did not show any systemic disease concurrent with HIV-related affections of the bucomaxilofacial complex. However, 38.6% were carriers of at least one systemic disease at the time of occurrence of the oral lesions. The numbers of patients who had 2, 3, 4 and 5 systemic illnesses concurrent with oral tissue pathologies were 77 (14.4%), 35 (6.5%), 13 (2.4%) and 8 (1.5%), respectively. Hepatitis-C (19.2%), tuberculosis (9.7%) and toxoplasmosis of the brain (5.9%) were the most prevalent diseases among the evaluated medical charts.

At the time of appearance of the oral lesions, 278 (52.1%) patients had been treated with antimicrobials (antibacterials and antivirals) and 214 (40.1%) had used antidepressants, vitamins, analgesics and antipyretics among other drugs. Topical and systemic antifungals had been prescribed for 172 (32.2%) subjects, corticosteroid



therapy for 55 (10.3%) and tuberculostatics for 41 (7.7%) patients. The majority of the subjects had used more than one medication simultaneously, including HAART (61%). The median of CD4⁺ counts and viral load (VL) levels of the subjects were 242 cells/mm³ (percentile 25=92.5 cells/mm³; percentile 75=439.2 cells/mm³) and 4191 copies/mm³ (percentile 25=51 copies/mm³; percentile 75=30112 copies/mm³).

Table 2. Prevalence of most commonly observed HIV oral lesions according to ECC classification. Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil, 2011 (n*=534)

Oral Lesions	f†	%
Group I		
Oral candidiasis	267	50.0
Hairy leukoplakia	53	9.9
Kaposi's sarcoma	12	2.2
Non-Hodgkin lymphoma	4	0.7
Group II		
Herpes simplex infection	45	8.4
Atypical oral ulceration	37	6.9
Group III		
Melanocytic pigmentation	26	4.9
Parotid gland enlargement	10	1.9
Others		
Lymphadenitis of the head and neck region	68	12.7

*n, sample size; †f, frequency.

The logistic regression models adjusted by confounding factors (gender, age, race, smoking, alcoholism, illicit drugs use, CD4⁺ counts, VL and HAART use) and used for the analysis of associations among the most prevalent oral lesions and systemic diseases, did not show any statistical significant relationship. Although, the occurrence of OC suggested an increased risk for the onset of pneumocystosis (OR=5.2; CI=0.9 to 30.0; $p=0.067$). In OC (OR=2.8; CI=1.6 to 5.2; $p=0.001$) and HL carriers (OR=2.6; CI=1.4 to 4.7; $p=0.002$), the use of illicit drugs appeared to be and additionally extrinsic factor that increased the risk for the occurrence of tuberculosis.

Discussion

The most recent epidemiological bulletin of AIDS and other sexually transmitted diseases (DST) of the Brazilian Health Ministry (14) revealed that Porto Alegre is the city with the highest incidence of AIDS known cases. The cities of Canoas, Alvorada and Cachoeirinha, which are also located in the metropolitan area, were ranked among



the 10 cities that presented the higher rates of incidence of the syndrome in Brazil. Different studies had demonstrated that the occurrence of HIV-associated oral lesions is common among HIV positive adults in this country (5-9). These clinical manifestations would severely impair patients' condition and lead to a higher demand of health assistance services (1-3).

To date, there are no reports with this design and sample size in the literature that address the epidemiological profile of HIV positive patient carriers of oral lesions from the city of Porto Alegre and metropolitan area. With the exception of a single study that previously assessed in a prospective manner, the occurrence of HIV-oral manifestations, in 42 patients concurrently infected by HIV and tuberculosis (15). We considered that this subject is of great relevance to health professionals, especially the dentists. Since they should be the first professionals to diagnose and treat these oral pathologies, they intend to contribute for early diagnosis of HIV infection and detection of the disease progression.

We only included the carriers of HIV/AIDS with concurrent medical/dental disease and perhaps due to this characteristic our study may have only yielded limited estimates. Although the data may not be representative of the entire HIV-positive population from Porto Alegre, they would certainly be of interest to dentists and other health professionals of this southern Brazilian region as the data were collected from 5 important referral centers involved in the management of HIV/AIDS and associated diseases.

A trend of feminization of HIV disease reported from over the world (13) was found in this study in which a 1.1:1 male to female ratio was observed. In our sample, women were carriers of 48.3% of all oral tissue pathologies. Our results corroborate the findings of a Rio de Janeiro-based study on patients with HIV-associated oral lesions that demonstrated that the number of HIV-positive women significantly increased during the period of investigation (1989 to 2004) (5). In addition, Da Silva *et al.* (6) and Volkweis *et al.* (15) reported slightly more women in their sample, respectively 52.6% and 54.8%. Most of observed patients were Caucasian and single, which are consistent with the epidemiological characteristics of AIDS in Brazil (14).



The mean age of the patients in this study was 42.9 (± 11) years, 65% of the subjects being between 31 and 50 years of age. Similar findings were reported by Noce *et al.* (9), who described that 77.7% of their patient sample was older than 30 years, and by other Brazilian authors such as Lourenço and Figueiredo (7) and Volkweis *et al.* (15) who stated a similar finding among patients affected by HIV-associated oral lesions, in São Paulo and Porto Alegre, respectively. Most HIV carriers are of a productive age, and the occurrence of these diseases frequently hinders their work activities. A lower socioeconomic status has been considered to be a predisposing factor for higher immune suppression and for the occurrence of oral lesions among HIV-positive subjects (8,9). Similarly, harmful habits reportedly occur with a higher frequency among socially vulnerable persons (16), thus putting them at risk of developing or acquiring other health disorders. In the present survey there was no statistical association between the occurrence of oral manifestations and unemployment.

It was not possible to identify a relationship between unemployment and abuse of noxious substances ($p=0.315$) among the patients in this study. However, we found an association between the use of illicit drugs and the occurrence of tuberculosis in carriers of OC (OR=2.8; CI=1.6 to 5.2; $p=0.001$) and HL (OR=2.6; CI=1.4 to 4.7; $p=0.002$). This result must be interpreted with constraints, since despite the use of crack cocaine was identified in many charts we were unable to estimate with exactitude the use of different types of drugs used and the frequency of utilization.

Previous reports have described the greater susceptibility of persistent users of crack cocaine of death from AIDS-related causes due to the greater occurrence of opportunistic infections (17). The hypothesis that the use of crack cocaine contributes for cessation of HAART and independently accelerates the rates of disease progression (18) has also been discussed in current literature. The respiratory damage caused by crack cocaine may predispose its users to tuberculosis infectivity (19), especially if there is some existing degree of immune injury. For reasons not known to the investigators, 100 patients in our study sample were noncompliant to the proposed antiretroviral treatment, which possibly contributed to the deterioration of their health.

Although nearly 60% of the study sample had access to HAART and the majority of the patients received proper medical care for prophylaxis and treatment of AIDS-related diseases, the prevalence of secondary systemic illnesses remained high.



As observed in other studies (1-3,5,10), opportunistic illnesses, such as tuberculosis, pneumocystosis and toxoplasmosis of the brain, were observed in our study sample. In accordance to this finding, Ferreira *et al.* (5) observed AIDS-opportunistic infections in 44.4% of their patients. The findings of our survey revealed that most of the 534 subjects presented an AIDS-defining pathology at the time of diagnosis and that approximately 60% were at the 4th WHO classification stage of the disease (13). These results thus strengthen the hypothesis that delayed medical identification of HIV leads to rapid disease progression and the development of AIDS.

The late diagnosis may reflect a low index of voluntary HIV-testing in the Brazilian population or it may represent the lack of patients' self-perception or health professionals' negligence of the early signs and symptoms of HIV, such as fever, weight loss, diarrhea, persistent lymphadenitis and OC (20). Thus, the delay between the time of HIV infection and its diagnosis postpones the entry of the affected individual into medical care and negatively correlates with the patient's health status (21).

Regardless of many patients presented concurrent systemic disease with oral lesions, no significant relationship was found between the appearance of OC and HL and the onset of the systemic diseases, which was in contrast to the findings of a previous report (10). Both OC and HL have been proposed as clinical indicators for the initiation of prophylactic co-trimoxazole therapy for pneumocystosis and toxoplasmosis (22). Although the risk of developing pneumocystosis was found to be 5-fold greater for patients with OC than for those without this fungal infection in our sample, this finding was not statistically significant (OR=5.2; CI=0.9 to 30.0; $p=0.067$), probably because of the sample size and the large number of adjustment factors.

It is noteworthy that OC was present in nearly 10% of the patients at the time of diagnosis and in 50% of the entire sample, which reaffirms the relevance of this lesion as a consistent sign for early detection of HIV infection and disease progression. Furthermore, despite the lack of statistical significance, the high risk of developing pneumocystosis concurrently with OC indicates that OC may serve as a useful clinical indicator of a worst prognosis. While it may not be justifiable to monitor HIV based on its clinical features alone if adequate laboratory facilities are available, it is worth deliberating whether OC is a reliable marker of a worsening systemic condition in patients in resource-constrained areas.



The frequency at which different clinical presentations of OC occurred had not been noted in the charts. Although we believe that the clinical characteristics are relevant, it is still a matter of debate as to whether pseudomembranous or erythematous OC can indicate disease progression, viral burden or HAART failure (5,7). Inclusive, a previous report from Porto Alegre would not found any statistical association between the onset of OC and immunosuppression or high viral load (15).

The frequency of HIV-associated oral lesions, as OC and HL, observed in this survey was consistent with the findings of other preliminary studies (5,7-9). Although we could not predict changes in the prevalence of oral lesions in our study sample due to the cross-sectional design of the study, we did find the prevalence of KS to be similar compared to data from epidemiological studies on oral lesions in the HAART era (5). Of the 12 KS cases observed in our sample, 6 (50%) patients had never been treated with antiretroviral therapy, 2 (16.7%) patients had stopped HAART and 4 (33.3%) patients were on HAART. Thus, it was not clear whether the prevalence of KS was a result of therapeutic failure, the duration of treatment or the kind of drugs used in the therapy. However, other studies have shown that KS, as well as HL, melanocytic pigmentation and parotid gland enlargement (PGE) were more persistent and had a slower response to HAART (23).

In the current survey, the occurrence of PGE was observed in 10 (1.9%) patients, who were treated with HAART. This disorder is not a commonly reported finding among AIDS patients but its occurrence has increased over time (5,9). The appearance of PGE was previously correlated with improved prognosis (24) and considered to be a sign of immune reconstitution syndrome (IRIS) in Brazilian patients under HAART (25). This lesion has been reported to cause xerostomia and taste disturbance, impairing patients' quality of life (5). Hence, although the effects of HAART on oral lesions are beginning to become known, longitudinal studies are necessary to confirm the value of PGE as a marker of better prognosis or as the onset of IRIS.

Of 534 patients, 103 (19.3%) presented oral manifestations at the time of HIV diagnosis, and 61% developed these manifestations during the course of HIV/AIDS, even while receiving HAART. This finding highlights the importance of oral examination as a routinely diagnostic resource for the early identification and monitoring of HIV infection. The importance of established diagnostic criteria is also



underscored so that most of these lesions can be diagnosed exclusively with the help of their clinical features and with a high degree of reliability (11,12).

The pattern of diagnosed affections is in accordance to the HIV-associated oral lesions previously described by ECC Clearinghouse (12). The transversal design of the study did not allow us to detect changes on the spectrum of these pathologies related to HAART use. Lymphadenitis of head and neck region is an alteration that it is not included in the groups of the HIV-associated oral lesions. Perhaps, the high prevalence of this manifestation among the sample suggests a modification of the clinical pattern of oral lesions related to HIV/AIDS in HAART era; however, this hypothesis would just be tested in a longitudinal study.

Conclusion

The epidemiological, clinical and laboratory features observed in this survey reinforce the need for regional strategies for the prevention, early diagnosis and treatment of HIV/AIDS and related comorbidities. Most patients in this study were diagnosed at an advanced stage of HIV disease. They presented low CD4⁺ counts, high viral loads and elevated prevalence of oral lesions and AIDS-defining diseases, even after beginning HAART. The high prevalence of HIV associated oral lesions identified in the patient sample, at the time of HIV diagnosis, should be halted. Dentists and other health professionals might be aware to the occurrence of these affections, since they would be auxiliary signs for the diagnosis of HIV or indicate the progression to AIDS.

References

1. Nobre V, Braga E, Rayes A, Serufo JC, Godoy P, Nunes N *et al.* Infecções oportunistas em pacientes com AIDS internados em um hospital universitário do sudeste do Brasil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2003;45(2):67-74
2. Sá MS, Sampaio J, Haguilar T, Ventin FO, Brites C. Clinical and laboratory profile of HIV-positive patients at the moment of diagnosis in Bahia, Brazil. *Braz J Infect Dis* 2007;11(4):395-8.



3. Ravetti CG, Pedroso ER. Study on the clinical and epidemiological characteristics of patients with human immunodeficiency virus at the walk-in service of the teaching hospital of the Federal University of Minas Gerais. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2009;42(2):114-8.
4. Ramírez-Amador V, Anaya-Saavedra G, Calva JJ, Clemades-Pérez-de-Corcho T, López-Martínez C *et al.* HIV-related oral lesions, demographic factors, clinical staging and anti-retroviral use. *Arch Med Res* 2006;37(5):646-54.
5. Ferreira S, Noce C, Júnior AS, Gonçalves L, Torres S, Meeks V *et al.* Prevalence of oral manifestations of HIV infection in Rio de Janeiro, Brazil from 1988 to 2004. *AIDS Patient Care STDS* 2007;21(10):724-31.
6. Da Silva CA, Dourado I, Dahia SR, Harzheim E, Rutherford GW. Oral manifestations of HIV infection in patients receiving highly active antiretroviral therapy (HAART) in Bahia, Brazil. *J Public Health Dent* 2008;68(3):178-81.
7. Lourenço AG, Figueiredo LT. Oral lesions in HIV infected individuals from Ribeirão Preto, Brazil. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008 [cited 2011 dec 01];13:E281-6. Available at: <http://www.medicinaoral.com/medoralfree01/v13i5/medoralv13i5p281.pdf>
8. Gasparin AB, Ferreira FV, Danesi CC, Mendoza-Sassi RA, Silveira J, Martinez AM *et al.* Prevalence of oral lesions in persons with HIV and associated factors in a southern Brazilian city. *Cad Saude Publica* 2009;25(6):1307-15.
9. Noce CW, Ferreira SM, Silva Júnior A, Dias EP. Association between socioeconomic status and HIV-associated oral lesions in Rio de Janeiro from 1997 to 2004. *Braz Oral Res* 2009;23(2):149-54.
10. Nittayananta W, Chanowanna N, Winn T, Silpapojakul K, Rodklai A, Jaruratanasirikul S *et al.* Co-existence between oral lesions and opportunistic systemic diseases among HIV-infected subjects in Thailand. *J Oral Pathol Med* 2002;31(3):163-8.



11. Melnik SL, Nowjack-Raimer R, Kleinman DV, Swango PA. A guide for epidemiological studies of oral manifestations of HIV infection. Geneva: WHO; 1993 [cited 2011 dec 01]. Available at: <http://whqlibdoc.who.int/publications/1993/9241544538.pdf>
12. Classification and diagnosis criteria for oral lesion in HIV infection. European Community Clearinghouse on Oral Problems Related to HIV Infection and WHO Collaborating Center on Oral Manifestations of The Immunodeficiency Virus. *J Oral Pathol Med* 1993;22(7):289-91.
13. World Health Organization. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations for a public health approach. Geneva: WHO; 2010 [cited 2011 dec 01]. Revision. Available at: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/artadultguidelines.pdf>
14. Brasil. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis/AIDS. *Bol Epidemiol DST/AIDS* 2011[cited 2011 dec 10];8(1):1-26. Available at: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2011/50652/vers_o_preliminar_69324.pdf
15. Volkweis MR, da Rocha R, Leonardo LNL, Wagner JCB. Lesões bucais manifestadas em pacientes aidséticos e tuberculosos, relacionadas com a contagem celular CD4⁺/CD8⁺. *PGR-Pos-Grad Rev Fac Odontol Sao Jose dos Campos* 2001;4(3):74-8.
16. Rossi D, Radulich G, Muzzio E, Naveira J, Sosa-Estani S, Rey J *et al*. Multiple infections and associated risk factors among non-injecting cocaine users in Argentina. *Cad Saude Publica* 2008;24(5):965-74.
17. Cook JA, Burke-Miller JK, Cohen MH, Cook RL, Vlahov D, Wilson TE *et al*. Crack cocaine, disease progression, and mortality in a multicenter cohort of HIV-1 positive women. *AIDS* 2008;22(11):1355-63.
18. Baum MK, Rafie C, Lai S, Sales S, Page B, Campa A. Crack-cocaine use accelerates HIV disease progression in a cohort of HIV-positive drug users. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;50(1):93-9.



19. Story A, Bothamley G, Hayward A. Crack cocaine and infectious tuberculosis. *Emerg Infect Dis* 2008;14(9):1466-9.
20. Agbelusi GA, Adeola HA, Ameh PO. Knowledge and Attitude of PLWHA concerning oral lesions of HIV/AIDS among patients of PEPFAR clinic in Lagos University Teaching Hospital (LUTH) Lagos, Nigeria. *Niger Postgrad Med J* 2011;18(2):120-5.
21. Tripathi A, Gardner LI, Ogbuanu I, Youmans E, Stephens T, Gibson JJ *et al.* Predictors of time to enter medical care after a new HIV diagnosis: a statewide population-based study. *AIDS Care* 2011;23(11):1366-73.
22. Jensen TO, Tam VV, Mai NT, Ut do Q, Dat DD, Lien NT, *et al.* Oral and constitutional manifestations of HIV-infected hospital patients in Northern Vietnam. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2005;36(6):1459-68.
23. Taiwo OO, Hassan Z. The impact of Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) on the clinical features of HIV - related oral lesions in Nigeria. *AIDS Res Ther* 2010 [cited 2011 Dec 01]7:19. Available at: <http://www.aidstherapy.com/content/7/1/9>.
24. Greenspan D, Canchola A, MacPhail LA, Cheikh B, Greenspan JS. Effect of highly active antiretroviral therapy on frequency of oral warts. *Lancet* 2001;357(9266):1411-2.
25. Ortega KL, Ceballos-Salobreña A, Gaitan Cepeda LA. Oral manifestations after immune reconstitution in HIV patients on HAART. *Int J STD AIDS* 2008;19(5):305-8.





**Assessment of risk factors for the occurrence of oral lesions in HIV-positive adults
from Porto Alegre, Brazil**

Avaliação de fatores de risco associados à ocorrência de lesões bucais em adultos HIV
positivos de Porto Alegre, Brasil

The manuscript entitled “*Assessment of risk factors for the occurrence of oral lesions in HIV-positive adults from Porto Alegre, Brazil*”, was drafted in compliance with the instructions for original articles’ submission to Reports in Public Health, and meets all the uniform requirements for publication.



Authors

Maria Noel Marzano Rodrigues Petruzzi¹, Karen Cherubini², Maria Antonia Zancanaro de Figueiredo²

Affiliations

¹ Student of the Postgraduate Program in Dentistry – Oral Medicine of Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

² Oral Medicine Unit of São Lucas Hospital at Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

Author Contributions

Maria Noel Marzano Rodrigues Petruzzi contributed to the conception and design of the study; the acquisition, analysis and interpretation of the data and the drafting and review of the article. Karen Cherubini and Maria Antonia Zancanaro de Figueiredo contributed to the conception and design of the study; interpretation of the data and the drafting and review of the article.

Funding Sources

The authors state that the study was performed without institutional or private funding.

Conflict of Interest

The authors declare that they have no potential conflicts of interest.

Acknowledgments

The authors thank the Medical Infectology Unit and Oral Medicine Unit at São Lucas Hospital, the Service of Dental Specialties at Nossa Senhora da Conceição Hospital, the Vila dos Comerciantes Health Center and the HIV Testing and Counseling Service at Partenon Sanatory and their respective coordinators, Dr. Gabriel Narvaez, Dr. Eliane Borba, Dr. Juvenal Panesso and Nurse Antônio Tolla.



Abstract

We evaluated the risk factors for the occurrence of oral lesions in HIV-positive adults. A cross-sectional study was conducted that included 534 patients with oral lesions and these patients either received or did not receive highly active antiretroviral therapy (HAART). The patients' medical records were reviewed, and the data were collected at 5 referral centers for the management of HIV disease and their associated comorbidities in Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil. Immunologic impairment ($p < 0.001$), alcohol consumption ($p = 0.011$) and female gender ($p = 0.031$) were the predisposing factors for oral candidiasis (OC). The occurrence of hairy leukoplakia (HL) was independently associated with CD4⁺ counts below 500 cells/mm³, ($p = 0.029$) a viral load above 5000 copies/mm³ ($p = 0.003$) and smoking ($p = 0.005$). In this sample the oral lesions strongly associated with HIV – OC and HL – demonstrated to be correlated with different intrinsic and extrinsic predisposing factors. The results suggests that the onset of these manifestations should not be underestimated since they may be associated with immunologic impairment and viral burden, becoming of great clinical value, especially in areas with limited resources.

Key words: AIDS-Related Opportunistic Infections. Oral Diagnosis. Antiretroviral Therapy, Highly Active. CD-4 Positive Lymphocytes. Viral Load.



