

Domingos Flávio Saldanha Pacheco

**“Análise quantitativa das células CD4 e sua importância no diagnóstico
de lesões orais em pacientes HIV positivos”**

Orientadora: Profa Dra Hébel Cavalcanti Galvão

Co-Orientador: Prof^o. Dr. Kleber Giovanni Luz

Natal RN

2008

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Domingos Flávio Saldanha Pacheco

“Análise quantitativa das células CD4 e sua importância no diagnóstico de lesões orais em pacientes HIV positivos”

Dissertação apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em
Patologia Oral da Universidade
Federal do Rio Grande do Norte
como requisito para a obtenção
do título de mestre.

Orientadora: Prof^a Dr^a Hébel Cavalcanti Galvão

Co-Orientador: Prof^o. Dr. Kleber Giovanni Luz

Natal RN

2008

Dedicatória

Dedico esse trabalho a DEUS, senhor de todas as verdades.

Dedico também aos meus Pais **Yogi Pinto Pacheco e Márcia Maria Saldanha Pacheco**, os maiores responsáveis pela minha formação.

Agradecimientos

À **Profa Dra Hébel Cavalcanti Galvão**, que com muita atenção e otimismo me orientou na realização deste projeto, acreditando no meu trabalho e permitindo que esta dissertação fosse realizada de forma ética e prática. Agradeço pela confiança e por estar sempre à disposição quando necessário. Desenvolvi este trabalho de forma afável e produtiva, sendo sempre incentivado para o surgimento de novas idéias.

Ao **Prof. Dr. Kleber Luz** pela co-orientação desta dissertação, sempre estimulando e procurando edificar novos conceitos. Apesar do pouco tempo de convivência, percebi se tratar de um excelente profissional, sempre solícito nas horas mais importantes.

À toda a equipe de professores da Disciplina de Patologia Oral (**Professores doutores Leão Pereira Pinto, Lélia Batista de Sousa, Roseana de Almeida Freitas, Lélia Maria Guedes Queiroz, Márcia Cristina da Costa Miguel**) muito obrigado pelos ensinamentos adquiridos e pelo exemplo de profissionalismo por eles exposto que, com certeza, contribuíram para o meu crescimento pessoal e profissional.

À toda equipe de funcionários da Patologia Oral – UFRN (**Gracinha, Idelzuíte, Sandrinha, Canindé e Hévio**) pelos serviços prestados durante meus dois anos de aprendizado nesta disciplina, apoiando de forma presente todo meu trajeto.

Aos Funcionários do Hospital Gizelda Trigueiro, sempre prontos a ajudar e sem os quais seria impossível a realização desta pesquisa, em especial a assistente social Juliana.

Ao colega **Francisco Canindé**, pela ajuda na coleta dos pacientes deste trabalho.

Ao **Prof. Dr. Kenio Costa Lima**, pela imensa ajuda na análise estatística dessa dissertação e também pela forma simples e clara de transmitir seus conhecimentos, fato essencial para realização dessa dissertação.

À **Profa Dra Ana Myriam Medeiros**, que sempre com muita simpatia e segurança dividiu seus conhecimentos durante esses dois anos de acompanhamento na Clínica de Estomatologia desta Universidade, sem falar pela confiança em mim depositada neste período.

À melhor turma de mestrado do mundo: **Betânia, Débora, Marcelo, Pedro Paulo e Ruth**. Sempre amigos, companheiros e cúmplices.

A todos os outros colegas da Pós-Graduação com quem tive a oportunidade de conviver nestes dois anos de Mestrado, em especial a George, Cristina, Polyanna, e Marta.

Aos meus **queridos amigos** que, cada um a sua maneira, contribuíram e torceram por mim, estando sempre presentes.

Ao querido amigo **Rafael Kazuo Kato**, pela imensurável ajuda na confecção das figuras deste trabalho.

A CAPES, pelo apôio financeiro através da concessão da bolsa de estudo, facilitando a realização do meu mestrado e desse estudo.

Resumo

RESUMO

As manifestações bucais da infecção pelo HIV são, muitas vezes, os primeiros sinais clínicos da doença. Estas lesões também podem funcionar como sinalizadores e sentinelas do curso e progressão da infecção pelo HIV e AIDS. O objetivo desse trabalho foi avaliar a prevalência das lesões orais em pacientes HIV positivos, relacionando-as com a contagem de células CD4+ e a carga viral em pacientes do Hospital de Doenças Infectocontagiosas Gizelda Trigueiro em Natal-RN. Foram avaliados 121 pacientes, onde após exame clínico da cavidade oral, estes eram conduzidos à coleta de sangue periférico para contagem dos linfócitos CD4+. Observamos uma prevalência de 25,6%, de lesões orais, totalizando 31 casos. A candidíase foi a lesão mais comum, seguida da leucoplasia pilosa, eritema gengival linear, herpes labial, periodontite ulcero-necrosante e gengivite ulcero-necrosante. A contagem média das células CD4+ dos pacientes portadores de lesão foi de 250 células/mm³. Não observamos relação entre a presença de lesões e a carga viral dos indivíduos.

Palavras chave: HIV+, CD4+, carga viral, lesões orais.

Abstract

ABSTRACT

The oral manifestations due to HIV infection are, a lot of times, the first clinical signs of the disease. These injuries may also function as beepers and sentries of the curse and progression of the HIV infection and AIDS. The objective of this work was to evaluate the prevalence of the oral injuries in HIV positive patients, relating them with the CD4+ cells counting and the viral load in patients from the Hospital of Infected contagious Gizelda Trigueiro in Natal-RN. One hundred and one patients were evaluated, where after the clinical exam of the oral cavity, these ones were conducted to the peripheral blood collection for the counting of CD4+ lymphocytes. We observed a prevalence of 25,6%, that is, 31 cases. The Oral Candidiasis was the most commum injure, followed by Oral Hairy Leukoplakia, linear gingival erytema, lips herpes, gingivitis and periodontitis - HIV. The average counting of cells CD4+ of the injury carrying patients was of 250 cells/mm³. We did not observe relation between the presence of injuries and the viral load of the individuals.

Key Words: HIV+, CD4+, viral load, oral injuries.

Lista de Abreviaturas

Lista de abreviaturas:

LPO – leucoplasia pilosa oral

HSV – herpes simples vírus

HIV – vírus da imunodeficiência humana

HPV – vírus do papiloma humano

EBV – Vírus Epstein Barr

RNA – ácido ribonucléico

CMV - citomegalovírus

SK – sarcoma de kaposi

SNC – sistema nervoso central

HAART – Terapia anti-retroviral altamente ativa

CO - Candidíase oral

COP – candidíase oral pseudomembranosa

QA – queilite angular

GUN – Gengivite ulcero-necrosante

PUN – Periodontite ulcerativa necrosante

TARV - Terapia anti-retroviral potente.

KSHV/HSV-8 – Herpes simples vírus associado ao sarcoma de kaposi

Sumário

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	17
2.	REVISÃO DA LITERATURA	20
2.1	O Vírus da Imunodeficiência humana (HIV)	21
2.2	Infecção pelo HIV – Considerações gerais	22
2.3	Contagem de Células T CD4+ Associadas à progressão da Infecção pelo HIV	24
2.4	Lesões Orais Associadas à Contagem de Linfócitos T CD4+ em pacientes HIV positivos	26
2.4.1	Candidíase.....	28
2.4.2	Leucoplasia pilosa oral.....	31
2.4.3	Herpes Simples Vírus.....	33
2.4.4	Papiloma Vírus Humano.....	34
2.4.5	Citomegalovírus.....	35
2.4.6	Sarcoma de Kaposi.....	36
2.4.7	Linfoma.....	37
2.4.8	Doença Periodontal.....	39
3.	PROPOSIÇÃO	45
4.	MATERIAL E MÉTODOS	47
4.1	Caracterização do estudo	48
4.2	População	48
4.3	Amostra	48
4.4	Exame Clínico	48
4.5	Exame Laboratorial	49
4.6	Análise Estatística	50
4.7	Implicações éticas	51
4.8	Critérios de inclusão e exclusão	52
5.	RESULTADOS	53
6.	DISCUSSÃO	60
7.	CONCLUSÕES	67
	REFERENCIAS	
	ANEXOS	

Introdução

1. INTRODUÇÃO

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, conhecida mundialmente como AIDS, foi descrita pela primeira vez em 1981, nos Estados Unidos, em pacientes homens, homossexuais, que tinham em comum, uma significativa diminuição da resposta imunocelular. Atualmente considerada uma grave pandemia, a AIDS é a manifestação clínica avançada da infecção pelo HIV (MATTOS; SANTOS; FERREIRA, 2004).

Nos indivíduos infectados, o vírus pode ser encontrado na maioria dos fluidos corporais, como no soro, sangue, sêmen, lágrima, urina, leite materno, otossecções e secreções vaginais, além de também ter sido encontrado nos fluidos orais (NEVILLE et al., 2004).

As vias de transmissão mais freqüentes são o contato sexual, exposição parenteral ao sangue ou transmissão da mãe para o feto durante o período perinatal.

A principal causa da progressão da AIDS em pacientes infectados com HIV-1 é o declínio dos linfócitos T CD4+, responsável pela resposta imunológica específica humoral e mediada por células. Com a depleção do sistema imune o indivíduo infectado torna-se susceptível a infecções oportunistas e outras doenças que podem levar a morte (SIERRA; KUPFER; KAISER, 2005).

As manifestações orais são comuns e constituem indício de que o estado geral de saúde encontra-se debilitado, sugerindo um pior prognóstico da doença. As doenças bucais associadas a esta infecção também podem funcionar como parâmetro para o status imunológico do paciente, sendo a contagem de linfócitos T CD4+ e a carga viral os melhores parâmetros laboratoriais para se avaliar a progressão da doença (BRAVO et al., 2006).

Adurogbangba et al, em 2005, afirmam que quanto mais deficiente a imunidade celular, observada pela baixa contagem de linfócitos T CD4+, maior tem sido a incidência de manifestações orais do HIV.

Nos estudos realizados por Miziara, Lima e La Cortina (2004), a candidíase oral e a leucoplasia pilosa são considerados importantes indicadores da progressão da infecção pelo HIV para o quadro de AIDS, principalmente em locais onde exames específicos não são realizados.

Observam-se ainda presença de diversas outras doenças que apresentam lesões bucais tais como o sarcoma de kaposi, tuberculose, verruga oral provocada pelo papilomavírus humano, herpes labial e infecção pelo citomegalovírus. Observamos ainda outras manifestações como o eritema gengival linear, úlcera inespecífica e doença periodontal necrosante; todas com elevada incidência em pacientes HIV positivos (VOLWEIS, 2001).

Além disso, faz-se necessário mencionar que a introdução da Terapia Antiretroviral Altamente Ativa (HAART) tem resultado num controle considerável da replicação viral e reconstituição das funções do sistema imune em pacientes com imunodeficiência induzida por HIV, permitindo significativa redução nas complicações tardias dessa infecção, incluindo a morte, possibilitando maior sobrevida (JEVTOVIC et al.,2005).

Com base neste contexto, o presente estudo se propõe a avaliar as manifestações orais associadas à contagem de linfócitos T CD4+ em pacientes infectados pelo HIV com a intenção de estabelecer uma relação entre o número destas células presentes no sangue periférico de pacientes HIV positivos e o surgimento de lesões na mucosa oral; apresentando-as como possíveis marcadores clínicos e indicadores da progressão da infecção.

Revisão da Literatura

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1.O vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)

O HIV-1 foi isolado em 1983 de pacientes com AIDS pelos pesquisadores Luc Montaigner, na França, e Robert Gallo, nos EUA, recebendo então os nomes de LAV (*Lymphadenopathy Associated Virus* ou Vírus Associado à Linfadenopatia) e HTLV-III (*Human T-Lymphotropic Virus* ou Vírus Linfotrópico de células T Humanas tipo III), respectivamente nos dois países. Em 1986, foi identificado um segundo agente etiológico, também retrovírus, com características semelhantes ao HIV-1, denominado HIV-2. Nesse mesmo ano um comitê internacional recomendou o termo HIV (Human Immunodeficiency Virus ou Vírus da Imunodeficiência Humana) para denominá-lo, reconhecendo-o como capaz de infectar seres humanos (ABBAS, 2005).

Embora não se saiba ao certo qual a origem do HIV-1 e HIV-2 sabe-se que uma grande família de retrovírus relacionados a eles está presente em primatas não-humanos localizados na África sub-Sahariana. Todos os membros desta família de retrovírus possuem estrutura genômica semelhante, apresentando homologia em torno de 50% (FREZZINI; LEAO; PORTER, 2005).

O vírus HIV é membro da família de lentivírus dos retrovírus animais. No estado maduro tem morfologia esférica de 100-120 nm de diâmetro sendo formada por uma membrana com bicamada lipídica que circunda um denso e entroncado nucleocapsídeo coniforme (core) o qual contém moléculas de RNA genômico, alguns fatores celulares e as proteínas: protease viral (PR), transcriptase reversa (RT), integrase (IN), dentre outras (SIERRA; KUPFER; KAISER,2005).

De acordo com Robbins e Cotran (2005), o cerne coniforme do vírus contém a proteína principal do capsídeo p-24; proteínas do nucleocapsídeo p7/p9; duas cópias de RNA genômico e as três enzimas virais (protease, transcriptase reversa e integrase); sendo p24 o antígeno viral mais prontamente detectável, utilizado para diagnóstico de infecção pelo HIV

através do ensaio de imunoabsorção ligado à enzima (ELISA), amplamente utilizado. (ver anexo A).

São identificadas as formas HIV-1 e o HIV-2. O HIV-1, mais comum, tem se mostrado mais virulento, sendo o responsável pela AIDS e com período médio de incubação menos prolongado do que o HIV-2. O HIV tipo 2 difere em estrutura genômica e antigenicidade, porém causa síndrome clinicamente semelhante. A semelhança genética entre ambos os tipos de HIV alcança a margem de 40-45%, o que justifica a possível reação cruzada nos testes sorológicos (PINTO; STRUCHINER, 2006).

A análise molecular de diferentes amostras de HIV-1 revelou uma variabilidade considerável em determinadas partes do seu genoma. A maior parte das variações está agrupada em certas regiões das glicoproteínas do invólucro. Como a resposta imune hormonal ao HIV é direcionada contra seu invólucro, essa variabilidade causa problemas para o desenvolvimento de uma única vacina (ABBAS, 2005).

Além da variabilidade genômica, têm sido descritas ainda alterações genéticas entre os vírus isolados de um mesmo indivíduo ao longo do tempo. Essa capacidade do HIV de sofrer mutações em um mesmo indivíduo, explica, dentre outros fatores, a possibilidade de ocorrência durante tratamento, de resistência a medicamentos antiretrovirais (PINTO; STRUCHINER, 2006).

Estima-se que atualmente existam 38 milhões de pessoas portadoras do vírus HIV em todo o mundo, onde cerca de 28 milhões irão vir a falecer em decorrência desta doença. Desde o surgimento na década de noventa, a AIDS vem apresentado crescimento significativo em alguns países como China, Vietnã e Indonésia; e declínio em certas regiões da África e Índia, e em países como Camboja e Tailândia. O Brasil é o país da América Latina que mais apresenta casos de HIV/AIDS, com cerca de 593 mil pessoas infectadas (UNAIDS, 2006).

