



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA  
SAÚDE EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**OS EFEITOS DOS ANTIRETROVIRAIS NAS MANIFESTAÇÕES  
ORAIS DA SIDA**

Trabalho submetido por

**Ana Filipa Fortes de Sousa**

para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

setembro de 2016





**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA  
SAÚDE EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**OS EFEITOS DOS ANTIRETROVIRAIS NAS MANIFESTAÇÕES  
ORAIS DA SIDA**

Trabalho submetido por

**Ana Filipa Fortes de Sousa**

para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por

**Professor Doutor Carlos Zagalo**

setembro de 2016





**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA  
SAÚDE EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**OS EFEITOS DOS ANTIRETROVIRAIS NAS MANIFESTAÇÕES  
ORAIS DA SIDA**

Trabalho submetido por

**Ana Filipa Fortes de Sousa**

para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por

**Professor Doutor Carlos Zagalo**

E coorientado por

**Professor Doutor Nuno Taveira**

setembro de 2016



## **Agradecimentos**

Em primeiro lugar, quero agradecer ao meu orientador, Professor Doutor Carlos Zagalo, pelo apoio, pelas palavras motivadoras e pela disponibilidade para que este trabalho fosse bem conseguido.

Ao meu coorientador, Prof. Dr. Nuno Taveira, deixo também um grande obrigada, por todas as correções e também pela disponibilidade, sei que não poderia ter escolhido alguém mais informado sobre o tema.

Em terceiro lugar, mas em primeiro no meu coração, aos meus pais, pela oportunidade que me deram, pelo amor e por todos os dias serem o meu porto de abrigo, sem eles, nada disto seria possível.

Agradeço também ao meu avô, símbolo de sabedoria, força e cultura na minha vida, que partiu cedo demais e não conseguiu ver-me a terminar esta etapa, mas que sei, que mais que qualquer outra pessoa está muito orgulhoso do trabalho que consegui.

Não poderia deixar de estar grata à restante família por estarem presentes em todas as horas.

Deixo também um grande obrigada, às minhas melhores amigas, Mariana, Carolina, Rita, Fifa e Catarina por me aturarem e pela paciência que tiveram comigo ao longo destes 5 anos.

Ao To.B, por me ajudarem sempre e por me permitirem conciliar o trabalho com todos os meus eventos académicos.

Por último, mas não menos importante, a todos os amigos, que fiz ao longo deste curso, a todos os que me apoiaram nos maus momentos e festejaram comigo nos bons, em especial aos ‘sobreviventes’ que vou sempre guardá-los com muito carinho.



## Resumo

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) é responsável pela alteração do sistema imunitário do hospedeiro, cuja principal modificação resultante da infecção é a diminuição dos linfócitos T CD4+, que eventualmente leva a que se atinja um estado de síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA), resultando no aparecimento de infecções oportunistas e lesões neoplásicas.

Algumas destas lesões oportunistas como por exemplo a candidíase oral, a leucoplasia pilosa, sarcoma de Kaposi, doença periodontal ulcerativa necrosante, podem ser encontradas na cavidade oral, sendo um dos primeiros sintomas clínicos da infecção, e portanto é muito importante que o médico dentista observe o paciente como um todo, de modo a que seja possível obter um diagnóstico o mais precoce possível.

Após o diagnóstico, deve ser iniciada a terapêutica, que atualmente consiste numa terapêutica combinada (HAART) de três ou mais fármacos, o que evita a criação de resistência a fármacos. A terapêutica veio permitir, que a progressão da doença estabilizasse e diminuísse a mortalidade.

Apesar dos fármacos terem benefícios, como a diminuição da carga viral, aumento dos linfócitos T CD4+, diminuição da transmissão do vírus e diminuição da percentagem de certas lesões orais associadas ao HIV, têm também alguns efeitos adversos na cavidade oral como o aumento das glândulas salivares, hiperpigmentação, aumento das verrugas associadas ao HPV, entre outros, nomeadamente devido ao síndrome da reconstituição imunitária, especialmente quando tomados a longo prazo.

É essencial que o médico dentista consiga reconhecer todos estes sinais, de modo a prestar os melhores cuidados de saúde possíveis a todos os pacientes infetados.

Para este trabalho de revisão bibliográfica, li 174 artigos pesquisados através da 'pubmed' e 'b-on' dos quais selecionei 84, excluindo os artigos devido à data da publicação e ao excesso de conteúdos de carácter específico.

Palavras-chave: HIV; manifestações orais; antiretrovirais; HAART



## **Abstract**

The human immunodeficiency virus (HIV) is responsible for the modification of the host's immune system. The main modification resulting from the infection is the decrease of T CD4 +, lymphocytes which will eventually lead to the stage of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) , resulting in the appearance of opportunistic infections and neoplastic lesions.

Given that some of these opportunistic lesions ( for example: oral candidiasis; oral hairy leukoplakia; Kaposi's sarcoma and periodontal disease) are the first clinical signs of the infection and can be found in the oral cavity, it is extremely important that the dentist examine the patient as a whole, in order to obtain a correct diagnosis as early as possible.

After the diagnosis, the patient should start therapy which, currently, consists of a combined therapy (HAART) of three or more drugs, thus preventing the development of a resistance to the medication. This therapy has contributed to the stabilization of the illness and decrease in mortality.

Despite the benefits of the drugs used, such as, the reduction in viral load, increase of T CD4+ lymphocytes, decreased transmission of the virus and reduction of the percentage of certain Oral lesions associated to HIV, the drugs, when taken for a long period of time can have some adverse effects in the oral cavity such as salivary gland enlargement; hyperpigmentation; oral warts associated with HPV, etc, namely, because of the immune reconstitution syndrome.

Thus it is essential that the dentist be able to recognize all these signs and symptoms, so as to provide the best healthcare possible to all infected patients.

For this review I read 174 articles, searched in data basis like 'pubmed' and 'b-on', of which I selected 84, excluding articles due to publication date and too much specificity for what I pretended.

Key words: HIV; oral manifestation; antiretroviral; HAART



# Índice Geral

I. Introdução.....	11
II. DESENVOLVIMENTO .....	15
1. Aspectos globais do HIV.....	15
a. Morfologia do HIV .....	15
b. Patogénese da infeção .....	16
i. HIV tipo 1.....	16
ii. HIV tipo 2.....	19
c. Ciclo de replicação do HIV .....	20
d. Fases clínicas da infeção pelo HIV .....	23
e. Monitorização do paciente HIV positivo.....	24
2. Antirretrovirais .....	26
a. Classificação .....	28
i. Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleótidos (ITRN).....	28
ii. Inibidores da Transcriptase Reversa Não-Análogos de Nucleosídeos (ITRNN) .....	29
iii. Inibidores da protease (Figura 5) .....	30
iv. Inibidores da fusão (Figura 5).....	30
v. Antagonistas CCR5 .....	31
vi. Inibidores da integrase ( Figura 5) .....	31
b. Terapia antiretroviral altamente eficaz (HAART).....	32
c. Directrizes de tratamento .....	33
3. Manifestações orais da infeção por HIV .....	35
a. CANDIDÍASE ORAL (Tabela 4).....	36
b. LEUCOPLASIA PILOSA (Figura 8) (Tabela 4) .....	38
c. LINFOMA NÃO-HODGKIN.....	39

d.	SARCOMA DE KAPOSI (Tabela 4) .....	40
e.	DOENÇAS PERIODONTAIS NO DOENTE INFECTADO PELO HIV (Tabela 4) .....	41
i.	Eritema gengival linear (Figura 11) .....	41
ii.	Doença ulcerativa necrosante.....	42
1)	Gengivite ulcerativa necrosante (GUN) (Figura 12).....	43
2)	Periodontite ulcerativa necrosante (PUN) (Figura 12).....	43
f.	HIPERPIGMENTAÇÃO MELANÓTICA (Tabela 4).....	44
g.	DOENÇA DAS GLÂNDULAS SALIVARES .....	45
h.	XEROSTOMIA ( por consequência da doença das glândulas salivares).....	45
i.	HERPES SIMPLEX .....	46
j.	PAPILOMA VÍRUS HUMANO (Figura 14).....	47
4.	Influência da terapêutica antiretroviral nas manifestações orais do HIV.....	51
a.	Vantagens da HAART nas lesões orais .....	51
i.	Candidíase oral (CO).....	51
ii.	Doença periodontal .....	52
iii.	Leucoplasia Pilosa.....	52
iv.	Sarcoma de kaposi.....	53
v.	Hiperpigmentação .....	53
b.	Efeitos adversos orais da HAART.....	53
III.	Conclusão .....	57
IV.	Referências bibliográficas .....	59

## **Índice de abreviaturas**

**HIV/VIH** – Vírus da imunodeficiência humana

**HAART**- Terapia antirretroviral altamente eficaz

**SIDA**- Síndrome da imunodeficiência adquirida

**DUN**- Doença ulcerativa necrosante

**IRIS** - Síndrome inflamatória da reconstrução imunológica

**ITRN**- Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleótidos

**ITRNN**- Inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleótidos

**IP**- Inibidores da protease

**OC**- Candidíase oral

**ART**- Terapêutica antiretroviral

**HPV**- Vírus do papiloma humano

**CMV**- Citomagalovírus

**SI**- Sistema imune

## Índice de imagens

Figura 1 - Esquema de uma secção transversal de uma partícula de HIV-1 onde é possível verificar a estrutura e composição.....	16
Figura 2 - Causas e consequências da ativação imune.....	18
Figura 3 - Ciclo de replicação do HIV-1 .....	22
Figura 4 - Cinética da resposta imunológica durante a infecção pelo HIV-1 .....	24
Figura 5 - Locais de ação dos fármacos antiretrovirais.....	32
Figura 6 - Candidíase pseudomembranosa e queilite angular .....	38
Figura 7 - Candidíase oral devido a resistência ao fluconazol por <i>Candida glabrata</i> .....	38
Figura 8 - Leucoplasia pilosa.....	39
Figura 9 - Linfoma não-Hodgkin.....	40
Figura 10 - Sarcoma de kaposi .....	41
Figura 11 - Eritema gengival linear .....	42
Figura 12 – Gengivite ulcerativa necrosante e Periodontite ulcerativa necrosante.....	44
Figura 13 - Cáries cervicais associadas à xerostomia .....	46
Figura 14 - Verrugas orais associadas ao HPV 1 .....	47

## **Índice de tabelas**

Tabela 1 - Tratamento de primeira linha (Fármacos).....	34
Tabela 2- Classificação das manifestações orais no doente com infeção por HIV: .....	36
Tabela 3 - Tipos de Candidíase oral .....	37
Tabela 4 - Percentagens das diferentes lesões orais encontradas em diferentes estudos em pacientes infetados por HIV .....	48



## I. Introdução

Os vírus são considerados parasitas intracelulares visto que dependem intimamente da relação com o hospedeiro para se reproduzirem (Kirchhoff, 2013) .

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) é um lentivírus responsável pela alteração do sistema imunitário do hospedeiro, cuja principal modificação no mesmo é a diminuição dos linfócitos T CD4+ que eventualmente leva a que se atinja um estado de síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA), resultando no aparecimento de infecções oportunistas e lesões neoplásicas (Kreuger, Diegoli, Pedrini, Chaves, & Forlin, 2007).

Este vírus, pode ser encontrado em fluídos corporais como o leite materno, sangue, sémen, secreções rectais, secreções cervico-vaginais e saliva, apesar da saliva não apresentar risco de transmissão (AIDS MAP, 2016).

Os primeiros casos de síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA) foram reportados em 1981, pelo centro de controlo e prevenção de doenças (CDC) dos Estados Unidos da América, quando ocorreu um grande número de pacientes homossexuais com *Pneumocystis carinii* e sarcoma de Kaposi (Morison, 2001).

Em 2015, podemos responsabilizar esta doença pela morte de mais de 1.1 milhões de pessoas, sendo que se estima que 36.7 milhões se encontrem atualmente com mesma. (UnAids, 2016)

Segundo (Ferreira et al., 2009) o HIV era uma doença com um percurso bastante variável que inevitavelmente se tornava fatal. Porém mais recentemente, segundo (Jiang et al., 2015) desde que os antiretrovirais ficaram disponíveis, os valores da mortalidade reduziram substancialmente o que transformou a SIDA numa doença controlável.

Cerca de 40% a 50% da população HIV-positivo, apresenta ao longo da vida algum fungo, bactéria ou vírus na cavidade oral que se aproveita da fragilidade do sistema imunitário (denominadas infecções oportunistas), e assim sendo estas infecções podem ser utilizadas como meios de classificação e de estadiamento da doença (Nanteza, Tusiime, Kalyango, & Kasangaki, 2014).

Estudos científicos demonstram que 70 a 90% dos indivíduos com HIV, irão desenvolver pelo menos uma manifestação oral do HIV ao longo da vida, sendo que através da sua análise consegue-se prever a progressão da doença (Vaseliu, Kamiru, & Kabue, 2010). Nos países mais desenvolvidos, são utilizados dois marcadores laboratoriais para verificar a progressão da doença, nomeadamente: a carga viral plasmática e a contagem de linfócitos T CD4+ no sangue periférico. Estes testes não se encontram amplamente acessíveis nos países em desenvolvimento e por este motivo devido ao fácil acesso da cavidade oral para examinação clínica, as infeções oportunistas relacionadas com o HIV na cavidade oral também são utilizadas como marcadores de progressão da doença.

Um diagnóstico atempado, assim como um tratamento eficaz das infeções na cavidade oral apresentam uma grande influência na saúde geral do paciente e podem contribuir para a redução da taxa de mortalidade do HIV. (Sharma, Oberoi, Vohra, & Nagpal, 2015)

Variados estudos realizados por cientistas ao longo dos anos, resultaram numa melhor compreensão do vírus e dos seus mecanismos de replicação, o que veio a permitir a descoberta dos antiretrovirais. Estes encontram-se divididos em várias classes dependendo da fase em que interferem no ciclo de vida do vírus. (AIDSinfo, 2015)

A introdução da terapia antirretroviral altamente eficaz (HAART, sigla utilizada na língua inglesa) em 1996, levou a uma grande redução das infeções oportunistas associadas ao HIV. (Sharma et al., 2015)

Apesar da redução de 32.3% na infeção por HIV desde 2000, a pandemia ainda está longe de estar controlada, pois o número de infeções supera a resposta às mesmas, sendo que por exemplo, na região do pacífico apenas 2.1 milhões dos 5.1 milhões infetados têm acesso à terapêutica antiretroviral e na zona Oeste e central do continente Africano dos 6.5 milhões apenas 1.8 milhões recebem tratamento. (Unaids, 2016)

O objetivo desta revisão bibliográfica é, em primeiro lugar compreender melhor o vírus do HIV bem como o seu tratamento e em segundo lugar verificar os efeitos dos antiretrovirais nas manifestações orais do vírus HIV. Para este trabalho de revisão bibliográfica, li 174 artigos pesquisados através da ‘pubmed’ e ‘b-on’ dos quais

selecionei 84, excluindo os artigos devido à data da publicação e ao excesso de conteúdos de carácter específico.



