

Universidade Paulista – UNIP

PROGRAMA DE MESTRADO EM ODONTOLOGIA

DIAGNÓSTICO DE ALTERAÇÕES ÓSSEAS
EM MANDÍBULAS DE PACIENTES HIV ADMINISTRANDO A
TERAPIA ANTIRRETROVIAL ALTAMENTE POTENTE (HAART)

MAURÍCIO GAMARRA REGGIORI

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Paulista – UNIP, para a obtenção do título de mestre em Odontologia.

SÃO PAULO

2010

Livros Grátis

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

Milhares de livros grátis para download.

DIAGNÓSTICO DE ALTERAÇÕES ÓSSEAS
EM MANDÍBULAS DE PACIENTES HIV ADMINISTRANDO A
TERAPIA ANTIRRETROVIAL ALTAMENTE POTENTE (HAART)

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Odontologia da
Universidade Paulista – UNIP, para a
obtenção do título de mestre em Odontologia.

Orientador: Prof. Dr. Elcio Magdalena Giovanni

MAURÍCIO GAMARRA REGGIORI

SÃO PAULO

2010

Reggiori, Maurício Gamarra.

Diagnóstico de alterações ósseas em mandíbulas de pacientes HIV Administrando a terapia antirretroviral altamente potente. (HAART)./ Maurício Gamarra Reggiori. – São Paulo, 2010.

119 f. il. Color.

Dissertação (mestrado) – Apresentado ao Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Paulista, São Paulo, 2010.

Área de Concentração: Semiologia

Maurício Gamarra Reggiori

DIAGNÓSTICO DE ALTERAÇÕES ÓSSEAS
EM MANDÍBULAS DE PACIENTES HIV ADMINISTRANDO A
TERAPIA ANTIRRETROVIAL ALTAMENTE POTENTE (HAART)

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Odontologia da
Universidade Paulista – UNIP, para a
obtenção do título de mestre em Odontologia.

Banca Examinadora

1. Prof. Dr. Claudio Costa

Titulação: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

2. Prof. Dr. Jefferson Xavier

Titulação: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

3. Prof. Dr. Elcio Magdalena Giovani

Titulação: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

São Paulo, 24 de fevereiro de 2010.

DEDICATÓRIA

À minha querida mãe, Georgina Gamarra Reggiori, que mesmo não mais estando entre nós, me inspira a cada dia através das lições de vida deixadas, momentos que não passam mais.

Ao doutor Claudio Kemp, que em nossa breve convivência enquanto ele aqui esteve, apoiou-me e acreditou em mim, ensinando-me que o valor de um homem está nas marcas que ele deixa.

A eles o meu respeito e minhas sentidas saudades...

AGRADECIMENTOS

Ao meu pai Ary Reggiori, fiel amigo e companheiro, que vem ensinando-me vida a fora que um lutador levanta-se a cada dia, e vai produzir.

À minha tia-mãe Dirce Barbosa, pelo carinho sempre presente em suas palavras de devaneios, pelos tantos anos já vividos.

Ao Dr. Elcio Magdalena Giovani, atento orientador, que nunca mediu esforços, para fazer com que meu trabalho tivesse o mesmo brilho dos seus próprios.

À Dra. Mariza Scudeler Kemp, amiga e irmã de caminhada, pela oportunidade de juntos trilharmos caminhos que nos fizeram repensar a vida, e sorrir ainda mais.

Ao amigo e irmão Aleksandro Lima (Sandrinho), que em sua simplicidade e perseverança, abriu as portas de sua vida para que eu adentrasse quando precisei.

Aos amigos e também irmãos Roberta e Silvio Melle, que fizeram de sua casa a minha casa, auxiliando-me em momentos inesquecíveis.

Aos amigos do coração Cristiane Ribeiro Gitirana e Luis Ricardo Trivellato, que mesmo estando em cidades diferentes, fizeram sentir sua presença de perto.

Aos professores do Programa de Pós Graduação em Odontologia Mendel Abramowicz, Sônia Maria Ribeiro de Souza, Claudio Costa e Cintia Helena Coury Saraceni pela dedicação e paciência, marcas de suas cátedras.

Às professoras Setsuko Egashira, Rosemary Teixeira e Ruth Ydania Andia Merlin pelo companheirismo nas clínicas de pacientes com necessidades especiais.

Aos amigos de mestrado Frederico Buhatem Medeiros, Adriana Marchi, Andressa Serafim Ladislau, Marco Antonio Rocco, Helga Adachi Barbosa, André Yasumoto Ito, Joana Mattos Ozi, Renato Tanabe, Odila da Silva, Rafael Celestino de Souza e Bruno Vieira Caputo pelo companheirismo e amizade, fundamentais na vida de um homem.

Ao amigo de mestrado Gabriel Augusto Cadastro, pelo auxílio a mim dedicado enquanto fora de São Paulo e pela seriedade, que nos fez produzir trabalhos de qualidade, à altura de nossa instituição e preceptores.

Às funcionárias da secretaria de Pós Graduação Cinthia, Leila, Fernanda, Miriam, Márcia e Andréia pela sempre atenção para com nossos problemas.

Aos anônimos funcionários administrativos e de serviços gerais da UNIP – campus Indianópolis, pelo trabalho dignificante e pelo sorriso acolhedor de todos os dias.

À CAPES – Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior com relação à bolsa PROSUP a mim concedida e especial agradecimento à Universidade Paulista – UNIP.

A Deus, Pai de todos nós, pela chance da vida e por nos colocar juntos, para fazer da pedra, belos diamantes, a caminho da eternidade.

SUMÁRIO

Lista de Figuras	VIII
Lista de Tabelas	IX
Lista de Gráficos	X
Lista de abreviaturas e símbolos	XI
Resumo	XIII
Abstract	XV
1. Introdução	1
2. Revisão de Literatura	4
2.1. HIV/Aids	4
2.1.1. Estágios da Infecção por HIV	10
2.1.2. Exames Laboratoriais Preconizados	11
2.1.2.3. O HIV e a resposta imune	16
2.2. Terapia Antirretroviral Altamente Potente – Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART)	21
2. 2.1. Início da Terapia Antirretroviral	22
2. 2.2. Efeitos Adversos da Terapia	24
2. 2.3. Drogas que compõem a HAART	29
2. 2.3.1. Inibidores de Protease	32
2. 2.3.2. Ritonavir	36
2.2.4. Efeitos das drogas em grupo	38
2. 2.4.1. Aderência	42
2. 2.5. Alterações no Metabolismo Ósseo	43
2. 2.5.1. A estrutura óssea – Sistema RANK-RANKL-OPG	43
2. 2.5.2. Doença Mineral Óssea – DMO (Bone Mineral Disease – BMD)	52
2. 2.5.3. Osteoporose	55
2. 2.5.4. Osteonecrose	59

2. 3. Recursos por Imagem Utilizados no Diagnóstico das Alterações Ósseas	64
2. 3.1. Radiografia Panorâmica	66
2. 3.1.1. Radiografia Panorâmica como Método de Mensuração	72
3. Proposição	78
4. Material e Método	79
4.1. Material	79
4.2. Método	80
4. 2.1. Metodologia de trabalho com as imagens e informações	82
5. Análise Estatística	84
5. 1. Resultados	85
5. 1.2. Distribuição da amostra	85
5. 1.3 Resultados das medições quantitativas	93
6. Discussão	98
7. Conclusão	105
Referências	106
Anexos	119

LISTA DE FIGURAS

Figura 01: Diagnóstico, avaliação e tratamento da Infecção por HIV.

Figura 02: o vírus do HIV e níveis de CD4 ao decorrer de uma infecção não tratada.

Figura 03: Passos dos Testes de HIV.

Figura 04: Indicações para início da Terapia Antirretroviral.

Figura 05: Agentes Antirretrovirais para Infecção por HIV.

Figura 06: traçado e pontos de mensuração (Reggiori e Giovani, 2009).

LISTA DE TABELAS

- Tabela 01. Osteopenia e osteoporose definidas pelos *t*-score and *z*-score.
- Tabela 02 – Avaliação do marcador ósseo NTX em pacientes HIV positivos.
- Tabela 03 – Avaliação do marcador ósseo osteocalcina em pacientes HIV positivos.
- Tabela 04: Médias entre grupos controle e HIV+.
- Tabela 05: Médias entre medidas de grupos.
- Tabela 06: Distribuição descritiva da amostra de acordo com o gênero.
- Tabela 07: Distribuição descritiva da amostra de acordo com o gênero e grupo.
- Tabela 08: Distribuição descritiva da amostra de acordo com a cor de pele e o grupo.
- Tabela 09: Distribuição descritiva da amostra de acordo com o uso do fumo.
- Tabela 10: Distribuição descritiva da amostra de acordo com o uso do álcool.
- Tabela 11: Distribuição descritiva de patologias bucais do grupo HIV+.
- Tabela 12: Distribuição descritiva de patologias gerais do grupo HIV+.
- Tabela 13: Distribuição descritiva de patologias bucais do grupo HIV-.
- Tabela 14: Distribuição descritiva de patologias gerais do grupo HIV-.
- Tabela 15: Análise descritiva das variáveis quantitativas.
- Tabela 16: Cálculo do valor da variável para teste do qui-quadrado.
- Tabela 17: Médias entre grupos HIV+ e HIV-.
- Tabela 18: Média entre medidas de grupos.
- Tabela 19: Contagem de CD4 no grupo HIV+.

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: distribuição percentual descritiva de patologias bucais do grupo HIV+.

Gráfico 2: distribuição percentual descritiva de patologias gerais do grupo HIV+.

Gráfico 3: distribuição percentual descritiva de patologias bucais do grupo HIV-.

Gráfico 4: distribuição percentual descritiva de patologias gerais do grupo HIV-.

Gráfico 5: pontos percentuais do ângulo goníaco (AG) entre os dois grupos considerados.

Gráfico 6: pontos percentuais da profundidade antegoníaca (PA) e índice mental (IM) entre os dois grupos considerados.

Gráfico 7: pontos percentuais do ângulo goníaco (AG) direito e esquerdo entre os dois grupos considerados.

Gráfico 8: pontos percentuais da profundidade antegoníaca (PA) e índice mental (IM) direito e esquerdo entre os dois grupos considerados.

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

Aids: Acquired Immunodeficiency Syndrome (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida)

HIV: Human Immunodeficiency Virus (Vírus da Imunodeficiência Humana)

CD4: linfócito T auxiliar com superfície CD4

HAART: Highly Active Antiretroviral Therapy

GRID: Gay-Related Immune Deficiency (Deficiência Imune Relacionada aos Gays)

LAV: Lymphadenopathy Associated Virus (vírus associado à linfadenopatia)

HTLV-III: Human T Lymphotropic Virus type III (vírus humano T-linfotrópico tipo III)

RNA: ácido ribonucléico

DNA: ácido desoxiribonucleico

DST: doenças sexualmente transmissíveis

ELISA : Enzyme-linked immunosorbent assay (ensaio imunoabsorvente ligado à enzima)

BMD: Bone Mineral Disease (doença mineral óssea)

AVN: Avascular Necrosis (necrose avascular)

IP: Inibidores de Protease

ITRN: Inibidores de Transcriptase Reversa Nucleosídeos

ITRNN: Inibidores de TRanscriptase Reversa Não-Nucleosídeos

II: Inibidores de Integrase

IF: Inibidores de Fusão

TNF: Tumor Necrosis Factor (fator de necrose tumoral)

OB: osteoblasto

OC: osteoclasto

TDF: Tenofovir

EFV: Efavirenz

CTM: células-tronco mesenquimais

TGF: Transforming Growing Factor (fator de transformação de crescimento)

IGF: Insulin Growing Factor (fator de crescimento da insulina)

EGF: Epidermic Growing Factor (fator de crescimento epidérmico)

PDGF: Platelets Derived Growing Factor (fator de crescimento derivado de plaquetas)

FGF: Fibroblasts Growing Factor (fator de crescimento de fibroblastos)

IFN: Interferon

PTH: paratormônio

DEXA : dual energy x-ray absorptiometry (absorimetria dual por raio X)

HDL: High Density Lipoprotein (lipoproteína de alta densidade)

LDL: Low Density Lipoprotein (lipoproteína de baixa densidade)

DMO: densidade mineral óssea

NTX: N-telopeptides (telopeptídeos N)

AG: ângulo goníaco

AA: ângulo antegoníaco

PA: profundidade antegoníaca

IA: índice antegoníaco

IM: índice mental

SPD: Simple Foton Densitometry (densitometria por fóton simples)

DPD: Double Foton Densitometry (densitometria por fóton duplo)

TCQ: tomografia computadorizada qualitativa

ECM: espessura da cortical mandibular

μ : mu (média)

σ : sigma (grau de liberdade)

α : alfa

RESUMO

Descrita em 1981, a Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida (SIDA - AIDS) tem como seu agente etiológico o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), não havendo mais um “grupo de risco” específico, porém surgindo o conceito de “condutas e práticas de risco”.

Ao surgir a *Highly Active Antiretroviral Therapy*- HAART (Terapia Antirretroviral Altamente Potente), observou-se que esta é acompanhada de efeitos colaterais, e neste caso, alterações metabólicas ósseas importantes como efeitos adversos a médio e longo prazo, como a osteoporose acentuada e reabsorção óssea, chegando mesmo à osteonecrose.

Com a introdução da terapia antirretroviral altamente potente (HAART), o emprego de combinações terapêuticas contendo variados grupos de drogas promoveu supressão na replicação viral, elevando a sobrevida e qualidade de vida dos pacientes soropositivos. Tratamentos prolongados são de difícil manutenção devido aos efeitos colaterais adversos indesejáveis, como alterações ósseas. Este estudo visou identificar a presença ou não de alterações ósseas na mandíbula desses pacientes. Os principais indicadores utilizados foram a avaliação da espessura e a integridade da cortical inferior da mandíbula. O objetivo foi comparar a diferença de reabsorção óssea entre grupos de pacientes não infectados pelo vírus HIV e de pacientes HIV+ submetidos à terapia HAART.

Foram escolhidos aleatoriamente 120 indivíduos, de ambos os gêneros, entre 20 e 70 anos de idade, dos quais 60 com sorologia positiva para o HIV, e que administram a terapia antirretroviral altamente potente (HAART), e os outros 60 pacientes com sorologia negativa para o HIV.

A técnica radiográfica odontológica utilizada para avaliação de reabsorção óssea foi a radiografia panorâmica. Os principais indicadores utilizados foram a avaliação da espessura e a integridade da cortical inferior da mandíbula, especialmente na região do forame mental e corpo mandibular.

Os resultados dos sinais radiográficos são promissores no reconhecimento de graus de reabsorção óssea entre pacientes recebendo a terapia antiretroviral altamente potente (HAART).

Palavras-chave: reabsorção óssea; mandíbula; vírus da imunodeficiência humana (HIV).

ABSTRACT

Described in 1981, the Human Immunodeficiency Syndrome - AIDS, has as its agent the Human Immunodeficiency Virus (HIV) with no specific risk group, however the concept of "conduct and practices risk" has emerged.

When the Highly Active Antiretroviral Therapy - HAART became available it was observed that it was accompanied by side effects, and in this case, important metabolic bone alterations followed as adverse side effects in a medium and long term such as osteoporosis and a marked bone reabsorption even getting to osteonecrosis.

With the introduction of the highly active antiretroviral therapy (HAART), the use of therapeutical combinations using several group of drugs promoted a supported and important viral replication suppression, improving the living time and life quality of HIV+ patients. The prolonged treatments are difficult to maintain due to undesirable side effects as bone alterations. This study aimed to identify the presence or absence of bone alterations in the jaw of these patients. The main indicators used are the evaluation of the thickness and integrity of the jaw's inferior cortical. The objective was to compare the difference in bone reabsorption among the HIV not infected group and the HIV+ one treated under the highly active antiretroviral therapy (HAART).

120 individuals were randomly chosen from both genders, between 20 and 70 years old, 60 were seropositive for HIV, and administering the highly active antiretroviral therapy (HAART), and the other 60 patients were negative tested for HIV.

The dental radiographic technique used to assess bone resorption was the panoramic radiography. The main indicators used were to assess the thickness and integrity of the inferior cortex of the mandible especially in the mental foramen and mandibular body.

The results support the idea that there may be a correlation between the level of bone reabsorption and the HAART treatment in HIV+ patients.

Keywords: bone reabsorption; mandible; human immunodeficiency virus (HIV).

DIAGNÓSTICO DE ALTERAÇÕES ÓSSEAS EM MANDÍBULAS DE PACIENTES HIV ADMINISTRANDO A TERAPIA ANTIRRETROVIRAL ALTAMENTE POTENTE (HAART)

1 - Introdução

A cada minuto acontecem no mundo 11 novos casos de infecção pelo HIV. Mais de 95% dos casos estão em países em desenvolvimento. Dada a condição de pobreza e desigualdade social em que vivem as pessoas, particularmente as que habitam países pobres, a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida – Aids, tem se configurado como um dos mais graves problemas, tanto de saúde quanto social. De uma doença que, inicialmente, era urbana e vista como uma mazela das grandes cidades, ao longo destes anos, a epidemia interiorizou-se, disseminando-se entre as mulheres, evidenciando a sua heterossexualização. (Fiocruz/CNDST/Aids- Ministério da Saúde, 2004).

Recentes pesquisas têm fornecido novas e importantes informações sobre a replicação do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), tais como: a velocidade em que o vírus faz cópias de si mesmo, quantas cópias ele faz e como o sistema imunológico responde a isso. Os cientistas desenvolveram novas tecnologias que prometem melhorar a nossa capacidade de detectar e avaliar a atividade do vírus em todos os estágios da infecção pelo HIV. Novos exames medem diretamente o vírus, juntamente com a contagem de células, dando melhor ideia do estágio da infecção por HIV. Até há poucos tempo, acreditava - se que enquanto a pessoa não apresentasse sintomas, o vírus não estaria ativo em seu corpo. Recentemente, porém, as pesquisas têm demonstrado que o vírus nunca está parado ou adormecido. Na verdade o vírus esta se multiplicando rapidamente desde o início da infecção e o sistema imunológico está lutando contra ele. Estima - se que das pessoas infectadas no Brasil pelo HIV, a maioria permanecerá ativa e saudável por

um longo período - muitas vezes anos - após terem sido infectadas. (Ministério da Saúde, 2008).

A infecção pelo HIV estende-se pelo resto da vida da pessoa contaminada. Mesmo que o indivíduo não apresente nenhum sintoma, pode transmitir o vírus. Além disso, a pessoa contaminada deve cuidar-se para que não haja recontaminação, uma vez que novas contaminações podem colaborar para o agravamento da infecção com o aumento da carga viral, queda da contagem de CD4 e conseqüente aumento no risco de desenvolvimento de infecções oportunistas de maior ou menor gravidade. Conhece-se, nos dias de hoje, tratamento e cura para quase todas as doenças oportunistas e é particularmente importante que o portador de HIV tenha um acompanhamento médico constante e eficiente para que possa garantir o diagnóstico precoce de uma eventual infecção oportunista, garantindo, assim, uma melhor qualidade de vida. Esta é uma epidemia que atinge todo o mundo. Milhões de pessoas têm com o mesmo problema, e precisam aprender a viver positivamente (UNAIDS, 2007).

O uso de Terapia Antirretroviral Altamente Potente (HAART – Highly Active Antiretroviral Therapy: medicamentos que desaceleram a velocidade em que o vírus é capaz de se reproduzir) a partir da década de 1990, levou a melhoras excepcionais no prognóstico das pessoas com HIV. Por exemplo, a mortalidade causada por aids no Reino Unido diminuiu de uma taxa maior que 1.500 em 1994 para, aproximadamente, 400 por ano atualmente. Neste país, as mortes causadas pela aids, que continuam a ocorrer, frequentemente acontecem entre as pessoas diagnosticadas tardiamente, quando seu sistema imunológico já está bastante danificado. Estudos no prognóstico de pessoas iniciando HAART indicam que o risco de se tornar gravemente enfermo ou de morrer por causa do HIV nos próximos três anos está relacionado com cinco fatores-chave: possuir, ao iniciar o tratamento, uma contagem de células CD4 abaixo de 200 ou carga viral acima de 100 mol; ter mais de 50 anos de idade; ser usuário de drogas injetáveis; ou ter tido uma doença causada pela Aids. A não-adesão à terapêutica antirretroviral altamente potente (HAART) é considerada, no plano individual, como um dos mais ameaçadores perigos para a efetividade do tratamento da pessoa com HIV/Aids e para a disseminação de vírus-resistência, no plano coletivo. A literatura aponta para a necessidade da realização de estudos que avaliem aspectos socioculturais, crenças,

qualidade do serviço prestado, relações do cliente com a equipe multiprofissional e outros referentes à raça e aos efeitos colaterais dos antirretrovirais. Estes estudos visam a favorecer o estabelecimento de estratégias que melhorem a adesão dos clientes à HAART, ao mesmo tempo em e que contribuem para a construção e exercício da cidadania. (Ministério da Saúde, 2008).

Pacientes infectados pelo HIV apresentam osteopenia ou osteoporose densitométrica numa proporção que varia de 28 a 50%, contra percentual de 16% esperado para a população geral. Também já ficou evidenciado que os pacientes HIV-positivos apresentam significativas alterações em marcadores bioquímicos da atividade metabólica óssea. A resposta imune relacionada à infecção pelo HIV produz ativação de citocinas pró-inflamatórias, tais como interleucinas e fatores de crescimento que alteram a inter-relação da unidade metabólica óssea (osteoblastos e osteoclastos). A Aids também está relacionada com múltiplos fatores de risco para osteopenia, produzindo numerosas alterações metabólicas e endócrinas que levam a perda de apetite, peso corporal e diminuição da capacidade funcional. Além disto, a terapia antirretroviral tem sido apontada como fator de desequilíbrio do metabolismo ósseo e pode contribuir de forma importante para perda de massa óssea. A osteopenia em paciente HIV positivos já é um fato estabelecido na literatura científica, entretanto as causas e fatores associados que poderiam esclarecer a perda de massa óssea neste grupo de indivíduos permanece como desafio necessário para prevenir ou minorar esta importante comorbidade associada ao HIV/Aids. Ainda serão necessários estudos que foquem claramente todos estes aspectos fisiopatológicos para explicar a verdadeira origem do aumento da atividade reabsortiva osteoclástica em indivíduos infectados pelo HIV utilizando-se da terapia HAART. (Silva-Santos *et al.*, 2008).

Inúmeros estudos buscam amenizar as diversas seqüelas deixadas pela infecção pelo HIV, a qual muda drasticamente o direcionamento de vida dos indivíduos afetados, cada uma delas agregando conhecimento num universo já penetrado, mas ainda com muito a ser descoberto. Buscamos da mesma forma através deste estudo resultados que possam ser úteis, não apenas para desvendar os intrincados mecanismos de ação do vírus, mas também trazendo melhor qualidade de vida ao nosso paciente.

2 – Revisão de Literatura

1. HIV/Aids

Segundo o Relatório da Conferência Internacional de Aids das Nações Unidas (2008) em 1981 os primeiros casos de Aids (Acquired Immune Deficiency Syndrome, ou Síndrome da Imunodeficiência Adquirida) foram identificados entre homens homossexuais nos Estados Unidos, adquirindo na época a designação de GRID (Gay-Related Immune Deficiency, ou Deficiência Imune Relacionada aos Gays). Entretanto os pesquisadores logo acharam evidências de que a doença existia no mundo há alguns anos antes, pela subsequente análise de uma amostra de sangue de um homem da etnia Bantu, que morreu de um mal não-identificado no Congo Belga em 1959, fazendo deste, o primeiro caso confirmado de uma infecção por HIV (Human Immunodeficiency Virus, ou Vírus da Imunodeficiência Humana).

De acordo com a Conferência Internacional de Aids (2008) casos de pneumonia por *Pneumocystis carinii* e sarcoma de Kaposi, um raro câncer de pele, num total de cinco casos, foram relatados por médicos em Nova Iorque e Los Angeles em 05 de junho de 1981, pelo U.S. Centers for Disease Control and Prevention no periódico *Morbidity and Mortality Weekly Report*. Nos 18 meses seguintes mais casos de pneumonia apareceram entre homens saudáveis em várias cidades dos Estados Unidos, junto a infecções oportunistas como o sarcoma de Kaposi e linfadenopatia generalizada persistente, comum em indivíduos imunossuprimidos. Em junho de 1982 um relato de um grupo de casos entre homens homossexuais do sul da Califórnia sugeriu que um agente infeccioso transmitido sexualmente deveria ser o agente etiológico, então a denominação de GRID ou Deficiência Imune Relacionada aos Gays. As autoridades sanitárias logo perceberam que cerca da metade da população identificada não eram homens homossexuais. As mesmas infecções oportunistas foram também relatadas em hemofílicos, usuários de drogas intravenosas heterossexuais e imigrantes haitianos. Em agosto de 1982, a doença passou a ser referida em uma nova classificação: Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (Aids).

O U.S. Centers for Disease Control (1989) relata que em maio de 1983 o grupo de pesquisadores do médico Luc Montagnier do Instituto Pasteur na França,

afirmou ter isolado um novo retrovírus de gânglios linfáticos que acreditavam ser a causa da Aids. O vírus foi mais tarde denominado vírus associado à linfadenopatia (LAV). Em maio de 1984 pesquisadores do grupo do médico Robert Gallo dos Estados Unidos confirmaram a descoberta do vírus e renomearam-no de vírus humano T-linfotrópico tipo III ou HTLV-III. Em janeiro de 1985 um número de relatos mais detalhados foi publicado em relação ao LAV e HTLV-III e em março do mesmo ano ficou claro que os vírus eram os mesmos, eram da mesma fonte, e constituíam o agente etiológico da Aids. Em maio de 1986 o Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus determinou que ambos os nomes deveriam cair e um novo nome, o HIV, deveria ser usado.

A Aids vem apresentando queda constante desde o início da epidemia, porém, vale destacar que a queda mais expressiva é observada a partir do ano de 1996, o que se deve, sobretudo, ao início da terapia antirretroviral de alta potência (HAART – Highly Active Antirretroviral Therapy), bem como à melhoria da qualidade da assistência e investimento em diagnóstico precoce. Do mesmo modo, após a introdução da política de acesso universal à terapia antirretroviral, observou-se importante queda na mortalidade por Aids. Esse agravo vem ocupando posições decrescentes na classificação das principais causas de óbito (da 5ª posição em 1996, passou à 17ª em 2007). (Boletim Epidemiológico de Aids, 2008).

Existem no mundo aproximadamente 33 milhões de pessoas vivendo com HIV/Aids. Esse número inclui os 2,5 milhões estimados de pessoas que adquiriram o HIV durante 2004. O número de pessoas que vivem com o HIV diminuiu globalmente em comparação com os dois anos anteriores. A diferença nos números se deve ao aperfeiçoamento da metodologia e às ações efetivas de enfrentamento da epidemia que vêm sendo desenvolvidas em diversos países. A África Subsaariana é a área mais afetada, com aproximadamente dois terços do total mundial (22,5 milhões de pessoas com o HIV); desse número três quartos são do sexo feminino. A região também concentra 76% das mortes pela doença. Na América Latina, o relatório afirma que a epidemia permanece estável. Em 2007, o número estimado de novas infecções na região foi de 100 mil; e o de mortes, de 58 mil. Atualmente, estima-se que 1,6 milhão de pessoas vivam com Aids na América Latina. O documento também indica aumento de 150% no número de pessoas infectadas na Europa Oriental e Ásia Central: passou de 630 mil, em 2001, para 1,6 milhão, em 2007. Noventa por cento das pessoas com HIV no Leste Europeu vivem

na Ucrânia e na Rússia. (Panel on Antirretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antirretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services, 2008).

Os primeiros dois casos de Aids do Brasil foram publicados em 1982 e eram referentes a pacientes da Região Sudeste. De acordo com os dados oficiais atuais divulgados pelo Ministério da Saúde foram notificados até hoje mais de 76.000 casos de Aids no país sendo que 74.000 em pacientes com mais de 13 anos. Nos pacientes com menos de 13 anos a transmissão perinatal foi responsável por 73% dos casos, a sanguínea por 17% e a sexual por 0,5%. Nos indivíduos com mais de 13 anos a principal forma de transmissão, em números absolutos, continua sendo através do contato sexual de homens que fazem sexo com outros homens. No entanto, observamos um aumento na proporção dos casos em que o uso de drogas tipo IV (injetáveis) é o fator identificado como o modo de transmissão da infecção, que evoluiu de 12% no período de 1980-88 para 22% em 1995 e da transmissão heterossexual, que no mesmo período foi de 3% para 29%. Outros indícios da importância que a transmissão heterossexual vem assumindo são a redução da razão homem-mulher dos casos da doença, que no início da epidemia era de 30:1 e hoje é de 4:1 e o aumento da transmissão vertical. A transmissão sanguínea por transfusão vem decrescendo ao longo dos anos, como resultado das políticas de controle da qualidade do sangue e derivados que vêm sendo adotadas no país. A análise pode ser feita sob outro aspecto: o da distribuição geográfica dos casos no território. A epidemia é preponderantemente urbana. Neste sentido o que observamos é um movimento de desconcentração dos casos, identificado pelo aumento de casos em todas as unidades da federação. Nos grandes centros urbanos a epidemia está se difundindo mais intensamente e paralelamente há um progressivo envolvimento dos centros de médio porte. Os deslocamentos de grandes parcelas da população, motivadas pela busca de trabalho, e o fato desta população ser predominantemente jovem e sexualmente ativa seguramente desempenham um papel nesta progressão. Observa-se um movimento de comprometimento progressivo de diferentes camadas da população, principalmente as menos favorecidas, dos pontos de vista social e econômico. Enquanto mantém sua atividade nos círculos atingidos desde o início, a epidemia está se estendendo a parcelas da população relativamente preservadas, atingindo de forma crescente a população geral. (Ministério da Saúde, 2008).

Todos os dias 6800 pessoas tornam-se infectadas pelo HIV e cerca de 5.700 pessoas morrem de Aids, a maioria por causa de acesso inadequado à prevenção e serviços de tratamento do HIV. A pandemia do HIV permanece como o mais sério dos desafios de doença infecciosa para a saúde pública. Não obstante, o avanço epidemiológico atual tem elementos encorajadores que sugerem:

- # a prevalência global da infecção por HIV (percentual de pessoas infectadas pelo HIV) tem permanecido no mesmo nível, embora o número global de pessoas vivendo com HIV esteja aumentando pelo acúmulo crescente de novas infecções com tempo de vida maior, medido numa população geral continuamente crescente;

- # há reduções localizadas na prevalência em países específicos;

- # uma redução nas mortes associadas ao HIV, parcialmente atribuída à recente escalada no acesso ao tratamento;

- # redução no número de novas infecções anuais pelo HIV globalmente.

O exame dos padrões globais e regionais sugere que a pandemia formou dois grandes padrões: epidemias generalizadas sustentadas na população geral de muitos países sub-Saarianos especialmente na porção sul do continente; e epidemias no resto do mundo que são primárias, concentradas entre populações de risco, tais como homens que fazem sexo com homens, usuários de drogas injetáveis, trabalhadores do sexo e seus parceiros sexuais. A África sub-Saariana permanece como a região mais seriamente afetada, com a Aids como principal causa de morte naquele local. (Relatório Anual do Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/Aids - Aids Epidemic Update, 2008).

Existem dois tipos de HIV, denominados HIV-1 e HIV-2. O HIV-1 foi originalmente denominado vírus linfotrópico de células T humanas do tipo III (HTLV-III) ou vírus associado à linfadenopatia (LAV), quando de seu isolamento em 1983, a partir de células de linfonodo de paciente com a síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids) ou com sintomas precoces relacionados a essa síndrome. Em 1985 isolou-se o HIV-2. A homologia genética observada nos genomas provirais dos dois tipos de HIV é de aproximadamente 40-45%, o que determina a codificação e síntese de diversos produtos gênicos semelhantes. Este fato justifica certa taxa de sororeatividade cruzada entre ambos, observada nos testes sorológicos diagnósticos. Recentemente, têm sido descritas ainda variantes genômicas (subtipos) tanto de HIV-1 como de HIV-2, em pacientes infectados procedentes de diferentes regiões geográficas. Classificam-se assim os isolados de HIV-1 em dois grupos: M (major) e

O (outlier), com variabilidade genética de até 30% no segmento *env*. No grupo M identificam-se nove subtipos (A, B, C, D, E, F, G, H e I) e no grupo O apenas um. Em relação ao HIV-2 descrevem-se cinco subtipos: A, B, C, D, e E. Embora ainda não conhecida, especula-se a possibilidade de variantes virais possuírem diferentes índices de transmissibilidade ou patogenicidade. Além da variabilidade genômica interindividual, descrita acima para isolados de HIV, observa-se ainda nessa infecção intensa variabilidade entre isolados de um mesmo indivíduo ao longo do tempo. Esta é decorrente de erros de transcrição da enzima transcriptase reversa, formação de recombinantes *in vivo* ou mesmo de falhas nos mecanismos de reparação do DNA. Assim, pode-se detectar variabilidade genética de 1 a 6% nas seqüências genômicas de HIV de um mesmo indivíduo, caracterizando o conceito de quasi-espécie. A gênese de variantes pode ser induzida pela pressão seletiva da resposta imunitária do hospedeiro infectado, através da produção de anticorpos neutralizantes. (Lima, 1996).

HOBSON (1998) afirma em seus estudos pelo Instituto Pasteur – França, que o vírus da Aids originou-se na África num provável salto de micróbios de uma espécie a outra, neste caso de chimpanzés para o HIV-1 e babuínos para o HIV-2, sendo que este último é menos agressivo e retarda o aparecimento dos sintomas. Alguns pesquisadores teorizam que isso explica por que determinadas pessoas desenvolvem mais rapidamente a doença do que outras. O grande pico de disseminação parece ter-se dado no período da Segunda Grande Guerra. Infecções microbiais emergentes geralmente resultam da adaptação às mudanças em nichos ecológicos e habitats.

A infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) leva a uma infecção crônica sem tratamento e geralmente fatal caracterizada por imunodeficiência progressiva, um longo período de latência clínica, e infecções oportunistas. A marca da doença por HIV é infecção e replicação viral entre linfócitos-T expressando o antígeno CD4 (linfócito helper indutor), um componente crítico da imunidade normal mediada por células. Defeitos qualitativos na resposta do CD4 e decréscimo progressivo na contagem de células CD4 aumentam o risco de infecções oportunistas tais como pneumonia jiroveci por *Pneumocystis (carinii)* e neoplasmas como linfoma e sarcoma de Kaposi. A infecção por HIV pode também comprometer a função de monócitos sanguíneos, macrófagos teciduais e linfócitos B,

responsáveis pela imunidade humoral, predispondo a infecção por bactérias encapsuladas. O ataque direto de células CD4 positivas ao sistema nervoso central e periférico pode causar meningite por HIV, neuropatia periférica e demência. Sem tratamento, o tempo médio da aquisição do HIV para uma infecção oportunística definidora do estado de Aids é de cerca de 10 anos; a sobrevivência então varia de um a dois anos. Há uma tremenda variabilidade individual nestes intervalos de tempo, com alguns pacientes progredindo de infecção aguda por HIV à óbito em cerca de um a dois anos, e outros sem manifestação de imunossupressão relacionada ao HIV por mais de vinte anos após aquisição do HIV. A terapia antirretroviral e a profilaxia contra infecções oportunísticas têm aumentado marcadamente o prognóstico geral da doença por HIV. (Cunha, 2009).

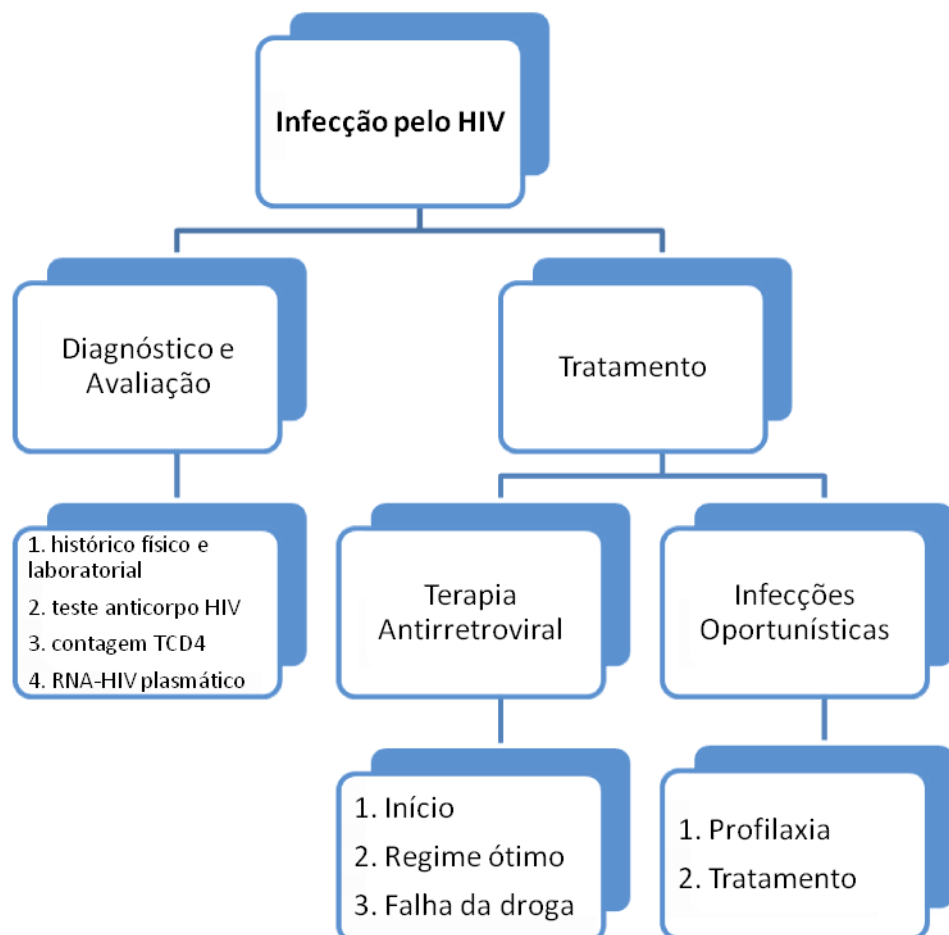


Figura 01: Diagnóstico, avaliação e tratamento da Infecção por HIV.

1.1. Estágios da Infecção por HIV

1. Transmissão Viral. A infecção por HIV é adquirida primariamente por contato sexual (anal, vaginal, e pouco frequentemente oral), exposição a sangue contaminado (primariamente transmissão por agulhas), ou transmissão mãe-feto (perinatal). Práticas sexuais com o maior risco de transmissão incluem recepção anal sem proteção (especialmente com injúria de mucosa), recepção vaginal sem proteção (especialmente durante menstruação), e relação retal/vaginal sem proteção na presença de úlceras genitais (sífilis primária, herpes genital, cancro). Práticas sexuais de menor risco incluem inserção anal/vaginal e contato oro-genital. O risco de transmissão após um único encontro com uma fonte de HIV foi estimado como sendo 1 em 150 com compartilhamento de agulha, 1 em 300 com exposição percutânea ocupacional, 1 em 300-1000 com recepção anal, 1 em 500-1250 com recepção vaginal, 1 em 1000-3000 com inserção vaginal, e 1 em 3000 com inserção anal. O risco de transmissão aumenta com o número de encontros e com níveis plasmáticos mais elevados de RNA do HIV. O modo de transmissão não afeta a história natural da doença por HIV.

2. Infecção Aguda (primária) por HIV. A infecção aguda por HIV ocorre em 1 a 4 semanas após a transmissão, e é acompanhada por uma explosão na replicação viral com declínio na contagem de células CD4. A maioria dos pacientes manifesta uma síndrome sintomática parecida com mononucleose, a qual geralmente é despercebida. A infecção aguda por HIV é confirmada por um alto RNA do HIV (carga viral ou viral load) na ausência de anticorpos para HIV.

3. Soroconversão. Positivação da sorologia para o HIV, acompanhada de queda expressiva na quantidade de vírus no plasma (carga viral), seguida pela recuperação parcial dos linfócitos T CD4+ no sangue periférico. A recuperação acontece por causa da resposta imune celular e da humoral. Nessa fase observa-se o seqüestro das partículas virais e das células infectadas (CD4+) pelos órgãos linfóides responsáveis por nossa imunidade, particularmente os linfonodos. O desenvolvimento de um teste positivo para anticorpo para HIV geralmente ocorre dentro de 4 semanas de infecção aguda, e invariavelmente (com poucas exceções) em 6 meses.

4. Infecção Assintomática por HIV. Esta dura um tempo variável (média de 8 a 10 anos) e é acompanhada de um declínio gradual na contagem de células CD4 e um

nível relativamente estável de RNA do HIV (às vezes chamado de “ponto limite” do vírus).

5. Infecção Sintomática por HIV. Antes chamada de “Complexo Relacionado à Aids”, os sinais incluem candidíase vaginal (persistente, freqüente, ou com pouca resposta ao tratamento), displasia cervical/carcinoma in-situ, herpes zoster (episódios recorrentes ou envolvendo múltiplos dermatomas), leucoplasia pilosa oral, neuropatia periférica, diarreia, ou sintomas constitucionais (febres brandas, perda de peso).

6. Aids. É definida por uma contagem de CD4 $<200/\text{mm}^3$, um percentual de células CD4 de linfócitos totais $<14\%$ ou uma das muitas infecções oportunistas relacionadas à Aids. As infecções oportunistas comuns incluem pneumonia jiroveci por *Pneumocystis* (carinii), meningite criptocócica, pneumonia bacterial recorrente, esofagite por *Candida*, toxoplasmose do sistema nervoso central, tuberculose e linfoma não-Hodgkin. Outros indicadores de Aids em pacientes infectados pelo HIV incluem candidíase dos brônquios, traqueia ou pulmões, coccidiomicoses extrapulmonares, criptococose ou histoplasmose, criptosporidiose ou isosporíase intestinal crônica (> 1 mês), sarcoma de Kaposi, pneumonia intersticial linfóide, hiperplasia pulmonar linfóide, infecção extrapulmonar disseminada por *Mycobacterium* (*avium*-intracelular, *kansasii* e outras espécies), leucoencefalopatia multifocal progressiva, septicemia recorrente por *Salmonella* ou síndrome por desgaste do HIV.

7. Doença por HIV Avançada. É diagnosticada quando a contagem de células CD4 é $< 50/\text{mm}^3$. A maioria das mortes relacionadas com a Aids ocorrem neste ponto. (Department of Health and Human Services, 2008).

1.2. Exames Laboratoriais Preconizados

1.2.1. Exames Iniciais

Segundo o Guidelines for the Use of Antirretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents, U.S. Department of Health and Human Services (2008) cada paciente infectado pelo HIV em início de tratamento deveria ter um resumo histórico completo, exame físico, avaliação laboratorial e aconselhamento. O propósito é confirmar a presença da infecção por HIV, obter um histórico-base

apropriado e informações laboratoriais, assegurar o entendimento do paciente acerca da infecção pelo HIV e iniciar o tratamento. Tais informações básicas seriam usadas então para definir objetivos e planos para cada paciente. Os seguintes exames laboratoriais deveriam ser feitos para cada paciente em início de tratamento:

- teste de anticorpo para HIV (se uma documentação anterior não estiver disponível) ou se o RNA do HIV não for detectável;
- contagem de células TCD-4;
- RNA do HIV plasmático (Carga Viral);
- contagem sanguínea completa, perfil bioquímico, níveis de transaminase e creatinina, urinálise, teste para sífilis (VDRL), teste cutâneo para tuberculina (TST) ou ensaio para liberação de interferon- γ (a menos que haja história anterior de tuberculose ou TST positivo), teste anti-toxoplasma gondii IgG, sorologia para hepatite A, B e C, e colpocitologia para as mulheres;
- glicose sanguínea sob jejum e lipídeos séricos se o paciente for considerado de risco de doença vascular e avaliação básica antes do início de tratamento com combinação de terapia antirretroviral;
- para pacientes com pré-tratamento com RNA do HIV > 1.000 cópias/ml, teste de resistência genotípica quando o paciente inicia os cuidados, não importando se a terapia será iniciada imediatamente. Para pacientes que têm níveis de RNA do HIV entre 500 e 1.000 cópias/ml, o teste de resistência deve também ser considerado, mesmo que a amplificação possa não ter sucesso. Se o tratamento foi abandonado, o teste repetido ao início de tratamento deve ser considerado.

Ainda:

- teste de Chlamydia trachomatis e Neisseria gonorrhoeae são desejáveis para identificar alto-risco de recente comportamento sexual e a necessidade de terapia para doenças sexualmente transmissíveis (DST).
- radiografia de tórax na presença de sintomas pulmonares ou teste TST positivo.

1.2.2. Testes para o HIV

A. Testes-padrão para Anticorpos para HIV. A maioria dos pacientes produz anticorpos para o HIV em 6-8 semanas da exposição; metade terá um teste positivo para anticorpo em 3-4 semanas, e cerca de 100% terá anticorpo detectável em 6 meses.

1. ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay). Desenvolvido em 1985 por Robert Gallo e seu grupo de pesquisa, o teste ELISA baseia-se no fato de que, embora a doença ataque o sistema immune, as células B começam a produzir anticorpos para combater a invasão em semanas ou meses de infecção. O teste detecta a presença de anticorpos para o vírus HIV-1 e reage produzindo uma mudança de cor. A falta de acurácia do teste inclui sua inabilidade para detectar: 1) pacientes infectados que ainda não produziram anticorpos para o HIV-1 e 2) aqueles infectados com HIV-2. Ainda, o ELISA pode produzir um falso positivo para pessoas sofrendo de outra doença além da Aids. Os pacientes positivos para o ELISA passam por outro teste mais especializado para confirmar a presença do vírus. Teste comum para avaliação. Todos os positivos devem ser confirmados com Western blot ou outros testes mais específicos.

2. Western blot. O Western blot é um método em biologia molecular e bioquímica para detectar proteínas em um homogenato (células bem trituradas) ou um extrato de um tecido biológico. Essa técnica usa eletroforese em gel para separar as proteínas desnaturadas por massa. As proteínas são então transferidas do gel para uma membrana (tipicamente de nitrocelulose), onde foram usados como sonda anticorpos específicos à proteína. Como um resultado, os pesquisadores podem examinar a quantidade de proteína em uma dada amostra e comparar os níveis entre diversos grupos. O nome Western blot é um trocadilho do nome Southern blot, uma técnica para detecção de DNA desenvolvida anteriormente por Edwin Southern. Também há uma técnica chamada Northern blot que serve para a detecção de RNA. Critério para interpretação: **positivo:** pelo menos duas das seguintes bandas: p24, gp41, gp160/120; **negativo:** nenhuma banda; **indeterminado:** qualquer banda HIV, mas não é o critério para positividade.

3. Performance do teste. O teste-padrão é o ELISA com confirmação pelo Western blot.

a) ELISA negativo: o Western blot não é necessário (a sensibilidade do ELISA é de 99,7% e especificidade de 98,5%). Obter RNA do HIV se houver suspeita de infecção aguda pelo HIV.

b) ELISA positivo: confirmar com Western blot. A probabilidade de que o ELISA e o Western blot deem falso-positivo é extremamente baixa (< 1 por 140.000). A ausência da banda p31 pode ser uma pista para um falso-positivo do Western blot.

c) ELISA/Western blot inesperados: repetir o teste para excluir erros de manipulação ou computador.

d) Western blot indeterminado: problema clínico comum, afetando 4-20% de ELISAs reativos. Geralmente devido a uma única banda p24 ou outras bandas fracas. As causas incluem soroconversão em progresso, doença por HIV avançada com perda de resposta de anticorpos, anticorpo de gestação com reação cruzada, transfusões sanguíneas, transplante de órgãos, anticorpos de doença vascular colágena, infecção por HIV-2, vacinação para influenza, ou vacinação para HIV. Em pacientes de baixo risco um resultado indeterminado quase nunca representa uma verdadeira infecção por HIV. Desde que a soroconversão em progresso é geralmente associada a altos níveis de RNA de HIV, o passo recomendado é pedir um teste de RNA de HIV.

B. Teste Quantitativo de RNA Plasmático do HIV (Ensaio de Carga Viral do HIV)

1. Descrição. Mede a quantidade de RNA plasmático do HIV. A alta sensibilidade dos testes permite a detecção do vírus na maioria dos pacientes que não estão sob terapia antirretroviral. Usado para diagnosticar infecção aguda por HIV e mais comumente monitorar a resposta à terapia antirretroviral.

2. Usos do Ensaio de RNA do HIV

a. Confirmar diagnóstico de infecção aguda do HIV. Um RNA alto do HIV com um teste negativo para anticorpos para HIV confirma infecção aguda por HIV antes da soroconversão.

b. Útil na avaliação inicial da infecção por HIV. Estabelece as linhas de base do RNA do HIV e auxilia (junto com a contagem de CD4) a determinar o início ou suspensão da terapia, pois o RNA do HIV está correlacionado com o declínio na taxa de CD4.

c. Monitora a resposta à terapia antirretroviral. O RNA do HIV declina rapidamente em 2-4 semanas após o início ou mudança efetiva da terapia antirretroviral, com menor declínio após. Os pacientes com grandes respostas no RNA do HIV são os que têm melhores resultados clínicos. Nenhuma mudança no RNA do HIV sugere que a terapia será ineficaz.

d. Estimativa do risco de infecção oportunistica. Para pacientes com contagens similares de células CD4, o risco de infecções oportunisticas é maior com valores mais altos de RNA do HIV.

3. Ensaio e Interpretação

a) Testes, sensibilidades e média dinâmica. Três ensaios principais, cada um com vantagens e desvantagens, são largamente utilizados. Qualquer ensaio pode ser usado para diagnosticar infecção aguda por HIV e guiar ou monitorar a terapia, mas o mesmo teste deve ser usado para acompanhar o paciente longitudinalmente.

1. RT-PCR Amplicor (Roche): sensibilidade= 400 cópias/ml; média dinâmica= 400.000-700.000 cópias/ml.

2. RT-PCR Ultrasensitive 1.5 (Roche): sensibilidade= 50 cópias/ml; média dinâmica= 50.000-70.000 cópias/ml.

3. bDNA Versant 3.0 (Bayer): sensibilidade= 75 cópias/ml; média dinâmica= 50.000-500.000 cópias/ml.

b) Correlação entre RNA do HIV e CD4. O ensaio do RNA do HIV correlaciona-se inversamente com a contagem de células CD4, mas o faz de modo imperfeito (alguns pacientes com alta contagem de CD4 têm níveis relativamente altos de RNA do HIV e vice-versa). Para qualquer CD4 dado, níveis mais altos de RNA do HIV correlacionam-se com um declínio mais rápido do CD4. Em resposta à terapia antirretroviral, mudanças no RNA do HIV geralmente precedem mudanças na contagem de células CD4.

c) Mudança significativa no Ensaio do RNA do HIV é definida como uma mudança de pelo menos dois desvios-padrão (0,3log) no RNA viral (sinal de variação normal em pacientes clinicamente estáveis), ou mudança de três desvios-padrão (0,5log) em resposta à nova terapia antirretroviral (sinal intralaboratorial ou variabilidade no

paciente). Por exemplo, se o resultado do RNA do HIV= 50.000 cópias/ml, então a média dos possíveis valores reais= 25.000-100.000 cópias/ml, e o valor necessário para demonstrar atividade antirretroviral é ≤ 17.000 cópias/ml.

4. Indicações para Teste de RNA do HIV. Geralmente feito em conjunto com a contagem de células CD4. Indicado para diagnosticar a infecção aguda por HIV e para avaliação inicial do HIV diagnosticado recentemente. Também recomendado 2-8 semanas após o início da terapia antirretroviral e a cada 3-4 meses em todos pacientes HIV.

5. Quando evitar o Teste de RNA do HIV

a) Durante doença aguda ou imunizações. Pacientes com infecções agudas (infecção oportunistica, pneumonia bacteriana, mesmo recorrência de Herpes Simplex) podem experimentar aumentos significativos (> 5 desvios-padrão) no RNA do HIV, que retorna à linha básica 1-2 meses após a melhora. Embora as informações sejam conflitantes, muitos estudos mostram pelo menos um aumento transiente dos níveis de RNA do HIV seguintes à influenza e outras imunizações, que retornam à linha básica em 1-2 meses.

b) Quando o resultado do teste não influenciaria a terapia. Cenário freqüente em pacientes com doença avançada que não têm opções antiretrovirais ou não toleram a terapia.

c) Como teste-padrão para infecção por HIV, exceto se houver suspeita de infecção aguda por HIV (primária) durante a janela do anticorpo para HIV (ou seja, 3-6 semanas após transmissão viral). (Cunha, 2009).

1.2.3. O HIV e a resposta imune

A contagem de células T-CD4 serve como maior indicador clínico de imunodeficiência em indivíduos com infecção pelo HIV. É o principal fator na decisão de iniciar ou não a terapia antirretroviral e profilaxia de infecções oportunistas, e é o mais forte prognóstico de subsequente progressão da doença e sobrevida de acordo com experimentos clínicos e estudos de grupo. Uma mudança significativa (dois desvios-padrão) entre dois testes é aproximadamente uma mudança de 30% na contagem absoluta ou um aumento ou decréscimo no percentual de CD4 em três pontos percentuais. O nível plasmático de RNA do HIV (carga viral) deve ser medido em todos os pacientes em intervalos regulares, especialmente em indivíduos sob

tratamento, pois a carga viral é o mais importante indicador de resposta à terapia antirretroviral; há uma associação significativa no decréscimo da viremia plasmática e melhores resultados clínicos. Portanto, o teste de carga viral serve como marcador para resposta no tratamento podendo ser útil na prevenção da progressão clínica. A mudança mínima na carga viral considerada estatisticamente significativa (dois desvios-padrão) é uma triplicação do resultado, ou mudança de $0,5\log_{10}$ cópias/ml. Um objetivo-padrão da terapia para supressão da carga viral abaixo dos limites de detecção é entre 40 a 75 cópias/ml, valor utilizado pelos testes comercialmente disponíveis. Para a maioria dos indivíduos aderentes a seus regimes antirretrovirais e que não abrigam mutações resistentes do vírus às drogas prescritas, a supressão viral é geralmente alcançada em 16 a 24 semanas. Uma vez que o médico e o paciente decidiram iniciar a terapia antirretroviral, o tratamento deve ser agressivo no sentido de suprimir a carga viral plasmática a níveis indetectáveis.

A infecção começa com uma viremia aguda. Após essa fase, o vírus aumenta para 100. A partir disso, vemos que o corpo começa a apresentar uma resposta ao vírus do HIV. Após a viremia aguda, um período de latência clínica começa. Primeiramente, acreditava-se ser uma verdadeira latência viral como resultado da inserção do HIV no genoma hospedeiro em um estado não produtivo, esperando por certas condições corpóreas para iniciar a transcrição. Isso envolveu que a fase fatal final foi apenas uma queda da fase assintomática, causando a transcrição. Houve, subsequente, um grande trabalho de pesquisa sobre os fatores de transcrição do HIV. Infelizmente, até por volta de 1993, a sensibilidade dos ensaios virais era muito precária, não sendo possível haver grandes avanços. O uso das técnicas de amplificação por PCR de 1993 em diante significou que uma contagem da viremia tão baixa quanto 50 cópias/ml, agora detectável. Por volta desse tempo, a atenção também mudou para a análise do HIV no tecido linfóide. As células dendríticas também foram encontradas cobertas com vírions, mostrando que a tão chamada fase de latência não é tão latente, e os níveis de vírus ainda são altos. (Guidelines for the Use of Antirretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents - U.S. Department of Health and Human Services, 2008).

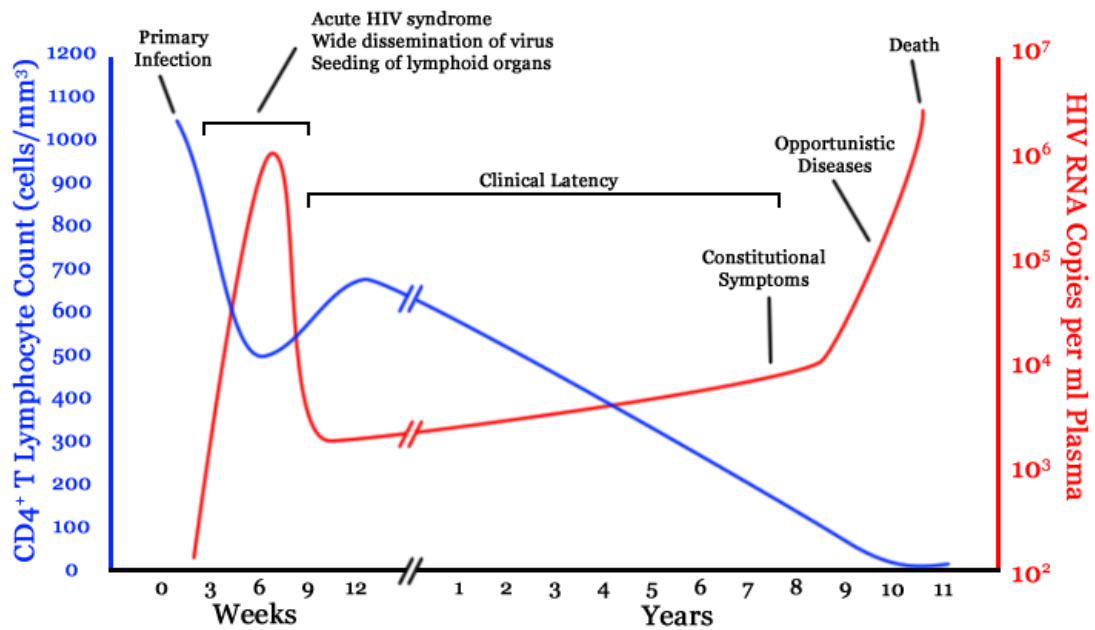


Figura 02: o vírus do HIV e níveis de CD4 ao decorrer de uma infecção não tratada.

Um grupo de pacientes idosos foi estudado para comparar resultados com os de outro grupo de indivíduos mais jovens; os indivíduos eram não-tratados com administração de drogas iniciando logo após o diagnóstico de HIV positivo. Foram avaliados 58 indivíduos com idade entre 60 e 114 anos, acompanhados por 35 meses. Houve um atraso óbvio no diagnóstico dos idosos, pois eles apresentavam mais doenças oportunistas da Aids no diagnóstico e sua infecção oportunística mais comum era a tuberculose pulmonar. A mortalidade quando do diagnóstico da Aids era quatro vezes mais alta nos idosos (24,1%) do que nos mais jovens (6,1%). Entretanto, quando comparados apenas aqueles submetidos à HAART, houve uma frequência similar de resultados favoráveis; 76,9% nos idosos e 83,1% nos mais jovens. A média de células CD4 foi de 438 cel/mm³ no grupo dos mais jovens ao final do estudo comparados com 442 cel/mm³ no grupo dos mais idosos. Os tipos de antirretrovirais e suas combinações eram semelhantes em ambos os grupos. (Lacerda e Kitner, 2008).

Após a infecção pelo HIV haverá como regra, um período relativamente longo somado em anos, no qual o indivíduo infectado permanecerá assintomático; neste intervalo a deficiência imunológica (substancialmente a redução dos linfócitos CD4) ocorrerá progressivamente até que, na história natural, a sintomatologia comece a se fazer presente e, ao final, eventos oportunistas definidores da Aids venham a acontecer. (Castelo *et al.*, 2007).

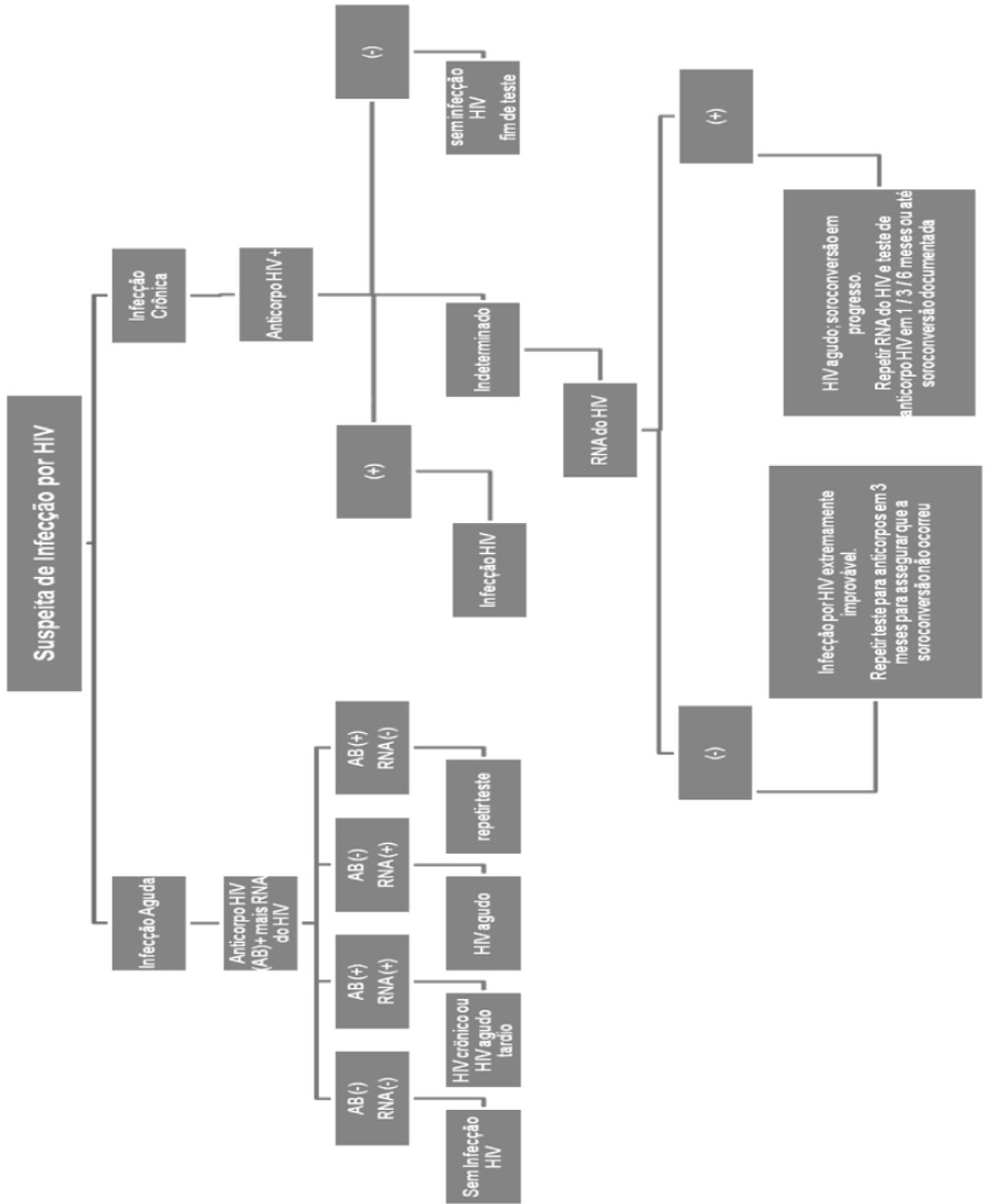


Figura 03: Passos dos Testes de HIV.

2. Terapia Antirretroviral Altamente Potente – Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART)

O desenvolvimento de uma terapia combinando variadas drogas é considerado uma das histórias de maior sucesso na medicina moderna. Num período de aproximadamente dez anos, a taxa de morte por doença do HIV foi reduzida de 50% para 80% e mudou de uma doença quase universalmente fatal e catastrófica para o que hoje é geralmente uma doença crônica manipulável. A história de como isso aconteceu, entretanto é muito menos conhecida do que seu próprio resultado, o qual é amplamente alardeado na mídia médica e pública. A história desse pensamento de alcance tem sido bastante distorcida nos meios de comunicação públicos e varia consideravelmente de país para país. A mídia, em sua comum busca por explicações simples, sugere que o desenvolvimento de uma terapia de combinação de variadas drogas foi uma descoberta única que poderia ser grandemente atribuída a um único grupo de pesquisa. A verdadeira história é muito mais complexa e conta com a contribuição de um grande número de cientistas, tanto da academia como de indústrias farmacêuticas privadas. Há uma base histórica que levou ao desenvolvimento de terapias individuais e aos modelos de combinação de terapias há muito empregados para outras doenças. Mais que o trabalho de um único grupo, o desenvolvimento da HAART é visto como o atributo de uma longa cadeia de descobertas por múltiplos grupos e indivíduos começando nos anos 70, consolidada nos anos 80 e levada à sua validação máxima nos anos 90. As maiores contribuições vieram de pessoas trabalhando em ciência básica, bioquímica, desenvolvimento de drogas e testes clínicos em dezenas de instituições e companhias. Foi apenas através destas contribuições coletivas que o sucesso apareceu nos anos 90 e é apenas através de similares contribuições que os pacientes hoje estão beneficiando-se da potência, durabilidade e fácil acesso associados aos melhores regimes de terapia. É uma arbitrariedade à ciência, entretanto, sugerir o que a mídia propõe, que apenas um indivíduo ou grupo foi primariamente o mais responsável por estes avanços. De longe, eles são o trabalho e conquista de todo um campo da medicina do HIV. (Delaney, 2006).

Desde a descrição original em 1981 de casos isolados de pneumonia por *Pneumocystis carinii* e sarcoma de Kaposi em homens homossexuais previamente

saudáveis, avanços substanciais no entendimento da Aids foram conseguidos. A identificação de um retrovírus citopático em 1983 e o desenvolvimento de um diagnóstico para o HIV-1 em 1985 serviram como base para o desenvolvimento de avanços no diagnóstico. Ainda, a terapia foi dramaticamente alterada com a introdução de drogas antirretrovirais em 1987 e revolucionada pelo tratamento de combinação delas, conhecida como terapia antirretroviral altamente potente (HAART), em 1996. Nos três anos seguintes à introdução da HAART, a mortalidade, a Aids, os diagnósticos de Aids, e as hospitalizações decresceram de 60% para 80%. (Relatório de Epidemia Global de Aids, 2004).

A partir de 1987 novas drogas empregadas em monoterapia, ou em terapia dupla, não produziram os efeitos necessários para a sobrevivência dos indivíduos que as utilizavam. Com o advento e a introdução da *highly active antiretroviral therapy* (HAART), ou terapia antirretroviral altamente potente, observou-se um profundo impacto na história natural da infecção pelo HIV, promovendo uma expansão significativa na sobrevivência dos indivíduos vivendo com HIV/Aids, fazendo com que a morbi-mortalidade desta patologia torne-se pequena naqueles que aderiram ao tratamento. O substancial benefício da HAART sobrepõe seus potenciais riscos, como a série de transtornos relacionados à adesão e toxicidade, a partir das muitas alterações metabólicas por ela desencadeados. (Castelo *et al.*, 2007).

2.1. Início da Terapia Antirretroviral

A combinação da terapia antirretroviral levou a reduções drásticas na morbidade e mortalidade relacionadas ao HIV para pacientes com imunossupressão severa ($CD4 < 200$) ou com uma doença anterior à Aids. O tratamento de pacientes assintomáticos também é recomendado para aqueles com contagem de CD4 entre 200-350 células/mm³. Os benefícios potenciais de iniciar a terapia antirretroviral com uma contagem de CD4 relativamente alta incluem o controle da replicação viral, a redução do RNA do HIV, a prevenção da imunodeficiência, tempo retardado para apresentação do estado de Aids, risco decrescido de toxicidade da droga, de transmissão viral e de seleção de vírus resistentes. Os riscos potenciais da terapia antirretroviral precoce incluem reduzida qualidade de vida (da inconveniência dos efeitos colaterais), desenvolvimento precoce de resistência à droga (com consequente transmissão de vírus resistente e limitação em futuras escolhas

antiretrovirais), toxicidade a longo termo desconhecida de drogas antiretrovirais, e duração desconhecida da efetividade. Os objetivos primários da terapia são a supressão prolongada da replicação viral a níveis indetectáveis (RNA do HIV < 50-75 cópias/ml), restauração e preservação da função imune, e resultados clínicos evidenciados. Uma vez iniciada a terapia antirretroviral deve ser continuada indefinidamente. (Cunha, 2009).