2.2. Infecção pelo HIV - Considerações Gerais

No curso da infecção pelo HIV, a imunossupressão resultante da infecção crônica das células CD4+ pelo vírus culmina com o surgimento de

infecções oportunistas e algumas neoplasias (MATTOS; SANTOS; FERREIRA, 2004). Além dos linfócitos T CD4+, os monócitos, os macrófagos e as células dendríticas também são alvos da infecção por HIV. O HIV penetra no corpo através dos tecidos das mucosas e do sangue, infectando primeiramente as células T, e depois as células dendríticas e os macrófagos. A infecção se estabelece nos tecidos linfóides, onde o vírus pode permanecer latente por longos períodos. A replicação viral ativa está associada à infecção de mais células e com a progressão da AIDS (ABBAS, 2005)

A infecção começa com o ataque do vírus à superfície da célula, mediado por uma interação entre o domínio extracelular da glicoproteína gp120 do HIV-1 e receptores celulares. CD4 é o principal receptor do HIV-1 e HIV-2 e o CCR5 e CXCR4 são os principais co-receptores de quimiocina do HIV-1 in vivo (SIERRA; KUPFER; KAISER, 2005).

O passo inicial na infecção é a ligação da glicoproteína gp 120 do invólucro com as moléculas CD4. Essa ligação provoca uma mudança conformacional que resulta na formação de um novo sítio de reconhecimento na gp 120 para os co-receptores CCR5 ou CXCR4. Após esse processo, o vírus se integra à célula e inicia sua multiplicação, fato que leva a lise celular e liberação de partículas virais livres, agora encarregadas de promover a infecção (ABBAS, 2005). (ver anexo B).

Na fase inicial há um alto índice de produção de vírus, controlada por uma resposta imune anti-viral durante duas a três semanas, com sintomatologia inespecífica. A fase intermediária compreende um período de contenção imune do vírus, onde há replicação do HIV latente de baixo nível, podendo durar vários anos, sendo assintomático ou causando linfadenopatia generalizada persistente. A fase final é caracterizada por uma ruptura nas defesas do hospedeiro. Nesta fase, a contagem de células T CD4+ está reduzida e o paciente apresenta fadiga, diarreia, febre e emagrecimento. O desenvolvimento da AIDS ocorre quando sobrevêm infecções oportunistas graves, neoplasias ou doenças neurológicas clínicas (VOLKWEIS et al., 2001).

As pessoas com a infecção pelo HIV, desenvolvem anticorpos, mas estes não são protetores. O vírus permanece em silêncio, podendo promover a morte da célula ou produzir a fusão destas em sincício, as quais podem ou não funcionar propriamente. Subseqüentemente ocorre uma diminuição no

numero de células T auxiliares, com a resultante perda da função imunológica. A resposta normal a vírus, fungos e bactérias encapsuladas é diminuída (NEVILLE et al.,2004).

Aproximadamente 50% dos casos da infecção primária por HIV-1 permanecem assintomáticos, visto que 50% dos pacientes desenvolvem sintomas semelhantes a uma gripe dentro da primeira e quarta semanas após a infecção. Durante a infecção primária, níveis do vírus são extremamente altos no sangue periférico (ocorrência 10^8 cópias de RNA HIV-1/ml de plasma) e o número de linfócitos T CD4+ decresce significativamente. O início da resposta imune celular específica ao HIV-1 e a subsequente síntese de anticorpos específicos para HIV-1, relaciona-se ao declínio do nível da carga viral do indivíduo infectado e à cronificação da infecção pelo HIV-1. Entretanto, o estágio assintomático da infecção é acompanhado por uma replicação viral persistente nos linfonodos e por um rápido *turnover* do vírus no plasma e linfócitos T CD4+, sendo então chamado de período de latência clínica. Durante o curso deste período, o número de linfócitos T CD4+ decresce continuamente. Como consequência dessa diminuição, o sistema imune do paciente não é mais capaz de controlar as doenças oportunistas e as doenças características do quadro de AIDS tornam-se ameaça à vida (SIERRA; KUPFER; KAISER, 2005)

2.3 Contagem de células T CD4+ associada à progressão da infecção pelo HIV.

A contagem de linfócitos T CD4+ e a mensuração da carga viral são parâmetros laboratoriais que promovem discriminação do risco para AIDS e morte, ou seja, são marcadores de risco de progressão da infecção pelo HIV. Esse risco parece existir de forma contínua e aumenta diretamente com a concentração de RNA de HIV no plasma e inversamente com a contagem de linfócitos T CD4+ no sangue periférico (MATTOS; SANTOS; FERREIRA, 2004).

Para Grando et al (2005), muitos testes são usados para avaliar o estado do sistema imune de pacientes infectados pelo HIV, especialmente a

contagem de linfócitos T CD4+ que além de refletir a história prévia da doença, também indica a necessidade para profilaxia das infecções oportunistas, ajudando a avaliar falhas no tratamento com a terapia antiretroviral.

Abbas (2005), afirmam que embora a marcante redução das células T CD4+ possa responder pela maior parte da imunodeficiência no final do curso da infecção pelo HIV, há fortes evidências de que defeitos qualitativos nas células T, que podem ser detectados mesmo em indivíduos assintomáticos infectados, também podem contribuir nessa imunodeficiência. Esses defeitos incluem uma redução na proliferação de células T induzidas por antígenos, uma diminuição nas respostas do tipo Th1 com relação às do tipo Th2, defeitos na sinalização intracelular e muitos outros.

Em 1996, a Coordenação Nacional de DST e AIDS, do Ministério da Saúde, assessorada por mais de 70 especialistas, produziu o primeiro consenso terapêutico para adultos e adolescentes. A terapia anti-retroviral potente era ainda uma perspectiva. Em dezembro de 2002, saiu o sexto consenso válido para 2002/2003, utilizado até hoje, onde os parâmetros laboratoriais para avaliação da carga viral e do número de linfócitos T CD4+, que orienta o início do tratamento, podem ser observados no anexo C. (Sociedade Brasileira de Infectologia, 2003).

Volkweis et al (2001) referem que a contagem normal de células CD4+ é acima de 600 células/mm³, e a supressão imune inicial é definida como uma contagem de células CD4+ abaixo de 200 células/mm³, mostrando uma perda anual de 60 a 80 células /mm³, podendo apresentar variações individuais.

Maziara, Lima e La Cortina (2004), atestam que os dois marcadores laboratoriais mais utilizados para avaliar o grau de imunodepressão são: o número de linfócitos T CD4+ e a carga viral. Este último está mais associado à progressão da doença e morte, variando durante episódios de infecção aguda, e não estando associada ao risco de infecções oportunistas. Conseqüentemente, a mensuração dos valores de CD4+ é o teste mais utilizado para avaliar o risco de infecções oportunistas relacionadas à imunodepressão, definindo a doença e sendo um fator de extrema importância na avaliação para introdução de uma terapia antiretroviral (HAART), com ou sem inclusão de inibidores de protease.

2.4 -Lesões Oraís associadas à contagem de linfócitos TCD4 em pacientes HIV positivos

A importância do conhecimento das manifestações bucais no paciente HIV positivo está no fato de que estas manifestações podem, muitas vezes, surgir como o primeiro sinal clínico da doença (VOLKWEIS et al., 2001; BARBUTO et al., 2007)

De acordo com Greenspan et al (2000), as lesões bucais são largamente conhecidas como sinalizadores e sentinelas do curso e progressão da infecção pelo HIV e AIDS. A candidíase oral e a leucoplasia pilosa estão correlacionadas com a presença da infecção pelo HIV e com o número de linfócitos T CD4+. Estas lesões não só predizem o desenvolvimento da AIDS, como também são componentes universais utilizados na classificação e estadiamento. As razões pelas quais as lesões orais estão entre os sinais mais precoces e sutis indicadores da infecção pelo HIV nas células de defesa permanece desconhecida.

Adurogbangba et al (2004) relataram em sua pesquisa que de todos os 131 pacientes estudados que eram portadores do vírus HIV e que foram submetidos à análise do sangue periférico para avaliação do estado imune, em 56,8% destes foi observada pelo menos um tipo de lesão orofacial no momento da coleta do exame.

Estudos realizados por Bravo et al., em 2006, pesquisando-se a correlação entre a prevalência das lesões orais e parâmetros laboratoriais, como a contagem das células CD4+ e a carga viral em pacientes com sorologia positiva para HIV/AIDS, demonstraram forte correlação entre as lesões orais, uma baixa contagem de linfócitos CD4+ e uma alta carga viral, concluindo que estas lesões estão envolvidas na progressão da doença permitindo uma monitoração do quadro clínico do paciente, bem como na utilização de terapia anti-retroviral. Esses autores também relataram uma prevalência de 85% de manifestações bucais associadas ao HIV.

Fatores que predisõem o surgimento de lesões orais relacionadas ao HIV incluem a contagem de células T CD4+ abaixo de 200 cel/mm³ e níveis de RNA do HIV no plasma acima de 300 cópias/μl, além de xerostomia, higiene oral deficiente e fumo (RESNICK; 2006, BRAVO; 2006).

As lesões orais mais fortemente associadas com a infecção pelo HIV são candidíase oral (formas eritematosa e pseudomembranosa), leucoplasia pilosa, sarcoma de kaposi, linfoma não-hodgkin, eritema gengival linear, gengivite ulcerativa necrozante e periodontite ulcerativa necrosante. Aproximadamente 60% dos indivíduos infectados pelo HIV e 80% daqueles com AIDS apresentam manifestações orais (MIZIARA; LIMA; LA CORTINA, 2004).

A literatura mundial tem mostrado uma larga diferença entre a prevalência das lesões orais, que pode ser resultado de variações na população em estudo, como a raça, condições socioeconômicas, gênero, vias de transmissão, estágio da doença HIV e acesso à terapia anti-retroviral; além disso, variações no tipo de estudo e nos critérios de diagnóstico podem levar a esta observação (KERDPON et al., 2004).

Mattos, Santos e Ferreira (2004), em estudo realizado para verificar a prevalência de lesões de mucosa bucal em pacientes HIV positivos na Unidade de Referência Especializada em Doenças Infecciosas e Parasitárias Especiais em Belém-PA, relatam que as lesões mais freqüentes encontradas são a candidíase pseudomembranosa, seguida pelo eritema gengival linear, úlcera inespecífica, candidíase eritematosa, doença periodontal necrosante, hiperpigmentação melanótica, queilite angular e herpes labial. Nesse mesmo estudo também foi observado relação estatisticamente significativa entre a presença de lesões associadas ao HIV na mucosa bucal e a carga viral.

Volkweis et al (2001), analisando as lesões bucais em pacientes portadores do HIV e com tuberculose, relacionando com a contagem celular CD4+, relataram que as manifestações bucais mais freqüentemente associadas ao HIV são candidíase, leucoplasia pilosa e doença periodontal.

Morphet et al (2007) avaliaram 202 pacientes HIV positivos provenientes do Kilimanjaro Christian Medical Centre, na Tanzânia, onde 109 (54%) dos participantes apresentavam contagem de células CD4+ abaixo de 200 cel/mm³, e as características mais fortemente associadas a essa baixa contagem foram as manifestações mucocutâneas, observadas em 72% dos indivíduos. Concluindo que em regiões onde exames laboratoriais não são possíveis de serem realizados, estas alterações podem servir de parâmetro para o início de uma terapia anti-retroviral. A candidíase oral foi a lesão mais comum,

encontrada em 73% dos pacientes com contagem abaixo de 200 cel/mm³ e em 27% com contagem acima de 200 cel/mm³. Outras alterações encontradas compreendem a leucoplasia pilosa oral, úlceras orais recorrentes e queilite angular.

Assim sendo, traçaremos a seguir o perfil de algumas manifestações orais e maxilofaciais comuns na infecção pelo HIV.

2.4.1. Candidíase

A candidíase oral (CO) é a manifestação intra-oral mais comum da infecção pelo HIV (LIU et al., 2006) e muitas vezes é o sinal clínico de apresentação que leva ao diagnóstico. A sua presença em um paciente infectado com o HIV não é o diagnóstico de AIDS, mas parece ser preditiva para o desenvolvimento subsequente desta doença nos pacientes não tratados num período de dois anos (NEVILLE et al., 2004).

A CO é causada pela *Candida albicans*, um organismo fúngico comensal que faz parte da microflora dos tratos gastrointestinais e reprodutivos, sendo isolada da mucosa oral de 65% dos indivíduos sadios, sem sinais clínicos da doença HIV. Antes da era da terapia HAART, esta infecção era observada em 90% dos pacientes infectados pelo HIV (MERCANTE et al., 2006). É a infecção micótica bucal mais comum, embora os índices de frequência sejam difíceis de determinar devido à prevalência do microrganismo causal numa grande proporção da população (REGEZZI; SCIUBBA, 2000).

As três apresentações comuns da CO são a candidíase oral pseudomembranosa (COP); candidíase oral eritematosa (COE) e a queilite angular (QA) (REZNIK, 2006).

A Candidíase pseudomembranosa é a apresentação clínica mais comum, variando de 55,8 a 69,7% de todos os casos de infecção por cândida (FREZZINI; LEAO; PORTER, 2005). Também conhecida como “sapinho”, a COP é caracterizada pela presença de placas brancas ardentes na mucosa bucal, que lembram queijo cottage ou leite coalhado. Estas placas podem ser removidas pela raspagem e são compostas por uma massa de hifas

emaranhadas, leveduras, células epiteliais descamadas e fragmentos de tecido necrótico (NEVILLE et al., 2004). (ver anexo D).

A candidíase eritematosa pode ser a manifestação oral da doença pelo HIV que mais tem erro de diagnóstico, ou que é mais sub-diagnosticada. A condição se apresenta como uma lesão que aparece de forma súbita, vermelha e lisa na superfície dorsal da língua, ou no palato mole ou duro. A condição tende a ser sintomática com pacientes queixando-se de sensações de ardor na boca, mais freqüentemente quando comem alimentos condimentados ou picantes ou ao ingerir bebidas ácidas (REZNIK, 2006). (ver anexo E).

A queilite angular é uma condição especialmente prevalente nas pessoas que apresentam pregas profundas nas comissuras em consequência de fechamento excessivo da boca e perda da dimensão vertical de oclusão. Em tais circunstâncias, ocorre pequeno acúmulo de saliva nas pregas cutâneas dos ângulos da boca, colonizadas posteriormente pelas leveduras e, freqüentemente, pelo *Staphylococcus aureus*. Clinicamente as lesões são dolorosas, fissuradas, erosadas e crostadas. A QA também pode ser encontrada em pessoas que habitualmente passam a língua nos lábios e depositam pequenas quantidades de saliva nos ângulos da comissura (REGEZZI; SCIUBBA, 2006). (ver anexo F).

Em estudo *cross-seccional* realizado em 2002, por Campo et al., onde 156 pacientes soropositivos foram avaliados, tentando-se estabelecer uma relação entre a candidíase oral e a contagem de células T CD4+ e carga viral, foi observado que a candidíase oral se apresentou em 37,8% dos casos, e nos pacientes que mostraram um índice de linfócitos T CD4+ abaixo de 200 cel/mm³, esta prevalência elevou-se para 57,9%. Em relação à carga viral, dos casos estudados em que o exame do sangue periférico revelava essa carga acima de 10.000 cópias/μl a porcentagem de candidíase também foi mais elevada, sendo da ordem de 44,8%. Os autores concluem sugerindo que a CO poderia ser um importante marcador prognóstico.