## **II. DESENVOLVIMENTO**

### **1. Aspetos globais do HIV**

#### **a. Morfologia do HIV**

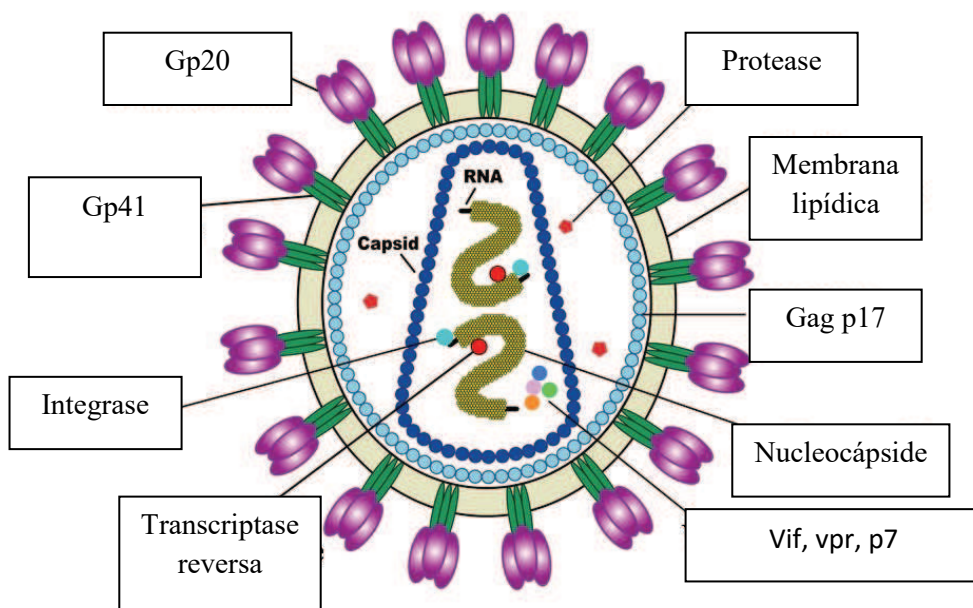
O HIV é considerado um retrovírus complexo pertencente à família dos lentivírus, que apresenta uma forma esférica e um diâmetro de 100-130nm aproximadamente.

O invólucro viral é composto por uma membrana lipídica derivada da célula hospedeira e contém também proteínas celulares, assim como, entre 7-12 complexos triméricos do envelope viral (Kirchhoff, 2013).

O genoma do HIV contém os genes típicos de todos os retrovírus: Gag, pol e env cingido por longas terminações repetidas (LTRs) que contém o promotor viral. Gag, codifica as proteínas estruturais da matriz, cápside e nucleocápside; pol, codifica a enzima transcriptase reversa, protease e integrase, e por último, env, codifica as glicoproteínas gp120 (de superfície) e gp41 (transmembranar). Para além destes, apresenta também genes que codificam proteínas reguladoras e genes que codificam proteínas acessórias (tat, rev, nef, vif, vpr e vpu) (Swanson and Malim, 2008 in kirchhoff 2013).

A glicoproteína gp120 e gp41 associam-se de forma não covalente para a formação do invólucro viral. A glicoproteína SU é a responsável pela ligação dos viriões ao recetor celular CD4 e aos corretores CCR5 e/ou CXCR4 (Taveira, Rocha, Pádua, & Jani, 2014).

Internamente à bicamada fosfolipídica, encontramos a matriz proteica p17, a principal proteína da cápside p24; a proteína do nucleocápside p7/p9; duas cópias de RNA genómico; e as enzimas virais, como a protease, a transcriptase reversa e a integrase (Noce, 2006).



**Figura 1 - Esquema de uma secção transversal de uma partícula de HIV-1 onde é possível verificar a estrutura e composição. Adaptado de (Costa, 2013)**

## **b. Patogénese da infeção**

### **i. HIV tipo 1**

Desde que foi descoberto em 1983, o HIV-1 tornou-se um dos vírus mais estudados na história, contudo a solução para acabar com esta pandemia, ou seja uma vacina, encontra-se ainda por descobrir. (Appay & Sauce, 2008)

Através da análise filogenética do vírus, este tipo foi classificado em quatro grupos M,O,N e P sendo que, entre cada grupo existem diferenças significativas na sequência de aminoácidos dos genes gag e do env. (Taveira et al., 2014)

O vírus tem como principal alvo os linfócitos T CD4+ os quais desempenham funções bastante importantes a nível imunitário. Porém, pode também infetar outras populações celulares, tais como, monócitos e macrófagos, células dendríticas e células natural killer (Dahabieh, Battivelli, & Verdin, 2015).

No início da infeção o vírus consegue infetar um grande número de linfócitos T CD4+, em especial linfócitos T de memória ativados que contenham o correceptor CCR5. A viremia atinge um elevado pico até ao aparecimento de uma resposta imunológica liderada pelos linfócitos T CD8+ específicos contra o HIV (Taveira et al., 2014)

A gigante depleção de linfócitos T CD4<sup>+</sup> causada pelo vírus, a nível intestinal, tem como consequência a apoptose marcada dos enterócitos, causando lesões na superfície epitelial da mucosa o que permite a passagem dos microorganismos intestinais para a corrente sanguínea (Paiardini & Muller-Trutwin, 2013) (Taveira et al., 2014). As bactérias e os seus componentes causam uma ativação policlonal dos linfócitos, um aumento da diferenciação dos linfócitos T e um aumento da frequência dos linfócitos T ativados (Taveira et al., 2014).

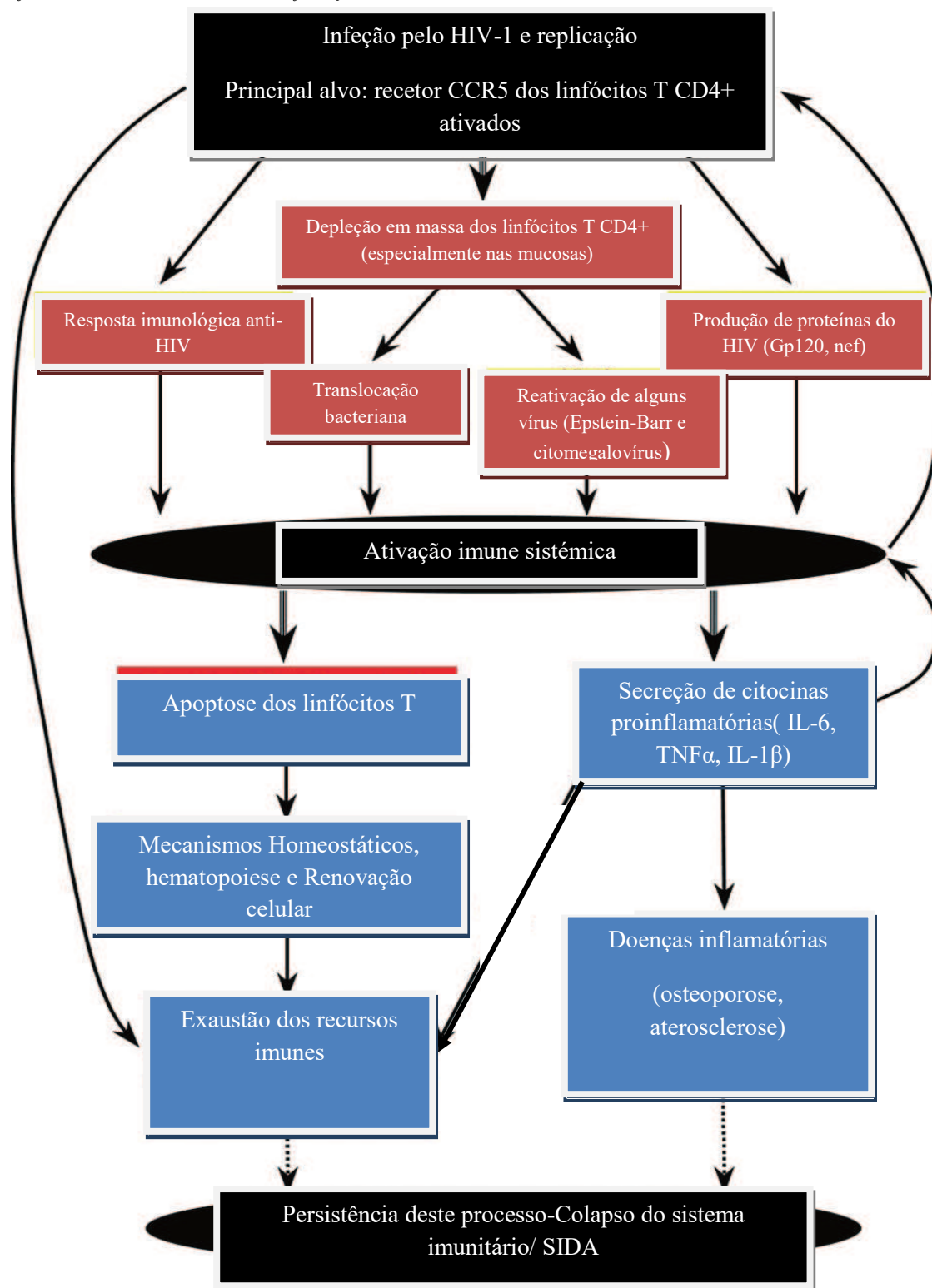
Por outro lado, a intensa resposta inflamatória leva à produção de níveis elevados de citocinas pro-inflamatórias, como é o caso do fator de necrose tumoral  $\alpha$ , interleucina 6 e interleucina 1 $\beta$ , no plasma e nos nódulos linfáticos nas fases mais iniciais da doença (Dahabieh et al., 2015). A secreção de quimiocinas anti-HIV pelos linfócitos T CD8<sup>+</sup> (MIP-1 $\beta$ , MIP-1 $\alpha$  e RANTES) encontra-se também aumentada (Shea, Shianna, Carrington, & Goldstein, 2013).

Apesar da ativação imunológica (Figura 2) apresentar algumas consequências positivas, como a restauração parcial de linfócitos T de memória, no geral esta ativação, é prejudicial para o indivíduo (Taveira et al., 2014).

Em 1995, ficou demonstrado que existe um reservatório latente de células T CD4<sup>+</sup> de memória. A maioria das células infetadas são linfócitos T CD4<sup>+</sup> ativadas, que têm uma esperança média de vida de apenas 6h a 2 dias. Algumas destas células tornam-se células infetadas durante a transição para células de memória. Isto permite que provirus persistam em células de longa duração (Martin & Siliciano, 2016)

As condições inflamatórias que ocorrem durante a infeção pelo HIV, ou seja a depleção severa de linfócitos T CD4<sup>+</sup>, podem reativar os vírus Epstein-Barr e citomegalovírus, se os mesmos se encontrarem latentes. Este mecanismo ocorre normalmente nas fases mais tardias, mas pode ocorrer durante a infeção aguda (Paiardini & Muller-Trutwin, 2013).

O sistema imunitário dos indivíduos infetados com HIV-1 enfrenta portanto duas grandes dificuldades: por um lado a ocorrência de destruição celular em massa, especialmente de linfócitos T CD4<sup>+</sup> (por apoptose ou infeção direta), e por outro lado a replicação do vírus, a qual se tem que tentar evitar (Taveira et al., 2014).



**Figura 2 - Causas e consequências da ativação imune.** Quando se dá a infecção pelo HIV-1 e a consequente replicação do vírus (em que as células mais afetadas são os linfócitos T CD4+), vai iniciar-se uma série de processos como: uma resposta imunológica anti-HIV; Translocação bacteriana; reativação de alguns vírus (Epstein-Barr e CMV) e produção de proteínas virais- que culminam na ativação imune sistêmica. Esta ativação, por um lado, leva a um aumento da secreção de citocinas que posteriormente pode levar a doenças inflamatórias, e por outro lado, à apoptose de células T que estimula uma renovação celular. A consequência é o colapso do SI (Adaptado de Appay & Sauce, 2008)

O diagnóstico da infecção por HIV-1 passa pela detecção de carga viral, do antígeno p24 e de anticorpos anti-HIV. Atualmente já existem testes que detetam anticorpos anti-HIV, na formulação de teste rápido, realizados em rastreios ou bancos de sangue (Taveira et al., 2014). Estes testes rápidos apresentam, por vezes, pouca sensibilidade, e não conseguem detetar a infecção na fase aguda quando ainda não se deu a seroconversão (Shafiee et al., 2015). Alguns destes testes utilizam a saliva para a detecção de anticorpos anti-HIV e podem ser utilizados em consultórios dentários, tendo como principal desvantagem o risco elevado de falsos positivos (Platteau et al., 2015)

ii. HIV tipo 2

O HIV-2 foi descoberto pela primeira vez em África em 1985 (Balint, 2001), e tem uma distribuição quase exclusiva à Guiné-Bissau e aos seus países mais próximos (senegal e Gâmbia), onde é endémico, e em menor escala é também encontrado em Portugal, Espanha, França, Holanda e Índia (Taveira et al., 2014).

O HIV-1 e HIV-2 têm em comum apenas 40-50% de homologia genética, tendo porém, a mesma origem: no vírus da imunodeficiência adquirida dos macacos. Divide-se em nove grupos -de A a I- em que o mais prevalente é o primeiro (Taveira et al., 2014).

Comparando com o HIV-1, o HIV-2 apresenta uma progressão geralmente mais lenta, pois nestes casos, a carga viral é normalmente baixa, e a resposta imune intensa, o que pode explicar a baixa transmissão mãe-feto. Normalmente, estes indivíduos não evoluem para SIDA, contudo, os que evoluem apresentam sintomas idênticos aos indivíduos infetados por HIV-1 (Sharp & Hahn, 2011).

### **c. Ciclo de replicação do HIV**

O ciclo de replicação do vírus pode ser dividido em duas fases: a inicial e a tardia.

A fase inicial começa com a ligação do vírus à superfície celular e termina quando se dá a integração do DNA proviral dentro do genoma do hospedeiro. A fase tardia inicia-se quando começa a transcrição e termina quando se dá a libertação de agentes virais completos (Figura 3).

Nas células CD4+ ativadas, o ciclo dura apenas um ou dois dias e encontra-se associado à apoptose das células infetadas e das células circundantes não infetadas. Por outro lado, células como os macrófagos e as células NK têm a capacidade de replicar o vírus durante várias semanas e armazená-lo dentro da célula. (Kirchhoff, 2013)

Quando o HIV se une a uma célula alvo o processo é iniciado através da interação da glicoproteína gp120 com o receptor celular CD4. Esta união vai provocar uma alteração conformacional na zona env, que vai levar à interação da gp120 com o co-receptor CXCR4 ou CCR5. A interação ocorrida promove mais alterações conformacionais, que desta vez vão permitir que a proteína gp41 insira o seu péptido de fusão hidrofóbico no interior da célula alvo (Kirchhoff, 2013).