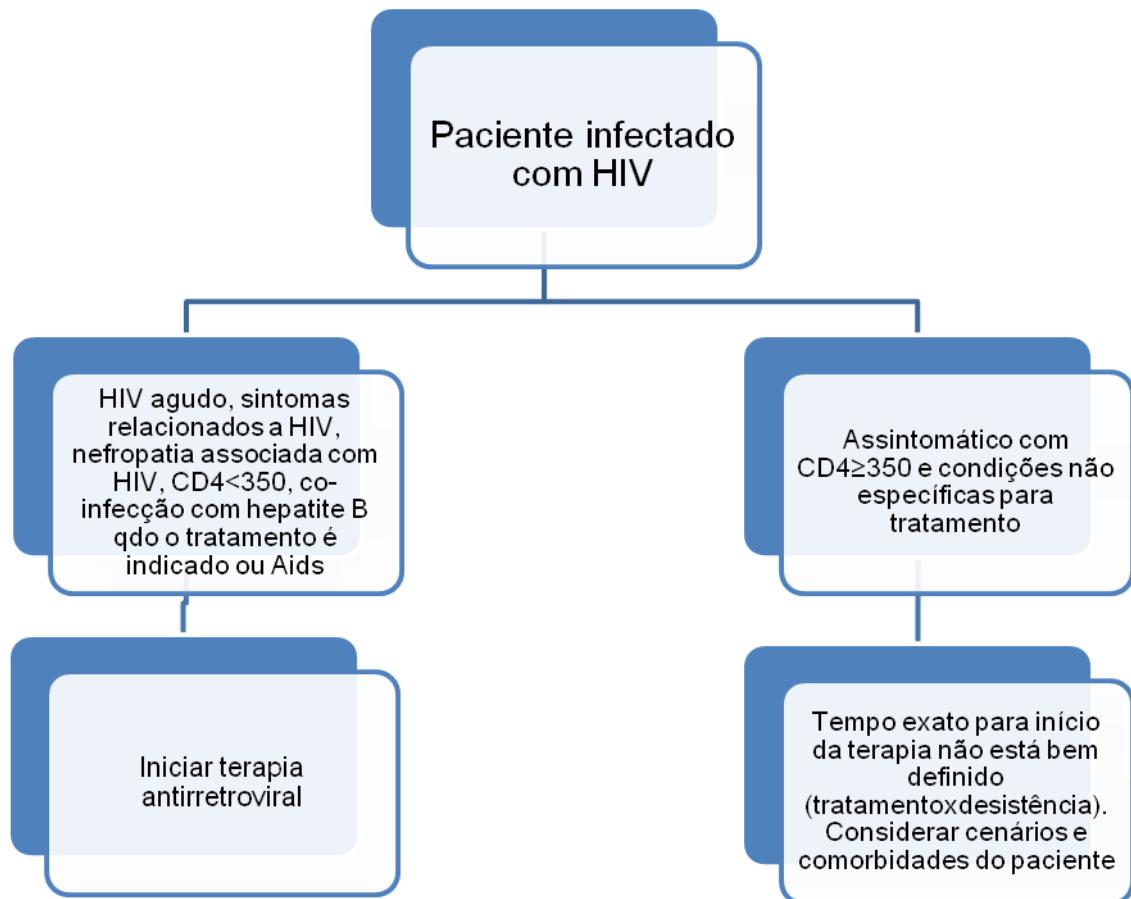


Figura 04: Indicações para início da Terapia Antirretroviral.

2.2. Efeitos Adversos da Terapia

ALLARDICE *et al.*, (1998) demonstraram há uma década, numa realidade que perdura, os efeitos positivos da combinação de antiretrovirais na contagem de CD4, com a monitoração de indivíduos na primeira contagem de CD4 em 1996 até a primeira contagem em 1997 apresentando um ganho-médio de 6 células CD4/mm³ comparado com a perda-média de 27 células CD4/mm³ para aqueles monitorados em 1995 e 1996.

Logo após a introdução dos Inibidores de Protease, muitos casos relatados sugeriram a associação entre esta classe de drogas e o aumento da freqüência e gravidade de sangramentos em pacientes hemofílicos. Na maioria dos casos, o sangramento aparece nas primeiras semanas da terapia com Inibidores de Protease, inclusive em locais pouco usuais como nas pequenas articulações e palma das mãos. Embora todos os Inibidores de Protease possam ocasionar esse distúrbio, o Ritonavir em particular está mais associado a esse efeito adverso. Os parâmetros de coagulação permanecem normais e a reposição de fator VIII não é eficaz. Pacientes hemofílicos que recebem Inibidores de Protease devem ser monitorados e a terapia deve ser descontinuada se ocorrer sangramento. Quando possível, um regime sem Inibidores de Protease deve ser considerado. (Montessori *et al.*, 2004).

NOOR (2001), SCHAMBELAN (2002), SUTINEM (2003), BROWN *et al.*, (2004), VALENTE *et al.*, (2005) apresentam o conjunto de vários efeitos adversos acometidos pelo uso da terapia HAART, alterações estas conhecidas como Síndrome Lipodistrófica do HIV (SLHIV). Atualmente não existe nenhum consenso para prevenção ou tratamento da Síndrome, cuja causa permanece desconhecida, mas tem havido muita preocupação quanto aos efeitos colaterais dos Inibidores de Protease no que se denominam paraefeitos de classe, sendo em número de quatro:

1. lipodistrofia
2. dislipidemia
3. hiperglicemia
4. alterações do metabolismo ósseo.

A **lipodistrofia** consiste em uma mudança na estrutura do corpo, ocasionando gordura central com depleção de gordura nos membros, sendo um distúrbio puramente estético, que ocorre entre 5-60% dos pacientes. Parece ocorrer com todos os inibidores de protease, mas ocasionalmente ocorre em pacientes que não fazem uso destas drogas. E caso haja efeitos colaterais, nunca se deve diminuir a dose, sob pena de ter uma droga ineficaz. Isto se aplica a todos os inibidores de protease. (Carr, 1999; Saint-Marc *et al.*, 1999; Murata, 2000; Schambelan, 2002; Sutinen, 2003; Moore *et al.*, 2005; Valente *et al.*, 2005).

A lipodistrofia, incluindo a lipoatrofia (perda) e a lipohipertrofia (acúmulo) ocorrem em 40% a 50% dos pacientes em longos tratamentos, e as mudanças morfológicas têm um impacto substancial na qualidade de vida desse mesmo paciente. A falta de uma definição de caso padronizada para a lipodistrofia complica a caracterização, diagnóstico e acompanhamento da desordem. A etiologia das anormalidades permanece obscura, embora pareça ser multifatorial e influenciada por drogas antirretrovirais específicas, fatores do hospedeiro como idade e genética, e estágio da doença pelo HIV. Talvez por haver prováveis múltiplas causas de redistribuição da gordura. Parece pouco provável que apenas uma tentativa de tratamento uniforme possa ter sucesso. Estratégias de manejo para a lipodistrofia incluem tratamentos com exercício e dieta, troca de drogas antirretrovirais, anabolizantes, esteróides, testosterona, recombinação de hormônios de crescimento humano, metamorfina e glitazona, terapia para baixa de lipídeos e cirurgia plástica. Os benefícios destas estratégias permanecem largamente sem prova alguma. (Sweet, 2005).

Cerca de 70% dos pacientes em tratamento com terapia antirretroviral apresentam dislipidemia em níveis altos, com aumento do risco de ocorrência de doença cardiovascular. As características da **dislipidemia** seguem: trigliceridemia (aumento dos níveis de triglicérides), diminuição dos níveis de colesterol HDL (high density lipoprotein) e aumento dos níveis de colesterol LDL (low density lipoprotein). A dislipidemia é mais freqüente nos pacientes em uso de IP e naqueles com alteração na distribuição da gordura. A dislipidemia é altamente aterogênica e, juntamente com outros fatores, eleva o risco de desenvolvimento de doença

cardiovascular prematura nos pacientes HIV+. (Boletim de Atualização da Sociedade Brasileira de Infectologia, 2005).

A **hiperglicemia**, ocorre em 5-10% dos pacientes com diabetes franco (a *random blood glucose* demonstrando uma glicose maior do que 180) em 1-2% dos pacientes. Mais uma vez a recomendação é de controlar os níveis de glicose a intervalos de 3-4 meses. Geralmente pode-se manter o tratamento com os inibidores de protease, e eventualmente pode ser necessário suspender tudo por causa de um quadro de diabetes grave. (Saint-Marc *et al.*, 1999; Murata, 2000; Mehta, 2003; Brown *et al.*, 2004).

Novos estudos sobre o diabetes mellitus, clinicamente similares ao tipo 2 de diabetes, demonstram afecção de uma pequena proporção – de 1% a 6% - dos pacientes HIV-tratados com IP (Inibidores de Protease). Entretanto, muito mais pacientes apresentam evidências de resistência insulínica sem diabetes. A resistência à insulina pode estar associada à infecção pelo HIV e é resultante da ação direta do vírus nas células beta do pâncreas e na secreção de insulina. (Boletim de Atualização da Sociedade Brasileira de Infectologia, 2005).

No diabetes mellitus tipo 2 ocorre resistência e deficiência insulínica. No início da doença predomina a resistência à insulina, sendo os hipoglicemiantes as drogas de escolha; com o passar dos anos, o predomínio passa a ser a deficiência da insulina, sendo necessárias combinações como a adição das sulfoniluréias que são drogas que aumentam a secreção pancreática de insulina ao esquema terapêutico. (Castelo *et al.*, 2007).

Prováveis **alterações do metabolismo ósseo** poderiam ocorrer. Embora o maior enfoque dado à relação entre Aids e alterações metabólicas seja sobre efeitos colaterais da terapêutica antirretroviral, trabalhos da era pré-HAART estabeleceram que a própria infecção pelo HIV determina um perfil lipídico mais desfavorável, caracteristicamente com hipertrigliceridemia e baixo HDL-colesterol, e quanto mais baixa a contagem de linfócitos T- CD4, maior o nível de triglicérides e mais baixos os níveis de HDL-colesterol. A fisiopatologia dessa associação não está esclarecida, compreendem-se mais as vias pelas quais a terapêutica antirretroviral,

especificamente os inibidores de protease, potencializa esse distúrbio lipídico e acarreta outros a ele associados, como o aumento da resistência insulínica, diabetes mellitus, lipodistrofia, obesidade centrípeta e alterações metabólicas ósseas importantes com efeitos adversos a médio e longo prazo. (Carr, 1999; Dubé, 2000; Tebas *et al.*, 2000; Hoffman *et al.*, 2001; Allison *et al.*, 2003).

A osteopenia, osteoporose e necrose avascular foram encontradas em indivíduos com infecção pelo HIV. Vários fatores de risco contribuem para estas anormalidades, incluindo tratamentos anteriores com esteróides para necrose avascular, tabagismo, e terapia hormonal para osteoporose, devendo-se estar atento para potenciais desordens ósseas e tratamento imediato das mesmas. Existe a necessidade de mais estudos que identifiquem a etiologia da diminuição da densidade mineral óssea, fatores-risco e apropriadas prevenção e estratégia de tratamento. Um estudo recente acompanhou mudanças ósseas em 44 semanas em pacientes inicialmente sem tratamento antirretroviral prévio. Aproximadamente 40% dos pacientes tiveram um início de osteopenia, mas com o tratamento, não houve progressão para a osteoporose durante o acompanhamento. Entretanto, perdeu-se contato com 40% dos pacientes durante o acompanhamento tornando difícil a interpretação dos achados do estudo. (Sweet, 2005).

Na era pré-HAART a principal preocupação assistencial estava voltada para a sobrevivência dos indivíduos, resultando em algum prolongamento da sobrevida; já na era pós-HAART e na medida em que os anos passam, estamos evoluindo para melhorar a qualidade de vida dos indivíduos e, também, reduzir os riscos que possam ser contornados, ou mesmo evitados. (Castelo *et al.*, 2007).

A era da terapia antirretroviral altamente potente (HAART) no tratamento de pacientes com infecção por HIV viu a emergência de uma síndrome metabólica caracterizada por mudanças antropométricas, dislipidemia severa, e resistência insulínica. As mudanças antropomórficas tomam a forma de redistribuição centrípeta de gordura, em combinação com lipoatrofia periférica (incluindo perda lipídica facial e glútea), acúmulo de gordura dorso-cervical (giba ou corcunda de búfalo), acúmulo supraclavicular de gordura e obesidade abdominal. A dislipidemia é caracterizada predominantemente por severa trigliceridemia, colesterol de alta densidade lipoproteica (HDL) reduzido, e níveis elevados de colesterol de baixa densidade

lipoproteica (LDL). Esta síndrome heterogênea está associada com um risco aumentado de doença cardiovascular. (Sekhar R *et al.*, 2004).

Chegou-se a duas conclusões no Fórum para Pesquisa Colaborativa sobre o HIV (agosto de 2000), o último fórum mundial específico sobre a doença óssea:

1. A doença por HIV em si tem uma tênue associação com a doença óssea se comparada aos efeitos da terapia antirretroviral
2. A HAART está associada com algumas mudanças bioquímicas da formação óssea e remodelação como evidenciado por marcadores biológicos de formação (turnover) e desmineralização óssea como evidenciado por escaneamento DEXA. (Raisz e Aubin ; 2000).

Os dados disponíveis até hoje indicam que o desarranjo no metabolismo ósseo está presente em crianças, adolescentes e adultos recebendo HAART, e que tais alterações são a causa dos baixos valores de BMD. A alteração de fatores osteoimunes circulantes podem ser os responsáveis pela alta taxa de reabsorção óssea em crianças e adolescentes infectados pelo HIV. Os estudos são feitos primariamente em crianças e adolescentes por não apresentarem, em geral, nenhuma história de doenças endócrinas, nutricionais, de crescimento ou renal. (Vigano e Mora, 2004).

Entretanto com esses tratamentos efetivos, vieram algumas complicações associadas com o uso prolongado da terapia antirretroviral. Estas complicações recaem em três categorias gerais:

1. **Efeitos tóxicos dos nucleosídeos análogos** – neuropatia, miopatia, pancreatite, esteatose hepática, acidose láctica (elevado nível de lactato venoso e pH arterial normal causando fadiga, perda de peso, náusea, dor abdominal, dispnéia e arritmia) e lipoatrofia. (Schamberlan *et al.*, 2002).
2. **Complicações metabólicas** – lipodistrofia, resistência à insulina e hiperlipidemia.
3. **Desordens ósseas** – necrose avascular (AVN) e osteoporose. (Raisz e Aubin, 2000).

2.3. Drogas que compõem a HAART

Segundo a Aidsmeds (2009) atualmente seis grupos principais de drogas são utilizados no tratamento de pacientes infectados pelo vírus HIV, e essas opções são compatíveis para terapia de indivíduos em início de tratamento ou para aqueles já experimentando alguma terapia:

1. Inibidores de Transcriptase Reversa Nucleosídeos (ITRN)
2. Inibidores de Protease (IP)
3. Inibidores de Transcriptase Reversa Não-Nucleosídeos (ITRNN)
4. Inibidores de Integrase (II)
5. Inibidores de Fusão (IF)
6. Antagonista de CCR5

1. Inibidores de Transcriptase Reversa Nucleosídeos/Nucleotídeos (ITRN)

Quando o HIV infecta um indivíduo, ele perfaz uma cópia de seu próprio código genético em uma célula de DNA. Desta forma a célula está então programada a criar novas cópias do HIV. O material genético do HIV é na forma de RNA. Para o vírus infectar células CD4 ele deve primeiro converter seu RNA em DNA. A enzima do HIV que comanda esse processo é a transcriptase reversa.

Os inibidores de transcriptase reversa são também denominados **análogos nucleosídeos** ou “**nukes**” e contêm versões falsas dos blocos de construção (nucleotídeos) usados pela transcriptase reversa para converter RNA em DNA. Quando a transcriptase reversa usa esses falsos blocos, o novo DNA não pode ser construído corretamente. Então, o material genético do HIV não é incorporado ao material genético saudável da célula prevenindo-a da produção de novos vírus.

Enquanto os análogos nucleotídeos (o Viread – tenofovir disoproxil fumarato – é o único análogo nucleotídeo aprovado neste momento) são tecnicamente diferentes dos análogos nucleosídeos, eles agem propriamente da mesma forma. Para os análogos nucleosídeos agirem eles devem passar por mudanças químicas (fosforilação) para tornarem-se ativos no corpo. Os análogos nucleotídeos não necessitam desse passo, dado que eles já estão quimicamente ativados.

2. Inibidores de Protease (IP)

Quando o HIV infecta uma célula CD4 ela copia seu próprio código genético no DNA celular. A célula CD4 está então programada para fazer novo material genético do HIV e proteínas do HIV. As proteínas devem ser seccionadas pela protease do HIV – uma enzima seccionadora de proteínas – para produzir novas porções de HIV. Os inibidores de protease bloqueiam a enzima protease e previnem a célula de produzir novos vírus. Recomenda-se que eles sejam usados em combinação com pelo menos duas outras drogas para tratamento da infecção pelo HIV.

3. Inibidores de Transcriptase Reversa Não-Nucleosídeos (ITRNN)

Os Inibidores de Transcriptase Reversa Não-Nucleosídeos, também conhecidos como “não-nucleosídeos” ou “não-nukes”, unem-se à transcriptase reversa para prevenir a enzima de converter RNA em DNA. Dessa forma o material genético do HIV não pode ser incorporado ao material genético saudável da célula, e previne a célula de produzir novos vírus.

4. Inibidores de Integrase (II)

Para que o HIV sobreponha toda a estruturação de uma célula CD4 para que ela produza novos vírus, o RNA do HIV é convertido em DNA pela enzima transcriptase reversa (os inibidores de transcriptase reversa nucleosídeos/nucleotídeos podem bloquear esse processo). Após a “transcrição reversa” do RNA em DNA estar completa, o DNA do HIV deve então ser incorporado ao DNA da célula CD4. Este processo é conhecido como integração. Como implícito no nome, os Inibidores de Integrase agem bloqueando esse processo. Os inibidores de integrase podem vir a oferecer esperança extra aos indivíduos HIV positivos, especialmente aqueles que desenvolveram resistência do HIV às drogas que têm como alvo duas outras enzimas importantes do HIV quais sejam a transcriptase reversa e a protease.

5. Inibidores de Fusão (IF)

Os inibidores de fusão agem impedindo o HIV de penetrar em células CD4 saudáveis. Agem de modo diferente das outras drogas que são ativas contra o HIV após ele ter infectado a célula CD4.

Os Inibidores de Fusão agem unindo-se a proteínas na superfície de células CD4 ou proteínas na superfície do HIV. Para o HIV unir-se a células CD4, as proteínas na camada mais externa do HIV devem unirem-se às proteínas na superfície das células CD4. Os Inibidores de Fusão evitam isso de acontecer. Indivíduos HIV positivos resistentes às outras drogas podem ser beneficiados, pois os Inibidores de Fusão são uma classe diferente de drogas.

6. Antagonista de CCR5

Muitas drogas lutam com o vírus de dentro da célula branca infectada. Os antagonistas de CCR5 barram o vírus para que não entre dentro da célula bloqueando o ponto central de entrada comum à maioria das pessoas que têm a doença. CCR5 significa quemoquina (C-C motif) receptor 5. O HIV usa-o como co-receptor para entrar em células-alvo: as células T-CD4 ou linfócitos helper, os principais coordenadores do sistema imune. Quando o co-receptor "vê" o vírus HIV ele sinaliza ao receptor para permitir que o antígeno HIV entre na célula T. Bloqueando o co-receptor CCR5, os antagonistas de CCR5 barram linhagens de HIV conhecidas como "R5-trópicas", uma variante do HIV que é comum na infecção inicial. Entretanto, como a doença progride, o vírus adapta-se para usar um ponto de entrada alternativo, o receptor CXR4.

Figura 05: Agentes Antiretrovirais para Infecção por HIV.

Nome comercial	Nome genérico
Inibidores de Transcriptase Reversa Nucleosídeos	
Combivir	Zidovudina+Lamivudina
Emtriva ou FTC	Emtricitabina
Epivir ou 3TC	Lamivudina
Epzicom	Abacavir+Lamivudina
Retrovir ou AZT ou ZDV	Zidovudina
Trizivir	Abacavir+Zidovudina+Lamivudina
Truvada	Tenofovir+Emtricitabina

Videx EC	Didadosina
Viread	Tenofovir
Zerit ou d4T	Stavudina
Ziagen	Abacavir
Inibidores de Protease	
Aptivus	Tipranavir
Crixivan	Indinavir
Invirase	Saquinavir
Kaletra	Lopinavir+Ritonavir
Lexiva	Fosamprenavir
Norvir	Ritonavir
Prezista	Darunavir
Reyataz	Atazanavir
Viracept	Nelfinavir
Inibidores de Transcriptase Reversa Não-Nucleosídeos	
Atripla	Efavirenz+Tenofovir+Emtricitabina
Intelligence	Etravirina
Rescriptor	Delavirdina
Sustiva	Efavirenz
Viramune	Nevirapina
Inibidores de Integrase	
Isentress	Raltegravir
Inibidores de Fusão	
Fuzeon	Enfuvirtida
Antagonista de CCR5	
Selzentry	Maraviroc

Fonte: The Aidsmeds and POZ Drug Chart (2009)

2.3.1. Inibidores de Protease

A síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids) era considerada, até meados de 1990, uma doença fatal com média de sobrevida de 18 meses após o diagnóstico

da doença. O desenvolvimento de algumas terapias estendeu essa sobrevida para cerca de dois anos a mais, mas foi o advento de uma terapia antirretroviral mais efetiva – inibidores de protease, terapias combinadas, e outras drogas potentes – que levaram a aumentos reais na sobrevida, configurando a presença da terapia antirretroviral altamente potente (HAART). (Raisz e Aubin, 2000).

TEBAS *et al.*, (2000) realizaram um estudo em 122 pacientes que demonstrou que a ligação entre a osteopenia e os inibidores de protease era significativa e alarmante, com 50% de pacientes recebendo terapia antirretroviral com inibidores de protease em osteopenia e 21% em osteoporose, sendo estes percentuais significativamente maiores que em pacientes que não receberam tratamento baseado em inibidores de protease ou pacientes-controle normais. Este estudo demonstrou ainda que a redistribuição de gordura (hiperlipidemia) não está associada à osteoporose, sendo problemas independentes. Tais pacientes não eram hipogonadais, seus níveis de testosterona eram normais.

Quando se trata do mecanismo de toxicidade de drogas antirretrovirais, existem muitos culpados a serem considerados. Os inibidores de protease e os inibidores de transcriptase nucleosídeos podem ter efeitos negativos sobre vários sistemas de órgãos, como o fígado, músculos, pâncreas, ossos e sistema nervoso central. A lipodistrofia e as mudanças metabólicas podem estar ligadas à hepatotoxicidade e à alteração nos mecanismos de metabolismo da glicose. Os efeitos de cinco inibidores da transcriptase nucleosídeos na diferenciação de células adiposas, sensibilidade à insulina e sobrevivência das células tem sido muito observados. E três dos medicamentos: – abacavir (ABC), didanosina (ddI), e lamivudina (3TC) – não modificam as funções das células adiposas. Por outro lado, a estavudina (d4T) e a zidovudina (AZT) diminuem o teor de lípidos das células. (Murata, 2000; Schambelan, 2002; Brown *et al.*, 2004).

O emprego de combinações terapêuticas contendo drogas da classe dos Inibidores da Protease (IP) promoveu uma importante e sustentada supressão na replicação viral, elevando a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes soropositivos. Novos grupos de drogas foram então desenvolvidos com o mesmo objetivo. Entretanto, tratamentos prolongados, com combinações de drogas, são de

difícil manutenção devido à má aderência e aos efeitos tóxicos. No entanto, observa-se que a terapia antirretroviral é acompanhada com efeitos colaterais adversos indesejáveis, como as alterações metabólicas dentre elas a dislipidemia, a resistência insulínica, a hiperglicemia e a redistribuição da gordura corporal, fatores esses de risco para doença cardiovascular. Manifestações reumatológicas também são comuns na Aids, como artralguas, artrites, espondiloartropatias soronegativas, poliomiosite e vasculites que ocorrem em até 72% dessa população. Várias vasculites têm sido relatadas em associação com a infecção pelo HIV e tais processos inflamatórios têm sido implicados como causadores de alterações no endotélio vascular, resultando em obliterações do lúmen endotelial e do aporte sanguíneo. (Hoffman *et al.*, 2001).

A perda óssea é descrita como sendo uma condição clínica dos indivíduos rebendo a terapia antirretroviral altamente potente (HAART). Anteriormente à administração da HAART, os indivíduos adultos infectados pelo HIV apresentavam também uma menor densidade mineral óssea. Enquanto um dos componentes da HAART, os chamados Inibidores de Protease (PI) é indicado como um agente osteopênico, uma ligação mais consistente entre esta família de fármacos e a perda óssea ainda permanece por ser demonstrada. (Wang *et al.*, 2004).

A terapia antirretroviral pode ter uma grande variedade de efeitos adversos no corpo humano. Efeitos adversos leves mas comuns que ocorrem em início de regimes com a maioria dos antirretrovirais incluem efeitos gastrointestinais tais como inchaço, náusea e diarreia, que pode ser apenas transiente ou persistir por toda a terapia. Outros efeitos adversos desconfortáveis são fadiga e dores de cabeça acusados pelo AZT e pesadelos associados ao Efavirenz. Há efeitos adversos incomuns porém mais sérios, como a anemia associada ao AZT, neuropatia periferal associada ao d4T e toxicidade retinóide associada aos Inibidores de Protease e reações de hipersensibilidade relacionada aos Inibidores de Transcriptase Reversa Não-Nucleosídeos, que são tratados nestas condições em pacientes que não estão recebendo a HAART. Entretanto, uma série de efeitos adversos sutis e sérios necessitam maior discussão, como a acidose láctica, hiperlactatemia, hepatotoxicidade, hiperglicemia, má distribuição de gordura, hiperlipidemia, desordens de coagulação, osteoporose e rash cutâneo. (Montessori *et al.*, 2004).

QAQISH e SIMS (2004) demonstraram que os pacientes sem tratamento com antiretrovirais com HIV avançado (idade média de 27.9, +/- 4.1 anos) e com baixa contagem de CD4 tinham níveis mais baixos de osteocalcina (marcador de formação óssea) comparados a outros indivíduos. Estes indivíduos tinham BMD normal, mas com histomorfometria óssea comprometida. A histomorfometria mede a taxa de formação óssea e frequência de ativação, e o decréscimo foi especialmente notado em indivíduos com doença avançada e baixas contagens de CD4; foram encontrados níveis de osteocalcina reduzidos em pacientes HIV+ sem tratamento com antiretrovirais e mais notavelmente em pacientes com doença por HIV avançada. Ainda, níveis aumentados de telopeptídeos (marcador de reabsorção óssea) e de receptor TNF (marcador de inflamação) foram encontrados em indivíduos com a doença por HIV avançada. Os achados sugerem que a doença pelo HIV em si tem um efeito independente na perda óssea, não importando a administração da terapia antirretroviral. As idades médias dos pacientes avaliados nestes estudos foram iguais ou abaixo da idade pico quando a perda óssea ocorre naturalmente (+/- 40 anos).

O uso de inibidores de protease pode ocasionar aumento dos níveis de triglicérides, que está implicado na patogênese da doença, além de associação com uma redução da densidade óssea. (Chetty, 2001).

Os níveis de cálcio na coronária são significativamente mais altos nos indivíduos tratados com IP do que com ITRNN e os fatores-risco para a presença de cálcio coronário incluíam, além da HAART, idade, duração da infecção por HIV e presença de hipertensão. Ainda, um acompanhamento de um ano em indivíduos tratados com Nevirapina e IP sugeriu médias extremamente altas na progressão de espessura na camada íntima média da carótida (0,1mm-0,18mm por ano). (Friedland, 2004).

O tipo e o tempo de terapia antirretroviral serão grandemente influenciados pelos seus potenciais de toxicidade tanto quanto por um critério biológico mais tradicional. As toxicidades também impactarão na tolerabilidade dos pacientes e aderência a regimes antiretrovirais geralmente complexos, particularmente para pacientes recebendo a intensificação de regimes, que podem levar ao uso de até

sete drogas antirretrovirais. Portanto, ensaios que predigam ou mais prontamente diagnostiquem a toxicidade induzida das drogas são necessários. Se possível a monitoração terapêutica de drogas como os Inibidores de Protease é uma possibilidade, dado que a toxicidade de muitos Inibidores de Protease é dependente da concentração, embora a potência antirretroviral não deva ser sacrificada às custas da tolerabilidade. Porém não se sabe se tal monitoração melhorará os resultados clínicos ou não. A consciência dos efeitos adversos continuará o ímpeto de desenvolvimento de compostos antirretrovirais de segunda e terceira geração. (Carr e Cooper, 2000).

2.3.2. Ritonavir

As drogas pertencentes ao grupo dos Inibidores de Protease são as mais correntemente utilizadas em tratamento para indivíduos HIV positivos, e dentre elas o Ritonavir (Norvir®) é a droga mais utilizada no tratamento da infecção por HIV em combinação com outras drogas, perfazendo o chamado “coquetel” pela união de drogas, cognome conhecido no meio científico como HAART. Os Inibidores de Protease são drogas lipofílicas que são amplamente metabolizadas pelas enzimas CYP 450. Elas possuem níveis terapêuticos estritos, o que leva a uma maior facilidade na alteração de sua farmacocinética. É a classe de antiretrovirais que mais apresenta dados de farmacocinética. Todos os Inibidores de Protease são metabolizados pela mesma família de enzimas no fígado. Para que os Inibidores de Protease sejam metabolizados por essas enzimas do fígado, eles primeiro devem diminuir sua atividade ou aumentá-la. Todos os Inibidores de Protease correntemente aprovados diminuem a atividade destas enzimas do fígado. O Ritonavir é o mais poderoso dos Inibidores de Protease neste aspecto, mesmo quando pequenas doses da droga são usadas. O Ritonavir pode impedir outros Inibidores de Protease de chegarem à enzima, causando um aumento dos níveis destes outros Inibidores de Protease no sangue circulante. Isto pode tornar outros Inibidores de Protease mais efetivos contra o HIV. (Ibrahim, 2006).

O Ritonavir foi aprovado para tratamento pela U.S. Food and Drug Administration (FDA) em 1996 e desde então vem sendo largamente utilizado. O

papel independente dos inibidores de protease na osteopenia e osteoporose é controverso, pois alguns estudos sugerem uma ligação enquanto outros não. (Qaqish e Sims, 2004).

O Ritonavir inibe a diferenciação osteoclástica contribuindo para a diminuição da reabsorção óssea pela desestruturação do citoesqueleto do OC sem afetar o número celular. O Ritonavir dado in vivo bloqueia a osteoclastogênese induzida pelo hormônio paratireóideo em ratos, algo que confirma que esta droga é preservadora de tecido ósseo. Portanto, o Ritonavir pode representar um PI preservador de tecido ósseo capaz de prevenir o desenvolvimento da osteopenia em indivíduos recebendo HAART. O Indinavir atenua o recrutamento de OB e a capacidade destas células de sintetizar osso. (Wang *et al.*, 2004).

O Ritonavir inibe a diferenciação osteoclástica contribuindo para a diminuição da reabsorção óssea pela desestruturação do citoesqueleto do OC sem afetar o número celular. O Ritonavir dado in vivo bloqueia a osteoclastogênese induzida pelo hormônio paratireóideo em ratos, algo que confirma que esta droga é preservadora de tecido ósseo. Portanto, o Ritonavir pode representar um IP preservador de tecido ósseo capaz de prevenir o desenvolvimento da osteopenia em indivíduos recebendo HAART. (Wang *et al.*, 2004).

A introdução da HAART incluindo um Inibidor de Protease (IP) em combinação com Inibidores de Transcriptase Reversa Nucleosídeos (ITRN) para o tratamento de HIV resultou numa melhora clínica substancial e a redução da mortalidade entre indivíduos infectados pelo HIV. Uma combinação de indinavir 400mg e ritonavir 400mg duas vezes ao dia em indivíduos infectados pelo HIV e monitorados por 48 semanas demonstrou um aumento na contagem de CD4 com média de 83.2 células/mm³ comparado com 42.0 células/mm³ para indivíduos tratados com monoterapia. Porém, as mudanças em níveis de triglicérides e colesterol também foram significativamente altas em pacientes tratados com a combinação RIT/IND 400/400. (Jayaweera *et al.*, 2003).

QAQISH e SIMS (2004) demonstraram, in vitro, que o ritonavir e saquinavir bloqueiam a interação entre interferon- γ e RANKL (uma interação que suprime a

osteoclastogênese), mas o indinavir e nelfinavir não têm efeito no sistema. Isto sugere que alguns inibidores de protease (ritonavir e saquinavir) podem ter capacidade de ativação de osteoclastos, enquanto outros não a têm. De modo similar, a atividade de osteoclastos, medida usando-se um estudo neonatal de ratos, aumentou significativamente em ordem decrescente na presença de nelfinavir, indinavir, saquinavir e ritonavir. Ao contrário, o lopinavir e amprenavir não aumentaram a atividade osteoclástica. Em células-tronco mesenquimais humanas, os inibidores de protease lopinavir e nelfinavir diminuíram a atividade da enzima fosfatase alcalina para osteoblastos e a expressão de genes significativamente ($p < 0.05$). O lopinavir e o nelfinavir diminuíram a deposição de cálcio e a expressão de osteoprotegerina ($p < 0,05$), ao contrário de outros inibidores de protease. (6-55) De modo análogo, o indinavir dado a ratos jovens promoveu uma perda óssea in vivo na ausência de doença por HIV ou outras drogas. Os resultados destes estudos sugerem que os diferentes inibidores de protease podem ter efeitos diferentes na formação óssea. Entretanto, ainda não se pode afirmar qual inibidor de protease tem o maior efeito positivo ou negativo nas mudanças na BMD.