Introduction

HIV is an infection with unique features, and it differs from most other diseases known in man¹. This retrovirus causes the infected host to become susceptible to a diverse spectrum of life-threatening secondary infections, malignant neoplasms and other disorders². The development of oral tissue lesions during the progression of the disease is a frequent clinical finding that requires prompt diagnosis and treatment to reduce associated morbidity and mortality³.

An intensive search has been initiated to identify clinical markers that can be used to evaluate disease progression because access to serological CD4⁺ and viral load (VL) monitoring in resource-constrained settings is limited. In these areas, oral manifestations have been considered to be of the utmost importance⁴. Therefore, although constraints exist, the appearance of oral lesions that are strongly associated with HIV infection has been associated with a continued reduction of CD4⁺ counts, which is followed by a severe increase of VL⁵. Inclusive, in patients who are treated with antiretroviral therapy these pathologies could be considered to be of important prognostic value for the prediction of therapy failure⁶.

Although they are scarce, most of the studies that have been conducted in Brazil on this topic have suggested a correlative trend between these clinical and laboratory findings. However, variations may be expected due to the extensive geographical dimensions of the country, heterogeneous population and the dynamic spread of HIV infection.

The aim of this study was to investigate the relationship between HIV-associated oral lesions and risk factors for the occurrence of these manifestations and to assess the potential use of these pathologies as clinical markers of the immunologic and virologic statuses of HIV-positive adults from a southern Brazilian city.

Materials and methods

In this cross-sectional survey, we retrospectively collected data from the medical charts of 534 HIV-positive adults (≥ 15 years old). The data were sampled from patients who received medical/dental care at 5 referral centers in Porto Alegre, Rio Grande do



Sul, Brazil (Oral Medicine and Medical Infectology Unit at São Lucas Hospital, Service of Dental Specialties at Nossa Senhora da Conceição Hospital, Vila dos Comerciantes Health Center and HIV Testing and Counseling Service at Partenon Sanatory). A convenience sampling method was applied, and the records of subjects who were medical/dental treated were considered. The inclusion criteria were an HIV-positive exam that was confirmed independently in 2 enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) tests or western blot and the occurrence of any oral lesions at the time of the HIV diagnosis or during the course of the disease progression. In addition, the available CD4⁺ cell count and HIV-RNA levels, which have been monitored routinely as a part of the medical management of HIV-positive individuals in Brazil since 1997⁷, were obtained from records.

The survey methodology was based on a guide for the epidemiological study of oral lesions associated with HIV infection⁸. Using a standardised form, demographic (age, gender, race, marital status and occupation), clinical (HIV-related- oral lesions, antiretroviral therapy use, and the consumption of tobacco, alcohol and illicit drugs) and laboratory (quantitative CD4⁺ cell count and VL) data were recorded. The included patients were first examined as a part of their routine medical management of HIV or other related illnesses. Oral lesions were classified according to the criteria of ECC on Oral Problems Related to HIV Infection⁹, and only definitively diagnosed pathologies were included. The considered data were those that were determined to occur closest to the date of the oral lesion appearance with a maximum range of 6 months before and after lesion appearance^{10,11}.

The data analyses were performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS®, Chicago, IL, USA) version 18.0 software program for Windows. Categorical variables were described by counts and percentages with a 95% confidence interval (CI) and binomial distribution. Quantitative variables with symmetrical distribution were described using mean and standard deviation, and the variables with asymmetrical distributions were described using median and percentiles. Comparisons were analysed using cross-tabulation, the Chi-square test and a multivariable logistic regression model that was adjusted for confounding factors. A *p* value ≤ 0.05 was determined to be statistically significant.



The study was conducted in compliance with the principles of the Helsinki Declaration¹² and in agreement with the Brazilian-specific normative for research involving human subjects¹³. It was also approved by the institutional review board of each participating institution.

Results

From a total of 534 medical records that were reviewed, 276 (51.7%) of the patients were men, which resulted in a 1.1:1 male-to-female ratio. The mean age was 42.9 (± 11) years, 68% of the subjects were Caucasian, 61.5% were single and 35% did not have any job connections.

Most of the oral lesions were diagnosed at a routine consultation, while 31.5% were observed during a hospitalisation period. The prevalence of oral lesions with respect to the CD4⁺ counts and VL levels is presented in Table 1.

Table 1. The prevalence of oral lesions with respect to CD4⁺ and VL ranges. Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil, 2011 (n=534)

Lesions	CD4 ⁺ (cells/mm ³)						Viral Load (copies/mm ³)							
	<350 (n=351)		350-500 (n=82)		>500 (n=101)		≤50 (n=158)		51-5000 (n=118)		5001-20000 (n=92)		>20000 (n=166)	
	<i>f</i>	%	<i>F</i>	%	<i>f</i>	%	<i>f</i>	%	<i>f</i>	%	<i>f</i>	%	<i>f</i>	%
OC	207	59.0	37	45.1	23	22.8	48	30.4	62	52.5	57	62.0	100	60.2
HL	42	12.0	10	12.2	1	1.0	5	3.2	8	6.8	22	23.9	18	10.8
KS	10	2.8	2	2.4	0	0.0	3	1.9	2	1.7	1	1.1	6	3.6
HSI	24	6.8	3	3.7	18	17.8	15	9.5	12	10.2	6	6.5	12	7.2
AOU	21	6.0	9	11.0	7	6.9	13	8.2	10	8.5	6	6.5	8	4.8
MP	10	2.8	4	4.9	12	11.9	14	8.9	7	5.9	2	2.2	3	1.8
LYM	45	12.8	14	17.1	9	8.9	22	13.9	12	10.2	10	10.9	24	14.5

n, sample size; OC, oral candidiasis (all types); HL, hairy leukoplakia; KS, Kaposi's sarcoma; HSI, herpes simplex infection; AOU, atypical oral ulceration; MP, melanocytic pigmentation; LYM, lymphadenitis; *f*, frequency.

The use of highly active antiretroviral therapy (HAART) was mentioned in the medical records of 326 (61%) patients; of those, 226 (69.3%) were in compliance with the treatment at the time of oral lesion occurrence. Poor adherence to the HAART was described in 100 (30.7%) of the patients' records. The majority of individuals who received treatment were treated with a two NRTI (nucleoside reverse transcriptase inhibitor) plus an NNRTI (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor) regimen. However, 208 (39%) patients did not previously use antiretroviral drugs. Tables 2 and 3



show the independent associations between the CD4⁺ counts, the VL levels and HAART use and OC and HL.

Table 2. Logistic regression model for oral candidiasis. Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil, 2011 (n=534).

Variables	Multivariate Analysis		
	OR	95% CI	p
CD4⁺			
> 500 cells/mm ³ (reference)	1		
350 to 500 cells/mm ³	2.47	1.26 to 4.84	0.009
< 350 cells/mm ³	3.82	2.16 to 6.77	<0.001
VL			
≤50 copies/mm ³ (reference)	1		
51-5000 copies/mm ³	1.63	0.88 to 3.03	0.124
5001-20000 copies/mm ³	1.99	0.90 to 4.37	0.089
>20000 copies/mm ³	1.53	0.70 to 3.36	0.290
HAART			
Compliant (reference)	1		
Noncompliant	1.74	0.86 to 3.50	0.124
Not prescribed	1.70	0.90 to 3.20	0.103

n, sample size; OR, Odds ratio obtained in a logistic regression model including the following terms: age, gender (male), race (Caucasian), smoking habit, alcohol consumption, illicit drug use; CI, Confidence interval; $p \leq 0.05$: statistical significance.

Table 3. Logistic regression model for hairy leukoplakia. Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil, 2011 (n=534).

Variables	Multivariate Analysis		
	OR	95% CI	p
CD4⁺			
> 500 cells/mm ³ (reference)	1		
350 to 500 cells/mm ³	10.57	1.27 to 87.92	0.029
< 350 cells/mm ³	8.48	1.10 to 65.54	0.040
VL			
≤50 copies/mm ³ (reference)	1		
51-5000 copies/mm ³	1.97	0.56 to 6.99	0.293
5001-20000 copies/mm ³	8.02	2.04 to 31.52	0.003
>20000 copies/mm ³	3.29	0.78 to 13.93	0.105
HAART			
Compliant (reference)	1		
Noncompliant	0.58	0.19 to 1.83	0.353
Not prescribed	1.05	0.38 to 2.87	0.928

n, sample size; OR, Odds ratio obtained in a logistic regression model including the following terms: age, gender (male), race (Caucasian), smoking habit, alcohol consumption, illicit drug use; CI, Confidence interval; $p \leq 0.05$: statistical significance.

The results of the multivariable logistic regression did not reveal any associations between the occurrence of KS and immunologic impairment (CD4⁺ 350 to 500 cells/mm³: $p=0.996$; CD4⁺ < 350 cells/mm³: $p=0.996$) or the spread of HIV infection (VL 51 to 5000 copies/mm³: $p=0.564$; VL 5001 to 20000 copies/mm³: $p=0.231$; VL >20000 copies/mm³: $p=0.582$).

The patients who had never received antiretroviral drugs had a 2-fold greater risk of developing this malignant neoplasm than treated subjects; however, this result was not statistically significant (OR=2.02; CI=0.15 to 27.33; $p=0.595$). KS was also



associated with gender, and men were almost 12-fold more likely than women to have this outcome (OR=11.65; CI=1.37 to 99.19; $p=0.025$). The occurrence of lymphadenitis of the head and neck region presented a tendency of association to high viral load levels in our sample, however it was not statistically significant (VL >20000 copies/mm³: OR=3.01; CI=0.98 to 9.29; $p=0.054$).

A higher degree of immune suppression was not demonstrated to be a risk factor for oral HSI occurrence. Patients with CD4⁺ counts above 500 cells/mm³ were more susceptible to this opportunistic infection than those with mild (CD4⁺ 350 to 500 cells/mm³: OR=0.15; CI=0.04 to 0.57; $p=0.005$) and severe immunologic impairment (CD4⁺ <350 cells/mm³: OR=0.31; CI=0.15 to 0.67; $p=0.003$). The logistic regression model did not indicate any associations between the aforementioned risk factors and the clinical manifestation of AOU. However, Caucasian subjects were the most likely to develop this type of lesion (OR=2.39; CI=1.00 to 5.69; $p=0.049$). Moreover, it could be stated that oral mucosal MP may have occurred more frequently in patients with CD4⁺ counts above 500 cells/mm³ than among those with cell counts below 350 per mm³ (OR=0.29; CI=0.10 to 0.91; $p=0.033$). MP was also independently associated with race; it was more common among non-Caucasian subjects (OR=0.14; CI=0.05 to 0.37; $p<0.001$).

Women were more susceptible to OC than men (OR=0.66; CI=0.45 to 0.96; $p=0.031$), and OC was also associated with chronic alcohol consumption (OR=2.38; CI=1.22 to 4.67; $p=0.011$). HL (OR=2.85; CI=1.38 to 5.88; $p=0.005$) and MP (OR=3.19; CI=1.19 to 8.58; $p=0.021$) were strongly associated with tobacco use. The occurrence of HSI was independently and inversely associated with smoking habit (OR=0.37; CI=0.14 to 0.96; $p=0.041$). Furthermore, no association was observed between the different oral lesions and the proposed risk factors (data not shown).

Discussion

This study highlighted the correlation between oral lesions and associated risk factors in a HIV-positive population from a southern Brazilian city. The authors are not aware of any previous studies with the same scope that were conducted in this city, which has the greatest incidence of AIDS in Brazil (99.8:100000 inhabitants)¹⁴.



Exceptionally, a previous report assessed the relationship between oral lesions and immunologic impairment in 42 HIV/tuberculosis inpatients from Porto Alegre¹⁵.

The data indicate that even among the treated patients, OC and HL were the most commonly observed opportunistic infections in the sample. These pathologies have been associated with HIV since the beginning of the epidemic, but after the initiation of HAART use, their incidences have decreased^{16,17}. However, as demonstrated in the present survey and in other reports from Brazil^{4,18-23} and various developing countries^{2,5,24-27}, these opportunistic infections still frequently occur among HIV carriers, even in the HAART era²⁸.

The present study did not find that OC and HL were inversely and significantly associated with HAART use; this result is in contrast with other studies, which effectively associated this variable with a decrease in oral lesion occurrence^{5,16,29-31}. This may be related to the short period of antiretroviral drug use⁵, poor access to treatment, a higher resistance pattern of both pathologies to the different HAART regimens¹⁶ or therapy failure, either due to ineffectiveness or inadequate compliance²⁸.

Most patients who received HAART were treated with a drug combination that contained an NNRTI. Protease inhibitors (PIs) have been previously described to have a higher level of anti-candida-secreted aspartyl proteinases (SAPs) than NNRTIs³². This finding may also be related to our results because SAPs are important virulence factors for *Candida albicans*. However, this issue is still controversial; Aquino-García *et al.*³³ observed a lower prevalence of oral lesions in patients undergoing HAART (including Efavirenz) than patients who were treated with a Saquinavir/Ritonavir regimen.

Furthermore, patient habits, such as smoking and alcoholism, may be considered as co-promoters of OC and HL^{11,20,24,26,28,34-37}. In this sample, the chronic consumption of alcoholic drinks was considered to be a risk factor for OC occurrence (OR=2.38; CI=1.22 to 4.67; $p=0.011$), and the patients who smoked had the highest risk of developing HL (OR=2.85; CI=1.38 to 5.88; $p=0.005$), which was independent of their CD4⁺ counts and VL levels.

It was proposed by Anteyi *et al.*³⁴ and Ferreira *et al.*¹⁹ that smoking may lead to the hyperkeratosis of oral mucosae, is believed to play a protective role against the occurrence of ulcerated lesions and linear gingival erythema in HIV-positive subjects.



In our sample, the subjects who smoked had a smaller risk of developing HSI lesions than non-smokers (OR=0.37; CI=0.14 to 0.96; $p=0.041$). In addition, because tobacco consumption has been suggested to be a factor that is associated with poor oral hygiene and diet, these associations should be considered to be possible causes of HL development³⁸. Differences in tobacco products and/or host factors may be responsible for the aforementioned findings regarding HL and oral lesions by HSI²⁶.

It has been proposed that *C. albicans* oxidises salivary ethanol, which leads to a high level of acetaldehyde production. Acetaldehyde is known to affect the oral mucosa by augmenting its permeability and by its mutagenic actions. Additionally, glucose concentrations of 18 g/dL, which are easily obtained from drinks, increase biofilm formation and *Candida* adhesion, which facilitates OC occurrence³⁹. This phenomenon especially occurs on the surface of atrophic epithelia that are poor in extracellular lipids due to alcohol use³⁶.

We did not identify a specific explanation for the association between female gender and OC occurrence. However, Lourenço and Figueiredo²¹, who also evaluated Brazilian patients, described the same finding and suggested that the occurrence of OC may be gender-related. The relationship between feminine sexual hormones and oral flora remains unclear. Perhaps, down-regulated levels of oestrogen would predispose the oral mucosae to *Candida* colonization. It was observed that this hormone acted as a protection factor for vaginal candidiasis⁴⁰, possibly in lower levels of oestrogen both tissues remain more susceptible to fungal infections.

In the sample of the current study, KS occurred preferentially in men. Ramírez-Amador *et al.*¹⁰ observed a correlation between male KS occurrence and a large number of sexual partners and specific sexual practices; the trend was especially observed among homosexual men. However, these variables were not assessed in the current survey.

Among the subjects with a severe degree of immunologic impairment ($CD4^+ < 350$ cells/mm³), the likelihood ratio of developing OC increased nearly 4-fold (OR=3.82; CI=2.16 to 6.77; $p < 0.001$) if compared with the risk of those patients that presented a marginal immune suppression ($CD4^+ > 500$ cells/mm³). A mild immunologic impairment ($CD4^+ 350$ to 500 cells/mm³) was sufficient to increase the risk of developing HL nearly 11-fold (OR=10.57; CI=1.27 to 87.92; $p=0.029$). The logistic



regression model demonstrated that immunologic deficiency could be considered to be an independently associated risk factor for the onset of these lesions, and similar statistics from Brazil corroborate this hypothesis^{4,19-23}. With respect to the relationship between immunologic deficiency and lesion onset, our study is also in accordance with literature from developed^{28,37,41-43} and developing regions^{5,25,26,44}; these studies clearly demonstrated that decreases in CD4⁺ cell counts that are caused by disease progression impair the immune system and render it unable to combat opportunistic infections³⁴. However, the previous study developed in Porto Alegre¹⁵, did not report a similar finding. Probably the absence of statistical relationship between OC and low CD4⁺ levels was due to the size of the evaluated sample.

In our study, the risk of developing MP (OR=3.41; CI=1.10 to 10.53; $p=0.033$) was increased in patients with marginal immune impairment. It is noteworthy that patients who demonstrated risk factors for MP, such as habits, race and drug use, were not excluded because the exclusive evaluation of this type of lesion was not the main scope of this study. In this sample, the likelihood of developing MP increased 3-fold for each cigarette that was smoked (OR=3.07; CI=1.19 to 8.00; $p=0.021$). In addition, non-Caucasian individuals had an increased risk of developing this lesion when compared to Caucasian individuals (OR=0.15; CI=0.06 to 0.39; $p<0.001$). Azidothymidine (AZT) is a drug that may cause mucosal dyschromia. This type of NRTI was widely used among the participants, especially in combination with another NRTI and an NNTRI or PI drug. A statistical relationship between this extrinsic factor and the occurrence of MP could not be established. However, this association has been previously demonstrated by Sharma *et al.*³⁶ and Umadevi *et al.*⁴⁵. Addison's disease, Peutz-Jeghers syndrome and Laugier-Hunziker syndrome were not mentioned in the medical history of any patient.

It is important to consider that 65 (19.2%) subjects were co-infected with HIV/HCV, and most of these patients were being treated with a combination of pegylated interferon and ribavirin. These drugs may lead to an up-regulation of α -melanocyte hormone receptors, which causes the overproduction of melanin. This process is believed to be capable of inducing mucosal MP, and it has been described in the current literature⁴⁶⁻⁴⁸. In addition, a deregulated release of interleukins (IL-1 and IL-6) and tumour necrosis factor alpha (TNF- α) in HIV disease may induce the exacerbated secretion of α -melanocytic stimulation hormone from the anterior pituitary. This



secretion may result in the overexpression of α -melanocyte receptors, and it may eventually lead to the clinical manifestation of MP^{49,50}. The value of this lesion as a clinical marker of the functional status of the immune system is still unclear, and a better understanding of this phenomenon warrants further study.

With regard to circulating HIV-RNA levels, HL was directly influenced by the progression of the infection in this sample. A VL level between 5001 to 20000 copies/mm³ was independently associated with an augmented risk of developing HL (OR=8.02; CI=2.04 to 31.52; $p=0.003$). A longitudinal prospective study from Mexico, which provided the first follow-up evaluation to the association of OC and HL with CD4⁺ counts and VL levels, revealed that the occurrence of these pathologies is preceded by a sustained reduction of lymphocyte counts and an abrupt viral burden⁵.

The nature of the association between oral lesions and VL levels is not completely understood. Therefore, it has been assumed that if an increase in the prevalence of lesions and VL represents disease progression, it is possible that oral manifestations of HIV will reflect circulating HIV-RNA levels¹. It has been observed that individuals with high VL levels may demonstrate a complete depletion of mucosal Langerhans cells, and this localized cytopathic effect causes the impairment of mucosal immunologic protection. This cellular event has been associated with fungal and viral colonisation events (especially Epstein-Barr) in HIV-positive patients⁵¹. It has also been estimated that the salivary levels of HIV-RNA may be higher than the plasma levels if they are enhanced by local inflammatory conditions, which leads to the increased prevalence of oral manifestations⁵².

In our sample, OC was exclusively associated with immunologic impairment; this is in contrast to the findings of Lourenço *et al.*¹⁷ that described a negative statistically significant association between the use of HAART and the presence of OC. Although it was not statistically significant, the prognostic role of VL in OC could not be conclusively excluded. Of the 267 patients who developed OC, 100 presented circulating HIV-RNA levels that were higher than 20000 copies/mm³. In addition, a VL range of 5001 to 20000 copies/mm³ yielded an extensive confidence interval (0.90 to 4.37) for VL despite the sample size and elevated number of adjustment factors. In this survey, we acquired data from medical charts, and the laboratory index that we considered included 6-month intervals before and after the appearance of oral lesions. It



is possible that elevations in VL levels and decreases in CD4⁺ cell count were not temporally coincident¹¹. However, in contrast to CD4⁺ counts, VL levels appear to be the best predictor of long-term clinical outcome^{1,5,11}. The occurrence of lymphadenitis of the head and neck region presented a trend of association to high viral load levels in our sample (VL >20000 copies/mm³: OR=3.01; CI=0.98 to 9.29; *p*=0.054). However, the result was not statistically significant this manifestation should be regarded as a clinical marker with potential for indicates disease progression.

Longitudinal studies are needed to explore the dynamics of the relationship between the VL levels and CD4⁺ counts preceding the onset of HIV-related oral lesions, especially OC and HL, such as the ability of these pathologies to predict changes in these laboratory indices. These results will emphasise the potential use of oral opportunistic infections as early clinical markers of disease progression and HAART failure. This validation is of great importance in countries with limited resources, and currently, there are limited data available from the developing world.

The results suggest that HL may be regarded as a reliable clinical marker of the combined measurements of VL levels and CD4⁺ counts, and OC may reliably reflect the degree of immunologic impairment in the sample of the current study. Despite the associations that were found in the present survey, we were unable to propose the use of clinical manifestations as surrogate markers for monitoring HIV infection. However, our results underscore the importance of oral lesions that are strongly associated with HIV and may alert the clinician to immune deterioration and disease progression. These results highlight the necessity of improved prevention, early diagnosis and the management of these pathologies.