A freqüência da candidíase oral está associada com a contagem de linfócitos CD4+ e a carga viral do HIV (FREZZINI; LEAO; PORTER, 2005; RANGANATHAN et al., 2007). Miziara; Lima; La Cortina (2004), em estudo que avaliou a ocorrência de lesões orais em pacientes HIV positivos

observaram que especificamente em relação à candidíase oral, nos grupos afetados, os pacientes apresentaram contagem de células CD4+ abaixo de 300 cel/mm³.

Em 2005, Chattopadhyay et al. relataram que a prevalência de candidíase oral estava associada a uma contagem de linfócitos CD4+ abaixo de 200 cel/mm³ e ainda sugeriram que o cigarro funcionaria como um importante fator de risco para o desenvolvimento desta doença. A diminuição do fluxo salivar também pode aumentar a susceptibilidade de infecção da cavidade oral e orofaringe pelo fungo oportunista *Candida albicans* (GUGGENHEIMER; MOORE, 2003).

Para Mercante et al., em 2005, uma baixa contagem de células T CD4+ tem sido associada a uma maior prevalência de candidíase oral e orofaríngea em indivíduos infectados pelo HIV. A candidíase eritematosa orofaríngea é observada quando temos uma contagem de linfócitos CD4+ abaixo de 400 cel/mm³, enquanto a candidíase pseudomembranosa ocorre com contagens de células CD4+ abaixo de 200 cel/mm³.

Liu et al., 2006, ao examinar 101 pacientes portadores do vírus HIV provenientes do Youan Hospital em Beijing, China, relataram que a frequência de CO aumentava com a diminuição da contagem de linfócitos CD4+. A COP foi a forma de candidíase mais prevalente, sendo encontrada em 66,7% com índice de CD4+ abaixo de 200 células/mm³.

Ranganathan et al., em 2007, analisando a contagem de células CD4+ e associando com a presença de infecção pela *Candida albicans* revelaram que esta doença apresenta um importante parâmetro de imunossupressão da infecção pelo HIV.

Chidzonga et al., 2007 realizaram um estudo de prevalência das lesões orais em pacientes do Zimbábue HIV positivos e relacionaram estas lesões com a contagem de células CD4+. Os autores encontraram a candidíase oral como a lesão mais freqüente, principalmente naqueles indivíduos onde o número de células CD4+ estava abaixo de 200 cels/mm³.

A candidíase oral foi encontrada em 73% dos pacientes com contagem abaixo de 200 cel/mm³ e em 27% com contagem acima de 200 cel/mm³ em estudo realizado por Morphet et al., em 2007.

2.4.2. Leucoplasia Pilosa Oral (LPO)

Em 1981, foi descrita uma lesão branca inusitada, que ocorre ao longo das bordas laterais da língua, predominantemente em homossexuais do sexo masculino. As evidências sugerem que esta leucoplasia pilosa representa uma infecção oportunista relacionada com a presença do vírus Epstein-barr (EBV), achado quase exclusivamente em indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (REGEZI; SCIUBBA, 2000). (ver anexo G).

Para Chattopadhyay et al., em 2005, a candidíase oral e a leucoplasia pilosa são as doenças bucais mais comuns associadas à infecção pelo HIV. Estes autores estudaram um grupo de 631 pacientes HIV positivos entre 1995 e 2000, provenientes do hospital Universitário da Carolina do Norte-USA, e encontraram que a prevalência de LPO estava associada a uma contagem de células CD4+ abaixo de 200 cel/mm³.

Reznik (2006) caracteriza a condição como uma lesão branca, corrugada, na borda lateral da língua, não podendo ser removida com raspagem. Tem sido verificada uma diminuição na incidência da leucoplasia pilosa na era da terapia anti-retroviral potente.

Neville et al., (2004), relatam que a maioria dos casos de LPO ocorre na borda lateral da língua e varia na sua apresentação de leves traços brancos verticais a áreas leucoplásicas espessas e enrugadas apresentando uma superfície ceratótica áspera. As lesões podem tornar-se extensas e recobrir inteiramente as superfícies lateral e dorsal da língua. Raramente, também pode ser observado o envolvimento da mucosa jugal, palato mole, faringe e esôfago.

De acordo com Milagres (2004), o agente etiológico desta entidade seria o vírus Epstein-Barr (EBV), o qual promoveria um efeito citopático nos ceratinócitos levando a alterações histopatológicas como paraceratose, hiperplasia epitelial, acantose, papilomatose e alterações nucleares. Após a introdução da HAART, a LPO tem se mostrado menos freqüente nos portadores do HIV, surgindo apenas naqueles que apresentam baixa imunidade, sendo utilizada como um importante marcador prognóstico da AIDS. A prevalência desta lesão pode variar de 0 a 45% da amostra a

dependem da população estudada, mostrando regressão à medida que ocorre a melhora do estado imunológico do paciente.

Segundo Volkweis (2001), a LPO pode ser variável, bilateral, se apresentando assintomática e a sua presença é um fator negativo em termos de prognóstico. Podem estar associadas a linfopenias, baixa contagem de linfócitos T CD4+, candidíase e linfadenopatia. Miziara, Lima e La Cortina (2004) encontraram nos portadores de LPO avaliados, contagens médias de linfócitos T CD4+ acima de 200 células/mm³. Frezzini, Leão e Porter (2005) descrevem a ocorrência de LPO associado à baixa contagem de T CD4+ e a alta carga viral do HIV.

Moura et al., 2006, analisaram os fatores de risco que levariam o desenvolvimento da LPO. Através da análise de 111 casos de pacientes HIV positivos provenientes do Centro de Tratamento de Doenças Infectocontagiosas e Parasitárias Orestes Diniz, em Belo Horizonte-Brasil, foi observado uma prevalência de 28.8% para a LPO, com alta significância naqueles casos onde a carga viral estava acima de 3000 cópias/μl. Os autores sugerem que, além de uma alta carga viral, a presença de candidíase oral e o uso prévio de fluconazol e aciclovir sistêmico também atuariam como fatores de risco para o desenvolvimento da LPO.

Miziara, Weber (2006) avaliaram a eficácia da CO e da LPO como marcadores prognósticos de evidência do status imunológico do indivíduo, tentando identificar falha durante a HAART. Foram estudados 124 pacientes submetidos a HAART através do exame clínico da cavidade oral e de exames de laboratório para se quantificar a carga viral e as células CD4+. De acordo com essa pesquisa, a CO e a LPO são indicativos de baixa contagem de células CD4+ e alta carga viral, porém a CO parece ser um melhor indicador prognóstico quando comparado a LPO.

Chidzonga et al., 2007, realizaram um estudo de prevalência das lesões orais em pacientes do Zimbábue HIV positivos e relacionaram estas lesões com a contagem de células CD4+. A LPO e o SK foram observados em menos de 3% dos casos, não mostrando relevância estatística com a contagem de células CD4+.

A LPO apresenta ainda uma fase descrita como sendo sub-clínica, onde a identificação macroscópica não seria possível e o diagnóstico poderia

ser confirmado através da análise histopatológica, pesquisando-se as alterações nos ceratinócitos ou através de imuno-histoquímica para pesquisa do EBV (DIAS et al., 2001).

Komatsu et al., 2005, estudaram 29 pacientes HIV positivos pela coleta de DNA através da raspagem da borda lateral de língua e realizaram um estudo imunohistoquímico pela técnica do PCR, utilizando-se iniciadores específicos para o EBV. Dos 29 indivíduos, 22 (75,86%) foram positivos para o EBV, entre estes, 16 não apresentavam sinais clínicos de LPO, 2 apresentavam evidência clínica e os outros 4 haviam apresentado LPO prévia. Os autores concluem que o uso da PCR para diagnóstico da LPO apresenta alta sensibilidade e baixa especificidade, uma vez que entre os pacientes saudáveis do grupo controle, 5 (55,56%) mostraram amplificação para o EBV.

2.4.3. Herpes Vírus Simples (HSV-1)

Lesões orais induzidas pelo herpes simples vírus são comuns. Ulcerações recorrentes do HSV intra-oral começam como pequenas vesículas que se rompem para produzir pequenas e dolorosas ulcerações que podem coalescer. Lesões do lábio são razoavelmente fáceis de serem reconhecidas. Na boca, lesões em tecidos queratinizados, incluindo palato duro e gengiva, apresentam suspeita de infecção por HSV (REZNIK, 2006). (ver anexo H).

A infecção por HSV é considerada a infecção viral mais freqüente em pacientes infectados pelo HIV. A infecção por HSV precoce e a alta freqüência em crianças infectadas pelo HIV correlacionam-se com a rápida evolução da doença, sugerindo um prognóstico sombrio para o paciente. Em pacientes imunossuprimidos, assim como, em pacientes infectados pelo HIV, a infecção por HSV pode ser severa, clinicamente atípica, mais dolorosa e com um longo tempo de duração (GRANDO et al., 2005).

Neville et al., (2004), afirmam que a prevalência das lesões pelo HSV aumenta significativamente quando a contagem de CD4+ está abaixo de 50 células/mm³. O herpes labial pode estender-se para a pele da face e exibir um comprometimento lateral extenso. A persistência de locais ativos de infecção

pelo HSV por mais de um mês, em um paciente infectado pelo HIV, é uma definição aceita para a AIDS.

Segundo Frezzini, Leao e Porter (2005), embora a infecção pelo HSV tenha sido relatada em 1,7 a 2,4% das crianças infectadas pelo HIV, recentes estudos sugerem que tal infecção é atualmente muito incomum entre adultos e crianças com a AIDS. As lesões causadas pelo HSV geralmente compreendem uma doença ulcerativa recorrente e crônica que pode progredir rapidamente para extenso envolvimento mucocutâneo e/ou evoluir para apresentações atípicas, como por exemplo, a ulceração facial persistente.

De acordo com Miller et al., (2006), antes do advento da HAART o HSV-1 acometia mais de 75% das pessoas infectadas pelo HIV. Atualmente, houve uma diminuição na incidência de infecções oportunistas causadas pelo HSV nos pacientes tratados com HAART. Estes mesmos autores estudaram a saliva de 58 indivíduos portadores do vírus HIV relatando que a presença de HSV foi mais significativa na saliva dos indivíduos infectados que no grupo controle e também que os pacientes infectados que apresentavam uma contagem de células CD4+ acima de 200 cel/mm³, tinham um aumento na probabilidade de apresentarem HSV-8 na saliva, enquanto o HSV-1 foi detectado mais frequentemente quando a contagem estava abaixo deste número.

2.4.4. Papilomavírus Humano

A incidência de verrugas orais devido ao papiloma vírus humano (HPV) tem aumentado muito na era da potente terapia anti-retroviral. O risco de verrugas orais associadas ao HPV está associado com uma grande diminuição no plasma dos níveis de RNA do HIV dentro de seis meses antes do diagnóstico do HPV oral, sugerindo que o desenvolvimento de verrugas pode estar relacionado com reconstituição da imunidade (REZNIK, 2006).

Para Regezi e Sciubba (2000), os papilomas bucais podem ser encontrados no vermelhão dos lábios e na mucosa da boca, com predileção pelo palato duro, palato mole e úvula. Essas três últimas localizações constituem aproximadamente um terço das lesões encontradas. As lesões, em geral, medem menos do que 1 cm na maior dimensão e aparecem como

alterações exofíticas da superfície, entre granulares e semelhantes a couve-flor. As lesões são comumente solitárias, embora, às vezes, possam ser encontradas diversas lesões. Usualmente, são assintomáticas.

Uma prevalência aumentada de lesões relacionadas ao HPV é notada nos pacientes infectados pelo HIV, e a maioria localiza-se nas áreas anogenitais. Também pode ser observado o envolvimento bucal. Embora os tipos comuns de HPV possam estar presentes nas lesões intra-orais, os pacientes infectados pelo HIV freqüentemente demonstram variantes menos comuns, como o HPV-7 ou HPV-32 (NEVILLE et al., 2004).

A presença de lesões orais decorrentes do HPV na AIDS é, às vezes, relacionada com a diminuição da carga viral do HIV e aumento da contagem de CD4+. O mecanismo pelo qual uma redução da carga viral do HIV pode conduzir a um aumento no risco de verrugas não é claro, embora as manifestações clínicas da infecção pelo HPV possa representar uma forma de síndrome da reconstituição da imunidade (FREZZINI; LEAO; PORTER, 2005).

2.4.5. Citomegalovírus (CMV)

A infecção pelo citomegalovírus foi uma das mais importantes infecções oportunistas em pacientes infectados pelo HIV antes da introdução do HAART, sofrendo uma diminuição de 55 – 80%. Aproximadamente 40% dos pacientes infectados pelo HIV, com o avanço da doença, sofrem de uma ou várias das diferentes manifestações da doença do CMV durante a vida (STEININGER; STOCKL; KRAUPP, 2006).

De acordo com Lalonde et al., 2004 antes do advento da HAART, o CMV era bastante comum e se expressava em sítios como a retina, o trato gastrointestinal, sistema nervoso central e trato respiratório. Atualmente observa-se uma diminuição na prevalência, onde os fatores de risco para o desenvolvimento seriam a soropositividade para o CMV e uma baixa contagem de linfócitos CD4+; 75-80% dos casos ocorrem com contagens abaixo de 50 cel/mm³.

Desde 1984 úlceras relacionadas com infecção por CMV em crianças infectadas pelo HIV têm sido relatadas. A patologia do CMV nas úlceras orais

permanece desconhecida. Juntamente com a infecção pelo HSV, o CMV tem sido descrito em muitos sítios anatômicos, como no sistema nervoso, pele, esôfago e lábios. A infecção pelo CMV freqüentemente apresenta-se severa, dolorosa e com longa duração das lesões orais. Co-infecção viral e fúngica tem sido também observada, em adição a co-infecção viral com o citomegalovírus e EBV em úlceras orais de pacientes infectados pelo HIV (GRANDO et al., 2005).

2.4.6. Sarcoma de Kaposi (SK)

Sarcoma de Kaposi é ainda a malignidade oral mais freqüente associada ao vírus HIV, embora sua incidência esteja muito diminuída na era da potente terapia anti-retroviral. O herpes vírus associado ao SK (KSHV) tem sido identificado como agente etiológico. Clinicamente pode-se apresentar como mácula, nódulo ou elevações e ulcerações, com cor variando de vermelho a púrpura. No estágio inicial as lesões tendem a ser lisas, vermelhas e assintomáticas, com a cor tornando-se escura com a progressão da lesão (REZNIK, 2005). (ver anexo I).

O SK é causado pelo herpes vírus associado ao sarcoma de Kaposi, o oitavo herpes vírus encontrado que infecta humanos (KSHV/HSV-8). Esta entidade foi primeiramente descrita em 1872 por Moritz Kaposi, como sendo um endotelioma vascular prevalente em homens idosos na europa oriental e região mediterrânea. Subseqüentemente outras formas clínico-epidemiológicas foram descritas como o SK endêmico encontrado na África, o SK iatrogênico encontrados nos pacientes imunossuprimidos transplantados e o SK associado ao HIV, sendo este a lesão tumoral mais comum associada ao quadro de AIDS desde o advento desta epidemia em 1981, de acordo com Nascimento et al., (2005).

