

# **INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

### **IMPACTO DA INFECÇÃO VIH E SEU TRATAMENTO NA SAÚDE PERÍODONTAL**

Trabalho submetido por  
**Flavie Thebault**  
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

**julho de 2026**



# **INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

### **IMPACTO DA INFECÇÃO VIH E SEU TRATAMENTO NA SAÚDE PERÍODONTAL**

Trabalho submetido por  
**Flavie Thebault**  
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por  
**Doutora Júlia Ribeiro Antunes**

**julho de 2026**



## **AGRADECIMENTOS**

À Professora Doutora Júlia Ribeiro Antunes, orientadora desta dissertação, expresso o meu mais sincero reconhecimento. A sua disponibilidade, o rigor científico com que acompanhou cada etapa deste trabalho e a exigência que soube impor com equilíbrio foram determinantes para a qualidade do resultado final. Que este trabalho reflita, pelo menos em parte, o que aprendi sob a sua orientação.

À Egas Moniz (Instituto Universitário Egas Moniz) agradeço a formação científica e clínica que me foi proporcionada ao longo destes cinco anos. O ambiente académico rigoroso e os meios colocados à disposição dos estudantes constituíram a base indispensável para a concretização deste projeto.

Aos meus pais, e em particular à minha mãe, médica dentista, uma palavra de gratidão especial. Muito antes de este trabalho existir, foi ela quem me transmitiu o amor pela profissão e a convicção de que a medicina dentária se exerce com competência, mas também com humanidade. A sua presença ao longo deste percurso foi, em mais do que um sentido, o meu maior ponto de apoio.

À Lilou Klein e aos restantes colegas de curso que partilharam comigo as incertezas e as conquistas destes anos, o meu obrigada genuíno. A cumplicidade académica que construímos foi, muitas vezes, o que tornou os momentos mais difíceis suportáveis.

Por último, ao meu namorado, que atravessou ao meu lado os períodos de maior pressão, com uma paciência que não era obrigado a ter. Saber que estava ali foi, mais vezes do que imagina, o que me permitiu continuar.



## Declaração de Honra

Código | IMP-EM-EI-111\_01

Declaro, por minha honra, que o presente trabalho académico é original e foi elaborado por mim própria, não se tendo recorrido a quaisquer outras fontes, para além das indicadas, usadas, adotadas literalmente ou adaptados a partir dos seus originais (em fontes impressas, não impressas ou na internet) e encontram-se adequados, identificados e citados, com observância das convenções do trabalho académico em vigor.

Mais declaro que esta Trabalho de Projeto final “Impacto da infeção VIH e seu tratamento na saúde periodontal”, não foi apresentada, para efeitos de avaliação, a qualquer outra entidade ou instituição, para além da(s) diretamente envolvida(s) na sua elaboração, e que os conteúdos das versões impressa e eletrónica são inteiramente coincidentes.

Declaro, igualmente, encontrar-me ciente de que a inclusão, neste texto, de qualquer falsa declaração terá consequências legais.

Data: 10/06/2026



## Declaração Conflito de Interesses (DCI)

Código | IMP-EM-EI-110\_01

Eu Flavie Thebault, referente a Trabalho de Projeto final “Impacto da infeção VIH e seu tratamento na saúde periodontal”, declaro que não possuo conflitos de interesse de ordem pessoal, comercial, académica, político ou financeiro.

Data: 10/06/2026



## Declaração de Ética e Registo

Código | IMP-EM-EI-112\_01

Eu Flavie Thebault, referente a Trabalho de Projeto final “Impacto da infeção VIH e seu tratamento na saúde periodontal”, declaro que o meu trabalho não se aplica a aprovação pela Comissão de ética da Egas Moniz School of Health & Science.

Data: 10/06/2026



## Declaração de Financiamento

Código | IMP-EM-EI-113\_01

Eu Flavie Thebault, referente a Trabalho de Projeto final “Impacto da infeção VIH e seu tratamento na saúde periodontal”, declaro que o meu trabalho não se encontra financiado.



## Declaração de Disponibilidade de Dados

Código | IMP-EM-EI-150

A presente Declaração de Disponibilidade de Dados reflete o compromisso do Instituto Universitário Egas Moniz em promover a transparência, a reprodutibilidade científica e o acesso aberto aos dados gerados no âmbito dos projetos a decorrer nesta IES, em conformidade com os princípios éticos e legais aplicáveis e com os princípios FAIR. Esta declaração estabelece as condições e as diretrizes para o acesso, o compartilhamento e a reutilização dos dados, garantindo que sejam utilizados de forma responsável e em benefício da comunidade científica e da sociedade.

A seguinte tabela apresenta diferentes opções de partilha de dados, incluindo exemplos de formatos e níveis de acessibilidade. Deverá selecionar a(s) opção(ões) que melhor se adequa(m) ao seu projeto, assegurando o cumprimento das diretrizes éticas e científicas aplicáveis.

*Tabela 1: Exemplos de declarações de disponibilidade de dados. Onde aparece [nome do repositório, por exemplo, "pure"] deve ser preenchido*

| Disponibilidade de dados                                                        | Modelo de declaração de disponibilidade de dados                                                                                                                                                                         | Política de partilha      | Assinale com "x" |
|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|------------------|
| Dados disponíveis num repositório público que emite conjuntos de dados com DOIs | Os dados que apoiam as conclusões deste estudo estão disponíveis em [nome do repositório, por exemplo, "pure"] em <a href="http://doi.org/[doi]">http://doi.org/[doi]</a> , número de referência [número de referência]. | Partilha geral sem pedido |                  |
| Dados abertamente disponíveis num repositório público                           | Os dados que apoiam as conclusões deste estudo estão disponíveis em [nome do repositório] em [URL], número de                                                                                                            | Partilha geral sem pedido |                  |

## Declaração de Disponibilidade de Dados

Código | IMP-EM-EI-150

| Disponibilidade de dados                                                            | Modelo de declaração de disponibilidade de dados                                                                                                                                                                                                                        | Política de partilha       | Assinale com “x” |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------|
| que não emite DOIs                                                                  | referência [número de referência].                                                                                                                                                                                                                                      |                            |                  |
| Dados derivados de recursos do domínio público                                      | Os dados que apoiam as conclusões deste estudo estão disponíveis em [nome do repositório] em [URL/DOI], número de referência [número de referência]. Estes dados foram obtidos a partir dos seguintes recursos disponíveis no domínio público: [listar recursos e URLs] | Partilha geral sem pedido  |                  |
| Dados disponíveis no artigo ou nos seus materiais suplementares                     | Os autores confirmam que os dados que suportam as conclusões deste estudo estão disponíveis no artigo [e/ou] nos seus materiais suplementares.                                                                                                                          | Básico, partilhar a pedido |                  |
| Dados gerados numa instalação central de grande escala, disponíveis mediante pedido | Os dados em bruto foram gerados em [nome da instalação]. Os dados derivados que suportam as conclusões deste estudo estão disponíveis junto do autor correspondente [iniciais], mediante pedido.                                                                        | Básico, partilhar a pedido |                  |
| Embargo dos dados devido a restrições comerciais                                    | Os dados que suportam os resultados estarão disponíveis em [nome do repositório] em [URL / ligação DOI] após um embargo de [6 meses] a partir da data de publicação para permitir a comercialização dos resultados da investigação.                                     | Básico, Partilhar a pedido |                  |

## Declaração de Disponibilidade de Dados

Código | IMP-EM-EI-150

| Disponibilidade de dados                                             | Modelo de declaração de disponibilidade de dados                                                                                                                                                                                                                                                              | Política de partilha       | Assinale com “x” |
|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------|
| Dados disponíveis a pedido devido a restrições de privacidade/éticas | Os dados que sustentam as conclusões deste estudo estão disponíveis mediante pedido ao autor correspondente, [iniciais]. Os dados não estão disponíveis ao público devido a [restrições, por exemplo, o facto de conterem informações que podem comprometer a privacidade dos participantes na investigação]. | Básico, Partilhar a pedido |                  |
| Dados sujeitos a restrições de terceiros                             | Os dados que suportam as conclusões deste estudo estão disponíveis [junto de] [terceiros]. Aplicam-se restrições à disponibilidade destes dados, que foram utilizados sob licença para este estudo. Os dados estão disponíveis [através dos autores / no URL] com a permissão de [terceiros].                 | Básico, Partilhar a pedido |                  |
| Dados disponíveis a pedido dos autores                               | Os dados que suportam as conclusões deste estudo estão disponíveis junto do autor correspondente, [iniciais do autor], mediante pedido razoável.                                                                                                                                                              | Básico, Partilhar a pedido |                  |
| Partilha de dados não aplicável - não foram gerados novos dados      | A partilha de dados não é aplicável a este artigo, uma vez que não foram criados ou analisados novos dados neste estudo.                                                                                                                                                                                      | -                          | x                |

## Declaração de Disponibilidade de Dados

Código | IMP-EM-EI-150

| Disponibilidade de dados                                             | Modelo de declaração de disponibilidade de dados                                                                                                                                                                     | Política de partilha | Assinale com “x” |
|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|------------------|
| Dados não digitais disponíveis                                       | Os dados não digitais que suportam este estudo são conservados em [adicionar local].                                                                                                                                 | Básicos              |                  |
| Dados não disponíveis devido a restrições [éticas/legais/comerciais] | Devido à natureza da investigação, os dados de apoio [éticos/legais/comerciais] não estão disponíveis.                                                                                                               | -                    |                  |
| Dados não disponíveis - consentimento do participante                | Os participantes neste estudo não deram consentimento escrito para que os seus dados fossem partilhados publicamente, pelo que, devido à natureza sensível da investigação, os dados de apoio não estão disponíveis. | -                    |                  |

O Orientando: Flavie Thebault

Data: 15 / 06 / 2026

O Orientador: Júlia Ribeiro Antunes

Data: 15 / 06 / 2026

O Coorientador: Não aplicável

## Resumo

A infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) continua a representar um desafio relevante em Saúde Pública, com impacto significativo na saúde periodontal. A imunossupressão causada pelo vírus favorece manifestações orais específicas, como a gengivite linear eritematosa, a periodontite necrosante e o sarcoma de Kaposi.

Estudos recentes indicam maior prevalência e severidade de doenças periodontais em indivíduos seropositivos, frequentemente correlacionadas com o número de linfócitos CD4. A terapêutica antirretroviral (TAR) melhora a função imunitária, mas pode alterar a microbiota e a saliva, influenciando o equilíbrio oral. Esta revisão narrativa analisa a literatura recente, com recurso a fontes fundadoras quando necessário, sobre as alterações orais e periodontais associadas ao VIH, o impacto da TAR e as estratégias de diagnóstico e acompanhamento, com o objetivo de contribuir para uma abordagem clínica mais eficaz e baseada em evidência científica.

**Palavras-chave:** Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), Saúde periodontal, Manifestações orais



**Abstract**

Infection with the Human Immunodeficiency Virus (HIV) continues to pose a major challenge to public health, with a significant impact on periodontal health. The immunosuppression caused by the virus promotes specific oral manifestations, such as linear erythematous gingivitis, necrotising periodontitis and Kaposi's sarcoma.

Recent studies indicate a higher prevalence and severity of periodontal disease in HIV-positive individuals, often correlated with CD4 lymphocyte counts. Antiretroviral therapy (ART) improves immune function, but may alter the microbiota and saliva, influencing oral balance. This narrative review analyzes recent literature, using foundational sources when necessary, on oral and periodontal changes associated with HIV, the impact of ART, and diagnostic and follow-up strategies, with the aim of contributing to a more effective and evidence-based clinical approach.

**Keywords:** Human immunodeficiency virus (HIV), Periodontal health, Oral manifestations



**Résumé**

L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) demeure un enjeu majeur de santé publique, avec un impact considérable sur la santé parodontale. L'immunosuppression induite par le virus favorise des manifestations buccales spécifiques, telles que la gingivite érythémateuse linéaire, la parodontite nécrosante et le sarcome de Kaposi.

Des études récentes indiquent une prévalence et une gravité accrues des maladies parodontales chez les personnes séropositives, fréquemment corrélées au nombre de lymphocytes CD4. Le traitement antirétroviral (TAR) améliore la fonction immunitaire, mais peut altérer le microbiote et la salive, influençant ainsi l'équilibre buccal. Cette revue narrative analyse la littérature récente, en s'appuyant sur des sources fondatrices lorsque cela est nécessaire, concernant les altérations buccales et parodontales associées au VIH, l'impact de la TAR (ou multithérapie antirétrovirale) et les stratégies de diagnostic et de suivi, afin de contribuer à une approche clinique plus efficace et fondée sur des preuves scientifiques.

**Mots-clés :** Virus de l'immunodéficience humaine (VIH), santé parodontale, manifestations buccales



# Índice geral

|                                                                                          |           |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Índice geral.....</b>                                                                 | <b>7</b>  |
| <b>Índice de figuras .....</b>                                                           | <b>9</b>  |
| <b>Índice de tabelas.....</b>                                                            | <b>11</b> |
| <b>Lista de abreviaturas.....</b>                                                        | <b>13</b> |
| <b>I Introdução .....</b>                                                                | <b>15</b> |
| <b>II Desenvolvimento .....</b>                                                          | <b>19</b> |
| <b>1. O VIH e o sistema imunitário .....</b>                                             | <b>19</b> |
| 1.1. Estrutura e ciclo de replicação do VIH.....                                         | 19        |
| 1.2. Immunopatogénese do VIH .....                                                       | 22        |
| 1.3. Imunidade oral e VIH .....                                                          | 24        |
| 1.3.1. A barreira epitelial oral como primeira linha de defesa .....                     | 24        |
| 1.3.2. Péptidos antimicrobianos e imunoglobulinas na cavidade oral.....                  | 25        |
| 1.3.3. Células imunitárias da mucosa oral e o seu comprometimento pelo VIH               | 26        |
| 1.3.4. Disbiose da microbiota oral induzida pelo VIH.....                                | 29        |
| 1.3.5. Da imunidade oral à periodontite associada ao VIH .....                           | 31        |
| <b>2. Manifestações orais e periodontais associadas ao VIH.....</b>                      | <b>34</b> |
| 2.1. Classificação das lesões orais associadas ao VIH.....                               | 34        |
| 2.1.1. Lesões fortemente associadas .....                                                | 37        |
| 2.1.2. Lesões menos frequentemente associadas.....                                       | 42        |
| 2.1.3. Lesões possivelmente associadas.....                                              | 46        |
| 2.2. Doenças periodontais específicas do VIH .....                                       | 47        |
| 2.3. Periodontite crónica em pacientes seropositivos.....                                | 51        |
| <b>3. Impacto da terapêutica antirretroviral na saúde oral .....</b>                     | <b>52</b> |
| 3.1. Princípios da terapêutica antirretroviral .....                                     | 52        |
| 3.2. Farmacocinética e interações medicamentosas relevantes para o médico dentista ..... | 55        |

|               |                                                                                  |           |
|---------------|----------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 3.2.1.        | O sistema CYP450 como eixo das interações.....                                   | 55        |
| 3.2.2.        | Antibióticos e antifúngicos em consultório dentário .....                        | 56        |
| 3.2.3.        | Sedação consciente, AINE e corticosteroides .....                                | 57        |
| 3.2.4.        | Princípios operacionais .....                                                    | 58        |
| 3.3.          | Efeitos benéficos e adversos da TAR na cavidade oral .....                       | 58        |
| 3.3.1.        | Efeitos benéficos da TAR.....                                                    | 59        |
| 3.3.2.        | Efeitos adversos da TAR .....                                                    | 59        |
| 3.4.          | Impacto da TAR na doença periodontal .....                                       | 61        |
| <b>4.</b>     | <b>Diagnóstico e acompanhamento periodontal em pacientes seropositivos .....</b> | <b>62</b> |
| 4.1.          | Papel do médico dentista no diagnóstico do VIH .....                             | 62        |
| 4.2.          | Avaliação e estratégias de tratamentos periodontal em pacientes com VIH<br>64    |           |
| 4.3.          | Recomendações para o acompanhamento clínico.....                                 | 66        |
| 4.4.          | Adesão terapêutica e educação do doente seropositivo .....                       | 68        |
| <b>III.</b>   | <b>Conclusão .....</b>                                                           | <b>71</b> |
| <b>IV.</b>    | <b>Bibliografia.....</b>                                                         | <b>75</b> |
| <b>ANEXOS</b> | <b>.....</b>                                                                     | <b>81</b> |

## Índice de figuras

|                                                                                                                                                                                                                                                                                              |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1: Genoma do VIH. ....                                                                                                                                                                                                                                                                | 19 |
| Figura 2: Representação esquemática do ciclo de replicação do VIH-1 nos macrófagos, com os fatores de restrição da célula hospedeira a roxo, as proteínas virais auxiliares que os neutralizam a vermelho e as proteínas estruturais codificadas pelos genes gag, pol. e env a laranja. .... | 22 |
| Figura 3: Prevalência das principais manifestações orais associadas à infeção por VIH, comparando países desenvolvidos e em desenvolvimento. ....                                                                                                                                            | 36 |
| Figura 4: (a) Candidíase pseudomembranosa na região retromolar; (b) candidíase pseudomembranosa no dorso da língua; (c) candidíase pseudomembranosa e eritematosa no palato duro e mole.....                                                                                                 | 38 |
| Figura 5: Candidíase eritematosa no palato duro.....                                                                                                                                                                                                                                         | 38 |
| Figura 6: Queilite angular.....                                                                                                                                                                                                                                                              | 39 |
| Figura 7: Leucoplasia pilosa. ....                                                                                                                                                                                                                                                           | 40 |
| Figura 8: Lesão tumoral vestibular do sarcoma de Kaposi.....                                                                                                                                                                                                                                 | 41 |
| Figura 9: Linfoma maligno não-Hodgkin da gengiva mandibular.....                                                                                                                                                                                                                             | 42 |
| Figura 10: Herpes labial recorrente. ....                                                                                                                                                                                                                                                    | 43 |
| Figura 11: (a) Lesão hiperplásica por HPV na mucosa da base do freio lingual e da carúncula sublingual; (b) verruga por HPV no lábio inferior, com múltiplas pápulas umbilicadas por molluscum contagiosum e lesões escamosas oleosas por dermatite seborreica perioral.....                 | 44 |
| Figura 12: Herpes zóster orofacial.....                                                                                                                                                                                                                                                      | 44 |
| Figura 13: Pigmentação difusa (esquerda) e pigmentação homogênea (direita). ....                                                                                                                                                                                                             | 46 |

|                                                                                                                             |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 14: (a) Eritema gengival linear na região anterossuperior; (b) eritema gengival linear na região anteroinferior..... | 48 |
| Figura 15: Periodontite ulcerativa necrosante na infeção por VIH.....                                                       | 49 |
| Figura 16: (a) Periodontite crónica dos arcos superior e inferior; (b) Periodontite crónica do sextante anteroinferior..... | 52 |

## **Índice de tabelas**

|                                                                                                               |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1: Populações de células imunitárias da mucosa oral e o seu comprometimento pela infecção por VIH..... | 29 |
| Tabela 2: Classificação das lesões orais associadas ao VIH.....                                               | 35 |
| Tabela 3: Classes terapêuticas antirretrovirais e repercussões orais. ....                                    | 55 |



## Lista de abreviaturas

VIH — Vírus da Imunodeficiência Humana

SIDA — Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

TAR — Terapêutica Antirretroviral

HAART — *Highly Active Antiretroviral Therapy*

AINE — Anti-inflamatório Não Esteroide

CD4+ — Linfócitos T CD4+

CD8+ — Linfócitos T CD8+

EBV — Vírus Epstein-Barr (*Epstein-Barr Virus*)

HHV-8 — Vírus Herpes Humano tipo 8

HSV-1 — Vírus Herpes Simples tipo 1

HSV-2 — Vírus Herpes Simples tipo 2

HPV — Vírus do Papiloma Humano (*Human Papillomavirus*)

GalCer — Galactosilceramida

MAPK — *Mitogen-Activated Protein Kinase*

ERK1/2 — *Extracellular Signal-Regulated Kinase 1/2*

PAMs — Péptidos Antimicrobianos

hBD2/hBD3 — Defensinas beta humanas 2 e 3

IgA / IgG — Imunoglobulina A / Imunoglobulina G

CCR5 / CXCR4 — Co-recetor do VIH

CCR6 — Receptor de quimiocinas C-C tipo 6

DC-SIGN/CD209 — Lectina de tipo C expressa nas células dendríticas

TNF — Fator de Necrose Tumoral

IL-6 — Interleucina 6

NLRP3 — Domínio NOD-like receptor tipo 3

GSDMD — Gasdermina D

OHL — Leucoplasia Pilosa Oral (*Oral Hairy Leukoplakia*)

EGL — Eritema Gengival Linear

GUN — Gengivite Ulcerativa Necrosante

PUN — Periodontite Ulcerativa Necrosante

SK — Sarcoma de Kaposi

SRI — Síndrome de restauração imunitária

VZV — Varicella-Zoster

mtDNA — ADN mitocondrial

$\alpha$ -MSH — Hormona estimuladora dos melanócitos

INTI — Inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa

INNTI — Inibidores não nucleosídicos da transcriptase reversa

IP — Inibidores da protease

InSTIs — Inibidores da transferase de cadeia da integrase

TPnC — Terapêutica periodontal não cirúrgica

PrEP — Profilaxia Pré-Exposição

## I Introdução

O VIH continua a ser um dos maiores desafios de saúde pública a nível mundial. O número de novas infeções registadas em 2024 foi 40% inferior ao verificado em 2010, e a mortalidade associada à doença manteve igualmente uma tendência decrescente, com uma redução de 15% desde 2020 (Joint United Nations Programme on HIV/AIDS [UNAIDS], 2025). Ainda assim, o vírus continua a representar uma realidade preocupante. A transmissão do VIH pode ocorrer através do contacto com diversos fluidos biológicos de uma pessoa infetada, designadamente o sangue, o leite materno, o sémen e as secreções vaginais, sendo a via sexual desprotegida a principal forma de contágio (World Health Organization, 2025). A esta acresce a transmissão vertical, da mãe para o filho, durante a gravidez, o parto ou o aleitamento. As populações mais afetadas estão a mudar ao longo do tempo, com um aumento de 27% e 32% respetivamente entre homens que têm relações sexuais com homens e mulheres transgénero (UNAIDS, 2025).