Posteriormente, a gp41 forma um feixe helicoidal que une a membrana celular e viral numa só, dando-se a libertação das partículas virais para o interior da célula hospedeira. (Kirchhoff, 2013)

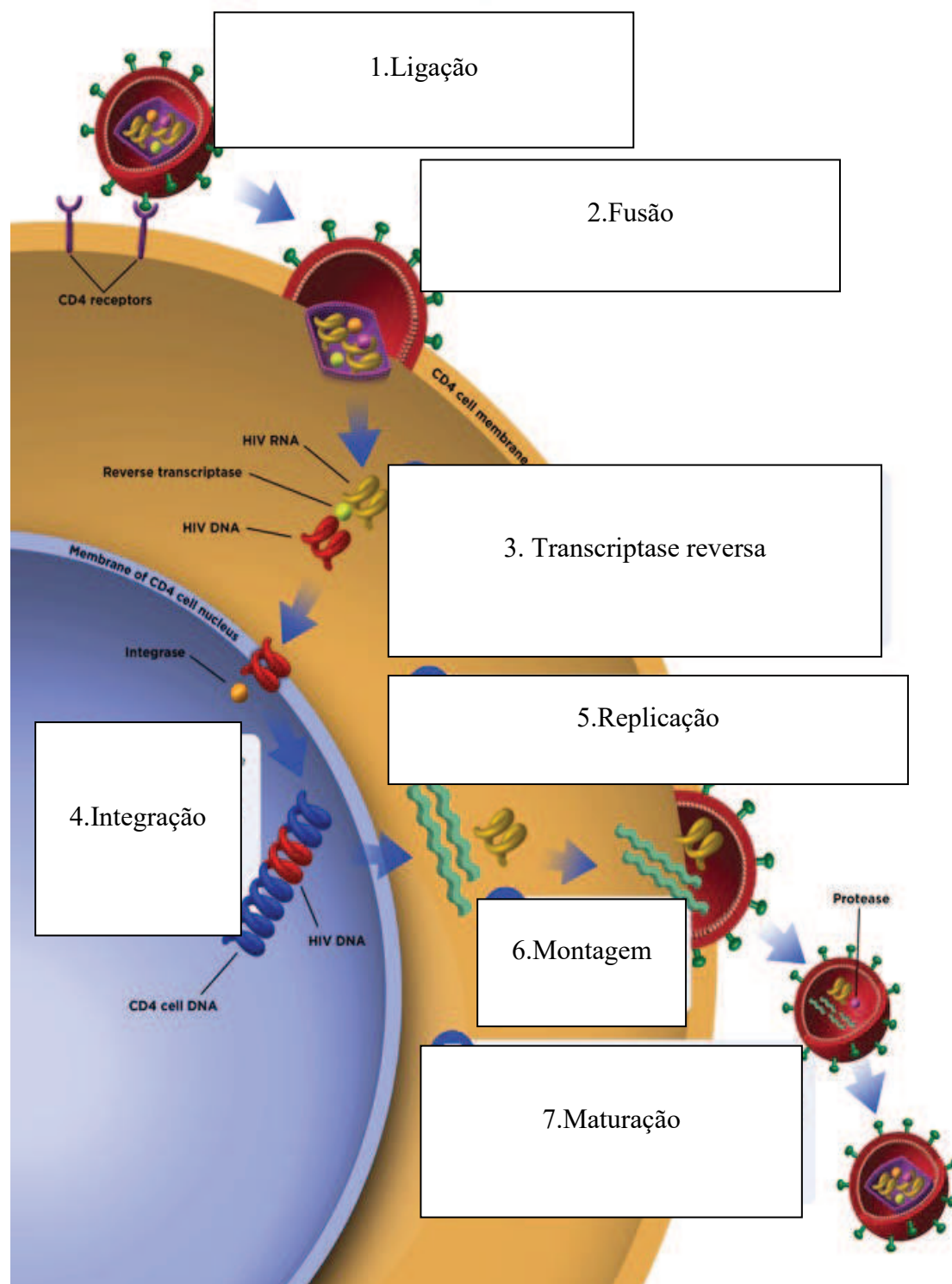
A maior parte dos vírus isolados em fase aguda utilizam o recetor CCR5 para a entrada nas células; o receptor CXCR4 ou ambos são utilizados por isolados presentes em fases mais tardias da infeção (Taveira et al., 2014).

Após esta etapa, o RNA viral vai ser convertido em DNA, contendo regiões LTR em ambas as extremidades, pela ação da enzima transcriptase reversa, em que a extremidade 5' funciona como promotor de transcrição de todo o genoma do HIV, enquanto a extremidade 3' fornece o sinal de poliadenilação do RNA viral nascente. O DNA viral é incorporado no genoma da célula hospedeira pela enzima integrase. (Taveira et al., 2014)

Com a transcrição e tradução dos genes virais, vai dar-se a formação de proteínas do HIV, que são eliminadas da célula entrando em circulação. Estas proteínas, encontram-se numa fase imatura e conseqüentemente não infecciosa, até sofrerem clivagem pela enzima protease e posteriormente se combinarem para formar partículas maduras e infecciosas (Kirchhoff, 2013).

Células que contenham pro-vírus, mas que não produzam proteínas virais, não são reconhecidas pelo sistema imunitário e portanto não são eliminadas, o que constitui um obstáculo para a eliminação do vírus.

Os retrovírus apresentam uma taxa de mutação bastante elevada e a população viral num indivíduo infetado, não é completamente uniforme, o que permite a criação de resistência contra medicamentos antiretrovirais. Para colmatar este problema utilizam-se geralmente combinações de fármacos. (Kirchhoff, 2013)



**Figura 3 - Ciclo de replicação do HIV-1** O HIV liga-se a uma célula alvo através da interação da glicoproteína gp120 com o receptor celular CD4. Esta união vai provocar uma alteração conformacional na zona env, que vai levar à interação da gp120 com o co-receptor CXCR4 ou CCR5. 2.A interação ocorrida promove mais alterações conformacionais, que desta vez vão permitir que a proteína gp41 insira o seu péptido de fusão hidrofóbico no interior da célula alvo. 3. Através da enzima transcriptase reversa, o RNA viral vai ser convertido em DNA viral. 4. O DNA viral é incorporado no genoma da célula hospedeira pela enzima integrase. 5. Replicação através da maquinaria da célula-alvo. 6. Novas proteínas virais vão ser libertadas na forma imatura. 7. Clivagem pela enzima protease das longas cadeias proteicas para posteriormente, as proteínas se combinarem para formar partículas maduras e infecciosas

Adaptada de (AIDSinfo, 2015)

#### **d. Fases clínicas da infecção pelo HIV**

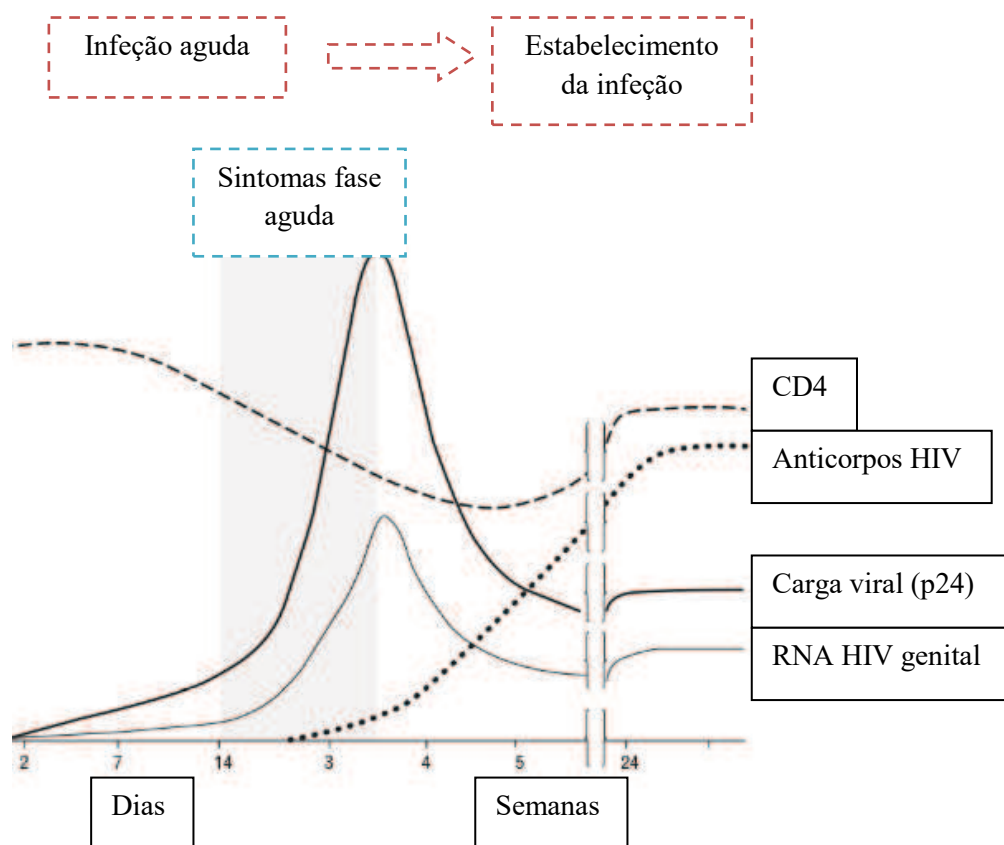
A infecção pode ser dividida em cinco fases: infecção primária, estágio clínico 1, estágio clínico 2, estágio clínico 3 e por último estágio clínico 4. (Taveira et al., 2014)

Na primeira fase, após três a seis semanas da infecção primária, 50 a 70% dos indivíduos desenvolvem a seroconversão. O início dos sintomas dá-se devido a um aumento da viremia plasmática (Figura 4) ; os indivíduos infetados, podem apresentar um quadro clínico semelhante a uma gripe ou a uma mononucleose infecciosa, apresentando sintomas como febre, faringite, cefaleias, linfadenopatia, artralgia, mialgia, astenia e dor retro-orbicular (Noce C. 2006);(Taveira et al., 2014).

De seguida, e depois da seroconversão, o organismo normalmente consegue combater o vírus durante bastantes anos. Geralmente os indivíduos aparentam estar saudáveis e sentem-se bem, contudo os resultados laboratoriais demonstram um sistema imunitário comprometido(Highleyman, 2010). Esta fase assintomática pode chegar a durar até 15 anos. (Ewings et al., 2008)

Sem tratamento, os indivíduos infetados irão eventualmente passar para a fase sintomática (estádio clínico 2 e 3). Como o HIV enfraquece o sistema imunitário, estes pacientes desenvolvem infeções que normalmente conseguiriam combater, as conhecidas infeções oportunistas. (Ewings et al., 2008)

No estágio 4, o paciente apresenta-se com manifestações já mais graves como são exemplos: pneumonia bacteriana grave; tuberculose extrapulmonar; encefalopatia; candidose da traqueia entre outras. (Taveira et al., 2014)



**Figura 4 - Cinética da resposta imunológica durante a infecção pelo HIV-1** Podemos observar a trajetória da contagem de CDA, o aparecimento dos anticorpos assim como dos sintomas e também aumento da carga viral e do RNA genital. Adaptada de (Rosenberg, Pilcher, Busch, & Cohen, 2015)

#### e. Monitorização do paciente HIV positivo

Segundo os princípios orientadores da World Health Organization atualizados em 2016, recomenda-se a realização da contagem de CD4 (dado que são as células mais afetadas pelo vírus) na altura do diagnóstico, com início do tratamento antiretroviral. A contagem é realizada a cada 6 meses durante o tratamento para monitorizar a resposta, com contagens adicionais quando se dá a falha do tratamento. (Rowley, 2014).

Quando o indivíduo se encontra estável com a terapêutica, muitos países optaram por parar de avaliar a contagem de linfócitos T CD4+, avaliando a resposta à ART apenas com as contagens de carga viral, o que veio a promover grandes poupanças monetárias (WHO, 2016).

Outro marcador é a contagem da carga viral, que não é realizada no momento do diagnóstico mas sim 6 meses depois do início do tratamento, 6 meses depois e de 12 em 12 meses após esse momento para verificar se o mesmo está a ser bem sucedido. Uma

carga viral superior a 1000 cópias/ml em duas análises consecutivas com 3 meses de distância entre elas indica falha do tratamento e o indicado será mudar para um de segunda e terceira linha. (Rowley, 2014)

Esta análise, é de extrema importância especialmente em locais onde os recursos são limitados, pois impede que se modifique os tratamentos de primeira linha para tratamentos mais caros de segunda linha, quando não existe necessidade para tal. Se só os níveis de linfócitos T CD4 fossem testados, muitos fármacos seriam alterados (e quando analisados os valores de carga viral, estes são bastante baixos) (Rowley, 2014).

## **2. Antirretrovirais**

Desde o início da terapêutica antiretroviral em 1996, estima-se que esta tenha salvado cerca de 14.4 milhões de pessoas até 2009, o que levou a que a epidemia se tenha estabilizado (Sashindran & Chauhan, 2016). No final de 2015, 17 milhões de pessoas infetadas pelo HIV tinham acesso à terapêutica antirretroviral (Unaid, 2016).

A UNAIDS estabeleceu para 2014 metas em que 90% das pessoas infetadas com HIV fossem diagnosticadas, 90% tivessem acesso à terapêutica e 90% atingissem a supressão viral até ao ano de 2020 (Sashindran & Chauhan, 2016).

O início precoce da terapêutica, mostrou ter benefícios não só para o paciente mas também para a comunidade envolvente pois reduz o risco de transmissão (Sashindran & Chauhan, 2016).

Ao longo dos anos tem sido demonstrado que durante a gestação a terapia antirretroviral tem ajudado a prevenir e a controlar a transmissão vertical do HIV (Ferreira et al., 2004).

Zidovudine, um fármaco inibidor da transcriptase reversa foi o primeiro aprovado no ano de 1987. Porém a monoterapia, apesar de apresentar vantagens como a redução da carga viral e o atraso da progressão da doença, não apresenta uma supressão viral sustentável (Pau & George, 2014).

Posteriormente, nos anos 90, foram aprovados os fármacos inibidores da protease (saquinavir). As diferentes classes de fármacos permitiram a introdução da terapia combinada, que consistia na junção de um fármaco inibidor da protease com dois fármacos inibidores da transcriptase reversa, que rapidamente reduziam o RNA viral, melhoravam a função imune, ajudavam no tratamento de infeções oportunistas tal como o sarcoma de Kaposi e reduziam a mortalidade. (Pau & George, 2014)

A maioria das guidelines atualmente estabelece o tenofovir combinado com outros fármacos, como o tratamento de primeira linha (Sashindran & Chauhan, 2016).

Atualmente, mais de duas dúzias de fármacos estão disponíveis no mercado, essencialmente nos países mais desenvolvidos, e novos regimes de combinações vieram aumentar a eficácia e reduzir a toxicidade (Walker & Hirsch, 2013)

É essencial ter noção de que os antiretrovirais não são capazes de atuar quando o vírus se encontra latente nas células de memória, apenas quando este se encontra em fase de replicação. Na prática, significa que o paciente não pode parar a terapêutica depois de a iniciar (Martin & Siliciano, 2016); (Pau & George, 2014); (Sashindran & Chauhan, 2016). Caso a terapêutica seja interrompida, a carga viral pode voltar a atingir valores idênticos aos obtidos no pré-tratamento após algumas semanas (Sahu, 2015).

A rápida velocidade a que o vírus é replicado gera mutações que podem causar formas de resistência, que é inevitavelmente, uma consequência do uso prolongado de fármacos e que causam bastantes preocupações, pois pode levar à resistência de toda a classe de fármacos. (Ferreira et al., 2004)

Esta resistência pode ocorrer devido a pausas no tratamento que se traduzem em mutações para formas virais resistentes, o que significa que fármacos que tenham sido utilizados em doses insuficientes ou de forma inapropriada não podem voltar a ser usados. Estas mutações causam também dificuldade na descoberta de uma vacina ou cura eficaz (Simonetti & Kearney, 2014). A prevalência da resistência aos fármacos variou entre 4.8% em 2007 e 6.8% em 2010 e cerca de 10% dos pacientes adotam uma terapia de segunda linha ao fim de 5 anos devido a falha do tratamento (Sashindran & Chauhan, 2016).

