



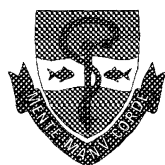
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA

CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

Monografia de Final de Curso

Aluno(a): **DÉBORA COELHO NUNES**



Ano de Conclusão do Curso: 2003

TCC 019



**Universidade Estadual de Campinas
Faculdade de Odontologia de Piracicaba
Departamento de Odontologia Infantil
Área de Ortodontia**



A AIDS E AS LESÕES ORAIS COMO MARCADORES DO HIV REVISÃO DE LITERATURA

Monografia apresentada à Faculdade de Odontologia de Piracicaba, da Universidade Estadual de Campinas, para obtenção de grau de **Cirurgiã-Dentista**

DÉBORA COELHO NUNES

Orientador: Prof. OSVALDO DI HIPÓLITO

Piracicaba
2003

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA
BIBLIOTECA

"O que me tranqüiliza é que tudo o que existe, existe com uma precisão absoluta. O que for do tamanho de uma cabeça de alfinete não transborda nem uma fração de milímetro além do tamanho de uma cabeça de alfinete. Tudo o que existe é de uma grande exatidão. Pena é que a maior parte do que existe com essa exatidão nos é tecnicamente invisível. O bom é que a verdade chega a nós como um sentido secreto das coisas. Nós terminamos adivinhando, confusos, a perfeição."

Clarice Lispector

ÍNDICE

Resumo 6

Abstract..... 7

I.Introdução..... 8

1.Conceito..... 8

2.Breve História..... 10

3.A progressão da doença..... 15

4.Formas de transmissão..... 17

5. AZT e AIDS..... 21

6. Patogênese..... 27

7. Manifestações bucais na infecção pelo HIV..... 33

II.Discussão/ Revisão de literatura..... 59

1. As lesões orais como marcadores do HIV..... 59

Resumo

As lesões orais são comuns e podem representar os primeiros sinais clínicos da infecção pelo HIV. Algumas manifestações orais são marcadores clínicos precoces de imunossupressão, agindo como um bom barômetro na progressão do vírus. Estas lesões apresentam-se exacerbadas e reincidentes, e antecedem por vezes as manifestações sistêmicas. O objetivo deste trabalho foi examinar os dados sobre essas lesões na literatura pregressa.

Abstract

The oral lesions are common and can represent the first clinical signals of the infection for the HIV. Some of them are precocious clinical marker of immunossuppression, acting as a good barometer in the progression of the virus. These injuries are presented relapsing, and precedes for times the sistemic manifestations. The aim of this work is to examine the data on these lesions in former literature.

I. Conceito

AIDS (sigla em inglês para síndrome da imunodeficiência adquirida) é a manifestação final e mais grave da infecção pelo HIV (vírus da imunodeficiência humana).

O termo Aids apareceu pela primeira vez no MMWR (Morbidity and Mortality Weekly Report) do Centro de Controle de Doenças (CDC) em 1982 para descrever "... uma doença que, no mínimo, prediz um defeito razoável nas células mediadoras de imunidade, e ocorre sem causa conhecida, por diminuição da resistência" (CDC, 1982), mas só recebeu esta nomenclatura em 1986, pela Organização Mundial da saúde (OMS).

A lista inicial do CDC das condições associadas a AIDS, que incluíam o Sarcoma de Kaposi (SK), pneumonia por *Pneumocystis carinii* (PCP), o complexo por *Mycobacterium avium* (MAC) e outras condições, tem sido atualizada e revista em diversas ocasiões desde então (CDC, 1985, 1987, 1992).

A lista das infecções e neoplasias relacionadas à Aids é apresentada a seguir. No passado, a Aids era definida como a infecção pelo HIV e, posteriormente, a aquisição de uma destas doenças;

atualmente, porém, é simplesmente definida como a contagem de células T CD-4 inferior a $200/\text{ml}^3$.

Doenças comumente associadas à contagem de células CD4 inferior a $350/\text{ml}^3$:

- Vírus do Herpes Simples
- Tuberculose
- Candidíase oral ou vaginal
- Herpes zoster
- Linfoma não-Hodgkin

CD4 < $200/\text{ml}^3$

- Pneumonia por *pneumocystis carinii*
- Candidíase esofágica

CD4 < $100/\text{ml}^3$

- Meningite criptocócica
- Demência da AIDS (meningoencefalite por HIV-1)
- Encefalopatia por *Toxoplasma gondii*
- Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva
- Síndrome da emaciação ("Wasting Syndrome")

CD4 < 50/ml³

■ *Mycobacterium Avium*

■ Citomegalovirose

Em muitos países em desenvolvimento, que possuem recursos limitados, os epidemiologistas estabelecem o diagnóstico da Aids baseando-se na presença de sintomas clínicos associados à imunossupressão, excluindo outras causas, como neoplasias e deficiências nutricionais (Ryder and Mugerwa, 1994; Davachi, 1994).

1.2 Breve História

Em 1981, pesquisadores de Nova Iorque e da Califórnia observaram entre homossexuais jovens, previamente saudáveis, um inusitado agrupamento de casos de doenças raras, como Sarcoma de Kaposi, e pneumonia por *Pneumocystis carinii* (PCP), bem como de casos de inexplicáveis e persistentes linfadenopatias (CDC, 1981, 1982; Masur et al., 1981; Gottlieb et al., 1981; Friedman-Kien, 1981). Logo ficaria evidente que esses homens tinham um déficit imunológico comum, uma injúria nas células mediadoras de imunidade, resultado de perda significativa de células T CD-4 (Gottlieb et al., 1981; Masur et al., 1981; Siegal et al., 1981; Ammann et al., 1983).

A dispersão de casos de Sarcoma de Kaposi e pneumonia por *P. carinii* em pessoas jovens com nenhuma história de doença previa que justificasse a imunossupressão observada não tinham precedentes. Pesquisas na literatura médica, autópsias e registros de tumores revelaram que essas doenças ocorreram nos Estados Unidos em números insignificantes (CDC, 1981; CDC, 1982).

O Sarcoma de Kaposi (KS), neoplasia raríssima, costumava afetar apenas idosos de origem mediterrânea, ou pacientes sob efeito de quimioterapia (Gange e Jones, 1978; Safai e Good, 1981). Antes do aparecimento da epidemia de AIDS, a incidência anual de KS nos EUA era de 0.02 a 0.06% (Rothman, 1962a; Oettle, 1962).

Em 1984, entre homens solteiros de São Francisco, encontrou-se incidência muito maior de KS do que entre os anos de 1973 e 1979 (Williams et al., 1994). A PCP (Pneumonia por *Pneumocystis carinii*), infecção pulmonar extremamente rara, era encontrada apenas em indivíduos sob terapia imunossupressiva ou com desnutrição crônica (durante a Segunda Guerra Mundial, era comum em crianças no leste europeu) antes de 1981 (Walzer, 1990). Em 1967, por exemplo, foram encontrados apenas 107 casos de PCP na literatura médica dos Estados Unidos, todos eles em indivíduos imunossuprimidos ou sob quimioterapia (Le Clair, 1969). Neste ano, o CDC se tornou o único fornecedor de pentamidina (medicamento

recomendado apenas nos casos de PCP) dos EUA, e começou a coletar dados de cada caso de PCP diagnosticados e tratados no país. Depois de rever os pedidos de pentamidina de 1967 a 1970, encontrou-se apenas um caso confirmado de PCP sem sinal de imunossupressão prévia (Walzer et al., 1974).

No período imediatamente antes da descoberta da AIDS, de janeiro de 1976 a junho de 1980, o CDC recebeu apenas um pedido de pentamidina, para tratar um paciente adulto sem qualquer outra doença prévia ao PCP (CDC, 1982). Em 1981, entretanto, houveram 42 pedidos de pentamidina para pacientes sem outras desordens conhecidas além do PCP (CDC, 1982). Até dezembro de 1994, o CDC reportou 127.626 casos de pacientes portadores de HIV com PCP (CDC, 1995).

Outra doença rara, a infecção pelo complexo *Mycobacterium avium* (MAC), também é freqüentemente vista em pacientes com AIDS (Zakowski et al., 1982; Greene et al., 1982). Antes de 1981, apenas 32 indivíduos com MAC haviam sido descritos na literatura médica (Masur, 1982). Em dezembro de 1994, entretanto, o CDC reportou 28.954 casos de MAC em pacientes com AIDS (CDC, 1995).

Uma explicação para este fato tornou-se obrigatória. A princípio, foram feitas suposições sobre uma forma de câncer ainda desconhecida; pouco depois, chegou-se à conclusão de que se tratava

de uma doença nova, que comprometia o sistema imunológico, sem evidências de causa genética. Daí o primeiro nome da doença, Acquired Immunodeficiency Syndrome.

Novos dados relacionados a esta síndrome surpreenderam os médicos pouco depois. A partir de 1982, foram constatados casos de AIDS em outras partes dos EUA, Haiti, na Europa Ocidental e na África Equatorial.

Em fevereiro de 1983, menos de dois anos após a descrição inicial da doença, mil novos casos foram diagnosticados nos EUA. Já em 1981, um caso – o primeiro – tinha sido registrado no Brasil.