O KSHV foi identificado por Chang et al., (1994) e de acordo com Nascimento et al., (2005) a soro-prevalência varia a depender da localização geográfica e composição étnica da população, onde em um vasto país como o Brasil, poderemos encontrar variações de 2.8% a 7.4% na região sudeste do

país, 16% nas populações urbanas da região norte e até 65% nos indivíduos ameríndios que vivem na amazônia brasileira.

Estudos realizados por Nascimento et al., (2005), identificaram 5 subtipos de KSHV (tipos A – E) de acordo com a variabilidade genética. Os subtipos A e C são encontrados na Europa, USA e Ásia; os subtipos B e A5 são vistos preferencialmente na África, Guiana Francesa; o subtipo D descrito em Taiwan e em algumas ilhas do pacífico e Austrália e, mais recentemente descoberto, o subtipo E observado em populações brasileiras e equatorianas que vivem nas áreas amazônicas.

Frezzini, Leao e Porter (2005), descrevem o aparecimento das lesões orais como máculas variando de vermelho a púrpura, pápulas ou nódulos que podem ulcerar e causar destruição local. O palato e a gengiva são os locais mais comumente afetados.

O SK é uma neoplasia maligna progressiva que pode se disseminar amplamente para os linfonodos e diversos órgãos. A terapia sistêmica prolongada promove, muitas vezes, a depressão do sistema imunológico, aumentando, assim, a suscetibilidade do paciente a infecções e outros cânceres (NEVILLE et al., 2004).

Segundo Regezi e Sciubba (2000), o Sarcoma de Kaposi ocorre em cerca de um terço dos pacientes com AIDS, sendo observado atualmente, com menos frequência, em aproximadamente um quinto desses pacientes; esta mudança pode estar relacionada com a terapêutica medicamentosa atualmente utilizada na AIDS.

Biggar et al., 2006, referem que após o controle da replicação viral, possibilitado pela HAART, a incidência do SK em indivíduos HIV+ tem diminuído.

2.4.7. Linfoma

O linfoma é a segunda neoplasia maligna mais comum em indivíduos infectados pelo HIV. A maior parte é constituída de linfomas não-Hodgkin de células B, mas existem relatos de linfomas Hodgkin e de células T. O linfoma em pacientes com AIDS apresenta-se caracteristicamente em localizações

extranodais, sendo o sistema nervoso central o local mais comum de acometimento (NEVILLE *et al*, 2004).

A incidência de linfoma não-Hodgkin e linfoma Hodgkin têm aumentado nos pacientes infectados pelo HIV, sendo o tipo histológico mais comum é o linfoma de células B, observados em aproximadamente 80% dos casos. Nos últimos anos, após a introdução HAART, tem se observado uma melhora no prognóstico desta doença. Além disso, avanços terapêuticos também têm permitido um aumento na sobrevida destes pacientes, uma vez que os indivíduos com linfoma e HIV estão sendo tratados da mesma forma que pacientes imunocompetentes, principalmente quando a contagem de células CD4+ encontra-se entre 50 – 100 cel/mm³ ou mais (SPARANO, 2007).

De acordo com Biggar *et al.*, (2006) o risco de desenvolvimento de linfomas aumenta significativamente em indivíduos de todas as idades que são portadores do vírus HIV, com variações nos subtipos histológicos entre adultos e pacientes jovens. Através do controle da replicação viral, possibilitado pela introdução da HAART, observamos uma redução na incidência tanto do Sarcoma de Kaposi quanto do Linfoma não-Hodgkin, os dois tipos de câncer mais comuns associados à doença HIV. Porém o risco de desenvolvimento de Linfoma Hodgkin mostrou um aumento na incidência, principalmente nos indivíduos submetidos a HAART, sugerindo que a imunidade apresenta um importante papel na etiologia e desenvolvimento desta doença.

A) Linfoma não-Hodgkin

Linfoma não-Hodgkin é reconhecido como uma condição definida na AIDS em indivíduos infectados pelo HIV, isso o inclui entre as lesões orais associadas com essa infecção (FREZZINI; LEAO; PORTER, 2005).

Com o surgimento da infecção pelo HIV, os linfomas orais associados ao HIV são, atualmente, encontrados com uma frequência aumentada, com a nítida mudança para uma altíssima predominância de tumores evidentemente correlacionados com a presença do vírus Epstein-barr na lesão. O idoso e o indivíduo de meia idade são mais comumente afetados pelo linfoma não-

Hodgkin. A doença nodular caracteriza-se pelo aumento de volume gradativo assintomático, que pode tornar-se estático por um período considerável de tempo antes do diagnóstico (REGEZI, SCIUBBA, 2000).

A relação entre o EBV e os linfomas não-Hodgkin foi documentada, e muitos pesquisadores acreditam que estes tumores originam-se da combinação de EBV, estimulação antigênica e imunodisfunção (NEVILLE et al., 2004).

B) Linfoma de Hodgkin

A maioria dos estudos recentes demonstra um aumento na incidência do linfoma de Hodgkin em indivíduos infectados pelo HIV. O EBV pode ter algum significado etiológico nesta doença durante a progressão da AIDS (FREZZINI; LEO; PORTER, 2005).

Clinicamente, a doença de Hodgkin caracteriza-se por aumento de volume indolor dos nódulos linfáticos ou do tecido linfóide extranodular. Na cavidade oral, um aumento tonsilar, comumente unilateral, pode ser visto nas fases mais iniciais. Quando sítios extranodulares são envolvidos, podem ser notadas tumefações na submucosa, algumas vezes com a ulceração da mucosa ou erosão do osso subjacente (REGEZI; SCIUBBA, 2000).

2.4.8. Doença periodontal

As doenças periodontais são caracterizadas por lesões inflamatórias crônicas que são resultado de interações entre as bactérias orais, o hospedeiro e ainda condições locais que levam a uma destruição dos tecidos periodontais, destruição esta que apresenta maior prevalência e maior severidade nos pacientes infectados pelo vírus HIV, quando comparados com os indivíduos saudáveis (GONÇALVES, 2006).

Alterações periodontais como o eritema gengival linear, a gengivite ulcero-necrosante e a periodontite ulcero-necrosante também fazem parte do quadro de alterações bucais que participam do largo espectro de doenças associadas à infecção pelo HIV. Os relatos mundiais demonstram uma

prevalência que vai desde 1-66% para gengivite e de 0-91% para periodontite, onde essa diferença de prevalência poderia ser explicada pelo grau de imunossupressão, pela presença de co-morbidades, pelo uso de tabaco e principalmente pela diferença de critérios clínicos para classificar e diagnosticar estas doenças (RANGANATHAN et al., 2007).

Gonçalves, em 2004, pesquisou a microbiota subgengival de 64 pacientes infectados pelo HIV e submetidos a HAART, comparando estes achados com os níveis de linfócitos T CD4+ do sangue periférico. Os autores observaram uma prevalência de periodontite crônica em 36%, onde vários agentes patógenos foram encontrados, em especial o *E. faecalis* e *F. nucleatum* e de acordo com a introdução e manutenção da HAART o *P. gingivalis* mostrou uma diminuição em sua quantidade. Não foi observado diferença estatística significativa entre o número de células CD4+/carga viral e a presença de periodontite crônica nos pacientes estudados.

Barbuto et al., 2007, descreveram e compararam as espécies bacterianas e fúngicas predominantes na gengivite, periodontite e eritema gengival linear em 14 pacientes provenientes da clínica CARE-Universidade de São Francisco-USA e portadores do HIV em diferentes fases clínicas, através da análise da carga viral, dos níveis de células CD4+ e da placa subgengival. Foram identificadas 109 tipos diferentes de bactérias, onde as espécies predominantes foram *Gemella*, *Dialister*, *Streptococcus* e *Veillonella*, porém o normal seria encontrarmos o *Treponema denticola*, *Porphyromonas gingivalis* e *Tannerella forsythia*. A *Candida albicans* foi o espécime fúngico mais encontrado, principalmente nos indivíduos com baixo nível de linfócitos CD4+ (<200 cel/mm³). Nos indivíduos com contagem acima de 200 cel/mm³ e com eritema gengival linear, o espécime encontrado foi o *Saccharomyces cerevisiae*.

A degradação do sistema imune caracterizada pela depleção das células CD4+ afeta o sistema de defesa da região dento-gengival tornando-a mais susceptível ao surgimento de lesões (RANGANATHAN et al., 2007).

Indivíduos infectados pelo HIV podem apresentar desde uma gengivite caracterizada por uma faixa eritematosa até uma periodontite, freqüentemente localizada, destrutiva e necrosante do periodonto de inserção (VOLKWEIS et al., 2001).

A doença periodontal se apresenta como uma manifestação clínica de prevalência moderada, estando relacionada sua etiologia ao controle da placa do paciente, podendo mostrar um padrão mais agressivo em áreas localizadas (VOLKWEIS et al., 2001).

As doenças periodontais e gengival associada com o HIV podem ser classificadas como eritema gengival linear, gengivite ulcerativa necrosante (GUN-HIV) e periodontite ulcerativa necrosante (PUN-HIV) (FREZZINI; LEAO; PORTER, 2005). Embora a GUN e PUN possam refletir outras doenças, elas são diferenciadas na AIDS pela rápida destruição dos tecidos moles na primeira e dos tecidos duros na segunda (REZNIK, 2006).

A) Eritema Gengival Linear

O eritema gengival linear foi inicialmente denominado gengivite relacionada ao HIV, mas também foi observado em outros processos patológicos. Esse padrão incomum de gengivite é caracterizado por uma borda linear de eritema envolvendo a gengiva marginal livre e estendendo-se 2 a 3 mm na direção apical. Além disso, a mucosa alveolar e a gengiva podem apresentar um eritema difuso ou puntiforme em uma percentagem significativa de casos (NEVILLE et al., 2004). (ver anexo J).

Reznik (2006) descreve que o eritema gengival linear apresenta-se como uma faixa alongada na margem gengival, e pode ou não ser acompanhada por sangramento ocasional e desconforto. É vista mais freqüente em dentes anteriores, porém pode se estender para dentes posteriores.

Eritema gengival linear tem sido associado com a contagem de células T CD4+ abaixo de 200 células/mm³, mas não com alta carga viral (FREZZINI; LEAO; PORTER, 2005).

Gonçalves, em 2004 pesquisando a microbiota de 61 pacientes submetidos a HAART, afirma que a presença do microorganismo fúngico *cândida albicans*, estaria fortemente associado ao eritema gengival linear.

B) Gengivite Ulcerativa Necrosante

Gengivite ulcerativa necrosante é a ulceração e necrose de uma ou mais papilas interdentais sem perda da inserção periodontal. Os pacientes com GUN apresentam-se com necrose gengival interproximal, sangramento, dor e halitose (NEVILLE et al., 2004).

C) Periodontite Ulcerativa Necrosante

Periodontite ulcerativa necrosante é um marcador de imunossupressão. A condição é caracterizada por dor severa, mobilidade dentária, sangramento, odor fétido, papila gengival ulcerada e perda rápida de osso e tecido mole. Pacientes freqüentemente se referem a dor como “dor profunda na maxila”. A dor geralmente é importante sinal para a atenção da n

a diminuição no fluxo salivar, onde cáries cervicais são, muitas vezes, os primeiros sinais aparentes. Outros sinais e sintomas incluem a dor, ardência bucal e dificuldade durante a deglutição. Doenças decorrentes de alterações imunológicas, como a AIDS, podem levar a um aumento da glândula parótica e xerostomia (GUGGENHEIMER; MOORE, 2003)

Kordossis et al., 1998, investigaram a presença de xerostomia em pacientes HIV positivos e descreveram a patologia e imunopatologia desta alteração a partir de biopsias de glândulas salivares menores. 77 pacientes foram avaliados pesquisando-se xerostomia, e destes, 26 informaram pelo menos uma resposta positiva quanto aos sintomas orais e oculares. Dos 26, 14 concordaram participar do grupo de estudo para realização de biopsias e 10 outros, sem sintomas, participaram do grupo controle. No grupo controle, nenhum paciente mostrou aumento da glândula parótida. Nos pacientes do estudo, 03 mostraram aumento da glândula parótida. 06 pacientes dos 14, mostraram biopsias semelhantes às observadas na Síndrome de Sjogren. A imunopatologia destas biopsias revelou que a célula predominante era a célula T fenótipo CD8.

Navazeshl et al., 2000, avaliaram a presença de xerostomia em 733 mulheres, sendo 581 HIV+ e 152 HIV-, provenientes de cinco clínicas diferentes nos USA, encontrando uma diminuição do fluxo salivar nas mulheres HIV+ mais significativo que nas HIV- e ainda relatando que essa diminuição do fluxo estava diretamente relacionada com a quantidade de células CD4+ presentes no sangue. Foi observada uma diminuição significativa nas mulheres HIV+ com quantidade de células CD4+ abaixo de 200 mm/cel³ quando comparadas com aquelas, também HIV+, porém com a taxa de linfócitos CD4+ acima de 500 mm/cel³.

A xerostomia é o principal fator contribuinte no processo de cárie dental em indivíduos infectados pelo HIV (REZNIK, 2006). Mais de 400 medicamentos conduzem aos sintomas da xerostomia. Aproximadamente 30 a 40 % dos indivíduos infectados pelo HIV experimentam moderada ou severa xerostomia em associação com os efeitos dos medicamentos (por exemplo, didanosine) ou pela proliferação de células CD8+ nas glândulas salivares maiores (NEVILLE et al, 2004).

Panayiotakopoulos et al., 2003, estudaram a prevalência da xerostomia em 131 pacientes HIV positivos provenientes da Grécia e que faziam uso da HAART. Todos foram avaliados de acordo com os critérios europeus para diagnóstico de xerostomia, e destes, 31 mostraram sinais e sintomas e 17 foram submetidos à biopsia excisional de glândula salivar menor. 02 pacientes que não pertenciam ao grupo que utilizava a HAART mostraram biopsia semelhante às observadas na Síndrome de Sjogren. Nenhum dos pacientes que fazia uso da HAART mostrou achados histológicos compatíveis com a xerostomia. Eles concluem que antes da HAART, a prevalência de xerostomia era de 7.8%, onde atualmente, com a ação protetora da terapia, não foi possível encontrar os achados histológicos característicos, nem tão pouco sinais e sintomas de xerostomia.

A prevalência de xerostomia e hipofunção de glândula salivar tem sido relatada em 2 a 30% dos pacientes infectados pelo HIV. Vários fatores têm sido sugeridos como responsáveis pela disfunção da glândula salivar, incluindo infecções nos tecidos glandulares, pelo HIV, CMV ou EBV. Além do mais, é sugerido também que a xerostomia ocorre como efeito colateral da HAART sobre a função das glândulas salivares (FREZINI; LEO; PORTER, 2005).