References

1. Birnbaum W, Hodgson TA, Reichart PA, Sherson W, Nittayannanta SW, Axell TE. Prognostic significance of HIV associated oral lesions and their relation to therapy. *Oral Dis.* 2002;8 Suppl 2:110-4.
2. Adurogbangba MI, Aderinokun GA, Odaibo GN, Olaleye OD, Lawoyin TO. Oro-facial lesions and CD4 counts associated with HIV/AIDS in an adult population in Oyo State, Nigeria. *Oral Dis.* 2004;10:319-26.



3. Adedigba MA, Ogunbodede EO, Jeboda SO, Naidoo S. Patterns of oral manifestation of HIV/AIDS among 225 Nigerian patients. *Oral Dis.* 2008;14:341-6.
4. Da Silva CA, Dourado I, Dahia SR, Harzheim E, Rutherford GW. Oral manifestations of HIV infection in patients receiving highly active antiretroviral therapy (HAART) in Bahia, Brazil. *J Public Health Dent.* 2008;68:178-81.
5. Ramírez-Amador V, Ponce-De-León S, Sierra-Madero J, Soto-Ramírez L, Esquivel-Pedraza L, Anaya-Saavedra G. Synchronous kinetics of CD4+ lymphocytes and viral load before the onset of oral candidosis and hairy leukoplakia in a cohort of Mexican HIV-infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2005;21:981-90.
6. Miziara ID, Weber R. Oral lesions as predictors of highly active antiretroviral therapy failure in Brazilian HIV-infected children. *J Oral Pathol Med.* 2008;37:99-106.
7. Brasil. Lei n. 9313/96 de 13 de novembro de 1996. Dispõe sobre a distribuição gratuita de medicamentos aos portadores do HIV e doentes de AIDS. *Diário Oficial da União* 14 nov. 1996.
8. Melnick SL, Nowjack-Raymer R, Kleinman DV, Swango, PA. A Guide for epidemiological studies of oral manifestations of HIV infection. Geneva: World Health Organization; 1993.
9. Classification and diagnostic criteria for oral lesions in HIV infection. European Community Clearinghouse on Oral Problems Related to HIV Infection and WHO Collaborating Centre on Oral Manifestations of the Immunodeficiency Virus. *J Oral Pathol Med.* 1993;22:289-91.
10. Ramírez-Amador V, Anaya-Saavedra G, Calva JJ, Clemades-Pérez-de-Corcho T, López-Martínez C, González-Ramírez I, *et al.* HIV-related oral lesions,



- demographic factors, clinical staging and anti-retroviral use. *Arch Med Res.* 2006;37:646-54.
11. Carpio E, López V, Fardales V, Benítez I. Oral manifestations of HIV infection in adult patients from the province of Sancti Spiritus, Cuba. *J Oral Pathol Med.* 2009;38:126-31.
 12. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. 59th WMA General Assembly. Seoul; Oct. 2008.
 13. Brasil. Ministério da Saúde. Resolução 196 de 10 de outubro de 1996 do Conselho Nacional de Saúde que dispõe sobre as diretrizes para todo e qualquer tipo de pesquisa envolvendo seres humanos no Brasil. *Diário Oficial da União* 10 out. 1996.
 14. Brasil. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis/AIDS. *Bol Epidemiol. DST/AIDS* 2010. 2010;7:3-21.
 15. Volkweis MR, da Rocha R, Leonardo LN, Wagner JC. Lesões bucais manifestadas em pacientes aids e tuberculosos, relacionados com a contagem celular CD4⁺/CD8⁺. *PGR-Pos-Grad Rev Fac Odontol São José dos Campos* 2001;4(3):74-8.
 16. Ortega KL, Vale DA, Magalhães MH. Impact of PI and NNRTI HAART-based therapy on oral lesions of Brazilian HIV-infected patients. *J Oral Pathol Med.* 2009;38:489-94.
 17. Lourenço AG, Motta AC, Figueiredo LT, Machado AA, Komesu MC. Oral lesions associated with HIV infection before and during the antiretroviral therapy era in Ribeirão Preto, Brazil. *J Oral Sci.* 2011;53:379-85.



18. Aleixo RQ, Scherma AP, Guimarães G, Cortelli JR, Cortelli SC. DMFT index and oral mucosal lesions associated with HIV infection: cross-sectional study in Porto Velho, Amazonian region - Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2010;14:449-56.
19. Ferreira S, Noce C, Júnior AS, Gonçalves L, Torres S, Meeks V, *et al.* Prevalence of oral manifestations of HIV infection in Rio De Janeiro, Brazil from 1988 to 2004. *AIDS Patient Care STDS.* 2007;21:724-31.
20. Gasparin AB, Ferreira FV, Danesi CC, Mendoza-Sassi RA, Silveira J, Martinez AM, *et al.* Prevalence of oral lesions in persons with HIV and associated factors in a southern Brazilian city. *Cad Saude Publica.* 2009;25:1307-15.
21. Lourenço AG, Figueiredo LT. Oral lesions in HIV infected individuals from Ribeirão Preto, Brazil. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2008;13:E281-6.
22. Miziara ID, Lima AS, Cortina RAC. Oral candidiasis and hairy leukoplakia as progression markers of HIV infection in Brazilian patients. *Rev. Bras. Otorrinolaringol.* 2004;70:310-4.
23. Miziara ID, Weber R. Oral candidosis and oral hairy leukoplakia as predictors of HAART failure in Brazilian HIV-infected patients. *Oral Dis.* 2006;12:402-7.
24. Bendick C, Scheifele C, Reichart PA. Oral manifestations in 101 Cambodians with HIV and AIDS. *J Oral Pathol Med.* 2002;31:1-4.
25. Bravo IM, Correnti M, Escalona L, Perrone M, Brito A, Tovar V, *et al.* Prevalence of oral lesions in HIV patients related to CD4 cell count and viral load in a Venezuelan population. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2006;11:E33-9.
26. Kerdpon D, Pongsiriwet S, Pangsomboon K, Iamaroon A, Kampoo K, Sretrirutchai S, *et al.* Oral manifestations of HIV infection in relation to clinical and CD4 immunological status in northern and southern Thai patients. *Oral Dis.* 2004; 10:138-44.



27. Khongkuntian P, Grote M, Isaratanan W, Plyaworawong S, Reichart PA. Oral manifestations in HIV-positive adults from Northern Thailand. *J Oral Pathol Med.* 2001;30:220-3.
28. Eyeson JD, Tenant-Flowers M, Cooper DJ, Johnson NW, Warnakulasuriya KA. Oral manifestations of an HIV positive cohort in the era of highly active anti-retroviral therapy (HAART) in South London. *J Oral Pathol Med.* 2002;31:169-74.
29. Greenwood I, Zakrzewska JM, Robinson PG. Changes in the prevalence of HIV-associated mucosal disease at a dedicated clinic over 7 years. *Oral Dis.* 2002;8:90-4.
30. Patton LL. Sensitivity, specificity, and positive predictive value of oral opportunistic infections in adults with HIV/AIDS as markers of immune suppression and viral burden. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2000;90:182-8.
31. Tappuni AR, Fleming GJ. The effect of antiretroviral therapy on the prevalence of oral manifestations in HIV-infected patients: a UK study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2001;92:623-8.
32. Cassone A, Tacconelli E, De Bernardis F, Tumbarello M, Torosantucci A, Chiani P, Cauda R. Antiretroviral therapy with protease inhibitors has an early, immune reconstitution-independent beneficial effect on *Candida* virulence and oral candidiasis in human immunodeficiency virus-infected subjects. *J Infect Dis.* 2002 Jan;185:188-95.
33. Aquino-García SI, Rivas MA, Ceballos-Salobreña A, Acosta-Gio AE, Gaitán-Cepeda LA. Short communication: oral lesions in HIV/AIDS patients undergoing HAART including Efavirenz. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2008;24:815-20.



34. Anteyi KO, Thacher TD, Yohanna S, Idoko JI. Oral manifestations of HIV-AIDS in Nigerian patients. *Int J STD AIDS*. 2003;14:395-8.
35. Nittayananta W, Chanowanna N, Sripatanakul S, Winn T. Risk factors associated with oral lesions in HIV-infected heterosexual people and intravenous drug users in Thailand. *J Oral Pathol Med*. 2001;30:224-30.
36. Sharma G, Pai KM, Setty S, Ramapuram JT, Nagpal A. Oral manifestations as predictors of immune suppression in a HIV-/AIDS-infected population in south India. *Clin Oral Investig*. 2009;13:141-8.
37. Sroussi HY, Villines D, Epstein J, Alves MC, Alves ME. The correlation between prevalence of oral manifestations of HIV and CD4+ lymphocyte counts weakens with time. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;42:516-8.
38. Sroussi HY, Villines D, Epstein J, Alves MC, Alves ME. Oral lesions in HIV-positive dental patients: one more argument for tobacco smoking cessation. *Oral Dis*. 2007;13:324-8.
39. Uittamo J, Siikala E, Kaihovaara P, Salaspuro M, Rautemaa R. Chronic candidosis and oral cancer in APECED-patients: production of carcinogenic acetaldehyde from glucose and ethanol by *Candida albicans*. *Int J Cancer*. 2009;124:754-6.
40. Nwokolo NC, Boag FC. Chronic vaginal candidiasis. Management in the postmenopausal patient. *Drugs Aging*. 2000;16(5):335-9.
41. Gaitan Cepeda LA, Ceballos-Salobreña A, López Ortega K, Arzate Mora N, Jiménez Soriano Y. Oral lesions and immune reconstitution syndrome in HIV+/AIDS patients receiving highly active antiretroviral therapy. Epidemiological evidence. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008;13:E85-93.



42. Greenspan D, Canchola AJ, MacPhail LA, Cheikh B, Greenspan JS. Effect of highly active antiretroviral therapy on frequency of oral warts. *Lancet*. 2001;357:1411-2.
43. Kroidl A, Schaeben A, Oette M, Wettstein M, Herfordt A, Häussinger D. Prevalence of oral lesions and periodontal diseases in HIV-infected patients on antiretroviral therapy. *Eur J Med Res*. 2005;10:448-53.
44. Jensen TO, Tam VV, Mai NT, Ut do Q, Dat DD, Lien NT, *et al*. Oral and constitutional manifestations of HIV-infected hospital patients in Northern Vietnam. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2005;36:1459-68.
45. Umadevi KM, Ranganathan K, Pavithra S, Hemalatha R, Saraswathi TR, Kumarasamy N, *et al*. Oral lesions among persons with HIV disease with and without highly active antiretroviral therapy in southern India. *J Oral Pathol Med*. 2007;36:136-41.
46. Torres HA, Bull L, Arduino RC, Barnett BJ. Tongue hyperpigmentation in a caucasian patient coinfectd with HIV and hepatitis C during peginterferon alfa-2b and ribavirin therapy. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:1334-5.
47. De Moraes PC, Noce CW, Thomaz LA, Mautoni MC, Corrêa ME. Tongue hyperpigmentation resulting from peginterferon alfa and ribavirin combination therapy: a case report. *J Am Dent Assoc*. 2009;140:1377-9.
48. Farshidi D, Chiu MW. Lingual hyperpigmentation from pegylated interferon and ribavirin treatment of hepatitis C. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62:164-5.
49. Ranganathan K, Umadevi M, Saraswathi TR, Kumarasamy N, Solomon S, Johnson N. Oral lesions and conditions associated with human immunodeficiency virus infection in 1000 South Indian patients. *Ann Acad Med Singapore*. 2004;33 Suppl 4:37-42.



50. Blignaut E, Patton LL, Nittayananta W, Ramirez-Amador V, Ranganathan K, Chattopadhyay A. HIV Phenotypes, oral lesions, and management of HIV-related disease. *Adv Dent Res.* 2006;19:122-9.
51. Chou LL, Epstein J, Cassol SA, West DM, He W, Firth JD. Oral mucosal Langerhans' cells as target, effector and vector in HIV infection. *J Oral Pathol Med.* 2000;29:394-402.
52. Shugars DC, Sweet SP, Malamud D, Kazmi SH, Page-Shafer K, Challacombe SJ. Saliva and inhibition of HIV-1 infection: molecular mechanisms. *Oral Dis.* 2002;8 Suppl 2:169-75.





Discussão

Atualmente há no Brasil cerca de 700.000 indivíduos com AIDS, sendo que os 5 municípios que apresentam índices mais elevados de portadores no estado do Rio Grande do Sul (RS) são Porto Alegre, Alvorada, Uruguaiana, Sapucaia do Sul e Canoas (BRASIL, 2011).

Desde o ano 2006 a cidade de Porto Alegre tem a maior incidência de casos de AIDS, oscilando entre 90,8 e 106,7 portadores a cada 100.000 habitantes (BRASIL, 2011). Além disso, estima-se que muitos indivíduos contaminados desconheçam a sua soropositividade para o HIV. Esse fato pode estar relacionado ao baixo número de Centros de Testagem e Aconselhamento existentes no país, que em 2009 totalizavam 426, sendo 61 destes situados na região sul (BRASIL, 2010). Também pode representar a dificuldade no diagnóstico precoce das manifestações da doença e necessidade de treinamento específico dos profissionais das diferentes áreas de saúde, entre eles o cirurgião-dentista. Essas afecções usualmente afetam a cavidade bucal e o seu desenvolvimento pode representar efeitos diretos do HIV, infecções oportunistas ou ainda neoplasias malignas (MIEDZINSKI, 1992; GILLESPIE, MARIÑO, 1993; PAAUW *et al.*, 1995; CRUZ *et al.*, 1996; HILTON *et al.*, 2001).

Para que o conhecimento disponível sobre essas afecções seja aplicado em benefício do paciente, os profissionais da saúde devem ser capazes de detectar essas enfermidades e reconhecer o valor clínico das mesmas (HODGSON, GREENSPAN, GREENSPAN, 2006). Entretanto, alguns estudos concluíram que apesar do impacto que a ocorrência das manifestações estomatológicas possa ter na saúde dos pacientes, muitos profissionais ainda desconhecem o aspecto dessas lesões e negligenciam o seu valor clínico (PAAUW *et al.*, 1995; CRUZ *et al.*, 1996; HILTON *et al.*, 2001). Os resultados dessas pesquisas, sugerem a necessidade de implementar novas estratégias que favoreçam a valorização das manifestações estomatológicas, bem como capacitar os profissionais para a detecção das mesmas. Sabe-se que essas medidas são essenciais para o cuidado integral do paciente e podem favorecer os processos educativos e de prevenção.

O elevado número de casos notificados de AIDS no estado, principalmente na cidade de Porto Alegre e região metropolitana, deve alertar os profissionais para a



importância e necessidade do diagnóstico em fases iniciais de infecções pelo HIV. Além disso, deve-se enfatizar a crescente demanda de acompanhamento das condições de saúde desses pacientes, no qual se incluem os cuidados odontológicos.

Os estudos epidemiológicos sobre os aspectos bucais da doença por HIV no Brasil, se restringem a alguns centros localizados principalmente na região sudeste, sendo insuficientes na região sul (MIZIARA, WEBER, 2006; LOURENÇO, FIGUEIREDO, 2008; MIZIARA, WEBER, 2008; ORTEGA *et al.*, 2009; LOURENÇO *et al.*, 2011). Também, até o momento, são escassas as pesquisas desenvolvidas no município de Porto Alegre que contemplem esse objetivo.

O escopo deste estudo foi avaliar o perfil epidemiológico dos portadores do HIV com manifestações bucais da doença, atendidos na cidade de Porto Alegre, RS, Brasil. Para a realização desta pesquisa foram empregados critérios metodológicos padronizados, desenvolvidos pelos principais programas de vigilância e epidemiologia, direcionados para o estudo das lesões bucais associadas ao HIV (MELNIK *et al.*, 1993).

Desde o início da epidemia tem sido constatado que distintos sinais e sintomas clínicos da infecção pelo HIV podem se manifestar na cavidade bucal (MIEDZINSKI, 1992). Portanto, sugere-se que o exame físico desse sítio anatômico seja considerado um recurso rotineiro, de extremo valor no diagnóstico dessa enfermidade, visto que é um procedimento simples, não invasivo, de baixo custo e considerável especificidade. Entende-se que determinadas lesões bucais com valor prognóstico independente, tais como a GUNA, CB e LP, podem ter um elevado VPP para indicar infecção pelo HIV (BHAYAT *et al.*, 2008; BHAYAT, YENGOPAL, RUDOLPH, 2010) e a progressão da doença para a AIDS (KATZ *et al.*, 1992). Esses achados indicam que as lesões do grupo I podem ser consideradas marcadores clínicos fidedignos da ocorrência da infecção pelo referido vírus (FEIGAL *et al.*, 1991; ROBINSON, CHALLACOMBE, SHEIHAM, 1998).

Nesse contexto, o cirurgião-dentista deve estar apto a identificar as manifestações estomatológicas associadas ao HIV, solicitar o teste, tratar as lesões de sua competência e/ou referenciar o paciente para acompanhamento especializado (CAMPO *et al.*, 2011).



Na amostra estudada observou-se que apesar dos indivíduos serem provenientes de 5 centros de referência distintos, estes apresentavam características demográficas e sociais que não diferiram de forma significativa entre os grupos.

A média de idade dos pacientes foi igual a 42,9 (± 11) anos, corroborando os resultados de outros estudos brasileiros, tais como os de Pinheiro *et al.* (2004), Moura *et al.* (2006), Ferreira *et al.* (2007), Gasparin *et al.* (2009) e Aleixo *et al.* (2010). Esse dado também está de acordo com os informes epidemiológicos da AIDS no Brasil que se caracteriza por acometer adultos, principalmente na quarta década de vida (BRASIL, 2011).

Foi observado que dos 534 pacientes, 51,7% eram do gênero masculino, resultando em uma proporção de 1,1:1 homens a cada mulher infectada. Sabe-se que no Brasil no ano de 1985 essa razão era de 26,7:1 diminuindo para 1,5:1 em 2010. Na atualidade, a dinâmica da epidemia da AIDS no país se caracteriza pela transmissão do HIV por via heterossexual e o consequente aumento do número de mulheres infectadas (BRASIL, 2011). A feminização da doença também foi constatada em outra amostra procedente da cidade de Porto Alegre (VOLKWEIS *et al.*, 2001), bem como nos estudos de Ferreira *et al.* (2007), Gasparin *et al.* (2009), Ravetti e Pedroso (2009) e Aleixo *et al.* (2010). Entretanto, outros autores não identificaram essa tendência entre os pacientes avaliados (SOUZA *et al.*, 2000; PINHEIRO *et al.*, 2004; MOURA *et al.*, 2006). O aumento de indivíduos do gênero feminino contaminados pelo HIV indica a necessidade de medidas educativas e de prevenção específicas.

Cerca de 70% dos indivíduos eram caucasianos, sendo esse predomínio observado também na população do RS, onde 71,3% das pessoas se autodeclararam brancas (BRASIL, 2008). De maneira contraditória, no estudo de Volkweis *et al.* (2001) observou-se que cerca de 50% dos indivíduos da amostra eram melanodermas. Já, os achados de Gasparin *et al.* (2009) corroboraram os do presente estudo, contemplando 81,3% de pacientes leucodermas no grupo estudado.

São escassos os estudos que analisaram o índice “desemprego” nos portadores do HIV com manifestações estomatológicas. Nesta pesquisa 35% dos pacientes estavam desempregados, sendo que essa prevalência é inferior a descrita por Gasparin *et al.*, (2009). Outro estudo encontrado que observou essa característica foi o de Ramírez-



Amador *et al.* (2006), em que esses pesquisadores relataram que dos sujeitos avaliados entre 36,5% e 39,6% não tinham atividade laboral.

Tem sido sugerido na literatura que o desemprego é um estigma da doença, que pode afetar negativamente a saúde mental dos pacientes, favorecendo a progressão da enfermidade (GARRIDO *et al.*, 2007). Observou-se na amostra do presente estudo, que o desemprego era significativamente superior entre os homens. Esse dado foi previamente observado em outros relatos, que referiram uma correlação direta entre baixas contagens de CD4⁺ ao início da TARVAT e óbito por tuberculose em portadores do HIV do sexo masculino e desempregados (DE SILVA *et al.*, 2009). Também, o baixo nível socioeconômico, que indubitavelmente está associado ao desemprego, foi considerado um fator de risco para a ocorrência de manifestações estomatológicas em pacientes imunossuprimidos por esse vírus (DA SILVA *et al.*, 2008; NOCE *et al.*, 2009).

O desemprego não foi considerado um fator de risco para o uso de substâncias nocivas. Entretanto, 164 indivíduos (30,7%) eram fumantes, 92 usavam drogas ilícitas (17,2%) e 77 eram alcoolistas (14,4%). Na amostra avaliada por Gasparin *et al.* (2009), 51,3% eram tabagistas e 11,7% utilizavam drogas ilícitas. Autores que analisaram grupos de pacientes em outras áreas, também observaram o uso de drogas lícitas e ilícitas entre os portadores do HIV com lesões bucais associadas (BENDICK *et al.*, 2002; MARCUS *et al.*, 2005; CARPIO *et al.*, 2009; SHARMA *et al.*, 2009).