Em maio de 1983, a partir de pesquisa desenvolvida sobre um gânglio extraído de um dos primeiros pacientes com AIDS na França, o professor Luc Montagnier, do Instituto Pasteur, conseguiu isolar um retrovírus até então desconhecido, e o chamou de LAV (Lymphadenopathy - Associated Virus, ou vírus linfadenopático).

No ano seguinte, o cientista americano Robert Gallo afirmou ter “descoberto” mesmo vírus isolado por Montagnier. Por relacioná-lo à deficiência do sistema imunológico, deu-lhe uma nova denominação:

HIV (Human Immunodeficiency Virus, ou vírus da imunodeficiência humana).

A briga pela primazia na descoberta se estendeu até 1991, quando ficou então provado que Gallo utilizara o material apresentado nos EUA por Montagnier, alguns anos antes.

De qualquer maneira, a partir dessas descobertas, foram desenvolvidos os primeiros testes para detectar a presença de anticorpos contra o HIV. Com isso, tornou-se possível diagnosticar a existência da doença, antes que se manifestassem os seus sintomas mais graves, assim como diminuir sua propagação a partir de medidas preventivas.

Pesquisas para chegar à cura começaram a se desenvolver em todo o mundo, quase que ao mesmo tempo em que a doença foi diagnosticada. Em 1987, descobriu-se o primeiro medicamento capaz de agir diretamente sobre o vírus, impedindo a sua proliferação durante certo tempo: o AZT (azidotimidina). Posteriormente, novos medicamentos foram sendo descobertos e aplicados para abreviar o sofrimento dos doentes e prolongar suas vidas, como o DDI e o DDC.

Ainda não existe cura ou vacina para a AIDS. Do mesmo modo, todo conhecimento adquirido até o momento não está definitivamente estabelecido. Ainda hoje, por exemplo, há cientistas que afirmam que o HIV não é o causador da AIDS.

A progressão da doença a despeito dos anticorpos

Têm-se argumentado que o HIV não seria o causador da AIDS porque o corpo desenvolve anticorpos específicos para o HIV logo após a infecção primária (Duesberg, 1992). Este raciocínio ignora os numerosos exemplos de viroses que, assim como o HIV, mantém sua patogenicidade mesmo após o estabelecimento da imunidade (Oldstone, 1989).

A infecção primária pelo vírus da poliomielite é um exemplo clássico de doença na qual há um alto grau de neutralização dos anticorpos em todos os indivíduos afetados; uma pequena porcentagem desses indivíduos desenvolve paralisia subsequente (Kurth, 1990).

O vírus do Sarampo pode persistir nas células cerebrais, e pode causar doença neurológica crônica a despeito da presença de anticorpos (Gershon, 1990). Vírus como o citomegalovírus, herpes

simples e varicela zoster podem ser ativados após anos de latência, mesmo em presença abundante de anticorpos (Weiss and Jaffe, 1990).

Lentivírus com períodos de latência longos e variados causam danos no sistema nervoso central mesmo depois da produção de anticorpos neutralizantes específicos (Haase, 1990). Além disso, é sabido que o HIV pode mutar rapidamente para burlar o sistema imunológico.

Distribuição dos casos de AIDS

Certos céticos tolmam em afirmar que a distribuição dos casos de AIDS levantam dúvidas sobre a "hipótese" de que o HIV seria a causa da síndrome da AIDS. Eles sustentam que os microrganismos não são "gênero-específicos", já que há uma diferença relativa entre homens e mulheres nos levantamentos epidemiológicos – ou, pelo menos, havia, até aquele momento (Duesberg, 1992).

De fato, a distribuição dos casos de AIDS, nos EUA ou em qualquer outra parte do mundo, espelha invariavelmente a prevalência de HIV na população (U.S. Bureau of the Census, 1994). Nos EUA, o HIV apareceu primeiro em homossexuais e usuários de drogas injetáveis, sendo a maioria destes do sexo masculino (Curran et al.,

1988). Se o HIV se espalhou primeiramente através do sexo e do compartilhamento de agulhas contaminadas, não é de se estranhar que a maioria dos primeiros infectados fosse composta por homens.

Cada vez mais, porém, o número de mulheres infectadas com o vírus da AIDS têm aumentado, através da permuta de agulhas contaminadas ou da prática de sexo com homens infectados pelo vírus (Vermund, 1993; CDC, 1995). Nos EUA, a proporção de mulheres infectadas cresceu de 7% em 1985 para 18 % em 1994. A AIDS, no ano de 1994, foi a quarta colocada na lista de causa de morte de mulheres com idade entre 25 e 40 anos nos EUA (CDC, 1994).

Na África, o HIV apareceu primeiro em heterossexuais sexualmente ativos, e em algumas partes deste continente, os casos de AIDS têm ocorrido freqüentemente em proporções equivalentes entre os sexos (Quinn et al., 1986; Mann, 1992). Na Zâmbia, por exemplo, os 29.734 casos de AIDS reportados ao WHO até outubro de 1993, estavam igualmente divididos entre homens e mulheres (WHO, 1995).

Formas de transmissão

Relações sexuais – o vírus introduz-se no organismo pela vagina, pênis, reto ou boca, através de pequenas e imperceptíveis feridas que

deixam passar o sangue da pessoa contaminada. Isso significa que não é seguro o sexo oral com homem ou mulher contaminados.

Drogas - O HIV é transmitido por usuários de drogas injetáveis devido ao uso de seringas ou agulhas contaminadas por minúsculas quantidades de sangue da pessoa infectada. É rara a transmissão entre pacientes e profissionais de saúde, através de agulhas ou instrumentos médicos contaminados.

Mãe-bebê (transmissão vertical)- A transmissão da mãe para o feto, durante a gravidez, acontece em cerca de um quarto a um terço das mulheres grávidas infectadas e não tratadas (o risco de transmissão cai drasticamente se a mulher for tratada com a droga AZT na gravidez e o bebê for tratado nas seis primeiras semanas de vida). O HIV também é transmitido durante a amamentação.

Transfusão de sangue - Hoje, a infecção via transfusão de sangue é rara, devido à introdução, em 1985, de técnicas de rastreamento e tratamento do vírus em amostras sanguíneas.

Embora o HIV esteja presente na saliva, estudos constataram que o vírus não é transmitido por contacto salivar, através do beijo, por

exemplo. Também não há provas de transmissão através de suor (abraço, aperto de mão), lágrimas, urina, ou fezes.

Diagnóstico

O diagnóstico definitivo é feito através de exames de sangue apropriados. Um dos primeiros exames detecta a presença de anticorpos específicos para o HIV (como os anticorpos só chegam em níveis perceptíveis cerca de três meses depois da infecção, podem passar despercebidos no início). As recomendações são as de que pessoas expostas ao vírus sejam submetidas aos exames o mais cedo possível. A detecção precoce do HIV melhora os prognósticos do tratamento e evita que a pessoa infectada contamine outras.

Os métodos mais usados para testes para anticorpos são o Elisa e suas variações, com resultado em 30 minutos. Os testes confirmatórios são feitos pelas técnicas de Western Blot, imunofluorescência indireta ou radioimunoprecipitação. Quando ambos os testes são negativos apesar de haver forte suspeita de infecção, deve-se repetir os exames depois de um intervalo de cerca de quatro semanas.

A destruição das células CD-4 são um marco importante da infecção pelo HIV, daí a importância do exame para a contagem das células.

Tratamentos

O avanço nos tratamentos contra a infecção pelo HIV e as doenças associadas foi enorme nos últimos anos, permitindo melhor qualidade de vida aos doentes. As terapias, inclusive combinadas, são complexas, obrigando o paciente a tomar vários comprimidos ao dia, em horários rígidos. Nenhuma terapia erradica totalmente o HIV nem impede a sua transmissão para outras pessoas. Por outro lado, há o risco de efeitos colaterais, como inflamação do pâncreas e danificação do sistema nervoso.

Devido à resistência do HIV, o tratamento combinado pode ser necessário. Drogas contra as infecções oportunistas também podem ser usadas. Pessoas cuja contagem de células T CD-4 caia abaixo de 200 devem fazer um tratamento adicional para impedir a ocorrência de PCP.

AZT e AIDS

Embora alguns indivíduos sustentem que o tratamento com a zidovudina (AZT) tem participado na epidemia da AIDS, Duesberg, em 1992, publicou pesquisas que provam o contrário.

Em pacientes sintomáticos, o AZT apareceu para desacelerar a progressão da doença e prolongar a vida (revisto em Sande et al., 1993; McLeod and Hammer, 1992; Volberding and Graham, 1994). Um estudo clínico, conhecido como BW 002, comparou o AZT com placebo em 282 pacientes com AIDS. Neste estudo, que resultou na aprovação do medicamento pelo FDA, apenas um dos 145 pacientes tratados com AZT morreu, comparado com 19 de 137 que receberam placebos em um período de seis meses. Infecções oportunistas ocorreram em 24 pacientes tratados com AZT contra 45 com placebo.

Além de reduzir a mortalidade, o AZT tem-se mostrado eficiente na diminuição da frequência e severidade das infecções oportunistas, na melhora das condições físicas e no aumento da contagem de células T CD-4 no sangue periférico (Fischl et al., 1987; Richman et al., 1987). O acompanhamento continuado de 229 desses pacientes mostrou que a sobrevida dos beneficiados pelo AZT estendeu-se pelo menos por 21 meses depois do início da terapia, e foi de 57,6% neste período, enquanto que a sobrevida entre os membros do grupo tratado com

placebo foi de 51,5% em nove meses (Richman and Andrews, 1988; Fischl et al., 1989).