Após o início da terapêutica antiretroviral, a nível do plasma vão dar-se quatro fases distintas: Na primeira vai dar-se a remoção de cerca de 90% das células infetadas com esperança média de vida de 1 a 2 dias. Estas células, normalmente, são destruídas mesmo sem tratamento diariamente e em massa, causando o défice imune característico destes indivíduos. Posteriormente, na segunda fase, vai dar-se a diminuição de células com meia vida de 2-3 semanas. Na terceira fase, as células afetadas são as com vidas longas (6-44 meses) como são exemplos, os macrófagos e monócitos. Por fim, na quarta e última fase, o declive encontra-se perto de zero, devido as células T CD4+ latentes (Simonetti & Kearney, 2014).

A terapêutica, apresenta inicialmente, um grande declínio de células infetadas, mas depois atinge um estado de balanço entre as células de longa vida infetadas, as células em expansão e as células que se encontram a morrer (Simonetti & Kearney, 2014). Pode assim, atingir-se uma supressão da carga viral bastante significativa em apenas duas semanas de tratamento (Sahu, 2015)

Segundo Ferreira et al, a terapia tem promovido uma diminuição na prevalência de lesões orais nos tecidos moles. Porém, como têm um elevado teor de sacarose aumentam a prevalência de cárie em crianças quando comparadas com outras que não apresentem imunodepressão e toma deste tipo de fármacos (D. C. Ferreira et al., 2004).

#### **a. Classificação**

##### **i. Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleótidos (ITRN)**

Esta foi a primeira classe de fármacos aprovados e continua a ser um dos mais utilizados, especialmente para regimes de combinação (normalmente dois fármacos desta classe, mais um ou dois de outra classe) (Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents, 2016).

Os ITRNs, agem inibindo a síntese de DNA mediada pela transcriptase reversa, a enzima que transcreve RNA viral em DNA. Os análogos de nucleótidos assemelham-se aos ligantes naturais que constroem a cadeia de: análogos purínicos de adenosina (A) e guanidina (G) e os análogos pirimidínicos de timina (T) e citosina (C). Estes medicamentos convertem-se em metabolitos, pois precisam primeiramente de sofrer fosforilação intracelular. Os derivados trifosfatos atuam como um inibidor competitivo ou um substrato alternativo, competindo com os nucleótidos fisiológicos. Pelo fato da transcriptase reversa não conseguir distinguir os ITRNs fosforilados dos nucleotídeos naturais, esta tenta utilizá-los na síntese de DNA viral. Quando um ITRN é incorporado na cadeia de DNA em construção, a incorporação de nucleotídeos posteriores não ocorre, de modo que, a fita de DNA não é produzida. Funcionam assim como terminações da cadeia. (Pau & George, 2014)

Os fármacos desta classe, usados antigamente, apresentavam efeitos adversos de grande relevância, pois tinham efeitos no DNA mitocondrial das células em diferentes tecidos como eram o caso, da medula óssea e do pâncreas (Côté et al., 2002)

Os fármacos mais recentes, são fracos inibidores da polimerase gama no DNA mitocondrial, o que conseqüentemente está relacionado com a diminuição da toxicidade ao nível das mitocôndrias (Côté et al., 2002)

Devido a serem metabolizados por outra via, que não o citocromo P450, têm poucas interações medicamentosas (Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents, 2016)

Em pacientes com insuficiência renal crónica é necessário um ajuste da dose. (Pau & George, 2014)

### Tenofovir

Tenofovir em conjunto com emtricitabine é utilizado também em casos de profilaxia em indivíduos com um elevado risco de contração de HIV e este fármaco é reabsorvido rapidamente por via oral e eliminado através do sistema renal.(Pau & George, 2014)

Tenofovir encontra-se associado à diminuição da densidade mineral óssea, o que pode aumentar o risco de fraturas no paciente. Foram também reportados casos de osteomalácia e hipofosfatémia, que resultam de uma tubulopatia renal interproximal.(Pau & George, 2014)

### ii. Inibidores da Transcriptase Reversa Não-Análogos de Nucleosídeos (ITRNN)

Estes fármacos, diferem dos referidos anteriormente, pois não necessitam de fosforilação intracelular para existir ação farmacológica (Pau & George, 2014) atuando alostéricamente sobre a enzima (Clercq, 2008).

Caracterizam-se por serem inibidores não competitivos da transcriptase reversa, o que resulta em mudanças conformacionais, diminuindo conseqüentemente a acção da enzima (Sluis-cremer, Temiz, & Bahar, 2004).

Devido a serem metabolizados pelo citocromo P450, é essencial bastante cuidado com possíveis interações medicamentosas (Rathbun, 2016)

iii. Inibidores da protease (Figura 5)

Inicialmente os compostos atuavam como análogos não hidrolisáveis dos péptidos, porém apresentavam uma limitada absorção por via oral, uma baixa biodisponibilidade e pouca estabilidade. Tinham também uma estrutura bastante complexa o que resultava num elevado custo. A segunda geração desta classe, já apresenta características muito mais positivas, como uma melhorada biodisponibilidade e custos muito mais sustentáveis (Balint, 2001)

Os inibidores da protease, têm uma ação numa fase mais posterior do ciclo de replicação do HIV através da ligação às proteases do vírus, conduzindo ao bloqueio da atividade proteolítica da enzima, que conseqüentemente impede a formação de novos vírus maduros (Rathbun, 2016).

Os efeitos adversos destes fármacos incluem anomalias metabólicas como dislipidemia, resistência à insulina, hiperglicemia e lipodistrofia (Pau & George, 2014).

São potentes inibidores do citocromo P3A4, sendo que apenas uma pequena dose de ritonavir inibe o metabolismo da maioria dos inibidores de protease resultando num aumento da exposição ao fármaco e na semi-vida do mesmo no plasma, permitindo a toma de doses inferiores com menor frequência. São todos metabolizados pelo citocromo P450. (Pau & George, 2014)

iv. Inibidores da fusão (Figura 5)

Interferem com o processo de fusão através da ligação ao HR1, na glicoproteína gp41 do envelope viral prevenindo que o vírus se possa unir à membrana celular (Patel, Zhang, Nieforth, Salgo, & Buss, 2005)

Enfuvirtide, o fármaco mais conhecido desta classe, apresenta-se unicamente em modo injetável, sendo necessárias duas administrações diárias subcutâneas, o que causa na maioria dos pacientes algum tipo de reação no local da injeção, como por exemplo eritema, dor ou nódulos (Rathbun, 2016).

Foram reportados alguns casos de reações de hipersensibilidade, e alguma dificuldade por parte do paciente em localizar os locais ideais para a injeção, devido à grande perda

de massa gorda associada à doença. Por outro lado, foi também identificada uma relação que ainda não se encontra explicada, entre este medicamento e um aumento da incidência de pneumonia nos ensaios clínicos. Assim, este fármaco é usualmente utilizado apenas em pacientes com muitas resistências a fármacos orais (Pau & George, 2014).

v. Antagonistas CCR5

Esta classe tem como mecanismo de ação a união seletiva do fármaco ao recetor CCR5, localizado na membrana celular das células do hospedeiro, impedindo posteriormente que o vírus se una através do gp20 ao recetor CCR5, resultando apenas quando o vírus é seletivo para este recetor. No caso do HIV usar ambos os recetores (CCR5 e CXCR4) o fármaco não vai ser eficaz. Assim, antes da prescrição desta classe deve ser realizado um teste para descobrirmos o tropismo viral, teste este, que acarreta elevados custos, o que leva a que seja pouco utilizado na prática clínica.(Pau & George, 2014)

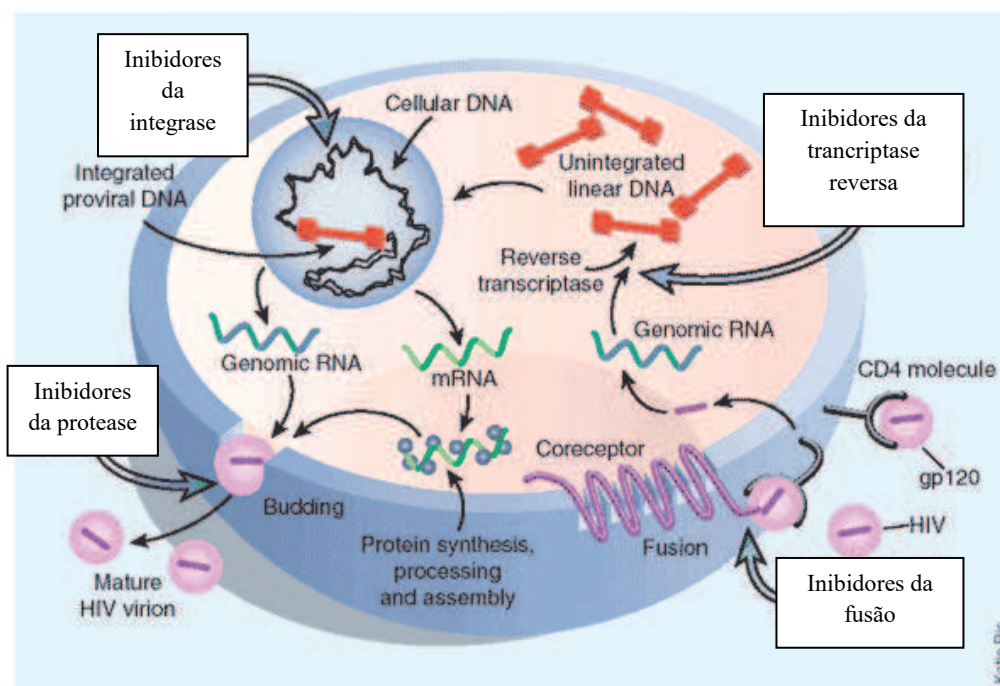
O único fármaco aprovado é o Maraviroc, que pode originar efeitos adversos como: toxicidade hepática; algumas infeções do trato respiratório superior; febre e hipotensão ortostática. (Pau & George, 2014)

vi. Inibidores da integrase ( Figura 5)

Os inibidores da integrase, como o próprio nome indica atuam inibindo esta enzima e consequentemente impedindo a entrada do RNA viral na célula hospedeira, o que ocorre em apenas dois passos e daí se ter tornado mais difícil arranjar uma forma de inibir este processo, ao contrário do que acontece com a inibição da transcriptase reversa que devido aos variados turnovers têm vários pontos onde a inibição é possível (Mccoll & Chen, 2010)

Nos primeiros ensaios clínicos estes fármacos apresentavam uma elevada toxicidade e foram descontinuados, posteriormente conseguiu ultrapassar-se esse problema e actualmente é uma classe bastante potente (Mccoll & Chen, 2010)

O primeiro fármaco desta classe aprovado, foi o Raltegravir que apresenta uma toxicidade muito baixa, alta potência e farmacocinética favorável (Métifiot, Marchand, Maddali, & Pommier, 2010)



**Figura 5 - Locais de ação dos fármacos antiretrovirais;** Os inibidores da transcriptase reversa, agem inibindo a síntese de DNA mediada pela transcriptase reversa, a enzima que transcreve RNA viral em DNA; Os inibidores da integrase, como o próprio nome indica atuam inibindo esta enzima e consequentemente impedindo a entrada do RNA viral na célula hospedeira; Os inibidores da protease, têm uma ação numa fase mais posterior do ciclo de replicação do HIV através da ligação às proteases do vírus, conduzindo ao bloqueio da atividade proteolítica da enzima e por último, os inibidores da fusão interferem com o processo de fusão através da ligação ao HR1, na glicoproteína gp41 do envelope viral prevenindo que o vírus se possa unir à membrana celular

Retirada de: <http://linkinitiative.webs.com/inhibitors%20image.gif>

## **b. Terapia antiretroviral altamente eficaz (HAART)**

A terapia antirretroviral altamente eficaz também denominada terapia antirretroviral combinada, rapidamente se tornou o tratamento standart adotado, devido à redução acentuada dos níveis de virémia em apenas seis meses de tratamento, o que se traduziu numa esperança para a completa irradiação do vírus (Esté & Cihlar, 2010)

Desde a sua introdução, em meados dos anos 90 a HAART demonstrou ter benefícios, como a redução de muitos dos efeitos adversos associados ao HIV, incluindo algumas lesões orais. (Taiwo & Hassan, 2010)

Começou por se utilizar dois fármacos análogos da transcriptase reversa e posteriormente, como forma de simplificar o tratamento, o que resulta numa maior adesão por parte do paciente, em 2006, foi aprovado apenas um comprimido que continha uma combinação de fármacos ( tenofovir+emtracitabine+efavirenz ou seja 2 ITRN+ 1 ITRNN). (Esté & Cihlar, 2010)

Mais tarde, chegou-se á decisão do tratamento utilizado hoje em dia, que consiste em três fármacos, em que dois são ITRN e outro de qualquer de uma das outras classes abordadas em cima (ITRNN , IP, inibidores da integrase) (Esté & Cihlar, 2010 );(Costa, Sarmiento, & Silveira, 2011)

Segundo Nittayananta et al, as combinações utilizadas são: 1 ITRNN+ 2 ITRN ou 1 ou 2 IP+ 2ITRN (o que entra em concordância com os autores referidos anteriormente) ou 3 ITRN (Nittayananta et al., 2010)

Apesar dos efeitos positivos da HAART, pode em contrapartida ocorrer IRIS (Síndrome inflamatória da reconstrução imunológica) que se caracteriza por conduzir infeções que permaneceriam em carácter subclínico, a tornarem-se sintomáticas, o que é causado pela elevada e atípica resposta imune, após a rápida reconstrução devido à HAART (D. Costa et al., 2011). Geralmente a IRIS é limitada no tempo, sendo necessário esperar que a situação imune estabilize. As situações patológicas orais mais associadas a esta síndrome são: sarcoma de Kaposi; candidíase oral; leucoplasia pilosa; verrugas e úlceras orais e hipertrofia glandular (Patton, 2016).

### **c. Directrizes de tratamento**

Atualmente, a terapia tem vindo a ser iniciada cada vez mais cedo, logo após a descoberta da infeção pelo vírus e independente dos valores de CD4 e carga viral. (Cihlar & Fordyce, 2016)

Apesar disso, mulheres grávidas, pacientes com contagens de T CD4+ inferiores a 200 células/mm<sup>3</sup>, infeção aguda, pacientes também portadores do vírus da hepatite B ou C, pacientes com demência ou malignidades associadas ao vírus, necessitam de iniciar o tratamento com a maior urgência possível (Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents, 2016)

Variados estudos demonstram que, quando a terapêutica é iniciada com níveis de CD4 entre 200 e 350 células/mm<sup>3</sup>, os pacientes sobrevivem durante mais tempo, em relação aos que iniciam a terapêutica com valores inferiores a 200 células/mm<sup>3</sup> (Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents, 2016).

Quando iniciada a terapia logo nos 6 meses seguintes à data da infeção, atinge-se normalmente níveis inferiores de activação imune e uma melhor função do sistema imune quando comparado a indivíduos que iniciem a terapia após alguns anos (Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents, 2016).