2.4. Efeitos das drogas em grupo

No tratamento do HIV/Aids uma supressão plasmática a longo termo de HIV-RNA está associada com reduções na morbidade e mortalidade. Flutuações na carga viral (VL) contagem de células CD4 com terapia antirretroviral altamente potente (HAART) podem indicar falha do regime. Perda na supressão de viremia pode refletir pouca aderência, níveis inadequados da droga, ou resistência virológica à droga. Após o início da HAART os indivíduos com grande e rápida redução na carga viral têm concomitante supressão do HIV a longo prazo. Reduções na carga viral após somente seis dias de tratamento correlacionam-se com uma resposta de longo prazo. Uma terapia antirretroviral efetiva deveria induzir uma redução mínima de 1.5 a 2.0 log¹⁰ cópias/ml na carga viral em quatro semanas. Como componentes do regime da HAART, o lopinavir/ritonavir(LPV/r), tenofovir (TDF), efavirenz (EFV) e lamivudina (3TC) produzem um rápido declínio nos níveis plasmáticos de HIV-RNA, talvez 80% da atividade máxima teoricamente calculada para qualquer outro regime. (Pillero, 2003).

Os inibidores de protease conferem benefícios virológicos, imunológicos, clínicos e de sobrevida. As toxicidades conhecidas dos inibidores de protease incluem cálculos renais com o indinavir, náusea, diarreia e parestesia perioral com ritonavir, e diarreia com nelfinavir. Os inibidores de protease podem causar hiperglicemia, talvez um resultado da resistência à insulina. A resistência à insulina está correlacionada fortemente com obesidade abdominal e hipertrigliceridemia e envolve o diabetes mellitus tipo 2 (não dependente de insulina). Os inibidores de protease podem também causar hiperlipidemia. Há então, uma interação entre inibidores de protease, lipídeos e sensibilidade à insulina. Pacientes com lipodistrofia têm significante menor peso em todas as regiões exceto no abdômen central tanto quanto níveis mais altos de triglicérides, insulina e peptídeos-C, e uma maior resistência à insulina do que aqueles sem lipodistrofia. Pacientes que desenvolveram lipodistrofia experimentaram uma relativa perda de peso de 0,5kg por mês comparados àqueles sem lipodistrofia. (Carr *et al.*, 1998).

A acidose láctica está associada aos Inibidores de Transcriptase Reversa Nucleosídeos, que impedem o prolongamento do DNA e a replicação viral. Essas drogas são trifosforiladas intracelularmente para tornarem-se nucleosídeos. São depois incorporados ao DNA viral pela enzima transcriptase reversa impedindo assim sua transcrição. Porém esses medicamentos podem funcionar também como substratos para outras enzimas que atuam na formação do DNA, a exemplo da DNA polimerase, presente nas células humanas responsáveis pela replicação do DNA mitocondrial. Daí o aparecimento dos efeitos adversos. Com uma incidência de 1,3/1000 pessoas, a acidose láctica, apesar de rara, é uma síndrome fatal de difícil diagnóstico. Os sinais são mal-estar, náuseas, vômitos, fadiga, taquipnéia, seguidos de falência hepática, arritmias cardíacas e morte com lactato sérico maior que 3mmol/l. O aumento do lactato e o comprometimento da oxidação geram acúmulo de ácidos graxos livres que são metabolizados em triglicerídeos. É o excesso de triglicerídeos acumulados no fígado que causa a esteatose hepática. Não são conhecidos todos os fatores de risco para o desenvolvimento da acidose láctica. Sabe-se que existe um polimorfismo do DNA mitocondrial na população em geral e que algumas dessas formas parecem aumentar com a idade. Outros fatores podem contribuir, como a obesidade e a depleção nutricional de vitaminas (tiamina e

riboflavina), que são necessárias à função mitocondrial normal. A própria infecção pelo HIV pode ser um fator de risco que leve à necrose mitocondrial. A dosagem do lactato sérico tem sido utilizada como auxiliar no diagnóstico. Mas há uma ressalva, pois o exame não distingue pacientes de risco para acidose láctica daqueles com hiperlactemia crônica. (Boletim de Atualização da Sociedade Brasileira de Infectologia, 2005).

A hipersensibilidade a drogas manifesta-se como rash cutâneo eritematoso, maculopapular, com prurido, e confluyente, com ou sem febre. O rash é mais prominente no corpo e braços e começa geralmente no período de 1 a 3 semanas de terapia. Sinais constitucionais (febre, rigor muscular, mialgias e artralgias) são geralmente observados, e podem preceder o rash (particularmente com o Abacavir) ou ocorrem sem o rash. A Síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise tóxica epidérmica desenvolve-se em 0,5% dos pacientes, mas não foi observada com o Abacavir. O rash ou febre ocorrentes em mais de 8 semanas do início da terapia são geralmente devidos a outro agente. Porém, pacientes com hipersensibilidade prévia ou exposição (inclusive a uma droga relacionada) podem desenvolver reações dentro de horas após a primeira dose. A hipersensibilidade à droga em pacientes infectados pelo HIV é cerca de 100 vezes mais comum do que na população em geral. O tamanho geral do problema é substancial; a hipersensibilidade complica de 3% a 20% de todas as prescrições em larga escala. Todos os Inibidores de Transcriptase Reversa Não-Nucleosídeos (ITRNN) licenciados (Nevirapina, Efavirenz) e Inibidor de Transcriptase Reversa Nucleosídeo (ITRN) - (Abacavir) e Inibidor de Protease (IP) – (Amprenavir) são drogas antiretrovirais comuns que causam hipersensibilidade, a qual é rara em outros Inibidores de Transcriptase Reversa Nucleosídeos ou Inibidores de Protease. (Carr e Cooper, 2000).

O rash cutâneo é o efeito adverso mais comum dos ITRNNs, uma forma de hipersensibilidade, em particular à Nevirapina. Aproximadamente 16% dos pacientes experimentam rash cutâneo maculopapular leve a moderado, com ou sem prurido, no tronco, face e nas extremidades. Isso pode ocorrer nas primeiras seis semanas de terapia. Embora a maioria dos rashes é autolimitado, a Nevirapina deve ser descontinuada se ele for grave ou se vier acompanhado de sintomas constitucionais. O rash grave ocorre em 6,5% dos pacientes que recebem Nevirapina e incluem

síndrome de Steven-Johnson e necrólise epidérmica tóxica. O ITRN Abacavir causa hipersensibilidade em 3-5% dos pacientes que apresentam sintomas inespecíficos (febre, mal-estar, rash cutâneo) nas primeiras seis semanas de tratamento. (Montessori *et al.*, 2004).

A hepatotoxicidade e a elevação das transaminases estão associadas à maioria dos antiretroviraais, principalmente aos inibidores da protease (IP). A hepatotoxicidade varia de acordo com a medicação: 30% associados ao uso de Ritonavir e 6-7% associados ao uso de Saquinavir, Nelfinavir ou Indinavir. Esta frequência de hepatotoxicidade aumenta cerca de duas vezes em pacientes co-infectados pelo vírus C ou B da hepatite. Neste contexto, tem sido sugerido que o tratamento dessa co-infecção facilitaria a introdução de IP nos regimes de Antiretrovirais. Por outro lado, alguns autores têm sugerido que o uso prolongado de IP teria impacto benéfico na progressão de fibrose hepática nestes pacientes. Os inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeo (ITRNN) também estão associados à hepatotoxicidade: 8,9% associados ao uso de Nevirapina e 10,8% ao uso de Efavirenz. A reação de hipersensibilidade observada com o uso de Nevirapina (febre e rash cutâneo) também inclui elevação de transaminases. Em estudo onde Nevirapina foi utilizada para profilaxia pós-exposição, dois pacientes tiveram falência hepática sendo que, em um deles, foi necessário transplante de fígado. Portanto, a Nevirapina deve ser usada com cautela em pacientes com doença hepática. (Benhamou *et al.*, 2001).

O Tenofovir (TDF) diminuiu os triglicérides em indivíduos tratados num período de 48 semanas assim como os níveis de colesterol. Numa comparação de administração de inibidores não-nucleosídeos de transcriptase reversa (NNRTIs) Efavirenz (EFV) e Nevirapina (NVP) tomados em combinação com inibidores nucleosídeos de transcriptase reversa (ITRNs), não foi observada nenhuma diferença entre EFV e NVP em combinação com ITRN na terapia de desmineralização óssea da coluna vertebral. (Conference Report for NATAP, 2002).

Os inibidores de transcriptase reversa não-nucleosídeos (ITRNN) Efavirenz e Nevirapina tomados em combinação com um inibidor de transcriptase reversa nucleosídeo (ITRN) mostraram ambos serem altamente efetivos tanto quanto os

inibidores de protease (IP) na redução da carga viral em pacientes infectados com HIV. (Hartmann *et al.*, 2005).

Um estudo testou 1104 indivíduos para resistência às drogas. A prevalência geral de mutações associadas à resistência às drogas foi da ordem de 8,3%, sendo 6,4% de mutações para ITRN, 1,7% de mutações para ITRNN, e 1,9% de mutações para IP; 1,3% dos participantes eram vírus-resistentes a uma ou mais classes de drogas, a grande maioria com manifestações bucais como líquen plano e sinais de candidíase. A taxa era diferente nos grupos de indivíduos: era mais alta em homens que tinham sexo com homens (12%), taxas menores em mulheres (6,1%) e em homens heterossexuais (4,7%). Num estudo análogo, 1099 indivíduos também foram testados para resistência à uma ou mais drogas; a resistência fenotípica dos testes mostrou resistência em 76% da amostra para uma ou mais drogas, com 71% para ITRN, 41% para IP e 25% para ITRNN. Deste total 48% apresentavam resistência em duas classes, e alarmantemente 13% apresentavam resistência a todas as três classes de drogas. Esse estudo foi realizado em 2004, e os ITRNN estavam sendo recém-introduzidos na farmacoterapia e o próprio autor ressalta que se o estudo fosse feito meses depois, haveria uma taxa de resistência maior aos ITRNN pela larga utilização do Efanvirenz , conclusão esta a partir de observações clínicas. (Weinstock, 2004).

2.4.1. Aderência

Uma década se passou desde a introdução da HAART como padrão de cuidado com indivíduos HIV/Aids, contribuindo significativamente na redução da morbidade e mortalidade relacionadas ao HIV, transformando o HIV/Aids numa doença crônica que pode ser bem administrada em muitos indivíduos. Entretanto o sucesso da HAART é grandemente dependente de quase 100% de aderência ao tratamento, algo que requer um grande compromisso a longo prazo dos indivíduos em tratamento. Muitos indivíduos recebendo HAART falham para com os níveis requeridos de aderência, o que resulta na emergência de cepas de HIV resistentes

às drogas e conseqüente falha no tratamento, progressão da Aids, e eventualmente morte. Ainda, a emergência de cepas resistentes às drogas anti-HIV representam uma ameaça à saúde pública através da transmissão dessas cepas resistentes a outros indivíduos. (Sida et al, 2007).

Em geral uma baixa condição sócio-econômica está associada com um descuido na administração da medicação. Condições como falta de moradia fixa, depressão, e menor grau de instrução impactam negativamente na aderência aos programas de medicação. (Jayaweera *et al.*, 2003).

FRIEDLAND (2004) levanta a questão da aderência inadequada em países em desenvolvimento e questiona a universalidade e sustentabilidade de altos níveis de aderência de antiretrovirais em todo o mundo. Seu estudo mostrou que no Brasil, onde os antiretrovirais são universalmente disponíveis há muitos anos, apenas 50% de indivíduos de clínicas do Rio de Janeiro eram totalmente aderentes conforme relatos dos mesmos indivíduos e a não-aderência foi também significativamente associada com a percepção de efeitos colaterais, informação inadequada sobre medicações, e insuficiente interação entre indivíduos tratados e profissionais de saúde.

2.5. Alterações no Metabolismo Ósseo

2.5.1. A estrutura óssea – Sistema RANK-RANKL-OPG

A arquitetura da maioria dos ossos do nosso organismo é semelhante, sendo composta de osso do tipo trabecular e do tipo cortical. No osso trabecular, as trabéculas se interconectam formando uma rede adequada para resistir cargas mecânicas. O componente cortical forma uma casca compacta ao redor do componente trabecular e contribui para a manutenção da sua integridade estrutural. O esqueleto maduro é composto principalmente de osso cortical (75%), sendo que o osso trabecular contribui com a resistência do esqueleto, particularmente da coluna, quadril e rádio distal, todos sítios comuns de fraturas osteoporóticas. A nível celular o tecido ósseo é constituído de uma matriz extra-celular que contém componentes

orgânicos (35%) e inorgânicos (65%). As células correspondem a uma pequena fração do tecido ósseo, mas são as responsáveis pela contínua formação e reabsorção (remodelação) da matriz óssea, fazendo com que o sistema esquelético responda a forças mecânicas geradas pela tração muscular durante a atividade física. A matriz orgânica extra-celular é quase que exclusivamente (90%) composta por uma única proteína, o colágeno, que participa de forma importante no processo de mineralização óssea. Os outros 10% correspondem a glicoproteínas, mucopolissacárides ácidos e lípidos; o colágeno é sintetizado pelos osteoblastos. (Bianco, 1991).

Segundo Raisz e Aubin (2000) os componentes celulares ósseos apresentam-se nas seguintes categorias:

1. Osteoclastos (OC): células multinucleadas que causam reabsorção óssea
2. Osteoblastos (OB): células polarizadas que são responsáveis pela formação óssea
3. Osteócitos: as menos estudadas das células ósseas por causa de sua inacessibilidade; estão imiscuídas no osso e formam uma rede celular, tal como a rede neural para mediar respostas a estímulos mecânicos via rotas de sinalização envolvendo óxido nítrico, glutamato, estrogênios, e prostanóides específicos, como a prostaciclina.
4. A cavidade medular: localização da medula óssea, precursora de células que transformam-se em linhagens de OB e OC e células do sistema imune.

Em superfícies trabeculares os OCs são ativados e cavam um orifício, cuja profundidade é relativamente constante. Já no osso cortical os OCs fazem um túnel, e os OBs vêm logo atrás preenchendo-o. Se o indivíduo está em equilíbrio ósseo, os OBs repõem exatamente a mesma quantidade de osso nas semanas seguintes. Se um estado de desequilíbrio existe, os OBs repõem menos que a quantidade de osso removido. A ligação entre a quantidade removida e a quantidade recolocada é chamada de *coupling* (pareamento). Na cortical do osso osteoporótico, o preenchimento dos túneis pelos OBs é menos que completa. Os OBs fazem a matriz óssea; vários de seus produtos são usados bioquimicamente para monitorar a formação de osso in vivo. Os marcadores mais conhecidos são a fosfatase alcalina e

a osteocalcina. Hoje já é possível medir-se marcadores de reabsorção óssea. Entre os produtos da reabsorção óssea presentes na urina e no sangue estão as linhas cruzadas de colágeno tipo 1 e os telepeptídeos terminal-C. (Ducy e Karsenty, 2000).

As linhagens de células ósseas estão bem definidas; OC e OB derivam de linhagens distintas. Os OC que são de origem hematopoética – células progenitoras hematopoéticas ou células-tronco – estão distantemente relacionadas a monócitos e macrófagos. Os OB provêm de células do estroma medular também conhecidas como células-tronco mesenquimais ou unidades formadoras de colônias fibroblásticas, que são células tronco não-hematopoiéticas. As Células-Tronco Mesenquimais (CTM) da medula óssea têm a capacidade de se renovar e diferenciar em várias linhagens de tecido conjuntivo, incluindo osso, cartilagem, tecido adiposo, tendão, músculo e estroma medular. Fatores de diferenciação presentes levam à diferenciação de precursores de OB e OC em várias outras células. A taxa de reposição anual do esqueleto é de cerca de 10% e a perda óssea crônica no decorrer da vida, é um fato resultante do desequilíbrio do processo de remodelagem. (Russell *et al.*, 2006).

O primeiro marcador genético associado com a BMD é um gene receptor da vitamina D. Inúmeras publicações investigaram a potencial associação do gene receptor de vitamina D com a BMD. Enquanto algumas não encontraram nenhuma associação, outras demonstraram efeitos apenas na área de fêmur, outras na coluna vertebral, e algumas em ambas as áreas.

Alguns estudos examinando as implicações do genótipo para o gene receptor de vitamina D demonstraram que fragmentos de polimorfismo na terceira região do gene estão associados com diferenças na absorção intestinal de cálcio. E em diferentes respostas de BMD à suplementação de cálcio ou suplementação de vitamina D. O metabolismo de cálcio é a espinha dorsal na manutenção da integridade esquelética. Por muitas décadas foi reconhecido que a glândula paratireóide tem uma habilidade especial de percepção das concentrações extracelulares de cálcio ionizado e de regular tais níveis através do caminho clássico de feedback mediado pelo hormônio paratireóideo (PTH). (Rubin *et al.*, 2000).

Então o PTH, em resposta à hipocalcemia, promove a liberação de cálcio pelo osso, retenção do cálcio e excreção do fosfonato pelos rins e aumento da produção de 1,25-hidroxi vitamina D3 pelo parênquima renal, que estimula a reabsorção do cálcio pelo intestino grosso. Enquanto o cálcio apenas não pode prevenir a osteoporose, ele tem papel preponderante na manutenção da saúde óssea; indivíduos HIV positivos de todas as idades apresentam em geral deficiência na ingestão de cálcio. A vitamina D auxilia o intestino grosso na absorção de cálcio. Ela também diminui a remoção de cálcio do corpo pelos rins. Em outras palavras, o cálcio e a vitamina D trabalham em conjunto para manutenção da saúde óssea. A vitamina D é fabricada pela pele seguindo a exposição direta ao sol. Muitas pessoas são capazes, em suas vidas diárias, de conseguir uma exposição satisfatória ao sol, sem a necessidade de suplementação de vitamina D. (Rubin *et al.*, 2000).

Os hormônios da tireóide são alguns dos vários hormônios que têm um efeito homeostático ósseo por acelerar seu turnover e já foi demonstrado que eles estimulam a reabsorção óssea e neste processo, a reabsorção óssea é maior que sua remodelação. Conseqüentemente a função da tireóide tem um efeito importante na produção esquelética de osso, remodelação e equilíbrio de íons minerais. O largo uso das mensurações de densidade óssea na última década documentou a perda esquelética em pacientes com hipertireoidismo e também pacientes tomando doses excessivas de hormônio tireóideo. (Talaiepour *et al.*, 2005).

As células do estroma/ osteoblastos apresentam os seguintes receptores:

- 1.vitamina D3 (1,25(OH)2D3) (VDR);
2. sistema proteína quinase A;
3. glicoproteína 130.

Esses receptores são ativados por diferentes estímulos:

1. VDR pelo calcitriol;
2. o sistema quinase A pelo PTH, PTHrP (*PTH related protein*), IL-1, TNF e prostaglandina (PGF-2);
3. via da glicoproteína130 pela IL-6, IL-11, oncostatina M (OSM) e fator inibidor de leucócitos (LIF). (Liu *et al.*, 2006).

HAUGH (1998) estudou 54 pacientes HIV+ que tinham deficiência de 1,25 hidróxi (1,25OHD) vitamina D3, e estes casos eram associados com avanço da doença e altos níveis séricos de fator de necrose tumoral (TNF) – alfa.

As citocinas são proteínas com peso molecular entre 6.000M e 60.000M e regulam respostas imunológicas e inflamatórias, como também a cicatrização de feridas, a hematopoiese e outros processos biológicos. As citocinas podem modificar a remodelação óssea por influir na formação e reabsorção do tecido ósseo.

Segundo JEFFCOAT *et al.*, (2003) as alterações nos níveis de citocinas e de seus receptores solúveis e antagonistas específicos ao nível celular ósseo são observadas tanto sistêmica quanto localmente. A reabsorção portanto, é iniciada por fatores sistêmicos ou locais, e esse processo depende de fatores locais, nos quais as citocinas exercem papel preponderante como mediadoras, e algumas apresentam papel mais importante nos processos fisiopatológicos de remodelamento ósseo.

Citocinas estimulantes de reabsorção óssea:

1. fator de necrose tumoral alfa (TNF- α);
2. interleucina-1 (IL-1); IL-6; IL-11;
3. fator estimulador de colônia de granulócitosmacrófagos(GM-CSF);
4. fator de crescimento transformador alfa (TGF- α);
5. fator de crescimento epidérmico (EGF);
6. IL-11 estimula a formação dos osteoclastos e a reabsorção óssea, tanto *in vitro* como *in vivo*. (Mohan e Baylink, 1991).

Citocinas promotoras da formação de osteoblastos:

1. fatores de crescimento semelhantes à insulina I e II (IGF-I e II)
2. fator de crescimento transformador beta (TGF- β)
3. fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF)
4. fator de crescimento dos fibroblastos (FGF)
5. proteínas morfogenéticas ósseas (BMP). (Mohan e Baylink, 1991; Teitelbaum, 2000).

Citocinas inibidoras da formação óssea:

1. TNF
2. interferon γ (IFN- γ). (Mohan e Baylink, 1991; Teitelbaum, 2000).

O paratormônio (PTH) é um dos principais reguladores da remodelação óssea. Juntamente com a IL-1, TNF- α e calcitriol (1.25-(OH) $_2$ D $_3$) atuam nas células precursoras do estroma dando origem aos osteoblastos. Tais células precursoras liberam IL-6 e IL-11, agindo sobre o preosteoclasto estimulando sua diferenciação. Esse processo é complexo, envolvendo a participação das citocinas, fatores de crescimento e inter-relação dos osteoblastos e osteoclastos. O PTH estimula também a síntese de IGF-1 e TGF- β pelos osteoblastos, favorecendo a formação óssea. O calcitriol, nos osteoblastos, aumenta a expressão do receptor da IL-1 e a produção de IL-6 (LIU *et al.*, 2006), assim como a produção de matriz protéica, tendo ação também na diferenciação final dos osteoclastos. (Teitelbaum, 2007).

A osteocalcina (proteína-GLA) que também é sintetizada pelos osteoblastos, é uma das proteínas não-colágenas mais abundantes, presentes no tecido ósseo adulto, correspondendo a 1% a 2% de toda proteína do osso. Essa proteína contém três resíduos de ácidos gama-carboxiglutânico (gla) resultantes de modificações pós-traducionais, catalizadas por uma enzima dependente da vitamina K. Esta proteína está associada à mineralização do tecido ósseo uma vez que liga-se ao cálcio, apresenta alta afinidade pela hidroxiapatita e atua como agente quimiotático para osteoclastos. Dessa forma, admite-se que os níveis séricos de osteocalcina sejam indicadores fiéis da atividade osteoblástica, podendo ser utilizados na prática clínica como um índice de remodelação óssea. O componente inorgânico da matriz óssea é composto fundamentalmente de cálcio e fosfato. Inicialmente o cálcio e o fosfato são depositados como sais amorfos para mais tarde serem rearranjados numa estrutura cristalina semelhante à da hidroxiapatita [Ca $_{10}$ (PO $_4$) $_6$ (OH) $_2$]. Devido à grande superfície de troca iônica da microestrutura cristalina da matriz mineral, muitos outros íons, como Na, K, Mg e CO $_3$, também podem ser encontrados em diferentes proporções. Dependendo da ingestão de flúor, quantidades variáveis de fluorapatita, também podem estar presentes. (Bianco *et al.*, 1996).

SEMINARI *et al.*, (2005) estudaram pacientes HIV+ sem tratamento na época através de escaneamento DEXA (dual energy x-ray absorptiometry) e encontraram baixos níveis de osteocalcina, especialmente em pacientes entre aqueles em nível mais avançado da doença. Estudos histomorfométricos sugeriram níveis decrescentes de formação e reposição (turnover) óssea.

Quando esses receptores são estimulados, as células expressam um fator de diferenciação dos osteoclastos, chamado Receptor Ativador de NFκ-B Ligante (RANKL), que se liga à membrana do osteoclasto. Outros nomes para o RANKL podem ser fator de diferenciação dos osteoclastos (ODF), *TNF-related activation induced cytokine* (TRANCE) ou osteoprotegerina ligante (OPGL). (Moschen *et al.*, 2005).

O principal sistema regulador para reabsorção óssea age através do receptor ativador do fator nuclear κB – NFκB (receptor ativador de fator nuclear κB – RANK) achado em osteoclastos e seus precursores, e seu ligante (RANK Ligand – RANKL) produzido por osteoblastos e células do estroma na medula óssea, os quais constituem o sistema RANK/RANKL, cuja ligação sinaliza a diferenciação intracelular para os macrófagos assumirem o fenótipo de OCs. (Wang *et al.*, 2004).

O RANKL é um peptídeo com 317 aminoácidos e pertencente à família de fatores de necrose tumoral, podendo se apresentar em duas formas: solúvel e ligado à membrana. O RANKL se liga ao RANK (receptor ativador de NFκ-B) presente nas células progenitoras dos osteoclastos e na presença de fator estimulante de colônia de macrófago (M-CSF), estimula a diferenciação e atividade dos osteoclastos. Camundongos deficientes de RANKL não apresentam formação de osteoclastos e desenvolvem severa osteopetrose, além de defeito dos nódulos linfáticos e células B. Em animais normais, ao injetar RANKL solúvel, verificou-se a rápida indução de hipercalcemia associada à perda óssea. (Bandeira e Freese, 2008; Tyrovola *et al.*, 2008).

O RANKL exerce sua ação via interação com o receptor RANK, o qual é uma proteína de membrana com 616 aminoácidos, da superfamília dos receptores de

fator de necrose tumoral (TNFR), expressa primariamente em células precursoras dos osteoclastos, células B e T, células dendríticas e fibroblastos. Camundongos que não produzem RANK desenvolvem osteopetrose e defeito na maturação das células B e T. A interação entre RANKL e seu receptor RANK nos osteoclastos é controlada pela osteoprotegerina (OPG) ou fator inibidor de osteoclastos. A OPG é uma proteína de 401 aminoácidos pertencente à superfamília dos receptores de fator de necrose tumoral (TNFR). É um receptor solúvel com ação inibidora da ligação do RANKL ao RANK, impedindo, assim, o recrutamento, a proliferação e a ativação dos osteoclastos. (Tyrovola *et al.*, 2008).

Os osteoclastos são células de origem hematopoéticas, as quais são membros da família monócitos-macrófagos. Essas células originam-se na medula óssea e então tornam-se precursoras mononucleares circulantes. As células precursoras diferenciam-se atacando o osso, passando a multinucleares, e assumindo o fenótipo de OC. A base para essa diferenciação é o processo RANKL e o sistema M-CSF. O RANKL interage com o receptor RANK e o M-CSF para induzir os macrófagos a tornarem-se OCs. A OPG neutraliza os efeitos biológicos de RANKL, pois inibe a diferenciação de osteoclastos, suprimindo a ativação dos osteoclastos maduros e induzindo sua apoptose. Animais que não produzem OPG apresentam severa osteoporose pelo aumento da atividade osteoclástica e subsequente reabsorção óssea, calcificação da aorta e das artérias renais. Além disso, a administração de OPG em animais com artrite induzida experimentalmente, protegeu-os da perda óssea, enquanto os animais que não receberam OPG apresentaram extensa perda óssea e de cartilagem. Ainda não está clara, entretanto, a associação entre o conteúdo mineral ósseo, o risco de fratura e a concentração plasmática dessa molécula. Se a OPG não estiver presente, como no caso de certos ratos transgênicos usados em pesquisas, então os OCs não podem ser gerados nem estimulados. (Teitelbaum, 2007).

De acordo com SEMINARI *et al.*, (2005) a recente identificação do sistema osteoprotegerina (OPG)/receptor ativador de fator nuclear kappa B (NF-kB) ligante (RANKL)/receptor ativador de NF-kB (RANK) como mediador dominante de osteoclastogênese sob controle osteoblástico lançou uma luz de conhecimento no túnel escuro que era a relação osteoblasto-osteoclasto, e na gênese do notório

turnover ósseo observado em indivíduos infectados pelo HIV. Sob a luz destas considerações, os estudos prosseguem seguindo o estudo da razão OPG/RANKL em grupos de indivíduos infectados pelo HIV com forte tratamento prévio que passam por uma completa avaliação da formação óssea [osteocalcina sérica (BGP)], reabsorção óssea [lysylpyridinolina/taxa de creatinina (Dpd)] e parâmetros minerais ósseos [cálcio, fósforo, hormônio paratireóideo (PTH) e vitamina D]. Fatores clínicos também são considerados, estado imunológico, história de terapia antirretroviral e conteúdo mineral ósseo como possíveis correlatos do estado de turnover ósseo.

A descoberta desse sistema possibilitou um maior entendimento da biologia óssea e sua relação com a biologia arterial, permitindo que na última década novos fármacos fossem desenvolvidos para o tratamento da doença óssea. O sistema RANK/RANKL é importante fisiologicamente, e é ativado em alguns estados patológicos, como em juntas reumatóides. Neste caso, as células sinoviais expressam o RANK, levando ao desenvolvimento de OCs e aumentando a reabsorção óssea localizada e mesmo à osteonecrose nessas áreas. (Raisz e Aubin, 2000).

O RANKL tem sido relatado como mediador de várias doenças que cursam com sua ativação e aumento da remodelação óssea: artrite reumatóide; osteoporose pós-menopausa; osteoporose induzida por glicocorticóide; osteólises peri-protéticas; hiperparatireoidismo; doença de Paget; mieloma ósseo; metástases ósseas e infecções periodontais. (Moschen *et al.*, 2005; Bandeira e Freese, 2008).

As placas ateroscleróticas arteriais contêm células do tecido ósseo que podem sintetizar seus produtos como osteocalcina, sialoproteína óssea, colágeno tipo 1 e fosfatase alcalina, e tais alterações promovem uma remodelação e perda óssea. Os lipídeos oxidados promovem ativação osteoblástica na parede arterial e ativação osteoclástica no osso e o colesterol HDL inibe a atividade osteogênica nas células vasculares. Pacientes recebendo IP passam por essa calcificação, principalmente de aorta, com correlação clínica com a hipertensão e enfartes. A tomografia computadorizada tem permitido a detecção de um maior número de indivíduos com calcificação de aorta, porém ela pode também ser visualizada com menor acurácia pela radiografia convencional. O balanço do sistema OPG/RANKL

controla o remodelamento ósseo e é essencial para a manutenção do equilíbrio ósseo. (Bandeira e Freese, 2008).

Se o gene da OPG for mutado ou se uma alta dose de RANKL for administrada, o cálcio desprende-se dos ossos via atividade dos OCs resultando em altos níveis plasmáticos de cálcio. As artérias calcificam-se espontaneamente. (Raisz e Aubin, 2000).

Pacientes infectados pelo HIV apresentam osteopenia ou osteoporose densitométrica numa proporção que varia de 28 a 50%, contra percentual de 16% esperado para a população geral. Também já ficou evidenciado que os pacientes HIV-positivos apresentam significativas alterações em marcadores bioquímicos da atividade metabólica óssea, tais como piridinolinas, fosfatase alcalina, NTX, CTX, hidroxiprolina e osteocalcina, dentre outros. (Silva-Santos *et al.*, 2009).

2.5.2. Doença Mineral Óssea - DMO (Bone Mineral Disease – BMD)

A relação entre a densidade mineral óssea (DMO) mandibular e esquelética tem recebido crescente atenção da literatura nos recentes anos, sendo que a maioria dos estudos têm demonstrado uma boa correlação entre estes dois parâmetros. Radiografias dentárias, especialmente radiografias panorâmicas, têm sido utilizadas para tentar reconhecer indivíduos com baixa massa óssea, com a maioria dos estudos avaliando a espessura e integridade da basilar da mandíbula. A influência da osteoporose na altura do osso alveolar e na arquitetura do osso trabecular também tem sido avaliada.

Presentemente nenhuma das ferramentas disponíveis para reconhecimento de indivíduos com baixa massa óssea possui suficiente sensibilidade e especificidade para diagnóstico da osteoporose ou osteopenia. (White, 2002).

A densidade óssea é a quantidade de tecido ósseo num certo volume de osso. Na recente literatura, várias melhorias foram introduzidas para mensurar a densidade óssea mandibular e esquelética e para comparar a mensuração da

densidade óssea da mandíbula com a densidade óssea em outras partes do esqueleto. A tomografia computadorizada provou ser um método efetivo nesta pesquisa porque é o único método que permite a investigação acerca dos componentes do tecido ósseo compacto e trabecular separadamente. Os espaços trabeculares são os locais onde as mais freqüentes alterações metabólicas ocorrem. O estudo mostrou que a relação entre a idade e a densidade óssea mandibular é muito fraca. Vários estudos foram publicados nos quais a densidade mandibular foi comparada com a densidade óssea em outras partes do esqueleto. A densidade óssea é uma boa medida para indicar a qualidade óssea, mas sozinha não é suficiente. Entretanto a densidade óssea pode ser usada para concluir-se acerca da qualidade óssea quando as alterações de densidade representam mudanças na estrutura trabecular. (Celenk e Celenk , 2008).

As informações de estudos com BMD após a era antirretroviral são conflitantes se comparados com os da era preantirretroviral. A variedade e complexidade de perda óssea e metabolismo em indivíduos infectados pelo HIV e a diferença nas causas levando à perda óssea podem ser o resultado de diferentes estágios da doença pelo HIV na época da avaliação clínica. Mesmo em estudos que concluíram que a terapia antirretroviral resultou num risco aumentado para BMD, a infecção pelo HIV em si continua como um fator a se considerar para BMD, como o são os riscos tradicionais como idade, atividade física, e raça branca. (Qaqish e Sims, 2004).

O tipo de antirretroviral, a duração da terapia, e os efeitos adversos são importantes de serem observados quando avaliamos o efeito da terapia antirretroviral na BMD. Uma proporção considerável de pacientes HIV positivos têm resistência às drogas para infecção pelo HIV e são incapazes de produzir contagens virais indetectáveis apesar das boas respostas nas contagens de células CD4 e boa performance clínica. Tais pacientes são excluídos de estudos, pois estes são realizados sob critérios bastante estritos, numa tentativa de maximização de resultados positivos. A administração da resistência às drogas antiretrovirais tornou-se um componente central no cuidado clínico com o HIV. Os estudos de prevalência da resistência às drogas em pacientes recentemente diagnosticados e em indivíduos

que já estavam em tratamento são geralmente limitados por um pequeno número de pacientes sob estudo. (Rolland, Carlson e Stock, 2002; Qaqish e Sims, 2004).