Em outro estudo, conhecido como ACTG 016, que envolvia 711 pacientes sintomáticos que tomaram AZT, com contagem de células T CD-4 entre 200 e 500/mm³, foram menos sujeitos à progressão da doença do que aqueles tratados com placebo durante o período do estudo, que foi de 11 meses (Fischl et al., 1990). Neste estudo, não foi observada nenhuma diferença na progressão da doença entre os participantes que começaram a pesquisa com uma contagem de células TCD-4 maior que 500/mm³.

Um estudo da Veteran's Administration com 338 indivíduos com sintomas recentes de AIDS e contagem de CD-4 entre 200 e 500 cel/mm³ descobriu que a terapia imediata diminui significativamente a progressão da doença, comparada a terapia tardia, mas não estendeu nem encurtou a sobrevida depois de um período médio de estudo de mais de dois anos (Hamilton et al., 1992).

Entre os paciente assintomáticos, grande parte das pesquisas usando placebo indicam que o AZT pode retardar o avanço da doença de 12 a 24 meses, mas definitivamente não aumenta a sobrevida. Em longo prazo, o acompanhamento dos participantes dessas pesquisas mostrou que, apesar do AZT não apresentar efeito prolongado, a droga

não provocou o aumento da progressão da doença ou da mortalidade (revisto em McLeod e Hammer, 1992; Sande et al., 1993; Volberding and Graham, 1994).

Durante os quatro anos e meio da ACTG 019, nenhuma diferença foi vista na sobrevida global entre os grupos tratados com AZT e placebo dos 1.565 pacientes assintomáticos que iniciaram o estudo com contagem de T CD-4 inferior a 500 cel/mm^3 (Volberding et al., 1994). Neste estudo, o AZT foi superior ao placebo no retardo do avanço da AIDS ou ARC avançada por aproximadamente um ano e um benefício prolongado foi visto entre este subconjunto de pacientes.

O estudo europeu Concorde envolvendo 1.749 pacientes assintomáticos com contagem de CD-4 inferior a $500/\text{mm}^3$, não foi observada nenhuma diferença estatística significativa na progressão da doença entre indivíduos que tomaram AZT imediatamente e aqueles que retardaram o uso ou não usaram o medicamento (Concorde Coordinating Committee, 1994). Entretanto, a proporção do avanço da morte, AIDS ou ARC severa foi mais lenta entre os que fizeram terapia imediata durante o primeiro ano do estudo. No entanto, o Concorde não provou benefício significativo da terapia imediata com o AZT; este estudo demonstrou claramente que o AZT não foi eficiente nas terapias imediatas, comparado à terapia tardia.

Um estudo europeu e australiano, o EACG 020, com 993 pacientes com contagem de CD-4 maior que 400/mm³ não mostrou nenhuma diferença entre o AZT e placebo num período de 94 semanas; entretanto, o AZT diminuiu a progressão de infecções oportunistas (Cooper et al., 1993). Tanto o EACG 020 quanto o Concorde relataram uma considerável toxicidade hematológica nas doses de 1000mg/dia, o dobro da dose recomendada nos EUA.

Estudos sem grupos controle encontraram aumento da sobrevivência e/ou redução da frequência de doenças oportunistas em pacientes com HIV e AIDS que foram tratados com AZT ou outros anti-retrovirais (Creagh-Kirk et al., 1988; Moore et al., 1991; Ragni et al., 1992; Schinaia et al., 1991; Koblin et al., 1992; Graham et al., 1991, 1992, 1993; Longini, 1993; Vella et al., 1992, 1994; Saah et al., 1994; Bacellar et al., 1994).

No estudo do Multicenter AIDS Cohort Study, por exemplo, indivíduos infectados pelo HIV, tratados com AZT e acompanhados em intervalos de 6, 12, 18 e 24 meses, tiveram redução significativa na mortalidade e progressão da AIDS, comparados a indivíduos que não tomavam AZT, mesmo que com contagem de CD-4 semelhantes e fazendo uso de profilaxia para o PCP (Graham et al., 1991, 1992).

Além disso, outros estudos transversais mostram que a expectativa de vida de indivíduos com AIDS tem aumentado desde que o uso do AZT se tornou comum – entre os anos de 1986 e 1987. Entre 362 homossexuais masculinos, num estudo transversal da vacina para hepatite B em Nova Iorque, São Francisco e Amsterdã, observou-se que o tempo de soroconversão para a morte, período que não sofre influência de variações no diagnóstico da AIDS, tem se alongado sensivelmente nos últimos anos (Hessol et al., 1994).

Num estudo alemão com 975 pacientes portadores do HIV, entre homens e mulheres, a sobrevida média aumentou de nove meses de 1982 a 1985, para 26 meses in 1990 (Bindels et al., 1994). Mesmo levando em consideração as vantagens do aperfeiçoamento das terapias profiláticas para o PCP, se o AZT tivesse contribuído para causar a AIDS, era de se esperar que houvesse diminuição da sobrevida, e não o contrário.

Pesquisadores da Universidade da Califórnia de Los Angeles (EUA) demonstraram que pacientes infectados pelo HIV em uso regular de terapia anti-retroviral potente (HAART) parecem não necessitar de uso de profilaxia antibiótica para infecções oportunistas comuns em pacientes com AIDS. Para isso, os autores avaliaram a efetividade do uso de HAART sobre a incidência de infecções oportunistas, antes e

depois do diagnóstico de AIDS, em um grupo de mais de 2000 pacientes participantes do Multicenter AIDS Cohort Study (MACS).

Eles observaram que houve uma redução de aproximadamente 72% na incidência de infecções oportunistas definidoras de AIDS e de 83% nas infecções oportunistas secundárias (ou seja, novas infecções em pacientes com diagnóstico prévio de AIDS) na era pós-HAART, quando comparado com o período da monoterapia anti-retroviral. Essa redução na ocorrência de infecções oportunistas com o advento da HAART foi demonstrada, mesmo com a diminuição concomitante do uso de profilaxias com antibióticos.

Segundo os autores, a reconstrução imunológica associada ao uso de HAART permitiria aos pacientes se protegerem das complicações oportunistas sem a necessidade de drogas profiláticas. Sugerem também que, considerando a complexidade dos esquemas anti-retrovirais potentes e os problemas de adesão, toxicidade e potenciais interações medicamentosas, é necessário uma avaliação do real benefício da manutenção do uso de drogas profiláticas como parte do tratamento padrão de pacientes em uso de HAART na atualidade.

Patogênese

A Aids atinge cada vez mais pessoas em todo o mundo e tem como agente etiológico o HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) ou HTLV (*Human T cells Leukemia Virus*). Duas formas geneticamente diferentes desse vírus já foram encontradas o HIV-1 e HIV-2, sendo o primeiro responsável por 90% dos casos.

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) é um retrovírus pertencente à família do lentivírus. Todos os retrovírus contêm genoma composto de Ácido Ribonucléico (RNA) e carrega consigo a enzima transcriptase reversa, capaz de transcrever esse RNA viral em Ácido Desoxirribonucléico (DNA) que irá interagir com a célula hospedeira que foi parasitada. Outras características são o período de incubação longo (em média, de dois a vinte anos), seguido por doença progressiva fatal, capacidade de causar imunossupressão e tropismo pelo sistema hematopoiético e nervoso.

A imunossupressão profunda, característica da Aids, é resultante da perda ou desregulação do linfócito T –helper – CD4. A molécula CD4 atua como um receptor de alta afinidade para a glicoproteína (gp) 120 do HIV, fato que justifica a habilidade do mesmo em infectar linfócitos T4 e macrófagos. Após a ligação inicial, a gp 41 participa favorecendo a fusão do vírus à membrana celular.

Feita a internalização, a transcriptase reversa atua formando cDNA, que permanece quiescente até o período da replicação, no qual assume forma circular, penetra no núcleo e integra o genoma da célula. É um estágio em que o DNA proviral pode permanecer por meses ou anos, sem ser ativado. A transcrição (e ativação) do DNA proviral ocorre somente quando as células infectadas são ativadas por exposição a antígenos ou por citocinas.

Mecanismos indiretos também contribuem para a depleção dos linfócitos CD4. A perda dos linfócitos T4 leva a inversão da razão CD4/CD8 no sangue periférico. Em pacientes normais, esta relação é de 2; em pacientes com AIDS, valores como 0.5 não são raros. Deficiências qualitativas na ação dos linfócitos podem ser detectadas nos estágios iniciais da doença.

A infecção de outras células, como macrófagos e monócitos, é muito importante para a patogênese da AIDS, já que estas células funcionam como reservatórios dos vírus, protegidos das demais defesas do organismo. Além de proteger os vírus por ele englobados, o macrófago ainda serve como veículo, conduzindo-os aos tecidos – especialmente o nervoso – nos quais causarão infecção. De maneira geral, os maiores reservatórios de células contaminadas estão nos tecidos linfóides, não no sangue circulante.

Das células do SNC, as mais afetadas são os macrófagos e a micróglia. Os vírus são transportados ao SNC por monócitos infectados, e o mecanismo de atuação do HIV neste tecido permanece obscuro.