Le et al em 2013, realizaram um estudo onde foi concluído que iniciando o tratamento durante os primeiros quatro meses após a infeção, se verificava uma recuperação das células T CD4+ (Le et al., 2013).

Segundo as guidelines, o tratamento está também indicado para indivíduos infetados de forma a tentar impedir a sua transmissão, sendo eficazes em cerca de 96% dos casos, no que toca à transmissão por via sexual (Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents, 2016).

Normalmente, como tratamento de primeira linha, utiliza-se pelo menos dois mas o ideal será três fármacos de duas ou mais classes (Tabela 1) (Cihlar & Fordyce, 2016).

Ao contrário de doenças como a diabetes ou a hipertensão, no HIV não existe o conceito de sobre-tratamento uma vez que o vírus não pode ser sobre reprimido, assim sendo, mesmo que dois fármacos sejam necessários para atingir as metas em muitos casos, são utilizados três (Kelly, Nyaku, & Taiwo, 2016).

**Tabela 1** - Tratamento de primeira linha (Fármacos) (Cihlar & Fordyce, 2016) (WHO, 2016)



Caso o tratamento de primeira linha falhe, devido a falta de supressão virológica, efeitos adversos ou interações medicamentosas, deve-se alterar a terapêutica tentando adaptar o máximo possível ao doente e seguindo as guidelines (Cihlar & Fordyce, 2016).

Se a falha tiver ocorrido devido a resistência, idealmente o novo regime deve conter dois ou mais fármacos altamente ativos, após serem realizados testes de resistência e uma atenta história clínica. Pacientes com múltiplas resistências, são os casos mais desafiantes devido a poucas opções terapêuticas (Cihlar & Fordyce, 2016).

### **3. Manifestações orais da infecção por HIV**

As manifestações orais relacionadas com o vírus HIV, ocorrem em 30-80% da população infetada por HIV (Askinyte, Matulionyte, & Rimkevicius, 2015).

Estas lesões, são dos primeiros sinais de infecção e muitas das vezes podem conduzir a um possível diagnóstico, nos casos em que o individuo ainda desconheça a sua situação (Menezes et al., 2015)

Lesões orais, podem indicar progressão da doença em pacientes sem terapêutica, ou ser marcadores de eficácia da HAART. Posteriormente ao diagnóstico, é essencial escolher e administrar o tratamento indicado para cada lesão oral. (Askinyte et al., 2015)

Segundo o estudo conduzido por (Sanadhya et al., 2014) na população indiana, 80,6% dos indivíduos infetados por HIV, apresentou manifestações orais, valores consistentes com estudos realizados na Tailândia (77%) (Kerdpon et al., 2004) e Nigéria (84%)(Adedigba, Ogunbodede, Jeboda, & Naidoo, 2008).

De acordo com o estudo realizado por Nanteza, Tusiime, Kalyango, & Kasangaki, 2014, com pacientes que frequentavam o hospital Hoima Reginal Referral no Uganda (n=346), cerca de 5 em cada 10 individuos apresentavam lesões orais oportunistas devido à imunossupressão causada pelo HIV, como por exemplo candidíase oral, hiperpigmentação melanótica, leucoplasia pilosa e sarcoma de Kaposi.

Segundo a EC- Clearinghouse e a WHO em 1993, as lesões relacionadas foram divididas em três grandes grupos: Lesões fortemente associadas ao HIV; Lesões menos comuns associadas ao HIV e Lesões observadas no HIV (Tabela 2), e esta classificação continua a ser utilizada nos dias de hoje (Askinyte et al., 2015)

**Tabela 2- Classificação das manifestações orais no doente com infeção por HIV** Adaptada de: (Askinyte et al., 2015) (Vaseliu et al., 2010)

<p><b>Lesões fortemente associadas ao doente com HIV</b></p>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Candidíase (eritematosa e pseudomenbranosa);</li><li>• Leucoplasia pilosa causada pela reactivação do vírus Epstein-Barr;</li><li>• Sarcoma de Kaposi;</li><li>• Linfoma nao hodgkin's;</li><li>• Doença periodontal- eritema gengival linear; gengivite e periodontite ulcerativa necrosante.</li></ul>
<p><b>Lesões menos comuns associadas ao doente com HIV</b></p>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Infeções bacterianas (mycobacterium avium-intracellulare e mycobacterium tuberculosis);</li><li>• Hiperpigmentação melanótica;</li><li>• Estomatite ulcerativa necrosante;</li><li>• Doenças das glândulas salivares;</li><li>• Infeções virais (herpes simplex; vírus do papiloma humano; verruca vulgaris- varicela zoster; ).</li></ul>
<p><b>Lesões observadas no doente com HIV</b></p>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Infeções bacterianas (<i>Actinomyces israeli</i>; <i>E-coli</i>; <i>Klebsiella pneumoniae</i>);</li><li>• Distúrbios neurológicos (nevralgia do trigémio; paralisia facial);</li><li>• Outras infeções fúngicas (<i>Aspergillus flavus</i>; <i>Cryptococcus neoformans</i>)</li><li>• Estomatite aftuosa;</li><li>• Infeções virais (cytomegalovirus- úlceras crónicas).</li></ul>

As percentagens das doenças encontradas em vários estudos mundiais encontram-se na tabela 4 .

#### **a. CANDIDÍASE ORAL (Tabela 4)**

A candidíase, é a doença mais comum associada ao HIV, estando presente em cerca de 90% dos pacientes antes da iniciação da terapêutica antiretroviral, pois está fortemente associada a contagens baixas de linfócitos T CD4+. (Askinyte et al., 2015) (Hamza et al., 2006)

A candidíase oral, é a única lesão intimamente relacionada com contagens de T CD4+ inferiores a 350 células/mm. (Nanteza et al., 2014) e geralmente é causada pela *Candida albicans* mas pode ser causada por outras espécies de *Candida*, nomeadamente *C.krusei*, *C. glabrata* (Figura 7), *C. dublinensis*. (Regezi, Sciubba, & Jordan, 2016)

Apresenta-se em três formas (Tabela 3): candidíase eritematosa, pseudomembranosa e queilite angular (Askinyte et al., 2015)(Vaseliu et al., 2010).

**Tabela 3 - Tipos de Candidíase oral** (Askinyte et al., 2015) e (Vaseliu et al., 2010)

Candidíase eritematosa	Candidíase pseudomembranosa(Figura 6)	Queilite angular(Figura 6)
Vermelha; atrófica; plana localizada na superfície dorsal da língua e no palato.	Placas cremosas de cor branca, situadas na língua, palato, mucosa oral ou orofarínge; Passíveis de remoção revelando a base eritematosa.	Lesão eritematosa, fissurada ou erosão da comissura labial.
Sintomática; Queixas de boca ardente.	Assintomática.	Sintomática.
Mais prevalente em pacientes portadores de HIV que na população em geral.		

Num estudo realizado em 15 crianças, entre os 2 e os 12 anos de idade, com HIV ao longo de um ano no Brasil, observou-se que a candidíase é a lesão mais comum e estava associada ao mais severo estágio de imunodeficiência. (Ferreira et al., 2004)

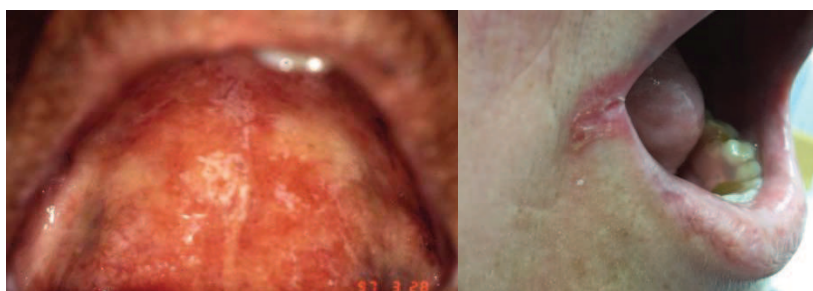
O tempo médio de sobrevivência desde o diagnóstico clínico até à morte, é 3.4 anos em crianças infetadas com HIV-1 (Vaseliu et al., 2010).

Um estudo realizado na população indiana, indica que 26,3% apresenta candidíase oral, dos quais 18,1% era do tipo pseudomembranoso, que costuma ser a doença mais predominante apesar de neste estudo ser inferior à prevalência de leucoplasia pilosa com 24,6% de pacientes (Sanadhya et al., 2014). Neste mesmo estudo, conclui-se, que pacientes que apresentam candidíase, têm cerca de 2.3 vezes maior probabilidade de ter tuberculose, o que é um valor bastante relevante (Sanadhya et al., 2014). Com dados

semelhantes a (Nittayananta et al., 2002) que demonstrou que pacientes com candidíase apresentam 2.5 a 2.8 de maior probabilidade de ter tuberculose.

Já, num estudo que avaliou 300 pacientes (maiores de 18 anos) com HIV, em Belém (Brasil), 96 (32%) indivíduos tinham candidíase (Menezes et al., 2015).

O tratamento da candidíase é realizado com antifúngicos tópicos como Nistatina em pomada ou gel durante 10-14 dias e sistêmicos como cetoconazol 200-400 mg ou fluconazol 50-100 mg (Vaseliu et al., 2010).



**Figura 6 - Candidíase pseudomembranosa** onde podemos visualizar placas de cor branca na língua, passíveis de remoção revelando a base eritematosa, à esquerda (Reznik, 2006); e **queilite angular**, apresentada como uma lesão fissurada na comissura labial, à direita (Figura cedida pelo Prof. Carlos Zagalo observada no IPO).



**Figura 7 - Candidíase oral** devido a resistência ao fluconazol por *Candida glabrata* (Reznik, 2006)

#### **b. LEUCOPLASIA PILOSA (Figura 8) (Tabela 4)**

É um indicador fiel de baixa contagem de linfócitos T CD4+, tal como a candidíase oral. Apresenta-se como uma hiperplasia epitelial benigna localizada nos bordos laterais da língua, sendo mais frequente no sexo masculino (Askinyte et al., 2015). É causada pelo vírus de Epstein-Barr após reativação. (Regezi et al., 2016)(Agustina, Wardhany, Wimardhani, Krisnihoni, & Iamaroon, 2016)

Como características clínicas, é uma lesão branca, ondulada que não é removível à raspagem (Regezi et al., 2016) (Reznik, 2006). Pode ser bilateral ou unilateral (Askinyte et al., 2015) (Agustina et al., 2016)

Sanadhya et al., em 2014 concluiu que pacientes que combinavam HIV com leucoplasia pilosa tinham 1,6 vezes maior probabilidade de ter pneumonia *pneumocystis carinii* (actualmente *pneumocystis jirovecii*).

Geralmente, a leucoplasia pilosa não requer tratamento, mas em casos severos podem ser tomados antivirais como o aciclovir 800mg por 14 dias (Vaseliu et al., 2010).



**Figura 8** - Leucoplasia pilosa- Lesão branca, ondulada e não removível à raspagem no bordo lateral da língua (Reznik, 2006).

### c. LINFOMA NÃO-HODGKIN

Esta lesão é 60% mais comum em pacientes infetados por HIV em comparação com a população em geral, devido à baixa contagem de linfócitos T (Askinyte et al., 2015), normalmente inferiores a 100 células/mm (Bajpai & Pazare, 2010), sendo que 25% dos linfomas NH extranodais se encontram na cavidade oral. (Askinyte et al., 2015)

O linfoma NK pode ser classificado como indolente (ou de crescimento lento) ou agressivo (ou de crescimento rápido), em que a probabilidade de cura é maior neste último (Regezi et al., 2016). É mais predominante no sexo masculino e na raça caucasiana (Silva, 2003)

Em termos clínicos, apresenta-se como uma massa ou uma ulceração que normalmente afeta a zona da gengiva, palato e mucosa alveolar, requerendo um diagnóstico através de uma biopsia e análise histológica da amostra (Bajpai & Pazare, 2010).

O tratamento passa por quimioterapia, porém a resposta não é muito elevada (Castellarin, Pozzato, Tirelli, Lenarda, & Biasotto, 2010)



**Figura 9 - Linfoma não-Hodgkin.** Massa extranodal na zona do palato

Adaptada de (Castellarin et al., 2010)

#### **d. SARCOMA DE KAPOSÍ (Tabela 4)**

É a doença maligna mais fortemente associada ao HIV, estando relacionada com o herpes vírus humano-8 que leva as células endoteliais a proliferarem (Johnson, 2010). É mais comum no sexo masculino (Bajpai & Pazare, 2010).

As lesões associadas ao SK, geralmente ocorrem no palato ou na gengiva. Em termos clínicos, observamos lesões de cor púrpura, vermelhas-acastanhadas ou amarelas-acastanhadas, que podem atingir um tamanho considerável, podendo ser múltiplas quando o indivíduo se encontra num estado avançado de SIDA (Askinyte et al., 2015). As lesões de maior tamanho apresentam riscos de complicações como: hemorragia, infecção secundária, destruição de osso alveolar, gerando sérios problemas estéticos e funcionais essencialmente a nível da mastigação (Johnson, 2010).

Na revisão bibliográfica realizada por (Sharma et al., 2015), verificou-se que não existem casos documentados de sarcoma de Kaposi no continente asiático, sendo que a prevalência desta doença é essencialmente no continente Africano e nos países desenvolvidos.

O tratamento passa pelo regime HAART referido anteriormente, e em estados mais avançados por quimioterapia (Johnson, 2010).



**Figura 10 - Sarcoma de kaposi** – Lesões de cor púrpura na zona do palato, à esquerda e na zona do lábio inferior, à direita (Reznik, 2006)

#### e. DOENÇAS PERIODONTAIS NO DOENTE INFECTADO PELO HIV (Tabela 4)

A doença periodontal é promovida por mudanças na flora usual da cavidade oral, com um aumento da proliferação das bactérias Gram-negativas anaeróbias na zona subgingival, causada por uma redução da capacidade salivar em controlar os microorganismos causadores de placa, que por sua vez gera uma redução do normal desenvolvimento da gengiva e culminando em doença periodontal. A doença periodontal preexistente é exacerbada pelo HIV quando as contagens de linfócitos T CD4+ se encontram inferiores a 200 células/mm. (Menezes et al., 2015).

Sem tratamento, a doença periodontal pode tornar-se perigosa e pôr em causa a vida do paciente, pois pode progredir para infeções como angina de Ludwig's ou noma (cancro oral) (Vaseliu et al., 2010).

As formas mais comuns associadas ao HIV são:

##### i. Eritema gengival linear (Figura 11)

Apresenta-se clinicamente como uma banda de cor vermelha, ao longo da margem gengival, mais frequentemente na zona dos incisivos, acompanhada de sangramento e desconforto. Esta lesão está relacionada com a invasão do tecido gengival pela *Candida*

*albicans* (Johnson, 2010). É essencial melhorar a higiene oral, devendo ser realizados bochechos com clorhexidina 0,12%, de 12h em 12h (Vaseliu et al., 2010). Devem também, ser utilizados antifúngicos iguais aos usados na candidíase oral (Johnson, 2010) (Askinyte et al., 2015).

Normalmente esta doença é encontrada em pacientes imunocomprometidos com contagens de linfócitos T CD4+ inferiores a 200 células/mm (Askinyte et al., 2015).