Segundo AUKRUST *et al.*, (1999) distúrbios no metabolismo ósseo durante a infecção pelo HIV estavam correlacionados com uma atividade aumentada do sistema TNF. Esta descoberta pode refletir importantes mecanismos patogênicos na remodelação óssea na infecção pelo HIV. Embora várias citocinas, tais como IL-1, IL-6, IL-11 e TNF α estimulem a atividade osteoclástica, algumas dessas citocinas, em particular a IL-1 e o TNF α podem também inibir a função dos osteoblastos. Notadamente, os efeitos da dihidroxi vitamina D (1,25-(OH) 2 D) em osteoblastos parece ser inibida pelo TNF α . É possível que baixos níveis de 1,25-(OH) 2 D possam ter um efeito sinérgico com uma aumentada atividade de TNF na indução de uma homeostase óssea desregulada durante a infecção pelo HIV. A suplementação por cálcio e/ou vitamina D aumentou a densidade mineral óssea e diminuiu o risco de fratura mesmo em níveis baixos de administração.

Muitas são as causas possíveis para explicar o aumento da reabsorção osteoclástica destes indivíduos. A infecção por HIV está associada a numerosas comorbidades que conduzem a hipoatividade do sistema músculo-esquelético e também a complicações metabólicas e endócrinas que causam perda de peso, hipogonadismo, diminuição da capacidade orgânica e aumento do catabolismo; estas complicações são fatores de risco conhecidamente associados à perda de massa óssea. A infecção pelo HIV também pode influenciar direta ou indiretamente aumento da atividade osteoclástica pela interação entre resposta imune e homeostase óssea.

Citocinas liberadas pela resposta imune inflamatória, tais como IL1, IL3, IL4, IL6, and IL11, TNF- α estão implicadas no controle da diferenciação e ativação osteoclástica, aumentando a reabsorção óssea. Outro mecanismo proposto para explicar o aumento da atividade osteoclástica envolve a hiperexpressão de citocinas e fatores de crescimento específicos; aumento nos níveis de IL4 ou TGF β (transforming growth factor beta ou fator de transformação de crescimento beta) no osso pode resultar em perda de massa óssea que provavelmente se deve a efeitos primários sobre osteoblastos. O TGF- β é uma das principais citocinas envolvidas na regulação da formação e degradação de matriz extracelular e, portanto, dos

processos fibróticos. A ativação de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-1 e TNF- α , apresenta importante papel na patogênese da Aids. Essa ativação pró-inflamatória contribui para a replicação viral, para o desenvolvimento da imunodeficiência e para o aparecimento de algumas manifestações clínicas, especialmente anormalidades endócrinas vistas em pacientes infectados pelo HIV. (Silva-Santos *et al.*, 2009).

2.5.3. Osteoporose

A osteoporose pode ser definida como uma desordem esquelética sistêmica caracterizada pela baixa massa óssea e redução da microarquitetura, comprometendo a resistência óssea com aumento do risco de fratura. (National Institute of Health – NIH, 2000).

O prolongamento da expectativa de vida expõe o indivíduo a desafios metabólicos que podem levar a uma diminuição na sua qualidade de vida e aumentar o prejuízo econômico de uma infecção pandêmica por HIV. Os indivíduos crescem, vivem e envelhecem, e a aquisição, manutenção ou perda óssea pode ser afetada pelo próprio vírus, terapia antirretroviral ou os efeitos que ambos podem ter nas funções de outro órgão modulando o metabolismo ósseo. Estudos recentes encontraram uma alta prevalência de osteopenia/osteoporose em grupos de indivíduos em idade pediátrica e adultos infectados pelo HIV. Como a ativação da remodelação óssea é um fator-chave em causar a porosidade cortical e deterioração da malha trabecular que aumenta a fragilidade óssea, sem contar com a densidade mineral óssea (BMD), sua presença e relevância clínica requer que seja investigada em grupos bem caracterizados de indivíduos. (Seminari *et al.*, 2005).

A densidade mineral óssea (BMD) é medida por DEXA (dual energy x-ray absorptiometry) e estabiliza-se normalmente numa idade de 30 anos (*t*-score) ou numa certa idade de uma população (*z*-score)

$$t\text{-score} = (\text{BMD mensurada} - \text{BMD média aos 30 anos}) / (\text{desvio-padrão da BMD aos 30 anos})$$

$$z\text{-score} = (\text{BMD mensurada} - \text{media populacional da BMD para indivíduos da mesma idade}) / (\text{desvio-padrão da BMD na mesma idade})$$

De acordo com a Organização Mundial da Saúde a osteopenia e a osteoporose podem ser definidas como segue:

Tabela 01. Osteopenia e osteoporose definidas pelos *t*-score and *z*-score.

Estado clínico	<i>t</i>-score	<i>z</i>-score
normal	>-1	-
osteopenia	-1 a -2,5	-
osteoporose	<-2,5	<-2

Fonte: Organização Mundial da Saúde (agosto/2000)

Indivíduos infectados pelo HIV apresentam uma menor densidade óssea do que os indivíduos não infectados. A densidade óssea é determinada pela medida da absorção de raios X (ex. DEXA scan) ou por ecografia. Os resultados são dados com os números de desvios padrão em relação à média em indivíduos jovens e saudáveis. Mas outros fatores também são determinantes e merecem a atenção além de ser HIV/Aids e estar ou não administrando terapia antirretroviral altamente potente, como a má nutrição, diminuição dos tecidos adiposos, tratamento com esteróides, parecem ter um papel importante na patogênese desta desordem. (Loiseau *et al.*, 2002).

A maioria dos estudos em indivíduos com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) descreveram valores acentuados de BMD, assim como risco aumentado de fraturas. Tal valor acentuado de BMD pode estar ligado a um número de fatores como a lipodistrofia, má nutrição, uso de corticosteróides, hipogonadismo, adiposidade centrípeta e diminuição na tolerância à glicose. O mecanismo preciso por trás dos baixos valores de BMD ainda não foram completamente elucidados. Os

estudos histomorfométricos mostraram parâmetros diminuídos de formação e turnover com uma correlação com a severidade da doença. A vitamina D é geralmente desregulada em indivíduos com HIV e alguns inibidores de protease (ritonavir, indinavir e nefinavir) desregulam a enzima 1-alfa-hidroxilase e, portanto a formação de 1,25-dihidroxi-vitamina D. Parecem também desregular a formação de 25-hidroxi-vitamina D contribuindo para a deficiência de vitamina D. A deficiência de vitamina D leva a uma diminuição na absorção de cálcio e fósforo no intestino e uma diminuição da reabsorção de cálcio e fosfato nos rins contribuindo com a hipocalcemia, hiperfosfaturia e hipofosfatemia, predisponentes de perda óssea. O tratamento com bifosfonatos tais como zolendronatos e alendronatos aumentam os valores de BMD em indivíduos usando HAART. (Vestergaard, 2008).

A osteopenia em paciente HIV positivos já é um fato estabelecido na literatura científica, entretanto as causas e fatores associados que poderiam esclarecer a perda de massa óssea neste grupo de indivíduos permanece como desafio necessário para prevenir ou minorar esta importante comorbidade associada ao HIV/Aids. Os resultados de estudos permitiram concluir que o marcador de reabsorção óssea, NTX (N-teloptides – telopeptídeos N), encontra-se significativamente elevado no grupo HIV positivo enquanto que o marcador de formação óssea, osteocalcina, encontra-se discretamente reduzido no grupo HIV positivo, porem sem significância estatística. A resposta imune relacionada à infecção pelo HIV produz ativação de citocinas pró-inflamatórias, tais como interleucinas e fatores de crescimento que alteram a inter-relação da unidade metabólica óssea (osteoblastos e osteoclastos). (Silva-Santos *et al.*, 2009).

Tabela 02 – Avaliação do marcador ósseo NTX em pacientes HIV positivos.

estudo	DMP	IC (superior)	IC (inferior)	Peso (W)
Dolan	-3,26736	-3,01435	-3,52038	60,00852
Teichmann	-4,31945	-4,31945	-4,83236	58,40958
Mora	-6,82527	-6,5116	-7,13894	39,04475

DMP global=2,92219 (erro padrão= 0,76763), P= 0,00014; Q= 0,00000

DMP – diferença de média padronizada; IC – intervalo de confiança

Tabela 03 – Avaliação do marcador ósseo osteocalcina em pacientes HIV positivos.

estudo	DMP	IC (superior)	IC (inferior)	Peso (W)
Dolan	-1,51907	-1,22434	-1,81379	44,2264
Teichmann	2,99597	3,45552	2,53639	18,1884
Amiel	0,03251	0,30391	0,23888	52,1555
Bruera	-0,11863	0,27751	-0,51477	24,4801

ES global=0,280819 (SE= 0,7309), P= 0,70283; Q= 0,00000

DMP – diferença de média padronizada; IC – intervalo de confiança

O aumento do NTX indica que a osteopenia (perda óssea) observada em pacientes HIV positivos pode ser creditada a aumento da atividade osteoclástica relacionada à infecção viral. A formação óssea, entretanto, medida pelo marcador osteocalcina, não apresentou alteração significativa; diminuição da formação óssea não parece contribuir para a osteopenia, assim como formação aumentada não esteve associada como fator protetor. Estes achados podem indicar que o aumento da reabsorção, isoladamente, é a principal causa da perda da massa óssea neste grupo de pacientes. Durante o curso da infecção pelo HIV o marcador de reabsorção óssea NTX encontra-se significativamente elevado, indicando alta atividade reabsortiva do tecido ósseo. Estes dados apontam para um papel importante da atividade osteoclástica na perda óssea em pacientes HIV positivos. (Silva-Santos *et al.*, 2009).

A osteoporose ou desmineralização óssea era raramente reconhecida antes da presente era da terapia antirretroviral altamente potente (HAART). Antes disso, uma densidade mineral da espinha lombar marginalmente diminuída era notada em homens HIV soropositivos. Nesses indivíduos, a formação óssea e os marcadores de reposição óssea (turnover) são reduzidos, com efeitos maiores relatados em indivíduos com baixas contagens de células T-CD4. O uso da terapia antirretroviral por inibidores de protease está associada com aumento nos níveis de osteocalcina, indicando turnover ósseo aumentado. Aponta ainda que a pesquisa recente sugere taxas de osteopenia de 22% a 50% e de osteoporose de 3% a 21% em indivíduos

recebendo terapia antirretroviral por inibidores de protease. (Schamberlan *et al.*, 2002).

Pode então a osteoporose ser tomada como sinal de reabsorção óssea e ser definida como uma desordem esquelética sistêmica caracterizada pela baixa massa óssea e redução da microarquitetura, comprometendo a resistência óssea com aumento do risco de fratura. A controvérsia a respeito do turnover ósseo em indivíduos infectados pelo HIV pode ser resolvida considerando-se que o alto turnover ósseo típico destes indivíduos tratados com terapia antirretroviral é de origem multifatorial. (Rubin *et al.*, 2000).

As zonas mais comuns de fraturas em pacientes osteoporóticos são quadril, vértebras e punho. É importante também ter em mente as mudanças na massa óssea e metabolismo ao longo da vida, por exemplo, como a perda óssea é acelerada após a menopausa pela perda de estrogênio. A osteoporose afeta dois compartimentos ósseos: a cortical e o osso trabeculado. A cortical torna-se mais fina e mais porosa na osteoporose. No osso trabeculado, o trabeculado torna-se mais delgado e perfurado até tornar-se desconexo e perder resistência mecânica. (Raisz e Aubin, 2000).

Os bifosfonatos são comumente usados para a prevenção e tratamento da osteoporose e preenchem um papel essencial servindo para modificar a história natural da doença óssea associada com mieloma múltiplo e outros neoplasmas que infiltram-se no osso. Embora geralmente bem tolerados, existe uma preocupação crescente de que o uso de bifosfonatos esteja associado com a osteonecrose de mandíbula. (Zarychanski *et al.*, 2006).

2.5.4. Osteonecrose

A **osteonecrose**, também denominada necrose avascular ou necrose asséptica óssea, não é uma entidade clínica específica. É o processo final comum de um grande número de condições que acarretam uma diminuição do suprimento sanguíneo ao osso. (Keruly *et al.*, 2001).

A osteonecrose é definida como morte do tecido ósseo geralmente resultante de insuficiência circulatória e foi descrita como uma complicação da infecção pelo HIV desde a década de 80. As áreas mais afetadas são as cabeças do fêmur e úmero, cêndilos femurais, tibia proximal, e alguns pequenos ossos na mão e punho. A osteonecrose pode estar limitada a um único sítio ou envolver diversas áreas. A cabeça do fêmur é o local preferencialmente acometido, sendo este geralmente bilateral, com escassos relatos de acometimento em estrutura anatomicamente similar, a articulação temporo-mandibular. (Schamberlan *et al.*, 2002).

A disponibilidade da terapia antirretroviral de alta potência (HAART) tem sido implicada como fator de risco para osteonecrose, devido às alterações metabólicas bem reconhecidas destes fármacos. Estudos evidenciam que a HAART não é um fator de risco consistente para a osteonecrose em pacientes com HIV, mas outras importantes situações e várias condições têm sido relacionadas à HAART, ao HIV ou a ambos, incluindo hiperlipidemia, pancreatite, osteopenia, hiperuricemia e osteomielite. (Calza *et al.*, 2001).

A necrose avascular foi documentada em muitos casos, alguns anteriores à terapia antirretroviral, sendo crescente na era da terapia mais potente e ainda indicando que a osteopenia progride para uma significativa osteoporose clínica, levando mesmo a fraturas por compressão da espinha lombar. (Raisz e Aubin, 2000).

Estudos recentes demonstraram que a AVN pode ser muito comum em indivíduos infectados com HIV e tratados com HAART comparada com indivíduos soro-negativos. (Keruly *et al.*, 2001; Allison *et al.*, 2003).

Em indivíduos infectados pelo HIV que apresentem dores persistentes no quadril, joelhos, ombro, especialmente na ausência de trauma, devem ser prontamente submetidos a estudo de imagem visando o diagnóstico precoce da osteonecrose. Com o aumento significativo das sobrevida destes indivíduos, recebendo tratamento antirretroviral (HAART), muitos estão propensos a desenvolver osteonecrose, salientando-se assim a importância do reconhecimento e

a minimização dos fatores de risco na condução destes enfermos. (Borjaille *et al.*, 2006; Calza *et al.*, 2001).

A osteonecrose nos pacientes portadores de HIV foi reconhecida mais recentemente, sendo os primeiros relatos a partir de 1990. Está bem definido que os indivíduos portadores do vírus HIV constituem-se em grupo de risco aumentado para o desenvolvimento da osteonecrose. No entanto, estes indivíduos também são mais propensos à exposição a outros fatores de risco associados à osteonecrose na população geral. Estima-se que até 15% dos indivíduos infectados pelo HIV desenvolvam a osteonecrose. Segundo Borjaille *et al.*, (2001) e Allison *et al.*, (2003) tanto na população geral como nos indivíduos com HIV a osteonecrose é frequentemente insidiosa. Devido à história clínica e os achados do exame físico serem inespecíficos, o profissional de saúde deve manter um alto índice de suspeita para esta comorbidade no grupo de indivíduos infectados pelo HIV. O raio x e a ressonância magnética são os métodos de imagem de escolha na avaliação diagnóstica de todos indivíduos suspeitos de osteonecrose. A própria infecção pelo HIV e o tratamento antirretroviral são considerados fatores de risco independentes. (Chetty, 2001).

A osteonecrose foi repetidamente descrita em pacientes infectados com HIV. Notoriamente, a necrose avascular (AVN) em indivíduos imunodeficientes geralmente ocorre em diferentes áreas do corpo, sugerindo que um processo sistêmico corrente pode estar presente. A osteonecrose clássica denota morte isquêmica do tecido ósseo. Um acompanhamento extra de indivíduos cronicamente infectados por HIV com suspeita de osteonecrose com dor persistente em quadril, joelho ou outra dor óssea é necessário para uma rápida avaliação desta doença rara e severa. (Hasse *et al.*, 2004).

Nos últimos anos, muitos casos foram reportados sugerindo que a necrose avascular sintomática (AVN) do quadril poderia estar ocorrendo numa frequência crescente e poderia estar relacionada com a terapia com inibidores de protease ou outras drogas comumente usadas para tratar a doença por HIV e suas complicações. Em vários relatos clínicos, a incidência de osteonecrose em pacientes infectados pelo HIV tem aumentado, às vezes de forma significativa, enquanto na população

geral, permanece estável. Em parte, este aumento pode refletir uma melhor condução destes pacientes em centros especializados, bem como uma melhor precisão dos meios diagnósticos disponíveis. No entanto, devido à terapêutica antirretroviral de alta potência utilizada na atualidade, torna-se possível que a mesma predisponha este grupo de indivíduos ao desenvolvimento de osteonecrose. A disponibilidade da terapia antirretroviral de alta potência (HAART) tem sido implicada como fator de risco para osteonecrose devido às alterações metabólicas bem reconhecidas destes fármacos. (Keruly *et al.*, 2001).

As vasculites são identificadas como responsáveis pelo desenvolvimento de osteonecrose em pacientes HIV positivos e pressupõem a participação dos anticorpos anti-cardiolipina como fatores etiológicos. Tal fato deve-se às seguintes associações: os anticorpos anticardiolipinas, em alguns estudos, estão presentes em 50 a 86% dos pacientes infectados pelo HIV (Chetty, 2001), um percentual bem maior do que o verificado na população geral. Estes anticorpos têm sido associados à osteonecrose em várias doenças auto-imunes e além do potencial para rompimento endotelial, estão associados a uma agregação plaquetária aumentada e aos fenômenos tromboembólicos. (Calza, 2001; Hoffman *et al.*, 2001).

BRANDÃO *et al.*, (2006) em seu estudo encontraram que em até 40% dos casos, não existe um fator de risco identificável. Múltiplas etiologias podem estar associadas, dividindo-se em traumáticas (fraturas ou deslocamentos) e não-traumáticas. Dentre estas, as mais comuns são hiperlipidemia, fumo, consumo de álcool, tratamentos com corticosteróides, diabetes mellitus, hemodiálise, pancreatite, doença vascular colágena, irradiação, lúpus eritematoso sistêmico e outras doenças do tecido conjuntivo, hipercoagulabilidade, neoplasias e imunossupressão.

A insuficiência de vitamina D e subsequente aumento na secreção de PTH devem ser primeiro levados em conta, pois o PTH é o maior ativador da remodelação óssea. A insuficiência de vitamina D pode estar associada com um defeito na liberação da matriz óssea, como sugerido por altos níveis de fosfatase alcalina (AP) e tem origens exógenas, endógenas ou relacionadas a drogas, ou seja, privação da luz do sol, dieta pobre em cálcio, que em indivíduos infectados pelo HIV podem estar relacionadas com uma baixa qualidade de vida, e a ação inibitória de

alguns inibidores de protease (IP) sobre o sistema enzimático do citocromo P450, que controla os níveis séricos dos metabólitos ativos de vitamina D. O hiperparatireoidismo observado em grupos de indivíduos pode ser a expressão de um mecanismo de correção encarregado de manter os níveis plasmáticos de cálcio. Qualquer que seja sua origem, o alto turnover ósseo está associado com uma remodelação espacial óssea aumentada e BMD diminuída. A BMD corpórea total reflete a cortical óssea, a qual constitui 95% da absorção detectável de raios x e que pode tornar-se significativamente deficiente apenas como um resultado final de alteração óssea e metabolismo mineral. (Aidsmeds, 2009).

Apesar das limitações de todos os estudos, em particular o desenho seccional dos grupos, o número reduzido de indivíduos estudados, e por vezes a ausência de um grupo controle de indivíduos não-tratados ou HIV negativos, todos demonstram que indivíduos pré-tratados com avançada infecção por HIV foram caracterizados pela insuficiência de vitamina D, hiperparatireoidismo secundário, e remodelação óssea altamente ativa que, em conjunto com a BMD, é considerada um fator-risco independente para a fragilidade óssea. (Scribner *et al.*, 2000).

Os indivíduos em tratamento devem passar por exames para fatores-risco de complicações metabólicas da terapia antirretroviral antes do início da terapia e devem ser monitorados para tais complicações a cada 3 a 6 meses após o início do tratamento, ao se dar a troca da terapia e pelo menos anualmente. Medições rotineiras de glicose sob jejum e teste de tolerância à glicose e monitoração rotineira de lipídeos séricos são recomendadas. Monitoração rotineira de medições antropométricas, de níveis séricos de lactato, e de densidade óssea não é recomendada. O sucesso da terapia não depende única e exclusivamente da redução dos níveis plasmáticos do RNA do HIV abaixo de 50 cópias/ml. As complicações metabólicas da terapia a longo prazo ameaçam os benefícios de tal tratamento efetivo. Um pequeno guia para redução do risco de complicações metabólicas é proposto:

- Avaliar as consequências metabólicas de iniciar ou trocar a terapia antirretroviral;
- Avaliar pacientes para fatores-risco e modificá-los quando possível;

- A lipodistrofia é mais fácil de ser prevenida do que revertida – evitar a Didadosina e Stavudina;
- Tratar a dislipidemia, resistência à insulina e hipertensão agressivamente;
- Avaliar os níveis de lactato em pacientes com sintomas sugestivos;
- Estar vigilante para a doença óssea – investigar sintomas e tratar tal doença apropriadamente. (Sweet, 2005).

3. Recursos por Imagem Utilizados no Diagnóstico das Alterações Ósseas

Num mundo de população envelhecendo, a prevalência de osteoporose excede a de osteoartrite e problemas de recuperação de tecidos duros e moles. Nesse panorama, os termos desordens e doenças devem ser comentados. Desordens significam todas partidas de médias normais e doenças significam os subgrupos de todas as desordens nas quais a saúde de um órgão tornou-se afetada. Então, um olho castanho e um olho azul na mesma pessoa representam uma desordem que constitui uma partida saudável de médias normais, mas para os vertebrados a inabilidade de formar osso constitui uma desordem e uma doença letal. O acúmulo de evidência de muitas linhas de pesquisa aliado ao aumento de inadequações de idéias precoces e terminologia trazem a necessidade de renovação de algumas visões sobre a fisiologia óssea. Se a resistência óssea está colocada acima da massa óssea em importância fisiológica, essa resistência necessitaria avaliação não-invasiva em pacientes. Essa resistência depende grandemente da quantidade e tipo de tecido ósseo num osso (o fator massa óssea) e do tamanho e forma longitudinal e seccional e distribuição de tecido ósseo nele (o fator geometria ou arquitetura óssea). A absorvometria de raios x pode auxiliar na avaliação óssea não-invasiva pela mensuração do quanto um ou mais feixes de raios X são absorvidos por um depósito mineral ósseo. (Frost, 2003).

Tal afecção sistêmica afetando o metabolismo ósseo causa alterações na densidade óssea mineral, pressupondo-se também afetar os ossos maxilares de maneira semelhante ao restante do organismo. Os indivíduos em osteoporose

apresentam na mandíbula um osso cortical menos espesso e poroso e uma estrutura trabecular mais esparsa. (Devlin e Horner, 2008).

Uma reduzida densidade óssea mineral esquelética pode alterar a morfologia mandibular e levanta a interessante possibilidade de que a osteoporose mandibular pode estar associada com alterações morfológicas. A influência da osteoporose na profundidade da região antegoníaca e a grande influência da idade na espessura da cortical óssea mandibular foram previamente relatadas. Sabe-se que alterações morfológicas das estruturas ósseas apresentam relação com pacientes com osteoporose. A identificação de fraturas vertebrais por osteoporose é realizada, em radiografias, na identificação de morfologia vertebral alterada. A alteração morfológica em pacientes com baixa massa óssea demonstrou que a mandíbula também apresenta uma alteração morfológica relacionada à diminuição da massa óssea. Assim, a análise da morfologia mandibular pode se transformar em valiosa ferramenta para triagem de indivíduos com risco de osteoporose. (Dutra *et al.*, 2006).

A osteoporose afeta as estruturas oral e craniofacial com a mesma média do corpo em geral e foi dada como conectada com a perda óssea periodontal e perda de elementos dentais. Há uma correlação positiva entre o número de dentes e a doença mineral óssea na coluna e quadril. Taxas aumentadas de doença mineral óssea são associadas a um risco maior de perda de elemento dental e taxa de edentulismo. Muitos índices orais, medidos em radiografias panorâmicas, tais como o número de dentes presentes, reabsorção óssea alveolar, doença mineral óssea mandibular, espessura da lâmina dura, espessura da cortical da mandíbula e morfologia do córtex inferior da mandíbula podem ser úteis na busca de implementos para detecção da doença mineral óssea. As regiões oral e maxilo-facial estão sujeitas a exames clínico e radiográfico com mais frequência do que qualquer outra região do corpo. Então, o exame radiográfico desta região pode constituir-se num processo efetivo para diagnóstico precoce da osteoporose. Portanto, o dentista pode ter um papel-chave no diagnóstico precoce da doença pelo monitoramento da perda de elementos dentais, redução da densidade (radiopacidade) e espessura do córtex inferior mandibular em radiografias panorâmicas rotineiras. (Vlasiadis *et al.*, 2007).

3.1. Radiografia Panorâmica

Em 1948, Dr. Ott, dentista em Berna (Suíça), idealizou um protótipo de um pequeno tubo de raios X que seria colocado dentro da cavidade bucal, e como fonte de radiação, sensibilizaria um filme, que colocado por fora acompanharia as curvaturas do arco superior e inferior, obtendo assim a imagem total dos dentes num só exame radiográfico. Em 1949, Prof. Yrjo V. Paatero, de Helsink, Finlândia, publicou o resultado de suas experiências e chamou seu método de Pantomografia (a contração das palavras panorâmica e tomografia). Em 1952, Paatero, descreve seu método fotopantomográfico, o qual é primariamente baseado na sua invenção anterior (radiografia pantomográfica), possibilitando a reprodução radiográfica em filmes comuns de superfícies curvas projetadas sobre um plano. Ainda em 1952 Nelsen & Kumpula descrevem o método determinado como Radiografia Panorâmica, citando os elementos básicos do aparelho com as prováveis aplicações e limitações do mesmo. Em 1953, é lançado no 7º Congresso Internacional de Radiologia, em Copenhague, o aparelho "Panoramix", fabricado por uma companhia suíça, baseado na idéia do Dr. Ott. Em 1957, Paatero já se preocupa com a proteção do paciente na tomada radiográfica panorâmica fazendo um estudo sobre o meio de proteção do paciente frente às radiações. Em 1967, Phillips analisa, detalhadamente, os princípios e funcionamento do Ortopantomógrafo, apreciando ainda a imagem obtida pelo mesmo, dosagem absorvida pelo paciente, vantagens e limitações do mesmo. Guzman analisa, detalhadamente, os princípios e funcionamento do Panoramix, fazendo, ainda, uma apreciação sobre os 22 resultados radiográficos obtidos, dosagem da radiação para o paciente, suas vantagens e limitações. Thorpe faz uma análise geral das radiografias panorâmicas no tocante à sua aplicação nas diversas especialidades odontológicas, além de fazer um breve comentário comparativo com as radiografias intrabucais convencionais. Weinstein e Garber apresentam um trabalho no qual atribuem o grande valor das radiografias panorâmicas à Clínica Odontológica, sem que haja necessidade do clínico ficar imaginando a continuidade das radiografias setoriais, podendo assim orientar seu raciocínio por uma imagem geral e integrada.

Em 1971, Updegrave introduz uma modificação na técnica radiográfica panorâmica (Panorex) convencional, que constantemente apresenta uma imagem distorcida do côndilo e do processo coronóide, para um outro procedimento, no qual

a ATM é colocada no fulcro através de um pequeno desvio da cabeça do paciente, permitindo desta maneira, a perfeita visualização dos processos condilares e coronóides.

Em 1980, Witcher *et al.*, sugerem o uso de avental de borracha plumbífera, quando do emprego de um exame panorâmico. Em 1981, Panella, realiza pesquisa para a aplicação dos exames ortopantomográficos nos estudos da região temporomandibular. (Freitas, Rosa e Souza, 1998).

O primeiro equipamento de raios x da América Latina chegou ao Brasil em 1897, na cidade de Formiga, MG, enviado por Röntgen ao médico José Carlos Ferreira Pires. Era um modelo Siemens rudimentar com bobinas de Rhumkorff de 70 centímetros cada uma e tubos tipo Crookes. Naquela época a cidade de Formiga não era provida de energia elétrica, por isso o aparelho só funcionava com baterias e pilhas Leclancher de 0,75HP. Mais tarde foi instalado um motor fixo à gasolina que funcionava como gerador elétrico. A primeira radiografia feita no Brasil foi realizada então, em 1898 de um corpo estranho na mão do então ministro Lauro Müller. (Saravejo e Damas, 2007; Oliveira Filho, 2007).

A descoberta dos raios x por Röntgen, em 1895 trouxe uma nova modalidade ao diagnóstico médico e Edmund Kells introduziu o diagnóstico por imagens à Odontologia. A evolução dos equipamentos permitiu um maior conhecimento, a nível anatômico e funcional, das estruturas do organismo humano. A procura por uma melhor resolução de imagens possibilitou a criação de aparelhos cada vez mais sofisticados e métodos diagnósticos como a tomografia computadorizada. Assim, as inovações tecnológicas permitem uma crescente variedade de aplicações no campo do diagnóstico, diminuindo seu custo operacional, permitindo a popularização de seu uso e propiciando um aumento do conhecimento clínico. (Oliveira Filho, 2007).

A radiografia panorâmica é uma técnica que produz uma única imagem tomográfica das estruturas faciais que inclui ambos arcos dentários, maxilar e mandibular, e suas estruturas de suporte. Essa é uma variante curvilínea da tomografia convencional e também se baseia no princípio de movimento recíproco

da fonte de raios x e de um receptor da imagem ao redor de um plano ou ponto central, denominado plano de corte, no qual se localiza o objeto de interesse. Objetos em frente ou atrás desse plano de corte não são visualizados de forma clara em virtude do seu movimento em relação ao centro de rotação do receptor e da fonte de raios x. As principais vantagens das radiografias panorâmicas incluem:

- # ampla visibilidade dos ossos faciais e dentes

- # baixa dose de radiação ao paciente

- # não causa desconforto ao paciente

- # possibilita ser realizada em pacientes com dificuldades de abertura de boca

- # curto tempo necessário para realizar a radiografia panorâmica, geralmente por volta de 3 a 4 minutos (incluindo o tempo necessário para posicionar o paciente e o tempo de exposição)

- # facilidade de compreensão das radiografias panorâmicas pelo paciente, tornando-as um útil auxílio visual na educação do paciente e apresentação de casos clínicos.

A principal desvantagem da radiografia panorâmica é que as imagens não apresentam um detalhe das estruturas anatômicas tão bom quanto o das radiografias periapicais intra-orais. (White e Pharoah, 2007).

Sendo a radiografia panorâmica a representação bidimensional de um objeto tridimensional, as medições verticais devem preferencialmente ser feitas em áreas com orientação anatômica vertical, em um plano no centro da camada de imagem. Uma fonte de erro na mensuração em radiografias panorâmicas pode ser a angulação de áreas alveolares. Mas regiões como a do IM e da PA apresentam em geral orientação vertical sem inclinações. (Xie *et al.*, 1996).

Toda radiografia panorâmica apresenta certo grau de ampliação que pode levar a distorções. Tal ampliação depende de fatores como o movimento do aparelho, a morfologia mandibular, a região estudada e o posicionamento do paciente. Teoricamente tal ampliação é constante no centro da camada de imagem, tanto no sentido horizontal quanto no vertical. Porém estudos anteriores demonstram que mensurações horizontais têm acurácia limitada. (Yeo, 2002).

Recentes estudos indicam que uma radiografia panorâmica pode ser uma das ferramentas que pode ser utilizada na identificação de indivíduos com baixa densidade mineral óssea, alto turnover ósseo, ou alto risco de fratura osteoporótica. A validade de tal ferramenta de diagnóstico depende de dois fatores. Primeiro, é necessário que a densidade mineral óssea mandibular esteja relacionada significativamente com aquela de outros locais afetados no esqueleto, particularmente em indivíduos com osteoporose. Segundo, a sensibilidade e especificidade das radiografias panorâmicas em refletir a densidade mineral óssea esquelética devem ser altas. A densidade óssea radiográfica pode ser conseguida a partir de radiografias dentais de duas maneiras: por medições lineares (análise morfométrica) ou pela medição da densidade óptica do osso e comparando-a com um padrão de referência (análise densitométrica). A análise morfométrica tem ficado limitada à medida da cortical em vários pontos e cálculo do índice panorâmico mandibular. A densitometria radiográfica da mandíbula foi feita em grande número de estudos usando radiografias panorâmicas e intraorais. (Dervis, 2005).

Um grande número de radiografias panorâmicas (aproximadamente 10 milhões no Japão, 17 milhões nos Estados Unidos, e 1,5 milhões na Inglaterra e País de Gales) são feitas anualmente para exame de doenças dentais tais como cárie dental ou doença periodontal. Seria benéfico e econômico se estas radiografias pudessem ser usadas para identificar mulheres na pós-menopausa com osteoporose indetectada para que os dentistas pudessem indicá-las a seus colegas médicos para continuação de tratamento. Vários pesquisadores descreveram que a erosão na cortical inferior de mandíbulas detectada em radiografias panorâmicas pode ser um indicador útil na identificação de indivíduos de mais idade ou mulheres na pós-menopausa com baixa densidade mineral óssea ou osteoporose. (Taguchi *et al.*, 2008).

A técnica radiográfica odontológica utilizada na avaliação de pacientes com risco de osteoporose é a radiografia panorâmica. Vários autores propuseram a possível correlação da osteoporose sistêmica com a perda óssea alveolar, a arquitetura do trabeculado ósseo, a espessura e a morfologia do osso cortical, a densidade radiográfica, a doença periodontal, o edentulismo e a osseointegração. O estudo da influência da densidade mineral óssea na morfologia mandibular foi

iniciado recentemente e se houverem alterações, e prováveis remodelamentos morfológicos mandibulares influenciados pela mesma densidade mineral óssea, estes se tornarão uma poderosa ferramenta no reconhecimento de indivíduos com baixa massa óssea. (Devlin e Horner, 2008; Dervis, 2005; White, 2002).