Proposição

3. PROPOSIÇÃO

A AIDS enquanto doença causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) tornou-se um problema de saúde mundial. Alvo de inúmeras pesquisas científicas, a infecção pelo HIV também se envolve amplamente com a odontologia. A mucosa oral é, muitas vezes, o primeiro sítio de percepção, sendo as lesões facilmente diagnosticadas, em boa parte dos casos, apenas pelas características clínicas. Além disso, algumas lesões orais são amplamente conhecidas como marcadores prognóstico da doença HIV. Nesta perspectiva, o cirurgião dentista assume uma posição de destaque devendo ter uma postura profissional que assegure o bem-estar do paciente e a promoção de sua saúde. Dada a relevância deste trabalho ao relacionar as lesões orais à contagem de Linfócitos T CD4+, propomo-nos estabelecer uma correlação entre essas, procurando traçar o perfil da AIDS em pacientes que apresentam manifestações orais, contribuindo no estabelecimento das principais lesões marcadoras da progressão da doença. Assim, conhecendo melhor o comportamento da doença é possível elaborarmos estratégias de ação e combate mais eficazes.

Material e Métodos

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Caracterização do estudo

A presente pesquisa compreende um estudo seccional onde iremos avaliar a presença de lesões bucais associadas à AIDS, procurando estabelecer uma relação entre estas lesões e a quantidade de linfócitos T CD4+/CD8+ e carga viral no sangue periférico dos pacientes.

4.2 População

A população será constituída pelos casos de pacientes de ambos os sexos, HIV positivos, com AIDS ou não, previamente diagnosticados pelo teste ELISA e confirmados pelo Western Blot, acompanhados no ambulatório do Hospital de doenças infecto-contagiosas Giselda Trigueiro em Natal no período de junho a outubro de 2007.

4.3 Amostra

Para constituir a amostra desta pesquisa, foram selecionados 121 casos de pacientes portadores do vírus HIV, os quais realizaram exames laboratoriais para avaliar o índice de carga viral e a quantificação dos linfócitos CD4+ no intervalo máximo de 4 horas, a partir do momento da consulta.

4.4 Estudo Clínico

Os sujeitos dessa pesquisa foram avaliados por três examinadores calibrados e os dados obtidos registrados em fichas clínicas elaboradas para este fim. Cada paciente assinou o termo de consentimento livre esclarecido antes de se submeter ao exame.

A abordagem inicial ao paciente e o exame clínico intrabucal foram realizados na sala de atendimento odontológico do Hospital Giselda Trigueiro. Os pacientes foram acomodados em equipo odontológico Dabi-Atlante e os profissionais realizaram ao exame utilizando-se luz artificial, espelho bucal e

gazes estéreis, trajando os equipamentos de proteção individual e de biossegurança.

O exame constou inicialmente da coleta dos dados referentes ao sujeito, como nome, idade, gênero, tempo e forma de contágio, terapias prévias ou atuais utilizadas, entre outros, seguido da avaliação intra-oral dos tecidos moles e duros, e ainda a palpação da cadeia ganglionar. Caso houvesse necessidade, seriam realizados exames de imagem para uma melhor avaliação dos tecidos duros orais e peri-orais.

Nos casos onde o diagnóstico clínico de alguma lesão bucal fosse inconclusivo ou duvidoso, uma biópsia seria realizada para se estabelecer um correto diagnóstico. A peça cirúrgica seria fixada em formol a 10% e encaminhada ao Serviço de Anatomia Patológica da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, onde no processamento laboratorial do espécime se obteria em um bloco de parafina que permitiria a confecção de uma lâmina corada pela técnica da hematoxilina-eosina. O laudo seria emitido por um Patologista da referida disciplina.

Após o exame clínico, o paciente era conduzido ao laboratório central (LACEN), onde foi colhido 5ml de sangue periférico em tubos contendo EDTA (EDTA VACUETTE®).

4.5 Exame Laboratorial

Para a quantificação direta do vírus da imunodeficiência tipo 1 foi utilizado um procedimento de hibridização tipo sanduíche do ácido nucléico, o teste VERSANT® HIV-1 RNA 3.0 (bDNA). Observando-se as precauções universais para punção venosa, o sangue do paciente foi coletado e acondicionado em tubos estéreis contendo EDTA (EDTA VACUETTE®). A partir do plasma separado das células, em menos de 4 horas do horário da coleta, por meio de centrifugação, foi realizada a preparação dos precipitados virais, os quais foram submetidos à hibridização com um conjunto de sondas, para a detecção do gene *pol* do RNA viral, e analisado de acordo com a luminescência que foi lida pelo equipamento *Bayer System 340 bDNA Analyzer* com o *software* de gerenciamento de dados Bayer (DMS) para o teste HIV-1 RNA 3.0, revelando a contagem da carga viral.

Para a contagem do número de linfócitos CD4+ foi realizado o método de citometria de fluxo. Nesse procedimento foram utilizados anticorpos monoclonais específicos ligados a compostos químicos fluorescentes, chamados fluorocromos. A amostra de sangue foi colhida e acondicionada em tubos de coleta de sangue contendo EDTA k3 (VACUTAINER®). O sangue coletado ficou armazenado em temperatura entre 20-25°C e foi corado através da adição ao sangue total dos reagentes específicos contendo anticorpos marcados com flourocromo e analisado dentro 48hs após a coleta. O teste utilizado foi o teste BD FACSCCount reagents CD3/CD4/CD8 (BD Biosciences), o qual foi lido pelo equipamento FACounts BD (Becton Dickinson).

A coleta destes exames laboratoriais foi realizada imediatamente após a realização do exame clínico bucal, dentro de um período máximo de 4 horas, a fim se estabelecer a carga viral e o número de linfócitos CD4+ do indivíduo no momento do exame bucal. Todos os pacientes, com ou sem lesões bucais, foram avaliados quanto à carga viral e número de linfócitos CD4/CD8.

As dosagens foram avaliadas pelas bioquímicas responsáveis pelo Serviço do LACEN e de posse dos resultados procedemos à análise dos dados para relacionar o número de linfócitos CD4/CD8 e carga viral às variáveis estudadas.

Os pacientes foram categorizados em grupos de acordo com o índice de linfócitos T CD4+ e a carga viral apresentados.

4.6 Análise estatística

Os dados obtidos foram submetidos à análise estatística, através de testes Mann-Whitney Test, Chi-Square Tests, com o objetivo de definir a correlação existente entre a carga viral, a contagem de linfócitos CD4 e as lesões orais.

4.7 Implicações Éticas

O projeto de pesquisa a ser desenvolvido foi submetido à apreciação e aprovação do comitê de ética da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, sob o protocolo CEP-UFRN 039-07.

4.8 Critérios de inclusão e exclusão

4.8.1 inclusão:

Foram incluídos nesse estudo, os pacientes acompanhados no ambulatório de doenças infectocontagiosas do Hospital Gizelda Trigueiro e portadores do vírus HIV, com AIDS ou não, que foram submetidos ao exame bucal e logo após à coleta de sangue periférico para análise bioquímica, dentro de um período máximo de 4 horas.

4.8.2 exclusão

Foram excluídos dessa pesquisa todos os pacientes que não foram solicitados exame de sangue para análise das células CD4+ e carga viral, bem como crianças e adolescentes.

Resultados

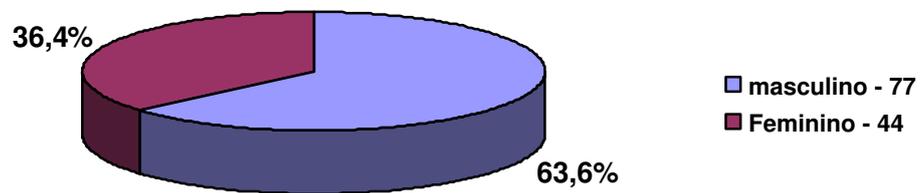
5. Resultados

5.1 Caracterização da amostra:

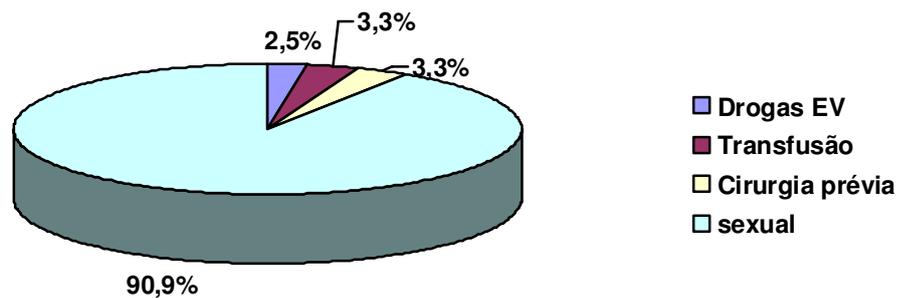
Os pacientes participantes da amostra foram agrupados da seguinte forma:

Variáveis qualitativas

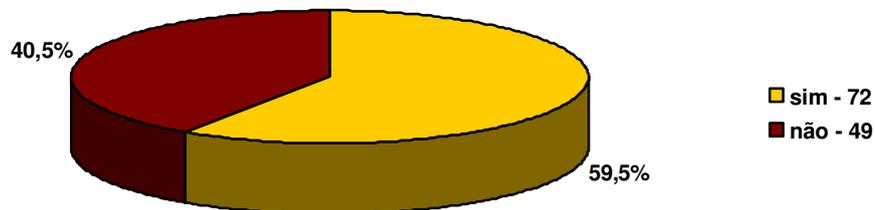
- a) Gráfico demonstrando a distribuição da amostra de acordo com o gênero:



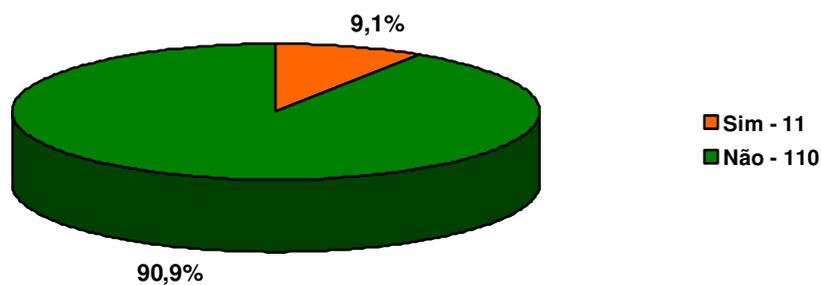
- b) Gráfico demonstrando a distribuição da amostra quanto à forma de contágio:



c) Gráfico demonstrando a distribuição da amostra em relação à realização de Tratamento anti-retroviral:



d) Gráfico demonstrando a distribuição da amostra de acordo com o uso de tabaco:

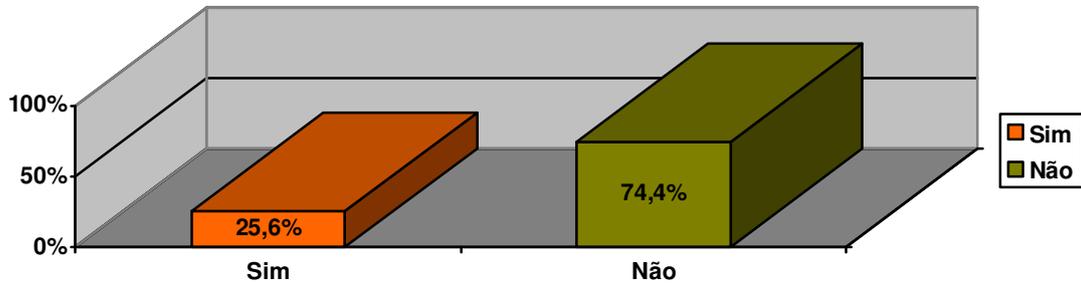


e) Tabela demonstrando a mediana e os percentis 25 e 75, das variáveis idade, contagem de células CD4+, carga viral, tempo de diagnóstico e número de internações.

	Mediana	Q25 – Q75
Idade em anos	40	34,5 – 44
Contagem CD4+	411	279 – 547
Carga viral	3692	0 – 16370
Tempo de diagnóstico (meses)	75	48 – 86
Número de internações	0	0 – 1

Variáveis qualitativas: Presença de lesão e tipo de lesão.

a) Gráfico demonstrando a distribuição da amostra em relação à presença de lesão bucal:



b) Gráfico demonstrando a distribuição da amostra em relação ao tipo de lesão apresentada. Os números posicionados ao lado do nome de cada lesão, indicam o número de pacientes com a doença.

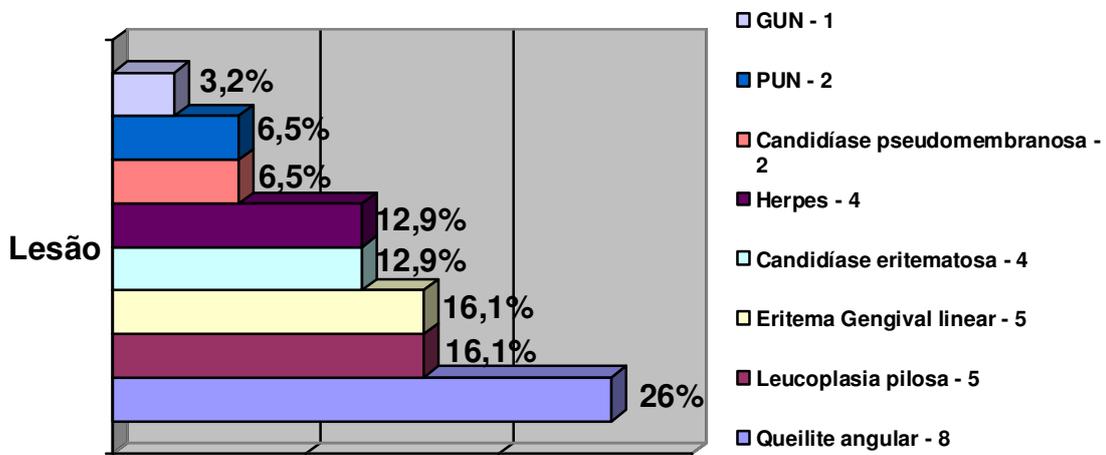


Tabela demonstrando a carga viral e o número de linfócitos CD4+ nos pacientes que apresentavam lesões orais.

Paciente	Idade (anos)	Sexo	CD4 (célis/ μ L)	Carga viral (cópias/mL)	Lesão oral
1	45	M	417	ND	QA
2	39	M	116	ND	EGL
3	32	F	848	6.404	GUN-HIV
4	45	F	29	11.789	QA
5	30	M	305	57.518	HSV
6	21	M	279	168.489	COE
7	44	F	352	461	QA
8	38	F	43	6.165	LP
9	57	F	340	16.951	HSV
10	32	M	96	246.197	EGL
11	35	M	243	4.354	EGL
12	39	M	116	ND	EGL
13	32	F	557	5.300	PUN-HIV
14	45	F	250	8.965	QA
15	30	M	340	8.670	HSV
16	21	M	250	140.665	COE
17	44	F	352	461	QA
18	38	F	56	5.112	LPO
19	32	M	122	210.235	EGL
20	42	M	98	6.300	LPO
21	45	M	417	ND	QA
22	44	M	487	ND	QA
23	45	M	427	ND	QA
24	21	M	285	168.489	COE
25	21	M	250	140.655	COE
26	32	F	578	5.300	PUN-HIV
27	38	F	52	6.165	LPO
28	39	F	61	5.112	LPO
29	30	M	342	8.670	HSV
30	21	M	195	186.678	COP
31	32	M	187	195.655	COP

Fonte: Hospital Gizelda Trigueiro

Legenda: COE: candidíase oral eritematosa; COP: candidíase oral pseudomembranosa; QA: queilite angular; LPO: leucoplasia pilosa oral; EGL: eritema gengival inear; HSV: herpes simples vírus; GUN-HIV: gengivite úlcero-necrosante associada ao vírus da imunodeficiência humana; PUN-HIV: periodontite úlcero-necrosante associada ao vírus da imunodeficiência humana.