**Figura 11 - Eritema gengival linear** – Caracteriza-se por uma banda de cor vermelha ao longo da margem gengival na zona dos incisivos inferiores (Reznik, 2006)

ii. Doença ulcerativa necrosante

Constituem um grupo de doenças com uma prevalência mundial bastante reduzida, mas que incluem as formas de maior gravidade da doença periodontal (Michel, Soledade, Azoubel, & Azoubel, 2012)

Esta doença é normalmente acompanhada de febre, mal-estar, halitose e linfadenopatia (Michel et al., 2012). As bactérias normalmente associadas à DUN são, *Treponema spp*, *Selenomonas spp*, *Prevotella intermedia*, *Porphyromona gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Kina, Silva, Suzuki, & Kina, 2014).

Encontra-se mais frequentemente em pacientes imunocomprometidos, especialmente se estes tiverem carências nutricionais, problemas motivacionais e psicológicos, hábitos tabágicos ou ainda se forem consumidores de estupefacientes (Askinyte et al., 2015).

Divide-se em gengivite ulcerativa necrosante e periodontite ulcerativa necrosante (Vaseliu et al., 2010) :

### 1) Gengivite ulcerativa necrosante (GUN) (Figura 12)

Doença de progressão rápida onde encontramos uma inflamação aguda da gengiva, com destruição dos tecidos moles (Askinyte et al., 2015)

Normalmente as lesões ulceradas estão cobertas por uma pseudomembrana, por sua vez, formada por fibrina, tecido necrótico, células inflamatórias e bactérias que, ao serem removidas, resultarão em sangramento e exposição de tecido conjuntivo (Kina et al., 2014).

Clinicamente temos, presença de sangramento espontâneo ou provocado por estímulos suaves, salivação em excesso, sabor metálico, odor fétido, mal estar e dor intensa (Kina et al., 2014)

Está demonstrado uma relação entre a GUN e o stress emocional, sendo que esta doença aumenta em situações de grande stress (Cordeiro, 2004)

O tratamento passa por, irrigação com iodopovidona a 10% e bochechos de clorhexidina a 0,12% (Vaseliu et al., 2010), em casos mais graves pode ser administrado metrodinazol 250 a 500 mg, de 8h em 8h, durante 7 dias (Michel et al., 2012)

### 2) Periodontite ulcerativa necrosante (PUN) (Figura 12)

A PUN é uma doença periodontal com etiologia multifatorial que depende da ação das bactérias (Kina et al., 2014).

A diminuição de células CD4+ está relacionada com a incidência e a severidade da PUN, evidenciando-se uma relação direta com o estado imunológico do indivíduo e fatores predisponentes de risco, observando-se que a doença é mais prevalente em pacientes com contagens de linfócitos T CD4+ inferiores a 200 células/mm (Michel et al., 2012).

Clinicamente podemos encontrar, sangramento, dor aguda, papilas gengivais ulceradas, rápida e extensa necrose dos tecidos moles e avançada perda de inserção periodontal (recessões gengivais) que pode levar a exposição óssea, crateras ósseas e sequestros (Askinyte et al., 2015).

As recessões gengivais são consequências que causam sensibilidade dentária e alterações estéticas frequentes no caso da PUN. Nestes casos, as cirurgias mucogengivais que promovam o recobrimento radicular podem ser aplicadas, se assim o caso permitir (Kina et al., 2014).

O tratamento é o mesmo que o realizado para a GUN, sendo essencial a remoção dos fatores locais causadores da doença (placa bacteriana e cálculo) (Vaseliu et al., 2010). A doença pode ser controlada com a colaboração do paciente, no que toca à higiene oral (Michel et al., 2012)



**Figura 12 – Gengivite ulcerativa necrosante**, em que clinicamente podemos observar sangramento, mal estar e dor intensa, acompanhado de odor fétido e gosto metálico (à esquerda)(Johnson, 2010); **Periodontite ulcerativa necrosante**, caracterizada por sangramento, dor aguda, papilas ulceradas e necrose dos tecidos moles com perda de inserção periodontal (à direita) (Reznik, 2006)

#### **f. HIPERPIGMENTAÇÃO MELANÓTICA (Tabela 4)**

Doença encontrada em pacientes com um histórico longo de infecção por HIV, devido ao aumento da libertação da hormona estimuladora de melanócitos  $\alpha$ , causada por: desregulação das citocinas; uso de fármacos estimuladores de melanócitos; antiretrovirais; antifúngicos e doença de Addison (Askinyte et al., 2015).

Segundo Nanteza, Tusiime, Kalyango, & Kasangaki, 2014, esta foi a segunda lesão mais encontrada no estudo realizado, pelos autores referidos anteriormente, no Uganda(n=346), apesar de ser classificada como lesão menos comum associada ao HIV pela WHO.

(Nittayananta et al., 2010) estabeleceu a hiperpigmentação como a lesão oral mais encontrada no seu estudo, e apresenta-a como um efeito adverso da HAART. A alta prevalência desta lesão segundo Bravo IM et al em 2006 in (Hamza et al., 2006), deve-se ao aumento da produção da melanina com libertação da hormona estimulante da mesma, em resultado ao uso sistémico de cetoconazol e zidovudine.

#### **g. DOENÇA DAS GLÂNDULAS SALIVARES**

Normalmente, a infeção por HIV está associada a um aumento das glândulas salivares devido a múltiplos quistos ou à proliferação de epitélio glandular e diminuição do fluxo de saliva, que leva a queixas de xerostomia por parte do paciente. É mais comum estar associada à glândula parótida. No entanto, apesar de menos usual, pode também ocorrer na glândula submandibular, identificando-se como sendo uni ou bilateral. (Ebrahim, Singh, & Ramklass, 2014).

Encontra-se, muitas vezes, como resultado do IRIS após o início da HAART que causa uma recaída paradoxal de infeções oportunistas, devido a uma resposta inflamatória atípica e exacerbada (Patton, 2016).

O tratamento, só é realizado em casos severos com anti-inflamatórios não esteroides, antibióticos e analgésicos (Vaseliu et al., 2010)

#### **h. XEROSTOMIA ( por consequência da doença das glândulas salivares)**

Cerca de 30 a 40% dos pacientes infetados pelo vírus HIV, sofrem de xerostomia, ou seja sensação de boca seca, que pode ser causada pela terapêutica antiretroviral ou pela proliferação de linfócitos T CD8+ nas glândulas salivares major. As alterações geradas na qualidade e quantidade da saliva apresentam consequências como, um risco acrescido de cárie dentária (Figura 13) e doença periodontal. (Reznik, 2006)

(Nittayananta, Chanowanna, Pruphetkaew, & Nauntofte, 2013), comparou a prevalência de xerostomia em 81 indivíduos com infeção por HIV e 92 não infetados na Tailândia e concluiu que a prevalência era significativamente maior no grupo HIV-positivo.



**Figura 13** - Cáries cervicais associadas à xerostomia (Reznik, 2006).

### **i. HERPES SIMPLEX**

A presença de herpes simplex tipo 1 varia entre 10 a 35% nos indivíduos infetados pelo HIV (Vaseliu et al., 2010). Porém, 90% da população mundial tem herpes simplex tipo 1 ou 2 (Arvin et al., 2007)

Lesões frequentes de herpes simplex são comuns em pacientes imunocomprometidos, devido ao HIV o que origina uma reactivação do vírus e causa um maior número de recorrências (Arvin et al., 2007).

Clinicamente, as úlceras podem persistir por cerca de um mês. Estas, são normalmente acompanhadas de febre, mal-estar (Arvin et al., 2007) e linfadenopatia cervical. A permanência na cavidade oral, gera redução da ingestão de alimentos com consequente perda de peso, o que vai prejudicar ainda mais toda a condição do indivíduo. (Askinyte et al., 2015)

As lesões, caracterizam-se por ter uma aparência vesiculosa e encontram-se localizadas na mucosa queratinizada (palato duro, gengiva) ou nos bordos dos lábios (Vaseliu et al., 2010)

Contacto físico com um indivíduo com a doença ativa, é normalmente, o meio de inoculação da doença, que pode ter um período de incubação até 2 semanas (Regezi et al., 2016)

A terapêutica passa por antivirais sistêmicos como o aciclovir 800mg, durante 10 dias (Vaseliu et al., 2010).

#### **j. PAPILOMA VÍRUS HUMANO (Figura 14)**

Em alguns indivíduos com HIV, o papiloma vírus manifesta-se, causando hiperplasia de tecido conjuntivo e epitelial focal, formando verrugas orais que estão normalmente localizadas no palato, mucosa oral ou comissura labial. Os tipos mais comuns encontrados na cavidade oral são, o 2,6,11,13,16 e 32. As verrugas são normalmente extensas e progressivas e recidivam após remoção podendo causar desconforto e problemas estéticos. (Askinyte et al., 2015)

Têm uma aparência de couve-flor, espinhos ou elevadas com uma superfície lisa (Vaseliu et al., 2010).

O HPV tem sido isolado de forma mais notória na cavidade oral de pacientes com HIV, quando comparados com pacientes HIV negativos (Sharma et al., 2015)

O tratamento é realizado com Cimetidina 600mg, de 8h em 8h sistemicamente, e pode também ser realizada cirurgia ou excisão das verrugas com laser (Vaseliu et al., 2010).



**Figura 14 - Verrugas orais associadas ao HPV – hiperplasia de tecido conjuntivo e epitelial focal, formando verrugas orais com aparência de couve-flor e superfície lisa na mucosa oral (Reznik, 2006).**

**Tabela 4** - Percentagens das diferentes lesões orais encontradas em diferentes estudos em pacientes infectados por HIV

(Ceballos-salobreña et al., 2000) <b>N=154</b>	Espanha	<b>Sob terapêutica antiretroviral (ART)-100%</b> Candidíase oral-34.4% Leucoplasia pilosa- 26.6% Xerostomia- 15.5% Melanoma- 10.3% Hipertrofia da parótida- 5.1% Herpes-1.9% NUG-0.6%
(Gasparin et al., 2009) <b>N=306</b>	Rio grande do sul (Brasil)	<b>ART-66.7%</b> Candidíase oral-59.1% Queilite angular-10.7% Leucoplasia pilosa- 25.2% Herpes-5.7% Úlceras- 5% Sarcoma de kaposi- 0%
(Nittayananta et al., 2010) <b>N=186 (heterossexuais) + 82( consumidores de drogas intravenosas)</b> <b>Total=268</b>	Tailândia	<b>ART- 9%+0%</b> Candidíase oral- 44%+28% Leucoplasia pilosa- 33%+10% Eritema gengival linear- 11%+7%
(Sen, Mandal, Bhattacharya, Halder, & Bhaumik, 2010) <b>N=94</b>	India	<b>ART- 100%</b> Candidíase oral- 11% Queilite angular- 0.6% Leucoplasia pilosa-2.8% Hiperpigmentação melanótica- 1.2% Úlceras- 4% Herpes simplex- 3.1%

---

 Periodontite- 17.3%

(Taiwo & Hassan, 2010) N=142	Nigéria	Candidíase oral-22.4% Candidíase pseudomembranosa-6.3% Queilite angular- 5.8% Candidíase eritematosa-10.6% Leucoplasia pilosa-9.9% Hiperpigmentação melanótica-18.3% Herpes simplex- 0.7% Úlceras- 3.5% Sarcoma de Kaposi- 3.5% Xerostomia- 4.2% Aumento das glândulas salivares-4.2%
(Khatibi, Moshari, Jahromi, & Irão Ramezankhani, 2011) N=200	Irão	<b>ART- 68%</b> Candidíase oral-22% Candidíase pseudomembranosa-16.5% Leucoplasia pilosa-3% Hiperpigmentação melanótica-5.5% GUN-4% PUN-1.5%
(Annapurna, Prince, Sivaraj, & India Ali, 2012) N=50	India	<b>ART-30%</b> Candidíase oral- 36% Queilite angular-18% Leucoplasia pilosa- 2% Hiperpigmentação melanótica-28%

		<p>Herpes simplex-4%</p> <p>Cancro oral-2%</p> <p>Úlceras- 6%</p>
(Eweka, Agbelusi, & Odukoya, Lagos, Nigéria 2012)		<p>Candidíase oral- 47.7%</p> <p>Leucoplasia pilosa- 21.6%</p> <p>Hiperpigmentação melanótica- 10.8%</p> <p>Eritema gengival linear- 9.3%</p> <p>PUN- 1.5%</p> <p>Cancro oral-1.5%</p> <p>Herpes simplex-1.5%</p> <p>Úlceras- 3.1%</p>
(Meless et al., 2014)	África (Oeste)	<p><b>ART-100%</b></p> <p>Candidíase oral- 4.8%</p> <p>Candidíase eritematosa-1.9%</p> <p>Candidíase pseudomenbranosa- 2.4%</p> <p>Quelite angular-1.4%</p> <p>Herpes simplex- 3%</p> <p>Úlceras- 1%</p> <p>Verrugas- 0.5%</p> <p>GUN/PUN/Estomatite- 1.7%</p>
(Silva et al., 2015)	São Paulo (Brasil)	<p><b>ART-92%</b></p> <p>Candidíase oral- 9.3%</p> <p>Candidíase eritematosa-5.1%</p> <p>Candidíase pseudomembranosa- 4.1%</p> <p>Queilite angular-3%</p> <p>Leucoplasia pilosa- 3%</p> <p>Herpes zoster-1%</p> <p>Herpes simplex- 3%</p> <p>Cancro oral-3%</p> <p>Ulceras- 3%</p>

(Sharma et al., 2015)	Ásia – revisão sistemática incluindo vários estudos em diversos países deste continente	Candidíase oral- 37.7% Leucoplasia pilosa- 10.1% Hiperpigmentação melanótica- 22.8% Cancro oral- 4% e 2% Doença periodontal- GUN- 7.6% e PUN – 4.2% Doenças das glândulas salivares- 1% Úlceras- 4.1%
-----------------------	---	---

#### **4. Influência da terapêutica antiretroviral nas manifestações orais do HIV**

##### **a. Vantagens da HAART nas lesões orais**

Segundo (Nittayananta et al., 2010) após o início da HAART, observa-se uma redução significativa das lesões orais relacionadas com o vírus entre 10% e 50%, o que é consistente com os estudos realizados também por (Sharma et al., 2015), em que houve uma diminuição das manifestações orais do HIV em 50%, quando os pacientes tomavam antiretrovirais.

Segundo o estudo realizado pelos seguintes autores (Kreuger et al., 2007), foi também demonstrado uma diminuição das lesões orais em pacientes em tratamento, quando comparados com pacientes não tratados, sendo que, a perda de efetividade da terapêutica pode levar novamente ao aparecimento de lesões.

No estudo realizado por (Eweka et al., 2012) um total de 84.2% das lesões orais diagnosticadas inicialmente desapareceram com o início da HAART.

##### **i. Candidíase oral (CO)**

Pacientes após o início da HAART, apresentaram uma redução de 20,3% para 16,7% na prevalência de candidíase oral (Moreira, Pereira, & García-zapata, 2011).

(Nittayananta et al., 2010) observou valores de apenas 2% desta lesão em indivíduos que estavam a realizar HAART. Este autor não verificou diferenças significativas entre classes de antiretrovirais e diferentes percentagens de candidíase oral, assim como (Patton et al., 2000). Porém, (Cassone et al., 2002) verificou que pacientes que na sua terapêutica se encontravam incluídos IP apresentavam percentagens mais baixas de CO, comparando com pacientes que a terapêutica consistia em ITRNN em junção com ITRN. Estas diferenças foram justificadas por (Munro & Hube, 2002) devido às semelhanças encontradas nas proteases da *candida* e do HIV, sendo que ambas são inibidas pelos IP.