As medições em radiografias panorâmicas da espessura cortical na região do forame mental são acuradas e refletem a verdadeira espessura da cortical. Uma compensação padronizada do fator de ampliação pode ser utilizada com o objetivo de se obter medidas absolutas. Os resultados são encorajadores no sentido de sugerir uma aplicação de uma ampliação-padrão com objetivo de aumentar a acurácia das mensurações radiográficas do IM. (Dutra, 2008).

Os indicadores mais utilizados são a avaliação da espessura e a integridade da cortical inferior da mandíbula, principalmente na região do forame mental e corpo mandibular. A medida da espessura cortical mandibular na região que corresponde ao forame mental recebeu o nome de Índice Mental. Portanto valida-se o principal índice utilizado na literatura na avaliação de indivíduos com risco de osteoporose, ou seja, o Índice Mental. (Ledgerton *et al.*, 1999; Dutra *et al.*, 2005).

O reconhecimento de indivíduos com baixa massa óssea concentra-se na acurácia da medida da espessura óssea da cortical inferior da mandíbula. (Ledgerton *et al.*, 1999).

LEDGERTON *et al.*, (1999) propõem múltiplos índices radiomorfométricos para reconhecimento de indivíduos com risco de osteoporose, como o Índice Goníaco (IG), Índice Antegoníaco (IA) e Índice Mental (IM). Dentre estes, o IM tem sido o mais estudado.

Para LEDGERTON *et al.*, (1999) alguns pontos de mensuração são preconizados na literatura e muitos estudos seguem as medições a partir dos mesmos.

- a) Ângulo Goníaco (AG): formado pela intersecção de duas linhas, sendo uma tangente à borda inferior da mandíbula e outra tangente à borda posterior do ramo mandibular.

- b) Ângulo Antegoníaco (AA): formado pela intersecção de duas linhas paralelas às corticais externas inferiores da mandíbula na região antegoníaca.
- c) Profundidade Antegoníaca (PA): a distância medida perpendicularmente a partir de uma linha traçada paralela à borda inferior da mandíbula até o ponto mais profundo da região antegoníaca.
- d) Índice Antegoníaco (IA): medida da espessura da cortical inferior da mandíbula em um ponto identificado a partir de uma linha tangente à borda anterior do ramo mandibular.
- e) Índice Mental (IM): medida da espessura da cortical mandibular a partir de uma linha traçada no centro do forame mental que cruza perpendicularmente a basilar da mandíbula de acordo com a técnica descrita por Ledgerton *et al.*, (1999).

Um número de índices de cortical mandibular foram desenvolvidos para permitir a quantificação da massa óssea mandibular e identificação da osteoporose. O índice mental (IM), que é a média das larguras do bordo inferior da cortical abaixo dos dois forames mentuais é o mais estabelecido. A espessura do córtex mandibular em ambos ângulos da mandíbula (índice goníaco - IG) e mais anteriormente na região antegoníaca (índice antegoníaco - IA) também é recomendada para análise da osteoporose. Somente o índice mental (IM) contribui significativamente para o diagnóstico de baixa densidade mineral óssea esquelética. Esta discrepância pode estar relacionada a diferenças na estrutura anatômica. O córtex medido na radiografia panorâmica abaixo do forame mental é de verdade o osso cortical enquanto que no ângulo goníaco, a entidade medida é uma projeção da ponte óssea relacionada às inserções dos músculos masseter e pterigoideu médio. Então, os efeitos da osteoporose na cortical óssea podem ficar obscuros no ângulo goníaco. Indivíduos com osteoporose têm maior propensão de mostrar erosões no bordo inferior da mandíbula do que indivíduos fora dessa condição. (Dervis, 2005).

A espessura do córtex inferior da mandíbula abaixo do forame mental foi proposta como um indicador da situação mineral do esqueleto ósseo e ainda como um meio potencial na identificação de sujeitos que podem beneficiar-se da referência à densitometria óssea. Estudos subseqüentes confirmaram os achados iniciais estabelecendo a utilidade desse diagnóstico, embora não haja consenso

acerca da propriedade da espessura da cortical para referência por especialistas em densitometria óssea. Pacientes com uma espessura de cortical menor do que 3mm na região do forame mental deveriam ser encaminhados para diagnóstico definitivo. (Karayianni *et al.*, 2007).

3.1.1. Radiografia Panorâmica como Método de Mensuração

TAGUCHI *et al.*, (1995) estudaram a relação entre os sinais bucais e a osteoporose avaliando a possibilidade de uso como indicador de osteoporose. Os sinais bucais eram: o número atual de dentes, largura da cortical mandibular, reabsorção do osso alveolar e a morfologia do córtex inferior em radiografias panorâmicas. Com estes sinais formularam uma ligação com o esqueleto periférico.

O posicionamento do paciente influencia grandemente a acurácia das medições. Na clínica nem sempre consegue-se um perfeito posicionamento do paciente como em estudos *in vitro*. Pequenas variações na posição da cabeça do paciente parecem ter pequena influência nas mensurações verticais, sendo possível fazer medidas acuradas em condições clínicas. (Xie *et al.*, 1996; Iwaki e Iwaki , 2005; Chilvarquer, 1989).

Embora vários métodos existam para determinar precisamente a densidade óssea, eles requerem ambientes radiográficos específicos e são relativamente caros. Ainda, mudanças localizadas que ocorrem a curto prazo na densidade óssea, tais como aquelas encontradas durante o tratamento ortodôntico, podem não ser detectadas por estas técnicas. Por estas razões, as radiografias dentais têm sido frequentemente usadas para servir como uma estimativa indireta da densidade óssea. (Otis *et al.*, 2004).

A avaliação radiográfica é uma ferramenta extremamente poderosa que permite a caracterização e classificação de lesões ósseas por seu aspecto e pela reação do osso ao redor e tecidos moles. Uma caracterização cuidadosa e analítica das lesões ósseas em radiografias geralmente permite um estreitamento até o

diagnóstico diferencial. O primeiro passo neste avanço é determinar se uma lesão é radiodensa ou radiolítica. A nível celular, as lesões radiolíticas têm vários graus de reabsorção óssea, a qual é detectada por uma falta de cálcio nas radiografias. Lesões radiodensas a nível celular entretanto, têm uma abundância de cálcio comparadas ao osso normal, produzindo seu aspecto nas radiografias. Esta abundância de cálcio pode tomar a forma de osso, calcificação amorfa, ou cartilagem. (Domb *et al.*, 2004).

A radiografia é uma ferramenta comum para diagnóstico de doenças orais os dentistas podem necessitar investigar o potencial estado osteoporótico pela aplicação da densidade mineral óssea e algumas mensurações de índices radiomorfométricos em filmes existentes. Pacientes com risco de osteoporose são importantes na prática dental, pois isto pode ter uma correlação no prognóstico de tratamentos tais como implantes dentais e outros procedimentos cirúrgicos. Fraturas osteoporóticas ocorrem em maior proporção na vértebra, no rádio e na proximal do fêmur. Seria muito profícuo se as mudanças na densidade mineral óssea pudessem ser demonstradas com equipamento hoje disponível, como a radiografia panorâmica usada para obter-se imagens de toda a mandíbula e maxila. A espessura da cortical inferior da mandíbula pode ser útil na identificação de pacientes com osteoporose como muitos estudos radiográficos mostraram uma redução da espessura em mulheres mais idosas. Índices qualitativos e quantitativos, incluindo o índice panorâmico mandibular, índice mental ou índice da cortical mandibular também foram usados com radiografias panorâmicas para identificar a qualidade óssea e para observar os sinais de reabsorção e osteoporose. (Alkurt e Ankara, 2007).

Apesar de várias técnicas serem utilizadas tais como radiografia intrabucal, radiografia panorâmica, tomografia computadorizada, e densitometria (DEXA) para avaliação dos efeitos de doenças bucais como doença periodontal e doenças sistêmicas como osteoporose, baseando-se na qualidade e quantidade do osso alveolar das maxilas, deve-se tomar precaução pois cada técnica apresenta um determinado grau de limitação. (Taguchi *et al.*, 2007).

Vários métodos têm sido empregados no estudo quantitativo do esqueleto em pacientes com osteoporose. As principais técnicas desenvolvidas nos últimos anos

com essa finalidade foram a densitometria por fóton simples (SPD), a de fóton duplo (DPD), e a densitometria por raios x de dupla energia (DEXA ou dual-energy x-ray absorptiometry), tomografia computadorizada quantitativa (QCT) e estudo pelo ultrassom. A DPA e a DEXA são as metodologias que mais têm se destacado para aplicabilidade clínica, sendo considerados como métodos de escolha para avaliação da massa óssea. (Souza, 2008).

A mensuração da densidade óssea pode ser realizada com o uso de várias técnicas tais como a densitometria por raios x de dupla energia (dual energy X-ray absorptiometry – DEXA), densitometria por fóton duplo, radiografia panorâmica, microdensitometria e tomografia computadorizada. A mandíbula pode ser um local para uma mensuração apropriada da situação esquelética na osteoporose. Pode-se dizer que os mesmos mecanismos regulatórios existem na densidade óssea do côndilo mandibular e da coluna. Porém, a massa óssea e espessura cortical na mandíbula não podem ser preditas a partir de uma biópsia tomada do ílaco e isto deve-se em parte devido a mudanças funcionais dependentes da idade nos dois ossos. Especula-se que o osso trabecular tem uma maior resposta à osteoporose por causa de um maior suprimento sanguíneo e a proximidade das superfícies de ossos trabeculares com a medula óssea. A diferença nos limites entre ossos também conta para a diferença no conteúdo mineral. (Celenk e Celenk, 2008).

A radiologia por imagem é determinante no diagnóstico das alterações ósseas, e uma tomada de raio X pode ser absolutamente eficiente no diagnóstico da evolução e da alteração de uma patologia, favorecendo um diagnóstico precoce. Apesar de uma relativa baixa sensibilidade, o raio x é a modalidade mais acessível de diagnóstico, sendo ainda considerado como o método de escolha na grande maioria de casos quando se tem que eleger uma técnica de imagiologia. (Devlin e Horner, 2008).

A realização de mensuração automatizada tem sido utilizada para minimizar a dificuldade da mensuração manual da espessura da cortical pela limitada reprodutibilidade. Assim sendo, a mensuração tem sido feita por *softwares* específicos, hoje não mais limitados a meios acadêmicos, com possibilidade de aplicação clínica bastante promissora. Os resultados são similares a métodos

manuais tradicionais, porém com melhor reprodutibilidade. (Devlin *et al.*, 2007; Arifin *et al.*, 2006).

Um trabalho de mensuração (Reggiori e Giovani, 2009) foi desenvolvido com o objetivo de comparar a diferença de reabsorção óssea entre grupos de pacientes não infectados pelo vírus HIV e de pacientes HIV+ submetidos à terapia antirretroviral altamente potente (HAART). Este estudo visou identificar a presença ou não de alterações ósseas na mandíbula de pacientes HIV+ sob uso da HAART. Os principais indicadores utilizados: avaliação da espessura e a integridade da cortical inferior da mandíbula. Radiografias panorâmicas de arquivo de 40 pacientes (Grupo I – controle e Grupo II – HIV+/HAART) tiveram a imagem da mandíbula copiada manualmente para papel vegetal, onde foram feitas as mensurações para obtenção de:

A - Ângulo Goníaco (AG): formado pela intersecção de duas linhas, sendo uma tangente à borda inferior da mandíbula e outra tangente à borda posterior do ramo mandibular.

B - Profundidade Antegoníaca (PA): a distância medida, perpendicularmente, a partir de uma linha traçada paralela à borda inferior da mandíbula até o ponto mais profundo da região antegoníaca.

C - Índice Mental (IM): medida da espessura da cortical mandibular a partir de uma linha traçada no centro do forame mental que cruza, perpendicularmente, a basilar da mandíbula. (TAGUCHI *et al.*, 1995). Esta medida é também chamada de Espessura da Cortical Mandibular (ECM). As médias das medidas dos dois grupos foram comparadas.

As seguintes tabelas apresentam os resultados deste trabalho:

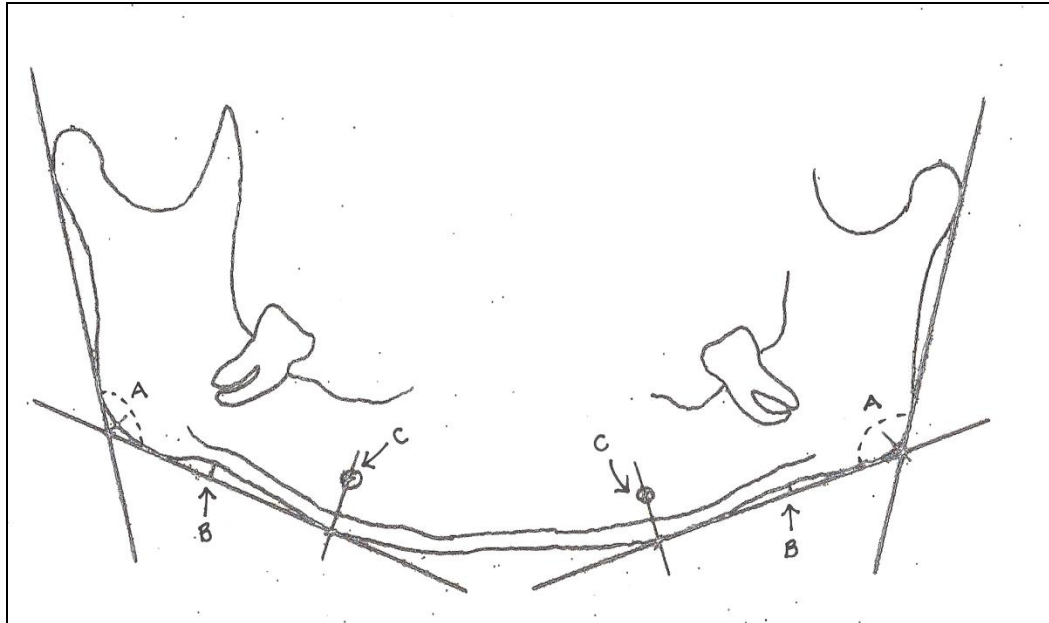


Figura 06: traçado e pontos de mensuração (Reggiori e Giovani, 2009).

Tabela 04: Médias entre grupos controle e HIV+.

Médias											
grupo HIV-						grupo HIV+					
AG/D	AG/E	PA/D	PA/E	IM/D	IM/E	AG/D	AG/E	PA/D	PA/E	IM/D	IM/E
130,4	128,5	1,35	1,70	1,50	1,47	129,4	128,7	1,45	1,78	1,50	1,53

Tabela 05: Médias entre medidas de grupos.

Médias entre medidas de grupos						
	AG/D	AG/E	PA/D	PA/E	IM/D	IM/E
HIV-	130,43	128,58	1,35	1,7	1,5	1,47
HIV+	129,48	128,7	1,45	1,78	1,5	1,53
diferença	1,007	1,001	1,074	1,047	1,0	1,041
%	0,7	0,1	7,4	4,7	0	4,1

Sendo a radiografia panorâmica a representação bidimensional da estrutura óssea tridimensional e servindo de método diagnóstico para esta análise, os resultados dos sinais radiográficos são promissores no reconhecimento de graus de reabsorção óssea entre pacientes recebendo a terapia antirretroviral altamente potente (HAART). Os resultados sustentam a idéia de correlação entre o grau de reabsorção óssea e o tratamento com HAART em pacientes HIV+.

3 - PROPOSIÇÃO

Frente às alterações adversas encontradas na estrutura óssea em pacientes vivendo com HIV e fazendo uso da terapia antirretroviral altamente potente (HAART) relatados em vários sítios do corpo humano, essa pesquisa visou identificar alterações ósseas em mandíbulas desses pacientes por meio de radiografias panorâmicas.

4 - MATERIAL E MÉTODO

Esta pesquisa foi desenvolvida no Centro de Estudo e Atendimento a Pacientes Especiais (CEAPE UNIP – SP), e na Disciplina de Clínica Integrada, da Universidade Paulista, Campus Indianópolis – São Paulo, após aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade. (Anexo A).

1. MATERIAL

Foram escolhidos aleatoriamente 120 indivíduos, dos gêneros masculino e feminino, entre 20 e 70 anos de idade, dos quais 60 com sorologia positiva para o HIV, sabidamente confirmados através de sorologia, em tratamento odontológico no Centro Estudo e Atendimento a Pacientes Especiais da UNIP SP, e que administraram a terapia antirretroviral altamente potente (HAART), e os outros 60 pacientes em tratamento na Disciplina de Clínica Integrada, com sorologia negativa para o HIV. Foi obedecida a ordem de chegada para o início de tratamento, e pacientes estes que realizaram radiografia panorâmica como exame complementar.

Grupo I:

60 pacientes HIV positivos ou em aids, em atendimento no CEAPE – UNIP, com sorologia confirmadas por meio de testes sorológicos Elisa e Western Blot.

Grupo II:

60 pacientes em atendimento na Disciplina de Clínica Integrada, sabidamente não HIV.

O período para o desenvolvimento da pesquisa abrangerá de abril de 2008 a janeiro de 2010.

2. MÉTODO

Todas as radiografias panorâmicas dos pacientes dos dois grupos foram utilizadas para a pesquisa e segue no Anexo B o Termo de Autorização para Não-Utilização do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e no Anexo C o Termo de Autorização para Pesquisa em Prontuário dos pacientes dos dois grupos.

Para o Grupo I:

Pacientes em tratamento odontológico no Centro de Estudo e Atendimento a Pacientes Especiais – CEAPE, da Faculdade de Odontologia da Universidade Paulista, Campus Indianópolis, São Paulo – SP, portadores de sorologia positiva para o HIV. Foram analisadas e coletadas as informações pertinentes à idade, cor da pele, grau de instrução, manifestações de ordem geral e oral, hábitos, provável meio de contaminação do HIV, a contagem de linfócitos T-CD4, carga viral, e terapia antirretroviral altamente potente (HAART) que referem aos dados obtidos, no momento da anamnese e do exame clínico dos pacientes, e da radiografia panorâmica realizada como exame complementar nesse mesmo momento. Dentre as manifestações bucais e gerais, foram consideradas as lesões presentes no momento do exame clínico e aquelas relatadas na anamnese ou que se manifestarem no decorrer do tratamento odontológico, não desprezando relatos anteriores dos pacientes.

Para o Grupo II:

Pacientes em tratamento odontológico na Disciplina de Clínica Integrada da Faculdade de Odontologia da Universidade Paulista – UNIP, Campus Indianópolis, São Paulo – SP, sem conhecimento de serem portadores do vírus HIV. Foram analisadas e coletadas as informações pertinentes a idade, gênero, cor de pele, hábitos, grau de instrução, manifestações gerais e bucais e radiografia panorâmica obtida para tratamento na Clínica Integrada.

Para o Grupo I e Grupo II:

Foram digitalizadas as radiografias panorâmicas, que fazem parte do protocolo de atendimento, de todos os pacientes dos dois grupos, e as imagens capturadas através de scanner serão transferidas para programa Photoshop para melhoramentos na imagem e posterior transferência das mesmas para programa AutoCAD, onde foram realizadas as leituras de toda a estrutura óssea, desde o trabeculado ósseo, observando sua integridade ou perda da mesma e possível reabsorção e mensuração dos pontos de interesse.

A radiografia panorâmica foi obtida pelo programa do aparelho de Raios X Panorâmico Rotograph Plus (Vita Medicali, Itália) com ampliação média de 25% em regime de trabalho de miliamperagem e quilovoltagem de 10 mA e 70 kVp respectivamente.

As imagens obtidas foram digitalizadas a 75 dpi utilizando-se um scanner fotográfico HP Photosmart 2575 All-in-one (Hewlett-Packard Development Company –USA).

As imagens digitalizadas das radiografias panorâmicas foram armazenadas em notebook Sony VAIO (Sony Japan Corporation) modelo VGN-NR185E em sistema operacional Windows XP, versão 5.1 Service Pack 2, utilizando-se programa de gerenciamento de imagens Adobe Photoshop 7.0, Número de série: 10451209673846687696.

Subseqüente transferência da informação para programa de mensuração de imagens AutoCAD 2008, B.51.0 (Unicode) – License ID:B492F000 (1982 – 2007 Autodesk Inc.), (1989 – 2001 Spatial Corp.), (1999-2000 The Apache Software Foundation), Número de Série: 653-12354321).

Mensurações Radiográficas

As imagens digitalizadas das radiografias panorâmicas foram submetidas a mensurações lineares e angulares pelo programa AutoCAD 2008 sem correção do fator de ampliação de 30%, para melhor visualização das estruturas em questão. As seguintes medições foram realizadas:

- a) Ângulo Goníaco (AG): formado pela intersecção de duas linhas, sendo uma tangente à borda inferior da mandíbula e outra tangente à borda posterior do ramo mandibular.
- b) Profundidade Antegoníaca (PA): a distância medida, perpendicularmente, a partir de uma linha traçada paralela à borda inferior da mandíbula até o ponto mais profundo da região antegoníaca.
- c) Índice Mental (IM): medida da espessura da cortical mandibular a partir de uma linha traçada no centro do forame mental, que cruza perpendicularmente a basilar da mandíbula de acordo com a técnica descrita por Ledgerton *et al.*

2.1. Metodologia de trabalho com as imagens e informações

1) As variáveis dependentes foram os valores obtidos em cada grupo de mensuração, em ambos os lados direito e esquerdo, quando aplicáveis, para análise de discrepância entre as categorias.

2) A razão de chance e os intervalos de confiança ajustados para idade e gênero foram calculados utilizando as diferenças existentes nas medições entre os dois grupos de indivíduos considerados.

3) Ainda foram analisados para os Grupos I e II: idade, cor da pele, gênero, hábitos (etilismo e tabagismo), doenças gerais e bucais diagnosticados no momento da anamnese, e ainda para o Grupo I (HIV+) os linfócitos T-CD4.

4) As informações de interesse para esta pesquisa foram compiladas nos prontuários dos pacientes, e foram transcritas para o formulário de coleta de dados,

que foram utilizados para o registro de obtenção dos resultados (anexo D).

5) Os dados e mensurações de cada paciente foram reunidos, analisados estatisticamente através de porcentagem e análise de significância (teste χ^2 e Mann-Whitney).

5 - ANÁLISE ESTATÍSTICA

Inicialmente todas as variáveis foram analisadas descritivamente, para os dois grupos padrão de estudo (pacientes HIV positivo e HIV negativo). Para as variáveis quantitativas a análise foi realizada através da observação dos valores mínimos e máximos, e do cálculo de médias e porcentagens. Para as variáveis qualitativas foram calculadas freqüências absolutas e relativas.

Foi utilizado o teste paramétrico de Mann-Whitney, pois a normalidade dos dados foi rejeitada, para análise dos resultados das medições entre o grupo de pacientes sorologicamente negativos para o HIV e o grupo de pacientes HIV+ sob tratamento com a Terapia Antirretroviral Altamente Potente (HAART). Utilizando-se dos resultados dentro desses grupos, comparações foram feitas também em grupos dentro de um mesmo gênero.

O nível de significância utilizado para os testes foi de 5%.

1. Resultados

Os resultados apresentados neste estudo foram baseados na análise estatística realizada a partir dos dados coletados na amostra, descritos a seguir.

1.2. Distribuição da amostra

A amostra envolveu dois grupos distintos:

Grupo 1- Formado por 60 pacientes HIV positivo que administravam a terapia antirretroviral altamente potente - HAART, e pelo Grupo 2 – Formado por 60 pacientes HIV negativo.

Grupo 1 (HIV+): nessa amostra a média de idade dos pacientes desse grupo foi de 30 anos, sendo 22 do gênero feminino (32,67%) e 38 do gênero masculino (63,33%); em relação à cor da pele 14 eram melanoderma (23,33%) e 46 eram leucoderma (76,67%); com relação ao uso do fumo 6 eram usuários (5%) e 54 eram não usuários (45%); com relação ao uso de álcool 100% dos 60 pacientes eram não usuários de álcool. A ocorrência de patologias gerais foi a seguinte: sinusite 6 (9,68%); hipotensão 2 (3,23%), hipertensão 12 (19,35%); artrite 6 (9,68%), tireóide 4 (6,45%), anemia 2 (3,22%); rinite 2 (3,22%); nenhuma 28 (45,17%), num total de 62 ocorrências de patologias encontradas. A ocorrência de patologias bucais foi a seguinte: gengivite 14 (20,58%); candidíase 20 (29,42%); herpes simples 12 (17,65%); periodontite 5 (7,36%); hpv 1 (1,47%); nenhuma patologia 16 (23,52%), num total de 68 ocorrências de patologias encontradas.

Grupo 2 (HIV-): nessa amostra a média de idade dos pacientes desse grupo foi de 34 anos, sendo 46 do gênero feminino (76,67%) e 14 do gênero masculino (14,33%); em relação a cor da pele 6 eram melanoderma (10%) e 54 eram

leucoderma (90%); com relação ao uso do fumo 6 eram usuários (5%) e 54 eram não usuários (45%); com relação ao uso de álcool 100% dos 60 pacientes eram não usuários de álcool. A ocorrência de patologias gerais foi a seguinte: sinusite 6 (9,84%); hipotensão 2 (3,28%); hipertensão 10 (16,39%); artrite 4 (6,56%); tireóide 4 (6,56%); anemia 2 (3,28%); rinite 2 (3,28%); úlcera gástrica 2 (3,27%); nenhuma patologia 29 (47,54%) de um total de 61 ocorrências. As patologias bucais seguem: gengivite 8 (13,33%); carcinoma bucal 2 (3,34%); periodontite 1 (1,67%); nenhuma patologia 49 (81,66%) de um total de 60 ocorrências.

Tabela 06: Distribuição descritiva da amostra de acordo com o gênero.

Gênero	Frequência	Porcentagem
F	68	56,67
M	52	43,33

A tabela 6 mostra a distribuição descritiva da amostra total de acordo com o gênero, sendo 68 (56,67%) do gênero feminino e 52 (43,33%) do gênero masculino.

Tabela 07: Distribuição descritiva da amostra de acordo com o gênero e grupo.

	Feminino	Porcentagem	Masculino	Porcentagem
HIV+	22	36,67	38	63,33
HIV-	46	76,67	14	23,33

A tabela 7 mostra a distribuição descritiva da amostra de acordo com o gênero e grupo, sendo: grupo HIV+ - 22 (36,67%) do gênero feminino e 38 (63,33%) do gênero masculino. Grupo HIV- : 46 (76,67%) do gênero feminino e 14 (23,33%) do gênero masculino. A predominância do total dos grupos é de indivíduos do gênero masculino (63,33%) para o grupo HIV+ e de indivíduos do gênero feminino (76,67%) para o grupo HIV-.

Tabela 08: Distribuição descritiva da amostra de acordo com a cor de pele e o grupo.

	melanoderma	porcentagem	leucoderma	porcentagem
HIV+	14	23,33	46	76,67
HIV-	6	10,00	54	90,00
total	20	16,67	100	83,33

A tabela 8 mostra a distribuição descritiva da amostra de acordo com a cor de pele e o grupo, sendo grupo HIV+ 14 (23,33%) melanoderma e 46 (76,67%) leucoderma. No grupo HIV-: 20 (16,67%) melanoderma e 100 (83,33%) leucoderma. Há predominância de indivíduos leucodermas em ambos os grupos de estudo.

Tabela 09: Distribuição descritiva da amostra de acordo com o uso do fumo.

	SIM	porcentagem	NÃO	porcentagem
HIV+	6	5	54	45
HIV-	6	5	54	45

A tabela 9 mostra a distribuição descritiva da amostra de acordo com o uso do fumo sendo grupo HIV+ 6 (5%) usuários de fumo e 54 (45%) de não-usuários de fumo. Para o grupo HIV-, segue-se o mesmo percentual, ou seja, 6 (5%) de usuários de fumo e 54 (45%) de não-usuários. A predominância é de indivíduos não-usuários de fumo nos dois grupos.

Tabela 10: Distribuição descritiva da amostra de acordo com o uso do álcool.

	SIM	porcentagem	NÃO	porcentagem
HIV+	0	0	60	100
HIV-	0	0	60	100

A tabela 10 mostra a distribuição descritiva da amostra de acordo com o uso do álcool sendo grupo HIV+ nenhum usuário de fumo e 60 (100%) de não-usuários de fumo. Para o grupo HIV-, segue-se o mesmo percentual, ou seja, nenhum usuário de fumo e 60 (100%) de não-usuários. Tais resultados podem ser devidos ao fato de que todos os pacientes são oriundos do centro de tratamento odontológico da universidade onde foi feito o estudo, portanto sendo controlados, e anteriormente orientados sobre seus hábitos. Muitos ainda não relatam o uso de álcool pelo receio de perderem suas vagas de tratamento caso relatassem seu hábito, algo que não é real.

Tabela 11: Distribuição descritiva de patologias bucais do grupo HIV+.

patologia	quantidade	porcentagem
candidíase	20	29,42
nenhum	16	23,52
gingivite	14	20,58
herpes simples	12	17,65
periodontite	5	7,36
hpv	1	1,47
total	68	100,00

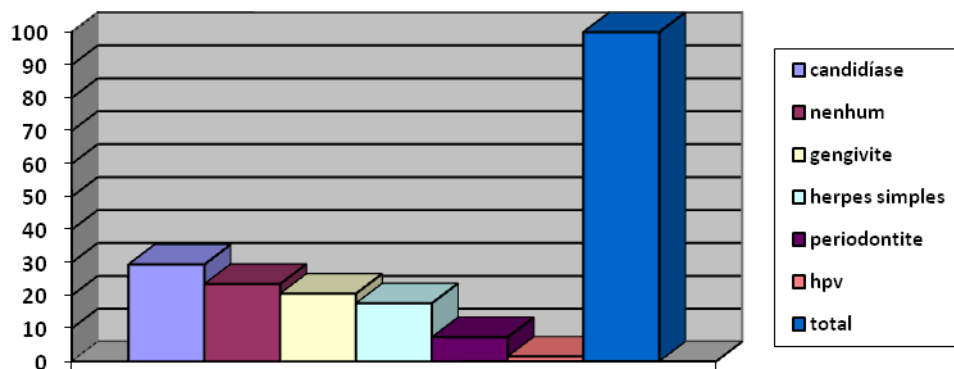


Gráfico 1: Distribuição percentual descritiva de patologias bucais do grupo HIV+.

Tabela 12: Distribuição descritiva de patologias gerais do grupo HIV+.

patologia	quantidade	porcentagem
nenhum	28	45,17
hipertensão	12	19,35
sinusite	6	9,68
artrite	6	9,68
tireóide	4	6,45
anemia	2	3,22
rinite	2	3,22
hipotensão	2	3,23
total	62	100,00

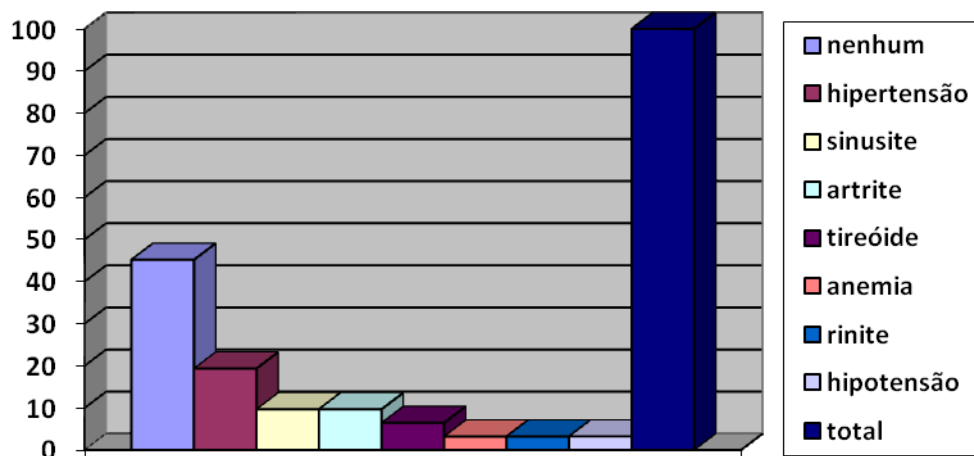


Gráfico 2: Distribuição percentual descritiva de patologias gerais do grupo HIV+.

Tabela 13: Distribuição descritiva de patologias bucais do grupo HIV-.

patologia	quantidade	porcentagem
nenhum	49	81,66
gengivite	8	13,33
carcinoma bucal	2	3,34
periodontite	1	1,67
total	60	100,00

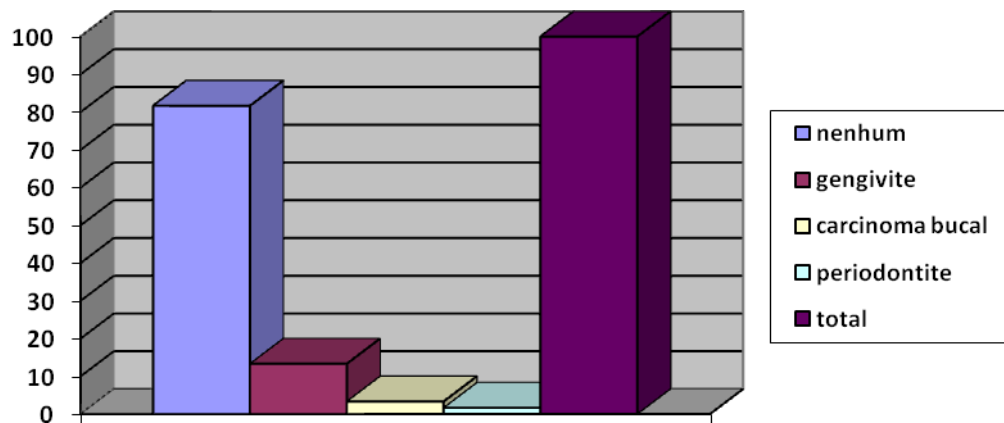


Gráfico 3: Distribuição percentual descritiva de patologias bucais do grupo HIV-.