O VIH é um retrovírus que ataca os linfócitos T CD4+, enfraquecendo progressivamente o sistema imunitário. Sem tratamento, esta imunodeficiência evolui para Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), com o aparecimento de infeções oportunistas nos estádios mais avançados da doença. Para operacionalizar clinicamente este estado, a Organização Mundial da Saúde define, no adulto e no adolescente, a doença avançada por VIH pela ocorrência de um evento de estágio clínico 3 ou 4, ou por uma contagem de linfócitos T CD4+ inferior a 200 células/ $\mu$ L (UNAIDS, 2025).

A imunodeficiência causada pelo VIH afeta todos os sistemas do organismo, incluindo a cavidade oral. Esta última tem um impacto direto na qualidade de vida dos doentes. As manifestações orais mais frequentes incluem a candidíase oral, a leucoplasia pilosa, o sarcoma de Kaposi e o eritema gengival linear. Estas lesões podem ser detetadas pelo médico dentista, cujo papel no rastreio do VIH não deve ser subestimado. Tais lesões estão principalmente associadas à diminuição da taxa de linfócitos CD4+. Contudo, outros elementos da resposta imunitária intervêm igualmente ao nível oral, nomeadamente as imunoglobulinas A e G, os macrófagos, as células de Langerhans e as células

epiteliais (Lomelí-Martínez et al., 2022; Moura et al., 2022; Álvarez Zhapa et al., 2025).

Estes marcadores de inflamação afetam os tecidos de suporte do dente, podendo evoluir de uma gengivite reversível para uma periodontite, com perda de inserção clínica e reabsorção óssea alveolar. As repercussões clínicas na cavidade oral constituem, assim, uma preocupação relevante no acompanhamento dos doentes com VIH. Com efeito, mesmo sob terapêutica antirretroviral e com uma contagem de CD4 satisfatória, os doentes seropositivos mostram uma suscetibilidade acrescida para desenvolver formas moderadas a severas de periodontite em comparação com indivíduos seronegativos (Pereira et al., 2023). Esta vulnerabilidade explica-se por alterações da resposta imunitária e por modificações da microbiota subgengival, com presença frequente de patógenos como *Filifactor alocis*, *Tannerella forsythia* e *Porphyromonas endodontalis* (Ponce et al., 2025). Quanto ao impacto da terapêutica antirretroviral, os dados atuais apontam para um efeito paradoxal: se por um lado melhora os índices de placa e a saúde gengival, por outro não exerce um efeito protetor consistente sobre a progressão da periodontite (Saxena et al., 2022).

A terapêutica antirretroviral (TAR) é o pilar do tratamento da infeção pelo VIH. Associa várias classes de medicamentos que atuam em diferentes etapas do ciclo viral, nomeadamente os inibidores nucleosídicos e não nucleosídicos da transcriptase reversa, os inibidores de protease e os inibidores de integrase. A introdução destes tratamentos transformou o VIH de uma doença fatal numa patologia crónica controlável, permitindo uma supressão viral durável e uma recuperação parcial do sistema imunitário. No que diz respeito às manifestações orais, a TAR reduziu de forma significativa a prevalência de certas lesões como a candidíase oral, a leucoplasia pilosa e o sarcoma de Kaposi (Khoury & Meeks, 2021). No entanto, como referido anteriormente, o seu efeito protetor sobre as doenças periodontais permanece incerto.

Durante muito tempo, a infeção por VIH foi sinónimo de prognóstico reservado. A introdução da terapêutica antirretroviral combinada, em meados da década de 1990, alterou profundamente este cenário. Hoje, a infeção é encarada como uma condição crónica controlável. A esperança de vida dos doentes

seropositivos aproxima-se da população geral (Bartholo et al., 2025). Esta mudança trouxe consigo um novo perfil clínico. As infeções oportunistas clássicas tornaram-se menos frequentes. Em contrapartida, ganharam relevo as comorbilidades crónicas e as patologias orais de evolução lenta, como a periodontite ou a disfunção das glândulas salivares (Bartholo et al., 2025). O perfil do doente seropositivo que recorre ao consultório dentário é hoje, portanto, o de uma pessoa que vive com a doença há vários anos e que envelhece com ela.

O objetivo desta tese é sintetizar os mecanismos através dos quais o VIH afeta a saúde oral e o periodonto. A par disso, procura identificar as manifestações da infeção na cavidade oral. O trabalho analisa também a forma como esta população é acompanhada e o papel concreto do médico dentista nesse acompanhamento clínico. Por último, pretende identificar as lacunas que ainda persistem no cuidado prestado a este tipo de doente.

Para responder a estes objetivos, o trabalho organiza-se em quatro partes. A primeira aborda o VIH e a sua relação com o sistema imunitário, com particular atenção à imunidade oral. A segunda descreve as manifestações orais e periodontais associadas à infeção. A terceira examina o impacto da terapêutica antirretroviral na saúde oral. A última centra-se no diagnóstico e no acompanhamento periodontal do doente seropositivo, bem como no papel do médico dentista.

Ao colocar a investigação científica ao serviço de uma população vulnerável e imunocomprometida, este trabalho inscreve-se nos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável das Nações Unidas. Contribui, em primeiro lugar, para o ODS 3 (Saúde de Qualidade e Bem-Estar), através da identificação de fatores de risco e da valorização do diagnóstico precoce no acompanhamento periodontal do doente seropositivo. Articula-se igualmente com o ODS 10 (Redução das Desigualdades), na medida em que a sensibilização para as necessidades específicas das pessoas que vivem com o VIH concorre para um acesso mais equitativo aos cuidados de saúde oral.



## II Desenvolvimento

### 1. O VIH e o sistema imunitário

#### 1.1. Estrutura e ciclo de replicação do VIH

O vírus da imunodeficiência humana do tipo 1 (VIH-1) é um retrovírus pertencente à família *Retroviridae* e à subfamília *Orthoretrovirinae*. O VIH-1 é uma partícula viral com aproximadamente 120 nanómetros de diâmetro, constituída por três camadas distintas (Dwivedi et al., 2024). A camada mais externa é uma bicamada lipídica derivada da membrana plasmática da célula hospedeira, na qual se inserem os complexos glicoproteicos do envelope viral, compostos por trómeros do heterodímero gp120–gp41. Subjacente à envoltura lipídica encontra-se a matriz proteica, formada pela proteína p17, que assegura a integridade estrutural do virião e o ancoramento do envelope. No interior da partícula viral, a proteína p24 organiza-se numa estrutura cónica característica que envolve e protege o genoma viral. Esta cápside encerra as duas cópias do ARN genómico, revestidas pela nucleocápside (p7), bem como as enzimas virais indispensáveis ao ciclo replicativo: a transcriptase reversa (TR), a integrase (IN) e a protease (PR) (Schemelev et al., 2024).

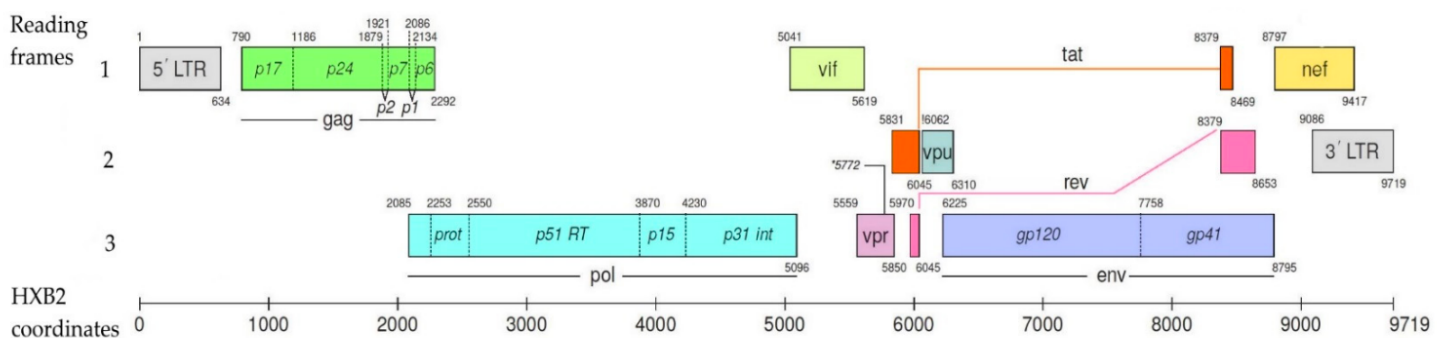


Figura 1: Genoma do VIH.

Adaptada de Schemelev et al. (2024), ao abrigo da licença CC BY 4.0.

O seu genoma é diploide e constituído por duas moléculas de ARN de cadeia simples e sentido positivo, com aproximadamente 9,7 kilobases, organizadas em nove fases de leitura aberta que codificam seis proteínas estruturais, três enzimas e seis proteínas reguladoras e acessórias. Estas quinze

proteínas distribuem-se em três categorias funcionais. As proteínas estruturais são codificadas pelo gene gag que codifica a poliproteína e ao precursor p55 que se transforma em p17, p24, p2, p7, p1 e p6 quando é clivada pela protease viral e pelo gene env, que codifica as glicoproteínas de envelope gp120 e gp41. As enzimas virais são produzidas a partir do gene pol e incluem a transcriptase reversa (TR), a integrase (IN) e a protease (PR). Por fim, as proteínas reguladoras e acessórias (Tat, Rev, Vif, Vpr, Vpu e Nef) modulam a replicação viral e a evasão das defesas do hospedeiro (Dwivedi et al., 2024; Schemelev et al., 2024).

O tropismo celular do VIH-1 é determinado pela capacidade da gp120 de reconhecer não apenas o receptor CD4, mas também um co-recetor específico expresso na superfície da célula hospedeira. A utilização preferencial do co-recetor CCR5 ou CXCR4 depende da conformação do laço variável V3 da gp120, definindo assim o tropismo viral. As estirpes que utilizam o CXCR4 (denominadas X4-trópicas) infetam predominantemente os linfócitos T CD4+, enquanto as estirpes que utilizam o CCR5 (denominadas R5-trópicas) incluem tanto estirpes com tropismo para linfócitos T (não-M-trópicas) como estirpes com tropismo para macrófagos (M-trópicas). Estas últimas emergem preferencialmente em tecidos com escassez de linfócitos T CD4+, como o sistema nervoso central, nomeadamente nos estádios avançados da infeção (Schemelev et al., 2024; Woottum et al., 2024).

A ligação da gp120, ao receptor CD4 e ao co-recetor vai desencadear a mudança conformacional da glicoproteína gp41, expondo o seu péptido de fusão hidrofóbico, que se insere na membrana da célula hospedeira e promove a fusão entre a membrana viral e a membrana celular. Este processo permite a libertação da cápside viral no citoplasma da célula hospedeira. Após a entrada na célula, a transcriptase reversa converte o ARN genómico viral numa cópia de ADN de cadeia dupla. Este ADN, integrado num complexo de pré-integração (CPI), é transportado para o núcleo da célula, onde a integrase o insere preferencialmente em regiões transcripcionalmente ativas do genoma do hospedeiro, formando o pró-vírus (Dwivedi et al., 2024).

O pró-vírus persiste de forma estável durante toda a vida da célula infetada. Na fase tardia do ciclo, o pró-vírus é transcrito pela maquinaria da célula

hospedeira, gerando ARNm virais que são exportados para o citoplasma para a síntese de proteínas virais. Os componentes virais migram então para a membrana plasmática da célula, onde ocorre a montagem do virião imaturo, seguida da gemulação, da libertação e da maturação. A maturação ocorre por clivagem das poliproteínas virais pela protease, resultando em novos viriões infecciosos capazes de infectarem novas células (Dwivedi et al., 2024).

Ao longo de todas as etapas do ciclo replicativo, o VIH-1 enfrenta um conjunto de fatores de restrição expressos pela célula hospedeira, que constituem uma primeira linha de defesa intracelular contra a infecção. Logo após a entrada viral, TRIM5 $\alpha$  reconhece a cápside e promove a sua desestabilização prematura, enquanto MX2 interfere com a importação nuclear do complexo de pré-integração. Durante a transcrição inversa, APOBEC3 induz hipermutações letais no ADN viral nascente e SAMHD1 limita a disponibilidade de desoxinucleótidos necessários à síntese. Na fase tardia, BST-2 retém os viriões na superfície celular e SERINC5 compromete a infectividade das partículas libertadas. Para contornar estes mecanismos, o VIH-1 dispõe de proteínas auxiliares: Vif promove a degradação proteossomal de APOBEC3, Vpr neutraliza parcialmente SAMHD1, e Vpu e Nef antagonizam respetivamente BST-2 e SERINC5. Este equilíbrio dinâmico entre restrição e contra-restrição determina, em larga medida, a eficiência da replicação viral nos diferentes tipos celulares, sendo particularmente relevante nos macrófagos, células-alvo persistentes do VIH-1 e reservatórios virais importantes (Woottum et al., 2024).

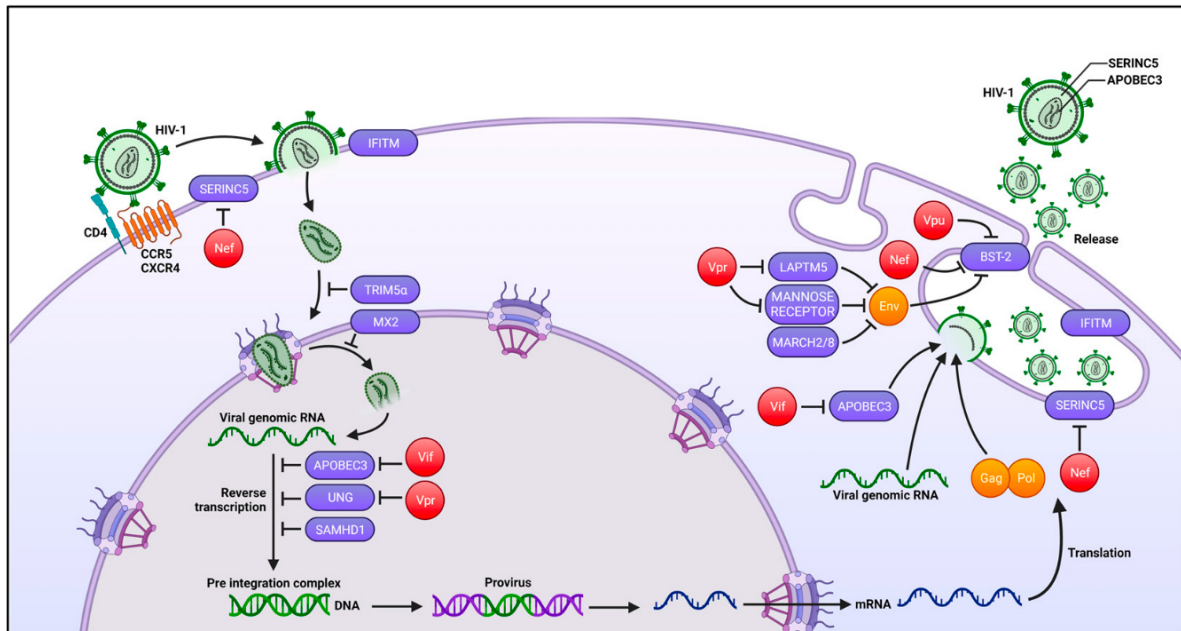


Figura 2: Representação esquemática do ciclo de replicação do VIH-1 nos macrófagos, com os fatores de restrição da célula hospedeira a roxo, as proteínas virais auxiliares que os neutralizam a vermelho e as proteínas estruturais codificadas pelos genes gag, pol. e env a laranja.

Após a fusão membranar mediada pela gp120, pelo receptor CD4+ e por um dos corretores (CCR5 ou CXCR4), a cápside é libertada no citoplasma, onde fatores como TRIM5α e MX2 restringem as etapas iniciais. A transcrição inversa é contrariada por APOBEC3 e SAMHD1, neutralizados respetivamente por Vif e Vpr. Após integração do provírus no genoma da célula hospedeira, segue-se a transcrição, tradução e montagem de novos viriões, cuja libertação é restringida por BST-2 e SERINC5, neutralizados por Vpu e Nef.

Adaptada de Woottum et al. (2024), ao abrigo da licença CC BY 4.0.

## 1.2. Imunopatogénese do VIH

A história natural da infeção pelo VIH organiza-se em três fases que importa cartografar antes de descrever os mecanismos celulares subjacentes. A primoinfeção, ou fase aguda, manifesta-se entre uma e oito semanas após o contacto infectante, sob a forma de um quadro pseudogripal de duração curta — três dias a quatro semanas, com média de uma a duas semanas — acompanhado de febre, exantema, faringite e linfadenopatias cervicofaciais (Benslama, 2022). Esta apresentação é, contudo, sintomática em menos de metade dos casos, o que explica a frequência do diagnóstico tardio. Segue-se a fase de latência clínica, durante a qual a replicação viral prossegue de forma sustentada nos tecidos linfoides apesar da relativa estabilidade clínica do doente. A progressão para a fase de SIDA é definida pela Organização Mundial da Saúde por uma contagem de linfócitos T CD4+ inferior a 200 células/ $\mu$ L ou pela ocorrência de um evento clínico de estágio 3 ou 4, traduzindo-se pelo

aparecimento de infecções oportunistas e neoplasias definidoras da síndrome (World Health Organization, 2007). É neste limiar imunológico que surgem a maioria das manifestações orais fortemente associadas ao VIH descritas no capítulo 2.

A imunopatogénese da infeção é principalmente causada pela diminuição dos linfócitos T CD4+ no organismo. A depleção destas células resulta de dois processos de morte celular regulada por proteases de cisteína que clivam proteínas-alvo em resíduos de aspartato (caspases), constituindo o centro da regulação da morte das células CD4+. Nas células produtivamente infetadas, a caspase-3 desencadeia a apoptose, um processo de morte celular não inflamatória caracterizado pela fragmentação do ADN e pela condensação celular. Como demonstrado por Zhang et al. (2021), apenas cerca de 5% da destruição total dos linfócitos T CD4+ resulta da apoptose das células produtivamente infetadas.

Este mecanismo não representa, contudo, a via predominante de depleção. A grande maioria das células CD4+ que morrem durante a infeção, estimada em cerca de 95%, são células não infetadas que sofrem piroptose mediada pela caspase-1 (Zhang et al., 2021). Assim, o material viral entra na célula, mas durante a transcrição inversa a célula não consegue completar o ciclo replicativo. Os fragmentos produzidos são detetados pelos sensores de ADN, nomeadamente a *Interferon- $\gamma$ -Inducible Protein 16* (IFI16), como demonstrado por Monroe et al. (2014). Paralelamente, Zhang et al. (2021) demonstraram que o *Nod-Like Receptor Family Pyrin Domain-Containing Protein 3* (NLRP3) é o principal ator da ativação da caspase-1. A caspase-1 ativa cliva subsequentemente a gasdermina D (GSDMD), desencadeando a piroptose. Este processo pró-inflamatório resulta na libertação de IL-1 $\beta$  e IL-18, contribuindo para o estado de inflamação crónica sistémica que caracteriza a progressão da doença e as manifestações clínicas orais.

A depleção dos linfócitos T CD4+ não é homogénea ao longo do organismo. Os compartimentos mucosos são os mais profundamente afetados, e o tecido linfoide associado ao intestino constitui o epicentro desta destruição (Weinberg et al., 2020). É neste território que se concentra a maior parte dos linfócitos T CD4+ do organismo e, em particular, a subpopulação Th17, produtora

de interleucina-17 e interleucina-22 e responsável pela manutenção da homeostase epitelial. A sua depleção precoce desorganiza a barreira intestinal: as junções intercelulares dos enterócitos perdem a sua integridade, instalando-se um estado de permeabilidade aumentada. A translocação microbiana, em particular dos lipopolissacáridos bacterianos, do lúmen intestinal para a circulação sistémica é a consequência direta desta brecha (Weinberg et al., 2020; Ramos Peña et al., 2024). Esta passagem mantida de produtos bacterianos constitui o motor da ativação imunitária sistémica que acompanha a infeção crónica.