Também (Kreuger et al., 2007) demonstrou uma diminuição na prevalência de candidíase oral, assim como (Hamza et al., 2006) e (Taiwo & Hassan, 2010) que verificaram que todos os casos de candidíase oral desapareciam após três meses de terapêutica.

Também (Eweka et al., 2012) obteve resultados idênticos com 100% das lesões curadas.

Em 1993-94, foi reportado uma prevalência de 65.7% desta lesão, sendo que, posteriormente no estudo realizado pelo mesmo autor em 2000, este obteve valores de 34.4%. A variável entre os dois estudos foi a HAART que foi introduzida em 1997 (Ceballos-salobreña et al., 2000).

## ii. Doença periodontal

(Nittayananta et al., 2010), demonstrou que indivíduos após HAART, tinham menos probabilidade de ter bolsas periodontais, que indivíduos que não realizavam medicação, pois a destruição periodontal está associada a grandes valores de carga viral.

## iii. Leucoplasia Pilosa

No estudo de (Taiwo & Hassan, 2010), deu-se uma mudança significativa neste tipo de lesões, com diminuição gradual do tamanho ao longo dos cinco meses de tratamento, sendo que, em alguns casos chegaram mesmo a desaparecer. Este tipo de lesão, apresentou uma resposta mais lenta ao tratamento quando comparada com a candidíase.

Também (Hamza et al., 2006), verificou uma diminuição da percentagem desta lesão após terapêutica.

Já (Eweka et al., 2012), obteve resultados mais satisfatórios, em que 100% das lesões deste tipo desapareceram.

(Patton, 2016) diz que nenhuma outra estratégia farmacológica para além da HAART, se mostrou eficaz na prevenção do aparecimento desta lesão.

iv. Sarcoma de kaposi

Segundo Ikumi G., Akira Y, Kiyoshi S, Shinichi O em 2010 in (Taiwo & Hassan, 2010) reportou a resolução de um caso de sarcoma de kaposi em apenas quatro meses de HAART.

Existem também estudos, onde se deu a regressão da lesão quando o tratamento é efetuado com inibidores da protease (Ceballos-salobreña et al., 2000).

(Patton, 2016), diz ser essencial a terapêutica antiretroviral para evitar o aparecimento de novas lesões e impedir a progressão das existentes.

v. Hiperpigmentação

Em relação a este ponto, vários autores apresentam resultados pouco coerentes. Segundo alguns autores, como é o caso de (Eweka et al., 2012) afirma que este tipo de lesão desapareceu em 66.7% dos casos e regrediu em 15.8%, resultados estes, que entram em conflito com autores que referem que esta lesão é um dos efeitos adversos da terapêutica.

Nenhum dos indivíduos no estudo realizado por (Ceballos-salobreña et al., 2000) apresentava no momento da observação, sarcoma de kaposi, herpes zoster, úlceras associadas a cytomagalovirus. O autor, explica a ausência destas lesões, com a possibilidade de alguns fármacos utilizados na HAART poderem agir diretamente como antiviral (Ceballos-salobreña et al., 2000).

**b. Efeitos adversos orais da HAART**

Apesar da prevalência de lesões como a candidíase, leucoplasia pilosa e sarcoma de kaposi, estar provada que é inferior em pacientes a receber HAART, outras lesões como

**verrugas orais** e **doenças das glândulas salivares**, é mais prevalente nesta população como parte da reconstituição imune após o início da terapia. (Askinyte et al., 2015) (Hamza et al., 2006)

Por vezes pode desenvolver-se **DUN** como sintoma da reconstituição imunitária, após o início da terapêutica antirretroviral altamente eficaz (Askinyte et al., 2015).

Em concordância com o autor referido anteriormente, (Ceballos-salobreña et al., 2000), no seu estudo obteve uma prevalência de 0.6% de NUG, que sugeriu ter sido causado pela HAART. Contudo, são necessários mais estudos para estabelecer se existe ou não relação.

É verificado um aumento de **verrugas** associadas ao **papiloma vírus humano** após o início da terapêutica antirretroviral altamente eficaz, sendo que o mecanismo ainda não está bem claro e permanece pouco estudado, se a terapêutica de longa duração leva ou não, a um aumento das lesões malignas associadas as HPV. (Askinyte et al., 2015) (Nittayananta et al., 2010). (Greenspan, Canchola, Macphail, Cheikh, & Greenspan, 2001) verificaram, que a percentagem de verrugas orais em pacientes não medicados era de apenas 5%, sendo que em pacientes em HAART aumentava para 25%. Já (Sharma et al., 2015) diz que ao aumento das verrugas orais associadas ao HIV se deve ao IRIS assim como (Patton, 2016).

A experiência de **cárie** em crianças imunodeprimidas pelo vírus HIV é significativamente superior, quando comparada com a restante população pediátrica, através da análise do índice CPO, o que é explicado pelo elevado teor de sacarose dos antiretrovirais, já referido anteriormente, aliado a uma baixa higiene oral e diminuição do fluxo salivar também induzido pelos fármacos.(Ferreira et al., 2004)(Meless et al., 2014) e por esta razão, devem ser conduzidos estudos comparando o **fluxo salivar** de pacientes antes do início da HAART e após 6 meses de terapia (Sharma et al., 2015).

Um maior risco de cárie em pacientes que realizam HAART durante um longo período de tempo, foi também encontrada nos estudos realizados por (Nittayananta et al., 2010), porém, outros autores encontraram resultados contraditórios. (Bretz et al., 2000)

Devido à reorganização do sistema imune, observou-se sintomas como **xerostomia**, aumento do volume das glândulas salivares, sintomas estes documentados por (Nittayananta et al., 2010) (Sharma et al., 2015).

Segundo (Costa et al., 2011) as **alterações das glândulas salivares** podem-se apresentar como uma hipertrofia das mesma especialmente da parótida em que antes da terapia afetava entre 0% e 3% dos indivíduos com HIV e na era pós HAART se verifica entre 1.8% e 5%. Esta hipertrofia é explicada devido à síndrome da infiltração linfocítica aguda e uma consequente infiltração de linfócitos T CD8+ nos agregados intraparotídeos com aumento da glândula. Relativamente a esta lesão, (Ceballos-salobreña et al., 2000) também observou hipertrofia da parótida após o início da terapêutica, justificando com a acumulação de gordura na zona cervico-dorsal com o uso de inibidores da protease.

Já no estudo realizado por (Taiwo & Hassan, 2010) houve uma redução ligeira da **hipertrofia da glândula parótida**, o que se apresenta como resultados contraditórios aos encontrados nos estudos anteriores. Estas diferenças, podem ser explicadas com diferentes regimes de terapêutica e diferentes períodos de duração

Segundo (Costa et al., 2011) como efeito adverso da HAART, temos também o aumento da manifestação do vírus **herpes zoster** entre 3 a 5 vezes superior à era pré-HAART.

(Nittayananta et al., 2010) estabeleceu a **hiperpigmentação melanótica** como a lesão oral mais encontrada neste estudo (35%) quando a terapêutica era realizada a curto prazo e (43%) a longo prazo, e apresenta-a como um efeito adverso da HAART, pois no grupo controlo, de indivíduos que não recebem HAART, a percentagem era de apenas 28%.

(Ceballos-salobreña et al., 2000), encontrou um aumento da presença de **melanose** (10,3%),\_em\_indivíduos sujeitos a terapêutica, quando nesta estava incluído o fármaco zidovudine, sendo necessários mais estudos para verificar esta associação.



### III. Conclusão

A terapêutica combinada demonstrou ter variados benefícios, entre os quais a redução significativa da carga viral e o aumento das contagens de linfócitos T CD4+, mas no campo da medicina dentária provou ser também bastante eficaz no que toca à redução da maioria das lesões na cavidade oral relacionadas com o vírus HIV.

Por outro lado, foi verificado também que esta terapêutica está relacionada com o aumento da prevalência da patologia glandular e de algumas lesões papilosas entre outras.

Avaliando os benefícios e os efeitos adversos, claramente a opção pela HAART é a mais benéfica para a saúde geral e oral do paciente.

Cabe ao médico dentista estar bastante atento a todos os pacientes como um todo, realizar uma cuidadosa história clínica de modo a perceber se este é ou não portador de algum tipo de patologia sistémica. Muitas das vezes, e em especial em doenças que são facilmente alvo de estereótipos, o paciente, mesmo que conheça a sua situação pode não ser completamente sincero sobre a mesma.

Como foi referido ao longo do trabalho, o vírus do HIV tem bastantes vezes como primeiras manifestações, as orais, podendo passar por nós, médicos dentistas o diagnóstico precoce.

É também essencial que nos pacientes diagnosticados com esta patologia, estejamos bastante atentos às lesões orais pois o aparecimento/reaparecimento das mesmas indica normalmente falha na terapêutica, podendo o motivo ser falta de adesão pelo paciente ou resistência ao fármaco. Neste caso, devemos reencaminhar o paciente para o médico e fornecer os melhores tratamentos locais para as lesões apresentadas.

Até porque é importante que seja do conhecimento do médico dentista que uma adequada medicação reduz a probabilidade de infeção cruzada caso aconteça algum acidente na prática clínica.

Em termos de conclusão, a HAART, veio revolucionar a forma como o HIV deve ser encarado tanto pelo paciente, como pelo médico dentista, e acima de tudo retirar o estigma de doença fatal com que ainda é visto pela maioria da população mundial.

#### IV. Referências bibliográficas

- Adedigba, M. A., Ogunbodede, E. O., Jeboda, S. O., & Naidoo, S. (2008). Patterns of oral manifestation of HIV / AIDS among 225 Nigerian patients. *Oral Diseases, 14*, 341–346. <http://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2007.01384.x>
- Agustina, Y. A., Wardhany, I. I., Wimardhani, Y. S., Krisnihoni, E., & Iamaroon, A. (2016). Oral Hairy Leukoplakia : Clinical Indicator of an Immunosuppressive Condition and Challenges in Patient Management. *Jornal of Dentistry Indonesia, 23*(2), 54–58. <http://doi.org/10.14693/jdi.v23i2.992>
- AIDSinfo. (2015). the HIV life cycle.
- AIDSMAP. (2016). Body fluids. Retrieved from <http://www.aidsmap.com/Body-fluids/page/1320922/>
- Annapurna, C. S., Prince, C. N., Sivaraj, S., & Ali, I. M. (2012). Oral manifestations of HIV patients in South Indian population “ T. *J Pharm Bioall Sci, 4*(August), 364–368. <http://doi.org/10.4103/0975-7406.100272>
- Appay, V., & Sauce, D. (2008). Immune activation and inflammation in HIV-1 infection: causes and consequences. *The Journal of Pathology, 214*(September), 231–241. <http://doi.org/10.1002/path>
- Arvin, A., Campadelli-Fiume, G., Mocarski, E., Moore, P. S., Roizman, B., Whitley, R., & Yamanishi, K. (2007). *Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis*.
- Askinyte, D., Matulionyte, R., & Rimkevicius, A. (2015). Oral manifestations of HIV disease. *Baltic Dental and Maxillofacil Jornal, 17*(1), 143–148. [http://doi.org/10.1016/S1085-5629\(97\)80014-4](http://doi.org/10.1016/S1085-5629(97)80014-4)
- Bajpai, S., & Pazare, A. R. (2010). Oral manifestations of HIV Immune - Mediated Oral Lesions. *Contemp Clin Dent, 1*(1), 1–5.
- Balint, G. A. (2001). Antiretroviral therapeutic possibilities for human immunodeficiency virus / acquired immunodeficiency syndrome. *Pharmacology &*

*Therapeutics*, 89, 17–27.

Bretz, W. A., Flaitz, C., Moretti, A., Corby, P., Schneider, L. G., & Nichols, C. M. (2000). Medication Usage and Dental Caries Outcome-Related Variables in HIV/AIDS Patients. *AIDS Patient Care and STDs*, 14(10), 549–554.

Cassone, A., Tacconelli, E., Bernardis, F. De, Tumbarello, M., Torosantucci, A., Chiani, P., & Cauda, R. (2002). Antiretroviral Therapy with Protease Inhibitors Has an Early , Immune Reconstitution – Independent Beneficial Effect on Candida Virulence and Oral Candidiasis in Human Immunodeficiency Virus – Infected Subjects. *The Journal of Infectious Diseases*, 185, 188–195.

Castellarin, P., Pozzato, G., Tirelli, G., Lenarda, R. Di, & Biasotto, M. (2010). Oral Lesions and Lymphoproliferative Disorders. *Journal of Oncology*, 2010, 10. <http://doi.org/10.1155/2010/202305>

Ceballos-salobreña, A., Ph, D., Gaitán-cepeda, L. A., Ceballos-garcia, L., Valle, D. L., & Sc, M. (2000). Active Antiretroviral Treatment Including Protease. *AIDS Patient Care and STDs*, 14(12), 627–635.

Cihlar, T., & Fordyce, M. (2016). Current status and prospects of HIV treatment. *Current Opinion in Virology*, 18, 50–56. <http://doi.org/10.1016/j.coviro.2016.03.004>

Clercq, E. De. (2008). The Discovery of Antiviral Agents : Ten Different Compounds , Ten Different Stories. *Interscience*, 28(6). <http://doi.org/10.1002/med>

Cordeiro, M. C. B. (2004). Doença periodontal necrosante : gengivite ulcerativa necrosante – relato de caso Necrosante periodontal disease : ulcerative gingivitis necrosante – case report. *Revista Sul- Brasileira de Odontologia*, 1(1), 4–9.

Costa, C. R. (2013). *Manifestações bucais da AIDS e o perfil de mutações e de resistência do HIV em pacientes experimentando falha terapêutica.*

Costa, D., Sarmiento, D. J., & Silveira, E. J. (2011). Manifestações orais em pacientes HIV+ na era da terapia antiretroviral de alta atividade: o que mudou?- uma atualização para o clínico. *Int J Dent*, 10(2), 97–102.