A maioria dos pacientes observados neste estudo apresentava manifestações clínicas compatíveis com os estágios III (58%) e IV (21%) (WHO, 2010) da doença por HIV no momento do diagnóstico do vírus. Esse resultado é um indicativo de que muitos casos dessa doença estão sendo identificados tardiamente. Mais esforços devem ser empregados para o diagnóstico precoce da infecção pelo HIV, evitando o imunocomprometimento severo desses pacientes e a instalação de infecções oportunistas, que tornam o prognóstico da doença menos favorável.

A frequência com que as lesões bucais são observadas no momento do diagnóstico do HIV parece ser variável nas diferentes amostras. No presente estudo, 19,3% dos 534 pacientes incluídos apresentaram manifestações estomatológicas no momento do diagnóstico da referida infecção viral. O percentual descrito se aproxima aos resultados de Bhayat *et al.* (2008) (15%) e Giuliani *et al.* (2008) (19,2%), entretanto



é inferior ao encontrado por Adurogbangba *et al.* (2004) (33,3%), Amirali, Moshiro e Ramaiya (2004) (28,3%) e Bhayat, Yengopal e Rudolph (2010) (53%).

Adurogbangba *et al.* (2004) realizaram o seu estudo na Nigéria, tendo esses pesquisadores avaliado 679 pacientes que buscaram o hemocentro da cidade de Oyo a fim de realizar testagem para o HIV. Nessa amostra, detectaram uma elevada prevalência do vírus sendo que 81 indivíduos (11,9%) foram diagnosticados soropositivos. O uso de antibióticos, antifúngicos e antituberculínicos realizado por 63 desses (77,8%), certamente denota que os pacientes já apresentavam algum comprometimento imunológico, favorecendo um maior risco de desenvolver lesões bucais, que foram detectadas em 33,3% do total de sujeitos avaliados.

Na amostra estudada em 2004 por Amirali, Moshiro e Ramaiya, os 473 sujeitos foram recrutados exclusivamente em um hospital da Tanzania, especializado no diagnóstico e tratamento do HIV, o que certamente contribuiu para a identificação de lesões bucais associadas à doença em 28,3% dos indivíduos examinados.

Na pesquisa realizada na África do Sul por Bhayat, Yengopal e Rudolph (2010), a amostra de 209 indivíduos era constituída majoritariamente por mineiros, que como referido pelos autores, usualmente apresentam condições precárias de saúde. Foram incluídos no estudo, excepcionalmente, os pacientes que apresentavam sinais e sintomas de enfermidade aguda quando buscaram atendimento. Esse fato pode ter contribuído para a elevada prevalência de manifestações estomatológicas detectadas (53%), uma vez que os pacientes encontravam-se em uma condição iminente de debilitação sistêmica. Outro fator adicional que certamente contribuiu para a maior frequência de afecções bucais no grupo, foi a realização do exame físico dos pacientes por cirurgiões-dentistas calibrados.

Possivelmente, a variabilidade entre os resultados encontrados no presente estudo e nas pesquisas desenvolvidas por esses grupos de pesquisadores, esteja vinculada a diferenças metodológicas e características das amostras estudadas. Nesta pesquisa, a coleta dos dados foi realizada retrospectivamente em prontuários e as informações obtidas eram produto de avaliações médico/odontológicas pregressas, realizadas por múltiplos profissionais dos 5 centros selecionados na rede pública e privada de atendimento à saúde. Os recursos para o exame físico do paciente eram



variáveis e os protocolos de avaliação adequavam-se aos parâmetros estabelecidos em cada local.

A CB, seguida de linfadenopatia persistente na região de cabeça e pescoço e o SK foram os indicadores de infecção pelo HIV diagnosticados com maior frequência no momento do diagnóstico. Essas manifestações estomatológicas também apresentaram prevalência elevada nas amostragens observadas por vários pesquisadores (AMIRALI, MOSHIRO, RAMAIYA, 2004; BHAYAT *et al.*, 2008; GIULIANI *et al.*, 2008; BHAYAT, YENGOPAL, RUDOLPH, 2010), com exceção de Adurogbangba *et al.* (2004) que não observaram SK ou linfadenopatia em sua amostra. A semelhança pode indicar uma maior facilidade daqueles profissionais em detectar essas enfermidades, ou ainda a maior percepção dessas pelos pacientes, culminando na busca por atendimento médico ou odontológico.

Entre as lesões bucais diagnosticadas no presente estudo durante o curso da doença, a CB foi a mais prevalente. Essa infecção oportunista que é ocasionada preferentemente pela *Candida albicans* (AGWU *et al.*, 2011; NWEZE, OGBONNAYA, 2011) acometeu 50% dos pacientes, corroborando os resultados de outras pesquisas anteriormente realizadas (VOLKWEIS *et al.*, 2001; BENDICK, SCHEIFELE, REICHART, 2002; ANTEYI *et al.*, 2003, AGBELUSI, WRIGHT, 2005; BRAVO *et al.*, 2006). A frequência de indivíduos acometidos por essa infecção de origem fúngica tem diminuído de forma expressiva com o advento da TARVAT (GREENSPAN *et al.*, 2001; EYESON *et al.*, 2002; GREENSPAN, *et al.*, 2004; ORTEGA *et al.*, 2009). Contudo, entre os pacientes observados neste estudo, a utilização de um esquema terapêutico com anti-retrovirais de distintas classes, não pôde ser considerado um fator de proteção para a ocorrência dessa lesão. Esse fato, provavelmente, está vinculado ao tempo de tratamento estabelecido, a variabilidade de drogas utilizadas, ou ainda, a possibilidade de representar falha terapêutica, como demonstraram Miziara e Weber (2008) em sua pesquisa.

No presente estudo, foram considerados sob TARVAT todos aqueles que usavam o mesmo esquema terapêutico por um período de pelo menos 30 dias, como preconizado por Ortega *et al.* (2009). Há na literatura alguns relatos que mostraram um incremento significativo dos níveis de CD4⁺ e redução da CV a partir da quarta semana



de tratamento com anti-retrovirais combinados (KELLEHER *et al.*, 1996; LI *et al.*, 1998; HUANG *et al.*, 2001).

Contudo, para Le Moing *et al.* (2007) a resposta celular efetiva inicia após o controle da CV, que ocorre a partir dos 4 meses de tratamento contínuo. Passado esse período, estima-se que a contagem de CD4⁺ possa aumentar até 29,9 células/mm³/mês em pacientes com níveis de RNA-HIV inferiores a 500 cópias/mm³. Dessa maneira, o tempo necessário para que a capacidade de reparo do sistema imune se restabeleça será dependente do grau de imunossupressão inicial. Portanto, pode-se considerar que talvez 4 semanas de tratamento com ARV tenha sido insuficiente para provocar efeitos significativos na condição imunológica dos pacientes e, por conseguinte, no risco de desenvolvimento de infecções oportunistas na amostra estudada.

Para Yang *et al.* (2006) o aumento progressivo da contagem de células CD4⁺ provocado pelo uso de ARV é considerado o fator responsável por reduzir a instalação da doença ocasionada pela *Candida albicans*. Entretanto, esses pesquisadores consideram que as referidas drogas apresentaram um efeito limitado na eliminação desse agente patogênico da orofaringe, em pacientes que tinham utilizado TARVAT por ao menos 2 anos previamente à inclusão no estudo.

De acordo com Tamí-Maury *et al.* (2011) essa deficiência poderia propiciar o desenvolvimento de novas infecções, manutenção de episódios refratários ou recidivantes de CB, mesmo em pacientes sob TARVAT, contribuindo para a maior prevalência dessa lesão, à semelhança do que foi observado nesta amostra.

De forma contraditória, o uso regular de anti-retrovirais combinados por um período de 6 meses em portadores do HIV indianos foi considerado suficiente para reduzir em cerca de 95% o risco de desenvolver quaisquer doenças oportunistas, entre as quais a CB (SRIRANGARAJ, VENKATESHA, 2011). Taiwo e Hassan (2010) observaram 142 portadores do HIV nigerianos, no qual constataram que a utilização de TARVAT por um período de 1 mês foi suficiente para ocasionar um decréscimo significativo na prevalência de CB.

A maioria dos portadores de CB avaliados neste estudo fazia uso de Lamivudina/Zidovudina que são drogas NNRTI, associadas a Efavirenz ou Tenofovir, classificadas como NNRTI e NRTI, respectivamente. De acordo com a literatura, o uso



desses agentes terapêuticos pode ter favorecido a elevada frequência de desenvolvimento de CB nesta amostra. Para Cassone *et al.* (2002) e Nicolatous-Galitis *et al.* (2004) esse fármacos, se comparados aos IP, parecem ter um menor efeito na resolução clínica dessa micose, devido à supressão de um dos fatores de virulência da *C.albicans*, a *Secretory aspartyl proteinase* (Sap). Da Silva *et al.* (2008) que observaram indivíduos soropositivos para o HIV no Brasil, reforçam os relatos sobre a menor prevalência de manifestações estomatológicas dos usuários de IP, se comparados àqueles não tratados com esse tipo de ARV.

Contudo, os achados de Cassone *et al.* (2002), Nicolatous-Galitis *et al.* (2004) e da Silva *et al.* (2008) se contrapõem aos de Ortega *et al.* (2009) que avaliaram 1595 portadores do HIV, tratados com NNRTI e PI – Amprenavir/Ritonavir e Abacavir. Os autores referiram que os pacientes tratados com inibidores das proteinases apresentaram um risco maior e estatisticamente significativo de desenvolver CB. A justificativa sugerida para esse achado é que um maior grau de supressão viral por um tempo mais prolongado tem sido encontrado em usuários de NNRTI – Abacavir/Lamivudina/Efavirenz (BARTLETT *et al.*, 2006). Esse fato, certamente pode contribuir para a redução da prevalência de manifestações estomatológicas e outras afecções associadas ao HIV. Entretanto, há relatos publicados indicando que o uso de ambas as classes de medicamentos é igualmente eficiente no controle da replicação viral (MAC ARTHUR *et al.*, 2006).

Witzel *et al.* (2008) também detectaram em pacientes HIV positivos na cidade de São Paulo que a terapia com IP não favoreceu uma menor ocorrência de CB ou ainda a redução da frequência com que a *C.albicans* era isolada da mucosa bucal. Entretanto, a análise desses autores não foi ajustada por fatores de confusão como a contagem de CD4⁺, que contribuiu significativamente para o desenvolvimento de CB nesses pacientes. Corroborando esses achados as pesquisas de Srirangaraj e Venkatesha (2011) e Taiwo e Hassan (2010) demonstraram que o uso de NNRTI (Nevirapina e Efavirenz) associado a 2 drogas NRTI foi um fator que contribuiu de forma independente para a redução da prevalência de CB em suas amostras.

Apesar das controvérsias existentes na literatura, a maioria dos estudos *in vitro* e *in vivo* aponta para a superioridade dos IP sobre os NNRTI em inibir a Sap (ALFONSO, MONZOTE, 2011). De modo geral, mais estudos parecem necessários no intuito de



averiguar a influência das distintas classes de anti-retrovirais na prevalência de lesões bucais associadas ao HIV.

Na amostra descrita no presente estudo não foi avaliado o tempo total de duração do tratamento realizado no momento da ocorrência da manifestação estomatológica ou o tempo total de uso de ARV. Essas variáveis talvez tivessem demonstrado alguma associação com a ocorrência dos distintos tipos de lesões bucais nos pacientes observados. Nittayananta *et al.* (2010) observaram que a utilização do mesmo esquema de ARV por um período de tempo superior a 3 anos, propiciou o aumento da prevalência de manifestações estomatológicas. Apesar dos autores não apresentarem uma justificativa para esse achado, os efeitos que o uso prolongado de TARVAT pode ocasionar na mucosa bucal ainda são pouco conhecidos.

Nesta pesquisa, estimou-se que o risco para o desenvolvimento de CB, aumentava em 2.38 vezes nos usuários de álcool. Esse resultado, corrobora os achados de Sharma *et al.* (2009) que descreveram uma predileção da CB por indivíduos usuários de bebidas alcoólicas. Esse fato pode estar associado às características metabólicas da *C. albicans*, que lhe conferem uma elevada capacidade de sintetizar altas concentrações de acetaldeído (ACTH) (NIEMINEN *et al.*, 2009; UITTAMO *et al.*, 2009). Esse composto orgânico é o primeiro metabólito do etanol formado na saliva pela microbiota bucal (TILLONEN *et al.*, 1999). Sabe-se que a interação entre a *C. albicans* e o ACTH, tornam o meio bucal cada vez mais propício para o desenvolvimento das hifas, aumentando a sua capacidade de colonização e virulência. Por conseguinte, a exuberante proliferação de hifas na presença de ACTH, justifica a maior predisposição dos usuários crônicos de álcool à CB, como observado nesta amostra. Ferreira *et al.* (2007) referiram a existência da associação entre o tabagismo e a CB, contudo, na presente pesquisa, o consumo de tabaco não foi considerado um fator de risco para essa lesão.

O uso de próteses dentárias muco-suportadas também foi associado a uma maior prevalência de CB em portadores do HIV (LOURENÇO, FIGUEIREDO, 2008), uma vez que a colonização da *Candida* sobre a superfície dos aparelhos removíveis (PEREZOUS *et al.*, 2005) contribui para a maior produção de proteinases, aumentando a virulência do fungo (ALEVA *et al.*, 2007). No presente estudo, desconhece-se o



número de usuários de próteses, pois esse dado não foi contemplado em grande parte dos prontuários médicos dos pacientes, o que inviabilizou essa correlação.

A maioria dos pacientes avaliados recebeu tratamento específico para a CB que, dependendo da severidade do quadro clínico apresentado e da condição imunológica, foi tratada com antifúngicos tópicos ou sistêmicos. Talvez a elevada prevalência da CB observada na amostra se deva à resistência dessa infecção a alguns dos fármacos empregados em seu tratamento, que tornavam os episódios de doença mais longos e recorrentes. Estima-se que cerca de 9,5% a 12% das hifas de *C. albicans*, isoladas da cavidade bucal dos portadores do vírus, sejam resistentes a terapia com fluconazol (ENWURU *et al.*, 2008; NWEZE, OGBONNAYA, 2011).

Na amostra avaliada, apesar de 52,1% dos pacientes utilizarem algum tipo de agente antimicrobiano (antibiótico ou antiviral), o uso de medicação sistêmica não foi considerado um fator de risco associado à CB. Sharma *et al.* (2009) também descreveram a ausência de correlação entre essa variável e a presença de enfermidades bucais. Entretanto, sabe-se que o uso de antibióticos, em especial a sulfa, foi associado a uma maior prevalência dessa infecção oportunista em portadores de AIDS (DOMANESCHI *et al.*, 2011).

Os indivíduos do gênero feminino apresentaram um risco 0,66 vezes maior de desenvolver CB em relação aos homens, sendo essa correlação já mencionada em estudos prévios como os desenvolvidos por Taiwo *et al.* (2006) e Lourenço e Figueiredo (2008). Em contradição a esses resultados, Shiboski *et al.* (1996) e Ranganathan *et al.* (2004) descreveram a CB como a infecção oportunista mais prevalente no gênero masculino, entretanto sem apresentar qualquer justificativa. Outros autores como Kroidl *et al.* (2005), Aquino-García *et al.* (2008), Carpio *et al.* (2009) e Gasparin *et al.* (2009) não encontraram associação entre o gênero dos portadores e as lesões bucais. A heterogeneidade dos resultados sugere que a relação das manifestações estomatológicas associadas ao HIV com o sexo dos pacientes pode ser distinta nas amostras de diferentes populações.

São raros os estudos que avaliaram a influência dos hormônios sexuais femininos sobre a mucosa e microbiota bucal (MEURMAN, TARKKILA, TIITINEN, 2009). Entende-se que a infecção pelo HIV pode ocasionar alterações hormonais que culminam em insuficiência ovariana precoce e menopausa prematura (OHL *et al.*,



2010), com subsequente redução dos níveis de estrógeno. Esse hormônio é considerado um fator de proteção para a candidíase vaginal (NWOKOLO, BOAG, 2000). Talvez a mucosa da boca se comporte de forma semelhante, sugerindo-se que a CB tenha algum grau de relação com os níveis de estrógeno das pacientes, justificando nesta pesquisa sua maior prevalência em mulheres.

Essa doença oportunista além de ser um indicador fidedigno da infecção por HIV (OWOTADE *et al.*, 2008), principalmente quando associada a outras lesões do grupo I, pode ser considerada um marcador de progressão da doença. Destaca-se que a sua ocorrência tem sido associada a baixos níveis de linfócitos CD4⁺ em múltiplos estudos já publicados (SHARMA *et al.*, 2009; GAURAV, KEERTHILATHA, ARCHNA, 2011; TAMÍ-MAURY *et al.*, 2011).

Nos países em desenvolvimento tem sido sugerido que as lesões bucais poderiam ser utilizadas como marcadores de progressão da doença, visto que na ausência de controle laboratorial, estas apresentariam um elevado valor prognóstico (BIRNBAUM *et al.*, 2002).

Na amostra estudada, os pacientes com contagens de CD4⁺ inferiores a 350 células/mm³ apresentavam um risco 3,82 vezes maior de desenvolver CB que os pacientes com mais de 500 linfócitos CD4⁺ por mm³ ($p < 0,001$). A associação de imunossupressão com a ocorrência de CB, também foi constatada por outros pesquisadores brasileiros (LOURENÇO, FIGUEIREDO, 2008; PEDREIRA *et al.*, 2008; ALEIXO *et al.*, 2010), sugerindo que essa lesão seja considerada um marcador fidedigno de comprometimento imunológico e progressão da doença para AIDS nesta população. Estima-se que a imunossupressão ocasionada pelo vírus diminua a expressão de mecanismos de defesa da mucosa, aumentando a ocorrência de complicações bucais, frequentemente observadas no curso da doença (SUN *et al.*, 2005).

As evidências sugerem que a CB seja um marcador prognóstico fidedigno da condição imunológica dos pacientes que constituíram esta amostra. Devido às limitações metodológicas e ao número de pacientes contemplados neste estudo, o valor desse achado não pode ser inferido diretamente para todos os portadores do HIV/AIDS da região. Entretanto, pode-se afirmar com segurança que a ocorrência dessa lesão fortemente associada ao HIV deve alertar os profissionais da saúde para a possibilidade real de progressão da doença.



A literatura tem mencionado que a CB pode ser considerada um marcador clínico de CV elevada. Isto se dá pela presença de níveis elevados de RNA viral circulante, que aumentam o risco de desenvolvimento dessa infecção oportunista em diversas amostras (GREENSPAN *et al.*, 2000; PATTON *et al.*, 2000; BRAVO *et al.*, 2006; GAURAV, KEERTHILATHA, ARCHNA, 2011).

Contraditoriamente, neste estudo não foi encontrada uma associação estatisticamente significativa entre a presença de CB e CV elevada. Embora, essa variável não possa ser definida como um fator de risco no desenvolvimento dessa enfermidade, parece importante considerar que de 207 portadores de CB, 157 apresentaram CV maior que 5000 cópias por mm³. Essa tendência de associação sugere que, provavelmente a ausência de significância estatística possa estar vinculada ao elevado número de variáveis de ajuste contempladas no modelo de regressão logística ou à quantidade de níveis de subdivisão de CV designadas. Em virtude da existência de inúmeras publicações mencionando o potencial dessa enfermidade para indicar um alto grau de atividade infecciosa, bem como dos achados deste estudo, sugere-se que mais pesquisas sejam realizados na população do RS para que essa associação seja melhor compreendida.

Entre as lesões bucais do grupo I a LP foi a segunda doença oportunista mais prevalente acometendo 9,9% dos pacientes estudados. Os resultados obtidos se assemelham à frequência encontrada por Eyeson *et al.* (2002) e Taiwo, Hassan (2010), que, corroborando nossos achados, identificaram a referida lesão em 9,9% dos indivíduos avaliados. Gasparin *et al.* (2009) que também diagnosticaram a presença de lesões bucais em portadores do HIV no RS, descreveram a ocorrência de LP em 25,2% de seus pacientes. Outros estudos brasileiros como o de Pinheiro *et al.* (2004), Moura *et al.* (2006) e Ortega *et al.* (2009) detectaram LP em percentuais que variaram entre 9,3% a 28,8% dos sujeitos. Da Silva *et al.* (2008) relataram a menor prevalência de lesões bucais associadas ao HIV entre todas as amostras brasileiras disponíveis na literatura (5,5%). Os autores constataram por exemplo, que a LP estava presente em menos de 1% dos indivíduos.

De forma distinta da CB, que usualmente apresenta uma prevalência elevada nas inúmeras pesquisas, a ocorrência de LP parece ser altamente heterogênea, sendo descrita com percentuais variando do zero (ADUROGBANGA *et al.*, 2004) a 53% nos



portadores do HIV (BRAVO *et al.*, 2006). Apesar dos estudos citados terem utilizado os critérios da ECC para o diagnóstico e classificação das manifestações estomatológicas associadas ao HIV, o provável emprego de metodologias distintas na avaliação dos pacientes ou coleta de dados pode justificar a variabilidade dos resultados. Além disso, os diferentes fatores extrínsecos e intrínsecos, indubitavelmente, podem contribuir para um maior risco de desenvolvimento dessa lesão nas diferentes populações (ADUROGBANGBA *et al.*, 2004).