1.10 Características clínicas

Segundo Robbins et al. (1996), a infecção pelo HIV apresenta as fases aguda ou inicial, crônica ou média e fase final ou de crise.

A fase aguda caracteriza-se por alto grau de reprodução viral com infecção, controlado pelo sistema imunológico do hospedeiro, que ainda é imunocompetente. Os sintomas clínicos que acometem 50 a 70% dos aidéticos são febre, mialgias, fadiga, faringite, erupção cutânea e, algumas vezes, meningite asséptica com duração de 2 a 3 semanas.

Na fase crônica, as defesas do hospedeiro ainda estão íntegras e os mesmos sintomas da primeira fase, juntamente com linfadenopatia generalizada persistente, devido à replicação do HIV nos tecidos linfóides, podem ou não se apresentar. O surgimento destes sinais e sintomas significa que a descompensação do sistema imunológico e a fase de crise estão se iniciando.

Na fase de crise, o sistema imunológico do hospedeiro está bastante deteriorado. É neste estágio, em que a contagem de células CD4 está abaixo de 200, que se diz que o paciente está com AIDS. Esta fase, a fase final da AIDS, é caracterizada por febre, perda de peso, linfadenopatia generalizada, múltiplas infecções oportunistas, doença neurológica e, algumas vezes, neoplasias.

A pneumonia por *P. carinii* é primeira doença da fase final em cerca de 50% dos casos, e cerca de 75% dos pacientes desenvolvem pneumonia em algum momento da doença. Como sinais decorrentes da pneumonia temos uma tosse com expectoração, febre intermitente, dispnéia, cansaço extremo e prolongado. A candidíase oral ou esofagiana é muito comum em pacientes com AIDS, e em pacientes assintomáticos, pode ser um indicativo de transição para a AIDS.

O citomegalovírus (CMV) pode causar doença disseminada ou, mais comumente, doença ocular (corionite) e do trato gastrointestinal (esofagite, colite ou hepatite).

A bactéria *Mycobacterium tuberculosis* é o agente etiológico responsável pela tuberculose, infecção pulmonar com alta ocorrência em pacientes com o vírus HIV, variando sua incidência de 22 a 70%. A infecção disseminada por *M. avium-intracellulare* ocorre tardiamente, já com imunossupressão severa. Devido a sua alta patogenicidade, a

infecção por este bacilo pode aparecer como primeira infecção oportunista em aidéticos, até mesmo antes do estabelecimento do diagnóstico da AIDS. (MEYER)

O sarcoma de Kaposi, antes raro, é o tumor maligno mais freqüente em aidéticos; sua presença isolada, entretanto, não pode ser considerado como um indicativo seguro de AIDS. Cerca de 3% dos pacientes desenvolve linfomas não-Hodgkin, em geral de células B, que são altamente agressivos e com sítio extranodal no cérebro. A alta incidência de linfomas nos pacientes com AIDS pode estar ligada à presença do vírus Epstein-Barr (EBV), um dos prováveis fatores etiológicos desta neoplasia. O mesmo ocorre em relação ao câncer de colo uterino, fortemente relacionado ao papiloma vírus humano (HPV).

Cerca de 60% dos pacientes com AIDS, têm o sistema nervoso central atingido de diversas formas. A criptococose pode causar meningite e ocorre em cerca de 10% dos casos de AIDS, perdendo em freqüência apenas para a candidose. Fungos causadores das lesões parenquimatosas devido a *Toxoplasma gondii* freqüentemente causam encefalites em pacientes com AIDS.

O envolvimento neurológico é bastante comum em pacientes aidéticos (70% a 90%). Freqüentemente, manifestações neurológicas são as primeiras evidências do HIV, e incluem a meningoencefalite

autolimitante, meningite asséptica, mielopatia vacuolar, neuropatia periférica e, comumente, encefalopatia progressiva – complexo AIDS-demência. A meningoencefalite por HIV-1 ou demência da AIDS é uma síndrome clínica com lentificação mental, perda de memória e distúrbios de humor. Anormalidades motoras, ataxia, e convulsões também podem estar presentes. Algumas vezes, o comprometimento neurológico/psicológico progride para depressão, apatia e demência chegando a uma total ausência de reação, num estado vegetativo. (SONIS, FOURNIOL, MEYER, ROBBINS)

Linfadenopatia, faringite, suores noturnos intensos com intervalos de dias e semanas, mialgias, artralgias, hepatoesplenomegalia, tosse prolongada e ulcerações genitais também são sinais clínicos da AIDS (CERRI 1997).

Segundo MEYER (1996) como exemplo de patologias causadas por protozoários e helmintos existe a toxoplasmose ocular ou do sistema nervoso central, criptosporidíase intestinal e isosporidíase intestinal.

Os protozoários, helmintos e bactérias entéricas (*Salmonella* e a *Shigella*) levam a distúrbios gastrointestinais freqüentes e são os responsáveis pela má absorção intestinal dos nutrientes. As diarréias que, quando persistentes levam a anorexia, desnutrição, náuseas,

vômitos e grande perda de peso (até 20%), são causadas geralmente por *Cryptosporidium* ou *Isospora belli*. O emagrecimento acelerado é um sinal clínico importante, podendo ocorrer com perda de 3 a 4 quilogramas por mês. (MEYER, CERRI 1997).

As lesões Manifestações bucais na infecção pelo HIV

São comuns e podem representar os primeiros sinais clínicos da doença. Algumas manifestações orais são marcadores clínicos precoces de imunossupressão, agindo como um bom barômetro na progressão do vírus. Apresentam-se exacerbadas e recorrentes, e antecedem por vezes as manifestações sistêmicas. As manifestações mais frequentes podem ser infecções fúngicas, bacterianas, virais, neoplasias orais ou simplesmente manifestações de origem desconhecida.

Infecções fúngicas

CANDIDÍASE

A complicação médica mais importante na cavidade oral de um paciente HIV-positivo é representada pela candidíase oral.

Em estudo de Polk, Fox e Brookmeyer a presença de candidíase oral em uma corte de homens homo e bissexuais esteve associada com risco aumentado de pneumonia por *Pneumocystis carinii*, subsequente independente da contagem de CD4.

Para Dodd et al (1991) a infecção pelo HIV evolui para AIDS aproximadamente após três anos do surgimento de candidíase oral, qualquer que seja sua forma de apresentação. Apesar de ser possível comprovar lesões provocadas pela infecção por *Cândida* na cavidade oral de até 75% dos pacientes aidéticos, somente a candidíase esofágica pertence ao grupo das infecções oportunistas que são consideradas pelo CDC como altamente sugestivas de AIDS.

A *Candida albicans* representa, no paciente imunodeprimido, uma grave ameaça ao seu estado geral; a extensão da candidíase oral para regiões mais profundas do trato gastrointestinal pode ter conseqüências desastrosas. Neste fato fundamenta-se a urgência de seu tratamento, mesmo que ela permaneça restrita à cavidade oral.

A infecção oral por *Cândida* tem função marcadora no indivíduo HIV-positivo em relação ao desenvolvimento da AIDS. Assim, 59% dos pacientes com linfadenopatia generalizada e candidíase oral adoeceram no espaço de três meses com uma infecção oportunista que

levou ao diagnóstico de AIDS ou apresentaram uma neoplasia característica.

Mais de 75% das doenças são provocadas por espécies de *Candida albicans*. Outras espécies (*C. tropicais*, *C. stellatoidea*, entre outras) são de pouca importância médica.

Com base no quadro clínico, podemos diferenciar entre a candidíase pseudomembranosa, a atrófica, a crônica hiperplásica e a queilite angular.

Candidíase pseudomembranosa.

Manifesta-se clinicamente como placas amarelo-esbranquiçadas sobre mucosa inalterada ou avermelhada, removíveis à raspagem. Permanece uma superfície mucosa normal, avermelhada em maior ou menor grau ou até mesmo sangrante. A capacidade de remoção representa um importante critério de diagnóstico diferencial.

A candidíase pseudomembranosa acomete preferencialmente o palato duro e mole, a mucosa jugal e lingual, assim como o dorso da língua podendo também ser encontrada na orofaringe e em outras superfícies mucosas. Em geral, é assintomática. Infecções de longa

duração podem tornar a boca seca, viscosa e uma sensação de pêlos na boca. Formas de evolução mais grave podem levar a erosões dolorosas ou ulcerações.

Pode haver passagem da forma pseudomembranosa para atrófica em pacientes muito imunossuprimidos ou se a medicação não for utilizada de maneira adequada.

O diagnóstico é, basicamente, feito a partir das características clínicas, mas pode ser complementado com placas coradas com PAS ou com cultura seletiva de fungos. A biópsia não é usual. Em cortes histológicos, observa-se uma placa supraepitelial formada por pseudo-hifas de fungo PAS-positiva, células necróticas, inflamatórias, bactérias e restos alimentares. O epitélio pode estar atrófico, ulcerado ou, até mesmo, normal. Pode haver infiltrado inflamatório na camada submucosa.

O tratamento consiste em higienização rigorosa, incluindo a remoção mecânica das placas com auxílio de gazes embebidas em nistatina líquida – 3 a 4 vezes ao dia – e cetoconazol – 200 a 400 mg/dia durante uma ou duas semanas.