Tabela 14: Distribuição descritiva de patologias gerais do grupo HIV-.

patologia	quantidade	porcentagem
nenhum	29	47,54
hipertensão	10	16,39
sinusite	6	9,84
artrite	4	6,56
tireóide	4	6,56
hipotensão	2	3,28
anemia	2	3,28
rinite	2	3,28
úlceras gástrica	2	3,27
total	61	100,00

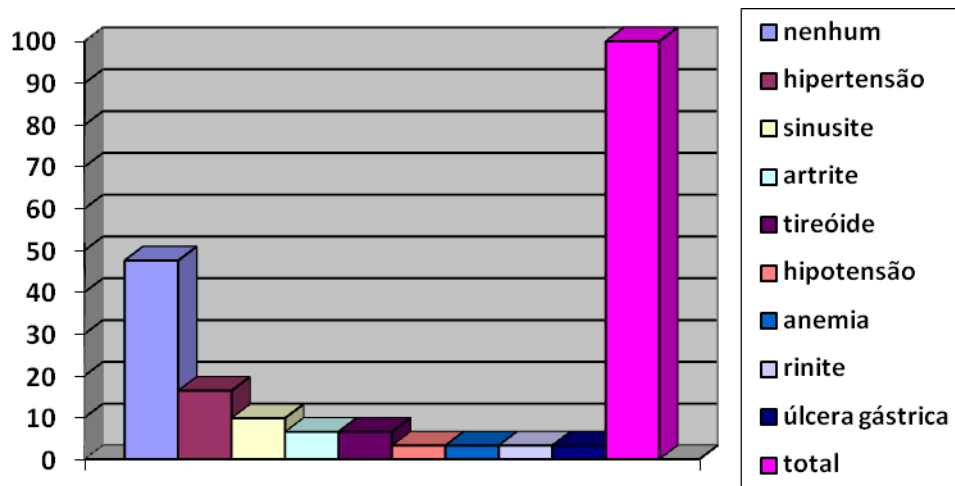


Gráfico 4: Distribuição percentual descritiva de patologias gerais do grupo HIV-.

1.3 Resultados das medições quantitativas

Tabela 15: Análise descritiva das variáveis quantitativas.

	média	contagem	soma	dp	mediana	mínimo	máximo
Idade	44,25	120	2655	7,694	44	23	60
AG-D	127,9	120	7676,5	10,369	128,5	100	155
AG-E	127,2	120	7633,7	9,663	127,5	109	153
PA-D	1,32	120	78,95	0,960	1,0	0,5	4,0
PA-E	1,51	120	90,48	1,105	1,0	0,5	4,0
IM-D	1,51	120	90,58	0,192	1,5	1,2	2,1
IM-E	1,52	120	91,43	0,187	1,5	1,0	1,9

O Teste não-paramétrico de adequação do ajustamento do qui-quadrado entre as freqüências observadas demonstrou, para ambas as amostras entre grupos de indivíduos HIV+ e aqueles sorologicamente negativos, que as amostras são confiáveis, num grau de risco de $\alpha=5\%$ e $\phi=1$.

Tabela 16: Cálculo do valor da variável para teste do qui-quadrado.

eventos	HIV+		HIV-	
	M	F	M	F
freq.observada	38	22	14	46
freq.esperada	60	60	60	60
$\chi^2=3,84$	$\chi^2_{cal}=32,132$		$\chi^2_{cal}=38,54$	

Tabela 17: Médias entre grupos HIV+ e HIV-.

Médias											
grupo HIV+						grupo HIV-					
AG/D	AG/E	PA/D	PA/E	IM/D	IM/E	AG/D	AG/E	PA/D	PA/E	IM/D	IM/E
127,9	127,2	1,32	1,51	1,51	1,52	129,6	127,4	1,23	1,53	1,50	1,44

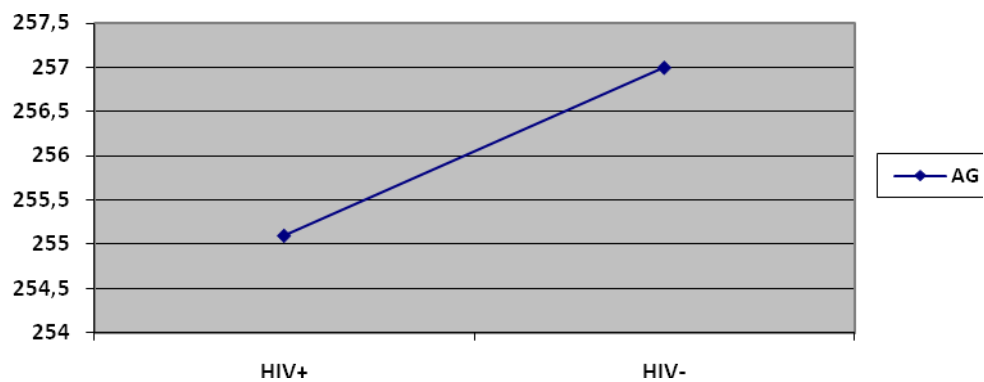


Gráfico 5: Pontos percentuais do ângulo goníaco (AG) entre os dois grupos considerados.

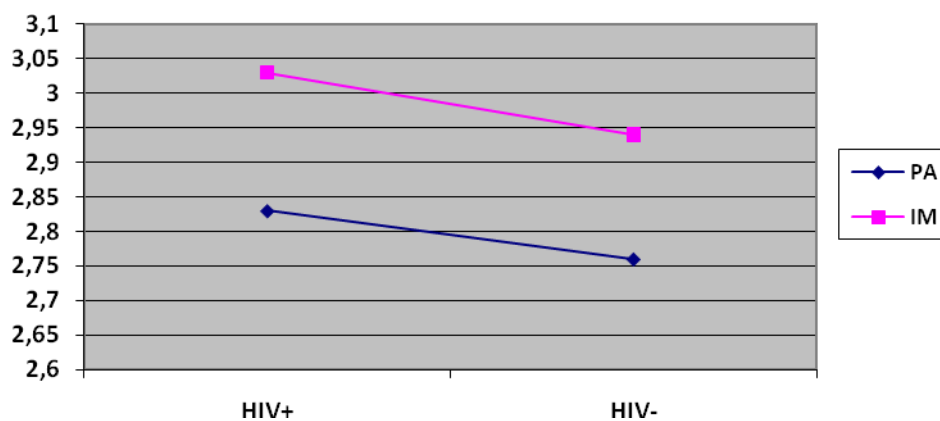


Gráfico 6: Pontos percentuais da profundidade antegoníaca (PA) e índice menstrual (IM) entre os dois grupos considerados.

Tabela 18: Média entre medidas de grupos.

Médias entre medidas de grupos						
	AG/D	AG/E	PA/D	PA/E	IM/D	IM/E
HIV+	127,9	127,2	1,32	1,51	1,51	1,52
HIV-	129,6	127,4	1,23	1,53	1,50	1,44
diferença	1,7	0,2	0,09	0,02	0,01	0,08
%	1,32	0,15	7,31	1,32	0,66	5,55

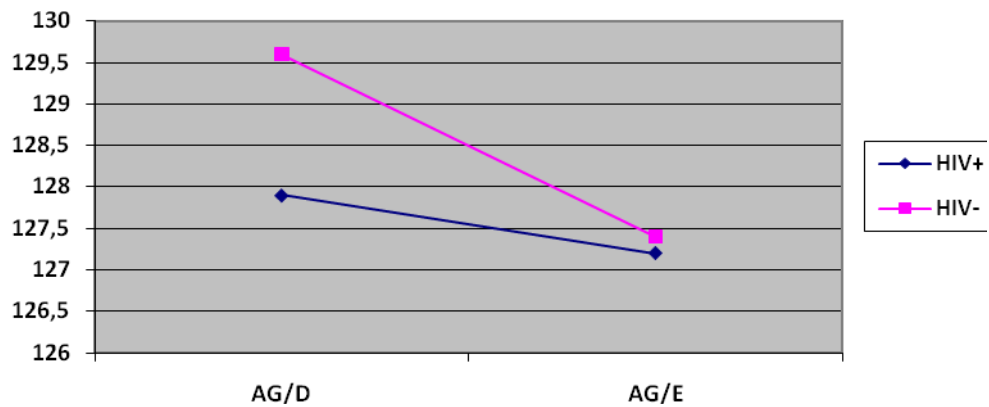


Gráfico 7: Pontos percentuais do ângulo goníaco (AG) direito e esquerdo entre os dois grupos considerados.

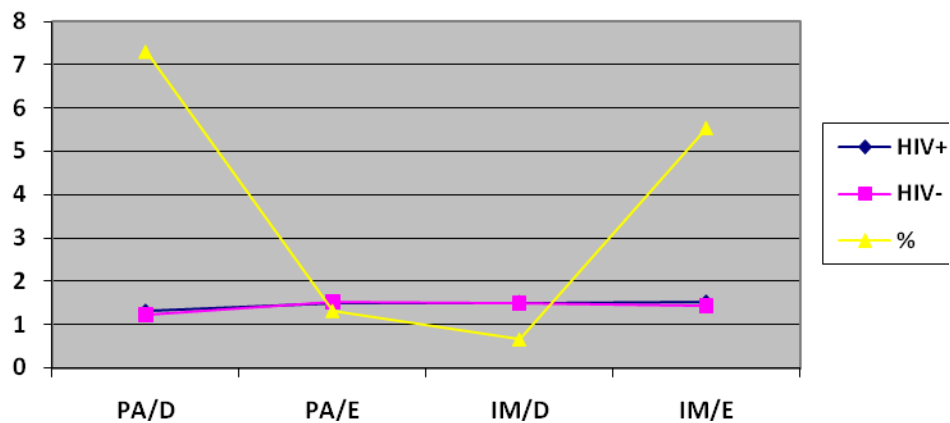


Gráfico 8: Pontos percentuais da profundidade antegoníaca (PA) e índice mental (IM) direito e esquerdo entre os dois grupos considerados.

Tabela 19: Contagem de CD4 no grupo HIV+.

cel/mm ³	CD4	percentual
0-200	21	35
200-499	26	43
500->	13	22
total	60	100

1.4 Intervalos de confiança para as medidas quantitativas

1.4.1 Ângulo goníaco para o grupo HIV+

Sendo média=127,6; desvio padrão=15,06; graus de liberdade=59; logo:

$P(123,6 \leq \mu \leq 131,6) = 95\%$. Portanto:

O intervalo [123,6; 131,6] contém a verdadeira média com 95% de confiança.

1.4.2 Profundidade antegoníaca para o grupo HIV+

Sendo média= 1,41; desvio-padrão= 1,035; graus de liberdade= 59; logo:

$P(1,13 \leq \mu \leq 1,69) = 95\%$. Portanto:

O intervalo [1,13; 1,69] contém a verdadeira média com 95% de confiança.

1.4.3 Índice mental para o grupo HIV+

Sendo média= 1,52; desvio-padrão= 0,19; graus de liberdade= 59; logo:

$P(1,46 \leq \mu \leq 1,58) = 95\%$. Portanto:

O intervalo [1,46; 1,58] contém a verdadeira média com 95% de confiança.

1.4.4 Ângulo goníaco para o grupo HIV-

Sendo média= 128,5; desvio-padrão= 6,5; graus de liberdade= 59; logo:

$P(126,82 \leq \mu \leq 130,18) = 95\%$. Portanto:

O intervalo [126,82; 130,18] contém a verdadeira média com 95% de confiança.

1.4.5 Profundidade antegoníaca para o grupo HIV-

Sendo média= 1,38; desvio-padrão= 0,94; graus de liberdade= 95; logo:

$P(1,12 \leq \mu \leq 1,64) = 95\%$. Portanto:

O intervalo $[1,12; 1,64]$ contém a verdadeira média com 95% de confiança.

1.4.6 Índice mental para o grupo HIV-

Sendo a média= 1,47; desvio-padrão= 0,31; graus de liberdade= 59; logo:

$P(1,39 \leq \mu \leq 1,55) = 95\%$. Portanto:

O intervalo $[1,39; 1,55]$ contém a verdadeira média com 95% de confiança.

Observa-se que há correlação negativa e não significativa entre as medidas do ângulo goníaco para os grupos HIV+ (127,6) e o grupo HIV- (128,5) com discrepância para as medidas do lado direito (1,7) e esquerdo (0,2).

Observa-se que há correlação positiva e significativa entre as medidas da profundidade goníaca para os grupos HIV+ (1,41) e HIV- (1,38) com discrepância entre as medidas para o lado direito (0,09) e esquerdo (0,02).

Observa-se que há correlação positiva e significativa entre as medidas do índice goníaco para os grupos HIV+ (1,52) e HIV- (1,47) com discrepância entre as medidas para o lado direito (0,01) e esquerdo (0,08).

A discrepância de percentual entre as medições apresentam confiabilidade apenas para a profundidade antegoníaca por estarem no mesmo nível de grandeza (acima de 1): lado direito 7,31 e lado esquerdo 1,32.

6 – DISCUSSÃO

A aids, apresenta-se até os dias atuais como um dos mais graves problemas de saúde pública e com efeitos devastadores no âmbito social, pelo alcance das conseqüências por ela causadas. Por esse impacto, existe a importância das pesquisas pela descoberta e aprimoramento de novos medicamentos, que evidencie efetividade e diminuam os efeitos adversos, por ela causada, podendo corroborar na melhoria da qualidade de vida dessa população. Antes a doença era urbana e dos grandes centros, ao longo destes anos, tomou face de epidemia e interiorizou-se, acometendo homens e mulheres, evidenciando também sua heterossexualização. Desses indivíduos a grande maioria permanecerá ativa e saudável por longo tempo – mesmo décadas - após terem sido infectadas. (Ministério da Saúde, 2008).

As pesquisas avançam, porém novas drogas em uso começam a apresentar seus efeitos colaterais. São muitos e diversos, e entre eles, está a reabsorção óssea, pelo desbalanceamento de estruturas bioquímicas, no nível sanguíneo e ósseo-celular, acometendo desde crianças e jovens adolescentes, até adultos e idosos, criando um espectro de ação que sobrepõe condições de saúde, física e níveis econômicos. (Carr, 1999; Raisz e Aubin, 2000; Dubé, 2000; Tebas *et al.*, 2000; Hoffman *et al.*, 2001; Allison *et al.*, 2003; Viganò e Mora, 2004; Sweet, 2005).

Procurando um prolongamento da sobrevivência, na era pré HAART, a principal preocupação assistencial estava voltada para a sobrevivência dos indivíduos; já na da HAART – Terapia Antirretroviral Altamente Potente - à medida do passar do tempo, a qualidade de vida dos indivíduos avança também, procurando reduzir os riscos a serem evitados ou contornados. (Raisz e Aubin, 2000; Sekhar R *et al.*, 2004; Viganò e Mora, 2004; Castelo *et al.*, 2007).

As observações feitas a partir deste estudo levaram à demonstração de que uma reduzida densidade óssea mineral esquelética pode alterar a morfologia mandibular, seguindo a mesma linha de consideração da literatura existente e levando à idéia de que alterações morfológicas podem corroborar com a osteoporose mandibular. (Sweet, 2005; Silva-Santos *et al.*, 2008). As imagens radiográficas de pacientes de idade mais avançada permitem uma análise que

confronta essa teoria. Porém, a influência da idade especificamente na espessura da cortical óssea mandibular não foram antes relatadas (Calza *et al.*, 2001; Brown *et al.*, 2004; Borjaille *et al.*, 2006).

Nossa amostra contava com indivíduos de ambos os gêneros, numa faixa de idade entre os 20 e 70 anos de idade pelas regras pré-determinadas para a pesquisa, e os prontuários disponíveis forneceram uma população de idade mínima de 23 anos e máxima de 60 anos, com prevalência daqueles de idade mais avançada como demonstrado nas tabelas anteriores. Deve ser levada em conta a dificuldade de reunir uma amostra de indivíduos que sejam tratados com a terapia HAART, que estejam sob acompanhamento médico e odontológico, e que tenham radiografias panorâmicas de boa qualidade e processadas a partir de uma mesma técnica, aparelhagem e produtos de revelação. Aquelas radiografias apresentando grandes distorções, as que não mostram as estruturas em sua totalidade, aquelas com manchas ou oxidações, não puderam ser levadas em conta para efeito de análise e mensuração.

A musculatura humana geralmente aumenta durante o crescimento em adultos jovens, e então lentamente declina, deixando remanescentes de cerca de metade da musculatura de um jovem em indivíduos sexagenários e acima. Em princípio, indivíduos saudáveis devem ter uma musculatura forte associada com correspondentes ossos fortes, e músculos fracos são geralmente associados com correspondentes osteopenias e ossos fracos. (Sweet, 2005; Castelo *et al.*, 2007). Tais considerações devem também ser observadas na análise das estruturas visíveis em radiografias panorâmicas, e indivíduos em condições extremas, como os edêntulos, devem ser deixados fora do estudo, por fatores como estrutura óssea deficiente com migração dos pontos de mensuração, como ocorre com o forame mental. As radiografias panorâmicas apresentam porém, um grande contingente de pacientes com áreas edêntulas, já que seria extremamente difícil recrutar pacientes em número adequado, totalmente dentados, com esta dispersão de idade e em ambos os grupos de estudo. A literatura descreve que em estados edêntulos, a perda de dentes e as forças da mastigação geralmente causam osteopenias da tábua alveolar, mandíbula, e ossos pterigóideo, zigomático e maxilar, levando-nos a um postulados básico da anatomia humana que afirma que entre músculos e ossos

não pode haver mudanças em um, sem que haja mudanças no outro (Wang *et al.*, 2004; Silva-Santos *et al.*, 2009).

Através destas considerações podemos inferir que alterações morfológicas das estruturas ósseas podem ter relação com indivíduos no estado de osteoporose, e que essa condição pode ser extrapolada pela reabsorção óssea ou mesmo uma condição deteriorante das matrizes ósseas, levando à osteonecrose de certas áreas. Fraturas vertebrais são largamente estudadas em radiografias na identificação de alterações da morfologia vertebral. A mandíbula, por sua vez, passa por alterações morfológicas relacionadas à diminuição de massa óssea (White e Pharoah, 2007). Assim, ao estudo da morfologia mandibular de cada indivíduo pode ser uma técnica eficaz na identificação de pacientes com risco da possível presença de alterações ósseas como a reabsorção cortical e trabecular (Dutra *et al.*, 2006). Porém, a reabsorção óssea, apesar de ter sido a última alteração a ser identificada no meio científico, continua sendo o ponto de maior preocupação, pela perda de elementos ósseos que produz, com efeitos em todas as estruturas ósseas corpóreas. (Rubin *et al.*, 2000; Raisz e Aubin, 2000; Jayaweera *et al.*, 2003; Wang *et al.*, 2004; Qaqish e Sims, 2004; Russell *et al.*, 2006).

Nas mensurações do ângulo goníaco não houve diferença entre os grupos HIV+ e HIV-, mesmo comparando-se indivíduos do mesmo gênero, já que devemos levar em conta o fato de que mulheres em idade acima dos quarenta anos estão mais predispostas à osteoporose, por condições fisiológicas de perda de elementos ósseos constituintes pela diminuição, também fisiológica, de determinados hormônios femininos (Taguchi *et al.*, 2008).

A faixa de diferença percentual e estatística demonstrada não permite fazer inferências, pois os resultados não apresentam discrepância mínima para tal. Nossos resultados demonstram que o ângulo goníaco não sofre alteração pela massa óssea nos dois grupos estudados (HIV+ e HIV-).

Acerca dos graus de reabsorção entre o grupo sorologicamente negativo para o HIV e o grupo HIV+, o Teste Paramétrico de Mann-Whitney, utilizando-se de nível de erro de 5%, considerando uma população de 120 indivíduos, sendo 60 sorologicamente negativos para o vírus HIV e 60 sorologicamente positivos para o

vírus HIV. Esses dois grandes grupos passaram por medições dos três pontos considerados, medições feitas do lado direito e esquerdo da mandíbula, perfazendo um total de 720 medições, portanto, 360 para cada grupo. O teste paramétrico encontrou, então, uma discrepância entre os dois grupos, demonstradas nas medições por pontos, que certifica a hipótese de que os dois grupos possuem graus de reabsorção diferentes, sendo mais acentuado no grupo HIV+, respaldando a proposição deste trabalho, acerca de tal diferença.

Baseado nos métodos empregados e análise estatística realizada a partir dos resultados obtidos podemos verificar com relação às medidas dos pontos cefalométricos:

a. infere-se que há correlação negativa e não significativa entre as medidas do ângulo goníaco para os grupos HIV+ (127,6) e o grupo HIV- (128,5) com discrepância para as medidas do lado direito (1,7) e esquerdo (0,2).

b. Infere-se -se que há correlação positiva e significativa entre as medidas da profundidade goníaca para os grupos HIV+ (1,41) e HIV- (1,38) com discrepância entre as medidas para o lado direito (0,09) e esquerdo (0,02).

c. infere-se que há correlação positiva e significativa entre as medidas do índice goníaco para os grupos HIV+ (1,52) e HIV- (1,47) com discrepância entre as medidas para o lado direito (0,01) e esquerdo (0,08).

d. apenas a profundidade antegoníaca apresenta discrepância de percentual entre as medições com confiabilidade por estarem no mesmo nível de grandeza (acima de 1): lado direito 7,31 e lado esquerdo 1,32, sendo esta então a medida que pode representar um grau de reabsorção no grupo HIV+.

Manifestações bucais são relatadas desde o início da epidemia da aids e atualmente frente às conquistas evolutivas da HAART, a prevalência dessas manifestações diminuíram, mas ainda essas manifestações continuam sendo referências importantes no diagnóstico e indicadores da própria doença ou ainda como evidenciador da falência terapêutica administrada. (Rubin *et al.*, 2000;

Weinstock, 2004). Com relação às diferentes patologias bucais e gerais apresentadas pelos dois grupos estudados, a análise dos dados não apresenta correlação entre si, determinando que sejam ocorrências individuais sem relação com o tratamento com HAART em questão e, portanto, sem relação com possíveis graus de reabsorção óssea.

Aportado na literatura, evidências existem comprovadamente em relação à utilização do cigarro, sendo esse um modificador importante descrito como co-fator na reabsorção óssea (Brandão *et al.*, 2006). Nossa pesquisa detectou em relação aos hábitos do uso do fumo e consumo de álcool pelos indivíduos estudados em ambos os grupos HIV+ e HIV-, que ambos os grupos apresentaram dados coincidentes, o que não afeta a análise dos dados, porém tais resultados não apresentam nenhuma correlação entre os grupos e não apresenta relação com o tratamento de indivíduos HIV+ com HAART.

No tocante à cor de pele, apenas dois grupos foram identificados, quais sejam leucoderma e melanoderma. A quantidade de dados não são expressivas para que seja feita alguma correlação entre os dois grupos. A distribuição dos dados entre os dois grupos foi considerada normal.

O osso cortical apresentou diminuição da espessura na região antegoníaca e região do forame mental, com diminuição significativa em indivíduos HIV+ tratados com HAART, principalmente na região da profundidade antegoníaca, indo de acordo com estudos publicados e referendados na revisão bibliográfica deste estudo (White, 2002; Qaqish e Sims, 2004; Celenk e Celenk , 2008) . A região do forame mental é largamente estudada e sua importância evidencia-se pelo número de pesquisas que se utilizam deste parâmetro. O fator idade não parece ter influência no grau de reabsorção dos indivíduos tratados com HAART no grupo HIV+, sendo que a aplicação da Terapia Antirretroviral Altamente Potente parece ser o fator determinante de um maior grau de reabsorção óssea, principalmente cortical, nestes pacientes.

O grupo de indivíduos HIV+ e tratados com a terapia HAART apresentaram uma contagem de células CD4 variando em 35% para o grupo 0-200 células/mm³, 43% para o grupo 200-499 células/mm³ e 22% para o grupo de 500-> células/mm³. Os percentuais dividem-se em valores próximos para os dois primeiros grupos, e cerca de 20% para o terceiro grupo, valores já esperados de acordo com a experiência clínica observada pelos centros de tratamento de indivíduos HIV+. Tais valores expressos para divisão de cada grupo são de cunho científico, algo que auxilia na pesquisa e classificação dos indivíduos quanto ao nível de células dos linfócitos T-CD4 circulantes no sangue. O grupo de indivíduos com CD mais baixo são os mais imunossuprimidos, passíveis portanto de maiores alterações e complicações, e possivelmente até na estrutura óssea.(UNAids, 2007; Cunha, 2009)

Ressaltamos a validade da relação dos resultados observados no estabelecimento do diagnóstico, planejamento, tratamento, e análise de resultados clínicos obtidos em indivíduos de ambos os gêneros, e correlação com a anatomia radiográfica da mandíbula através de radiografias panorâmicas. Indivíduos do grupo HIV+ sob tratamento com a Terapia Antirretroviral Altamente Potente (HAART) apresentam uma região da profundidade antegoníaca mais profunda que indivíduos do grupo com sorologia negativa para o vírus HIV. Ainda, observou-se a influência da terapia antirretroviral na espessura da cortical inferior da mandíbula na região do forame mental no mesmo grupo de indivíduos HIV+.

Este estudo demonstrou a validade de medições em radiografias panorâmicas da espessura da cortical da mandíbula, especialmente em regiões como a do forame mental e profundidade antegoníaca. A utilização de um único aparelho, mesma marca e dimensão de filme, mesma marca e especificação de produtos de revelação, mesma calibração do aparelho e mesmo operador, possibilitaram uma compensação do fator de ampliação no intuito de manter medidas absolutas, corroborando os estudos de Ledgerton *et al.*, 1999; Dutra *et al.*, 2005; Taguchi *et al.*, 2007. A radiografia panorâmica é a representação bidimensional de um objeto tridimensional. Portanto, as medições verticais devem ser feitas em áreas anatômicas que tenham orientação vertical sempre que possível. Particularmente a região do índice mentoniano é a que apresenta melhores condições de mensuração e acurácia pela orientação vertical sem inclinações. Os parâmetros odontológicos mais utilizados na

avaliação de pacientes com risco de osteoporose e possível reabsorção da basilar da mandíbula incluem a espessura e integridade dessa mesma basilar inferior. Os índices radiomorfométricos utilizados neste estudo também seguiram aqueles mais utilizados nos estudos recentes, quais sejam o Ângulo Goníaco (AG), a Profundidade Antegoníaca (PA) e o Índice Mental (IM). (Ledgerton *et al.*, 1999; Dervis, 2005; Karayianni *et al.*, 2007).

O trabalho de mensuração (Reggiori e Giovani, 2009) desenvolvido com o objetivo de comparar a diferença de reabsorção óssea entre grupos de pacientes não infectados pelo vírus HIV e de pacientes HIV+ submetidos à terapia antirretroviral altamente potente (HAART), identificou a presença de alterações ósseas na mandíbula desses pacientes, utilizando também os indicadores: avaliação da espessura e a integridade da cortical inferior da mandíbula. O estudo utilizou-se de medições em radiografias panorâmicas, com a diferença de que as mensurações foram feitas manualmente em papel vegetal, concluindo a partir dos resultados que há sustentabilidade da correlação entre o grau de reabsorção óssea e o tratamento com HAART em pacientes HIV+.

Os resultados da análise de imagens radiográficas obtidas nas imagens panorâmicas são promissores no reconhecimento de indivíduos com alterações ósseas, principalmente na alteração e/ou diminuição da cortical da mandíbula. Porém esse diagnóstico não pode ser feito somente a partir das radiografias panorâmicas, pela falta de sensibilidade e especificidade da técnica. O grau de reabsorção, obtido através das medições, é porém, bastante evidente e com acurácia aceitável para discussão hoje no meio científico e, particularmente neste trabalho, mostrou haver maior reabsorção óssea no grupo de indivíduos em tratamento com a Terapia Antirretroviral Altamente Potente (HAART).

7 – CONCLUSÃO

A radiografia panorâmica demonstrou ser um método eficiente para realização das mensurações efetuadas a partir de dois programas computadorizados para medições e melhora de imagens (Photoshop e AutoCAD), sendo a compensação de distorções aceitável pelo meio científico. Os cuidados para obtenção das radiografias foram preponderantes na obtenção de dados com acurácia.

Concluiu-se que a cortical inferior da mandíbula é um sítio de reconhecimento de perda óssea em seus vários estágios e em diversos indivíduos, permitindo mensurações acuradas em radiografias panorâmicas, com representação real da espessura da cortical óssea. Ficou evidenciada a presença de reabsorção óssea mais acentuada na região da cortical mandibular nos indivíduos infectados pelo vírus HIV, em diversos estágios de aids, em tratamento com a Terapia Antirretroviral Altamente Potente (HAART) do que em indivíduos sorologicamente negativos ao vírus passíveis de reabsorção fisiológica.

Apesar de não haver graus de discrepância entre as mensurações do ângulo goníaco e do índice mental suficientes para a inferência de uma real diferença de reabsorção óssea entre os dois grupos considerados, e apenas as mensurações da profundidade goníaca permitir tal inferência em acordo com a literatura científica existente, todas as medições apresentaram certo grau de discrepância nos dois grupos considerados, sugerindo existir a probabilidade de uma real diferença de reabsorção óssea entre pacientes sorologicamente negativos para o HIV e aqueles infectados pelo vírus e sob tratamento com a Terapia Antirretroviral Altamente Potente (HAART).

Referências

1. Aids em números. Portal de serviços de saúde do governo federal. Ministério da Saúde. 2008. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/data/Pages/LUMIS63943F78PTBRIE.htm>. Acesso em 18/05/2009.
2. Aids Epidemic Update. UNAIDS – United Nations Programme on HIV/Aids. World Health Organization. 2007; 7(27):p.1-60.
3. Aids Epidemic Update. UNAIDS – United Nations Programme on HIV/Aids. World Health Organization. 2008; 8(27):p.1-36.
4. Alkurt M, Ankara I. Assessment of repeatability and reproducibility of mental and panoramic mandibular indices on digital panoramic images. *International Dental Journal*. 2007; 57:p.433-38.
5. Allardice G, McMenamin J, Parpia T, Gibbs J, McSharry C, Whitelaw J. The recent impact of antirretroviral combination therapy on CD4 counts, Aids and death in HIV-infected persons: routine HIV surveillance in Scotland. *International Journal of STD & Aids* 1998; 9:p.561-66.
6. Allison G, Bostrom M, Glesby M: Osteonecrosis in HIV disease: epidemiology, etiologies, and clinical management. *Aids*. 2003; 17: p.1-9.
7. Arifin AZ, AsanoA, Taguchi A, Nakamoto T, Ohtsuka M, Tsuda M. Computer-aided system for measuring the mandibular cortical width on dental panoramic radiographs in identifying postmenopausal women with low bone mineral density. *Osteoporosis Int* 2006; 17(5):p.753-59.
8. Aukrust P, Haug C, Ueland T, Lien E, Muller F, Espevik T, Bollerslev J, Froland S. Decreased bone formative and enhanced resorptive markers in human immunodeficiency virus infection: indication of normalization of the bone-remodeling

process during highly active antiretroviral therapy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999; 84(1):p.145-150.

9. Bandeira F, Freese E. Inter-relação biologia óssea e biologia vascular. Sociedade Brasileira de Endocrinologia. Rio de Janeiro, 2008. Disponível em: <http://www.endocrino.org.br/conteudo/artigos>. Acesso em 12/05/2009.

10. Benhamou Y, Di Martino V, Bochet M. Factors affecting liver fibrosis in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients: impact of proteaseinhibitor therapy. *Hepatology*. 2001; 34(2):p.283-87.

11. Bianco A, Marone M, Lewin S. Organização estrutural e remodelação óssea. Métodos de Investigação Diagnóstica da Massa Óssea. São Paulo: Unidade de Densitometria Óssea da Universidade de São Paulo: 1996;p.1-9.

12. Bianco A. Regulação endócrina da homeostase do cálcio. *Fisiologia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991;p.1525-53.

13. Boletim Epidemiológico de Aids HIV/DST e Hepatites B e C do Município de São Paulo, ano XII, nº 11, maio 2008. Disponível em: www.prefeitura.sp.gov.br/dst aids. Acesso em 21/04/2009.

14. Borjaille B, Brandão L, Hasegawa T, Rosa R, Antonio S, Chahade W. Osteonecrose e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida. *Revista Brasileira de Reumatologia* 2006;46(1):p.36-44.

15. Brasil, Ministério da Saúde. Programa Nacional de doenças Sexualmente transmissíveis e Aids. Critérios de definição de Casos de aids em adultos e crianças, para fins de Vigilância epidemiológica. Brasília, 2004. <http://www.aids.gov.br/final/biblioteca/criterios/criterios.pdf>. Acesso em 14/06/2009.

16. Brown T, Cole S , Li X, Kingsley L , Palella F , Riddler S, Visscher B , Margolick J , Dobs A. Prevalence and Incidence of Pre-diabetes and Diabetes in the

Multicenter Aids Cohort Study. Conference on Retroviruses Opportunistic Infections. 2004; Abstract No. 73 2004.

17. Calza L, Manfredi R, Mastroianni A, Chiodo F. Osteonecrosis and Highly Active Antirretroviral Therapy During HIV Infection: Report of a Series and Literature Review. *Aids Patient Care*. 2001; 15(7):p.385-89.

18. Carr A, Lipodystrophy. *LANCET*; 1999.:p.2093-99.

19. Carr A, Cooper D. Adverse effects of antirretroviral therapy. *Lancet*; 2000.p.1423-30.

20. Carr A, Samaras K, Burton S, Law M, Fruend J, Chisholm D, Cooper D. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiveing HIV protease inhibitors. 1998; 12:p.F51-F58.

21. Castelo Filho A, Rosenthal C, Mendonça J, Nogueira R. Alterações Metabólicas e Vasculares no HIV/Aids. Sociedade Brasileira de Infectologia. São Paulo. 2007; p.1-46.

22. Celenk C, Celenk P. Relationship of mandibular and cervical vertebral bone density using computed tomography. *Dentomaxillofacial Radiology*. 2008; 37: p.47-51.

23. Chetty R: Vasculitides associated with HIV infection. *J Clin Pathol*. 2001; 54: p.275-78.

24. Chilvarquer L W. Modificações lineares e angulares da mandíbula e da fossa articular em função da idade avaliadas em radiografias ortopantomográficas de pacientes da Guatemala [Dissertação de mestrado]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 1989.