Côté, H. C. F., Brumme, Z. L., Craib, K. J. P., Alexander, C. S., Wynhoven, B., Ting,

- L., ... Montaner, J. S. G. (2002). CHANGES IN MITOCHONDRIAL DNA AS A MARKER OF NUCLEOSIDE TOXICITY IN HIV-INFECTED PATIENTS. *The New England Journal of Medicine*, 346(11), 811–820.
- Dahabieh, M. S., Battivelli, E., & Verdin, E. (2015). Understanding HIV Latency : The Road to an HIV Cure. <http://doi.org/10.1146/annurev-med-092112-152941>
- Ebrahim, S., Singh, B., & Ramklass, S. (2014). HIV-associated salivary gland enlargement : a clinical review. *SADJ*, 69(9), 400–403.
- Esté, J. A., & Cihlar, T. (2010). Current status and challenges of antiretroviral research and therapy. *Antiviral Research*, 85, 25–33.  
<http://doi.org/10.1016/j.antiviral.2009.10.007>
- Eweka, O. M., Agbelusi, G. A., & Odukoya, O. (2012). Prevalence of oral lesions and the effects of HAART in adult HIV patients attending a tertiary hospital in Lagos, Nigeria. *Open Journal of Stomatology*, 02(September), 200–205.  
<http://doi.org/10.4236/ojst.2012.23036>
- Ewings, F. M., Bhaskaran, K., Mclean, K., Hawkins, D., Fisher, M., Fidler, S., ... Porter, K. (2008). Survival following HIV infection of a cohort followed up from seroconversion in the UK. *AIDS*, 22(1), 89–95.
- Ferreira, D. C., Dias, A. P., Godefroy, P., Gardioli, D. D., Mello, P. B., & Knupp, R. S. (2004). Aspectos orais da infecção pelo HIV em pacientes pediátricos- uma abordagem atual. *J Bras Doenças Sex Transm*, 16(2), 53–57.
- Ferreira, D. de C., Souza, L. R., Berbert, S. H. P., Reis, H. L. B., Godefroy, P., Volga, G., ... Passos, M. R. L. (2009). Manifestações clínicas em crianças infectadas pelo HIV na era HAART : um estudo seccional. *R. Ci. Méd. Biol.*, 8(1), 5–13.
- Gasparin, A. B., Ferreira, F. V., Danesi, C. C., Mendoza-Sassi, R. A., Silveira, J., Martinez, A. M. B., ... Cesar, J. a. (2009). Prevalência e fatores associados às manifestações bucais em pacientes HIV positivos atendidos em cidade sul-brasileira. *Cadernos de Saúde Pública*, 25(6), 1307–1315.  
<http://doi.org/10.1590/S0102-311X2009000600013>
- Greenspan, D., Canchola, A. J., Macphail, L. A., Cheikh, B., & Greenspan, J. S. (2001).

Effect of highly active antiretroviral therapy on frequency of oral warts Fatal portal hypertension , liver failure , and mitochondrial dysfunction after HIV-1 nucleoside analogue-induced hepatitis and lactic acidemia For personal use . Only reproduce with permission from The Lancet Publishing Group ., 357, 1411–1412.

- Hamza, O. J., Matee, M. I., Simon, E. N., Kikwilu, E., Moshi, M. J., Mugusi, F., ... Vanderven, A. J. (2006). Oral manifestations of HIV infection in children and adults receiving highly active anti-retroviral therapy [HAART] in Dar es Salaam, Tanzania. *BMC Oral Health*, 6(1), 12. <http://doi.org/10.1186/1472-6831-6-12>
- Highleyman, L. (2010). Inflammation , Immune Activation , and HIV. *BETA*, 22, 12–26.
- Jiang, H., Yin, J., Fan, Y., Liu, J., Zhang, Z., Liu, L., & Nie, S. (2015). Gender difference in advanced HIV disease and late presentation according to European consensus definitions. *Sci. Rep*, 5, 1–10. <http://doi.org/10.1038/srep14543>
- Johnson, N. W. (2010). The mouth in HIV / AIDS : markers of disease status and management challenges for the dental profession. *Australia Dental Journal*, 55(1), 85–102. <http://doi.org/10.1111/j.1834-7819.2010.01203.x>
- Kelly, S. G., Nyaku, A. N., & Taiwo, B. O. (2016). Two-Drug Treatment Approaches in HIV: Finally Getting Somewhere? <http://doi.org/10.1007/s40265-016-0553-8>
- Kerdpon, D., Pongsirivet, S., Pangsomboon, K., Iamaroon, A., Kampoo, K., Sretrirutchai, S., ... Robison, V. (2004). Oral Medicine Oral manifestations of HIV infection in relation to clinical and CD4 immunological status in northern and southern Thai patients, 10, 138–144.
- Khatibi, M., Moshari, A. A., Jahromi, Z. M., & Ramezankhani, A. (2011). Prevalence of oral mucosal lesions and related factors in 200 HIV +/- AIDS Iranian patients. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 40, 659–664. <http://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2011.01013.x>
- Kina, J. R., Silva, Ú. A. E., Suzuki, T. Y. U., & Kina, E. F. U. (2014). Periodontite ulcerativa necrosante : tratamento físico da superfície radicular com Erbium YAG laser. *Arch Health Invest*, 3(3), 33–38.

- Kirchhoff, F. (2013). Encyclopedia of AIDS. *Encyclopedia of AIDS*, 1–13.  
<http://doi.org/10.1007/978-1-4614-9610-6>
- Kreuger, M. R. O., Diegoli, N. M., Pedrini, R. D., Chaves, B., & Forlin, D. D. C. (2007). Influência da terapia antirretroviral nas manifestações orais de pacientes hiv+/aids, 7–13.
- Le, T., Wright, E. J., Smith, D. M., He, W., Catano, G., Okulicz, J. F., ... Ahuja, S. K. (2013). Enhanced CD4+ T-Cell Recovery with Earlier HIV-1 Antiretroviral Therapy. *N Engl Med*, 368. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1110187>
- Martin, A. R., & Siliciano, R. F. (2016). Progress Toward HIV Eradication : Case Reports , Current Efforts , and the Challenges Associated with Cure.  
<http://doi.org/10.1146/annurev-med-011514-023043>
- Mccoll, D. J., & Chen, X. (2010). Strand transfer inhibitors of HIV-1 integrase : Bringing IN a new era of antiretroviral therapy. *Antiviral Research*, 85, 101–118.  
<http://doi.org/10.1016/j.antiviral.2009.11.004>
- Meless, D., Ba, B., Faye, M., Diby, J.-S., N'zoré, S., Datté, S., ... Arrivé, E. (2014). Oral lesions among HIV-infected children on antiretroviral treatment in West Africa. *Tropical Medicine & International Health*, 19(3), 246–55.  
<http://doi.org/10.1111/tmi.12253>
- Menezes, T. O. de A., Rodrigues, M. C., Nogueira, B. M. L., de Menezes, S. A. F., da Silva, S. H. M., & Vallinoto, A. C. R. (2015). Oral and systemic manifestations in HIV-1 patients. *Revista Da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 48(1), 83–86. <http://doi.org/10.1590/0037-8682-0179-2014>
- Métifiot, M., Marchand, C., Maddali, K., & Pommier, Y. (2010). Resistance to Integrase Inhibitors. *Viruses*, 2, 1347–1366. <http://doi.org/10.3390/v2071347>
- Michel, M., Soledade, K. R., Azoubel, E., & Azoubel, M. C. F. (2012). DOENÇAS PERIODONTAIS NECROSANTES E USO DE ANTIMICROBIANOS COMO TERAPIA ADJUNTA – REVISÃO DA LITERATURA. *Brasil J Periodontol*, 22(01), 34–44.
- Moreira, S., Pereira, A. L., & García-zapata, M. T. A. (2011). Manifestações bucais na

- infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana : uma revisão sistemática da literatura . Oral manifestations in HIV infection : a systematic literature review . Método. *Rev. Fac. Odontol*, 52(1/3), 57–65.
- Morison, L. (2001). The global epidemiology of HIV. *British Medical Bulletin*, 58, 7–18. <http://doi.org/10.1016/j.mpmed.2009.04.002>
- Munro, C. A., & Hube, B. (2002). Anti-fungal therapy at the HAART of viral therapy. *Trends*, 10(4), 173–177.
- Nanteza, M., Tusiime, J. B., Kalyango, J., & Kasangaki, A. (2014). Association between oral candidiasis and low CD4+ count among HIV positive patients in Hoima Regional Referral Hospital. *BMC Oral Health*, 14, 143. <http://doi.org/10.1186/1472-6831-14-143>
- Nittayananta, W., Chanowanna, N., Pruphetkaew, N., & Nauntofte, B. (2013). Relationship between xerostomia and salivary flow rates in HIV-infected individuals. *Journal of Investigative and Clinical Dentistry*, 4, 164–171. <http://doi.org/10.1111/jicd.12052>
- Nittayananta, W., Chanowanna, N., Winn, T., Silpapojakul, K., Rodklai, A., Jaruratanasirikul, S., & Liewchanpatana, K. (2002). Co-existence between oral lesions and opportunistic systemic diseases among HIV-infected subjects in Thailand. *J Oral Pathol Med*, 31, 163–168.
- Nittayananta, W., Talungchit, S., Jaruratanasirikul, S., Silpapojakul, K., Chayakul, P., Nilmanat, A., & Pruphetkaew, N. (2010). Effects of long-term use of HAART on oral health status of HIV-infected subjects. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 39, 397–406. <http://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2009.00875.x>
- Noce, C. W. (2006). O Efeito Da Terapia Anti-Retroviral Na Prevalência Das Manifestações Bucais Associadas À Infecção Pelo Hiv/Aids, 14–134.
- Paiardini, M., & Muller-Trutwin, M. (2013). HIV-associated chronic immune activation. *Immunological Reviews*, 254, 78–101.
- Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. (2016). Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents

Developed. *Department of Health and Human Services.*

- Patel, I. H., Zhang, X., Nieforth, K., Salgo, M., & Buss, N. (2005). and Drug Interaction Potential of Enfuvirtide, *44*(2), 175–186.
- Patton, L. L. (2016). Current strategies for prevention of oral manifestations of human immunodeficiency virus. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, *121*(1), 29–38. <http://doi.org/10.1016/j.oooo.2015.09.004>
- Patton, L. L., Mckaig, R., Strauss, R., Rogers, D., Jr, J. J. E., & Hill, C. (2000). ORAL SURGERY ORAL MEDICINE ORAL PATHOLOGY ORAL MEDICINE Editor : Jed Jacobson Changing prevalence of oral manifestations of human immuno- deficiency virus in the era of protease inhibitor therapy, *89*(3), 299–304. <http://doi.org/10.1067/moe.2000.103530>
- Pau, a K., & George, J. M. (2014). Antiretroviral therapy: Current drugs. *Infectious Disease Clinics of North America*, *28*(3), 371–402. <http://doi.org/10.1016/j.idc.2014.06.001>.Antiretroviral
- Platteau, T., Fransen, K., Apers, L., Kenyon, C., Albers, L., Vermoesen, T., ... Florence, E. (2015). Swab2know : An HIV-Testing Strategy Using Oral Fluid Samples and Online Communication of Test Results for Men Who Have Sex With Men in Belgium Corresponding Author : *Jornal of Medical Internet Research*, *17*(9), 1–10. <http://doi.org/10.2196/jmir.4384>
- Rathbun, R. C. (2016). Antiretroviral Therapy for HIV Infection.
- Regezi, J. A., Sciubba, J. J., & Jordan, R. C. K. (2016). *Oral pathology.*
- Reznik, D. a. (2006). Oral manifestations of HIV disease. *Topics in HIV Medicine : A Publication of the International AIDS Society, USA*, *13*(5), 143–148. [http://doi.org/10.1016/S1085-5629\(97\)80014-4](http://doi.org/10.1016/S1085-5629(97)80014-4)
- Rosenberg, N. E., Pilcher, C. D., Busch, M. P., & Cohen, M. S. (2015). How can we better identify early HIV infections ? *Current Opin HIV AIDS*, *10*, 61–68. <http://doi.org/10.1097/COH.0000000000000121>
- Rowley, C. F. (2014). Developments in CD4 and viral load monitoring in resource-limited settings. *Clinical Infectious Diseases*, *58*(3), 407–412.

<http://doi.org/10.1093/cid/cit733>

Sahu, G. K. (2015). Potential implication of residual viremia in patients on effective antiretroviral therapy. *AIDS Research and Human Retroviruses*, 31(1), 25–35.

<http://doi.org/10.1089/AID.2014.0194>

Sanadhya, Y. K., Sanadhya, S., Nagarajappa, R., Jain, S., Aapaliya, P., & Sharma, N. (2014). Correlation between oral lesions and opportunistic infections among human immunodeficiency virus - infected individuals in Indian population.

*International Maritime Health*, 65(3), 124–130.

<http://doi.org/10.5603/IMH.2014.0026>

Sashindran, V. K., & Chauhan, R. (2016). Antiretroviral therapy: Shifting sands.

*Medical Journal Armed Forces India*, 72(1), 54–60.

<http://doi.org/10.1016/j.mjafi.2015.12.002>

Sen, S., Mandal, S., Bhattacharya, S., Halder, S., & Bhaumik, P. (2010). Oral manifestations in human immunodeficiency virus infected patients Introduction.

*Indian Journal of Dermatology*, 55(1), 116–118.

Shafiee, H., Wang, S., Inci, F., Toy, M., Henrich, T. J., Kuritzkes, D. R., & Demirci, U. (2015). Emerging Technologies for Point-of-Care Management of HIV Infection.

<http://doi.org/10.1146/annurev-med-092112-143017>

Sharma, G., Oberoi, S.-S., Vohra, P., & Nagpal, A. (2015). Oral manifestations of HIV/AIDS in Asia: Systematic review and future research guidelines. *J Clin Exp Dent*, 7(3), 419–27. <http://doi.org/10.4317/jced.52127>

Sharp, P. M., & Hahn, B. H. (2011). Origins of HIV and the AIDS Pandemic, 1–22.

Shea, P. R., Shianna, K. V, Carrington, M., & Goldstein, D. B. (2013). Host Genetics of HIV Acquisition and Viral Control. <http://doi.org/10.1146/annurev-med-052511-135400>

Silva, D. C. da, Lourenco, A. G., Ribeiro, A. E. R. A., Machado, A. A., Komesu, M. C., & Motta, A. C. F. (2015). Oral health management of 97 patients living with HIV/AIDS in Ribeirao Preto, Sao Paulo, Brazil. *Brazilian Oral Research*, 29(1), 1–6. <http://doi.org/10.1590/1807-3107BOR-2015.vol29.0101>

- Silva, M. (2003). Linfomas não-Hodgkin e SIDA Non-Hodgkin ' s Lymphomas and AIDS. *Medicina Interna*, 10(4), 179–184.
- Simonetti, F. R., & Kearney, M. F. (2014). Review: influence of ART on HIV genetics. *Current Opin HIV AIDS*, 10(1), 49–54. <http://doi.org/10.14440/jbm.2015.54.A>
- Sluis-cremer, N., Temiz, N. A., & Bahar, I. (2004). Conformational Changes in HIV-1 Reverse Transcriptase Induced by Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor Binding. *Current HIV Research*, 2, 323–332.
- Taiwo, O. O., & Hassan, Z. (2010). The impact of Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) on the clinical features of HIV-related oral lesions in Nigeria. *AIDS Res Ther*, 7, 19. <http://doi.org/10.1186/1742-6405-7-19>
- Taveira, N., Rocha, C., Pádua, E., & Jani, I. V. (2014). Retrovírus. In *Microbiologia médica - volume 2* (pp. 221–238).
- Un aids. (2016). *FACT SHEET 2016 GLOBAL STATISTICS — 2015 REGIONAL STATISTICS — 2015*.
- Vaseliu, N., Kamiru, H., & Kabue, M. (2010). Oral manifestations of HIV infection. *HIV Curriculum for the Health Professional- Baylor College of Medicine*, 126(9), 184–193. Retrieved from <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0738081X00001449> \n<http://annals.org/article.aspx?articleid=709986>
- Walker, B. D., & Hirsch, M. S. (2013). Antiretroviral Therapy in early HIV infection. *The New England Journal of Medicine*, 368(3), 279–281. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1105243.6>.
- WHO. (2016). The use of antiretroviral drugs for treating and preventing hiv infection. *WHO Library Cataloguing-in-Publication Data*, 1–480.