A importância clínica deste mecanismo reside na sua persistência sob terapêutica. Mesmo quando a TAR consegue suprimir a replicação viral plasmática e restaurar parcialmente a contagem de linfócitos T CD4+, a reconstituição da subpopulação Th17 intestinal permanece incompleta e a permeabilidade intestinal não se normaliza (Weinberg et al., 2020; Ramos Peña et al., 2024). Os doentes seropositivos mantêm assim uma ativação imunitária persistente e uma inflamação sistémica de baixo grau, alimentadas pela translocação microbiana e pela persistência de reservatórios virais nos compartimentos linfoides (Teer et al., 2025). É esta inflamação crónica residual, e não apenas a replicação viral ativa, que sustenta as repercussões da infeção ao nível dos tecidos periféricos, incluindo a mucosa oral e o periodonto, e que confere coerência mecanicista aos achados clínicos discutidos nas secções seguintes.

### 1.3. Imunidade oral e VIH

#### 1.3.1. A barreira epitelial oral como primeira linha de defesa

O epitélio oral constitui a primeira linha de defesa inata contra a infeção pelo VIH, funcionando como interface entre o meio externo, a microbiota residente e as células imunitárias dos tecidos subjacentes (Weinberg et al., 2020). Esta função protetora assenta na coesão das suas células, assegurada por dois tipos de complexos juncionais: as junções apertadas, formadas por proteínas como a ZO-1, a ocludina e as claudinas 1, 3 e 4, e as junções aderentes. Em conjunto, estas estruturas selam o espaço intercelular e impedem a passagem paracelular de agentes patogénicos.

Esta barreira é, no entanto, ambivalente. Se por um lado se opõe à entrada do vírus, por outro pode converter-se na própria via da sua disseminação. O VIH perturba a integridade juncional através de duas das suas proteínas, a gp120 e o transativador Tat. A gp120 liga-se ao galactosilceramida (GalCer) e aos co-recetores CCR5 e CXCR4 expressos à superfície das células epiteliais, desencadeando um aumento da concentração de cálcio intracelular que ativa a via de sinalização MAPK, nomeadamente as cinases ERK1/2 e p38 (Weinberg et al., 2020). A consequência desta ativação é a redução da expressão das proteínas das junções apertadas, com a consequente abertura da via paracelular. O epitélio, outrora selado, torna-se assim permeável, permitindo a penetração do vírus e a sua disseminação sistémica (Weinberg et al., 2020).

#### 1.3.2. Péptidos antimicrobianos e imunoglobulinas na cavidade oral

O papel de barreira da cavidade oral não assenta unicamente na coesão das células epiteliais, mas também nos fatores solúveis presentes na saliva e no fluido crevicular gengival. Foram já identificados mais de quarenta e cinco péptidos antimicrobianos (PAMs) nestes fluidos, integrando a imunidade inata e constituindo uma primeira linha de defesa contra bactérias, fungos e vírus com invólucro (Weinberg et al., 2020). Entre os mais estudados no contexto do VIH contam-se as  $\alpha$ - e  $\beta$ -defensinas, a catelicidina LL-37 e o inibidor secretor da protease leucocitária (SLPI).

A relação entre estes péptidos e o vírus é, contudo, paradoxal. Aquando do contacto com o VIH, e mesmo na ausência de infeção produtiva das células epiteliais, observa-se uma indução da expressão das defensinas hBD2 e hBD3 acima dos níveis basais (Weinberg et al., 2020). Estas inibem a replicação do VIH-1 por um duplo mecanismo: ligam-se de forma irreversível às partículas virais e sub-regulam preferencialmente a expressão do co-recetor CXCR4. A própria maturação da mucosa parece determinante, uma vez que a mucosa oral infantil, que não expressa estas defensinas, é suscetível ao transporte transepitelial do vírus infeccioso, ao passo que o vírus que atravessa a mucosa adulta, rica em hBDs, perde a sua infecciosidade (Weinberg et al., 2020). Esta proteção não pode, no entanto, ser atribuída a um único péptido: nenhum PAM

é por si só suficiente, resultando a defesa de uma ação sinérgica entre vários (Weinberg et al., 2020).

Note-se ainda que esta primeira linha de defesa é ela própria alterada pela terapêutica. Na mucosa oral dos doentes seropositivos sob TAR, observa-se uma deficiência em hBD2 a par de uma sobre-expressão de hBD3, permanecendo por esclarecer se tal decorre da infecção crónica, da própria terapêutica ou de uma desregulação epitelial residual (Weinberg et al., 2020).

O papel de barreira da saliva não se esgota nos péptidos antimicrobianos. A depleção dos linfócitos T CD4+ provoca uma desregulação das células B subepiteliais, com a consequente redução das imunoglobulinas A e G presentes na saliva. O papel homeostático da saliva fica assim comprometido e a função protetora da mucosa oral diminui (Álvarez Zhapa et al., 2025).

#### 1.3.3. Células imunitárias da mucosa oral e o seu comprometimento pelo VIH

A mucosa oral alberga uma população diversificada de células imunitárias residentes cujas funções, em condições fisiológicas, se articulam para manter a homeostase tecidular. A infecção pelo VIH perturba este equilíbrio de forma profunda e, em grande medida, irreversível sob terapêutica convencional, ao comprometer sucessivamente as células dendríticas, os macrófagos e as células T auxiliares da mucosa.

As células de Langerhans constituem as sentinelas imunitárias do epitélio oral. Células dendríticas imaturas residentes na camada suprabasal, identificadas pelos marcadores CD1a e CD207, são as primeiras células a contactar o VIH-1 na mucosa. O vírus infecta-as preferencialmente, tirando partido da expressão de DC-SIGN/CD209, uma lectina de tipo C que capta o vírus com elevada afinidade e medeia a sua transmissão em *trans* aos linfócitos T CD4+ nos gânglios linfáticos regionais (Chandavarkar et al., 2020). Esta função de transporte transforma as células de Langerhans num veículo ativo de disseminação viral: em vez de destruírem o agente infeccioso, amplificam a sua propagação sistémica. No plano local, a sua capacidade de apresentação antigénica é igualmente perturbada — a interação do VIH-1 com as células dendríticas é descrita como complexa, com efeitos tanto de promoção como de inibição da resposta imunitária adaptativa consoante o tipo celular envolvido

(Chandavarkar et al., 2020). Em contexto de imunodeficiência estabelecida, a estimulação dos linfócitos T CD8<sup>+</sup> citotóxicos pelas células de Langerhans infetadas induz apoptose nas células epiteliais orais adjacentes, comprometendo adicionalmente a integridade da barreira mucosa (Álvarez Zhapa et al., 2025).

Os macrófagos orais, pertencentes ao sistema fagocítico mononuclear, partilham com os linfócitos T CD4<sup>+</sup> a expressão dos co-recetores CCR5 e CXCR4, tornando-os igualmente suscetíveis à infeção pelo VIH-1 (Álvarez Zhapa et al., 2025). A sua resposta à infeção é bifásica. Na fase aguda, o reconhecimento de padrões moleculares associados ao patogénio pelos receptores *toll-like* (em particular TLR7) induz a adoção de um fenótipo M1 pró-inflamatório, com secreção de citocinas como TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6, ativação da resposta de interferão tipo I e apresentação de antígenos às células T (Woottum et al., 2024). Na fase crónica, a depleção das células T e o ambiente rico em IL-4 e IL-13 promovem a transição para um fenótipo M2 anti-inflamatório; os macrófagos infetados tornam-se então resistentes ao efeito citopático do vírus e adquirem uma longevidade que pode atingir meses a anos, perpetuando a replicação viral nos tecidos e constituindo reservatórios virais de difícil erradicação (Woottum et al., 2024). Acresce que a eliminação dos macrófagos infetados pelos linfócitos T CD8<sup>+</sup> citotóxicos é menos eficiente do que a dos linfócitos T CD4<sup>+</sup> infetados, sustentando sinapses prolongadas entre células efectoras e-alvo que amplificam a produção local de IFN- $\gamma$  e de citocinas pró-inflamatórias (Woottum et al., 2024). No plano periodontal, a persistência desta inflamação crónica mediada por macrófagos constitui um dos mecanismos centrais da destruição dos tecidos de suporte dentário, em articulação com a disbiose da microbiota subgingival abordada na secção seguinte (Ramos Peña et al., 2024).

As células Th17 representam o terceiro eixo desta perturbação imunitária. Em condições fisiológicas, estas células secretam IL-17 e IL-22, citocinas que atuam sobre os receptores das células epiteliais para induzir a produção de péptidos antimicrobianos, promover o recrutamento de neutrófilos e assegurar a reparação tecidular — funções essenciais à homeostase da mucosa oral (Coker et al., 2021). O VIH infeta e depleta seletivamente as células Th17, em parte porque estas expressam CCR6, o receptor da quimiocina ao qual a defensina

hBD2 — já descrita na secção 1.3.2 — se liga com efeito citoprotetor; a quebra na produção de hBD2 na mucosa oral dos indivíduos seropositivos priva assim as células Th17 de um mecanismo de proteção intrínseco, amplificando a sua depleção (Weinberg et al., 2020; Coker et al., 2021). A perda de IL-17 e IL-22 compromete tanto a produção de péptidos antimicrobianos pelas células epiteliais como a integridade das junções celulares, criando as condições para a instalação da disbiose oral. De modo análogo, as células MAIT (*mucosal-associated invariant T cells*), cuja função antimicrobiana de largo espectro depende de metabolitos microbianos da vitamina B2 e de citocinas como IL-12 e IL-18, estão significativamente reduzidas ou funcionalmente comprometidas nos doentes seropositivos, com apenas recuperação parcial sob terapêutica (Coker et al., 2021).

A perturbação destas três populações celulares não opera de forma independente: as células de Langerhans que amplificam a disseminação viral, os macrófagos que perpetuam a inflamação crónica, e as células Th17 e MAIT cujo declínio fragiliza o epitélio e favorece a disbiose, constituem um circuito de retroalimentação negativa no qual cada elemento agrava a disfunção dos restantes. É neste substrato imunitário comprometido que a disbiose da microbiota oral se instala e se perpetua, objeto da secção que se segue.

Tabela 1: Populações de células imunitárias da mucosa oral e o seu comprometimento pela infecção por VIH.  
Adaptada de Chandavarkar et al. (2020), Weinberg et al. (2020), Coker et al. (2021), Woottum et al. (2024) e Álvarez Zhapa et al. (2025).

| Tipo celular                 | Função fisiológica                                                                               | Alteração induzida pelo VIH                                                                                         | Consequência oral / periodontal                                                                                          |
|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Linfócitos T CD4+</b>     | Coordenação central da resposta imunitária adaptativa e celular.                                 | Depleção progressiva por piroptose (células abortivamente infetadas) e apoptose (células produtivamente infetadas). | Causa a montante comum; a sua perda conduz à disfunção de todas as restantes populações e à imunossupressão oral.        |
| <b>Células de Langerhans</b> | Sentinelas dendríticas do epitélio (CD1a, CD207); captação e apresentação antigénica.            | Infeção preferencial e transporte do vírus aos linfócitos T via DC-SIGN/CD209; apresentação antigénica perturbada.  | Disseminação viral amplificada; apoptose epitelial mediada por linfócitos T CD8+ e perda de integridade da mucosa.       |
| <b>Macrófagos</b>            | Fagocitose e regulação da resposta inflamatória local.                                           | Suscetíveis (CCR5/CXCR4); transição M1→M2 com persistência viral e longevidade aumentada.                           | Reservatório viral oral; inflamação crónica (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6) que alimenta a destruição periodontal. |
| <b>Células Th17</b>          | Secreção de IL-17 e IL-22; indução de péptidos antimicrobianos e reparação tecidual.             | Infeção e depleção seletiva (CCR6); perda do efeito citoprotetor da hBD2.                                           | Redução de péptidos antimicrobianos e fragilização epitelial; favorecimento da disbiose oral.                            |
| <b>Células MAIT</b>          | Atividade antimicrobiana de largo espectro (resposta a metabolitos da vitamina B2, IL-12/IL-18). | Redução numérica e disfunção; recuperação apenas parcial sob TAR.                                                   | Défice adicional de defesa antimicrobiana mucosa, agravando a vulnerabilidade às infeções oportunistas.                  |

#### 1.3.4. Disbiose da microbiota oral induzida pelo VIH

A disbiose oral induzida pelo VIH resulta da depleção dos linfócitos T CD4+ e das células Th17, que provoca uma redução dos péptidos antimicrobianos (PAMs) responsáveis pela regulação da microbiota oral. Na ausência deste controlo, ocorre a proliferação de bactérias patogénicas, nomeadamente *Fusobacterium nucleatum* e *Porphyromonas gingivalis*, que produzem butirato. Este ácido gordo de cadeia curta induz apoptose celular, estimula a produção de citocinas pró-inflamatórias e altera a integridade das proteínas das junções intercelulares do epitélio oral (Coker et al., 2021).

Numa revisão integrativa que sintetiza vinte e nove estudos bacteriológicos, Ramos Peña et al. (2024) recordam que o VIH, considerado isoladamente, explica apenas 1,1% da variância da microbiota oral, segundo dados de Griffen et al. (2019). Outras variáveis clínicas, como o tabagismo, a periodontite e a idade, contribuem para as diferenças observadas entre doentes seropositivos e seronegativos. Apesar desta contribuição, identificam-se

alterações taxonómicas recorrentes nos doentes seropositivos. Ao nível salivar, os géneros *Campylobacter*, *Granulicatella*, *Neisseria*, *Fusobacterium* e *Selenomonas* surgem em maior abundância, ao passo que *Actinomyces*, *Lactobacillus*, *Peptostreptococcus* e *Treponema* aparecem subrepresentados (Ramos Peña et al., 2024). Estas alterações perpetuam a inflamação crónica da mucosa e estão associadas a um maior risco de progressão da doença periodontal.

A microbiota oral não se reduz, contudo, à sua componente bacteriana. O micobiota e o viroma orais, embora muito menos estudados, apresentam particularidades relevantes no doente seropositivo. Ao contrário da microbiota bacteriana, sobre a qual o VIH exerce uma influência modesta, a infeção é identificada como uma variável significativa para as alterações da composição do micobiota, ao passo que outras variáveis clínicas como a periodontite, o tabagismo, a idade e o uso de antibióticos não o influenciam de forma marcada (Ramos Peña et al., 2024). O género *Candida* está presente tanto nos doentes seropositivos como nos controlos, mas é a abundância relativa das espécies que difere: as amostras dos doentes seropositivos deslocam-se preferencialmente para os agrupamentos dominados por *Candida albicans* e *Malassezia restricta*, enquanto *Candida dubliniensis* predomina nos controlos (Ramos Peña et al., 2024). Esta distinção não é meramente taxonómica. Nos doentes seropositivos, a presença de *Candida albicans* deixa de constituir um verdadeiro comensalismo para se associar a uma maior expressão de fatores de virulência, nomeadamente a fosfolipase e a DNase, que favorecem a progressão para candidíase clínica (Ramos Peña et al., 2024). Quanto ao viroma, os escassos estudos disponíveis identificam os membros da família Herpesviridae — em particular HSV, CMV, EBV e HHV-8 — como os vírus eucarióticos mais abundantes da cavidade oral, capazes de exercer um papel patogénico determinante em contexto de imunossupressão severa, à semelhança das manifestações descritas no capítulo 2 (Ramos Peña et al., 2024).

A questão da reversibilidade desta disbiose sob terapêutica antirretroviral merece um esclarecimento próprio, na medida em que condiciona a leitura clínica do acompanhamento periodontal. O impacto da TAR sobre a microbiota oral é, contrariamente ao observado na microbiota intestinal, de magnitude

pequena a moderada, comparável ao de outras variáveis clínicas como o estado periodontal ou o tabagismo (Ramos Peña et al., 2024). Sob terapêutica, a microbiota oral tende a aproximar-se da composição observada nos controles seronegativos, com enriquecimento em gêneros associados à saúde e redução de gêneros patogênicos como *Porphyromonas* e *Aggregatibacter*; esta aproximação permanece, porém, incompleta, não alcançando uma composição equivalente à dos controles mesmo após terapêutica prolongada (Ramos Peña et al., 2024). De igual modo, embora a TAR reduza a taxa de portador de *Candida albicans* e a expressão dos seus fatores de virulência, esta mantém-se superior à dos controles seronegativos (Ramos Peña et al., 2024). Esta persistência de uma disbiose residual sob supressão viral mantida constitui um dado clínico de primeira importância, ao qual se regressará a propósito do impacto da TAR na doença periodontal (capítulo 3) e das recomendações para o acompanhamento clínico (secção 4.3).

#### 1.3.5. Da imunidade oral à periodontite associada ao VIH

As secções precedentes descreveram a forma como o VIH compromete a barreira epitelial, os péptidos antimicrobianos, as células imunitárias da mucosa e a composição da microbiota oral. Estes quatro eixos convergem no periodonto, território onde a imunidade da mucosa, o biofilme bacteriano e o tecido ósseo de suporte coexistem num equilíbrio particularmente vulnerável. A periodontite associada ao VIH não constitui, por isso, uma manifestação acessória da imunodeficiência, mas o ponto de encontro das alterações imunitárias orais descritas anteriormente.

O epitélio juncional, que assegura a aderência da gengiva à superfície dentária ao nível do sulco, ocupa nesta arquitetura uma posição estratégica. Ao contrário do epitélio oral queratinizado, o epitélio juncional apresenta uma permeabilidade fisiologicamente elevada, permitindo a passagem regulada de células imunitárias para o sulco gengival. Esta característica funcional, indispensável à vigilância microbiana do biofilme subgengival, transforma-se em vulnerabilidade no contexto da infeção pelo VIH. As alterações das junções intercelulares induzidas pela gp120 e pelo transativador Tat, descritas na secção 1.3.1, encontram aqui um substrato anatómico particularmente sensível, no qual a barreira já se encontra naturalmente menos selada (Weinberg et al., 2020).

A esta vulnerabilidade estrutural acresce uma dimensão de reservatório. Ramos Peña et al. (2024) demonstraram que o sulco gengival e o fluido crevicular podem albergar partículas virais e células infetadas mesmo em doentes sob TAR com supressão viral plasmática mantida. A bolsa periodontal funciona, neste sentido, como um nicho anatómico relativamente isolado dos compartimentos onde a TAR exerce a sua ação mais eficaz, permitindo a persistência de reservatórios virais locais. Esta noção tem uma consequência clínica direta: o controlo virológico sistémico não se traduz necessariamente num controlo virológico oral, o que ajuda a compreender por que razão os parâmetros periodontais profundos não acompanham a melhoria dos parâmetros sistémicos.

A resposta imunitária local fica, ao mesmo tempo, profundamente alterada. As células Th17, abordadas na secção 1.3.3 a propósito da mucosa oral, desempenham no periodonto um papel duplo, ao mesmo tempo protetor e destrutivo. Por um lado, a sua produção de IL-17 e IL-22 mantém a integridade epitelial e estimula a produção local de péptidos antimicrobianos, nomeadamente a hBD2. Por outro, a sua ativação sustentada num contexto de inflamação crónica contribui para o recrutamento de neutrófilos e para a libertação de mediadores que promovem a reabsorção óssea. A depleção das células Th17 induzida pelo VIH compromete o primeiro destes papéis sem, contudo, suprimir o segundo, uma vez que a inflamação crónica residual continua a alimentar o recrutamento celular pró-inflamatório (Weinberg et al., 2020; Coker et al., 2021). Esta dissociação funcional ajuda a explicar a particularidade da periodontite associada ao VIH: defesas locais comprometidas, mas inflamação local exacerbada.

O acoplamento entre inflamação crónica e perda óssea alveolar constitui o elo molecular determinante. A reabsorção óssea no periodonto é regulada pelo equilíbrio entre o ligando do receptor ativador do fator nuclear kappa B (RANKL), que estimula a diferenciação dos osteoclastos, e a osteoprotegerina (OPG), seu antagonista solúvel. A inflamação crónica desloca este equilíbrio a favor do RANKL, através das citocinas pró-inflamatórias libertadas no contexto da piroptose descrita na secção 1.2, nomeadamente a IL-1 $\beta$ , o TNF e a IL-6. Nos doentes seropositivos, a manutenção destes mediadores em níveis elevados, mesmo sob TAR, mantém uma pressão osteoclástica contínua sobre o osso

alveolar. Esta perspetiva esclarece um dado clínico até aqui apresentado de forma descritiva: a TAR melhora os índices de superfície porque restaura parcialmente a resposta imunitária à carga bacteriana, mas não desativa o circuito RANKL/OPG mantido pela inflamação residual, o que explica a estabilidade dos parâmetros de destruição tecidular observada nos estudos de Saxena et al. (2022) e Ntolou et al. (2022).