Associação entre a variável dependente – presença de lesão e as independentes de interesse contagem de células CD4+ e carga viral.

Tabela 1 - demonstrando a alta relevância estatística observada entre a variável contagem de células CD4+ e a presença de lesão bucal:

	Contagem de células CD4+				
	Mediana	Q25-Q75	U	Média dos postos	P
Presença de lesão					
Sim	250	116 - 352	602	35,42	< 0,001
Não	445	309,75 - 603		69,81	

Fonte: Hospital Giselda Trigueiro

Tabela 2 - demonstrando a media relevância estatística observada entre a variável carga viral e a presença de lesão bucal:

	Carga viral				
	mediana	Q25-Q75	U	Média dos postos	P
Presença de lesão					
Sim	6300	461-140655	952	75,29	0,007
Não	299	309,75 - 603		56,08	

Fonte: Hospital Giselda Trigueiro

Associação entre a variável dependente presença de lesão e as independentes de controle quantitativas: idade, tempo de diagnóstico, número de internações, tempo de tratamento.

Tabela 3 - demonstrando a media relevância estatística observada entre a variável idade e a presença de lesão bucal:

	Idade em anos				
	mediana	Q25-Q75	U	Média dos postos	P
Presença de lesão					
Sim	38	30-44	922,5	45,76	0,005
Não	40	38-44		66,25	

Fonte: Hospital Giselda Trigueiro

Tabela 4 - demonstrando a pouca relevância estatística observada entre a variável tempo de diagnóstico e a presença de lesão bucal:

	Tempo de diagnóstico – meses				
	mediana	Q25-Q75	U	Média dos postos	<i>P</i>
Presença de lesão					
Sim	70	23 - 84	1031	49,26	0,031
Não	82	48 - 92		65,04	

Fonte: Hospital Giselda Trigueiro

Tabela 5 - demonstrando a pouca relevância estatística observada entre a variável número de internações e a presença de lesão bucal:

	Número de internações após diagnóstico				
	mediana	Q25-Q75	U	Média dos postos	<i>P</i>
Presença de lesão					
Sim	0	0 - 1	1381,5	61,44	0,918
Não	0	0 - 1		60,85	

Fonte: Hospital Giselda Trigueiro

Tabela 6 - demonstrando a alta relevância estatística observada entre a variável tempo de tratamento e a presença de lesão bucal:

	Tempo de tratamento – meses				
	mediana	Q25-Q75	U	Média dos postos	<i>P</i>
Presença de lesão					
Sim	48	8 - 69	184	19,82	< 0,001
Não	75	48 - 97		2364	

Fonte: Hospital Giselda Trigueiro

Associação entre a variável dependente presença de lesão e as independentes de controle ou confusão.

Tabela 7 - demonstrando a pouca relevância estatística observada entre a variável presença de lesão bucal e o gênero:

Presença de lesão		Sim n(%)	Não n(%)	<i>P</i>
Gênero	masc	19 (24,7%)	58 (75,3%)	0,922
	Fem	12 (27,3%)	32 (72,7%)	

Fonte: Hospital Giselda Trigueiro

Tabela 8 - demonstrando a pouca relevância estatística observada entre a variável presença de lesão bucal e a realização de tratamento:

Presença de lesão		Sim n(%)	Não n(%)	<i>P</i>
Realização de tratamento	Sim	16 (22,2%)	56(77,8%)	0,409
	Não	15 (30,6%)	34 (69,4%)	

Fonte: Hospital Giselda Trigueiro

Tabela 9 - demonstrando a pouca relevância estatística observada entre a variável presença de lesão bucal e a forma de contágio:

Presença de lesão		Sim n(%)	Não n(%)	<i>P</i>
Forma de contágio	Sexual	27 (24,5%)	83(75,5%)	0,470
	Não-sexual	4 (36,4%)	7 (63,6%)	

Fonte: Hospital Giselda Trigueiro

Discussão

6. Discussão

A AIDS apresenta atualmente números alarmantes nos perfis epidemiológicos apresentados em diversas partes do mundo, principalmente na África sub-Sahariana. Atualmente considerada uma grave pandemia, a AIDS é a manifestação clínica avançada da infecção pelo HIV (MATTOS; SANTOS; FERREIRA; 2004).

Em mais de 20 anos, o perfil da epidemia de HIV/AIDS mudou muito, assim como as demandas de prevenção e de tratamento. Hoje, as pesquisas demonstram uma tendência em que predomina a infecção entre mulheres. Outra tendência que cresce, está nos grupos mais vulneráveis sócio-econômicos e culturalmente. Ou seja, a AIDS atinge cada vez mais pessoas que são excluídas de direitos básicos. Este tipo de mudança do perfil epidemiológico é verificado tanto em países em desenvolvimento, quanto em países desenvolvidos, o que nos leva a considerar a educação um elemento chave no processo de controle desta doença (REIS, SANTOS, CRUZ, 2007).

Estima-se que atualmente existam 38 milhões de pessoas portadoras do vírus HIV em todo o mundo. No Brasil, país da América Latina que apresenta o maior número de casos HIV/AIDS, temos cerca de 593 mil pessoas infectadas. (UNAIDS, 2006).

No presente estudo procuramos observar a freqüência das lesões orais associadas ao HIV, correlacionado-as com a carga viral e contagem de células CD4+, observando-se ainda a relevância destes dados em relação à idade dos indivíduos, o gênero, à forma de contágio, a realização ou não de terapia anti-retroviral, bem como o tempo desta terapia.

Apesar do HIV mostrar uma progressão da infecção entre mulheres (ADUROGBANGBA, 2004; REIS, SANTOS, CRUZ, 2007) observamos em nossa pesquisa que a maior parte da população era composta de homens, ou seja, dos 121 pacientes, 77 (63,6%) eram do sexo masculino e 44 do feminino (36,4%).

A distribuição da população estudada em relação a idade demonstrou que o paciente mais jovem possuía 21 anos e o mais velho 60, e a média de idade do total da amostra foi de 39 anos. Observamos também que a faixa

etária mais afetada pela presença de lesões bucais foi a compreendida entre 30-40 anos, respaldando os achados de Bravo, 2006.

O modo de transmissão mais comum referido foi a via sexual, perfazendo um total de 90,9%, ou seja, 110 indivíduos. Dos outros 11 pacientes 03 sofreram contaminação através da exposição venosa devido ao compartilhamento de seringas quando do uso de drogas endovenosas. Outros 4 relataram contaminação através de transfusão sangüínea prévia e os 4 últimos, através de cirurgias realizadas em ambientes hospitalares.

À semelhança dos estudos de Kerdpon (2004), 72 (59,5%) pacientes da amostra relataram uso de terapêutica anti-retroviral e 49 (40,5%), nunca tinham sido submetidos a este tratamento. Foi observado que nos pacientes que realizavam terapia, a prevalência de lesões orais foi de 22,2% (16 pacientes).

Do total de nossa amostra, 31 (25,6%) indivíduos eram portadores de alguma lesão bucal associada ao HIV. Os outros 90 indivíduos, no momento do exame, se mostraram sãos.

De acordo com Miziara, Lima, La Cortina (2004), Aproximadamente 60% dos indivíduos infectados pelo HIV e 80% daqueles com Aids apresentam manifestações orais durante o curso clínico da doença.

A prevalência de lesões orais na nossa amostra foi de 25,6%, casuística bastante inferior quando comparada ao estudo de Morphet et al (2007) na Tanzânia que encontraram lesões orais em 72% dos indivíduos; de Adurogbangba, et al (2004) na Nigéria que relataram um percentual de 56,8% e também ao estudo de Bravo (2006), na Venezuela, que relataram uma prevalência de 85% de manifestações bucais associadas ao HIV. Atribuímos essa diferença de casuística à falta de critérios diagnósticos específicos e a não inclusão de pacientes internados na pesquisa.

Para Kerdpon (2004), a literatura mundial tem mostrado uma larga diferença entre a prevalência das lesões orais, que pode ser resultado de variações na população em estudo, como a raça, condições socioeconômicas, gênero, vias de transmissão, estágio da doença HIV e acesso à terapia anti-retroviral; além disso, variações no tipo de estudo e nos critérios de diagnóstico podem levar a esta observação.

Dos 31 pacientes portadores de lesões orais associadas ao HIV, nenhum apresentou mais que uma lesão simultaneamente. 08 indivíduos

apresentavam queilite angular, 05 eram portadores de leucoplasia pilosa oral, 05 com eritema gengival linear, 04 com candidíase eritematosa, 04 com herpes, 02 com candidíase pseudomembranosa, 02 com PUN-HIV e 01 com GUN-HIV.

A candidíase foi a lesão oral mais prevalente, mostrando um percentual de 45,2%, como observado em diversos estudos clínicos (REGEZZI; SCIUBBA, 2000; GREENSPAN; 2000, VOLKWEIS; 2001, FREZZINI; LEAO; PORTER, 2005, MERCANTE; 2006, CHIDZONGA;2007, MORPHET; 2007).

Embora a grande maioria dos estudos (MATTOS; SANTOS; FERREIRA, 2004, FREZZINI; LEAO; PORTER, 2005, REZNIK, 2006) indique que a candidíase pseudomembranosa é a forma clínica mais comum observada nos casos de candidíase oral em pacientes HIV positivos, na nossa pesquisa ela foi o tipo menos freqüente.

A queilite angular, apesar de ter sido a lesão mais comum encontrada em nosso trabalho, esta é a forma menos comum de apresentação da candidíase oral (REZNIK, 2006). Sabemos que esta entidade se trata de uma condição especialmente prevalente nas pessoas que apresentam pregas profundas nas comissuras em conseqüência de fechamento excessivo da boca e perda da dimensão vertical de oclusão.

Acreditamos que o difícil acesso a tratamento odontológico público que satisfaça às necessidades dos pacientes foi a principal causa deste número elevado de queilites angulares.

Miziara, Weber (2006), avaliando a CO e a LPO como marcadores prognósticos e de avaliação do status imunológico do indivíduo, relataram que a CO seria melhor indicador prognóstico que a LPO. No presente estudo não foi possível identificar qual lesão seria o melhor marcador prognóstico.

A leucoplasia pilosa oral foi a segunda lesão mais encontrada, sendo observada em 16,1% dos pacientes. Esta entidade é descrita na literatura como sendo a segunda lesão mais comumente observada (REGEZZI; SCIUBBA, 2000; GREENSPAN et al., 2000, FREZZINI; LEAO; PORTER, 2005, MERCANTE et al., 2006, VOLKWEIS et al., 2001, MORPHET et al., (2007).

O eritema gengival linear foi verificado em 5 pacientes, ou seja, 16,1% dos casos, ocupando também o segundo lugar, corroborando com os achados de Mattos, Santos e Ferreira (2004), em estudo realizado em Belém-PA, onde

a ordem de prevalência das doenças bucais seria: primeiro a candidíase pseudomembranosa, seguida pelo eritema gengival linear, úlcera inespecífica, candidose eritematosa, doença periodontal necrosante, hiperpigmentação melanótica, queilite angular e herpes labial.

Miziara, Lima e La Cortina (2004) referem o eritema gengival linear como a 5ª lesão mais freqüente, ficando atrás da candidíase oral (formas eritematosa e pseudomembranosa), leucoplasia pilosa, sarcoma de kaposi e linfoma não-hodgkin.

As lesões herpéticas na região orofacial são achados pouco freqüentes nos estudos de prevalência mundiais, mas são encontradas frequentemente dentro do grupo das manifestações orais mais freqüentes (MATTOS; SANTOS; FERREIRA, 2004). Em nossa pesquisa, foram descritos 4 (12,9%) casos de Herpes, número superior de casos quando comparado com a candidíase pseudomembranosa e em igual número que a candidíase eritematosa contrariando os estudos de prevalência que apontam a forma pseudomembranosa como a mais freqüente lesão oral associada ao HIV (MATTOS; SANTOS; FERREIRA, 2004, FREZZINI; LEAO; PORTER, 2005, REZNIK, 2006).

As doenças periodontais PUN e GUN totalizaram 03 casos, exibindo uma percentagem de 6,5% e 3,2%, respectivamente. A prevalência da PUN foi semelhante à observada para candidíase pseudomembranosa, já descrita como sendo a mais prevalente em diversos estudos (MATTOS; SANTOS; FERREIRA, 2004, FREZZINI; LEAO; PORTER, 2005, REZNIK, 2006).

Acreditamos que a falta de parâmetros clínicos de classificação das doenças periodontais associadas ao HIV dificultem os estudos de prevalência. Sabemos que sua etiologia está relacionada ao controle da placa do paciente, podendo mostrar um padrão mais agressivo em áreas localizadas (VOLKWEIS et al., 2001) e que embora a gengivite necrosante e periodontite necrosante possam refletir outras doenças, elas são caracterizadas na AIDS pela rápida destruição dos tecidos moles e duros respectivamente (REZNIK, 2006).

Em relação à presença de lesão, observamos uma alta relevância estatística ($p < 0,001$) em relação à contagem de linfócitos CD4+.

Para Grando et al (2005), a contagem de linfócitos T CD4+ fornece uma estimativa do estado do sistema imune do indivíduo infectado pelo HIV e reflete

a história prévia da doença. Além disso, esta contagem também indica a necessidade para profilaxia de infecções oportunistas e ajuda a avaliar falhas no tratamento com a terapia anti-retroviral.

De acordo com Volkweis et al (2001) a contagem normal de células CD4+ é acima de 600 células/mm³, e a supressão imune inicial é definida como uma contagem de células CD4+ abaixo de 200 células/mm³.

É unânime entre os autores que quanto mais baixo for a contagem das células CD4+, maior será a probabilidade deste indivíduo desenvolver alguma manifestação bucal do HIV, sendo o parâmetro adotado de imunossupressão que leva ao desenvolvimento de lesões ser de 200 células/mm³ (VOLKWEIS; 2001, CAMPO; 2002, RESNICK; 2006, BRAVO; 2006, CHIDZONGA; 2007, MORPHET; 2007).

Em nossa investigação, o número médio de células CD4+ dos 31 pacientes portadores de lesões orais associadas ao HIV foi de 250 células/mm³, número muito próximo da média descrita na literatura mundial.

A carga viral nem sempre é referida como parâmetro de imunossupressão, já que pacientes que não realizam tratamento anti-retroviral podem apresentar números elevados de carga viral, sem contudo apresentar imunossupressão que leve ao desenvolvimento de doenças bucais.

Na nossa amostra, encontramos uma relevância mediana ($p=0,007$) em relação à carga viral e a presença de lesões bucais, onde o número médio de vírus na corrente sanguínea destes pacientes, no momento do exame bucal foi de 6.300 cópias/ μ l. É descrito que quanto maior for esta carga viral, maior será a chance de se desenvolverem doenças bucais (RESNICK; 2006, BRAVO; 2006).