Candidíase atrófica

É a forma mais comumente encontrada. A lesão vermelha ou avermelhada aparece com mais frequência no dorso da língua e no palato duro e mole. No dorso da língua leva à atrofia das papilas filiformes, que clinicamente aparecem na forma de uma zona mais ou menos avermelhada junto ao meio da língua (anteriormente denominada de glossite rombóide mediana).

Um quadro clínico semelhante é apresentado pela candidíase atrófica ou eritematosa no palato, que também é mais frequentemente observada na região mediana. Outras lesões observáveis caracterizam-se por pequenos pontos vermelhos na mucosa bucal que delimita a gengiva inserida. Este quadro clínico da candidíase atrófica até hoje somente foi descrito no paciente HIV-positivo. Na maioria dos casos, o processo patológico evolui sem provocar queixas. Eventualmente, os pacientes reclamam de dores em queimação sobre a mucosa, que piora quando da ingestão de alimentos quentes ou ácidos. A candidíase atrófica pode ser uma evolução da forma pseudomembranosa, iniciar-se como atrófica ou coexistir com a forma pseudomembranosa.

O diagnóstico é realizado através das características clínicas e de esfregaço corado com PAS. Em formas puramente atróficas e únicas, e em áreas pouco frequentes como soalho ou lábio, pode haver

dificuldades no diagnóstico inicial. Nestes casos, recomenda-se a realização de esfregaço com PAS em todas as áreas avermelhadas da boca sem diagnóstico definido. A candidose atrófica manifesta-se ainda sob próteses totais (mucosite por prótese), comum em idosos.

Histologicamente observa-se atrofia discreta ou acentuada do epitélio, com eventuais ulcerações, infiltrado inflamatório mononuclear de moderado a intenso, e hifas na superfície epitelial com coloração PAS-positivo.

O tratamento da candidose atrófica requer, se possível, a eliminação das causas locais e o equilíbrio das condições que favorecem a infecção. Se o controle não for possível, existe uma grande chance desta infecção durar meses ou anos, com períodos de melhora e piora. Além da higienização bucal rígida, pode-se usar nistatina líquida e cetoconazol via oral – 200 mg/dia, com duração indeterminada. Em casos de resistência ao cetoconazol, indica-se o fluconazol – 50 a 100 mg/dia por duas semanas – ou o itraconazol – 100mg/dia por duas semanas.

Candidíase hiperplásica

Esta forma, também denominada de leucoplasia por Cândida, caracteriza-se principalmente pela presença de placas brancas, espessas, não removíveis, situadas sobre a mucosa das bochechas. Este tipo de lesão raramente é encontrado na Europa e nos Estados Unidos. Quando ocorre no bordo lateral da língua, pode ser confundido com a leucoplasia pilosa.

Queilite angular

A queilite angular (Perlèche) manifesta-se uni ou bilateralmente como fissuras radiais, no limite entre a mucosa e a epiderme, nas comissuras. Estão freqüentemente associadas a úlceras, eritema e placas esbranquiçadas. A Cândida albicans é um importante fator etiológico desta manifestação, podendo também estar presente o *Staphylococcus aureus*.

O diagnóstico final depende da biópsia, que deve ser realizada em todos os casos, especialmente nos que envolvem bordo lateral de língua. Histologicamente apresenta hiperqueratose (orto ou para) e acantose do epitélio da mucosa, infiltrado inflamatório de moderado a intenso, com predomínio de linfócitos e plasmócitos. Pode haver

microabscessos nos pontos de maior penetração dos fungos no epitélio, visualizados por coloração de PAS.

Tratamento: Geralmente é efetivo, pelo menos nos casos em que paciente não se encontra nos estágios finais de infecção pelo HIV; são fundamentais a identificação e eliminação do fator predisponente (por exemplo, o restabelecimento da dimensão vertical e troca de próteses inadequadas).

O maior problema é que, como infecções crônicas que são, requerem tratamentos crônicos e repetidos. A terapêutica exige o uso de anti-fúngicos tópicos e sistêmicos e a incorporação de bochechos com substâncias alcalinas. A Nistatina aplicada topicamente, o Ketoconazole de uso sistêmico, ou a anfotericina são medicamentos utilizados. Nos casos de resistência, deve-se usar também o Fluconazol.

HISTOPLASMOSE

A histoplasmose é uma micose profunda causada pelo fungo *Histoplasma capsulatum*, que às vezes, manifesta-se na cavidade oral. As manifestações orais são variadas e incluem ulcerações dolorosas, nódulos ou processos vegetativos. As lesões são mais comuns na

orofaringe, mucosa jugal, língua e palato e o aspecto clínico é semelhante ao do carcinoma espinocelular (CEC).

Infecções bacterianas

Há alguns anos, tornou-se evidente que lesões gengivais e periodontais incomuns, com frequência não esperada, estavam afligindo pacientes afetados pelo HIV. A doença periodontal causada pelo HIV recebeu status de uma doença oportunista e é um dos sinais mais precoces de progressão do HIV.

É provável que exista uma probabilidade maior de doenças relacionadas ao HIV se instalarem quando as condições de saúde periodontais são inadequadas, mas isto não é o que ocorre sempre. Doenças periodontais em estado avançado podem comprometer ainda mais o sistema imunológico e levar a uma progressão mais rápida do HIV.

MYCOBACTERIUM AVIUM INTRACELLULARE

Em pacientes com AIDS, infecção por *Mycobacterium avium intracellulare* é relativamente comum. É caracterizada por febre, perda de peso e debilidade e, clinicamente a resposta tecidual pode incluir

abscesso circundado por lesões granulomatosas. As lesões localizam-se principalmente no palato e têm bordas firmes e/ou centro necrótico estendendo-se até o osso. Podem apresentar-se clinicamente também como alterações periodontais e mais raramente, como lesões ulceradas.

GUNA

A GUNA (Gengivite Ulcerativa Necrosante Aguda) ou, modernamente, apenas GUN (Gengivite Ulcerativa Necrosante) é uma infecção bacteriana rápida e progressiva. É causada por um complexo de fusospiroquetas; dentre eles, o mais associado à lesão é o *Treponema vicentii*, responsável por uma massiva destruição aos tecidos orais. A infecção tem início nas papilas gengivais espalhando-se lateralmente à gengiva marginal. A característica principal desta manifestação é a necrose das papilas e da gengiva marginal. De evolução rápida, a gengivite necrosante tem predileção pela região anterior da mandíbula. A rápida perda dos tecidos resulta na retração gengival, sem formação de bolsa periodontal. Quando não controlada, a área de necrose pode estender-se para a mucosa do rebordo e adjacências, tomando proporções alarmantes e debilitando o doente.

O tratamento é difícil e inespecífico, e associa higienização, bochechos com clorexidina ou soluções diluídas de água oxigenada,

antibioticoterapia (com metronidazol) e medicação sintomática para dor e febre. A raspagem e o polimento devem ser reavaliados após o controle da fase aguda e do recontorno gengival, depois da cicatrização total do tecido.

GENGIVITE ASSOCIADA AO HIV (HIV-G) ou ERITEMA LINEAR MARGINAL GENGIVAL

Esta patologia caracteriza-se pela presença de um severo eritema que afeta a gengiva livre, inserida e mucosa alveolar; pode apresentar um halo eritematoso que se estende da gengiva livre à inserida, e não desaparece completamente após terapia de controle da placa bacteriana. As formas leves são assintomáticas; as mais graves podem ser muito dolorosas. A importância do correto diagnóstico se deve a duas razões: esta lesão pode representar um dos primeiros sinais de infecção pelo HIV, e pode evoluir para uma periodontite associada ao HIV, resultando em perda de tecidos do periodonto de proteção e inserção.

O tratamento segue os princípios do da gengivite comum, ainda que a HIVG seja mais resistente e responda lentamente ao controle de placa e à raspagem. O uso de clorexidina a 0.12% deve ser considerado nos casos mais graves, bem como o uso de antibióticos específicos para GRAM-negativos (metronidazol).

PERIODONTITE ASSOCIADA AO HIV (HIV-P) ou PERIODONTITE ULCERATIVA NECROSANTE (PUN)

A periodontite é caracterizada pela rápida, irregular e generalizada destruição do periodonto de inserção e osso alveolar. Possui as características gengivais da gengivite associada ao HIV, acrescida de severa sintomatologia dolorosa, sangramento gengival espontâneo, necrose de tecido mole, e rápida destruição do ligamento periodontal. A rápida progressão da necrose no tecido mole pode levar à exposição da crista alveolar ou septo interdentário, com o subsequente seqüestro ósseo. Embora se consiga o controle do quadro infeccioso e inflamatório, há perda óssea progressiva até a perda dos elementos dentários. Caracteriza-se também por dor e halitose intensas, febre e queda do estado geral. A etiologia, ao que tudo indica, é inespecífica, e vários microrganismos podem estar envolvidos.

O tratamento é semelhante ao da gengivite necrosante, ainda que mais intenso e prolongado. Durante as sessões de raspagem, ou em casos de debridamento de áreas necróticas, deve ser considerado o uso de povidine tópico a 10%. Em casos refratários ao tratamento convencional, pode-se lançar mão de extrações e osteotomias.

Infecções Virais

O vírus da AIDS por si só, não é capaz de causar qualquer infecção viral na boca. No entanto, a imunossupressão induzida por ele favorece a instalação de uma variedade de infecções virais que afetam a região bucal e circunjacências e podem ser transmitidas, através do contato próximo, principalmente a pessoas com alteração imunológica.