A microbiota subgengival contribui para fechar este circuito. Como referido na secção 1.3.4, a disbiose oral associada ao VIH caracteriza-se pela expansão de espécies pró-inflamatórias e pelo empobrecimento de comensais reguladores. No periodonto, esta disbiose adquire um perfil específico: Ponce et al. (2025) identificaram nos doentes seropositivos uma prevalência aumentada de *Filifactor alocis*, *Tannerella forsythia* e *Porphyromonas endodontalis*, espécies fortemente associadas à destruição periodontal. Estas bactérias prosperam num ambiente inflamatório que elas próprias contribuem para manter, num circuito em que a inflamação favorece a disbiose e a disbiose alimenta a inflamação. A particularidade deste circuito, no contexto do VIH, reside no facto de não se restabelecer espontaneamente com a supressão viral, como demonstrado por Ramos Peña et al. (2024).

A convergência destes mecanismos confere à periodontite associada ao VIH uma fisiopatologia distinta da periodontite do indivíduo seronegativo. Não se trata apenas de uma forma mais grave ou mais precoce de uma mesma doença, mas de uma entidade na qual a barreira anatómica é fragilizada, o reservatório viral persiste localmente, a defesa imunitária Th17 está comprometida, o eixo RANKL/OPG mantém-se desregulado pela inflamação crónica e a microbiota subgengival permanece disbiótica mesmo sob terapêutica. Esta acumulação de fatores justifica que a periodontite seja abordada, na prática clínica, como uma manifestação própria da infeção pelo VIH e não como uma comorbilidade fortuita, ponto de vista que orientará a leitura das manifestações clínicas descritas no capítulo seguinte.

## 2. Manifestações orais e periodontais associadas ao VIH

### 2.1. Classificação das lesões orais associadas ao VIH

A classificação utilizada nesta revisão é a proposta pela EC-Clearinghouse on Oral Problems Related to HIV Infection e pelo WHO Collaborating Centre on Oral Manifestations of the Immunodeficiency Virus, publicada em 1993 no *Journal of Oral Pathology & Medicine*. Esta classificação organiza as lesões orais associadas ao VIH em três grupos: as lesões fortemente associadas à infecção pelo VIH, as lesões menos frequentemente associadas e as lesões observadas no contexto da infecção pelo VIH, mas não indicativas da doença.

Para cada lesão, a classificação define dois tipos de critérios de diagnóstico. Os critérios presuntivos baseiam-se na observação clínica direta, sem necessidade de exames complementares. Os critérios definitivos estabelecem um diagnóstico absoluto e podem requerer investigação laboratorial ou histopatológica adicional (EC-Clearinghouse/OMS, 1993).

A escolha desta classificação, apesar da sua antiguidade, foi ponderada. Nenhuma classificação posterior reuniu um consenso internacional equivalente ao da EC-Clearinghouse/OMS (1993). Acresce que a sua construção em três grupos permite uma compreensão e uma aplicação rápidas por parte do clínico. Embora anterior ao advento da TAR, a sua utilização permanece válida. Importa, contudo, manter uma leitura crítica das prevalências implícitas que esta classificação veicula.

Tabela 2: Classificação das lesões orais associadas ao VIH.  
Adaptada de EC-Clearinghouse/OMS, J Oral Pathol Med 1993; 22: 289-91.

---

**Group 1. Lesions strongly associated with HIV infection**

Candidiasis  
 Erythematous  
 Pseudomembranous  
 Hairy leukoplakia  
 Kaposi's sarcoma  
 Non-Hodgkin's lymphoma  
 Periodontal disease  
 Linear gingival erythema  
 Necrotising (ulcerative) gingivitis  
 Necrotising (ulcerative) periodontitis

**Group 2. Lesions less commonly associated with HIV infection**

Bacterial infections  
*Mycobacterium avium-intracellulare*  
*Mycobacterium tuberculosis*  
 Melanotic hyperpigmentation  
 Necrotising (ulcerative) stomatitis  
 Salivary gland disease  
 Dry mouth due to decreased salivary flow rate  
 Unilateral or bilateral swelling of major salivary glands  
 Thrombocytopenic purpura  
 Ulceration NOS (not otherwise specified)  
 Viral infections  
 Herpes simplex virus  
 Human papillomavirus (wart-like lesions)  
 Condyloma acuminatum  
 Focal epithelial hyperplasia  
 Verruca vulgaris  
 Varicella-zoster virus  
 Herpes zoster  
 Varicella

**Group 3. Lesions seen in HIV infection**

Bacterial infections  
*Actinomyces israelii*  
*Escherichia coli*  
*Klebsiella pneumoniae*  
 Cat-scratch disease  
 Drug reactions (ulcerative, erythema multiforme, lichenoid, toxic epidermolysis)  
 Epithelioid (bacillary) angiomatosis  
 Fungal infection other than candidiasis  
*Cryptococcus neoformans*  
*Geotrichum candidum*  
*Histoplasma capsulatum*  
*Mucoraceae* (*mucormycosis*/ *zygomycosis*)  
*Aspergillus flavus*  
 Neurologic disturbances  
 Facial palsy  
 Trigeminal neuralgia  
 Recurrent aphthous stomatitis  
 Viral infections  
 Cytomegalovirus  
 Molluscum contagiosum

---

As lesões orais mais frequentemente reportadas em indivíduos infetados pelo VIH encontram-se sintetizadas na Figura 3. Os valores apresentados resultam da revisão sistemática da literatura mundial conduzida por Tappuni (2020) no âmbito do 8.º World Workshop on Oral Health and Disease in HIV/AIDS, e são apresentados distinguindo os países desenvolvidos dos países em desenvolvimento. Esta distinção não é meramente descritiva: a candidíase oral mantém-se como a manifestação mais prevalente em ambos os contextos, mas a generalidade das restantes lesões revela-se mais frequente nos países em desenvolvimento, refletindo a desigualdade no acesso à terapêutica antirretroviral e aos cuidados de saúde. Trata-se de uma disparidade à qual se regressará a propósito do impacto da TAR (capítulo 3).

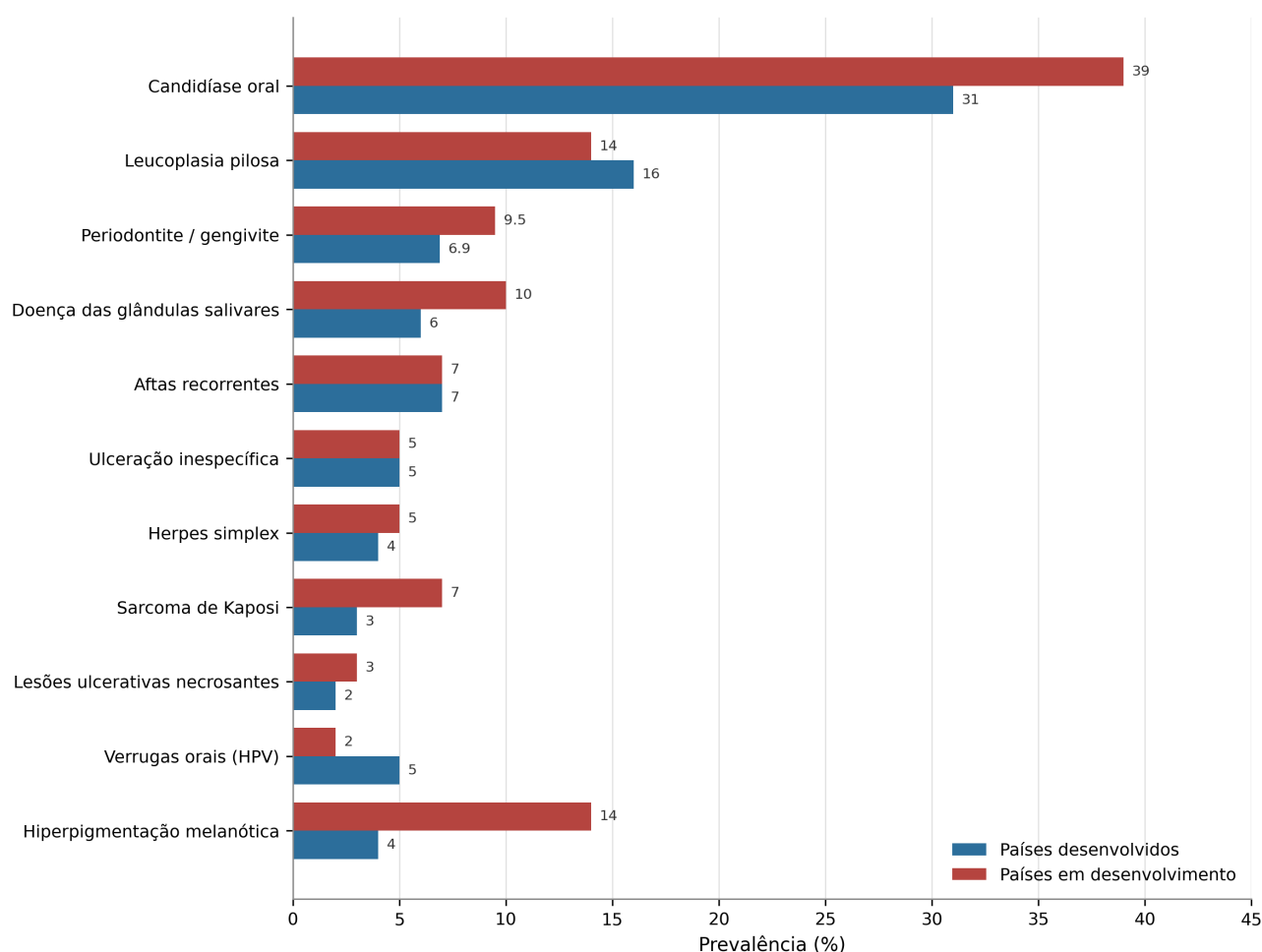


Figura 3: Prevalência das principais manifestações orais associadas à infecção por VIH, comparando países desenvolvidos e em desenvolvimento.  
Adaptada de Tappuni (2020), ao abrigo da licença CC BY 4.0.

### 2.1.1. Lesões fortemente associadas

As lesões fortemente associadas ao VIH compreendem a candidíase oral, a leucoplasia pilosa oral, o sarcoma de Kaposi e o linfoma não-Hodgkin (EC-Clearinghouse/OMS, 1993).

A candidíase oral é uma infeção fúngica oportunista cujo principal agente etiológico é *Candida albicans*. Constitui a lesão oral mais frequentemente observada em indivíduos infetados pelo VIH. Entre os principais fatores predisponentes encontram-se uma contagem de linfócitos T CD4+ inferior a 200 células/ $\mu$ L, o consumo de tabaco, e o uso de antibióticos de largo espectro ou de corticosteroides, que comprometem as defesas imunitárias locais e favorecem o aparecimento desta infeção oportunista (Lomelí-Martínez et al., 2022). Do ponto de vista clínico, a candidíase oral apresenta-se sob três formas principais: a candidíase pseudomembranosa, a candidíase eritematosa e a queilite angular. A forma pseudomembranosa é a mais frequentemente associada à infeção pelo VIH (Khoury & Meeks, 2021).

A forma pseudomembranosa apresenta-se sob a forma de placas brancas ou amareladas que podem ser removidas por raspagem, revelando uma superfície eritematosa subjacente. Estas lesões podem localizar-se em qualquer região da mucosa oral, sendo mais frequentemente observadas no palato, na cavidade orofaríngea e na mucosa jugal (EC-Clearinghouse/OMS, 1993; Lomelí-Martínez et al., 2022).

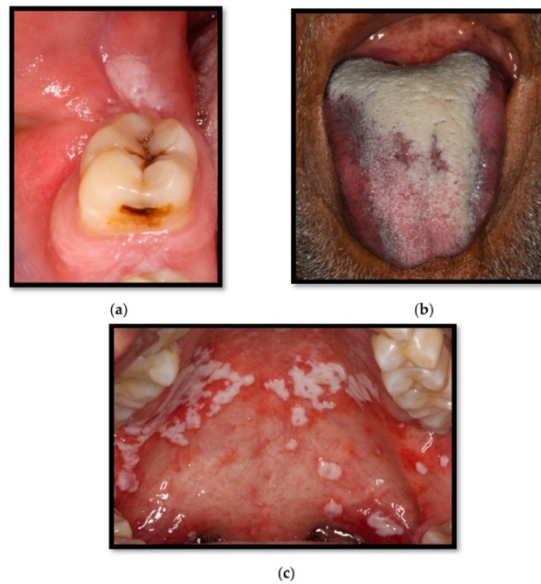


Figura 4: (a) Candidíase pseudomembranosa na região retromolar; (b) candidíase pseudomembranosa no dorso da língua; (c) candidíase pseudomembranosa e eritematosa no palato duro e mole.

Adaptada de Lomelí-Martínez et al. (2022), ao abrigo da licença CC BY 4.0.

A candidíase eritematosa apresenta-se sob a forma de lesões vermelhas e achatadas, localizadas preferencialmente no palato ou no dorso da língua, frequentemente acompanhadas de uma sensação de ardor ou de alteração do paladar. Esta forma está associada a uma depleção dos linfócitos T CD4+ menos acentuada do que a forma pseudomembranosa, sendo por isso observada em estádios de imunodepressão menos severos (Lomelí-Martínez et al., 2022).



Figura 5: Candidíase eritematosa no palato duro.

Adaptada de Lomelí-Martínez et al. (2022), ao abrigo da licença CC BY 4.0.

A queilite angular apresenta-se sob a forma de fissuras nas comissuras labiais, com eritema local. Esta forma pode surgir com ou sem a presença de *Candida albicans*. Uma forma crónica pode desenvolver-se na mucosa jugal, manifestando-se sob a forma de placas brancas aderentes (Benslama, 2022).



Figura 6: Queilite angular.

Adaptada de Lomelí-Martínez et al. (2022), ao abrigo da licença CC BY 4.0.

O tratamento das três formas de candidíase oral baseia-se na associação de antifúngicos tópicos e sistémicos. Os mais utilizados são a nistatina (100.000 UI/mL), o itraconazol (100 mg) e o fluconazol (150 mg). No caso da queilite angular, a aplicação de vaselina é recomendada como adjuvante para hidratar as comissuras labiais (Moura et al., 2022).

A leucoplasia pilosa oral, também designada por OHL (*oral hairy leukoplakia*), é uma lesão praticamente desconhecida antes da epidemia do VIH. É causada pela reativação do vírus Epstein-Barr (EBV) e pode estar associada a microorganismos fúngicos, nomeadamente *Candida spp.* (Benslama, 2022). A lesão manifesta-se sob a forma de estrias verticais brancas e irregulares, localizadas preferencialmente nas bordas laterais da língua, de forma uni ou bilateral, com um aspeto piloso ou rugoso característico. Ao contrário da candidíase oral, não pode ser removida por raspagem (Lomelí-Martínez et al., 2022). A OHL está associada a uma contagem baixa de linfócitos T CD4+ e pode surgir em qualquer estágio da infeção pelo VIH (Moura et al., 2022).

O tratamento é realizado com antivirais, nomeadamente o aciclovir, ou, quando associada a candidíase oral, com antifúngicos como o fluconazol ou a nistatina. Em casos de desconforto significativo, pode ser considerada a intervenção cirúrgica (Moura et al., 2022).



Figura 7: Leucoplasia pilosa.

Adaptada de Lomelí-Martínez et al. (2022), ao abrigo da licença CC BY 4.0.

O sarcoma de Kaposi (SK) é causado pelo vírus herpes humano tipo 8 (HHV-8) e localiza-se preferencialmente no palato, no véu palatino e na gengiva superior, e mais raramente na língua e na gengiva inferior (Benslama, 2022). As suas formas clássica, endémica e iatrogénica coexistem, todas etiologicamente ligadas ao HHV-8, pelo que o SK não é exclusivo da infeção pelo VIH. Integra, contudo, o grupo das lesões fortemente associadas na classificação do EC-Clearinghouse/OMS (1993) e constitui uma das afeções definidoras do estágio SIDA: a sua presença num indivíduo seropositivo assinala a progressão para a imunodepressão profunda, ainda que, por si só, não permita afirmar a infeção pelo VIH (Ishikawa et al., 2026). No plano epidemiológico, a sua posição relativa não é consensual na literatura. Benslama (2022) descreve-o como a segunda neoplasia mais frequentemente associada à infeção pelo VIH, depois do conjunto dos linfomas, ao passo que Ramos Peña et al. (2024) o referem como a neoplasia mais comum nos indivíduos seropositivos. Para os fins desta revisão, retém-se que o sarcoma de Kaposi figura entre as duas neoplasias mais

frequentes do indivíduo seropositivo, sendo a sua posição relativa dependente do contexto epidemiológico considerado.

A sua morfologia evolui progressivamente de mácula para pápula, depois para nódulo e por fim para tumor. O primeiro estágio é geralmente assintomático, apresentando-se sob a forma de uma pequena placa eritematosa. Com a progressão da doença, a lesão adquire uma coloração vermelho-escuro a púrpura, podendo atingir estádios avançados que requerem intervenção cirúrgica (Lomelí-Martínez et al., 2022).

O tratamento do SK pode ser local ou sistêmico. O tratamento de primeira linha consiste na instituição ou otimização da terapêutica antirretroviral, que resulta em regressão completa da lesão na maioria dos doentes (Benslama, 2022; Lomelí-Martínez et al., 2022).



Figura 8: Lesão tumoral vestibular do sarcoma de Kaposi.

Reproduzido de Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery, Vol. 123, Benslama, L., Oral and maxillofacial manifestations of human immunodeficiency virus infection, pp. 622-633, Copyright (2022), com autorização da Elsevier.

O linfoma não-Hodgkin representa a principal causa de cancro em indivíduos infetados pelo VIH, com um risco de 60 a 100 vezes superior ao da população geral (Benslama, 2022). Na cavidade oral, manifesta-se sob a forma de uma tumefação indolor e firme, que pode evoluir para um processo ulcerativo por trauma. As lesões linfomatosas são geralmente menos escuras, menos extensas e menos numerosas do que as do sarcoma de Kaposi, podendo

localizar-se em qualquer região da cavidade oral (Benslama, 2022). O diagnóstico é complexo, uma vez que a lesão apresenta semelhanças com um abscesso periodontal ou dento-alveolar, sendo necessária a realização de uma biópsia incisional para confirmação (Moura et al., 2022). O tratamento baseia-se num esquema de quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona), associado a radioterapia, sendo o prognóstico reservado apesar do tratamento instituído (Benslama, 2022).



Figura 9: Linfoma maligno não-Hodgkin da gengiva mandibular.  
Reproduzido de Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery, Vol. 123, Benslama, L.,  
Oral and maxillofacial manifestations of human immunodeficiency virus infection, pp. 622-633,  
Copyright (2022), com autorização da Elsevier.

#### 2.1.2. Lesões menos frequentemente associadas

As lesões menos frequentemente associadas ao VIH compreendem as infeções virais, nomeadamente o herpes simplex, o vírus do papiloma humano (HPV) e o vírus varicela-zoster, bem como as doenças das glândulas salivares e a hiperpigmentação de mucosa (EC-Clearinghouse/OMS, 1993).

O herpes simplex compreende dois tipos, o HSV-1 e o HSV-2, ambos frequentes na população geral. Contudo, o tipo HSV-1 é o mais frequentemente observado em indivíduos infetados pelo VIH, afetando cerca de 20% destes doentes (Moura et al., 2022). Clinicamente, a infeção manifesta-se sob a forma de pápulas e vesículas agrupadas que se rompem, originando pequenas úlceras dolorosas. As lesões localizam-se predominantemente nos lábios, mas também

no palato duro, na gengiva e na língua. O seu aparecimento está associado a uma contagem de linfócitos T CD4+ inferior a 100 células/ $\mu$ L, e as lesões podem deixar cicatrizes após a sua resolução (Lomelí-Martínez et al., 2022).

O tratamento pode ser tópico, sistêmico ou combinado. Os antivirais mais utilizados são o aciclovir, o famciclovir, o penciclovir e o valaciclovir, sendo a posologia mais indicada de 500 mg duas vezes ao dia durante cinco dias (Moura et al., 2022).



Figura 10: Herpes labial recorrente.

Reproduzido de Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery, Vol. 123, Benslama, L., Oral and maxillofacial manifestations of human immunodeficiency virus infection, pp. 622-633, Copyright (2022), com autorização da Elsevier.

O vírus do papiloma humano (HPV) apresenta uma prevalência de 4,6% em indivíduos infetados pelo VIH. Clinicamente, manifesta-se sob a forma de pápulas ou nódulos sólidos elevados, com um aspeto em couve-flor ou espiga de trigo, planos ou pediculados. As lesões localizam-se predominantemente nas comissuras labiais, mas podem também surgir na gengiva e na língua (Benslama, 2022; Lomelí-Martínez et al., 2022).