Nesta pesquisa, a LP foi associada a contagens de CD4⁺ inferiores a 350 células/mm³ e CV acima de 5000 cópias/mm³. Este é o primeiro estudo realizado no estado do Rio Grande do Sul a constatar uma associação estatisticamente significativa entre LP, baixa contagem de CD4⁺ e CV elevada. Gasparin *et al.* (2009), também estudaram uma amostra contemplando indivíduos da região sul do Brasil. Os autores referiram que a presença de qualquer manifestação estomatológica associada ao HIV poderia ser representativa dessa condição, contudo a relação das distintas lesões como os índices laboratoriais não foram avaliadas de forma independente. Já Volkweis *et al.* (2001) avaliaram 42 portadores do HIV coinfectados por tuberculose na cidade de Porto Alegre e não identificaram qualquer associação entre a LP e os indicadores de imunossupressão.

A associação da LP com imunossupressão e carga viral elevada foi previamente descrita por vários autores na literatura nacional (MIZIARA, WEBER, 2006; MOURA *et al.*, 2006) e internacional (MARGIOTTA *et al.*, 1999; GREENSPAN *et al.*, 2000; RAMÍREZ-AMADOR *et al.*, 2005; BRAVO *et al.*, 2006). Sem dúvida, serão necessários outras análises na população gaúcha, buscando verificar a fidedignidade da relação entre essa lesão bucal e cargas virais elevadas nos portadores do HIV. Contudo, pode-se afirmar que, na amostra estudada, a LP foi um marcador clínico representativo do comprometimento da condição imunológica e viral dos pacientes.

Os pacientes que não faziam uso de TARVAT ou que haviam abandonado o tratamento não apresentaram um maior risco de desenvolver LP do que aqueles usuários regulares da medicação. Portanto, o uso de TARVAT não foi considerado, a exemplo dos resultados obtidos por Chattopadhyay *et al.* (2005a), como um fator de proteção para a ocorrência de LP. Acredita-se que esse resultado esteja vinculado, semelhante aos casos de CB, ao tempo de uso dos esquemas ARV, ou ainda a outros fatores extrínsecos



ou do hospedeiro que os tornem mais suscetíveis à ocorrência dessas lesões, mesmo quando em tratamento. Esse resultado diverge de outros autores que indicaram a TARVAT como um fator de prevenção para a ocorrência de LP (LOURENÇO, FIGUEIREDO, 2008; SHARMA, 2009).

O'Sullivan *et al.* (2002) e Stevens *et al.* (2002) sugeriram que o número circulante de cópias do EBV pode aumentar de forma independente, mesmo quando a CV do HIV está reduzida em resposta ao tratamento. Apesar dos níveis circulantes desse vírus não serem considerados bons preditores do risco de desenvolver a manifestação clínica da doença, esse achado sugere que os agentes ARV sejam incapazes de controlar de forma direta a replicação do EBV e provavelmente por isso seu uso não possa ser considerado um fator de proteção.

Taiwo e Hassan (2011) demonstraram que após o primeiro mês de uso da TARVAT nenhuma alteração clínica significativa foi observada nas leucoplasias pilosas diagnosticadas em seus pacientes e que, passados 5 meses do uso desses agentes terapêuticos, nenhuma regrediu totalmente. Apesar de gradativamente ter aumentado de forma significativa o número de pacientes em uso de TARVAT, Lourenço *et al.* (2011) também não observaram redução da prevalência de LP entre os indivíduos avaliados em 1997 e no período de 2004 a 2008. Contrapondo-se a esses resultados, Ortega *et al.* (2009) constataram uma redução da prevalência de LP, que passou de 16% em 1996 para 0% entre os anos de 2004 e 2008, provocada principalmente pelo uso de IP. A heterogeneidade dos achados pode ser um indicativo de que o tratamento para a AIDS apresenta efeitos distintos nas diferentes amostras.

Já, o sexo, idade e raça, o alcoolismo e uso de drogas ilícitas não apresentaram associação estatística com a ocorrência de LP.

Nesta pesquisa os pacientes fumantes demonstraram um risco aumentado de desenvolver LP, sendo essa associação também constatada por outros autores (CHATTOPADHYAY *et al.*, 2005b; BRAVO *et al.*, 2006; SROUSSI *et al.*, 2007; LOURENÇO, FIGUEIREDO, 2008; SHARMA, 2009).

Os componentes da fumaça do cigarro podem induzir quadro inflamatório crônico na mucosa bucal, danos aos mecanismos de imunidade inata contra patógenos, efeitos supressivos (LEE, TANEJA, VASSALLO, 2011), bem como a inibição do



crescimento celular por mecanismos de apoptose (SEMLALI *et al.*, 2011). Esses efeitos do tabagismo reduzem a produção de enzimas salivares, imunoglobulinas e prejudicam a produção de linfócitos, culminando no desequilíbrio da microbiota bucal. É provável que essas modificações favoreçam a infectividade do EBV promovendo consequentemente a ocorrência da LP.

Apesar desse achado não ser unânime na literatura que contempla as manifestações estomatológicas associadas ao HIV, a descontinuação do hábito do tabagismo parece ser igualmente recomendável entre esse grupo de pacientes que tem um maior risco de desenvolver doenças oportunistas e neoplasias malignas.

O SK foi a neoplasia maligna mais comum entre os portadores do HIV, contemplando 12 casos da amostra avaliada (2,2%). Esta prevalência é superior a descrita por outros autores, como Lourenço e Figueiredo (2008), Noce *et al.* (2009) e Bhayat *et al.* (2010) que referem respectivamente 0,6%; 0,8% e 0,5% dos casos estudados, acometendo menos de 1% dos pacientes portadores dessa afecção. Greenspan *et al.* (2001) e Ortega *et al.* (2009) demonstraram que a ocorrência de SK vem diminuindo ao longo do tempo, após a introdução da TARVAT, principalmente com a aplicação dos IP nos esquemas terapêuticos. Outros estudos realizados na era da TARVAT demonstraram a total ausência de SK na cavidade bucal dos indivíduos avaliados (VOLKWEIS *et al.*, 2001; ADUROGBANGBA *et al.*, 2004; CARPIO *et al.*, 2006; SROUSSI *et al.*, 2007; UMADEVI *et al.*, 2007; ADEDIGBA *et al.*, 2008; AQUINO-GARCÍA *et al.*, 2008; SHARMA *et al.*, 2009). Contudo, ainda há menção de algumas populações que continuam sendo acometidas por essa doença, conforme os achados de Pinheiro *et al.* (2004) (2,5%), Bravo *et al.* (2006) (5%), Ramírez-Amador *et al.* (2006) (5,6%), Ferreira *et al.* (2007) (3,9%) e Butt *et al.* (2008) (17%).

Entre os portadores de SK deste estudo, 6 (50%) não haviam recebido qualquer terapia ARV e apresentavam CV superior a 20000 cópias/mm³. Constatou-se que 10 deles (83,3%) apresentavam contagem de CD4⁺ inferior a 350 células/mm³. Esses dados corroboram os achados da literatura que relacionam a ocorrência de SK à elevada CV e baixas contagens de CD4⁺ (GALLAFENT *et al.*, 2005; LODI *et al.*, 2010). Entretanto, 4 pacientes (33,3%) mesmo sob TARVAT, desenvolveram essa lesão. Desses, 3 apresentaram CV menor ou igual a 50 cópias/mm³ e contagens de CD4⁺ inferiores a 500 células/mm³.



Outros estudos como o de Eyeson *et al.* (2002) e Mani *et al.* (2009) referem a possibilidade do SK ocorrer em indivíduos com doença por HIV controlada pelo uso de TARVAT. Entretanto, os fatores determinantes para o desenvolvimento dessa lesão ainda são desconhecidos. Stebbing *et al.* (2006) e Maurer, Ponte e Leslie (2007) sugerem que possa haver uma relação com longos períodos de infecção pelo HIV, idade avançada do paciente e ocorrência de infecções oportunistas, que poderiam modificar a habilidade do hospedeiro de controlar a replicação de certos vírus como o HHV-8. O uso de TARVAT sem IP é outro fator que poderia aumentar a suscetibilidade dos pacientes a desenvolver essa lesão. Sabe-se que o efeito antiangiogênico e antitumoral atribuído aos anti-retrovirais tem sido preferencialmente observado nessas drogas (SGADARI *et al.*, 2002). Apesar de alguns estudos terem demonstrado que o tratamento com NNRTI, mesmo sendo menos efetivo (ORTEGA *et al.*, 2009), também poderia atuar como um fator de proteção para o SK (PORTSMOUTH *et al.*, 2003).

A ocorrência de *IRIS* entre portadores do HIV medicados com TARVAT é um fato bem documentado na literatura e representa um quadro clínico de piores condições de saúde em pacientes que demonstram uma boa resposta imunológica e de supressão viral ao tratamento (FELLER, LEMMER, 2008). O SK associado ao HIV na cavidade bucal foi previamente relatado como um sinal clínico de *IRIS* (FELLER *et al.*, 2008; PAPAGATSIA *et al.*, 2009). Jaffe *et al.* (2011) sugeriram que o risco para a ocorrência de SK e LNH pode duplicar nos pacientes durante os primeiros 3 meses depois do início da TARVAT. Letang *et al.* (2010) também observaram que o tempo médio para desenvolver o SK relacionado a *IRIS* é maior nas 13,8 semanas depois do início do tratamento com ARV combinados. Esses autores indicaram que a existência prévia de carga viral do HHV-8 e um hematócrito inferior a 30% seriam outras variáveis que poderiam predispor os indivíduos sob TARVAT a desenvolver SK.

No presente estudo, a exemplo de outros autores (PATTON *et al.*, 1998; MANI *et al.*, 2009) essa neoplasia maligna ocorreu preferencialmente em homens, que apresentaram um risco 11,5 vezes maior de desenvolverem essa enfermidade. Cannon *et al.* (2003) relataram que homens HIV positivos, portadores de SK, apresentaram maiores concentrações de HHV-8 na saliva e no sangue periférico, se comparados a indivíduos de baixo risco para o desenvolvimento dessa lesão (homens e mulheres HIV negativos). É possível supor que esse fato contribua para que os indivíduos do gênero masculino sejam mais afetados pelo SK. Ramírez-Amador *et al.* (2006) observaram que



o intercuro sexual entre homens poderia ser considerado outro fator de risco para a ocorrência de SK. Mocroft *et al.* (2004) também referiram um achado semelhante em que, dos 560 pacientes HIV positivos portadores de SK avaliados, 97% eram homens e em 88,6% desses a rota de transmissão do vírus foi homossexual.

Os índices de mortalidade por SK associado ao HIV continuam sendo elevados, principalmente nos casos de diagnóstico tardio da infecção e da própria neoplasia maligna, dificuldade de acesso à quimioterapia específica e a TARVAT (CHU *et al.*, 2010). O cirurgião-dentista é um dos profissionais da área da saúde que tem um papel fundamental no diagnóstico dessa afecção, uma vez que mais de 60% dos casos tem a cavidade bucal como sítio anatômico inicial de desenvolvimento (CHU *et al.*, 2010).

A ocorrência de LNH foi observada em 4 (0,7%) pacientes do estudo, sendo que desses casos 1 era do tipo plasmablástico, neoplasia incomum na cavidade oral e identificada quase que exclusivamente em portadores do HIV (MAKIS, CIARALLO, LISBONA, 2011). Os outros 3 tumores malignos eram do tipo difuso de grandes células B, enfermidade com predileção pela cavidade bucal e usualmente com etiologia associada ao EBV (CORTI *et al.*, 2011). Devido ao reduzido número de casos o LNH não pôde ser relacionado a fatores de risco ou predisponentes para o seu desenvolvimento. A frequência com que foi observado nesta amostra é similar a descrita por Tirwomwe *et al.* (2007), Ortega *et al.* (2009) e Lourenço *et al.* (2011) que encontraram respectivamente os percentuais de 0,5%; 0,3% e 0,3%.

Os fatores de risco para o LNH associado ao HIV ainda são desconhecidos, mas a literatura sugere que a predisposição para desenvolver essa enfermidade aumenta com a idade, em indivíduos do gênero masculino e leucodermas (BIGGAR, RABKIN, 1996). O uso de TARVAT reduziu de forma significativa a prevalência dessa neoplasia maligna, entretanto continua a desenvolver-se em pacientes com contagens de CD4⁺ inferiores a 200 células/mm³. Seu prognóstico é ainda desfavorável, com índice de sobrevivência de até 2 anos para menos de 25% dos pacientes acometidos pela neoplasia (YANG *et al.*, 2010).

O aspecto clínico dessa lesão é inespecífico, podendo se manifestar como um aumento de volume na cavidade bucal, mimetizando processo infeccioso odontogênico, ou ainda como úlceras crônicas (GREENSPAN, GREENSPAN, 1996). O cirurgião-dentista, rotineiramente, deve estar atento a essas manifestações estomatológicas do



portador do HIV, uma vez que pode ser o primeiro profissional a observá-las. O diagnóstico precoce é considerado essencial para a obtenção de melhores resultados com a terapia instituída, viabilizando desta forma uma melhor qualidade de vida para o paciente.

As manifestações do grupo II, mais comumente observadas na amostra, foram as lesões por HSV (8,4%) e as úlceras inespecíficas (6,9%). Greenspan *et al.* (2000), Adurogbangba *et al.* (2004), Bravo *et al.* (2006), Aleixo *et al.* (2010) observaram nos seus estudos, algum tipo de manifestação clínica do HSV em até 2,5% da amostra. Já Tirwomwe *et al.* (2007) referiram uma prevalência de 5,7%; maior que a descrita pelos autores citados anteriormente sendo este percentual mais aproximado do valor encontrado nesta amostra.

Em nenhum dos estudos citados ou na presente pesquisa essas lesões foram associadas a imunossupressão ou carga viral elevada e/ou o uso de TARVAT, que não demonstrou ser um fator de proteção para a sua ocorrência. Já o tabagismo, ao contrário dos agentes anteriormente mencionados, reduziu nos portadores do HIV a probabilidade de desenvolver manifestação clínica da infecção por HSV. Alguns relatos demonstram que em pacientes fumantes houve um aumento da imunidade humoral a antígenos do vírus do herpes simples (SMITH *et al.*, 1976) e que os excipientes da fumaça do tabaco podem apresentar um efeito inibitório sobre a síntese de DNA do mesmo (OH, PAIK, PARK, 1989). Larsson *et al.* (1992) observaram que a nicotina reduziu a capacidade de adesão do HSV a fibroblastos de GMK (*Green monkey kidney*) e que, logo após a adsorção do vírus, a replicação era significativamente inferior na presença de extratos de tabaco sem fumaça. Adicionalmente, a hiperqueratinização da mucosa associada ao hábito de fumar tem sido considerada um fator de proteção para a ocorrência de lesões ulceradas na mucosa bucal (ANTEYI *et al.*, 2003; FERREIRA *et al.*, 2007). Talvez, se possa supor que, através desses mecanismos, o tabagismo contribua para a inibição das lesões por HSV.

A ocorrência de ulcerações atípicas da mucosa não foram relacionadas a qualquer fator de risco. Contudo, como mencionado por diversos autores são um achado bastante frequente nos portadores do HIV (RANGANATHAN *et al.*, 2000; RANGANATHAN *et al.*, 2004). Patton *et al.* (2000) observaram essas úlceras em mais de 5% da amostra e também constataram que a ocorrência dessas lesões inespecíficas



não estava relacionada a graus elevados de imunossupressão ou replicação viral. Porém, essas manifestações estomatológicas podem causar desconforto bem como propiciar o desenvolvimento de infecções secundárias, agravando o estado de saúde geral do paciente. Portanto, as ulcerações atípicas requerem especial atenção dos profissionais, que em nenhum momento devem negligenciar o surgimento e/ou progressão dessas alterações.

Alguns estudos tem sugerido que a presença de lesões bucais poderia ser utilizada como marcadores da ocorrência de doenças sistêmicas nos portadores do HIV/AIDS (KLEIN *et al.*, 1984; PHAIR *et al.*, 1990; NIETO GARCÍA *et al.*, 1992; MIROWSKI *et al.*, 1998; NITTAYANANTA *et al.*, 2002; RANGANATHAN *et al.*, 2004; JENSEN *et al.*, 2005). Em determinadas áreas que dispõem de recursos diagnósticos limitados, a presença de CB e LP tem sido utilizada como indicadores clínicos para o início de tratamentos profiláticos para doenças sistêmicas, tais como a pneumocistose, observadas com frequência nos portadores do HIV (JENSEN *et al.*, 2005). As evidências disponíveis até o momento parecem ser ainda insuficientes para indicar terapias profiláticas unicamente a partir da ocorrência de manifestações estomatológicas, principalmente na população brasileira que carece de estudos os quais busquem essa associação.

Entre os pacientes desta pesquisa que apresentavam doenças definidoras de AIDS no momento do diagnóstico do HIV, a tuberculose foi a condição observada com maior frequência (18,5%), seguida da neurotoxoplasmose (8,4%), pneumocistose (7,5%) e pneumonia comunitária (6,9%). Esses valores são inferiores aos obtidos e descritos por Ravetti e Pedroso (2009) que avaliaram as características epidemiológicas de portadores do HIV no estado de Minas Gerais. Os autores descreveram uma prevalência de pneumocistose, pneumonia comunitária e neurotoxoplasmose respectivamente iguais a 17,8%; 16,9% e 9,3%. A frequência de tuberculose encontrada no presente estudo foi inferior à observada por Nittayananta *et al.* (2002) (53%) e superior a da amostra de Ranganathan *et al.* (2004) (12%).

Os pacientes acometidos por CB neste estudo apresentaram uma predisposição 5,6 vezes maior de desenvolver pneumocistose, entretanto o achado não apresentou significância estatística. Quando considerado também o uso de drogas ilícitas associado à ocorrência de CB, um maior risco de desenvolver tuberculose pode ser observado.



Contrapondo-se aos nossos resultados Nittayananta *et al.* (2002) e Ranganathan *et al.* (2004) observaram que o risco de desenvolver tuberculose se relacionava positivamente com a presença de CB. Os primeiros autores também não encontraram correlação entre a presença dessa manifestação estomatológica e a ocorrência de pneumocistose. Já os últimos não contemplaram nenhum caso dessa doença em sua amostra.

A LP, quando associada ao uso de drogas ilícitas, demonstrou aumentar a predisposição ao desenvolvimento de tuberculose. Diferente dos resultados encontrados nesta pesquisa, Nittayananta *et al.* (2002) observaram a ausência de correlação entre a presença de LP e essa doença sistêmica.

Os resultados não permitem sugerir o uso da CB e LP como marcadores de alterações sistêmicas nesta amostra. Contudo, pode-se recomendar que dada à relação dessas manifestações estomatológicas com imunossupressão e níveis elevados de carga viral, como sugerido na literatura, os portadores de CB e LP devam ser avaliados, com o objetivo de diagnosticar precocemente outras alterações sistêmicas. No momento, a partir dos resultados deste estudo, desaconselha-se a utilização dessas afecções bucais como marcadores clínicos para o início de profilaxia antimicrobiana em portadores do HIV. Sugere-se a realização de mais estudos com o intuito de clarificar a existência de alguma possível associação entre as lesões bucais fortemente relacionadas a esse vírus e a ocorrência de doenças sistêmicas definidoras de AIDS.

A maioria dos pacientes da amostra encontrava-se desde o momento do diagnóstico do HIV, na fase mais avançada da doença (58%). Essa é outra característica deste estudo que merece ser destacada, pois faz menção à necessidade de diagnóstico precoce do vírus da imunodeficiência humana. As características sócio-demográficas dos portadores do HIV acometidos por lesões bucais na cidade de Porto Alegre, seguem um padrão epidemiológico semelhante ao dos portadores de AIDS brasileiros (BRASIL, 2011). Esse fato ressalta a importância do rigoroso exame estomatológico em todos os pacientes soropositivos para o HIV, visto que não há características específicas de raça, idade, estado civil ou profissão, que tornem os indivíduos mais ou menos suscetíveis a desenvolver as lesões bucais fortemente associadas ao vírus.

Devido ao delineamento e a metodologia empregada no estudo sabe-se que o mesmo apresenta algumas limitações. A avaliação transversal não permite determinar se a ocorrência de lesões bucais precede ou é decorrente de alterações nos índices



laboratoriais dos pacientes. A coleta de dados em prontuários também restringe o acesso a algumas informações que poderiam complementar os achados, como por exemplo as características clínicas das lesões ou tipo e doses de substâncias nocivas consumidas pelos pacientes. Além disso, o rigor estabelecido na metodologia da pesquisa para os critérios de inclusão fez com que muitos prontuários fossem descartados evitando possível viés. Contudo, a necessidade de identificar e manter exclusivamente as fichas clínicas que contivessem descritas todas as variáveis previamente delineadas culminou com a exclusão de alguns prontuários, cujos indivíduos apresentavam manifestações estomatológicas, que talvez, se fossem incluídas na amostra, poderiam modificar os índices de frequência descritos.

Entretanto, apesar das limitações inerentes ao tipo de estudo proposto os achados obtidos denotam uma elevada prevalência de manifestações estomatológicas fortemente associadas ao HIV nos portadores dessa doença. A partir das informações obtidas, chama-se a atenção dos profissionais das diferentes áreas da saúde, em especial do cirurgião-dentista, para a necessidade persistente de integrar a assistência odontológica aos cuidados básicos de saúde desses pacientes. Também, sugere-se que a ocorrência de manifestações estomatológicas deva alertar os profissionais para possíveis alterações na condição imunológica dos indivíduos, que podem representar infecção pelo HIV ou progressão da doença para AIDS.