HERPES SIMPLES

O herpes pode ser desencadeado pelos raios solares, infecções respiratórias, trauma, menstruação, stress emocional e imunodepressão. Esta última é comum em pacientes portadores do vírus HIV.

As lesões mais freqüentes são causadas pelo HSV-1 e HSV-2, afetam lábios e são encontradas em 10 a 15% dos pacientes soropositivos; nestes, geralmente, há maior freqüência de recidivas, as lesões são maiores e muitas vezes aparecem como múltiplas lesões persistentes, respondendo muito mal ao tratamento. O ciclo dura, em

média, um mês, enquanto que nos pacientes normais demora no máximo sete dias.

A infecção intra-oral aparece na forma clássica de úlceras irregulares e rasas que destroem o epitélio pavimentoso estratificado queratinizado do palato duro, gengiva e região dorsal da língua, geralmente são cobertas por pseudomembrana e muito doloridas. As lesões como vesículas que se rompem formando úlceras irregulares, múltiplas e rasas, podendo ou não estar associadas com eritemas.

O diagnóstico é clínico e pode ser confirmado pela citologia esfoliativa, cultura de célula ou esfregaços reativos com anticorpos multiclonais HSV específicos. O tratamento é difícil e as recidivas, freqüentes. Podem ser utilizadas substâncias que interferem na duplicação viral, como o Aciclovir – tópico em casos leves e sistêmicos nos casos graves. Em infecções secundárias, deve-se incluir antibióticos e soluções anti-sépticas na terapêutica medicamentosa. Quando houver sintomas, analgésicos e antitérmicos devem ser usados.

VARICELLA ZOSTER

Em pacientes imunossuprimidos existe o risco de ativação do "chickenpox virus", ou vírus varicela - zoster (VHZ), latente. A infecção primária com este vírus é denominada catapora, a reativação deste vírus, que reside nos gânglios sensoriais, manifesta-se clinicamente como herpes zoster. Quando acomete a boca, normalmente ocorre como pequenas ulcerações, principalmente no palato ou língua, e caracteristicamente acompanha um ramo de um nervo sensitivo, não ultrapassando a linha média da região acometida.

As vesículas epiteliais formadas pelo vírus Varicella zoster são autolimitantes, dolorosas (especialmente quando o nervo trigêmeo é afetado) e provocam prurido; eventualmente, formam crostas que se rompem. As ulcerações permanecem de duas a três semanas, mas podem persistir por um a dois meses. A varicela é altamente contagiosa e se dissemina particularmente através do ar. O tratamento é feito com analgésicos e medicamento que alteram o humor. Recorrências são incomuns; quando aparecem, o prognóstico da AIDS é grave, e a morte por infecções oportunistas ocorre num curto espaço de tempo.

CITOMEGALOVÍRUS

Esta doença é causada por um vírus denominado citomegalovírus. Os anticorpos para esse vírus, quando encontrados em portadores HIV, causam retinite, leucopenia, ulcerações gastrointestinais e pneumonia. Na mucosa oral, pode ocorrer em qualquer lugar; é particularmente crítico quando ocorre na gengiva, pois pode ser confundido com doença periodontal. O diagnóstico rápido e preciso é necessário, pois a modalidade de tratamento, feito com Ganciclovir, é completamente diferente da doença periodontal, de origem bacteriana.

PAPILOMA VÍRUS HUMANO

Existem inúmeros tipos de papiloma vírus humano. As lesões causadas pelo Papiloma vírus apresentam-se em forma de verrugas que podem ocorrer em qualquer superfície da mucosa. Sua presença constitui um forte indício de contaminação pelo HIV.

O diagnóstico é feito baseado na história, aspecto clínico e na biópsia. O papel do HPV em outras lesões orais, como leucoplasias e carcinomas, vem sendo investigado. Nas crianças, a infecção pode ser transmitida do dedo para a cavidade oral e, nos adultos, a transmissão sexual é comum.

Clinicamente apresenta-se de várias formas: são as lesões conhecidas como papilomas, condilomas e verrugas. Lesões elevadas ou planas, de superfície branca, únicas ou múltiplas, que podem ocorrer em qualquer lugar da boca. O condiloma acuminado (verrugas venéreas) costuma ser múltiplo, pode ocorrer em qualquer lugar da boca e está freqüentemente associado a lesões genitais.

O tratamento é cirúrgico.

LEUCOPLASIA PILOSA (OHL) e o EPSTEIN-BARR VÍRUS

A Leucoplasia Pilosa Oral é causada pelo vírus Epstein Barr (EBV), e era tida inicialmente como exclusiva dos pacientes HIV positivos. Clinicamente, apresenta-se como linhas verticais ou placas esbranquiçadas e pregueadas, assintomáticas em geral no bordo lateral da língua, uni ou bilateralmente, não removíveis à raspagem. Ocasionalmente, acomete dorso da língua e bochecha, e freqüentemente associa-se a candidíase.

A presença desta lesão na boca de um paciente infectado pelo HIV representa um indício de comprometimento imunológico e é considerada como um sinal precoce da presença do vírus HIV. Greenspan et al (1984) detectaram que uma população homossexual

masculina com OHL tinha taxa de progressão para AIDS de 48% em 16 meses e 83% ao cabo de 31 meses.

O diagnóstico pode ser clínico ou através de biópsia. O diagnóstico diferencial é feito com a candidose (pseudomembranosa ou hiperplásica), leucoplasia e líquen plano. O teste terapêutico com antifúngicos pode ajudar na diferenciação das formas de candidose, mas a histopatologia, associada a evidenciação de EBV (imunocitoquímica, microscopia eletrônica ou PCR) é a maneira mais segura de descartar as doenças "OHL-like".

A histopatologia da OHL apresenta área acantótica do epitélio, com colócitos característicos de infecção viral, hiperparaqueratose, às vezes com camada granulosa e infecção por *Candida sp* na superfície. O conjuntivo mostra pouco ou nenhum infiltrado inflamatório. Em microscopia eletrônica e imunocitoquímica, podem ser evidenciadas partículas de EBV nas células da camada espinhosa.

Geralmente, a OHL não requer tratamento por não causar maiores danos ao organismo ou mesmo preceder outras manifestações bucais da AIDS. A leucoplasia pilosa pode ser a primeira manifestação detectável do HIV e, por ser um indicador de severa imunossupressão, sugere o breve desenvolvimento da AIDS.

Em casos especiais, a excisão cirúrgica da lesão ou a terapêutica medicamentosa com antivirais como o Aciclovir podem ser utilizadas. O uso do antiviral aciclovir (Zovirax) geralmente elimina esta condição. O uso de outras drogas antivirais tais como o ganciclovir e AZT, também pode ajudar a eliminar essas placas, mas elas geralmente não são usadas com esse objetivo.

Manifestações Orais de Neoplasias

Pacientes imunocomprometidos correm um grande risco de desenvolver neoplasias malignas. Logo, é previsível que indivíduos HIV positivos sejam atingidos por doenças malignas em maior grau do que a população em geral.

SARCOMA DE KAPOSI

A doença maligna mais freqüentemente encontrada em pacientes aidéticos é o sarcoma de Kaposi (15% dos portadores do HIV), e possui forte predileção pelo sexo masculino. Consiste na primeira manifestação da doença em cerca de 10% dos casos e, em pessoas jovens, pode ser um indicador seguro da presença do HIV e do desenvolvimento da

AIDS. É mais freqüente em homossexuais masculinos e brancos, e metade dos casos de KS tem manifestação bucal.

A etiologia é desconhecida, mas há a possibilidade de associação do vírus com o EBV ou CMV.

O Sarcoma de Kaposi consiste em uma proliferação neoplásica de células endoteliais e fibroblastos, pois está relacionado ao fator celular de crescimento que estimula a proliferação de vasos sanguíneos, linfáticos e do tecido conjuntivo fibroso.

Clinicamente, costuma ser multicêntrico e discretamente elevado. As lesões podem se apresentar como manchas isoladas ou múltiplas, de cor vermelha ou violácea. Podem se apresentar também como um nódulo ou tumor, variando de cor e tamanho.

Com a evolução da lesão, as cores e elevações ficam mais evidentes e pode haver ulcerações. Os lugares mais comuns são o palato, a gengiva e a bochecha.

Em lesões iniciais, especialmente na gengiva, o diagnóstico pode ser difícil e, portanto, a biópsia se faz necessária. As lesões da boca podem indicar o comprometimento de outras regiões do corpo. Outros

tumores de origem bacteriana, fúngica, ou virótica podem acometer pacientes infectados pelo HIV ou com AIDS.

No estágio mais avançado, as lesões tornam-se elevadas e nodulares, podendo se ulcerar com a progressão, causando dor, sangramento, e interferindo na fonação, alimentação e higiene devido às características dolorosas e hemorrágicas.

O diagnóstico é obtido através da biópsia do tecido. Histologicamente, o KS apresenta-se como uma proliferação desorganizada de pequenos vasos, com células endoteliais indiferenciadas, associadas a um discreto infiltrado de plasmócitos e linfócitos. Podem ser visualizadas, também, áreas hemorrágicas recentes ou hemossiderina depositada nos tecidos, além de células fusiformes e pouca atividade mitótica.