A introdução da TAR está associada a um aumento da prevalência das lesões por HPV. Este fenómeno tem sido atribuído, em parte, à síndrome de restauração imunitária (SRI) (Khoury & Meeks, 2021), embora os próprios fármacos antirretrovirais possam também constituir um fator de risco direto para o desenvolvimento destas lesões (Lomelí-Martínez et al., 2022).

O tratamento é cirúrgico, recorrendo a criocoagulação, electrocoagulação ou fotocoagulação por laser de CO<sub>2</sub>. As recidivas são frequentes (Benslama, 2022).



Figura 11: (a) Lesão hiperplásica por HPV na mucosa da base do freio lingual e da carúncula sublingual; (b) verruga por HPV no lábio inferior, com múltiplas pápulas umbilicadas por molluscum contagiosum e lesões escamosas oleosas por dermatite seborreica perioral  
Adaptada de Lomelí-Martínez et al. (2022), ao abrigo da licença CC BY 4.0.

A primo-infecção pelo vírus varicela-zoster (VZV) sob a forma de varicela é rara no adulto seropositivo. É a reativação sob a forma de zona que predomina nesta população, com uma prevalência estimada em 5% (IC 95%: 3–8) (Moosazadeh et al., 2021), tendendo a ser mais grave, mais extensa e com maior risco de disseminação. A erupção ultrapassa frequentemente um dermatomo e localiza-se predominantemente na região cervicofacial. As dores pós-herpéticas constituem uma complicação frequente e de difícil controlo. O tratamento deve ser instituído precocemente com famciclovir 500 mg/dia, valaciclovir 1000 mg três vezes ao dia, ou aciclovir 800 mg cinco vezes ao dia, durante 8 a 10 dias (Benslama, 2022).



Figura 12: Herpes zóster orofacial.

Reproduzido de Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery, Vol. 123, Benslama, L., Oral and maxillofacial manifestations of human immunodeficiency virus infection, pp. 622-633, Copyright (2022), com autorização da Elsevier.

As doenças das glândulas salivares apresentam uma prevalência de 8% em indivíduos infectados pelo VIH, de acordo com os dados do 8th WWOHD (Khoury & Meeks, 2021). As suas principais manifestações são a xerostomia e a hipertrofia das glândulas salivares.

A xerostomia caracteriza-se por uma diminuição da produção salivar, que origina uma sensação de secura bucal. Esta condição pode ser agravada pelo uso de medicamentos xerostomizantes e está associada a um aumento do risco de cárie dentária e de infeções orais oportunistas (Benslama, 2022; Lomelí-Martínez et al., 2022).

A hipertrofia das glândulas salivares pode ser uni ou bilateral, afetando predominantemente a glândula parótida e, por vezes, a glândula submandibular. Esta manifestação está associada à síndrome linfocitário CD8 e, quando ocorre no contexto da TAR, é considerada uma manifestação da síndrome de restauração imunitária (Benslama, 2022). O tratamento das formas infecciosas bacterianas baseia-se na administração de antibióticos sistémicos, nomeadamente macrólidos (Benslama, 2022).

A hiperpigmentação da mucosa apresenta uma prevalência global de 9% no conjunto dos indivíduos infectados pelo VIH (Khoury & Meeks, 2021), podendo atingir 25% nos doentes sob *Highly Active Antiretroviral Therapy* o HAART (Radithia et al., 2023). Clinicamente, manifesta-se sob a forma de máculas de coloração castanha a negra, assintomáticas, localizadas preferencialmente na mucosa jugal, na gengiva aderida e na língua, podendo surgir em qualquer região da mucosa oral.

A principal causa desta lesão é medicamentosa, sendo as formas não medicamentosas raras (Benslama, 2022). A hiperpigmentação está predominantemente associada ao uso de *Zidovudina*, mas também de *Lamivudina*, *Abacavir*, *Tenofovir* e *Emtricitabine* (Radithia et al., 2023). Uma exposição prolongada a estes fármacos induz mutações no ADN mitocondrial (mtADN), com consequente disfunção mitocondrial e aumento do stress oxidativo. Este processo estimula a secreção da hormona estimuladora dos melanócitos ( $\alpha$ -MSH), que ativa o receptor MC1R na membrana dos melanócitos, aumentando a concentração de ARNm da tirosinase e,

consequentemente, a produção de eumelanina (Radithia et al., 2023). A duração da TAR correlaciona-se positivamente com a prevalência desta lesão (Radithia et al., 2023).



Figura 13: Pigmentação difusa (esquerda) e pigmentação homogénea (direita).  
Adaptada de Radithia et al. (2023), ao abrigo da licença CC BY 4.0.

### 2.1.3. Lesões possivelmente associadas

As lesões observadas no contexto da infeção pelo VIH, mas não indicativas da doença, constituem o terceiro grupo da classificação EC-Clearinghouse/OMS (1993). A própria designação deste grupo foi revista em 1992: anteriormente intitulado «lesões possivelmente associadas ao VIH», passou a denominar-se «lesões observadas na infeção pelo VIH», uma reformulação que traduz o recuo do nexo causal presumido e a remoção de várias entidades antes aí incluídas (EC-Clearinghouse/OMS, 1993). Ao contrário dos dois primeiros grupos, estas manifestações podem surgir na infeção pelo VIH sem que a sua presença oriente o diagnóstico.

O grupo reúne entidades de natureza heterogénea. Entre as infeções bacterianas contam-se as causadas por *Actinomyces israelii*, *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*. Incluem-se ainda a doença da arranhadura do gato (*cat-scratch disease*) e a angiomatose epitelióide (bacilar). As reações medicamentosas surgem sob formas ulcerativas, de eritema multiforme, liquenóides ou de epidermólise tóxica. As infeções fúngicas não candidósicas abrangem *Cryptococcus neoformans*, *Geotrichum candidum*, *Histoplasma capsulatum*, as *Mucoraceae* (mucormicose/zigomicose) e *Aspergillus flavus*. As perturbações neurológicas compreendem a paralisia facial e a nevralgia do trigémeo. O grupo integra também a estomatite aftosa recorrente e, entre as

infecções virais, o citomegalovírus e o Molluscum contagiosum (EC-Clearinghouse/OMS, 1993).

A revisão de 1992 introduziu reorganizações relevantes neste grupo. A estomatite aftosa recorrente foi acrescentada ao Grupo 3. Embora a sua incidência global não seja necessariamente superior nos indivíduos seropositivos, a frequência das formas major e herpetiforme encontra-se aumentada nesta população. Uma nova secção de lesões virais foi criada para acolher o citomegalovírus, que foi transferido do Grupo 2, e o Molluscum contagiosum. Em sentido inverso, várias condições antes listadas foram retiradas por completo da classificação, nomeadamente as infeções bacterianas por *Enterobacter cloacae*, a exacerbação da periodontite apical, a osteomielite, a sinusite, a celulite submandibular e, de forma particularmente assinalável, o carcinoma espinocelular (EC-Clearinghouse/OMS, 1993).

## 2.2. Doenças periodontais específicas do VIH

Para além das lesões orais descritas anteriormente, a infeção pelo VIH está fortemente associada a manifestações periodontais específicas, nomeadamente o eritema gengival linear (EGL), a gengivite ulcerativa necrosante (GUN) e a periodontite ulcerativa necrosante (PUN) (EC-Clearinghouse/OMS, 1993).

O eritema gengival linear (EGL) manifesta-se sob a forma de uma banda eritematosa bem delimitada de 2 a 3 milímetros ao nível da gengiva aderida, sem ulceração nem dor associadas. Causa sangramento difuso ao escovamento e não regride apesar de um correto controlo da placa bacteriana. Pode evoluir para recessão gengival, sensibilidade térmica e, nos casos mais avançados, destruição dos componentes periodontal (Benslama, 2022). Várias espécies de

Candida têm sido associadas ao desencadeamento desta lesão (Lomelí-Martínez et al., 2022).



Figura 14: (a) Eritema gengival linear na região anterossuperior; (b) eritema gengival linear na região anteroinferior.

Adaptada de Lomelí-Martínez et al. (2022), ao abrigo da licença CC BY 4.0.

A gengivite ulcerativa necrosante (GUN) caracteriza-se por uma ulceração necrótica do tecido gengival, acompanhada da formação de uma pseudomembrana fibrinosa de coloração esbranquiçada, sem perda de inserção clínica associada (EC-Clearinghouse/OMS, 1993). A localização preferencial são os sextantes anteriores, podendo contudo estender-se aos dentes posteriores (Lomelí-Martínez et al., 2022). As papilas interdentárias apresentam um aspeto ulcerado característico, frequentemente descrito como “em saca-bocados”, com formação de crateras interproximais geradoras de dor intensa (Benslama, 2022). O sangramento gengival é constante, podendo ser espontâneo ou provocado, por vezes agravado pela trombocitopenia associada à infecção pelo VIH (Benslama, 2022). A presença de anaeróbios pleomórficos, nomeadamente *Prevotella intermedia* e *Fusobacterium nucleatum*, condiciona uma halitose severa (Lomelí-Martínez et al., 2022). Em alguns doentes, podem ainda

observar-se linfadenopatias submandibulares dolorosas, febre, mal-estar geral e perda ponderal em poucas semanas (Benslama, 2022).



Figura 15: Periodontite ulcerativa necrosante na infecção por VIH  
Adaptada de Lomelí-Martínez et al. (2022), ao abrigo da licença CC BY 4.0.

A periodontite ulcerativa necrosante (PUN) constitui a evolução natural da GUN e distingue-se desta pela extensão da destruição aos tecidos de suporte periodontal, com perda de inserção clínica, destruição óssea alveolar interproximal rápida e exposição do osso alvéolar e interseptal à cavidade oral (Benslama, 2022; Lomelí-Martínez et al., 2022). A velocidade de destruição tecidular é de tal forma elevada que frequentemente não permite a formação de bolsas periodontais verdadeiras, podendo atingir uma perda de até 90% de inserção num período de 3 a 6 meses (Lomelí-Martínez et al., 2022). Os principais fatores de risco identificados são o tabagismo, a xerostomia e uma contagem de linfócitos T CD4+ inferior a 200 células/ $\mu$ L (Lomelí-Martínez et al., 2022). O biofilme dentário dos doentes VIH-positivos com PUN apresenta uma composição microbiana distinta, com predominância de microrganismos como *Enterococcus* sp., *Enterobacter cloacae*, *Serratia liquefaciens*, *Klebsiella oxytoca* e *Candida albicans* (Lomelí-Martínez et al., 2022).

A abordagem terapêutica destas três entidades partilha uma base não cirúrgica comum, embora a sua condução difira consoante a profundidade da destruição tecidular. O denominador comum é conservador: o restabelecimento de uma técnica de escovagem eficaz, o controlo rigoroso da placa bacteriana e a eliminação dos fatores de retenção, como o tártaro e as restaurações ou

próteses desadaptadas (Benslama, 2022). É sobre este alicerce que se enxertam as medidas próprias de cada lesão.

No eritema gengival linear, a própria resistência ao tratamento convencional possui valor diagnóstico, distinguindo-o de uma gengivite banal. As superfícies afetadas devem ser destartarizadas e polidas, podendo a irrigação subgengival com clorohexidina ou iodopovidona a 10% revelar-se benéfica (Martinezi et al., 2024). A lesão deve ser reavaliada duas a três semanas depois. Se persistir num doente cumpridor das instruções de higiene, impõe-se considerar uma infecção por *Candida*; uma vez que os antifúngicos tópicos dificilmente atingem o fundo do sulco gengival, o tratamento de eleição passa então pela administração empírica de um antifúngico sistémico, como o fluconazol, durante sete a dez dias. Importa reter que esta lesão é frequentemente refratária: nesses casos, o doente deve ser vigiado quanto a uma eventual progressão para formas necrosantes e mantido num intervalo de reavaliação de dois a três meses.

Na gengivite ulcerativa necrosante, a dor intensa condiciona a sequência terapêutica. O desbridamento inicial das zonas necróticas é realizado com delicadeza, recorrendo a uma compressa embebida em peróxido sob anestésico tópico, com sessões repetidas nos primeiros dias e introdução progressiva do controlo de placa à medida que a sensibilidade o permite (Martinezi et al., 2024). Recomenda-se um bochecho de clorohexidina a 0,12% e a evicção do tabaco e do álcool. A antibioterapia sistémica reserva-se para os casos com destruição moderada a grave, linfadenopatia ou sintomas sistémicos, sendo o metronidazol o antibiótico de eleição: o seu espectro bactericida estreito limita o risco de infeções oportunistas secundárias, nomeadamente a candidíase, justificando-se ainda a associação profilática de um antifúngico.

A periodontite ulcerativa necrosante, enquanto extensão da gengivite necrosante aos tecidos de suporte, segue princípios análogos, acrescidos da destartarização, do alisamento radicular e da irrigação em consultório com clorohexidina ou iodopovidona. Nas formas severas, o recurso ao metronidazol (administrado com prudência para evitar uma candidíase oportunista) constitui a opção de primeira linha, sempre sob cobertura antifúngica (Martinezi et al., 2024).

Em todas estas situações, a terapêutica conservadora não cirúrgica permanece adequada à quase totalidade dos doentes seropositivos, e um antecedente de doença periodontal necrosante não impõe, por si só, a extração dos dentes envolvidos, desde que o doente assegure um controlo de placa eficaz nas zonas afetadas. A vigilância apertada, com reavaliações a cada dois a três meses, encerra esta abordagem e articula-a com o acompanhamento periodontal global.

### 2.3. Periodontite crónica em pacientes seropositivos

A prevalência de periodontite nos doentes infetados pelo VIH varia entre 27% e 76% (Lomelí-Martínez et al., 2022). Num estudo transversal conduzido por Pereira et al. (2023) numa amostra de 200 indivíduos, a seropositividade revelou-se, após ajustamento multivariado, um fator independentemente associado à periodontite moderada a grave, com um risco cerca de cinco vezes superior ao dos indivíduos seronegativos (OR ajustado = 5,554; IC 95%: 1,596–19,324). Quando a análise se restringe aos doentes seropositivos, emergem dois fatores independentes próprios desta população: a idade mais avançada (OR = 2,795; IC 95%: 1,080–7,233) e a utilização de inibidores não nucleosídicos da transcriptase reversa (OR = 2,841; IC 95%: 1,135–7,112). Entre os fatores de risco associados destacam-se a xerostomia, o tabagismo e uma contagem de linfócitos T CD4+ inferior a 200 células/ $\mu$ L, sendo contudo o VIH e a idade avançada os únicos fatores de risco independentes confirmados na análise multivariada (Lomelí-Martínez et al., 2022; Pereira et al., 2023). Neste contexto, Pereira et al. (2023) verificaram que 60% dos participantes seropositivos apresentavam xerostomia, comparativamente a 20% dos seronegativos, evidenciando o seu impacto na saúde periodontal desta população. Os doentes VIH-positivos apresentam um biofilme dentário atípico e de elevada resistência, composto por microrganismos como *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Candida spp.*, cuja presença se encontra correlacionada com a utilização de TAR e com contagens de linfócitos T CD4+ inferiores a 200 células/ $\mu$ L (Lomelí-Martínez et al., 2022). A depleção progressiva dos linfócitos T CD4+ conduz a uma redução na produção de IL-17 e IL-22, comprometendo os mecanismos de defesa periodontal e agravando a progressão da inflamação (Pereira et al., 2023). Embora a HAART permita

aumentar estes níveis, Pereira et al. (2023) demonstraram que, mesmo com uma contagem média de CD4+ de 556 células/ $\mu$ L, a prevalência de periodontite permanece elevada. Com efeito, Saxena et al. (2022) confirmam uma melhoria significativa do índice de placa e do índice gengival sob HAART, mas sem diferença significativa para a profundidade de sondagem e o nível de inserção clínica entre os grupos com e sem HAART, sugerindo que a HAART melhora a saúde gengival, mas não tem um efeito consistente sobre a progressão da periodontite.



Figura 16: (a) Periodontite crónica dos arcos superior e inferior; (b) Periodontite crónica do sextante anteroinferior.

Adaptada de Lomelí-Martínez et al. (2022), ao abrigo da licença CC BY 4.0.

### 3. Impacto da terapêutica antirretroviral na saúde oral

#### 3.1. Princípios da terapêutica antirretroviral

A terapêutica antirretroviral (TAR), também designada por *highly active antiretroviral therapy* (HAART) quando associa pelo menos três fármacos de classes distintas, constitui o pilar do tratamento da infeção pelo VIH-1. Os seus objetivos são a supressão viral durável e a prevenção da transmissão do vírus, permitindo aproximar a esperança de vida dos doentes seropositivos à da população geral (Shin et al., 2021; Page & Taylor, 2022). O primeiro fármaco antirretroviral autorizado pela FDA foi a zidovudina em 1987, hoje conhecida pelo médico dentista sobretudo pela sua associação à hiperpigmentação oral descrita na secção 2.1.2. Desde a sua aprovação mais de trinta moléculas foram desenvolvidas, transformando progressivamente uma doença outrora fatal numa patologia crónica controlável (Shin et al., 2021).

A eficácia clínica da TAR depende crucialmente da combinação de fármacos de classes distintas. O esquema padrão atual associa pelo menos três antirretrovirais, tipicamente dois INTI a um terceiro agente (um INNTI, um IP potenciado, ou cada vez mais frequentemente um InSTI) (Page & Taylor, 2022). Esta estratégia assenta em dois princípios: atuar simultaneamente em várias etapas do ciclo replicativo viral aumenta a barreira à replicação do VIH-1 e dificulta o desenvolvimento de resistências, uma vez que o vírus teria de adquirir mutações em múltiplos alvos para escapar à pressão terapêutica (Shin et al., 2021). A evolução farmacêutica recente foi marcada pelo desenvolvimento de comprimidos de dose única combinando os três fármacos, o que permitiu simplificar a posologia e melhorar a adesão dos doentes ao tratamento (Page & Taylor, 2022). Esta melhoria da adesão é determinante para a manutenção da supressão viral, da qual depende a regressão das manifestações orais oportunistas (Khoury & Meeks, 2021).

Os fármacos que compõem a TAR são classificados em cinco categorias de acordo com a etapa do ciclo replicativo do VIH-1 que visam: os inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa (INTI), os inibidores não nucleosídicos da transcriptase reversa (INNTI), os inibidores da protease (IP), os inibidores da transferase de cadeia da integrase (InSTIs) e os inibidores de entrada, que incluem os inibidores de fusão e os antagonistas do CCR5 (Shin et al., 2021).

O mecanismo de ação dos INTI baseia-se na incorporação na cadeia de ADN viral em crescimento, terminando a síntese do ADN viral por bloqueio da ligação fosfodiéster 3'-5' com o nucleótido seguinte (Shin et al., 2021).

Os INNTI, ao contrário dos INTI, não atuam como terminadores de cadeia, mas ligam-se diretamente à bolsa hidrofóbica próxima do sítio ativo da transcriptase reversa, induzindo uma modificação conformacional da enzima que inibe a sua atividade (Shin et al., 2021).

Os IP têm como alvo a protease do VIH, enzima que desempenha um papel determinante na infecciosidade do vírus. Com efeito, a protease é responsável pela clivagem das poliproteínas precursoras GAG e GAG-POL presentes no virião não infeccioso, transformando-o num vírus maduro e infeccioso (Shin et al., 2021).

Os InSTIs atuam ligando-se aos dois íons magnésio necessários para a ligação entre o sítio ativo da integrase e o ADN viral, bloqueando assim a transferência de cadeia (Shin et al., 2021; Page & Taylor, 2022).

Os inibidores de entrada estão reservados sobretudo a doentes com multirresistências. Englobam os inibidores de fusão (enfuvirtide) e os antagonistas do CCR5 (maraviroc) (Shin et al., 2021; Page & Taylor, 2022).

A leitura das cinco classes terapêuticas adquire um sentido clínico próprio quando confrontada com as repercussões orais que lhes estão associadas. Embora a TAR seja prescrita pelo médico infecciosologista, o seu perfil de toxicidade na cavidade oral exige um conhecimento direto por parte do médico dentista, tanto para o reconhecimento das manifestações iatrogénicas como para a articulação interdisciplinar do acompanhamento. As cinco classes farmacológicas não apresentam o mesmo perfil de risco oral: algumas são reconhecidamente associadas a manifestações específicas, como a hiperpigmentação melanótica induzida pelos INTI (secção 2.1.2), ao passo que outras estão sobretudo implicadas em alterações periodontais identificadas em análises multivariadas, como os INNTI no estudo de Pereira et al. (2023). Os InSTIs, hoje dominantes nos esquemas de primeira linha, permanecem pouco caracterizados quanto às suas repercussões orais, lacuna que será retomada na secção 4.3.