REFERÊNCIAS



Referências

- ADEDIGBA, M. A. *et al.* Patterns of oral manifestation of HIV/AIDS among 225 Nigerian patients. **Oral Diseases**, Houndmills, v. 14, n. 4, p. 341-346, 2008.
- ADUROGBANGBA, M. I. *et al.* Oro-facial lesions and CD4 counts associated with HIV/AIDS in an adult population in Oyo State, Nigeria. **Oral Diseases**, Houndmills, v. 10, n. 6, p. 319-326, Nov. 2004.
- AGBELUSI, G. A.; ADEOLA, H. A.; AMEH, P. O. Knowledge and attitude of PLWHA concerning oral lesions of HIV/AIDS among patients of PEPFAR clinic in Lagos University Teaching Hospital (LUTH) Lagos, Nigeria. **The Nigerian Postgraduate Medical Journal**, Lagos, v. 18, n. 2, p. 120-125, June. 2011.
- AGBELUSI, G. A.; WRIGHT, A. A. Oral lesions as indicators of HIV infection among routine dental patients in Lagos, Nigeria. **Oral Diseases**, Houndmills, v. 11, n. 6, p. 370-373, Nov. 2005.
- AGWU, E. *et al.* Distribution of yeast species associated with oral lesions in HIV-infected patients in southwest Uganda. **Medical Mycology: Official Publication of the International Society for Human and Animal Mycology**, Oxford, Sept. 2011.
Disponível em:
<<http://informahealthcare.com/doi/pdf/10.3109/13693786.2011.604862>>. Acesso em: 01 dez 2011. DOI: 10.3109/13693786.2011.604862.
- ALEIXO, R. Q. *et al.* DMFT index and oral mucosal lesions associated with HIV infection: cross-sectional study in Porto Velho, Amazonian region - Brazil. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Salvador, v. 14, n. 5, p. 449-456, 2010.
- ALEVA, N. A. *et al.* Erythematous candidosis in patients with complete dentures and HIV+/AIDS. **Mycoses**, Berlin, v. 50, n. 5, p. 407-411, Sept. 2007.



- ALFONSO, Y.; MONZOTE, L. HIV protease inhibitors: effect on the opportunistic protozoan parasites. **The Open Medicinal Chemistry Journal**, Hilversum, v. 5, p. 40-50, 2011.
- ALIZON, M. *et al.* Molecular cloning of lymphadenopathy-associated virus. **Nature**, London, v. 312, n. 5996, p. 757-760, 1984.
- AMIRALI, W.; MOSHIRO, C.; RAMAIYA, K. Assessment of clinical case-definition for HIV/AIDS in Tanzania. **East African Medical Journal**, Nairobi, v. 81, n. 5, p. 226-229, May 2004.
- AN UPDATE of the classification and diagnostic criteria of oral lesions in HIV infection. European Community Clearinghouse on Oral Problems Related to HIV Infection and WHO Collaborating Centre on Oral Manifestations of the Human Immunodeficiency Virus. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, Copenhagen, v. 20, n. 3, p. 97-100, Mar. 1991.
- ANTEYI, K. O. *et al.* Oral manifestations of HIV-AIDS in Nigerian patients. **International Journal of STD & AIDS**, London, v. 14, p. 395-398, 2003.
- AQUINO-GARCÍA, S. I. *et al.* Short communication: oral lesions in HIV/AIDS patients undergoing HAART including efavirenz. **AIDS Research and Human Retroviruses**, New York, v. 24, n. 6, p. 815-820, 2008.
- BARRÉ-SINOUSSE, F. *et al.* Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). **Science**, New York, v. 220, n. 4599, p. 868-871, May 1983.
- BARRÉ-SINOUSSE, F. HIV: a discovery opening the road to novel scientific knowledge and global health improvement. **Virology**, New York, v. 397, n. 2, p. 255-259, Feb. 2010.



- BARTLETT, J. A. *et al.* Long-term results of initial therapy with abacavir and Lamivudine combined with efavirenz, amprenavir/ritonavir, or stavudine. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, Hagerstown, v. 43, n. 3, p. 284-292, 2006.
- BAUM, M. K. *et al.* Crack-cocaine use accelerates HIV disease progression in a cohort of HIV-positive drug users. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, Hagerstown, v. 50, n. 1, p. 93-99, 2009.
- BENDICK C.; SCHEIFELE C.; REICHART, P. A. Oral manifestations in 101 Cambodians with HIV and AIDS. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, Copenhagen, v. 31, n. 1, p. 1-4, 2002.
- BHAYAT, A. *et al.* Predicting HIV in a public dental facility using group I oral lesions. **SADJ: Journal of the South African Dental Association**, Houghton, v. 63, n. 10, p. 538, 540, 542-543, Nov. 2008.
- BHAYAT, A.; YENGOPAL, V.; RUDOLPH, M. Predictive value of group I oral lesions for HIV infection. **Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontology**, St. Louis, v. 109, n. 5, p. 720-723 May 2010.
- BIGGAR, R. J.; RABKIN, C. S. The epidemiology of AIDS-related neoplasms. **Hematology/Oncology Clinics of North America**, Philadelphia, v. 10, n. 5, p. 997-1010, Oct. 1996.
- BIRNBAUM, W. *et al.* Prognostic significance of HIV associated oral lesions and their relation to therapy. **Oral Diseases**, Houndmills, v. 8, suppl. 2, p. 110-114, 2002.
- BLIGNAUT, E. *et al.* HIV phenotypes, oral lesions, and management of HIV-related disease. **Advances in Dental Research**, Alexandria, v. 19, p. 122-129, 2006.
- BRASIL. Lei n. 9313/96 de 13 de novembro de 1996. Dispõe sobre a distribuição gratuita de medicamentos aos portadores do HIV e doentes de AIDS. **Diário Oficial da União**, Brasília (DF), 14 nov. 1996.



BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução 196 de 10 de outubro de 1996 do Conselho Nacional de Saúde que dispõe sobre as diretrizes para todo e qualquer tipo de pesquisa envolvendo seres humanos no Brasil. **Diário Oficial da União, Brasília** (DF), 10 out. 1996.

BRASIL. Ministério da Saúde. Programa Nacional de DST/AIDS. Situação da Epidemia no Brasil. In:_____. **Programa Brasileiro de DST/AIDS**. Brasília (DF): Ministério da Saúde, 2000.p.6-9.

BRASIL. IBGE. **Proporção de pessoas de 15 anos ou mais de idade, por alternativas de identificação de cor ou raça, que escolheram somente uma das opções de resposta, segundo as Unidades da Federação selecionadas - 2008**.

Disponível em:

<http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/caracteristicas_raciais/tab_2.21.pdf>. Acesso em: 01 dec. 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis/AIDS. **Diretrizes para organização e funcionamento dos CTA no Brasil**. Brasília (DF), 2010. Disponível em:

<http://www.sgc.goias.gov.br/upload/links/arq_829_cta2010-01-web.pdf>. Acesso em: 01 dec. 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis/AIDS. **Boletim Epidemiológico DST/AIDS**, Brasília (DF), v. 8, n. 1, p.3-21, 2011.

BRAVO, I. M. *et al.* Prevalence of oral lesions in HIV patients related to CD4 cell count and viral load in a Venezuelan population. **Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal**, Valencia, v. 11, n. 1, p. 33-39, 2006.

BRODER, S. The development of antiretroviral therapy and its impact on the HIV-1/AIDS pandemic. **Antiviral Research**, Amsterdam, v. 85, n. 1, p. 1-18, Jan. 2010.



BRUN-VÉZINET, F. *et al.* Detection of IgG antibodies to lymphadenopathy-associated virus in patients with AIDS or lymphadenopathy syndrome. **Lancet**, London, v. 1, n. 8389, p. 1253-1256, June 1984a.

BRUN-VÉZINET, F. *et al.* Prevalence of antibodies to lymphadenopathy-associated retrovirus in African patients with AIDS. **Science**, Washington, v. 226, n. 4673, p. 453-456, Oct. 1984b.

BRUN-VÉZINET, F.; ROUZIQUX, C. Viral etiologies of AIDS: facts and hypotheses. **Revue Française de Transfusion et Immuno-Hématologie**, Paris, v. 27, n. 4, p. 445-454, Sept. 1984.

BUTT, F. M. *et al.* Oral manifestations of HIV/AIDS in a Kenyan provincial hospital. **East African Medical Journal**, Nairobi, v. 78, n. 8, p. 398-401, Aug. 2001.

BUTT, F. M. *et al.* Pattern of head and neck malignant neoplasms in HIV-infected patients in Kenya. **International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, Copenhagen, v. 37, n. 10, p. 907-911, Oct. 2008.

CADOGAN, M.; DALGLEISH, A. G. HIV immunopathogenesis and strategies for intervention. **The Lancet Infectious Diseases**, New York, v. 8, n. 11, p. 675-684, 2008a.

CADOGAN, M.; DALGLEISH, A. G. Pathogenesis of HIV: non-specific immune hyperactivity and its implications for vaccines. **Clinical Medicine**, London, v. 8, n. 3, p. 267-271, 2008b.

CAMPO, J. *et al.* Role of the dental surgeon in the early detection of adults with underlying HIV infection/AIDS. **Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal**, Valencia, Dec. 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/doi:10.4317/medoral.17527>>. Acesso em: 01 dec. 2011.



CANNON, M. J. *et al.* Risk factors for Kaposi's sarcoma in men seropositive for both human herpesvirus 8 and human immunodeficiency virus. **AIDS**, London, v. 17, n. 2, p. 215-222, Jan. 2003.

CARPIO, E. *et al.* Oral manifestations of HIV infection in adult patients from the province of Sancti Spiritus, Cuba. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, Copenhagen, v. 38, p. 126-131, 2009.

CASSONE, A. *et al.* Antiretroviral therapy with protease inhibitors has an early, immune reconstitution-independent beneficial effect on *Candida* virulence and oral candidiasis in human immunodeficiency virus-infected subjects. **The Journal of Infectious Diseases**, Chicago, v. 185, n. 2, p. 188-195, Jan. 2002.

CEBALLOS-SALOBREÑA, A. *et al.* Oral lesions in HIV/AIDS patients undergoing highly active antiretroviral treatment including protease inhibitors: a new face of oral AIDS? **AIDS Patient Care and STDs**, Larchmont, v. 14, n. 12, p. 627-635, Dec. 2000.

CHALLACOMBE, S. J.; NAGLIK, J. R. The effects of HIV infection on oral mucosal immunity. **Advances in Dental Research**, Alexandria, v. 19, n. 1, p. 29-35, Apr. 2006.

CHATTOPADHYAY, A. *et al.* Incidence of oral candidiasis and oral hairy leukoplakia in HIV-infected adults in North Carolina. **Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontology**, St. Louis, v. 99, n. 1, p. 39-47, Jan. 2005b.

CHATTOPADHYAY, A. *et al.* Risk indicators for oral candidiasis and oral hairy leukoplakia in HIV-infected adults. **Community Dentistry and Oral Epidemiology**, Copenhagen, v. 33, n. 1, p. 35-44, Feb. 2005a.

CHIDZONGA, M. M. *et al.* Oral candidiasis as a marker of HIV disease progression among Zimbabwean women. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, Hagerstown, v. 47, n. 5, p. 579-584. Apr. 2008.



CHOU, L. L. *et al.* Oral mucosal Langerhans' cells as target, effector and vector in HIV infection. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, Copenhagen, v. 29, n. 8, p. 394-402, Sept. 2000.

CHU, K. M. *et al.* AIDS-associated Kaposi's sarcoma is linked to advanced disease and high mortality in a primary care HIV program in South Africa. **Journal of the International AIDS Society**, London, v. 13, p. 23, 2010.

CLASSIFICATION and diagnosis criteria for oral lesion in HIV infection. EC-Clearinghouse on Oral Problems Related to HIV Infection and WHO Collaborating Center on Oral Manifestations of the Immunodeficiency Virus. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, Copenhagen, v. 22, n. 7, p. 289-291, 1993.

CLAVEL, F. *et al.* Molecular cloning and polymorphism of the human immune deficiency virus type 2. **Nature**, London, v. 324, n. 6098, p. 691-695, 1986.

COOK, J. A. *et al.* Crack cocaine, disease progression, and mortality in a multicenter cohort of HIV-1 positive women. **AIDS**, London, v. 22, n. 11, p. 1355-1163, 2008.

CORTI, M. *et al.* Non-Hodgkin lymphomas of the oral cavity in AIDS patients in a reference hospital of infectious diseases in Argentina: report of eleven cases and review of the literature. **Journal of Gastrointestinal Cancer**, New York, v. 42, n. 3, p. 143-148, Sept. 2011.

CRUZ, G. D. *et al.* The accurate diagnosis of oral lesions in human immunodeficiency virus infection. Impact on medical staging. **Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery**, Chicago, v. 122, n. 1, p. 68-73, 1996.

DA SILVA, C. A. *et al.* Oral manifestations of HIV infection in patients receiving highly active antiretroviral therapy (HAART) in Bahia, Brazil. **Journal of Public Health Dentistry**, Raleigh, v. 68, n. 3, p. 178-181, 2008.

DALGLEISH, A. G. *et al.* The CD4 (T4) antigen is an essential component of the receptor for the AIDS retrovirus. **Nature**, London, v. 312, n. 5996, p. 763-767, 1984.



DE MORAES, P. C. *et al.* Tongue hyperpigmentation resulting from peginterferon alfa and ribavirin combination therapy: a case report. **Journal of the American Dental Association**, Chicago, v. 140, n.11, p. 1377-1379, 2009.

DE SILVA, M. B. *et al.* Youth, unemployment, and male gender predict mortality in AIDS patients started on HAART in Nigeria. **AIDS Care**, Chicago, v. 21, n. 1, p. 70-77, 2009.

DOMANESCHI, C. *et al.* Oral colonization by *Candida* species in AIDS pediatric patients. **Oral Diseases**, Houndmills, v. 17, n. 4, p. 393-839, May 2011. DOI: 10.1111/j.1601-0825.2010.01765.x.

EGGENA, M. P. *et al.* Depletion of regulatory T cells in HIV infection is associated with immune activation. **The Journal of Immunology: Official Journal of the American Association of Immunologists**, Baltimore, v. 174, n. 7, p. 4407-4414, 2005.

ENWURU, C. A. *et al.* Fluconazole resistant opportunistic oro-pharyngeal *Candida* and non-*Candida* yeast-like isolates from HIV infected patients attending ARV clinics in Lagos, Nigeria. **African Health Sciences**, Kampala, v. 8, n. 3, p. 142-148, Sept. 2008.

ESTES, J. D. *et al.* Premature induction of an immunosuppressive regulatory T cell response during acute simian immunodeficiency virus infection. **The Journal of Infectious Diseases**, Chicago, v. 193, n. 5, p. 703-712, 2006.

EYESON, J. D. *et al.* Oral manifestations of an HIV positive cohort in the era of highly active anti-retroviral therapy (HAART) in South London. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, Copenhagen, v. 31, n. 3, p. 169-174, 2002.

FARSHIDI, D.; CHIU, M. W. Lingual hyperpigmentation from pegylated interferon and ribavirin treatment of hepatitis C. **Journal of The American Academy of Dermatology**, St. Louis, v. 62, p. 164-165, 2010.



FEIGAL, D. W. *et al.* The prevalence of oral lesions in HIV-infected homosexual and bisexual men: three San Francisco epidemiological cohorts. **AIDS**, London, v. 5, n. 5, p. 519-525, May 1991.

FELLER, L. *et al.* Human immunodeficiency virus-associated Kaposi sarcoma as an immune reconstitution inflammatory syndrome: a literature review and case report. **Journal of Periodontology**, Chicago, v. 79, n. 2, p. 362-368, Feb. 2008.

FELLER, L.; LEMMER, J. Insights into pathogenic events of HIV-associated Kaposi sarcoma and immune reconstitution syndrome related Kaposi sarcoma. **Infectious Agents and Cancer**, London, v. 3, p. 1, Jan. 2008.

FERREIRA, S. *et al.* Prevalence of oral manifestations of HIV infection in Rio de Janeiro, Brazil from 1988 to 2004. **AIDS Patient Care STDS**, Larchmont, v. 21, n. 10, p. 724-731, 2007.

GAITAN CEPEDA, L. A. *et al.* Oral lesions and immune reconstitution syndrome in HIV+/AIDS patients receiving highly active antiretroviral therapy. Epidemiological evidence. **Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal**, Valencia, v. 13, n. 2, p. E85-93, 2008.

GALLAFENT, J. H. *et al.* Profile of patients with Kaposi's sarcoma in the era of highly active antiretroviral therapy. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 23, n. 6, p. 1253-1260, Feb. 2005.

GALLO, R. C. The discovery of the first human retrovirus: HTLV-1 and HTLV-2. **Retrovirology**, London, v. 2, p. 17, Mar. 2005.

GARRIDO, P. B. *et al.* AIDS, stigma and unemployment: implications for health services. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 41, suppl. 2, p. 72-79, Dec. 2007.

GASPARIN, A. B. *et al.* Prevalence of oral lesions in persons with HIV and associated factors in a southern Brazilian city. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 25, n. 6, p. 1307-1315, 2009.



- GAURAV, S.; KEERTHILATHA, P. M.; ARCHNA, N. Prevalence of oral manifestations and their association with CD4/CD8 ratio and HIV viral load in south India. **International Journal of Dentistry**, Cairo, v. 2011, p. 964278, 2011.
- GILEVA, O. S. *et al.* Spectrum of oral manifestations of HIV/AIDS in the Perm region (Russia) and identification of self-induced ulceronecrotic lingual lesions. **Medicina Oral**, Madrid, v. 9. n. 3, p. 212-215, May-Jul. 2004.
- GILLESPIE, G. M.; MARIÑO, R. Oral manifestations of HIV infection: a Panamerican perspective. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, Copenhagen, v. 22, n. 1, p. 2-7, Jan. 1993.
- GIULIANI, M. *et al.* Oral lesions in HIV and HCV co-infected individuals in HAART era. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, Copenhagen, v. 37, n. 8, p. 468-474, Sept. 2008.
- GOTTLIEB, M. S. *et al.* Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men — Evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 305, p. 1425-1431, Dec. 1981.
- GREENSPAN, D. *et al.* Oral mucosal lesions and HIV viral load in the Women's Interagency HIV Study (WIHS). **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, Hagerstown, v. 25, n. 1, p. 44-50, Sept. 2000.
- GREENSPAN, D. *et al.* Effect of highly active antiretroviral therapy on frequency of oral warts. **Lancet**, London, v. 357, n. 9266, p. 1411-1412, May 2001.
- GREENSPAN, D. *et al.* Incidence of oral lesions in HIV-1-infected women: reduction with HAART. **Journal of Dental Research**, Washington, v. 83, n. 2, p. 145-150, 2004.
- GREENSPAN, D.; GREENSPAN, J. S. HIV-related oral disease. **Lancet**, London, v. 348, n. 9029, p. 729-733, Sept. 1996.



GREENSPAN, J. S. *et al.* Oral manifestations of HIV infection. Definitions, diagnostic criteria, and principles of therapy. The U.S.A. Oral AIDS Collaborative Group. **Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology**, St. Louis, v. 73, n. 2, p. 142-144, Feb. 1992.

GREENWOOD, I.; ZAKRZEWSKA, J. M.; ROBINSON, P. G. Changes in the prevalence of HIV-associated mucosal disease at a dedicated clinic over 7 years. **Oral Diseases**, Houndmills, v. 8, p. 90-94, 2002.

HERBEUVAL, J. P. *et al.* TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRIAL) in HIV-1 infected patients and its in vitro production by antigen-presenting cells. **Blood**, New York, v. 105, n. 6, p. 2458-2464, 2005.

HILTON, J. F. *et al.* Accuracy of diagnoses of HIV-related oral lesions by medical clinicians. Findings from the Women's Interagency HIV Study. **Community Dentistry and Oral Epidemiology**, Copenhagen, v. 29, n. 5, p. 362-372, Oct. 2001.

HODGSON, T. A.; GREENSPAN, D.; GREENSPAN, J. S. Oral lesions of HIV disease and HAART in industrialized countries. **Advances in Dental Research**, Alexandria, v. 19, n. 1, p. 57-62, Apr. 2006.

HUANG, W. *et al.* Patterns of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA response to antiretroviral therapy. **The Journal of Infectious Diseases**, Chicago, v. 183, n. 10, p. 1455-1465, May. 2001.

JAFFE, H. W. *et al.* Immune reconstitution and risk of Kaposi sarcoma and non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected adults. **AIDS**, London, v. 25, n. 11, p. 1305-1403, 2011

JENSEN, T. O. *et al.* Oral and constitutional manifestations of HIV-infected hospital patients in northern Vietnam. **The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health**, Bangkok, v. 36, n. 6, p. 1459-1468, Nov. 2005.



KATZ, M. H. *et al.* Progression to AIDS in HIV-infected homosexual and bisexual men with hairy leukoplakia and oral candidiasis. **AIDS**, London, v. 6, n. 1, p. 95-100, Jan. 1992.

KELLEHER, A. D. *et al.* Alterations in the immune response of human immunodeficiency virus (HIV)-infected subjects treated with an HIV-specific protease inhibitor, ritonavir. **The Journal of Infectious Diseases**, Chicago, v. 173, n. 2, p. 321-329, Feb. 1996.

KERDPON, D. *et al.* Oral manifestations of HIV infection in relation to clinical and CD4 immunological status in northern and southern Thai patients. **Oral Diseases**, Houndmills, v. 10, n. 3, p. 138-144, May 2004.