O tratamento é baseado no grau da doença. Pode-se fazer uma remoção cirúrgica e extirpar a lesão, aplicar uma radioterapia localizada (irradiar as lesões) por um curto período de tempo e, finalmente, pode-se administrar uma quimioterapia sistemática (matando as células com elementos químicos), caso as lesões tenham se espalhado ou estejam progredindo rapidamente. Tratamentos mais experimentais incluem a injeção direta de elementos químicos nas lesões propriamente ditas.

LINFOMA

A forma mais comum é o não-Hodgkin (NHL). O linfoma, embora mais raro que o Sarcoma de Kaposi, é geralmente uma doença mais séria. É encontrado na cabeça e pescoço. Frequentemente observado em linfonodos cervicais, a doença pode ocorrer extra-nodularmente. Intraoralmente, o linfoma apresenta-se como uma massa tumoral que envolve gengiva e o palato, geralmente originados de células B.

Nos pacientes soropositivos, tendem a ser agressivos, de alto grau e a sobrevida a partir do diagnóstico é de meses. Devido à precária situação da saúde bucal de alguns pacientes, tem-se observado essas alterações associadas a dentes em mau estado, levando à hipótese inicial de abscesso dento-alveolar ou doença periodontal. Para os clínicos, recomenda-se que os casos de abscesso sejam acompanhados bem de perto, com a realização de biópsia.

Não existe nenhum tratamento específico que possa ser utilizado para tratar a lesão na boca. No entanto, a quimioterapia pode ser indicada como um recurso, dependendo da condição do paciente.

Manifestações Oraís de Origens Desconhecidas

ESTOMATITES AFTOSAS RECORRENTES

É uma manifestação de alteração auto-imune que ocorrem em 20 a 40% da população geral. Em indivíduos portadores do HIV, parece haver um aumento do aparecimento de estomatites aftosas recorrentes e estas são mais agressivas, maiores e múltiplas que persistem por longos períodos e geralmente são dolorosas. O diagnóstico diferencial é feito por causa do tamanho, insensibilidade e duração maior da afta, carcinoma ou doença granulomatosa relacionada com infecção microbiana. Assim, a biópsia é indicada em alguns casos.

O tratamento é diretamente contra os linfócitos associados à lesão. Por isso, para ser eficiente, requer o uso de corticosteróides.

PÚRPURAS

Em pacientes portadores do vírus HIV há ocorrência de púrpuras que são manchas de coloração vermelho - arroxeadas, vistas freqüentemente na junção palato duro e palato mole. É importante salientar que **essas manchas não desaparecem sob pressão.**

TROMBOCITOPENIA

Doença auto-imune que destrói as plaquetas, observada em pacientes infectados pelo HIV. Devido à diminuição do número de plaquetas podem ocorrer equimoses (acúmulo de sangue no tecido subcutâneo por rompimento de vasos) ou ainda problemas de coagulação.

Se a diminuição plaquetária for muito acentuada, são freqüentes sangramentos espontâneos da boca e hematomas, sendo necessário controle após procedimentos odontológicos. As medidas terapêuticas podem exigir corticosteróides, transfusões e esplenectomia.

HIPERPIGMENTAÇÃO MELÂNICA

São máculas de coloração variando de preto a marrom, muito freqüente em aids. As lesões podem estar relacionadas à melanina intra-leucocitária ou ainda à pigmentação nas camadas de células basais. A etiologia relaciona-se ao uso do AZT, a infecções virais e à síndrome de Addison.

O exame histológico evidencia deposição de melanina na camada basal do epitélio. O diagnóstico, em caso de dúvida, deve ser

estabelecido por biópsia e o tratamento não é necessário. Em casos especiais, recomenda-se cirurgia.

AUMENTO DAS GLÂNDULAS SALIVARES

O aumento das glândulas salivares também deve ser considerado como um tipo de manifestação bucal que ocorre em pacientes portadores do vírus HIV, e principalmente em crianças onde o aumento crônico da parótida foi observado. Esta manifestação costuma ser assintomática, ainda que, geralmente, associada à diminuição do fluxo salivar. A etiologia é desconhecida e não há tratamento proposto.

XEROSTOMIA

Pacientes infectados pelo HIV freqüentemente queixam-se de secura na boca, que pode ser resultado da diminuição do fluxo salivar. A causa pode ser reação imune, infecção pelo citomegalovírus, das glândulas salivares e aos medicamentos usados com os aidéticos, antidepressivos, diuréticos, anti-histamínicos.

O tratamento deve incluir antibióticos para eliminar a infecção e biópsia para eliminar a hipótese de neoplasia. Os pacientes podem mascar chicletes sem açúcar para estimular a salivação.

O baixo fluxo salivar baixa a resistência à cárie e doenças periodontais. O acompanhamento do paciente é importante por causa da possibilidade de transformações malignas, agudização e aparecimento de dor.

LESÕES BUCAIS NÃO CLASSIFICADAS

É muito comum que os pacientes infectados pelo HIV procurem atendimento por causa de sinais e sintomas que não permitem um diagnóstico claro ou sugerem um agente etiológico. Muitas vezes, os testes laboratoriais e até mesmo a biópsia não fornecem dados para a classificação da lesão. O tratamento nesses casos é paliativo e empírico, sendo necessário o constante acompanhamento do paciente.

II. Revisão de literatura/ Discussão

As lesões orais como marcadores do HIV

O lugar ocupado pelas manifestações orais na sequência de eventos da soroconversão do HIV no mundo ameaçador das infecções oportunistas e neoplasias tem sido estudado através de pesquisas sobre soroconversão e indiretamente pelo esforço de correlacionar as lesões orais com parâmetros laboratoriais.

Grande parte dos artigos, mais recentemente o de Vanhems et al, 1999, descrevem a ocorrência freqüente de sintomas orais e orofaríngeos imediatamente após a soroconversão como sendo parte da fase primária ou aguda da síndrome. Lifson mostrou que dos 80 homens por ele estudados, com períodos bem definidos de soroconversão, desenvolveram candidíase oral e/ou leucoplasia pilosa nas seguintes proporções: 10% dentro de um ano, 30% dentro de três anos e 50% dentro de cinco anos.(Lifson et al, 1994). Entre hemofílicos e pacientes que recebem transfusão de sangue, Hilton et al (1997) encontraram resultados semelhantes, embora ligeiramente mais baixos.

Entre as primeiras observações sobre as lesões orais características do HIV, foram Klein , Murray e seu colegas da cidade de Nova Iorque que notaram a ligação existente entre a presença de candidíase pseudomembranosa e o subsequente desenvolvimento da Aids (Klein et al, 1984; Murray et al, 1985). Nota-se uma relação similar existente entre a leucoplasia pilosa e a AIDS nas descrições originais sobre essa nova lesão, figurando-se como o primeiro estudo analítico sobre essa associação.(Greespan et al, 1984, 1985, 1987, 1991).

Nos anos seguintes, um grande número de estudos explorou e confirmou o forte valor prognóstico da candidíase oral, da leucoplasia pilosa e outras lesões para a progressão do HIV. Quanto a candidíase

oral especificamente, Dood et al, 1991 confirmaram esta relação e se tornou claro que a súbita forma eritematosa da candidíase é tão significativa quanto o tipo mais comum (a pseudomembranosa).

Essa descoberta, que tem sido confirmada (Nielsen et al, 1994) é de suma importância porque a candidíase eritematosa é facilmente observada durante o exame intra-oral. Greespan et al, em suas análises, observou que os pacientes que apresentaram candidíase oral ou leucoplasia ao exame inicial desenvolveram Aids mais rapidamente do que os que não apresentaram nenhum sinal de lesão indicativa da síndrome. Por conseguinte, 6% com leucoplasia pilosa, 31% com candidíase oral desenvolveram Aids num período de 6 meses, contra apenas 1% dos que não apresentavam qualquer sinal de progressão da doença.

Lindan et al, 1992 encontraram, entre pacientes infectados pelo HIV do sexo feminino em Kigali, Ruanda, candidíase oral que, embora rara, era fortemente sugestiva dos estágios finais da doença. Este e outros estudos, todos realizados antes da dispersão do uso de agentes anti-retrovirais, deram suporte à hipótese de que essas lesões estabeleceriam o limiar da AIDS nos pacientes, antes mesmo da contagem de células CD-4 (Clark et al, 1995). Mas qual é o princípio da falha imunológica que permite a colonização, a reativação, à invasão por fungos ou vírus na mucosa oral e que guia as lesões orais? Alguns

estudos sugerem que um defeito no antígeno ou a falta deste no processamento de células de Langerhans podem contribuir para isso (Daniels et al, 1987; Riccardi et al, 1990). Entretanto, uma das lesões orais apresenta prognóstico inesperado. Em crianças com HIV, a presença de aumento de glândulas salivares é associado à diminuição da progressão à morte.

Manifestações orais, terapia anti-retroviral potente (HAART) e profilaxia contra infecções oportunistas.

Ao longo dos anos, as recomendações para terapias anti-retrovirais e para profilaxia de infecções oportunistas tem usado como critério a Candidíase e a OHL. Isso inclui as recomendações do U.S. Public Health Service para a profilaxia contra o PCP (PHS, 1993) que, no ano de 1993, considerou a candidíase oral como sendo associada ao aumento do risco de PCP, independente da contagem das células CD-4.