Para além das manifestações específicas de cada classe, importa reter que vários antirretrovirais partilham um efeito xerostomisante, abordado em detalhe na secção 3.2.2, e que esta xerostomia constitui, por si só, um fator de risco transversal para a deterioração periodontal, independentemente da classe utilizada. A Tabela 3 sintetiza os elementos essenciais das cinco classes terapêuticas, integrando o mecanismo de ação, os principais fármacos e as repercussões orais descritas na literatura, de modo a fornecer ao médico dentista uma referência operacional para a leitura do esquema terapêutico do doente.

Tabela 3: Classes terapêuticas antirretrovirais e repercussões orais.  
Adaptada de Shin et al. (2021) e Page & Taylor (2022).

| Classe                                                | Sigla  | Mecanismo de ação                                                                              | Fármacos representativos                                     | Repercussões orais documentadas                                                                     |
|-------------------------------------------------------|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa     | INTI   | Terminação da cadeia de ADN viral por bloqueio da ligação fosfodiéster 3'-5'                   | Zidovudina, lamivudina, abacavir, tenofovir, emtricitabina   | Hiperpigmentação melanótica (sobretudo zidovudina); xerostomia                                      |
| Inibidores não nucleosídicos da transcriptase reversa | INNTI  | Ligação à bolsa hidrofóbica da transcriptase reversa, induzindo alteração conformacional       | Efavirenz, nevirapina, rilpivirina                           | Associação independente com periodontite moderada a grave (Pereira et al., 2023); xerostomia        |
| Inibidores da protease                                | IP     | Bloqueio da clivagem das poliproteínas GAG e GAG-POL, impedindo a maturação do virião          | Atazanavir, darunavir, lopinavir (potenciados com ritonavir) | Xerostomia; reações iatrogénicas (eritema, ulcerações); alterações metabólicas com impacto indireto |
| Inibidores da transferase de cadeia da integrase      | InSTIs | Bloqueio da integração do ADN viral por ligação aos iões $Mg^{2+}$ do sítio ativo da integrase | Dolutegravir, raltegravir, bictegravir                       | Perfil oral pouco caracterizado; ausência de diretrizes periodontais específicas                    |
| Inibidores de entrada                                 | —      | Inibição da fusão (enfuvirtide) ou antagonismo do correceptor CCR5 (maraviroc)                 | Enfuvirtide, maraviroc                                       | Reservados a doentes com multiresistência; repercussões orais pouco documentadas                    |

### 3.2. Farmacocinética e interações medicamentosas relevantes para o médico dentista

A leitura das cinco classes terapêuticas descritas na secção 3.1 ganha um sentido clínico próprio quando confrontada com a prescrição corrente em consultório dentário. O médico dentista não prescreve antirretrovirais, mas prescreve regularmente fármacos suscetíveis de interagir com eles: antibióticos, antifúngicos, anti-inflamatórios, ansiolíticos, corticosteroides. A maioria destas interações resulta da indução ou da inibição do sistema enzimático do citocromo P450, em particular do isoenzima CYP3A4, e podem conduzir tanto à falência terapêutica do antirretroviral como à toxicidade do fármaco prescrito (Page & Taylor, 2022). Importa por isso considerar que qualquer fármaco prescrito a um doente sob TAR é, a priori, suspeito de interação até prova em contrário.

#### 3.2.1. O sistema CYP450 como eixo das interações

Os antirretrovirais comportam-se simultaneamente como substratos, inibidores e indutores das enzimas hepáticas, podendo um mesmo fármaco assumir vários destes papéis em paralelo. O CYP3A4 ocupa, em termos relativos, a posição central neste sistema, ainda que os restantes isoenzimas devam ser considerados de forma independente em cada caso (Page & Taylor,

2022). Duas moléculas exigem do médico dentista uma vigilância particular: o ritonavir e o cobicistat. Ambas funcionam como potenciadores farmacocinéticos, prolongando a ação dos inibidores de protease através de uma inibição potente do CYP3A4. Esta inibição, terapeuticamente útil para a TAR, transforma-se em fator de risco quando se associa a outros fármacos metabolizados pela mesma via, podendo elevar de forma marcada as concentrações plasmáticas destes últimos (Page & Taylor, 2022).

A esta lógica de inibição opõe-se a lógica inversa de indução. Os inibidores não nucleosídicos da transcriptase reversa, nomeadamente o efavirenze e a nevirapina, atuam como indutores do CYP450, reduzindo as concentrações plasmáticas de fármacos co-administrados que dependam deste sistema para a sua ativação ou manutenção em níveis terapêuticos (Page & Taylor, 2022). Para o médico dentista, a consequência é prática: o esquema antirretroviral do doente não pode ser tratado como uma informação anamnésica passiva, devendo ser identificada a classe e, idealmente, o fármaco específico antes de qualquer prescrição.

### 3.2.2. Antibióticos e antifúngicos em consultório dentário

A prescrição antibiótica e antifúngica constitui o domínio em que estas interações são mais frequentemente encontradas. Os macrólidos, habitualmente prescritos em segunda linha para infeções odontogénicas e periodontais, ilustram bem esta sobreposição: a eritromicina e a claritromicina partilham com o CYP3A4 uma metabolização que as torna substratos e inibidores simultâneos do mesmo isoenzima, exigindo ajustes posológicos em doentes sob inibidores de protease potenciados (Page & Taylor, 2022). A azitromicina apresenta um perfil mais favorável, motivo pelo qual deve ser preferida sempre que a indicação clínica o permita.

O metronidazol, frequentemente associado à amoxicilina nas formas severas de periodontite, é metabolizado por vias independentes do CYP3A4 e apresenta um perfil de interação mais previsível com os antirretrovirais, embora a sua co-administração com o ritonavir possa potenciar reações dissulfirâmicas em caso de consumo concomitante de álcool, ponto que importa transmitir ao doente. As penicilinas, a doxiciclina e o trimetoprim figuram entre os antibióticos

com menor número de interações documentadas, sendo por isso opções de primeira linha quando o quadro clínico o permite (Page & Taylor, 2022).

O caso dos antifúngicos merece desenvolvimento próprio, dada a elevada prevalência de candidíase oral nesta população (secção 2.1.1). O fluconazol é metabolizado pelo CYP450 e pode aumentar as concentrações dos inibidores de protease, ao passo que a nevirapina pode reduzir as concentrações de cetoconazol a níveis subterapêuticos (Page & Taylor, 2022). A escolha do antifúngico não é, portanto, neutra do ponto de vista farmacológico. A nistatina, sendo de ação local e absorção sistêmica negligenciável, escapa a esta problemática e constitui uma opção a privilegiar quando a forma clínica o permite, recomendação já mencionada na secção 2.1.1 e que encontra aqui a sua justificação farmacocinética.

### 3.2.3. Sedação consciente, AINE e corticosteroides

A sedação consciente em consultório recorre habitualmente a benzodiazepinas, classe particularmente sensível ao efeito inibidor do ritonavir e do cobicistat. O midazolam constitui o exemplo mais marcado: as suas concentrações plasmáticas podem ser substancialmente aumentadas pela co-administração com inibidores de protease potenciados, com prolongamento significativo do efeito sedativo (Page & Taylor, 2022). A consequência prática é dupla. Por um lado, deve recorrer-se à menor dose útil em doentes sob estes esquemas; por outro, deve antecipar-se uma duração de ação prolongada e adaptar a vigilância pós-sedação em conformidade.

Os Anti-inflamatório Não Esteroides (AINEs), embora não figurem entre os fármacos com interação direta documentada nos quadros sintéticos de Page & Taylor (2022), exigem prudência por uma razão distinta. Vários antirretrovirais, nomeadamente o tenofovir, apresentam nefrotoxicidade dose-dependente, podendo a co-administração com AINEs amplificar este risco. A preferência pelo paracetamol em doentes sob tenofovir, ou a limitação dos AINEs a períodos curtos sob vigilância, é uma cautela razoável.

A interação mais perigosa, e talvez a menos conhecida pelo médico dentista, envolve os corticosteroides. A co-administração de ritonavir ou cobicistat com corticosteroides — em qualquer forma, incluindo as preparações

injetáveis utilizadas em odontologia, como a triamcinolona em infiltrações intralesionais — pode conduzir a um aumento maciço das concentrações plasmáticas do corticosteroide e ao desenvolvimento iatrogénico de síndrome de Cushing (Page & Taylor, 2022). Esta interação ocorre mesmo com formulações tópicas potentes, pelo que a prescrição de qualquer corticosteroide a um doente sob TAR potenciada por ritonavir ou cobicistat deve ser objeto de discussão prévia com o médico infecciolista.

#### 3.2.4. Princípios operacionais

Da multiplicidade de interações documentadas extraem-se três princípios operacionais para a prática dentária. Primeiro, o conhecimento exato da composição do esquema antirretroviral deve preceder qualquer prescrição, sendo este dado idealmente confirmado junto do médico infecciolista assistente nos casos em que o doente não disponha da informação. Segundo, a consulta sistemática do recurso [www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org), mantido pela Universidade de Liverpool, permite verificar em tempo útil a compatibilidade do fármaco a prescrever com o esquema do doente (Page & Taylor, 2022); trata-se de um instrumento gratuito que deveria integrar a rotina de prescrição nesta população. Terceiro, em caso de dúvida persistente, o adiamento da prescrição até clarificação interdisciplinar é preferível à co-administração empírica, dado o potencial de toxicidades graves descrito acima.

Esta secção articula-se naturalmente com a secção 4.2, onde estes princípios serão integrados na sequência operacional do tratamento periodontal do doente seropositivo, e com a secção 4.3, na qual a composição exata do esquema antirretroviral é apresentada como uma das três informações que devem ser transmitidas em cada consulta.

#### 3.3. Efeitos benéficos e adversos da TAR na cavidade oral

A introdução da TAR modificou de forma substancial o perfil das manifestações orais associadas ao VIH. Os seus efeitos são, contudo, paradoxais: se por um lado reduz a prevalência global das lesões oportunistas, por outro está associada ao aparecimento de novas manifestações iatrogénicas e ao agravamento paradoxal de certas lesões (Khoury & Meeks, 2021; Dagnoni et al., 2026).

### 3.3.1. Efeitos benéficos da TAR

A meta-análise de Dagnoni et al. (2026) demonstrou que os doentes sob TAR apresentam uma probabilidade significativamente menor de desenvolver manifestações orais em comparação com os não tratados (OR: 0,51; IC 95%: 0,27–0,94). Esta redução é particularmente marcada para as lesões fortemente associadas ao VIH.

A candidíase oral, anteriormente a infeção oportunista mais frequente nos doentes seropositivos, viu a sua prevalência diminuir significativamente nas populações tratadas. Esta melhoria é atribuída à restauração das defesas imunitárias mediadas pelas células T CD4<sup>+</sup> Th17 e Th1, essenciais ao controlo de *Candida albicans* na mucosa oral (Khoury & Meeks, 2021; Ramos Peña et al., 2024). A leucoplasia pilosa oral, lesão associada à reativação do vírus Epstein-Barr, sofreu uma redução ainda mais marcada, sendo hoje raramente observada nos doentes com supressão viral mantida (Dagnoni et al., 2026). O sarcoma de Kaposi, segunda causa de cancro associada ao VIH, regista igualmente uma diminuição significativa, sendo a instituição ou otimização da TAR considerada o tratamento de primeira linha por induzir a regressão completa da lesão na maioria dos doentes (Khoury & Meeks, 2021). A prevalência do linfoma não-Hodgkin e das doenças das glândulas salivares também diminuiu desde a introdução da TAR (Khoury & Meeks, 2021).

### 3.3.2. Efeitos adversos da TAR

A TAR revela-se efetivamente benéfica para a cavidade oral, mas pode igualmente prejudicá-la. As manifestações iatrogénicas diretas, a síndrome de reconstituição imunitária (SRI) e a xerostomia com as suas repercussões dentárias, constituem os principais efeitos secundários, com impacto variável sobre a cavidade oral.

A hiperpigmentação oral constitui o efeito adverso direto mais frequente da TAR, sendo descrita em detalhe na secção 2.1.2. Note-se que, segundo a meta-análise de Dagnoni et al. (2026), esta lesão é actualmente a manifestação oral mais frequentemente observada nos doentes sob TAR, ultrapassando mesmo a candidíase. Esta inversão epidemiológica reflete o peso crescente das manifestações iatrogénicas no perfil oral dos doentes tratados.

A síndrome de reconstituição imunitária (SRI) é uma resposta imunitária exacerbada contra agentes infecciosos ou condições patológicas, desencadeada pela restauração da imunidade mediada pela TAR, e que afeta até 20% dos doentes (Khoury & Meeks, 2021; Dagnoni et al., 2026). No plano oral, o SRI manifesta-se sobretudo pelo aumento paradoxal das lesões por HPV, das infeções por herpes simplex e por vírus varicela-zoster, bem como pela hipertrofia das glândulas salivares (Khoury & Meeks, 2021). Estas manifestações foram já descritas na secção 2.1.2; a particularidade do SRI reside no facto de o seu mecanismo subjacente ser a própria recuperação imunitária, e não a imunossupressão residual. Para além destas manifestações, a TAR pode induzir reações iatrogénicas diretas como erupções liquenóides e eritema polimorfo, que se manifestam sob a forma de ulcerações orais atípicas e exigem o reconhecimento precoce pelo médico dentista (Khoury & Meeks, 2021).

A xerostomia tem importantes repercussões clínicas para a prática do médico dentista. A terapêutica antirretroviral figura entre os medicamentos xerostomisantes, a par dos antidepressivos, ansiolíticos e anti-hipertensores (Lomelí-Martínez et al., 2022). A diminuição do fluxo salivar induzida pela TAR tem consequências clínicas diretas. Constitui um fator de risco reconhecido para o desenvolvimento de cáries dentárias e favorece a persistência ou a nova aparição da candidíase oral, mesmo nos doentes com supressão viral mantida (Lomelí-Martínez et al., 2022; Dagnoni et al., 2026). Esta dupla repercussão explica em parte o facto de, em alguns estudos incluídos na meta-análise de Dagnoni et al. (2026), a candidíase oral permanecer prevalente nos doentes sob TAR. A xerostomia tem ainda repercussões funcionais relevantes, como alteração do paladar, dificuldade na deglutição e na fonação, halitose e desconforto no uso de próteses. Estes afetam significativamente a qualidade de vida dos doentes (Lomelí-Martínez et al., 2022).

Esta leitura negativa da xerostomia induzida pela TAR ganha, no entanto, uma nuance contraintuitiva à luz dos resultados recentes de Macedo et al. (2025). Num estudo piloto in vitro, os autores compararam a capacidade protetora da película salivar contra a erosão ácida em três grupos: indivíduos seronegativos sem terapêutica, doentes seropositivos sob TAR (dolutegravir associado a tenofovir e lamivudina) e indivíduos sob profilaxia pré-exposição. Os

doentes sob TAR apresentaram um fluxo salivar diminuído, coerente com a hipossalivação descrita acima, mas, paradoxalmente, uma capacidade protetora da película salivar significativamente reforçada, traduzida por menor perda de microdureza, menor rugosidade superficial e maior intensidade de reflexão do esmalte após o desafio erosivo. A análise da composição salivar oferece uma pista mecanística: a saliva dos doentes sob TAR continha concentrações de fluoreto cerca de cem vezes superiores e concentrações de fosfato e de proteínas totais também aumentadas em relação aos controlos, ao passo que a concentração de cálcio permanecia inalterada.

Os autores avançam uma hipótese que merece ser sublinhada: a TAR poderá não alterar a composição estrutural da saliva, mas sim reduzir o seu conteúdo aquoso, resultando numa saliva mais concentrada nos seus componentes protetores, secretada em menor volume por minuto. Esta hipótese, se confirmada, reconfiguraria a leitura habitual da xerostomia sob TAR, mostrando que a quantidade diminuída pode coexistir com uma qualidade funcional preservada ou mesmo reforçada para algumas funções específicas. As limitações do estudo impõem, contudo, prudência interpretativa: trata-se de um trabalho piloto in vitro, com apenas dezasseis participantes do sexo masculino e desenho transversal, pelo que a extrapolação para a prática clínica exige confirmação em estudos com amostras alargadas e abordagens longitudinais. A possibilidade de que esta saliva mais concentrada seja também mais viscosa, agravando a sensação subjetiva de boca seca e o desconforto referido pelos doentes, permanece em aberto.

### 3.4. Impacto da TAR na doença periodontal

O impacto da TAR sobre as doenças periodontais associadas ao VIH é heterogéneo, variando consoante a entidade clínica considerada. Numa revisão sistemática com meta-análise que reúne dezoito estudos, Ntolou et al. (2022) demonstram que a TAR reduz significativamente a prevalência de gengivite ulcerativa necrosante (RR = 0,45; IC 95% [0,21–0,97];  $p = 0,042$ ), mas não exerce efeito significativo sobre a periodontite ulcerativa necrosante (RR = 0,60;  $p = 0,321$ ), nem sobre a periodontite crónica (RR = 1,17;  $p = 0,248$ ). De igual modo, a profundidade de sondagem e o nível de inserção clínica não diferem significativamente entre doentes seropositivos com e sem TAR, embora esta

última conclusão se baseie num número reduzido de estudos ( $n = 3$ ), limitação reconhecida pelos próprios autores.

Esta dissociação entre os efeitos da TAR sobre os indicadores de inflamação superficial e os parâmetros de destruição tecidular é confirmada pelo estudo longitudinal de Saxena et al. (2022) com 225 doentes seropositivos seguidos durante doze meses. Os autores observam uma melhoria significativa do índice de placa e do índice gengival nos grupos sob TAR, sem, contudo, identificarem diferenças relativamente à profundidade de sondagem ou ao nível de inserção clínica, e isto independentemente da duração do tratamento (inferior ou superior a cinco anos). Pereira et al. (2023) corroboram esta observação ao demonstrar que, mesmo com uma contagem média de linfócitos T CD4+ de 556 células/ $\mu$ L sob HAART, a prevalência de periodontite permanece elevada nos doentes seropositivos.

A composição bacteriana difere entre os doentes seropositivos com e sem TAR e os doentes não infetados. Mesmo após uma exposição prolongada à TAR, o microbioma oral não se equipara ao dos doentes seronegativos. A infecção pelo VIH e a periodontite crónica podem ser consideradas dois fatores que se reforçam mutuamente. A disbiose local causada por uma bolsa periodontal aumenta a inflamação dos tecidos, e essa mesma inflamação perpetua a periodontite crónica. A imunossupressão induzida pelo VIH reforça o potencial desta doença. A TAR não impede a alteração da microbiota oral pela periodontite (Ramos Peña et al., 2024).

#### 4. Diagnóstico e acompanhamento periodontal em pacientes seropositivos

##### 4.1. Papel do médico dentista no diagnóstico do VIH

A cavidade oral constitui, em muitos casos, o primeiro território onde a infecção pelo VIH se torna clinicamente visível. As lesões orais surgem em até 50% dos indivíduos infetados pelo VIH e em até 80% dos doentes no estágio de SIDA, precedendo frequentemente o diagnóstico sistémico e refletindo diretamente o grau de imunossupressão (Khoury & Meeks, 2021; Lomelí-Martínez et al., 2022). A sua presença correlaciona-se com a diminuição da contagem de linfócitos T CD4+ e com o aumento da carga viral, tornando-as

indicadores clínicos do estado imunitário do doente (Indrastiti et al., 2020). O médico dentista encontra-se, por isso, numa posição privilegiada para identificar precocemente sinais sugestivos de infeção, numa fase em que o doente pode ainda desconhecer o seu estado serológico.

Esta posição estratégica fundamenta a proposta de integração do rastreio do VIH nos cuidados dentários. O rastreio rápido por via salivar é tecnicamente compatível com o ambiente clínico dentário, não exige equipamento especializado e apresenta taxas de aceitabilidade elevadas. Um estudo realizado em clínicas dentárias urbanas verificou que 85% dos doentes consideraram o rastreio aceitável neste contexto (Riddle, 2020). O modelo SBIRT, que é um rastreio, breve intervenção e referência para tratamento, tem sido proposto como quadro operacional para a integração sistemática do rastreio do VIH nas consultas dentárias, articulando a identificação do risco, a comunicação dos resultados e o encaminhamento para cuidados especializados (Riddle, 2020). Contudo, a implementação em larga escala permanece limitada por obstáculos estruturais consideráveis: necessidade de formação específica, restrições legais relativas ao consentimento informado e à comunicação obrigatória de resultados positivos, constrangimentos de tempo e questões de confidencialidade (Riddle, 2020).

O papel do médico dentista não se esgota, porém, na deteção de lesões já instaladas. A circunstância de cerca de 40% das novas infeções serem transmitidas por indivíduos que desconhecem o seu estado serológico, conjugada com o facto de uma elevada proporção da população adulta recorrer anualmente a uma consulta dentária, faz do consultório uma porta de entrada sanitária ainda subaproveitada na resposta à epidemia (Santella et al., 2025). Esta posição confere ao médico dentista uma dimensão não apenas diagnóstica mas também preventiva, que ultrapassa a simples identificação de manifestações orais. Nesse âmbito emerge a profilaxia pré-exposição (PrEP), cujo conhecimento por parte dos profissionais permanece insuficiente, quando se sabe que a familiaridade do prescriptor com esta estratégia se associa diretamente à sua utilização efetiva (Santella et al., 2025). Os próprios clínicos reconhecem, contudo, os limites desta ambição: a falta de tempo, o esgotamento profissional, a ausência de formação contínua dedicada ao VIH, habitualmente

diluída em módulos genéricos de controlo de infeção, e a fragmentação entre a medicina e a medicina dentária constituem barreiras estruturais ao exercício deste papel alargado (Santella et al., 2025).