KHONGKUNTHIAN, P. *et al.* Oral manifestations in HIV-positive adults from northern Thailand. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, Copenhagen, v. 30, n. 4, p. 220-223, 2001.

KLATZMANN, D. *et al.* Selective tropism of lymphadenopathy associated virus (LAV) for helper-inducer T lymphocytes. **Science**, New York, v. 225, n. 4657, p. 59-63, 1984.

KLEIN, R. S. *et al.* Oral candidiasis in high-risk patients at the initial manifestation of the acquired immunodeficiency syndrome. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 311, n. 6, p. 354-358, 1984.

KROIDL, A. *et al.* Prevalence of oral lesions and periodontal diseases in HIV-infected patients on antiretroviral therapy. **European Journal of Medical Research**, Munich, v. 10, n. 10, p. 448-453, Oct. 2005.

LARSSON, P. A. *et al.* Inhibition of herpes simplex virus replication and protein synthesis by non-smoked tobacco, tobacco alkaloids and nitrosamines. **Archives of Oral Biology**, Oxford, v. 37, n. 11, p. 969-978, 1992.



- LAURENCE, J. *et al.* Lymphadenopathy-associated viral antibody in AIDS. Immune correlations and definition of a carrier state. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 311, n. 20, p. 1269-1273, Nov. 1984.
- LE MOING, V. *et al.* Long-term evolution of CD4 count in patients with a plasma HIV RNA persistently <500 copies/mL during treatment with antiretroviral drugs. **HIV Medicine**, Oxford, v. 8, n. 3, p. 156-163, Apr. 2007.
- LEE, J.; TANEJA, V.; VASSALLO, R. Cigarette smoking and inflammation: cellular and molecular mechanisms. **Journal of Dental Research**, Washington, Aug. 2011.
- LETANG, E. *et al.* Predictors of immune reconstitution inflammatory syndrome-associated with Kaposi sarcoma in Mozambique: a prospective study. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, Hagerstown, v. 53, n. 5, p. 589-597, Apr. 2010.
- LI, T. S. *et al.* Long-lasting recovery in CD4 T-cell function and viral-load reduction after highly active antiretroviral therapy in advanced HIV-1 disease. **Lancet**, London, v. 351, n. 9117, p. 1682-1686, 1998.
- LODI, S. *et al.* CASCADE Collaboration. Kaposi sarcoma incidence and survival among HIV-infected homosexual men after HIV seroconversion. **Journal of the National Cancer Institute**, Bethesda, v. 102, n. 11, p. 784-792, June 2010.
- LOURENÇO, A. G. *et al.* Oral lesions associated with HIV infection before and during the antiretroviral therapy era in Ribeirão Preto, Brazil. **Journal of Oral Science**, Tokyo, v. 53, n. 3, p. 379-385, 2011.
- LOURENÇO, A. G.; FIGUEIREDO, L. T. Oral lesions in HIV infected individuals from Ribeirão Preto, Brazil. **Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal**, Valencia, v. 13, n. 5, p. E281-286, May 2008. Disponível em: <<http://www.medicinaoral.com/medoralfree01/v13i5/medoralv13i5p281.pdf>>. Acesso em: 1 dez. 2011.



MAC ARTHUR, R. D. *et al.*; CPCRA 058 Study Team; Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA). A comparison of three highly active antiretroviral treatment strategies consisting of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, protease inhibitors, or both in the presence of nucleoside reverse transcriptase inhibitors as initial therapy (CPCRA 058 FIRST Study): a long-term randomized trial. **Lancet**, London, v. 368, n. 9553, p. 2125-2135, Dec. 2006.

MAKIS, W.; CIARALLO, A.; LISBONA, R. Plasmablastic lymphoma of the oral cavity in an HIV-positive patient: staging with 18F-FDG PET/CT. **Acta Radiologica**, Stockholm, v. 52, n. 9, p. 970-972, Nov. 2011.

MANI, D. *et al.* A retrospective analysis of AIDS-associated Kaposi's sarcoma in patients with undetectable HIV viral loads and CD4 counts greater than 300 cells/mm³. **Journal of the International Association of Physicians in AIDS Care**, Chicago, v. 8, n. 5, p. 279-285, Sept.-Oct. 2009.

MARCUS, M. *et al.* Oral white patches in a national sample of medical HIV patients in the era of HAART. **Community Dentistry and Oral Epidemiology**, Copenhagen, v. 33, n. 2, p. 99-106, Apr. 2005.

MARGIOTTA, V. *et al.* HIV infection: oral lesions, CD4⁺ cell count and viral load in an Italian study population. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, Copenhagen, v. 28, n. 4, p. 173-177, Apr. 1999.

MARGOLIS, D. M. Mechanisms of HIV latency: an emerging picture of complexity. **Current HIV/AIDS Reports**, Philadelphia, v. 7, n. 1, p. 37-43, 2010.

MAURER, T.; PONTE, M.; LESLIE, K. HIV-associated Kaposi's sarcoma with a high CD4 count and a low viral load. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 357, n. 13, p. 1352-1353, 2007.

MELNIK, S. L. *et al.* **A guide for epidemiological studies of oral manifestations of HIV infection**. Geneva: WHO, 1993. Disponível em:

<<http://whqlibdoc.who.int/publications/1993/9241544538.pdf>>. Acesso em: 1 dez. 2011.



- MEURMAN, J. H.; TARKKILA, L.; TIITINEN, A. The menopause and oral health. **Maturitas**, Amsterdam, v. 63, n. 1, p. 56-62, May 2009.
- MIEDZINSKI, L. J. Early clinical signs and symptoms of HIV infection: delaying progression to AIDS. **Canadian Family Physician Médecin de Famille Canadien**, Williwdale, v. 38, p. 1401-1410, June 1992.
- MIROWSKI, G. W. *et al.* Association of cutaneous and oral diseases in HIV-infected men. **Oral Diseases**, Houndmills, v. 4, n. 1, p. 16-21, 1998.
- MIZIARA, I. D.; FILHO, B. C.; WEBER, R. Oral lesions in Brazilian HIV-infected children undergoing HAART. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, Amsterdam, v. 70, n. 6, p. 1089-1096, June 2006.
- MIZIARA, I. D.; LIMA, A. S.; CORTINA, R. A. C. Oral candidiasis and hairy leukoplakia as progression markers of HIV infection in Brazilian patients. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, Rio de Janeiro, v. 70, p. 310-314, 2004.
- MIZIARA, I. D.; WEBER, R. Oral candidosis and oral hairy leukoplakia as predictors of HAART failure in Brazilian HIV-infected patients. **Oral Diseases**, Copenhagen, v. 12, n. 4, p. 402-407, 2006.
- MIZIARA, I. D.; WEBER, R. Oral lesions as predictors of highly active antiretroviral therapy failure in Brazilian HIV-infected children. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, Copenhagen, v. 37, n. 2, p. 99-106, 2008.
- MOCROFT, A. *et al.* The changing pattern of Kaposi sarcoma in patients with HIV, 1994-2003: the EuroSIDA Study. **Cancer**, New York, v. 100, n. 12, p. 2644-2654, June 2004.
- MONTAGNIER, L. 25 years after HIV discovery: prospects for cure and vaccine. **Virology**, New York, v. 397, n. 2, p. 248-254, 2010.



- MONTAGNIER, L. *et al.* Adaptation of lymphadenopathy associated virus (LAV) to replication in EBV transformed B lymphoblastoid cell lines. **Science**, New York, v. 225, n. 4657, p. 63-66, 1984.
- MORISON, L. The global epidemiology of HIV/AIDS. **British Medical Bulletin**, London, v. 58, p. 7-18, 2001.
- MOURA, M. D. G. *et al.* Risk factors for oral hairy leukoplakia in HIV-infected adults of Brazil. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, Copenhagen, v. 35, p. 321-326, 2006.
- NICOLATOU-GALITIS, O. *et al.* Effect of PI-HAART on the prevalence of oral lesions in HIV-1 infected patients. A Greek study. **Oral Diseases**, Houndmills, v. 10, n. 3, p. 145-150, May 2004.
- NIEMINEN, M. T. *et al.* Acetaldehyde production from ethanol and glucose by non-*Candida albicans* yeasts in vitro. **Oral Oncology**, Oxford, v. 45, n. 12, p. e245-248, Dec. 2009.
- NIETO GARCÍA, A. *et al.* Role of oral candidiasis as a predictive marker of tuberculosis in patients with HIV infection. **Anales de Medicina Interna**, Madrid, v. 9, n. 7, p. 318-321, 1992.
- NITTAYANANTA, W. *et al.* Risk factors associated with oral lesions in HIV-infected heterosexual people and intravenous drug users in Thailand. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, Copenhagen, v. 30, p. 224-230, 2001.
- NITTAYANANTA, W. *et al.* Co-existence between oral lesions and opportunistic systemic diseases among HIV-infected subjects in Thailand. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, Copenhagen, v. 31, n. 3, p. 163-168, 2002.
- NITTAYANANTA, W. *et al.* Effects of long-term use of HAART on oral health status of HIV-infected subjects. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, Copenhagen, v. 39, n. 5, p. 397-406, May 2010.



NOBRE, V. *et al.* Infecções oportunistas em pacientes com AIDS internados em um hospital universitário do sudeste do Brasil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 45, n. 2, p. 67-74, 2003.

NOCE, C.W. *et al.* Association between socioeconomic status and HIV-associated oral lesions in Rio de Janeiro from 1997 to 2004. **Brazilian Oral Research**, São Paulo, v. 23, n. 2, p. 149-154, 2009.

NWEZE, E. I.; OGBONNAYA, U. L. Oral Candida isolates among HIV-infected subjects in Nigeria. **Journal of Microbiology, Immunology, and Infection**, Taipei, v. 44, n. 3, p. 172-177, June 2011.

NWOKOLO, N. C.; BOAG, F. C. Chronic vaginal candidiasis. Management in the postmenopausal patient. **Drugs & Aging**, Mairangi Bay, v. 16, n. 5, p. 335-339, 2000.

OH, J. S.; PAIK, D. I.; PARK, N. H. Effect of smoked tobacco tar on the growth, cytolytic action, DNA synthesis, and gene expression of herpes simplex virus. **Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology**, St. Louis, v. 68, n. 2, p. 189-194, Aug. 1989.

OHL, J. *et al.* Alterations of ovarian reserve tests in human immunodeficiency virus (HIV)-infected women. **Gynécologie, Obstétrique & Fertilité**, Paris, v. 38, n. 5, p. 313-317, mai 2010.

ORTEGA, K. L. *et al.* Oral manifestations after immune reconstitution in HIV patients on HAART. **International Journal of STD & AIDS**, London, v. 19, n. 5, p. 305-308, 2008.

ORTEGA, K. L. *et al.* Impact of PI and NNRTI HAART-based therapy on oral lesions of Brazilian HIV-infected patients. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, Copenhagen, v. 38, n. 6, p. 489-494, 2009.



O'SULLIVAN, C. E. *et al.* Epstein-Barr virus and human immunodeficiency virus serological responses and viral burdens in HIV-infected patients treated with HAART. **Journal of Medical Virology**, New York, v. 67, n. 3, p. 320-326, July 2002.

OWOTADE, F. J. *et al.* Prevalence of oral disease among adults with primary HIV infection. **Oral Diseases**, Houndmills, v. 14, n. 6, p. 497-499, Sept. 2008.

PAAUW, D. S. *et al.* Ability of primary care physicians to recognize physical findings associated with HIV infection. **JAMA**, Chicago, v. 274, n. 17, p. 1380-1382, 1995.

PAPAGATSIA, Z. *et al.* Oral Kaposi sarcoma: a case of immune reconstitution inflammatory syndrome. **Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontology**, St. Louis, v. 108, n. 1, p. 70-75, July 2009.

PATTON, L. L. Ability of HIV/AIDS patients to self-diagnose oral opportunistic infections. **Community Dentistry and Oral Epidemiology**, Copenhagen, v. 29, n. 1, p. 23-29, Feb. 2001.

PATTON, L. L. Sensitivity, specificity, and positive predictive value of oral opportunistic infections in adults with HIV/AIDS as markers of immune suppression and viral burden. **Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontology**, St. Louis, v. 90, n. 2, p. 182-188, 2000.

PATTON, L. L. *et al.* Oral manifestations of HIV in a southeast USA population. **Oral Diseases**, Houndmills, v. 4, n. 3, p. 164-169, Sept. 1998.

PEDREIRA, E. N. *et al.* Epidemiological and oral manifestations of HIV-positive patients in a specialized service in Brazil. **Journal of Applied Oral Science**, Bauru, SP, v. 16, n. 6, p. 369-375, 2008.

PEREZOUS, L. F. *et al.* Colonization of *Candida* species in denture wearers with emphasis on HIV infection: a literature review. **The Journal of Prosthetic Dentistry**, St. Louis, v. 93, n. 3, p. 288-293, Mar. 2005.



PHAIR, J. *et al.* The risk of *Pneumocystis carinii* pneumonia among men infected with human immunodeficiency virus type 1. Multicenter AIDS Cohort Study Group. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 322, n. 3, p. 161-165, 1990.

PINHEIRO, A. *et al.* Dental and oral lesions in HIV infected patients: a study in Brazil. **International Dental Journal**, London, v. 54, n. 3, p. 131-137, 2004.

PLANTIER, J. C. *et al.* A new human immunodeficiency virus derived from gorillas. **Nature Medicine**, New York, v. 15, n. 8, p. 871-872, Aug. 2009.

PORTSMOUTH, S. *et al.* A comparison of regimens based on non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors or protease inhibitors in preventing Kaposi's sarcoma. **AIDS**, London, v. 17, n. 11, p. F17-22, July 2003.

RABONI, S. M. *et al.* Molecular epidemiology of HIV-1 clades in southern Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 105, n. 8, p. 1044-1049, Dec. 2010.

RAMÍREZ-AMADOR, V. *et al.* Synchronous kinetics of CD4⁺ lymphocytes and viral load before the onset of oral candidosis and hairy leukoplakia in a cohort of Mexican HIV-infected patients. **AIDS Research and Human Retroviruses**, Larchmont, v. 21, n. 12, p. 981-990, Dec. 2005.

RAMÍREZ-AMADOR, V. *et al.* HIV-related oral lesions, demographic factors, clinical staging and anti-retroviral use. **Archives of Medical Research**, Mexico (DF), v. 37, n. 5, p. 646-654, 2006.

RAMÍREZ-AMADOR, V. *et al.* Oral lesions as clinical markers of highly active antiretroviral therapy failure: a nested case-control study in Mexico City. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 45, n. 7, p. 925-932, Oct. 2007.

RANGANATHAN, K. *et al.* Oral lesions and conditions associated with human immunodeficiency virus infection in 300 south Indian patients. **Oral Diseases**, Houndmills, v. 6, n. 3, p. 152-157, May 2000.



- RANGANATHAN, K. *et al.* Oral lesions and conditions associated with human immunodeficiency virus infection in 1000 South Indian patients. **Annals of the Academy of Medicine**, Singapore, v. 33, n. 4, p. 37-42, July 2004.
- RAVETTI, C. G.; PEDROSO, E. R. Study on the clinical and epidemiological characteristics of patients with human immunodeficiency virus at the walk-in service of the teaching hospital of the Federal University of Minas Gerais. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 42, n. 2, p. 114-118, 2009.
- ROBINSON, P. G.; CHALLACOMBE, S. J.; SHEIHAM, A. Oral examination: a screening tool for HIV infection? **Sexually Transmitted Infections**, London, v. 74, n. 5, p. 345-348, Oct. 1998.
- ROSSI, D. *et al.* Multiple infections and associated risk factors among non-injecting cocaine users in Argentina. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 5, p. 965-974, 2008.
- SÁ, M. S. *et al.* Clinical and laboratory profile of HIV-positive patients at the moment of diagnosis in Bahia, Brazil. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Salvador, v. 11, n. 4, p. 395-398, 2007.
- SEMLALI, A. *et al.* Whole cigarette smoke promotes human gingival epithelial cell apoptosis and inhibits cell repair processes. **Journal of Periodontal Research**, Copenhagen, v. 46, n. 5, p. 533-541, Oct. 2011. DOI: 10.1111/j.1600-0765.2011.01370.x.
- SGADARI, C. *et al.* HIV protease inhibitors are potent anti-angiogenic molecules and promote regression of Kaposi sarcoma. **Nature Medicine**, New York, v. 8, n. 3, p. 225-232, Mar. 2002.
- SHARMA, G. *et al.* Oral manifestations as predictors of immune suppression in a HIV/AIDS-infected population in south India. **Clinical Oral Investigations**, Berlin, v. 13, n. 2, p. 141-148, June 2009.



- SHARP, P. M. HAHN, B. H. The evolution of HIV-1 and the origin of AIDS. **Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences**, London, v. 365, n. 1552, p. 2487-2494, Aug. 2010.
- SHIBOSKI, C. H. *et al.* Human immunodeficiency virus-related oral manifestations and gender. A longitudinal analysis. The University of California, San Francisco Oral AIDS Center Epidemiology Collaborative Group. **Archives of Internal Medicine**, Chicago, v. 156, n. 19, p. 2249-2254, Oct. 1996.
- SHIBOSKI, C. H. *et al.*; Oral HIV/AIDS Research Alliance, Subcommittee of the AIDS Clinical Trial Group. The Oral HIV/AIDS Research Alliance: updated case definitions of oral disease endpoints. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, Copenhagen, v. 38, n. 6, p. 481-488, 2009.
- SHUGARS, D. C. *et al.* Saliva and inhibition of HIV-1 infection: molecular mechanisms. **Oral Diseases**, Houndmills, v. 8, suppl. 2, p. 169-175, 2002.
- SMITH, H. G. *et al.* Humoral immunity to herpes simplex viral-induced antigens in smokers. **Cancer**, New York, v. 38, n. 3, p. 1155-1162, Sept. 1976.
- SOARES, E. A. *et al.* HIV-1 subtype C dissemination in southern Brazil. **AIDS**, London, v. 19, suppl. 4, p. S81-86, Oct. 2005.
- SOUZA, L. B. *et al.* Manifestações orais em pacientes com AIDS em uma população brasileira. **Pesquisa Odontológica Brasileira**, São Paulo, v. 14, n. 1, p. 79-85, 2000.
- SRIRANGARAJ, S.; VENKATESHA, D. Opportunistic infections in relation to antiretroviral status among AIDS patients from south India. **Indian Journal of Medical Microbiology**, New Delhi, v. 29, n. 4, p. 395-400, Oct.-Dec. 2011.
- SROUSSI, H. Y.; EPSTEIN, J. B. Changes in the pattern of oral lesions associated with HIV infection: implications for dentists. **Journal of the Canadian Dental Association**, Ottawa, v. 73, n. 10, p. 949-952, Dec. 2007.



SROUSSI, H. Y. *et al.* Oral lesions in HIV-positive dental patients: one more argument for tobacco smoking cessation. **Oral Diseases**, Houndmills, v. 13, p. 324-328, 2007.

SROUSSI, H. Y. *et al.* The correlation between prevalence of oral manifestations of HIV and CD4⁺ lymphocyte counts weakens with time. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, Hagerstown, v. 42, n. 4, p. 516-518, 2006.

STEBBING, J. *et al.* A prognostic index for AIDS-associated Kaposi's sarcoma in the era of highly active antiretroviral therapy. **Lancet**, London, v. 367, n. 9521, p. 1495-1502, May 2006.

STEVENS, S. J. *et al.* High Epstein-Barr virus (EBV) DNA loads in HIV-infected patients: correlation with antiretroviral therapy and quantitative EBV serology. **AIDS**, London, v. 16, n. 7, p. 993-1001, 2002.

STORY, A.; BOTHAMLEY, G.; HAYWARD, A. Crack cocaine and infectious tuberculosis. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, v. 14, n. 9, p. 1466-1469, 2008.

SUN, L. *et al.* Human beta-defensins suppress human immunodeficiency virus infection: potential role in mucosal protection. **Journal of Virology**, Baltimore, v. 79, n. 22, p. 14318-14329, Nov. 2005.

TAIWO, O. O.; HASSAN, Z. The impact of Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) on the clinical features of HIV-related oral lesions in Nigeria. **AIDS Research and Therapy**, London, v. 7, p. 19, June 2010.

TAIWO, O. O. *et al.* Oral manifestation of HIV/AIDS in Plateau state indigenes, Nigeria. **West African Journal of Medicine**, Lagos, v. 25, n. 1, p. 32-37, 2006.

TAMÍ-MAURY, I. M. *et al.* Prevalence, incidence, and recurrence of oral lesions among HIV-infected patients on HAART in Alabama: a two-year longitudinal study. **Southern Medical Journal**, Birmingham, v. 104, n. 8, p. 561-566, Aug. 2011.



TAPPUNI, A. R.; FLEMING, G. J. The effect of antiretroviral therapy on the prevalence of oral manifestations in HIV-infected patients: a UK study. **Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontology**, St. Louis, v. 92, p. 623-628, 2001.

TILLONEN, J. *et al.* Role of yeasts in the salivary acetaldehyde production from ethanol among risk groups for ethanol-associated oral cavity cancer. **Alcoholism, Clinical and Experimental Research**, New York, v. 23, n. 8, p. 1409-1415, Aug. 1999.

TIRWOMWE, J. F. *et al.* Oral manifestations of HIV/AIDS in clients attending TASO clinics in Uganda. **Clinical Oral Investigations**, Berlin, v. 11, n. 3, p. 289-292, Sept. 2007.