O tempo de tratamento com medicações anti-retrovirais se mostrou relevante ($p<0,001$) quanto ao surgimento de lesões bucais em nossa casuística. A média de tempo de tratamento destes pacientes que apresentavam lesões foi de 48 meses, enquanto nos pacientes livres de lesões foi observado um tempo médio de 75 meses, indicando que quanto maior for o tempo de terapêutica, menor possibilidade de doenças bucais surgirem.

Não foi encontrada relevância estatística entre os portadores de lesões bucais e as variáveis gênero, forma de contágio, tabagismo, tempo de diagnóstico e número de internações

Conclusões

7. Conclusões

A partir dos resultados deste estudo, concluímos que:

- O número de linfócitos T CD4+ está diretamente relacionado com o surgimento de lesões orais.
- As lesões orais dos pacientes HIV positivos podem ser utilizadas como marcadores de progressão da infecção, bem como para avaliar a eficácia da terapêutica utilizada, principalmente nos lugares onde exames laboratoriais não estão disponíveis.
- Não observamos relevância estatística entre o surgimento das lesões bucais e a carga viral.

Referências Bibliográficas

REFERÊNCIAS

ABBAS, A.K. Doenças da imunidade. In: KUMAR, V.; ABBAS, A.K.; FAUTON, N. **Robbins e Cotran - Bases patológicas das doenças**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005. cap.6 p. 203-279.

ADUROGBANGBA, M.I. *et al.* Oro-facial lesions and CD4 counts associated with HIV/AIDS in an adult population in Oyo State, Nigeria **Oral Diseases**, v10, p.319–326, 2004.

BARBUTO, A.J. Subgingival plaque microbiota in HIV positive patients. **J Clin Periodontol.** v. 34, p. 189-195, 2007.

BIGGAR, R.J. *et al.* 12 Hodgkin Lymphoma and immunodeficiency in persons with HIV/AIDS. **Blood**, v.108, p. 3786-3791, 2006.

BRAVO, I.M.. *et al.* Prevalence of oral lesions in HIV patients related to CD4 cell count and viral load in a Venezuelan population. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, v.11, p.33-39, 2006.

CAMPO J. *et al.* Oral candidiasis as a clinical marker related to viral load, CD4 lymphocyte count and CD4 lymphocyte percentage in HIV-infected patients **J Oral Pathol Med** v.31, p.5-10, 2002.

CHANG, Y, *et al.* Identification of herpesvirus-like DNA Sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. **Science** v.266, p.1865–9, 1994.

CHATTOPADHYAY, A. *et al.* Risk indicators for oral candidiasis and oral hairy leukoplakia in HIV-infected adults. **Community Dent Oral Epidemiol** v.33, p.35–44, 2005.

CHIDZONGA, M.M. *et al.* Oral candidíase as a marker of HIV disease progression among zimbabwean women. **J Acquir Immune Defic Syndr.** V. 1, p. 1-6, 2007.

DIAS, E.P. et al. Leucoplasia pilosa oral: aspectos histopatológicos da fase subclínica. **Pesqui Odoontol Bras**, v. 15, p. 104-111, 2001.

FREZZINI,C.; LEAO,J.C.; PORTER,S. Current Trends of HIV disease of the mouth-review article, **J. Oral Med** v.34, p.513-531, 2005.

GONÇALVES, L.S. IL-1 gene polymorphism and periodontal status of HIV Brazilians on highly active antiretroviral Therapy. **AIDS** v. 20, p. 1779–1784, 2006.

GONÇALVES, L.S. et al. Association of T CD4 lymphocyte levels and subgingival microbiota of chronic periodontitis in HIV-infected Brazilians under HAART. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.** V.97, p. 196-203, 2004.

GRANDO,L.J. et al.Viral coinfection in the oral cavity of HIV-infected children: relation among HIV viral load, CD4+ T lymphocyte cont and detection of EBV, CMV and HSV. **Braz oral res** v. 19, p. 228-234, 2005.

GREENSPAN, D. *et al.* Oral Mucosal Lesions and HIV Viral Load in the Women's Interagency HIV Study (WIHS). **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 25, 2000.

GUGGENHEIMER, J.; MOORE, P.A., Xerostomia – etiology, recognition and treatment. **JADA**, v.134, 2003.

JEVTOVIC,D. et al.The dissociation between virological and immunological responses to HAART. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 59, p. 476-451,2005.

KAVOUKLIS, K. et al. Prevalence Of Sjögren's-Like Syndrome In A Cohort Of Hiv-1-Positive Patients: Descriptive Pathology and Immunopathology. **Br. J. Rheumatol.**, v. 37, p. 691-695, 1998.

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

KOMATSU, T.L. **Epstein-Barr virus in oral hairy leukoplakia scrapes: identification by PCR.** v. 19, p. 317-321, 2005.

LALONDE, R.G. *et al.* Canadian consensus guidelines for the management of cytomegalovirus disease in HIV/AIDS. **Can J Infect Dis Med Microbiol.** v. 15, p. 327 – 335, 2004.

LIU, X.; LIU, H.; GUO, Z.; LUAN, W. Association of asymptomatic oral candidal carriage, oral candidiasis and CD4+ lymphocyte count in HIV-positive patients in China. **Oral Diseases**, v.12, p.41–44, 2006.

MATTOS, S.L.; SANTOS, V.R.; FERREIRA, E.F. Prevalência de lesões de mucosa bucal em pacientes HIV positivos da Unidade de Referência Especializada em Doenças Infecciosas e parasitárias Especiais-URE-DIPE (Belém-PA). **Revista Brasileira de Patologia Oral**, v.13, p.7-16, 2004.

MERCANTE, D.E., *et al.* Assessment of the Association Between HIV Viral Load and CD4 Cell Count on the Occurrence of Oropharyngeal Candidiasis in HIV-Infected Patients. **J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.**, v. 42, 2006.

MILAGRES, A. *et al.* Leucoplasia pilosa oral em paciente HIV positivo: Revisão da literatura e relato de caso. **J brás Doenças Sex Transm**, v. 16, p. 58-62, 2004

MILLER, C.S. *et al.* High Prevalence of Multiple Human Herpesviruses in Saliva from Human Immunodeficiency Virus-Infected Persons in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. **J. Clin. Microbiol.**, v. 44, p. 2409–2415, 2006.

MIZIARA, I.D.;LIMA,A.S.;LA CORTINA,R.A.C. Candiadíse oral e leucoplasia pilosa como marcadores da progressão da infecção pelo HIV em pacientes brasileiros.**Revista brasileira de otorrinolaringologia**,v.70,p.310-314,2004.

MIZIARA, I.D.; WEBER, R. Oral candidosis and oral hairy leucoplakia as predictors of HAART failure in Brazilian HIV-infected patients. **Oral Diseases**, v. 12, p. 402-407, 2006.

MORPETH, S.C. Predicting CD4 Lymphocyte Count 200 Cells/mm³ in an HIV Type 1-Infected African Population. **Aids Research And Human Retroviruses**, v. 23, p. 1230-1236, 2007.

MOURA, M.D. et al. Risk factors for oral hairy leukoplakia in HIV-infected adults of Brazil. **J Oral Pathol Med**. v. 35, p. 321–326, 2006.

NASCIMENTO, M.C. *et al.* Molecular characterization of Kaposi's sarcoma associated herpesvirus (KSHV) from patients with AIDS-associated Kaposi's sarcoma in São Paulo, Brazil. **Journal of Clinical Virology**, v.33, p.52–59, 2005.

RANGANATHAN, et al. Greater severity and extent of periodontal breakdown in 136 south India human immunodeficiency seropositive patients than in a normal controls: a comparative study using a community periodontal index of treatment needs. **Indian J Dent Res**, v.18, 2007.

REGEZI, J.A.; SCIUBBA, J.J. Patologia bucal- correlações clínico-patológico. 3ª edição. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, RJ, 2001.

REIS, A.C.; SANTOS, E.M.; CRUZ, M.M. A mortalidade por aids no Brasil: um estudo exploratório de sua evolução temporal. **Epidemiol. Serv. Saúde**, v.16, p.195-205, 2007.

REZNIK, D.A.; Oral manifestations of HIV disease. **Perspective oral manifestations**, v.13, p.143-148, 2006.

SIERRA, S.; KUPFER, B.; KAISER, R. Basics of the virology of HIV-1 and its replication. **Journal of Clinical Virology**, v.34, p.233-244, 2005.

Sociedade Brasileira de Infectologia. Novas recomendações para TARV em adultos e adolescentes infectados pelo HIV. **Boletim terapêutico de HIV/AIDS, DST e hepatites virais**: tratamento hoje, São Paulo, ano 1, p. 1-8, maio 2003.

SPARANO, J.A.; HIV-associated lymphoma: the evidence for treating aggressively but with caution. **Curr Opin Oncol**, v.19, p.458-463, 2007.

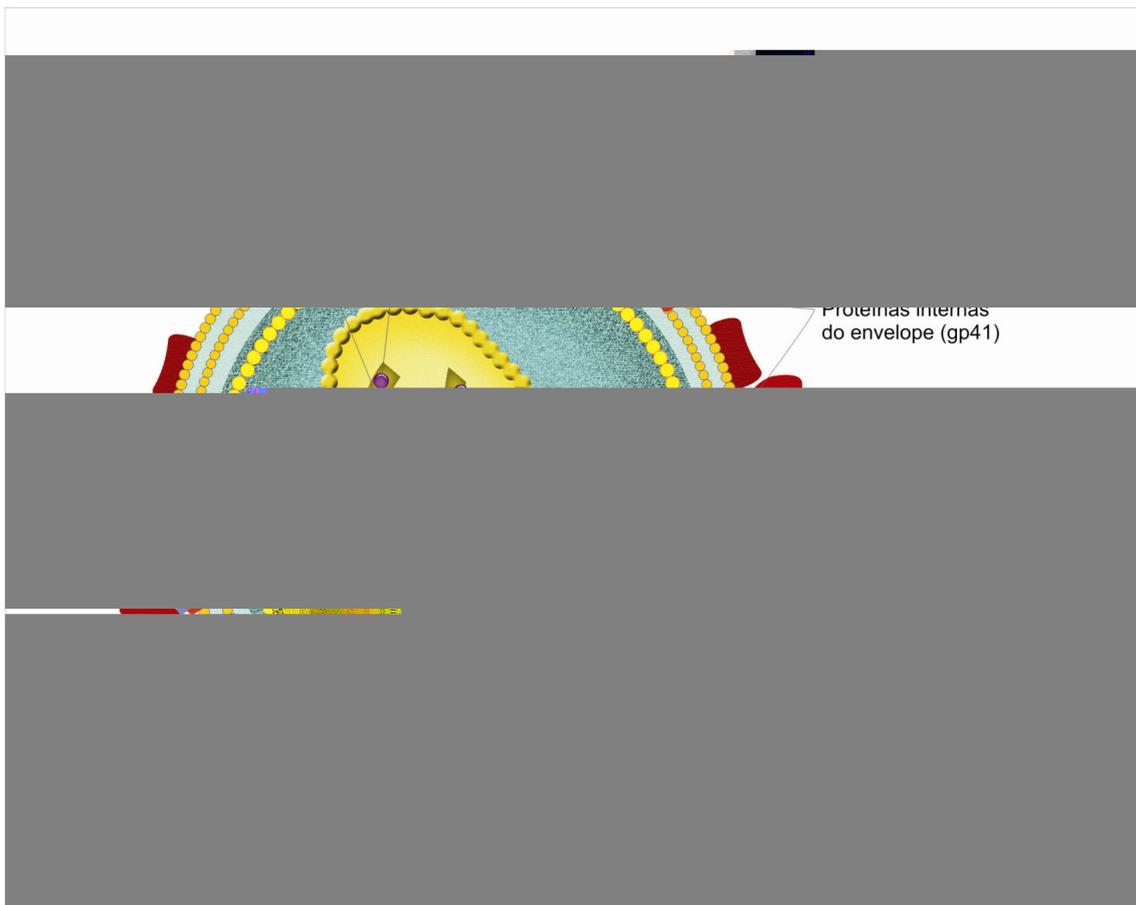
STREININGER, C.; STOCKL, E.P.; KRAUPP, T. P. Cytomegalovirus disease in the era of highly active antiretroviral therapy (HAART). **Journal of virology**, v.1047, p.1-9, 2006.

VOLKWEIS, M.R. et al. Lesões bucais manifestas em pacientes aidéticos e tuberculosos, relacionados com contagem celular CD4+/CD8+. **Rev Faculdade de Odontologia de São José dos Campos**, v.4, p.74-82, 2001.

UNAIDS. **2006 Report on the global AIDS epidemic:** executive summary. 10th anniversary special edition. Switzerland: UNAIDS, 2006. Disponível em: <
http://www.hivdent.org/_USPublicPolicy_/PDF/unknown/2006_GR-ExecutiveSummary_en.pdf> Acessado em: 20/01/2008.

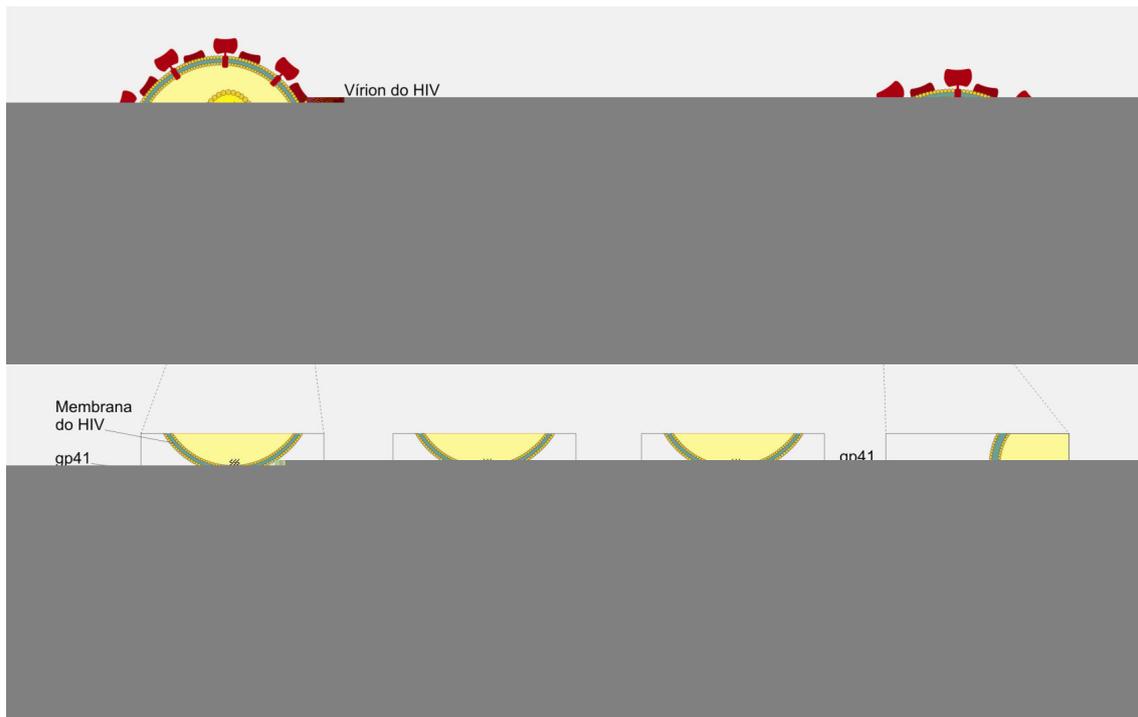
Anexos

Anexo A – Vírus HIV



Fonte: figura adaptada de ABBAS, A.K. Doenças da imunidade. In: KUMAR, V.; ABBAS, A.K.; FAUTON, N. **Robbins e Cotran - Bases patológicas das doenças**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005. cap.6 p. 203-279.