A estes obstáculos institucionais acresce uma dificuldade de ordem formativa. Embora os estudantes de medicina dentária demonstrem um nível de conhecimento teórico satisfatório sobre a infeção pelo VIH, a sua atitude perante os doentes seropositivos permanece inadequada, sendo a correlação entre conhecimento e atitude negativa: um maior conhecimento não se traduz necessariamente numa maior disponibilidade para tratar estes doentes (Manickam et al., 2025). O défice não é apenas atitudinal, mas também de competência clínica específica. Num inquérito a 468 profissionais, Ahmed (2024) verificou que a compreensão das implicações periodontais do VIH atingia apenas 33,25%, sendo os periodontologistas os mais competentes e os higienistas e estudantes de higiene, precisamente quem assegura grande parte dos cuidados periodontais, os que revelaram os resultados mais baixos. Mais de metade dos inquiridos não reconhecia o eritema gengival linear nem as doenças necrosantes como marcadores da infeção, e apenas 17% se declaravam familiarizados com o teste rápido de VIH em contexto de consultório (Ahmed, 2024). Importa, no entanto, ler estes dados com prudência: trata-se de um estudo transversal por questionário autodeclarado, conduzido numa população jovem e geograficamente circunscrita, o que limita a sua generalização. Ainda assim, o sinal é claro. Esta dissociação revela que a formação curricular tradicional é insuficiente; estratégias pedagógicas complementares, nomeadamente o contacto direto com doentes, a simulação clínica e as sessões de discussão de casos em pequenos grupos, mostram-se necessárias para transformar o conhecimento em prática (Manickam et al., 2025). A eliminação da estigmatização associada ao VIH no contexto dos cuidados de saúde constitui, neste sentido, uma condição prévia ao exercício pleno do papel que cabe ao médico dentista (Khoury & Meeks, 2021; Santella et al., 2025).

#### 4.2. Avaliação e estratégias de tratamentos periodontal em pacientes com VIH

Durante o exame clínico de pacientes que vivem com o VIH, são avaliados a profundidade de sondagem das bolsas periodontais, o nível de inserção clínica, o índice gengival e o índice de placa bacteriana. São parâmetros que refletem o

grau de gravidade da doença periodontal e que são igualmente utilizados na avaliação de doentes seronegativos (Saxena et al., 2022; Angelopoulou & Bobetsis, 2026). Contudo, nos doentes seropositivos, a interpretação destes dados exige a integração de informações imunológicas complementares, nomeadamente a contagem de linfócitos T CD4+ e a carga viral, constituindo parâmetros indispensáveis para uma correta interpretação clínica do quadro periodontal. A este respeito, Pereira et al. (2023) identificaram a idade superior a 43 anos e a utilização de inibidores não nucleosídicos da transcriptase reversa (INNTI) como fatores independentemente associados à periodontite moderada a grave em indivíduos seropositivos. Esta abordagem aprofundada justifica-se pela fisiopatologia própria da infeção pelo VIH: a imunossupressão crónica altera a resposta do hospedeiro ao biofilme subgengival, modifica a composição da microbiota e mantém um estado inflamatório persistente que os parâmetros clínicos standard não captam na sua totalidade.

O tratamento de referência da periodontite em doentes que vivem com o VIH sob terapêutica antirretroviral consiste na terapêutica periodontal não cirúrgica (TPnC). O seu núcleo é o controlo mecânico do biofilme: instrução de higiene oral, destartamento supra e subgengival e alisamento radicular, com recurso a instrumentos manuais ou ultrassónicos (Angelopoulou & Bobetsis, 2026). A este protocolo pode associar-se a prescrição de colutórios antissépticos à base de clorexidina, sobretudo nas formas mais severas (Benslama, 2022). O seguimento trimestral é recomendado após a conclusão do tratamento ativo, permitindo monitorizar a evolução dos índices periodontais e adaptar a estratégia terapêutica em função do estado imunitário do doente (Benslama, 2022).

A TPnC apresenta resultados clínicos favoráveis. A revisão sistemática de Angelopoulou e Bobetsis (2026), que reuniu os três únicos estudos elegíveis sobre o tema, documentou melhorias nos parâmetros periodontais: redução da profundidade de sondagem, recuperação do nível de inserção clínica, descida dos índices hemorrágicos. A magnitude destas melhorias aproxima-se da observada nos doentes seronegativos submetidos ao mesmo protocolo, e as diferenças intergrupos revelaram-se mínimas, o que sugere que o benefício periodontal da TPnC é independente do estatuto serológico. O alcance do tratamento não se esgota no plano local. Foram igualmente descritas melhorias

do estado imunitário, com contagens de linfócitos T CD4+ estáveis ou aumentadas e redução da carga viral após a terapêutica (Angelopoulou & Bobetsis, 2026). Num estudo conduzido em doentes maioritariamente em falência terapêutica, este efeito imunoviológico foi acompanhado de uma reorganização da microbiota subgengival (Ramos Peña et al., 2022). Estes dados exigem, contudo, uma leitura prudente. As três investigações disponíveis apresentam risco de viés sério a crítico e um nível de certeza muito baixo segundo o sistema GRADE, pelo que as conclusões permanecem descritivas e não confirmatórias. A melhoria imunoviológica observada não pode ser extrapolada para o doente em supressão viral mantida. Tão-pouco constitui prova de uma reconstituição imunitária causalmente atribuível ao tratamento periodontal.

#### 4.3. Recomendações para o acompanhamento clínico

Os parâmetros periodontais não evoluem em paralelo com os parâmetros sistémicos sob TAR. Tal como demonstrado na secção 3.3, o índice de placa e o índice gengival melhoram significativamente sob terapêutica antirretroviral, ao passo que a profundidade de sondagem e o nível de inserção clínica permanecem inalterados (Ntolou et al., 2022; Saxena et al., 2022). Esta dissociação é o ponto de partida de qualquer recomendação. Significa que a obtenção de uma carga viral indetetável e de uma contagem de linfócitos T CD4+ restaurada não autoriza o médico dentista a aplicar um esquema de seguimento idêntico ao da população seronegativa. A vigilância periodontal não pode ser indexada apenas a parâmetros virológicos, devendo manter uma exigência clínica própria mesmo nos doentes em supressão viral mantida.

Esta dissociação fundamenta a personalização da frequência dos controlos. Nos doentes com contagem de linfócitos T CD4+ inferior a 200 células/ $\mu$ L ou com carga viral detetável, o risco de manifestações oportunistas como a candidíase recorrente, as lesões herpéticas reativadas e a periodontite ulcerativa necrosante encontra-se substancialmente aumentado (Benslama, 2022; Lomelí-Martínez et al., 2022). Nestes doentes, justifica-se um seguimento trimestral ou mesmo mais apertado em função do quadro clínico, mantendo a periodicidade definida na secção 4.2 para a fase pós-TPnC. Nos doentes em supressão viral durável e com contagem de linfócitos T CD4+ superior a 500

células/ $\mu$ L, o intervalo pode ser progressivamente alargado, sem, contudo, se confundir com o rastreio periodontal da população geral. A persistência de uma microbiota oral disbiótica mesmo após anos de TAR, demonstrada por Ramos Peña et al. (2024), justifica esta cautela.

A articulação com o médico infecciosologista constitui o segundo pilar do acompanhamento. Diferentemente do papel diagnóstico abordado na secção 4.1, trata-se aqui da co-gestão de um doente já diagnosticado e já tratado. Três informações devem ser transmitidas em cada consulta: a contagem de linfócitos T CD4+ mais recente, a carga viral, e a composição exata do esquema antirretroviral. Esta última é particularmente relevante. Os inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa, nomeadamente a zidovudina, encontram-se associados à hiperpigmentação oral descrita na secção 2.1.2 (Radithia et al., 2023). De modo distinto, Pereira et al. (2023) identificaram a utilização de inibidores não nucleosídicos da transcriptase reversa como fator estatisticamente associado à periodontite moderada a grave em doentes seropositivos (OR = 2,841; IC 95 %: 1,135–7,112), com a ressalva metodológica de que o efeito independente dos INTI não pôde ser avaliado por se tratar de uma exposição ubíqua na coorte estudada. O conhecimento da classe terapêutica permite assim ao médico dentista antecipar manifestações iatrogénicas previsíveis e adaptar a sua vigilância. Acresce que os primeiros seis meses após a introdução ou a alteração da TAR correspondem ao período de risco máximo de síndrome de restauração imunitária, cuja expressão oral foi descrita na secção 2.1.2 e na secção 3.2 (Khoury & Meeks, 2021).

Por fim, é necessário reconhecer os limites das recomendações atualmente disponíveis. Os dados de suporte provêm maioritariamente de estudos transversais com efetivos reduzidos, limitação reconhecida pelos próprios autores (Ntolou et al., 2022; Saxena et al., 2022; Pereira et al., 2023). Não existe, à data, qualquer guideline periodontal específica para doentes seropositivos sob inibidores da transferase de cadeia da integrase, classe atualmente dominante nos esquemas de primeira linha (Page & Taylor, 2022). O perfil oral próprio dos InSTIs permanece pouco caracterizado, e as recomendações atuais resultam em larga medida da extrapolação de dados obtidos em coortes tratadas com regimes mais antigos. Esta lacuna metodológica deve ser explicitada ao doente quando

o quadro clínico o justificar, e constitui uma das prioridades de investigação que serão retomadas na conclusão deste trabalho.

#### 4.4. Adesão terapêutica e educação do doente seropositivo

A estabilidade periodontal do doente seropositivo articula-se em torno de um eixo que percorre todo este trabalho: a adesão à terapêutica antirretroviral condiciona a supressão viral, a supressão viral condiciona a estabilidade imunitária, e a estabilidade imunitária condiciona a saúde periodontal. Esta cadeia foi demonstrada nas secções precedentes — desde a inflamação crónica residual abordada em 1.2, até à dissociação entre índices superficiais e parâmetros de destruição tecidular descrita em 3.4. O que importa agora tornar explícito é que cada elo desta cadeia depende, em última análise, de um comportamento humano modificável. É neste ponto que o papel do médico dentista deixa de ser puramente técnico e adquire uma dimensão pedagógica incontornável.

A adesão à TAR é reconhecida como um determinante crítico da supressão viral durável. A eficácia dos esquemas modernos depende, em parte, da barreira genética à resistência dos fármacos que os compõem. Os inibidores de protease potenciados por cobicistat ou ritonavir e os InSTIs de segunda geração, como o dolutegravir e o bictegravir, apresentam uma barreira genética elevada, exigindo a acumulação de múltiplas mutações antes de perderem a suscetibilidade. Em contrapartida, alguns INNTI, INTI e InSTIs de primeira geração, como o raltegravir e o elvitegravir, podem desenvolver resistência significativa após uma única mutação. Para estes compostos, a supressão viral completa é condição essencial para impedir a seleção de variantes resistentes e o consequente fracasso do esquema terapêutico (Page & Taylor, 2022). A adesão insuficiente à TAR não é, portanto, uma questão de conforto do doente; é uma questão de eficácia a longo prazo, com repercussões diretas sobre o perfil de lesões orais observáveis em consultório.

A dimensão comportamental do tratamento é raramente tratada como objeto autónomo na literatura periodontal centrada na infecção pelo VIH. Os trabalhos de Jordan et al. (2018), embora de dimensão reduzida, documentaram que os doentes seropositivos integrados em programas estruturados de manutenção periodontal durante nove anos apresentaram melhorias

sustentadas dos índices periodontais, compatíveis com as observadas na população seronegativa sob protocolos equivalentes. Esta observação, ainda que não generalizável dada a dimensão da amostra, contraria a representação implícita do doente seropositivo como intrinsecamente pouco aderente e legítima o investimento clínico em estratégias educativas específicas.

A particularidade da educação terapêutica neste contexto reside na sua dupla finalidade. Por um lado, visa os comportamentos orais clássicos: técnica de escovagem, utilização de auxiliares interdentários, periodicidade dos controlos. Por outro, articula-se explicitamente com a adesão à TAR. A consulta dentária constitui um momento em que a relação entre o estado oral e o estado sistémico pode ser tornada concreta e visível para o doente. A presença de candidíase recorrente num doente com supressão viral previamente estável deve ser interpretada, e comunicada, como um sinal potencial de perda de eficácia terapêutica, motivando uma reavaliação conjunta com o médico infecciologista. Do mesmo modo, a observação de uma melhoria do índice gengival entre duas consultas pode ser associada explicitamente à manutenção da supressão viral, transformando um dado clínico periodontal num reforço positivo da adesão ao tratamento. Esta pedagogia pelo concreto, sustentada pela observação direta, complementa o discurso médico sobre a TAR sem o substituir.

A condição prévia desta articulação é a qualidade da anamnese. Na maioria dos contextos, o médico dentista não tem acesso direto à contagem de linfócitos T CD4+ nem à carga viral, dependendo exclusivamente da informação transmitida pelo doente. Esta dependência confere acrescida importância às questões dirigidas sobre o esquema terapêutico, a sua tomada efetiva e os eventos clínicos recentes: alterações de regime, efeitos secundários percecionados, interrupções voluntárias ou involuntárias. Documentar sistematicamente estes elementos em cada consulta constitui o substrato sobre o qual qualquer intervenção educativa pode assentar, e uma fonte de informação clínica independente dos registos médicos.

Dois fatores de risco merecem particular destaque pela sua modificabilidade em contexto de consultório dentário. O tabagismo é identificado como fator de risco transversal nas três entidades periodontais específicas do

VIH — eritema gengival linear, gengivite ulcerativa necrosante e periodontite ulcerativa necrosante (Lomelí-Martínez et al., 2022; Pereira et al., 2023) — e a sua presença nesta população justifica uma intervenção breve sistemática, particularmente quando associada à visualização direta de lesões orais. A higiene oral é o segundo vetor de intervenção prioritário: os índices de placa e gengival são precisamente os parâmetros que respondem favoravelmente à TAR, e a sua melhoria pode ser apresentada ao doente como evidência tangível do efeito conjugado da terapêutica e do seu próprio investimento nos cuidados quotidianos.

A escolha dos auxiliares de higiene deve, neste contexto, ser adaptada ao perfil farmacológico do doente. A xerostomia induzida pela TAR, descrita na secção 3.3.2, contraindica os colutórios de base alcoólica, que agravam a secura mucosa e podem comprometer a adesão ao próprio enxaguamento. Privilegiam-se os antissépticos sem álcool à base de clorexidina a baixa concentração, os agentes hidratantes da mucosa, e os dentífricos com concentração de fluoreto adequada ao risco cariogénico aumentado desta população. Esta especificidade na prescrição de auxiliares de higiene não é acessória; integra o ato terapêutico como parte de um protocolo de prevenção individualizado

### III. Conclusão

O VIH passou de uma doença mortal para uma doença crónica graças à introdução da TAR. Este avanço permitiu melhorar a qualidade de vida das pessoas que vivem com o VIH. Em contrapartida, o aumento da esperança de vida desta população também acarreta um aumento das doenças de evolução lenta e das comorbidades. No que diz respeito à saúde oral, a doença periodontal ocupa hoje um lugar central no acompanhamento das pessoas seropositivas. Esta evolução redefine o lugar do médico dentista, que deixa de intervir pontualmente sobre lesões agudas para integrar o acompanhamento a longo prazo de uma população crónica.

A inflamação crónica residual associada à infeção pelo VIH constitui o motor da destruição periodontal observada nestes doentes. A sua origem remonta à depleção dos linfócitos T CD4+, predominantemente devida à morte inflamatória das células abortivamente infetadas e, em menor grau, à apoptose das células produtivamente infetadas. Esta depleção, longe de se resolver com a supressão virológica, mantém-se sob a forma de uma ativação imunitária persistente, alimentada pela translocação microbiana e pela libertação contínua de mediadores pró-inflamatórios. Ao nível da cavidade oral, esta inflamação traduz-se em duas consequências paralelas: por um lado, a perda das células Th17 compromete a produção de péptidos antimicrobianos e fragiliza a integridade do epitélio; por outro, a barreira epitelial vê as suas junções alteradas pela ação direta da gp120 e da proteína Tat. A conjugação destes dois mecanismos abre caminho à disbiose oral, com proliferação de espécies patogénicas e empobrecimento das espécies comensais. Esta disbiose perpetua o processo inflamatório nos tecidos periodontais, promovendo a perda tecidular que caracteriza a periodontite associada ao VIH.

As manifestações orais traduzem clinicamente este desequilíbrio imunitário. A candidíase oral, a leucoplasia pilosa oral, o sarcoma de Kaposi e o linfoma não-Hodgkin definem o grupo das lesões fortemente associadas à infeção, e mantêm-se como indicadores clínicos do estado imunológico do doente. As infeções por herpes simplex, HPV e vírus varicela-zoster, a par das doenças das glândulas salivares e da hiperpigmentação melanótica, integram o segundo grupo de lesões, no qual ganham relevo as manifestações iatrogénicas

associadas à TAR. A introdução generalizada da terapêutica alterou profundamente este quadro clínico: a candidíase oral e o sarcoma de Kaposi tornaram-se menos prevalentes, ao passo que a hiperpigmentação e a síndrome de reconstituição imunitária emergem hoje como manifestações de relevo crescente. As entidades periodontais específicas — eritema gengival linear, gengivite ulcerativa necrosante e periodontite ulcerativa necrosante — completam este panorama, sinalizando os estádios mais avançados de imunossupressão. O reconhecimento atempado destas lesões pelo médico dentista permanece uma das competências clínicas essenciais nesta população.

A supressão virológica obtida pela TAR não basta para neutralizar o risco periodontal nos doentes seropositivos. Sob terapêutica, os índices superficiais melhoram: o índice de placa e o índice gengival diminuem, refletindo a qualidade da higiene e a restauração das defesas imunitárias locais. Ao passo que a profundidade de sondagem e o nível de inserção clínica, marcadores da destruição tecidual real, permanecem inalterados. Esta dissociação tem uma explicação mecânica: a TAR restabelece a resposta imunitária à carga bacteriana, mas não erradica a inflamação crónica residual que continua a alimentar a destruição dos tecidos de suporte. Mesmo um doente em supressão viral durável, com contagem de linfócitos T CD4+ superior a 500 células/ $\mu$ L, mantém uma vulnerabilidade periodontal própria. Justifica-se, por conseguinte, uma vigilância periodontal autónoma, que não se deixa indexar aos parâmetros virológicos.

O papel do médico dentista no cuidado da pessoa seropositiva organiza-se em torno de três dimensões articuladas. A primeira é diagnóstica: a cavidade oral é, em muitos casos, o primeiro território onde a infeção se torna clinicamente visível, e o consultório dentário constitui uma porta de entrada sanitária ainda subaproveitada na resposta à epidemia, particularmente através da implementação do rastreio rápido por via salivar. A segunda é terapêutica: a terapêutica periodontal não cirúrgica produz, nesta população, resultados clínicos comparáveis aos da população seronegativa, desde que adaptada às particularidades farmacológicas e imunológicas do doente. A terceira é pedagógica e relacional: a consulta dentária constitui um momento privilegiado para reforçar a adesão à TAR, abordar fatores de risco modificáveis como o

tabagismo, e construir uma relação de continuidade que articule o cuidado oral com o acompanhamento médico do doente. Estas três dimensões pressupõem uma articulação interdisciplinar com o médico infectologista, hoje mais teorizada do que efetivamente praticada.

A principal limitação deste trabalho não lhe é, porém, imputável: decorre do estado da própria literatura. Os inibidores da transferase de cadeia da integrase constituem hoje a classe dominante nos esquemas de primeira linha, e contudo nenhuma diretriz periodontal específica foi estabelecida para os doentes que os recebem. As recomendações disponíveis, incluindo as que orientaram este trabalho, assentam em larga medida na extrapolação de dados obtidos em coortes tratadas com regimes mais antigos, cujo perfil farmacológico e oral difere do dos InSTIs. Esta extrapolação é metodologicamente frágil. Sabe-se, por um lado, que a classe terapêutica condiciona o perfil de manifestações orais — a associação entre os inibidores não nucleosídicos da transcriptase reversa e a periodontite moderada a grave, identificada por Pereira et al. (2023), demonstra que estas diferenças não são triviais. Sabe-se, por outro, que os dados de suporte provêm maioritariamente de estudos transversais com efetivos reduzidos e nível de certeza muito baixo segundo o sistema GRADE, o que impede qualquer inferência causal sólida. A consequência é que o médico dentista acompanha hoje uma população maioritariamente tratada com fármacos cujo impacto periodontal próprio permanece, em rigor, por caracterizar. Colmatar esta lacuna exige um programa de investigação orientado: estudos longitudinais, conduzidos especificamente em doentes sob InSTIs, capazes de dissociar o efeito da supressão viral do efeito próprio da molécula sobre os tecidos periodontais e a microbiota oral. Enquanto este conhecimento não for produzido, a prudência clínica impõe que a vigilância periodontal destes doentes não seja indexada à mera obtenção da supressão virológica, mas mantida como exigência autónoma — princípio que percorre todo este trabalho e que a sua conclusão apenas torna explícito.