TORRES, H. A. *et al.* Tongue hyperpigmentation in a caucasian patient coinfecting with HIV and hepatitis C during peginterferon alfa-2b and ribavirin therapy. **The American Journal of Gastroenterology**, New York, v. 102, n. 6, p. 1334-1335, 2007.

TRIPATHI, A. *et al.* Predictors of time to enter medical care after a new HIV diagnosis: a statewide population-based study. **AIDS Care**, Abingdon, v. 23, n. 11, p. 1366-1373, 2011.

UITTAMO, J. *et al.* Chronic candidosis and oral cancer in APECED-patients: production of carcinogenic acetaldehyde from glucose and ethanol by *Candida albicans*. **International Journal of Cancer**, Geneve, v. 124, n. 3, p. 754-756, 2009.

UMADEVI, K. M. *et al.* Oral lesions among persons with HIV disease with and without highly active antiretroviral therapy in southern India. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, Copenhagen, v. 36, n. 3, p. 136-141, 2007.

UNAIDS. **Latin America: AIDS epidemic update regional summary**. Geneva: UNAIDS, 2008a.

UNAIDS. **Report on the global AIDS epidemic**. Geneva: UNAIDS, 2008b.



VOLKWEIS, M. R. *et al.* Lesões bucais manifestadas em pacientes aidéticos e tuberculosos, relacionados com a contagem celular CD4⁺/CD8⁺. **PGR Pós-Graduação em Revista: Faculdade de Odontologia de São José dos Campos**, São José dos Campos, v. 4, n. 3, p. 74-78. 2001.

WITZEL, A. L. *et al.* Oral candidiasis in HIV+ patients under treatment with protease inhibitors. **Brazilian Oral Research**, São Paulo, v. 22, n. 4, p. 371-377, Oct./Dec. 2008.

WORLD MEDICAL ASSOCIATION. **Declaration of Helsinki**: ethical principles for medical research involving human subjects. In: 59th WMA General Assembly. Seoul: WMA, 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Aids**: epidemic update - UNAIDS/09.36E/JC1700E. Geneva: WHO, 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents**: recommendations for a public health approach. Geneva: WHO, 2010. Review. Disponível em: <<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/artadultguidelines.pdf>>. Acesso em: 1 dez. 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Towards universal access**: scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector. Geneva: WHO, 2011.

YANG, C. J. *et al.* Non-Hodgkin's lymphoma in patients with human immunodeficiency virus infection in Taiwan. **Journal of Microbiology, Immunology, and Infection**, Taipei, v. 43, n. 4, p. 278-284, Aug. 2010.

YANG, Y. L. *et al.* Effect of prolonged HAART on oral colonization with *Candida* and candidiasis. **BMC Infectious Diseases**, London, v. 6, p. 8, Jan. 2006.



YENGOPAL, V.; NAIDOO, S. Do oral lesions associated with HIV affect quality of life? **Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontology**, St. Louis, v. 106, n. 1, p. 66-73, July 2008.





Anexo 1. Classificação das manifestações estomatológicas associadas ao HIV de acordo com os critérios do *European Community Clearinghouse on Oral Problems Related to HIV Infection*.

Grupo I
<ul style="list-style-type: none">• Candidíase:<ul style="list-style-type: none">○ Eritematosa○ Hiperplásica○ Pseudo-membranosa○ Queilite angular• Leucoplasia pilosa• GUNA/PUNA• Sarcoma de Kaposi• Linfoma não-Hodgkin
Grupo II
<ul style="list-style-type: none">• Ulcerações atípicas• Doenças das glândulas salivares:<ul style="list-style-type: none">○ Hipossalíá/xerostomia○ Aumento de volume das glândulas salivares maiores• Púrpura trombocitopênica• Infecções virais: (outras que não EBV)<ul style="list-style-type: none">○ CMV○ HSV○ HPV<ul style="list-style-type: none">▪ Condiloma acuminado▪ Hiperplasia epitelial focal▪ Verruga vulgar○ HZV<ul style="list-style-type: none">▪ Zoster▪ Varicela
Grupo III
<ul style="list-style-type: none">• Infecções bacterianas<ul style="list-style-type: none">○ <i>Actinomyces israelii</i>○ <i>Enterobacter cloacae</i>○ <i>Escherichia coli</i>○ <i>Klebsiella pneumoniae</i>○ <i>Mycobacterium avium intracellulare</i>○ <i>Mycobacterium tuberculosis</i>○ Doença por arranhadura de gato○ Reação a drogas (ulcerativa, eritema multiforme, liquenóide)○ Exacerbação de doença periodontal atípica• Infecções fúngicas<ul style="list-style-type: none">○ <i>Aspergillus flavus</i>○ <i>Cryptococcus neoformans</i>○ <i>Geotrichum candidum</i>○ <i>Histoplasma capsulatum</i>• Hiperpigmentação melânica• Distúrbios neurológicos:<ul style="list-style-type: none">○ Parestesia facial○ Nevralgia trigemial• Osteomielite• Sinusite• Celulite submandibular• Carcinoma epidermóide• Epidermólise tóxica



Anexo 2. Parecer da Banca Examinadora no Exame de Qualificação do projeto de pesquisa realizado em 05 de novembro de 2010.



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
PÓS-GRADUAÇÃO

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: ESTOMATOLOGIA
NÍVEL: MESTRADO
EXAME DE QUALIFICAÇÃO – ATA ___/10

Data: 05 /novembro/2010 – 09hs

Candidata: MARIA NOEL MARZANO RODRIGUES PETRUZZI

Orientadora: Profa. Dra. Maria Antonio Zancanaro de Figueiredo

Título da pesquisa: "Levantamento Epidemiológico em Portadores do Vírus da Imunodeficiência Humana com Manifestações Estomatológicas"


Comissão Examinadora: Profa. Dra. Fernanda Gonçalves Salum
Prof. Dr. José Antonio Poli de Figueiredo

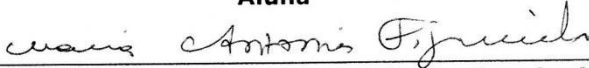
Parecer:

Aprovado

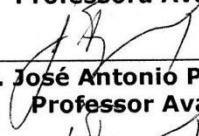
Aprovado com projeto pendente

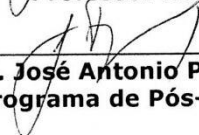
Reprovado

Ass.: 
Maria Noel Marzano Rodrigues Petruzzi
Aluna

Ass.: 
Profa. Dra. Maria Antonio Zancanaro de Figueiredo
Orientadora

Ass.: 
Profa. Dra. Fernanda Gonçalves Salum
Professora Avaliadora

Ass.: 
Prof. Dr. José Antonio Poli de Figueiredo
Professor Avaliador

^a
Ass.: 
Prof. Dr. José Antonio Poli de Figueiredo
Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Odontologia



Anexo 3. Parecer consubstanciado emitido em 17 de novembro de 2010 pela Comissão Científica e de Ética da Faculdade de Odontologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.



*Comissão Científica e de Ética
Faculdade da Odontologia da PUCRS*

Porto Alegre 17 de Novembro de 2010

O Projeto de: Dissertação

Protocolado sob nº: 0092/10
Intitulado: Levantamento epidemiológico em portadores do HIV com manifestações estomatológicas no Estado do Rio Grande do Sul
Pesquisador Responsável: Profa. Dra. Maria Antonia Z. de Figueiredo
Pesquisadores Associados: Maria Noel Marzano Rodrigues Petruzzi
Nível: Dissertação / Mestrado

Foi **aprovado** pela Comissão Científica e de Ética da Faculdade de Odontologia da PUCRS em 17 de Novembro de 2010.

Este projeto deverá ser imediatamente encaminhado ao CEP/PUCRS

Profa. Dra. Ana Maria Spohr
Presidente da Comissão Científica e de Ética da
Faculdade de Odontologia da PUCRS



Anexo 4. Parecer consubstanciado emitido em 21 de janeiro de 2011 pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

OF.CEP-194/11

Porto Alegre, 21 de janeiro de 2011.

Senhora Pesquisadora,

O Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS apreciou e aprovou seu protocolo de pesquisa registro CEP 10/05291 intitulado **“Levantamento epidemiológico em portadores de HIV com manifestações estomatológicas em cinco centros de referência da cidade de Porto Alegre”**.

Salientamos que seu estudo pode ser iniciado a partir desta data.

Os relatórios parciais e final deverão ser encaminhados a este CEP.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Rodolfo Herberto Schneider
Coordenador do CEP-PUCRS

Ilma. Sra.
Profa. Dra. Maria Antonia Zancanaro de Figueiredo
FO
Nesta Universidade

PUCRS

Campus Central
Av. Ipiranga, 6690 – 3º andar – CEP: 90610-000
Sala 314 – Fone Fax: (51) 3320-3345
E-mail: cep@pucrs.br
www.pucrs.br/prppg/cep



Anexo 5. Parecer consubstanciado emitido em 08 de fevereiro de 2011 pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria Municipal de Saúde.



Prefeitura Municipal de Porto Alegre
Secretaria Municipal de Saúde
Comitê de Ética em Pesquisa
PARECER CONSUBSTANCIADO

Pesquisador (a) Responsável: Maria Antonia Z. de Figueiredo
Registro do CEP: 590 **Processo N°:** 001.003281.11.6
Instituição onde será desenvolvido: Secretaria Municipal de Saúde – Ambulatório Atendimento Especializado DST /AIDS – CS Vila dos Comercários
Utilização: PRONTUARIO
Situação: APROVADO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria Municipal de Saúde de Porto Alegre analisou o processo N 001.003281.11.6, referente ao projeto de pesquisa: “**Levantamento epidemiológico em portadores do HIV com manifestações estomatológicas no Estado do Rio Grande do Sul.**”, tendo como pesquisador responsável Maria Antonia Z. de Figueiredo cujo objetivo é “é estabelecer o perfil epidemiológico de pacientes portadores do HIV com manifestações estomatológicas, submetidos ou não a TARV. Específicos :- Determinar, na população estudada, a prevalência de indivíduos diagnosticados como HIV positivos a partir da presença de lesão bucal; - Estabelecer a prevalência das distintas manifestações estomatológicas, relacionando as mesmas com a contagem de células CD4+ e a densidade de carga viral; - Identificar e relacionar as afecções bucais mais prevalentes no grupo sob TARV e nos pacientes não tratados; - Relacionar os dados sociodemográficos e prática de hábitos nocivos do paciente com o tipo e número de patologias bucais apresentadas; - Associar a TARV utilizada e a duração do respectivo tratamento com as manifestações estomatológicas apresentadas”.

Assim, o projeto preenche os requisitos fundamentais das resoluções. O Comitê de Ética em Pesquisa segue os preceitos das resoluções CNS 196/96, 251/97 e 292/99, sobre as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, do Conselho Nacional de Saúde / Conselho Nacional de Ética em Pesquisa / Agência nacional de Vigilância Sanitária. Em conformidade com os requisitos éticos, classificamos o presente protocolo como **APROVADO.**

O Comitê de Ética em Pesquisa, solicita que :

1. Enviar primeiro relatório parcial em seis meses a contar desta data e a apresentação do trabalho em CD;
2. Informar imediatamente relatório sobre qualquer evento adverso ocorrido;
3. Comunicar qualquer alteração no projeto;
4. Após o término desta pesquisa, o pesquisador responsável deverá apresentar os resultados junto à equipe da unidade a qual fez a coleta de dados e/ou entrevista, inclusive para o Conselho Local da Unidade de Saúde e a apresentação do trabalho.

Porto Alegre, 08/02/2011

Elen Maria Borba
Coordenadora do CEP



Anexo 6. Parecer consubstanciado emitido em 16 de março de 2011 pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Grupo Hospitalar Conceição.



HOSPITAL N. S. DA CONCEIÇÃO S.A.
Av. Francisco Trein, 596
CEP 91360-200 - Porto Alegre - RS
Fone: 3357.2000
CNPJ: 02.787.118/0001-20

HOSPITAL DA CRIANÇA CONCEIÇÃO
(Unidade Pediátrica do Hospital Nossa
Senhora da Conceição S.A.)

HOSPITAL CRISTO REDENTOR S.A.
Rua Domingos Fábica, 20
CEP 91640-000 - Porto Alegre - RS
Fone: 3387.4101
CNPJ: 02.787.126/0001-75

HOSPITAL FEMINA S.A.
Rua Moscardini, 17
CEP 91420-001 - Porto Alegre - RS
Fone: 3314.0210
CNPJ: 02.693.134/0001-53



Vinculados ao Ministério da Saúde - Decreto nº 99.244/90

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP/GHC

O Comitê de Ética em Pesquisa do Grupo Hospitalar Conceição (CEP/GHC), que é reconhecido pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)/MS desde 31/10/1997, pelo Office For Human Research Protections (OHRP)/USDHHS, como Institutional Review Board (IRB0001105) e pelo FWA - Federalwide Assurance (FWA 00000378), em 16 de março de 2011, reavaliou o seguinte projeto de pesquisa:

Projeto: 11-011

Versão do Projeto:

Versão do TCLE:

Pesquisadores:

MARIA NOEL MARZANO RODRIGUES PETRUZZI

MARIA ANTONIO ZANCANARO DE FIGUEIREDO

Título: Levantamento epidemiológico em portadores do HIV com manifestações estomatológicas no Estado Rio Grande do Sul.

Documentação: Aprovados

Aspectos Metodológicos: Aprovados

Aspectos Éticos: Aprovados

Parecer final: Este projeto, por estar de acordo com as Diretrizes e Normas Internacionais e Nacionais especialmente as Resoluções 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde, obteve o parecer de APROVADO.

Considerações Finais: Toda e qualquer alteração do projeto, deverá ser comunicada imediatamente ao CEP/GHC. Lembramos do compromisso de encaminhar dentro dos prazos estipulados, o(s) relatório(s) parcial(ais) e/ou final ao Comitê de Ética em Pesquisa do Grupo Hospitalar Conceição e ao Centro de Resultado onde a pesquisa for desenvolvida.

Porto Alegre, 16 de março de 2011.

Daniel Demétrio Faustino da Silva
Coordenador-geral do CEP/GHC



Anexo 8. Registro do projeto de pesquisa no Sistema de Informações sobre Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos (SISNEP) do Ministério da Saúde, Brasil.

Andamento do projeto - CAAE - 0392.0.002.164-11				
Título do Projeto de Pesquisa LEVANTAMENTO EPIDEMIOLÓGICO EM PORTADORES DO HIV COM MANIFESTAÇÕES ESTOMATOLÓGICAS NO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL				
Situação	Data Inicial no CEP	Data Final no CEP	Data Inicial na CONEP	Data Final na CONEP
Aprovado no CEP	19/01/2011 13:01:22	11/04/2011 15:29:58		
Descrição	Data	Documento	Nº do Doc	Origem
1 - Envio da Folha de Rosto pela Internet	11/01/2011 18:00:52	Folha de Rosto	FR397166	Pesquisador
2 - Recebimento de Protocolo pelo CEP (Check-List)	19/01/2011 13:01:22	Folha de Rosto	0392.0.002.164-11	CEPV
3 - Protocolo Aprovado no CEP	11/04/2011 15:29:58	Folha de Rosto	11011	CEP



Anexo 9. Comprovante de aceite para publicação do artigo científico intitulado “*Epidemiological characteristics and HIV-related oral lesions observed in patients from a southern Brazilian city – Características epidemiológicas e das lesões bucais associadas ao HIV observadas em pacientes de uma cidade sul brasileira*” na Revista Odonto Ciência – Journal of Dental Science.

[ROC]Epidemiological Characteristics and HIV-related Oral Lesions Observed in Patients fro

Entrada x



Rosemary Sadami Arai Shinkai odontociencia@pucrs.br

25 jan (2 dias atrás)

para mim ▾

Revista Odonto Ciência (Journal of Dental Science) – Editorial decision

Dear Dr. Maria Noel Petruzzi,

We are pleased to inform you that your manuscript entitled "Epidemiological Characteristics and HIV-related Oral Lesions Observed in Patients from a Southern Brazilian City" was accepted for publication in the Revista Odonto Ciência (Journal of Dental Science).

After editing the page proofs will be sent to your e-mail address for final approval before printing. The online issue will allow the download of full-text articles in pdf file, and a complimentary printed journal will be mailed to you.

We thank you again for considering our journal to publish your work.

Sincerely,

Rosemary Shinkai, DDS, PhD
Editor-in-Chief
Revista Odonto Ciência (Journal of Dental Science)

<http://revistaseletronicas.pucrs.br/ojs/index.php/fo/index>

ISSN 0102-9460 (print)
ISSN 1980-6523 (online)

E-mail: odontociencia@pucrs.br
Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul



Anexo 10. Comprovante de submissão do artigo científico intitulado “*Assessment of risk factors for the occurrence of oral lesions in HIV-positive adults from Porto Alegre, Brazil – Avaliação de fatores de risco associados à ocorrência de lesões bucais em adultos HIV positivos de Porto Alegre, Brasil*” na Revista Cadernos de Saúde Pública – Reports in Public Health.

Novo artigo (CSP_1433/11)

Entrada x



Cadernos de Saude Publica cadernos@ensp.fiocruz.br
para mim ▾

04/11/11 ☆

Prezado(a) Dr(a). Maria Noel Marzano Rodrigues Petruzzi:

Confirmamos a submissão do seu artigo "Assessment of Risk Factors for the Occurrence of Oral Lesions in HIV-Positive Adults from Porto Alegre, Brazil" (CSP_1433/11) para Cadernos de Saúde Pública. Agora será possível acompanhar o progresso de seu manuscrito dentro do processo editorial, bastando clicar no *link* "Sistema de Avaliação e Gerenciamento de Artigos", localizado em nossa página <http://www.ensp.fiocruz.br/csp>.

Em caso de dúvidas, envie suas questões através do nosso sistema, utilizando sempre o ID do manuscrito informado acima. Agradecemos por considerar nossa revista para a submissão de seu trabalho.

Atenciosamente,

Prof. Carlos E.A. Coimbra Jr.
Prof. Mario Vianna Vettore
Editores



Cadernos de Saúde Pública / Reports in Public Health
Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca
Fundação Oswaldo Cruz
Rua Leopoldo Bulhões 1480
Rio de Janeiro, RJ 21041-210, Brasil
Tel.: +55 (21) 2598-2511, 2508 / Fax: +55 (21) 2598-2737
cadernos@ensp.fiocruz.br
<http://www.ensp.fiocruz.br/csp>





Apêndice

Apêndice 1: Instrumento utilizado para a coleta de dados.

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA/PUCRS - ESTOMATOLOGIA CLÍNICA

Profª Drª Maria Antonia Zancanaro de Figueiredo / Mestranda Maria Noel Marzano R. Petruzzi

Nº Ficha/Registro:

Número identificador na pesquisa:

Data Nascimento: ____/____/____

Estado civil:

Sexo: M(____) F(____)

Naturalidade:

Profissão:

Local de atendimento:

História Clínica

Data Diagnóstico HIV: ____/____/____

AIDS (notificação): ____/____/____

Patologias iniciais:

Lesões bucais no diagnóstico : S (____) N (____)

Manifestação presente

Medicação Antiretroviral: S (____) N (____)

Início há mais de 30 dias: S (____) N (____)

Estadiamento Clínico: I (____) II (____) III (____) IV(____)

Tratamento: Aderente (____) Abandono(____)

Regime ARV:

Hábitos:

Exame Físico

Lesão 1

Ambulatório (____) Leito (____)



Diagnóstico clínico:

Diagnóstico histopatológico:

Associada ao HIV: grupo I (___) grupo II (___) grupo III (___)

Alteração anatômica (___) Não associada ao HIV (___)

Localização:

Tamanho:

Cor:

Forma:

Inserção:

Consistência:

Mobilidade:

Sinais secundários:

Fator etiológico:

CD4⁺:

CV:

Lesão 2

Ambulatório (___) Leito (___)

Diagnóstico clínico:

Diagnóstico histopatológico:

Associada ao HIV: grupo I (___) grupo II (___) grupo III (___)

Alteração anatômica (___) Não associada ao HIV (___)

Localização:

Tamanho:

Cor:

Forma:

Inserção:

Consistência:

Mobilidade:

Sinais secundários:



Fator etiológico:

CD4⁺:

CV:

Lesão 3

Ambulatório (___) Leito (___)

Diagnóstico clínico:

Diagnóstico histopatológico:

Associada ao HIV: grupo I (___) grupo II (___) grupo III (___)

Alteração anatômica (___) Não associada ao HIV (___)

Localização:

Tamanho:

Cor:

Forma:

Inserção:

Consistência:

Mobilidade:

Sinais secundários:

Fator etiológico:

CD4⁺:

CV:

Lesão 4

Ambulatório (___) Leito (___)

Diagnóstico clínico:

Diagnóstico histopatológico:

Associada ao HIV: grupo I (___) grupo II (___) grupo III (___)

Alteração anatômica (___) Não associada ao HIV (___)

Localização:

Tamanho:



Cor:

Forma:

Inserção:

Consistência:

Mobilidade:

Sinais secundários:

Fator etiológico:

CD4⁺:

CV:

Lesão 5

Ambulatório (___) Leito (___)

Diagnóstico clínico:

Diagnóstico histopatológico:

Associada ao HIV: grupo I (___) grupo II (___) grupo III (___)

Alteração anatômica (___) Não associada ao HIV (___)

Localização:

Tamanho:

Cor:

Forma:

Inserção:

Consistência:

Mobilidade:

Sinais secundários:

Fator etiológico:

CD4⁺:

CV:

Desenhos Esquemáticos