Anexo B – Esquema ilustrando a entrada do vírus Hiv na célula hospedeira.



Fonte: figura adaptada de ABBAS, A.K. Doenças da imunidade. In: KUMAR, V.; ABBAS, A.K.; FAUTON, N. **Robbins e Cotran - Bases patológicas das doenças**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005. cap.6 p. 203-279.

Anexo C – Tabela orientando a instituição de terapêutica anti-retroviral.

Quando iniciar a TARV		
Condição clínica e/ou laboratorial	Recomendação geral	Observações
Assintomático sem disponibilidade de acesso à contagem de CD4	Não tratar	Excepcionalmente, deve-se considerar a possibilidade de introduzir a TARV e as profilaxias primárias no paciente com menos de 1.000 linfócitos totais/mm ³ , especialmente se a hemoglobina for inferior a 13 g/dl. Esses valores sugerem grande probabilidade de o CD4 estar abaixo de 200/mm ³ .
CD4 > 350	Não tratar.	Monitorar a cada 4-6 meses.
Assintomático com CD4 entre 200 e 350	Considerar o tratamento.	Monitorar a cada 2-3 meses. Início imediato da TARV deve ser considerado se: 1. O paciente estiver bastante motivado para o tratamento; 2. A carga viral ultrapassar as 100.000 cópias/ml; 3. A contagem de CD4 cair rapidamente; 4. O paciente apresentar alguma manifestação clínica.
Assintomático com CD4 < 200	Tratar e iniciar quimioprofilaxia para infecções oportunistas.	Aqui, a quimioprofilaxia é para toxoplasmose e pneumonia por <i>Pneumocystis carinii</i> .
Sintomático	Tratar e iniciar quimioprofilaxia para infecções oportunistas.	Considera-se sintomático tanto o paciente que apresenta doenças definidoras de aids quanto o que tem imunodeficiência moderada. O início do tratamento independe da contagem de CD4. A quimioprofilaxia é para toxoplasmose e pneumonia por <i>Pneumocystis carinii</i> .

Fonte: Sociedade Brasileira de Infectologia. Novas recomendações para TARV em adultos e adolescentes infectados pelo HIV. **Boletim terapêutico de HIV/AIDS, DST e hepatites virais**: tratamento hoje, São Paulo, ano 1, p. 1-8, maio 2003.

Anexo D – Candidíase Pseudomembranosa

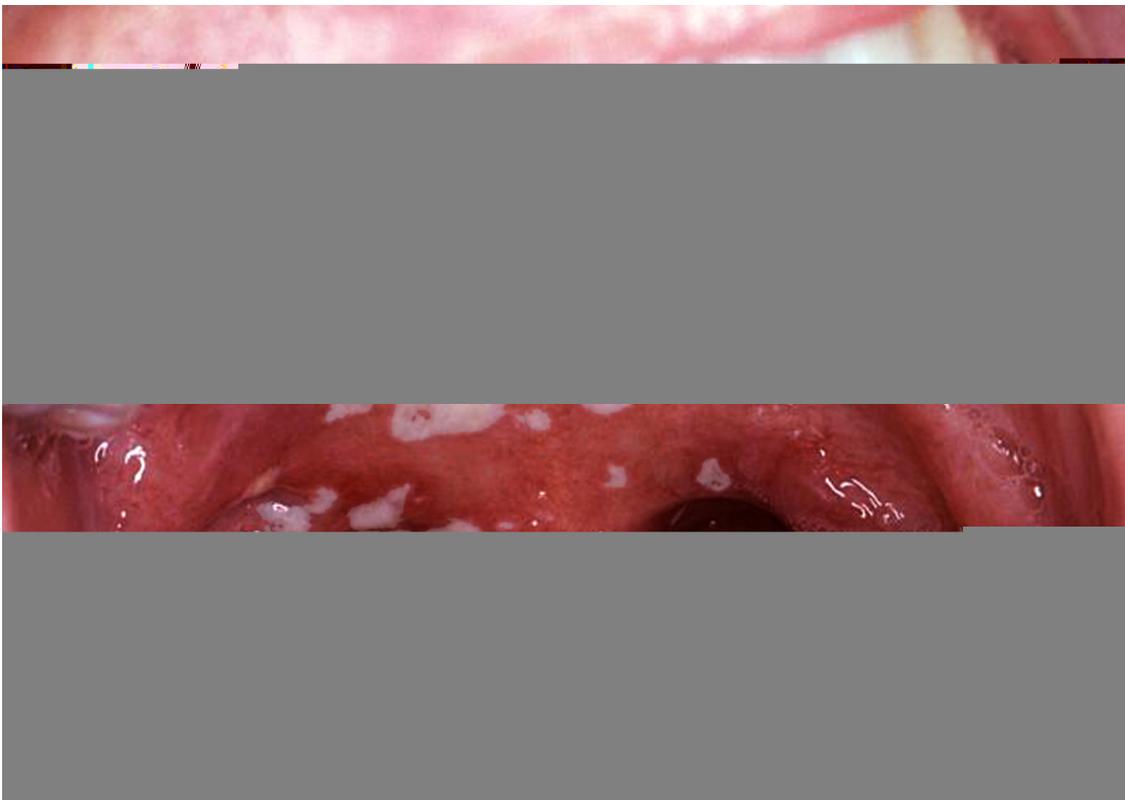


Foto: Cedida pelo Dr. Rômulo Holiveira de Holanda Valente

Anexo E – Candidíase Eritematosa



Foto: Cedida pelo Dr. Rômulo Holiveira de Holanda Valente

Anexo F – Queilite Angular

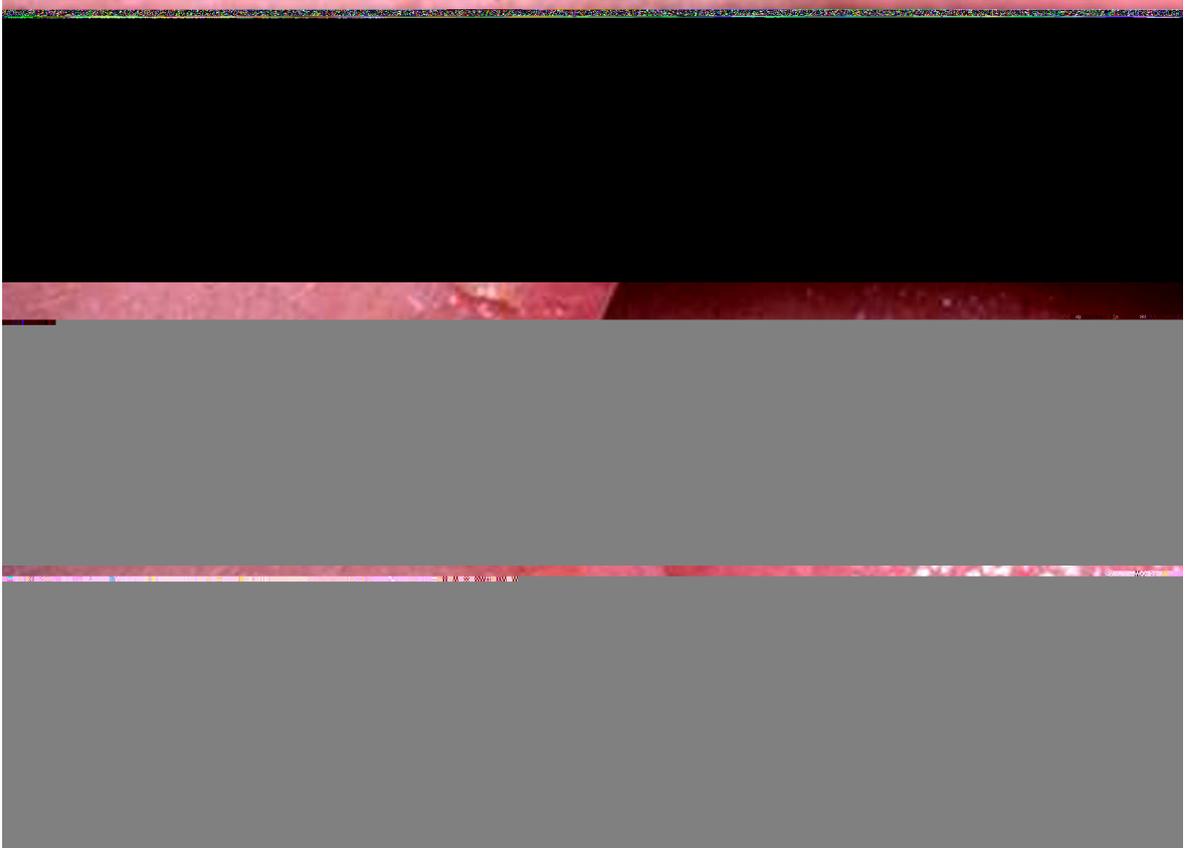


Foto: Cedida pelo Dr. Rômulo Holiveira de Holanda Valente

Anexo G – Leucoplasia Pilosa Oral



Foto: Cedida pelo Dr. Rômulo Holiveira de Holanda Valente

Anexo H – Herpes Simples



Foto: Cedida pelo Dr. Rômulo Holiveira de Holanda Valente

Anexo I – Sarcoma de Kaposi

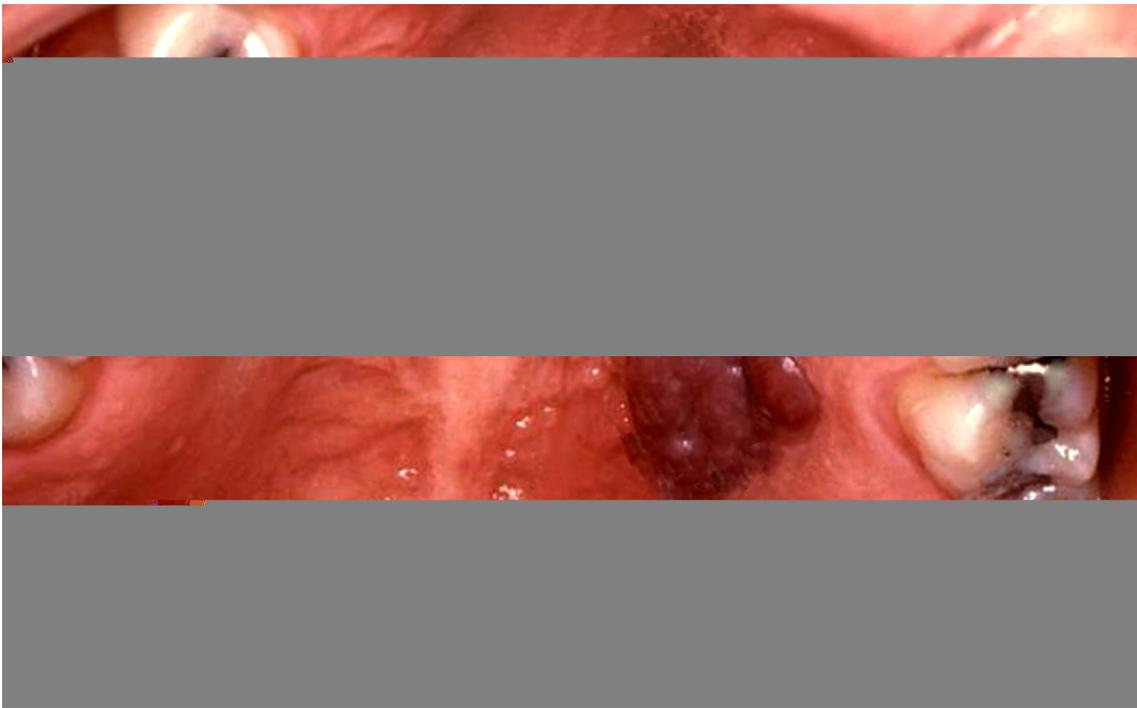


Foto: Cedida pelo Dr. Rômulo Holiveira de Holanda Valente

Anexo J – Eritema Gengival Linear

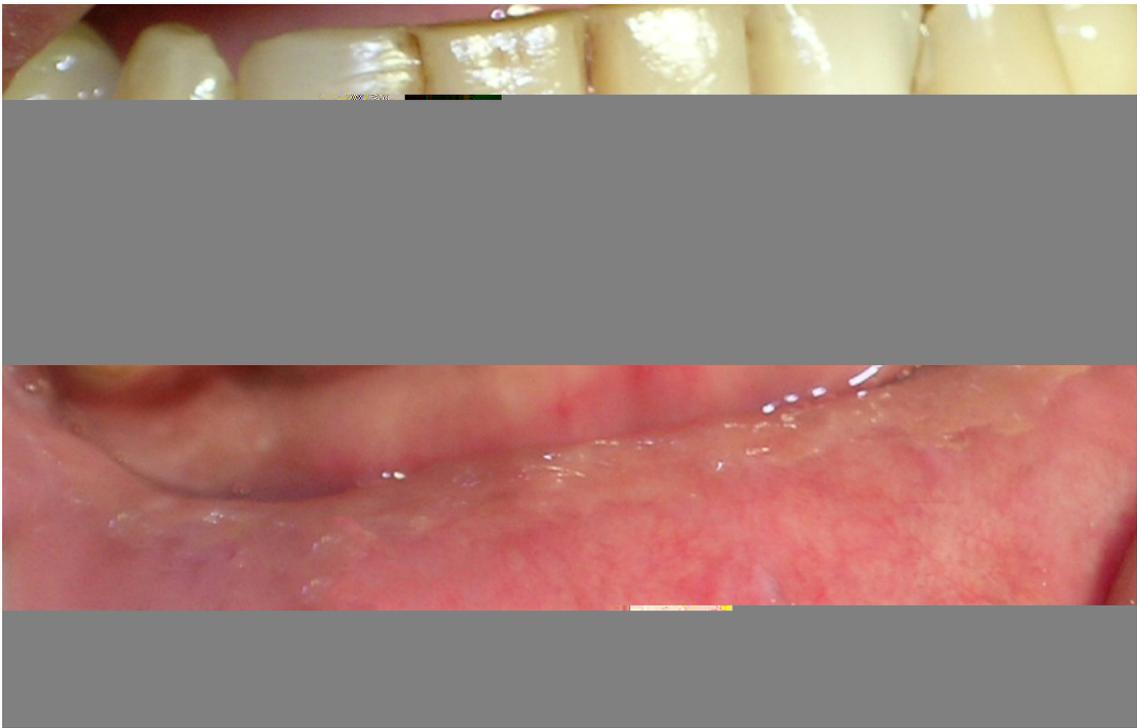


Foto: Cedida pelo Dr. Rômulo Holiveira de Holanda Valente

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)