Phair e Crowe também enfatizaram a importância da candidíase na decisão do tipo de tratamento e profilaxia a serem escolhidos (Phair et al, 1990; Crowe et al, 1991).

As recomendações para terapia anti-retroviral de 1996 da International AIDS Society USA listavam a candidíase oral recorrente e a OHL como determinantes da recomendação do uso de anti-retrovirais em todos os casos (Carpenter et al, 1996).

Lesões orais e o estadiamento do HIV

Certas lesões orofaríngeas, especialmente a candidíase e a OHL, figuram como marcadores de HIV em todas as classificações. Dessa forma, tanto em 1986 quanto em 1993, ambas marcaram presença na vigilância do CDC AIDS, juntamente com o herpes zoster e o herpes simples persistente (CDC 1986, 1993). O sistema simplificado de citado em Royce (Royce et al, 1991) dá enorme destaque à candidíase oral como marcador clínico do estadiamento do HIV.

A classificação do WHO (WHO, 1990) largamente utilizada, também usou as lesões orais como importante critério. Montaner et al, 1992, em um estudo com homens de Vancouver, comprovou o valor diagnóstico dessa classificação. De fato, tanto as classificações originais quanto as revisadas do WHO reafirmam o valor da candidíase e da OHL como marcadores da AIDS em lugares onde os testes laboratoriais e a contagem de CD-4 não podem ser usados (Colebunders et al, 1987; Weniger et al, 1992).

Análises de Kirk et al (1994) mostraram que a candidíase prediz o desenvolvimento do PCP, independentemente da contagem de célula TCD-4. Galli et al (1995), na Itália, foi um entre tantos que usaram as lesões orais como critério clínico para o estadiamento do HIV em crianças. Begg et al (1996) no estudo Columbia oral AIDS sugeriu que os diagnósticos de múltiplas lesões orais são dignos de nota no estadiamento de pacientes com infecção pelo HIV.

Lesões orais e a carga viral

Dados referentes à relação existente entre a carga viral do HIV são provenientes principalmente de estudos transversais. Baqui et al (1999) encontrou maior destruição periodontal e cáries em pacientes com maior carga viral atendidos em clínicas odontológicas.

Pesquisas na Carolina do Norte (Patton et al, 1999) encontraram que a presença da OHL e da candidíase associadamente, independente da contagem de células T CD-4, mostravam uma forte tendência à alta carga viral. No WIHS (Women's Interagency HIV Study), Greespan et al (2002) relatam que a OHL está associada à altas cargas virais.

Logicamente, estudos em larga escala sobre essas associações são necessários, especialmente estudos longitudinais.

Lesões orais e a HAART

Desde a introdução da HAART, em meados dos anos 90, reduções significantes na frequência de alguns eventos secundários da infecção pelo HIV, especialmente em certas infecções oportunistas têm sido vistas (Palella et al, 1998; Ledergerber et al, 1999). Essa redução, porém, aparentemente inclui algumas, mas não todas as lesões orais (Hood et al, 1998; Aguirre et al, 1999; Cauda et al, 1999; Patton, 2000).

A HAART é também associada com numerosas complicações metabólicas, incluindo mudanças na distribuição de gorduras, anormalidades lipídicas e prejuízos na tolerância à glicose (Behrens et al, 1999; Carr et al, 1999; Pericard et al, 1999; Purnell et al, 2000). Como outros efeitos da HAART, podem ser citados os ressurgimentos inesperados da tuberculose (Race et al, 1998) e de outras lesões (Mirmirani et al, 1999; Boscarat et al, 2000).

Em estudos de Greespan et al (1999), no UCSF Oral AIDS Center Clinic, foi observado uma diminuição nos casos de candidíase oral, OHL e KS desde 1990 (Greespan D et al, 1999). Concomitantemente,

houve um aumento de verrugas orais; esse aumento estaria aparentemente relacionado ao uso de anti-retrovirais e aos inibidores de protease.

A efetividade clínica da terapia anti-retroviral combinada (HAART) pode, portanto, variar conforme o agente patogênico envolvido, apesar do seu uso estar acompanhado de uma redução da frequência de muitos dos eventos oportunistas associados à imunodeficiência do HIV.

CONCLUSÃO

A boca e a faringe são examinadas por diversas especialidades. Lesões orais são visíveis com frequência e grande parte delas podem diagnosticadas apenas clinicamente. Por esse motivo, em países em desenvolvimento, nos casos nos quais o estadiamento da Aids é desconhecido e os exames são dispendiosos, algumas lesões orais servem de fortes indicadores para a presença da doença.

A leucoplasia pilosa (OHL), candidiases oral e orofaríngea e a presença de ambas as lesões são indicadores da progressão da AIDS. Elas podem, paralelamente ao declínio do número de células CD-4, ser um indicador independente de prognóstico. Não é a toa que certas lesões orais façam parte de todas as classificações, especialmente candidíase e leucoplasia pilosa.

Estas observações enfatizam a importância de um exame oral cuidadoso em cada estágio no diagnóstico e avaliação de todos os riscos, e explica a importância dada a estas lesões nos programas de prevenção e intervenção da Aids (AHCPR, 1994).

É importante notar que a presença e desenvolvimento das lesões orais são usados como indicadores confiáveis, tanto em profilaxias,

como na terapia e em pesquisas de vacinas para a cura da Aids. Entretanto, com a introdução da terapia anti retroviral (HAART), têm-se observado um declínio significativo da ocorrência dessas manifestações. Parece razoável pressupor que elas reapareçam ou venham a se desenvolver assim que a HAART falhe e a resistência clínica ocorra.

Referências

- AGUIRRE JM, echebarria MA, Ocina E, Ribacoba I, Montejo M (1999). Reduction of HIV-associated oral lesions after highly active antiretroviral therapy. **Oral Surg Oral Pathol Oral Radiol Endod** 88: 114-115.
- BACCHI AAMA, Meiller TF, Jabra-Rizk MA et al (1999). Association of HIV viral load with oral diseases. **Oral Dis** 5: 294-298.
- BEGG MD, Panagreas KS, Mitchell-Lewis D et al (1996). Oral lesion as marker of severe imunossuppression in HIV-infected homossexual men and injection drug users. **Oral Surg Oral Pathol Oral Radiol Endod** 82: 276-283.
- BOUSCARAT F, Maucbec E, Matheron S, Descamps V (2000). Imune recovery inflammatory folliculitis. **AIDS** 14: 617-618.
- CARPENTER CCJ, Finschl MA, hammer SM et al (1996). Antiretroviral therapy for HIV infectionin 1996. **JAMA** 276:146-154.
- CDC (1986). Classification system for HIV-assiciated disease. **MMWR** 35: 334-339.

- CDC (1993). 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR* 41 (RR-17):1-19
- CLARK RA, Blakey AS, RICE J. Brandon W (1995). Predictors of HIV disease progression in women. *J Acquir Immunedefic Dis* 9:43-50
- DODD CL, Greenspan D, Katz MH, Westenhouse JL, Feig al DW, Greenspan JS (1991). Oral candidiasis in HIV infection: pseudomembraneous and erythematous candidiasis show similar rates od progression to AIDS. *AIDS* 5:1339-1343.
- EC-Clearinghouse on Oral Problems Related to HIV, infection, WHO Collaborating Centre on Oral Manifestations of the Immunodeficiency Virus (1993). Classification and diagnostic criteria for oral lesions in HIV infection. *J Oral Pathol Med* 22: 289-291.
- GALLI L, Martino M, Tovo P-a et al (1995). Onset of clinical signs in children with HIV-1 perinatal infection. *AIDS* 9 (455-461).
- GREESPAN D, Greespan JS, Conant M, Petersen V, Silverman S Jr, De Souza Y (1984) Oral hairy leucoplakia in male homosexuals: evidence of association with both papilomavirus and herpes-group virus. *Lancet* 2: 831-834.

- GREESPAN D, Greespan JS Pindborg JJ, Scchioldt M (1990). AIDS and the mouth. Munksgaard: Copenhagen.
- GREESPAN JS, Barr CE, Sciuba JJ, Winkler JR, US Oral AIDS Collaborative (1992). Oral manifestations of HIV infection: definitions, diagnostic criteria and principles of therapy. **Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod** 73: 142-144.
- KLEIN RS, Harris CA, Small CR et al (1984). Oral candidiasis in high risk patients as the initial manifestation of acquired immunodeficiency syndrome. **N Engl J Med** 311: 354-358
- LIFSON AR (1995). Oral lesions and the epidemiology of HIV. Oral manifestation In Greespan JS, Greespan D, eds. Proceedings of the Oral Manifestation of HIV Infection, January 31- february 3 1993, San Francisco, California. **Quintessence publishing Co, Inc: Carol Stream, IL**, pp. 38-41.
- MURRAY HW, Hillman AD, Rubin BY et al (1985). Patients at risk for AIDS-related opportunistic infections. **N Engl J Med** 313: 1504-1510
- PATTON LL, McKaig RG, Eron JJ et al(1990). Oral hairy leucoplakia and oral predictors of HIV viral load. **AIDS** 13: 2174-2175.

- WHO (1990) Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): interim proposal for a WHO staging system for HIV infection and disease. Wkly Epidemiol Rec 65: 221-228.