O acompanhamento periodontal dos doentes que vivem com o VIH, independentemente do seu estatuto virológico, constitui um ato clínico de pleno direito. Não se dilui na virologia, nem se confunde com a rotina do doente seronegativo. Cabe ao médico dentista assumir esta especificidade como uma

responsabilidade clínica autónoma, à altura do papel que a evolução epidemiológica desta infecção lhe atribuiu.

## IV. Bibliografía

- Ahmed, M. M. (2024). Dentists and dental hygienists' comprehension of HIV infection associated periodontal implications and management. *Frontiers in Public Health*, 12. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2024.1370112>
- Álvarez Zhapa, D. S., Vásquez Palacios, A. C., & Molina Barahona, M. (2025). Causas inmunológicas de las manifestaciones bucales de la infección por vih. Revisión de la literatura. *Revista Científica Odontológica*, 13(2), e242. <https://doi.org/10.21142/2523-2754-1302-2025-242>
- Angelopoulou, T., & Bobetsis, Y. A. (2026). Non-surgical periodontal treatment outcomes in patients with HIV under antiretroviral therapy: A systematic review. *Journal of Clinical Medicine*, 15(2), 651. <https://doi.org/10.3390/jcm15020651>
- Bartholo, M. F., Tenório, J. R., Andrade, N. S., Silveira, C. B., Ortega, K. L., Martins, F., & Gallottini, M. (2025). Comorbidities in people living with HIV/AIDS and their impact on outpatient dental care. *Brazilian Oral Research*, 39. <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2025.vol39.035>
- Benslama, L. (2022). Oral and maxillofacial manifestations of human immunodeficiency virus infection. *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*, 123(6), 622–633. <https://doi.org/10.1016/j.jormas.2022.05.003>
- Buwembo, W., Kamulegeya, A., Kalanzi, D., Namuyonga, P. N., Nakasujja, P., Katete, D. P., Semitala, F. C., Mwesigwa-Lutalo, C., Kalungi, S., Cameron, J. E., & Munabi, I. G. (2024). Periodontal health in a large cohort of Ugandans living with HIV: A cross-sectional study. *BMC Oral Health*, 24(1). <https://doi.org/10.1186/s12903-024-05074-z>
- Chandavarkar, V., Mishra, M., Sangeetha, R., & Premalatha, B. (2020). The current understanding on Langerhans' cells and its role in oral lesions. *Contemporary Clinical Dentistry*, 11(3), 211. [https://doi.org/10.4103/ccd.ccd\\_4\\_20](https://doi.org/10.4103/ccd.ccd_4_20)

- Classification and diagnostic criteria for oral lesions in HIV infection. EC-Clearinghouse on Oral Problems Related to HIV Infection and WHO Collaborating Centre on Oral Manifestations of the Immunodeficiency Virus. (1993). *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 22(7), 289–291. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8229864/>
- Coker, M. O., Cairo, C., & Garzino-Demo, A. (2021). HIV-associated interactions between oral microbiota and mucosal immune cells: Knowledge gaps and future directions. *Frontiers in Immunology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.676669>
- Dagnoni, T. S., Paranhos, L. R., de Almeida, V. L., de Andrade Vieira, W., Botelho, J., Netto, V. P. S., Silva, M. R. M. A. e, Franco, A., & de Brito Júnior, R. B. (2026). Oral manifestations in HIV-positive individuals under highly active antiretroviral therapy: A systematic review and meta-analysis of prevalence data. *BMC Oral Health*. <https://doi.org/10.1186/s12903-026-08182-0>
- Dwivedi, R., Prakash, P., Kumbhar, B. V., Balasubramaniam, M., & Dash, C. (2024). HIV-1 capsid and viral DNA integration. *mBio*, 15(1). <https://doi.org/10.1128/mbio.00212-22>
- Griffen, A. L., Thompson, Z. A., Beall, C. J., Lilly, E. A., Granada, C., Treas, K. D., DuBois, K. R., Hashmi, S. B., Mukherjee, C., Gilliland, A. E., Vazquez, J. A., Hagensee, M. E., Leys, E. J., & Fidel, P. L. (2019). Significant effect of HIV/HAART on oral microbiota using multivariate analysis. *Scientific Reports*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-55703-9>
- Indrastiti, R. K., Wardhany, I. I., & Soegyanto, A. I. (2020). Oral manifestations of HIV: Can they be an indicator of disease severity? A systematic review. *Oral Diseases*, 26(S1), 133–136. <https://doi.org/10.1111/odi.13394>
- Ishikawa, K., Muramatsu, T., Kaneko, S., Harada, Y., Miyashita, R., Kamikubo, Y., Yamaguchi, T., Ichiki, A., Chikasawa, Y., Bingo, M., Sekiya, R., Yotsumoto, M., Hagiwara, T., Amano, K., & Kinai, E. (2026). A retrospective cohort study on HHV-8 viral load and prognosis in HIV-associated Kaposi sarcoma among people living with HIV in Japan. *Viruses*, 18(2), 161. <https://doi.org/10.3390/v18020161>

- Jordan, R. A., Gängler, P., Beetz, I., et al. (2018). Effectiveness of systematic periodontal treatment in male HIV-infected patients after 9 years: A case series. *Advances in Medicine*, 2018, 4135607. <https://doi.org/10.1155/2018/4135607>
- Khoury, Z. H., & Meeks, V. (2021). The influence of antiretroviral therapy on HIV-related oral manifestations. *Journal of the National Medical Association*, 113(4), 449–456. <https://doi.org/10.1016/j.jnma.2021.02.008>
- Lomelí-Martínez, S. M., González-Hernández, L. A., Ruiz-Anaya, A. de J., Lomelí-Martínez, M. A., Martínez-Salazar, S. Y., Mercado González, A. E., Andrade-Villanueva, J. F., & Varela-Hernández, J. J. (2022). Oral manifestations associated with HIV/AIDS patients. *Medicina*, 58(9), 1214. <https://doi.org/10.3390/medicina58091214>
- Macedo, N. F., Baumann, T., Buzalaf, M. A. R., Alanis, L. R. A., & Carvalho, T. S. (2025). In vitro evidence that antiretroviral therapy (ART) enhances protection against dental erosion in people living with HIV (PLHIV) and individuals on pre-exposure prophylaxis (PrEP). *Archives of Oral Biology*, 176, 106314. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2025.106314>
- Manickam, P., Varghese, T., Xiao En, L. L., Qin, K. Z., & Xin, K. H. (2025). Low attitude despite excellent knowledge in dental students on treating HIV/AIDS patients: Where are we lacking as educators? *Journal of Education and Health Promotion*, 14(1). [https://doi.org/10.4103/jehp.jehp\\_113\\_24](https://doi.org/10.4103/jehp.jehp_113_24)
- Martinezi, A. G., Kumar, P. S., Hernandez-Kapila, Y. L., & Ambalavanan, N. (2024). Pathology and management of periodontal problems associated with viral infection, including HIV, COVID, and others. In C. D. Dwarakanath, N. Ambalavanan, D. G. Nayak, A. Uppoor, & A. Jain (Eds.), *Newman and Carranza's clinical periodontology and implantology* (4th South Asia ed., pp. 267–277). Elsevier India.
- Monroe, K. M., Yang, Z., Johnson, J. R., Geng, X., Doitsh, G., Krogan, N. J., & Greene, W. C. (2014). IFI16 DNA sensor is required for death of lymphoid CD4 T cells abortively infected with HIV. *Science*, 343(6169), 428–432. <https://doi.org/10.1126/science.1243640>

- Moosazadeh, M., Shafaroudi, A. M., Gorji, N. E., Barzegari, S., & Nasiri, P. (2021). Prevalence of oral lesions in patients with AIDS: A systematic review and meta-analysis. *Evidence-Based Dentistry*. <https://doi.org/10.1038/s41432-021-0209-8>
- Moura, J. A. de, Souza, E. L. M. da S., Silva, B. O., Lima, A. S., França, T. de, & Correia, A. K. F. C. C. (2022). Manifestações orais em pacientes com HIV/AIDS: Uma revisão de literatura. *Research, Society and Development*, 11(14), e350111430859. <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i14.30859>
- Ntolou, P., Pani, P., Panis, V., Madianos, P., & Vassilopoulos, S. (2022). The effect of antiretroviral therapy on the periodontal conditions of patients with HIV infection: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology*, 50(2), 170–182. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13735>
- Page, M., & Taylor, S. (2022). Antiretroviral pharmacology and drug–drug interactions. *Medicine*, 50(4), 220–227. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2022.01.006>
- Pereira, L. L., Veiga Siqueira Amorim, D., Brito Sampaio, W., Almeida Cruz Azevêdo, T., Bispo Pereira Cardoso, V., Barreto Lemos, F., Silva Chang, A., Machado, F., Pereira Lima, F., Sampaio Neves, F., & Leal Figueiredo, A. C. (2023). Factors associated with periodontitis in patients with and without HIV. *International Journal of Dentistry*, 2023, 1–13. <https://doi.org/10.1155/2023/9929835>
- Ponce, P. N. O., Chaves, L. B., Perce-da-Silva, D. de S., Carneiro-Alencar, A. L., Rodolphi, C. M., Soares, I. F., Rodrigues-da-Silva, R. N., Alves-da-Silva, A. C., Marques, F. V., Peres, R. V., Ferreira, D. de C., de Souza, R. C., Gonçalves, C., Gonçalves, L. S., & Lima-Junior, J. da C. (2025). Periodontal health in individuals living with HIV: An exploratory and descriptive molecular approach of microbial interspecific and intraspecific diversity in Brazilian patients. *Microorganisms*, 13(4), 867. <https://doi.org/10.3390/microorganisms13040867>
- Radithia, D., Subarnbhesaj, A., Ayuningtyas, N., Bakti, R., Mahdani, F., Pratiwi, A., Ayunnisa, N., Putri, S., & Pramitha, S. (2023). Oral hyperpigmentation

- as an adverse effect of highly active antiretroviral therapy in HIV patients: A systematic review and pooled prevalence. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, e561–e570. <https://doi.org/10.4317/jced.60195>
- Ramos Peña, D. E., Pillet, S., Grupioni Lourenço, A., Pozzetto, B., Bourlet, T., & Motta, A. C. F. (2024). Human immunodeficiency virus and oral microbiota: Mutual influence on the establishment of a viral gingival reservoir in individuals under antiretroviral therapy. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1364002>
- Ramos Peña, D. E., Santos, E. de S., Bezerra, R. dos S., Nobre, Á. V. V., Pólhora, T. L. S., da Fonseca, B. A. L., Pozzetto, B., Lourenço, A. G., do Nascimento, C., & Motta, A. C. F. (2022). Non-surgical periodontal debridement affects subgingival bacterial diversity in patients with HIV-1 and periodontitis. *Journal of Periodontology*, 93(10), 1455–1467. <https://doi.org/10.1002/jper.21-0466>
- Riddle, M. W. (2020). HIV screening in dental settings: Challenges, opportunities, and a call to action. *Oral Diseases*, 26(S1), 9–15. <https://doi.org/10.1111/odi.13468>
- Santella, A. J., Tran, A., Flores, D., & Foran, L. (2025). Beyond clean teeth: The role of dentists and dental hygienists in ending the HIV epidemic. *Health Promotion Practice*. <https://doi.org/10.1177/15248399251366353>
- Saxena, R. M., Chandrashekara Rao, D. P., Nisha, S., Sharma, M., Chakraborty, D., & Ojha, M. (2022). Comparative evaluation of periodontal disease progression with and without highly active antiretroviral therapy (HAART) in HIV-positive patients. *Journal of International Oral Health*, 14(2), 151. [https://doi.org/10.4103/jioh.jioh\\_270\\_21](https://doi.org/10.4103/jioh.jioh_270_21)
- Schemelev, A. N., Davydenko, V. S., Ostankova, Y. V., Reingardt, D. E., Serikova, E. N., Zueva, E. B., & Totolian, A. A. (2024). Involvement of human cellular proteins and structures in realization of the HIV life cycle: A comprehensive review, 2024. *Viruses*, 16(11), 1682. <https://doi.org/10.3390/v16111682>
- Shin, Y. H., Park, C. M., & Yoon, C.-H. (2021). An overview of human immunodeficiency virus-1 antiretroviral drugs: General principles and

current status. *Infection & Chemotherapy*, 53(1), 29.  
<https://doi.org/10.3947/ic.2020.0100>

Tappuni, A. R. (2020). The global changing pattern of the oral manifestations of HIV. *Oral Diseases*, 26(S1), 22–27. <https://doi.org/10.1111/odi.13469>

Teer, E., C. Mukonowenzou, N., & Faadiel Ezzo, M. (2025). HIV, inflammation, and immunometabolism: A model of the inflammatory theory of disease. *Viruses*, 17(6), 839. <https://doi.org/10.3390/v17060839>

UNAIDS — Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. (2025). *Overcoming disruption: Transforming the AIDS response*. World AIDS Day 2025.

Weinberg, A., Tugizov, S., Pandiyan, P., Jin, G., Rakshit, S., Vyakarnam, A., & Naglik, J. R. (2020). Innate immune mechanisms to oral pathogens in oral mucosa of HIV-infected individuals. *Oral Diseases*, 26(S1), 69–79. <https://doi.org/10.1111/odi.13470>

World Health Organization. (2007). *WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children*. HIV/AIDS Programme.

World Health Organization. (2025, July 15). HIV and AIDS. *World Health Organisation*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>

Woottum, M., Yan, S., Sayettat, S., Grinberg, S., Cathelin, D., Bekaddour, N., Herbeuval, J.-P., & Benichou, S. (2024). Macrophages: Key cellular players in HIV infection and pathogenesis. *Viruses*, 16(2), 288. <https://doi.org/10.3390/v16020288>

Zhang, C., Song, J.-W., Huang, H.-H., Fan, X., Huang, L., Deng, J.-N., Tu, B., Wang, K., Li, J., Zhou, M.-J., Yang, C.-X., Zhao, Q.-W., Yang, T., Wang, L.-F., Zhang, J.-Y., Xu, R.-N., Jiao, Y.-M., Shi, M., Shao, F., & Sékaly, R.-P. (2021). NLRP3 inflammasome induces CD4<sup>+</sup> T cell loss in chronically HIV-1-infected patients. *Journal of Clinical Investigation*, 131(6). <https://doi.org/10.1172/jci138861>

# ANEXOS

## Figure HIV genome

Hello, my name is Flavie Thebault. I am in my fifth year of dental school and am currently writing my final-year dissertation. It focuses on the effects of HIV in the oral cavity, specifically in the field of periodontology. I would like to use your Figure 1 to illustrate my points in your article below. Would you give me permission to do so? Thank you in advance for your reply.  
Flavie Thebault



Dear Flavie Thebault,

Of course, you may use the figures from the article in your dissertation. Good luck with your writing and defense.

нн, 6 анр. 2026г. в 20:03, Flavie T <[flaviealamer@gmail.com](mailto:flaviealamer@gmail.com)>:

Hello, my name is Flavie Thebault. I am in my fifth year of dental school and am currently writing my final-year dissertation. It focuses on the effects of HIV in the oral

Afficher le contenu cité

Flavie Thebault

--

Best regards,

Alexander Shchemelev

PhD, Researcher, Laboratory of Immunology and Virology of HIV Infection

Saint-Petersburg Pasteur Institute

+7 (999) 033-59-66

## Permission request to reproduce Figure 1 ( a,b and c), 2, 3, 4 ( a and b) and 14 ( a and b) from your article — Master's thesis

Dear Dr. Verela-Herandez ,

I am Flavie Thebault, a final-year student of the Integrated Master's Programme in Dental Medicine at Egas Moniz, currently writing my Master's thesis entitled " The impact of the HIV infection and it's treatment on periodontal health", under the supervision of Pr Júlia Antunes.

I am writing to kindly request your permission to reproduce the following material in my thesis:

– Figure 1 (a, b and c), page 3

– Figure 2, page 3

– Figure 3, page 4

– Figure 4 (a and b), page 5

– Figure 14 ( a and b), page 11

From: Lomelí-Martínez, S.M.; González-Hernández, L.A.; Ruiz-Anaya, A.d.J.; Lomelí-Martínez, M.A.; Martínez-Salazar, S.Y.; Mercado González, A.E.; Andrade-Villanueva, J.F.; Varela-Hernández, J.J. Oral Manifestations Associated with HIV/AIDS Patients. *Medicina* 2022, 58, 1214. <https://doi.org/10.3390/medicina58091214>

The thesis will be submitted to Egas moniz in partial fulfilment of the requirements for the degree, and will be deposited in the institutional repository. The use is strictly academic and non-commercial. The original source will be fully cited according to the journal's referencing conventions, and any caption will indicate "Reproduced with permission from Lomelí-Martínez et al. (2022)".

I would be very grateful for your written confirmation.

Thank you very much for your time and consideration.

Kind regards,

Flavie Thebault

## Permission request to reproduce Figure 4 from your article — Master's thesis

Dear Dr. Radithia ,

I am Flavie Thebault, a final-year student of the Integrated Master's Programme in Dental Medicine at Egas Moniz, currently writing my Master's thesis entitled " The impact of the HIV infection and it's treatment on periodontal health", under the supervision of Pr Júlia Antunes.

I am writing to kindly request your permission to reproduce the following material in my thesis:

– Figure 4, page e568

From: Radithia, D., Subambhesaj, A., Ayuningtyas, N., Bakti, R., Mahdani, F., Pratiwi, A., Ayunnisa, N., Putri, S., & Pramitha, S. (2023). Oral hyperpigmentation as an adverse effect of highly active antiretroviral therapy in HIV patients: A systematic review and pooled prevalence. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, e561–e570. <https://doi.org/10.4317/jced.60195>

The thesis will be submitted to Egas moniz in partial fulfilment of the requirements for the degree, and will be deposited in the institutional repository. The use is strictly academic and non-commercial. The original source will be fully cited according to the journal's referencing conventions, and any caption will indicate "Reproduced with permission from Radithia et al. (2023)".

I would be very grateful for your written confirmation.

Thank you very much for your time and consideration.

Kind regards,

Flavie Thebault

Egas Moniz

Order Completed

Thank you for your order.

This Agreement between Flavie Thebault ("You") and Elsevier ("Elsevier") consists of your license details and the terms and conditions provided by Elsevier and Copyright Clearance Center.

Your confirmation email will contain your order number for future reference.

License Number

6290670030562

Printable Details

License date

Jun 16, 2026

|                              |                                                                                 |
|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| Licensed Content             |                                                                                 |
| Licensed Content Publisher   | Elsevier                                                                        |
| Licensed Content Publication | Journal of Stomatology oral and Maxillofacial Surgery                           |
| Licensed Content Title       | Oral and maxillofacial manifestations of human immunodeficiency virus infection |
| Licensed Content Author      | L. Benslama                                                                     |
| Licensed Content Date        | Nov 1, 2022                                                                     |
| Licensed Content Volume      | 123                                                                             |
| Licensed Content Issue       | 6                                                                               |
| Licensed Content Pages       | 12                                                                              |

|                                              |                                |
|----------------------------------------------|--------------------------------|
| Order Details                                |                                |
| Type of Use                                  | reuse in a thesis/dissertation |
| Portion                                      | figures/tables/illustrations   |
| Number of figures/tables/illustrations       | 4                              |
| Format                                       | both print and electronic      |
| Are you the author of this Elsevier article? | No                             |
| Will you be translating?                     | Yes, including English rights  |
| Number of languages                          | 1                              |

|                            |                                                              |
|----------------------------|--------------------------------------------------------------|
| About Your Work            |                                                              |
| Title of new work          | Impacto da infeção VIH e seu tratamento na saúde periodontal |
| Institution name           | Egas Moniz                                                   |
| Expected presentation date | Jul 2026                                                     |

|                                                               |                                               |
|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Additional Data                                               |                                               |
| Portions                                                      | Figure 8, Figure 10 , Figure 19 and Figure 20 |
| The Requesting Person / Organization to Appear on the License | Flavie Thebault                               |
| Specific Languages                                            | Portuguese                                    |

|                                                                                                                    |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Requestor Location                                                                                                 |  |
| Requestor Location                                                                                                 |  |
| Flavie Thebault<br>Rua Manuel Silvestre Da Costa nº 11, 4<br>Andar ESQ<br><br>Costa Caparica, 2825-366<br>Portugal |  |