25. Cunha A. HIV Infection. In: *Antibiotic Essentials*. 8th Ed. Massachussets: Physician's Press, 2009; p.273.

26. Delaney M. History of HAART – The true story of how effective multi-drug therapy was developed for treatment of HIV disease. *Retrovirology*. 2006; 3(1): p.S6.
27. Department of Health and Human Services. Guidelines for the use of antirretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents. Panel on Antirretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. 2008.p.1-139.
28. Dervis E. Oral implications of osteoporosis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*. 2005; 100(3):p.349-56.
29. Devlin H, Allen PD, Graham J, Jacobs R, Karayianni K, Lindh C. Automated osteoporosis risk assessment by dentists: a new pathway to diagnosis. *Bone* 2007; 40(4):p.835-42.
30. Devlin H, Horner K. Diagnosis of osteoporosis in oral health care. *Journal of Oral Rehabilitation* 2008;35(2):p.152-57.
31. Domb B, Tyler W, Ellis S, McCarthy E. Radiographic evaluation of pathological bone lesions: current spectrum of disease and approach to diagnosis. *The Journal of Bone and Joint Surgery*. 2004; 86:p.84-90.
32. Dubé, M. Disorders of glucose metabolism in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clinical Infectious Diseases*. December 2000; 31(6):p.1467-75.
33. Ducy P, Karsenty G. The family of bone morphogenetic proteins. *Kidney International* 2000;57(6):p.2207-14.
34. Dutra V, Devlin H, Susin C, Yang J, Horner K, Fernandes A. Mandibular morphological changes in low bone mass edentulous females: evaluation of panoramic radiographs. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*. 2006; 102(5):p.663-68.

35. Dutra V, Yang J, Devlin H, Susin C. Radiomorphometric indices and their relation to gender, age and dental status. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontics* 2005;99(4):p.479-84.
36. Dutra V. Validação do Índice Mental e influência da baixa massa óssea na morfologia mandibular: avaliação por meio de radiografias panorâmicas [Dissertação de doutorado]. São Paulo:Universidade Federal de São Paulo; 2008.
37. Freitas A, Rosa JE, Souza IF. *Radiologia Odontológica*. 5ª ed. São Paulo: Artes Médicas, 2000.p.201-5.
38. Friedland G. Meeting Report from the XV International Aids Conference – Metabolic Complications. *Aids Clinical Care* 2004; 16(9):p.73-5.
39. Frost H. Absorptiometry and osteoporosis: problems. *Journal of Bone Mineral Metabolism*. 2003; 21:p.255-60.
40. Hartmann M, Witte S, Brust J, Schuster D, Mosthaf F, Procaccianti M, Rump J, Klinger H, Petzoldt D. Comparison of efavirenz and nevirapine in HIV-infected patients (NEEF Cohort). *International Journal of STD and Aids*. 2005; 16:p.404-9.
41. Hasse B, Ledergerber B, Egger M, Flepp M, Bachmann S, Bernasconi E, Egger M, Guyot S, Hirschel B, Weber R, Gunthard H. Antiretroviral treatment and Osteonecrosis in patients of the Swiss HIV cohort study: a nested case-control study. *Aids Research and Human Retroviruses* 2004; 20(9):p.909-15.
42. Haugh J. Bone Metabolism and HIV Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 93:p.3832.
43. Hildebolt CF. Osteoporosis and oral bone loss. *Dentomaxillofacial Radiology* 1997;26(1):p.3-15.
44. Hobson S. 1959 and all that: immunodeficiency viruses. *Nature*. 1998; 391: p.532-33.

45. Hoffman M, Monroe D, Roubey R: Links between the immune and coagulation systems: how do "antiphospholipid antibodies" causes thrombosis. *Immunol Res.* 2001; 22:p.191-7.
46. Ibrahim K. Uso de antirretrovirais em pacientes co-infectados HIV-HCV. *Jornal Brasileiro de Aids* 2006; 7(4):p.169-224.
47. Iwaki LCV, Iwaki L. Exames radiográficos utilizados em Implantodontia. Parte I: influência do posicionamento da cabeça do paciente em mensurações verticais mandibulares em radiografias panorâmicas. *Revista da ABRO* 2005; 6(1):p.50-7.
48. Jayaweera D, Scerpella E, Robinson M, Rode R, Campo R, Rodriguez A, Asthana D, Tanner T, Kolber M. The safety and efficacy of indinavir and ritonavir in HIV-1 infected individuals from na inner-city minority population: a pilot study. *International Journal of STD & Aids* 2003; 14:p.732-36.
49. Jeffcoat M, Geurs N, Lewis C. Osteoporosis and periodontal bone loss. *Clin Calcium* 2003; 13(5):p.577-81.
50. Karayianni K, Horner K, Mitsea A, Berkas L, Mastoris M, Jacobs R, Lindh C, van der Stelt P, Harrison E, Adams J, Pavitt S, Devlin H. Accuracy in osteoporosis diagnosis of a combination of mandibular cortical width measurement on dental panoramic radiographs and a clinical risk index (OSIRIS): The Osteodent Project. *Bone.* 2007; 40:p.223-29.
51. Keruly J, Chaisson R, Moore R. Increasing Incidence of Avascular Necrosis of the Hip in HIV-Infected Patients. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome* 2001;28(1):p.101-102.
52. Lacerda H, Kitner D. Mortality of the elderly is still exceedingly high at diagnosis of Aids despite favourable outcomes after highly active antiretroviral therapy in Recife, Brazil. *International Journal of STD & Aids* 2008; 19:p.450-54.

53. Ledgerton D, Horner K, Devlin H, Worthington H. Radiomorphometric indices of the mandible in a British female population. *Dentomaxillofacial Radiology* 1999;28(3):p.173-181.
54. Lima A. *Perguntas e Respostas Hiv / Aids*. 1ª Ed. São Paulo: Atheneu, 1996. p.351.
55. Loiseau S, Delaunay C, Poupon S. Osteopenia in patients infected by the HIV - A case control study. *Joint Bone Spine* 2002;69:p.482-85.
56. Mehta, S. The effect of HAART and HCV infection on the development of hyperglycemia among HIV-infected persons. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2003; 33(5):p.577-84.
57. Mohan S, Baylink D. Bone growth factors. *Clinical Orthopaedics* 1991; 263:p.30-48.
58. Montessori V, Press N, Harris M. Adverse effects of antiretroviral therapy for HIV infection. *Canadian Medical Association Journal*. 2004; 170(2):p.229-38.
59. Moschen A, Kaser A, Enrich B, Ludwiczek O, Gabriel M, Obrist P, Wolf A, Tilg H. *Gut* 2005;p.479-87.
60. Mulligan, K. Hyperlipidemia and insulin resistance are induced by protease inhibitors independent of changes in body composition in patients with HIV infection. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2000; 23(1):p.35-43.
61. Murata H. The mechanism of insulin resistance caused by HIV protease inhibitor therapy. *Journal of Biological Chemistry*. 2000; 275(27):p.20251-254.
62. NIH (National Institutes of Health - USA). Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. *NIH Consensus Statement*. 2000;17(1):p.1-45.

63. Noor, M. Metabolic effects of indinavir in healthy HIV-seronegative men. *Aids*. 2001; 15(7):p.11-8.
64. Oliveira Filho, K. A descoberta dos raios X. Disponível em: <http://www.if.ufrgs.br/tex/fis142/fismod/mod06/m_s01.html>. Acessado em 19 de maio de 2009.
65. Otis L, Hong J, Tuncay O. Bone structure effect on root resorption. *Orthodontics Craniofacial Resume*. 2004; 7:p.165-77.
66. Panel on Antirretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antirretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services 2008; 1-139. Disponível em: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Acesso em 25/08/2009.
67. Piliero P. Early factors in successful anti-HIV treatment. *Journal of the International Association of Physicians in Aids Care*. 2003; 2(1):p.10-20.
68. Qaqish R, Sims K. Bone disorders associated with HIV: pathogenesis and management. *Pharmacotherapy*. 2004; 24(10):p.1-8.
69. Raisz L, Aubin J. Bone metabolism and HIV disease meeting report. Forum for collaborative HIV research. 2000;p.2-41.
70. Reggiori M, Giovani E. Study of HIV patients using the highly active antiretroviral therapy (HAART) and possible bone alterations in the mandible complex. Abstracts from the 26th International Congress of Chemotherapy and Infection. June, 2009, Toronto - Canada. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2009; 34(2):p.S68.
71. Report on the Global Aids epidemic. UNAIDS, 2004. Bangkok, Thailand 2004. Disponível em: <<http://www.unaids.org> (Acesso 19/05/2009)>.

72. Rolland M, Carlson L, Stock P. Drug-resistant HIV. *Aids Clinical Care*. 2002; 14(7):p.59-66.
73. Rubin L, Patel M, Cole D. Genetic Determinants of Bone Mass Acquisition and Risk for Osteoporosis. *Drug Development Research*. 2000;49:p.216-26.
74. Saint-Marc T, Touraine J. Effects of metformin on insulin resistance and central adiposity in patients receiving effective protease inhibitor therapy. *Aids*. 1999; 13(8):p.1000-1002.
75. Saravejo S, Damas K. História da Radiologia no Brasil. In: *Bases da Radiologia Convencional*. 2ª ed. São Caetano do Sul – SP: Yendis, 2007.p.4.
76. Schambelan, M. Management of metabolic complications associated with antiretroviral therapy for HIV-1 infection: recommendations of an International Aids Society-USA panel. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2002; 31(3):p.257-75.
77. Chamberlan M, Benson C, Carr A, Currier J, Dubé M, Gerber J, Grinspoon S, Grunfeld C, Kotler D, Mulligan K, Powderly W, Saag M. Management of metabolic complications associated with antiretroviral therapy for HIV-1 infection: recommendations of an international Aids society – USA panel. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*. 2002; 31:p.257-75.
78. Scribner A, Troia C, Paolo C, Bruce A, Marcantonio D, Hamid F, Keiser P, Levi M, Allen B, Murphy K, Joanes R, Skiest D. Osteonecrosis in HIV: A Case-Control Study. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*. 2000;25(1):p.19-25.
79. Sekhar R, Jahoor F, Pownall H, Ballantyne C, Balasubramanyam A. Cardiovascular Implications of HIV associated Dyslipidemic Lipodystrophy. *Current Atherosclerosis Reports*. 2004; 6:p.173–79.

80. Seminari E, Castagna A, Soldarini A, Galli L, Fusetti G, Dorigatti F, Hasson H, Danise A, Guffanti M, Lazzarin A and Rubinacci A. Osteoprotegerin and bone turnover markers in heavily pretreated HIV-infected patients. *HIV Medicine* 2005;4:p.1-5.
81. Sidat M, Fairley C, Grieson J. Experiences and perceptions of patients with 100% adherence to highly active antiretroviral therapy: a qualitative study. *Aids Patient Care*. 2007; 21(7):p.509-20.
82. Silva-Santos A, Matos M, Galvão-Castro B. Reabsorção no metabolismo ósseo de pacientes HIV-positivos. *Acta Ortopédica Brasileira*. 2008; 17(2):p.50-52.
83. Sutinen J. Rosiglitazone in the treatment of HAART-associated lipodystrophy: randomized double-blind placebo-controlled study. *Antiviral Therapy*. 2003; 8(3):p.199-207.
84. Sweet D. Metabolic complications of antirretroviral therapy. *International Aids Society – USA – Topics in HIV Medicine*. 2005; 13(2):p.70-74.
85. Taguchi A, Asano A, Ohtsuka M, Nakamoto T, Suei Y, Tsuda M, Kudo Y, Inagaki K, Noguchi T, Tanimoto K, Jacobs R, Klemetti E, White SC, Horner K. Observer performance in diagnosing osteoporosis by dental panoramic radiographs: results from the osteoporosis screening project in dentistry. *Bone*. 2008; 43:p.209-13.
86. Taguchi A, Ohtsuka M, Nakamoto T, Naito K, Tsuda M, Kudo Y, Motoyama E, Suei Y, Tanimoto K. Identification of post-menopausal women at risk by trained general dental practitioners using panoramic radiographs. *Dentomaxillofacial Radiology*. 2007; 36:p.149-54.
87. Taguchi A, Tanimoto K, Suei Y, Otani K, Wada T. Oral signs as indicators of possible osteoporosis in elderly women. *Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontics*. 1995; 80(5):p.612-16.

88. Talaeipour A, Shirazi M, Kheirandish Y, Delrobaie A, Jafari F, Dehpour A. Densitometric evaluation of skull and jaw bones after administration of thyroid hormones in rats. *Dentomaxillofacial Radiology*. 2005; 34:p.332-36.
89. Tebas P, Powderly W, Claxton S, Marin D, Tantisiriwat W, Teitelbaum S, Yarasheski K. Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent antirretroviral therapy. *Aids*. 2000; 14(4):p.63-67.
90. Teitelbaum S. Osteoclasts: What Do They Do and How Do They Do It? *American Journal of Pathology*. 2007; 170:p.427-35.
91. Teitelbaum S. Effect of HIV protease inhibitors on osteoblast and osteoclast differentiation and function. *Bone Metabolism and HIV Disease*. 2000:p.42-62.
92. Tenofovir vs D4T 48 week study results in treatment naïve: cholesterol, triglycerides. Conference Reports for NATAP. Barcelona, Spain: July 7-12, 2002. Disponível em: <http://www.natap.org/2002/barcelona/ndxbarcelona.htm>. Acessado em 04/08/2009.
93. Terapia antirretroviral e alterações metabólicas. *Boletim de Atualização da Sociedade Brasileira de Infectologia*. 2005; 1(1):p.1-8.
94. The 17th International Aids Conference 2008,. Conference Coverage. Mexico City, Mexico, August 3-8, 2008.
95. The Aidsmeds and POZ drug chart. *Aidsmeds*. Disponível em: <http://www.aidsmeds.com/archive>. Acesso em 22/07/2009.
96. Tyrovolas J, Spyropoulos M, Makou M, Perrea D. Root resorption and the OPG/RANKL/RANK system: a mini review. *Journal of Oral Science*. 2008; 50: p.367-76.
97. U.S. Centers for Disease Control. Directory of Aids-related databases and bulletin boards. *National Aids Information Clearinghouse*. 1989:p.1-79.

98. Valente A, Reis A, Machado D, Succi R, Chacra A. HIV lipodystrophy syndrome, *Arq Bras Endocrinol Metab* v.49 n.6 São Paulo dez. 2005.
99. Vestergaard P. Adverse effects of drugs on bone and calcium metabolism/physiology. *Clinic Rev Bone Mineral Metabolism*. 2008; 6:p.1-16.
100. Vigano A, Mora S. Bone and HIV. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2004; 3(3):p.199-208.
101. Vlasidis K, Skouteris C, Velegrakis G, Fragouli I, Neratzoulakis J, Damilakis J, Koumantakis E. Mandibular radiomorphometric measurements as indicators of possible osteoporosis in postmenopausal women. *Maturitas*. 2007; 58:p.226-35.
102. Wang M, Wei S, Faccio R, Takeshita S, Tebas P, Powderly W, Teitelbaum S, Ross F. The HIV protease inhibitor ritonavir blocks osteoclastogenesis and function by impairing RANKL-induced signaling. *The Journal of Clinical Investigation*. 2004; 114(2):p.206-13.
103. Weinstock H. The epidemiology of antiretroviral drug resistance among drug-naïve HIV-1 infected persons in 10 US cities. *Journal of Infectious Diseases*. 2004; 189:p.2174-80.
104. White SC, Pharoah MJ. Radiografia Panorâmica. In: *Radiologia Oral*. 5ª ed. São Paulo: Elsevier, 2007. P. 193-195. White SC. Oral radiographic predictors of osteoporosis. *Dentomaxillofacial Radiology*. 2002;31(2):p.84-92.
105. Xie Q, Soikkonen K, Wolf J, Mattila K, Gong M, Ainamo A. Effect of head positioning in panoramic radiography on vertical measurements: an in vitro study. *Dentomaxillofacial Radiology*. 1996; 25(2):p.61-66.
106. Yeo D, Freer TJ, Brockhurst PJ. Distortions in panoramic radiographs. *Austrian Orthodontics Journal*. 2002; 18(2):p.92-98.

107. Zarychanski R, Elphee E, Walton P, Jonhstonn J. Osteonecrosis of the Jaw with Pamidronate Therapy. *American Journal of Hematology*. 2006;81:p.73-75.

Anexos**Anexo A – Aprovação pelo Comitê de Ética**

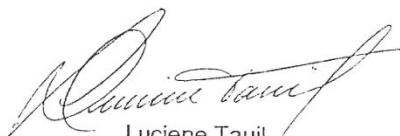
UNIP**UNIVERSIDADE PAULISTA**

Reitoria de Pós-graduação e Pesquisa

CERTIFICADO

CERTIFICAMOS, que o protocolo nº 492/08 CEP/ICS/UNIP, sobre o projeto de pesquisa intitulado "Diagnóstico das possíveis alterações na estrutura óssea da mandíbula em pacientes vivendo com o HIV, administrando a terapia antiretroviral altamente potente (HAART)", sob a responsabilidade, ÉLCIO MAGDALENA GIOVANI e MAURÍCIO GAMARRA REGGIORI, está de acordo com os Princípios Éticos, seguindo diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos, conforme a Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e foi aprovado por este Comitê de Ética em Pesquisa.

Universidade Paulista, em São Paulo-SP, aos 12 dias do mês de março de 2009.



Luciene Tauil
Comitê de Ética
em Pesquisa da UNIP



Campus: INDIANÓPOLIS
Rua: Doutor Bacelar, 1212 – Vila Clementino – São Paulo – SP – CEP: 04026-000
Fone: (11) 5586-4091 – Fax: (11) 5586-4073
E-mail: cep@unip.br – <http://www.unip.br>

Anexo B – Termo de Autorização para Não Utilização do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



Comitê de Ética em Pesquisa - CEP

UNIVERSIDADE PAULISTA – UNIP
Campus Indianópolis

Rua Dr. Bacelar, 1212 – 4º andar – Vila Clementino
CEP: 04026-002 – F. (11) 5586-4091
E-mail: cep@unip.br

TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA NÃO UTILIZAÇÃO DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Exmo Sr. Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Paulista (UNIP): Prof. Dr. José Barbosa

Referente ao projeto de pesquisa de Mestrado (Trabalho de Conclusão de Curso/ Iniciação Científica/ Especialização/ Mestrado/ Doutorado) do(s) participante(s) Maurício Gamarra Reggiori (Graduação/ Especialização/ Mestrado/ Doutorado), o qual pertence ao curso em Mestrado em Odontologia da Universidade Paulista (nome da instituição) intitulado Diagnóstico das Possíveis Alterações na Estrutura Óssea da Mandíbula em Pacientes Vivendo com o HIV, Administrando a Terapia Antiretroviral Altamente Potente (HAART).

Pesquisadores(as): Prof. Dr. Elcio Magdalena Giovani *orientador(a)*
Maurício Gamarra Reggiori *participante(s)*

Esclarecemos que a coleta dos dados da pesquisa citada será realizada com utilização de prontuários clínicos. Sendo inviável a localização de cada um dos sujeitos que fazem parte da amostra da investigação. Desta forma, solicitamos concordância expressa do Coordenador deste Comitê para a não utilização do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

São Paulo, 17 de deze de 2008.

(local, data)

Este termo só terá validade com o de acordo do orientador e dos alunos envolvidos deste projeto de pesquisa.



Comitê de Ética em Pesquisa - CEP

UNIVERSIDADE PAULISTA - UNIP
Campus Indianópolis

Rua Dr. Bacelar, 1212 - 4º andar - Vila Clementino
CEP: 04026-002 - F. (11) 5586-4091
E-mail: cep@unip.br

Prof. Dr. Gláucia M. Giovanini
Mestre e Doutor - FOUSE
Assinatura de(a) Responsável principal

Este termo só terá validade com o de acordo do orientador e dos alunos envolvidos deste projeto de pesquisa.

Anexo C – Termo de Autorização para Pesquisa em Prontuário

TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA PESQUISA EM PRONTUÁRIO

Exmo(a) Sr(a) Coordenador(a) do Serviço de Prontuário do Paciente do(a) Universidade Paulista (*nome da Instituição*): Prof. Carlos Eduardo Alegrette (*nome do coordenador*)

Eu, Elcio Magdalena Giovani, responsável principal pelo Mestrado (Trabalho de Conclusão de Curso/ Iniciação Científica/ Especialização/ Mestrado/ Doutorado) do(s) participante(s) Mauricio Gamarra Reggiori, o qual pertence ao curso de Mestrado em Odontologia da Universidade Paulista (*nome da instituição*) venho requerer autorização para realizar coleta dos dados, por meio de prontuários de pacientes submetidos a tratamento odontológico na Clínica Integrada da Universidade Paulista, no período de abril de 2008 a março de 2010. Estes dados subsidiarão o trabalho intitulado Diagnóstico das Possíveis Alterações na Estrutura Óssea da Mandíbula em Pacientes Vivendo com o HIV, Administrando a Terapia Antiretroviral Altamente Potente (HAART) que tem como objetivo(s) identificar a presença ou não de alterações ósseas na mandíbula de pacientes vivendo com o HIV fazendo uso da terapia antiretroviral altamente potente (HAART).

São Paulo, 17 de dezo de 2008.

(*local, data*)

Este termo só terá validade com o de acordo do orientador e dos alunos envolvidos deste projeto de pesquisa.

Anexo D – Formulário de Coleta de Dados

FORMULÁRIO PARA COLETA DE DADOS

**DIAGNÓSTICO DAS POSSÍVEIS ALTERAÇÕES NA ESTRUTURA
ÓSSEA EM MANDÍBULAS DE PACIENTES VIVENDO
COM O HIV E ADMINISTRANDO A
TERAPIA ANTI-RETROVIAL ALTAMENTE POTENTE (HAART)**

Nome do Paciente: _____ **Nº Pront.** _____

Data do Nascimento: _____ **Faixa Etária:** 13 a 19 () 20 a 29 () 30 a 39 () 40 a
49 () 50 a 59 () 60 a 69 () 70 ou + () **Gênero:** Masculino () Feminino ()

Escolaridade: Nenhuma () 1 a 3 () 4 a 7 () 8 a 11 () 12 e mais

() **Raça/cor:** Branco () Preto () Pardo () Amarelo () Indígena () Ignorado () **Data do
anti HIV** _____ **CD4** < _____ > _____ cel/mm3, data ____/____/____ **Carga viral** _____

data ____/____/____ **Categoria de exposição hierarquizada:** HOMOSSEXUAL ()

BISSEXUAL () HETEROSSEXUAL () UDI ()

HEMOFILIA () TRANSFUSÃO () VERTICAL () IGNORADO ()

Hábitos: fumo () álcool () outros Quais?

Patologias Buciais: Quais? _____

Patologias Gerais: Quais? _____

Anexo E – Tabelas de dados e mensurações

Tabela 1: Dados e mensurações para o grupo HIV+

Tabela 2: Dados e mensurações para o grupo HIV-

Tabela1 : Dados e mensurações para o grupo HIV+						patologia		AG		PA		IM			CD4		
paciente	idade	gênero	cor de pele	fumo	álcool	bucal	geral	D	E	D	E	D	E	HAAR T	0-200	200-499	500
1	44	F	melanoderma	não	não	gingivite	nenhum	117,0	119,0	1,00	1,00	1,40	1,20	sim		x	
2	45	M	leucoderma	não	não	candidíase	sinusite	118,0	121,0	3,00	3,00	1,40	1,60	sim	x		
3	59	M	leucoderma	não	não	gingivite	rinite	140,0	134,0	1,00	0,50	1,50	1,70	sim	x		
4	49	F	melanoderma	não	não	herpes simples	hipotensão	132,0	130,0	1,50	0,50	1,50	1,60	sim		x	
5	41	F	melanoderma	não	não	nenhum	sinusite	154,0	147,0	0,50	0,50	1,60	1,70	sim	x		
6	44	F	leucoderma	não	não	nenhum	hipertensão	125,0	131,0	4,00	3,00	1,40	1,40	sim			x
7	35	F	melanoderma	não	não	candidíase	nenhum	127,0	127,0	0,50	0,50	1,60	1,60	sim		x	
8	57	M	leucoderma	sim	não	gingivite	hipertensão	126,0	120,0	0,50	1,00	1,30	1,50	sim	x		
9	41	M	leucoderma	não	não	candidíase	nenhum	131,0	138,0	4,00	3,00	1,40	1,20	sim			x
10	44	M	leucoderma	não	não	candidíase	sinusite	129,0	122,0	0,50	3,00	1,20	1,50	sim	x		
11	50	M	leucoderma	não	não	nenhum	artrite	127,0	121,0	1,00	1,00	1,60	1,40	sim	x		
12	47	F	leucoderma	não	não	gingivite	nenhum	120,0	124,0	1,00	2,00	1,90	1,60	sim		x	
13	45	M	leucoderma	não	não	gingivite	nenhum	137,0	131,0	1,00	1,00	2,10	1,90	sim	x		
14	43	M	leucoderma	não	não	nenhum	artrite	149,0	153,0	0,50	0,50	1,60	1,50	sim		x	
15	42	M	leucoderma	não	não	gingivite	artrite/tireóide	124,0	118,0	2,00	4,00	1,60	1,70	sim			x
16	39	F	leucoderma	não	não	candidíase	nenhum	133,0	134,0	1,00	0,50	1,40	1,50	sim			x
17	24	M	leucoderma	não	não	herpes simples, candidíase	hipertensão	140,0	140,0	2,00	2,50	1,50	1,70	sim	x		
18	49	F	melanoderma	não	não	herpes simples	hipertensão	131,0	136,0	1,50	2,50	1,70	1,70	sim		x	
19	53	M	leucoderma	não	não	nenhum	nenhum	130,5	119,0	0,50	2,00	1,30	1,30	sim	x		

20	33	F	leucoderma	não	não	nenhum	anemia	100,0	110,0	0,50	0,50	1,40	1,70	sim		x	
21	57	M	leucoderma	não	não	gengivite, candidíase	nenhum	116,0	118,0	2,50	4,00	1,20	1,00	sim		x	
22	32	M	melanoderma	sim	não	herpes simples	hipotireoidismo	129,48	128,70	1,45	1,78	1,51	1,54	sim	x		
23	48	M	leucoderma	sim	não	nenhum	nenhum	128,0	128,0	1,00	1,00	1,50	1,50	sim		x	
24	36	M	melanoderma	não	não	periodontite	nenhum	118,0	117,0	1,00	1,50	1,80	1,60	sim			x
25	46	M	leucoderma	não	não	gengivite, candidíase	nenhum	132,0	134,0	1,00	0,50	1,50	1,50	sim		x	
26	50	M	leucoderma	não	não	nenhum	nenhum	130,0	130,0	1,00	1,00	1,60	1,70	sim		x	
27	43	M	leucoderma	não	não	candidíase	nenhum	134,0	132,0	2,00	1,00	1,30	1,40	sim		x	
28	43	F	leucoderma	não	não	candidíase	hipertensão	117,0	119,0	0,50	0,5	1,40	1,40	sim			x
29	37	F	leucoderma	não	não	periodontite	hipertensão	123,0	119,0	0,50	0,5	1,50	1,70	sim		x	
30	51	F	leucoderma	não	não	nenhum	nenhum	122,0	117,0	1,00	1,00	1,60	1,40	sim	x		
31	45	M	melanoderma	não	não	herpes simples	nenhum	118,0	120,0	1,00	1,00	1,60	1,50	sim		x	
32	44	M	leucoderma	não	não	herpes simples	sinusite	117,0	120,0	3,00	3,00	1,60	1,70	sim	x		
33	60	M	leucoderma	não	não	nenhum	rinite	141,0	135,0	1,00	0,50	1,40	1,50	sim		x	
34	48	M	melanoderma	não	não	periodontite, herpes simples	hipotensão	131,0	129,0	1,50	0,50	1,50	1,70	sim			x
35	42	M	melanoderma	não	não	candidíase	sinusite	155,0	148,0	0,50	0,50	1,70	1,70	sim	x		
36	43	M	leucoderma	não	não	candidíase	hipertensão	124,0	130,0	4,00	3,00	1,30	1,30	sim		x	
37	36	M	melanoderma	não	não	candidíase	nenhum	128,0	126,0	0,50	0,50	1,40	1,70	sim	x		
38	58	F	leucoderma	sim	não	gengivite, candidíase, hpv	hipertensão	125,0	119,0	0,50	1,00	1,20	1,00	sim		x	
39	42	F	leucoderma	não	não	nenhum	nenhum	132,0	139,0	4,00	3,00	1,47	1,49	sim			x
40	43	F	leucoderma	não	não	herpes simples	sinusite	128,0	121,0	0,50	3,00	1,50	1,50	sim		x	

41	51	M	leucoderma	não	não	nenhum	artrite	128,0	122,0	1,00	1,00	1,80	1,60	sim	x		
42	46	F	leucoderma	não	não	gingivite	nenhum	119,0	123,0	1,00	2,00	1,50	1,50	sim	x		
43	46	M	leucoderma	não	não	gingivite	nenhum	136,0	132,0	1,00	1,00	1,60	1,70	sim			x
44	42	M	leucoderma	não	não	nenhum	artrite	148,0	152,0	0,50	0,50	1,30	1,40	sim	x		
45	42	M	leucoderma	não	não	herpes simples	artrite/tireóide	125,0	119,0	2,00	4,00	1,40	1,40	sim	x		
46	40	F	leucoderma	não	não	periodontite, herpes simples	nenhum	132,0	133,0	1,00	0,50	1,50	1,70	sim			x
47	23	M	leucoderma	não	não	candidíase	hipertensão	139,0	141,0	2,00	2,50	1,60	1,40	sim		x	
48	50	F	melanoderma	não	não	candidíase	hipertensão	130,0	135,0	1,50	2,50	1,40	1,20	sim			x
49	52	M	leucoderma	não	não	candidíase	nenhum	130,5	120,0	0,50	2,00	1,40	1,60	sim		x	
50	34	F	leucoderma	não	não	candidíase	anemia	100,0	109,0	0,50	0,50	1,50	1,70	sim		x	
51	56	M	leucoderma	não	não	gingivite, herpes simples	nenhum	116,0	119,0	2,50	4,00	1,50	1,60	sim			x
52	33	M	melanoderma	sim	não	herpes simples	hipotireoidismo	130,0	128,0	1,50	1,70	1,60	1,70	sim	x		
53	47	M	leucoderma	sim	não	nenhum	nenhum	129,0	129,0	1,00	1,00	1,40	1,40	sim		x	
54	37	M	melanoderma	não	não	periodontite	nenhum	117,0	116,0	1,00	1,50	1,60	1,60	sim		x	
55	45	M	leucoderma	não	não	gingivite	nenhum	133,0	135,0	1,00	0,50	1,30	1,50	sim			x
56	51	M	leucoderma	não	não	nenhum	nenhum	129,0	129,0	1,00	1,00	1,40	1,20	sim		x	
57	42	M	leucoderma	não	não	nenhum	nenhum	135,0	131,0	2,00	1,00	1,20	1,50	sim	x		
58	44	F	leucoderma	não	não	candidíase	hipertensão	116,0	120,0	0,50	0,5	1,60	1,40	sim		x	
59	36	F	leucoderma	não	não	candidíase	hipertensão	124,0	120,0	0,50	0,5	1,90	1,60	sim		x	
60	50	F	leucoderma	não	não	gingivite	nenhum	121,0	116,0	1,00	1,00	2,10	1,90	sim	x		

Tabela 2: Dados e mensurações para o grupo HIV-						patologia		AG		PA		IM	
número	idade	gênero	cor de pele	fumo	álcool	bucal	geral	D	E	D	E	D	E
1	32	F	leucoderma	não	não	gingivite	nenhum	121,0	127,0	0,50	1,00	1,80	1,70
2	38	F	leucoderma	não	não	gingivite	nenhum	139,0	139,0	0,50	0,50	1,70	1,50
3	54	F	leucoderma	não	não	nenhum	artrite	121,5	122,0	2,50	1,50	1,20	1,30
4	53	F	leucoderma	não	não	nenhum	artrite/tireóide	120,5	120,0	0,50	0,50	1,50	1,30
5	41	F	leucoderma	não	não	nenhum	nenhum	128,0	129,0	0,50	1,00	1,50	1,70
6	54	F	leucoderma	sim	não	nenhum	hipertensão	140,0	136,0	1,00	1,50	1,70	1,60
7	56	F	melanoderma	sim	não	carcinoma bucal	nenhum	132,0	132,0	1,00	3,00	1,10	1,30
8	39	M	melanoderma	não	não	nenhum	nenhum	136,0	133,0	3,00	4,00	1,20	1,10
9	28	M	leucoderma	não	não	nenhum	anemia	128,5	124,5	1,00	0,50	2,00	1,30
10	29	M	leucoderma	não	não	nenhum	úlceras gástricas	137,0	130,0	1,00	0,50	1,40	0,50
11	63	F	melanoderma	não	não	nenhum	sinusite	131,0	127,0	1,00	2,00	1,60	1,70
12	57	F	leucoderma	não	não	nenhum	rinite	122,5	116,0	3,00	3,00	1,60	1,40
13	41	F	leucoderma	não	não	nenhum	hipotensão	139,5	135,5	1,00	2,00	1,80	1,20
14	42	F	leucoderma	não	não	nenhum	sinusite	128,0	126,0	0,50	1,00	1,20	1,30
15	51	M	leucoderma	não	não	nenhum	hipertensão	129,0	131,5	2,00	2,00	1,40	2,10

16	51	F	leucoderma	não	não	nenhum	nenhum	133,0	137,0	0,50	0,50	1,20	1,30
17	64	M	leucoderma	não	não	nenhum	hipertensão	122,0	121,0	2,00	2,00	1,90	1,90
18	45	M	leucoderma	não	não	nenhum	nenhum	125,0	126,0	1,00	2,50	1,50	1,50
19	52	F	leucoderma	não	não	nenhum	sinusite	135,0	133,0	1,00	2,00	1,50	2,50
20	31	F	leucoderma	não	não	gingivite	nenhum	123,0	123,0	3,00	3,00	1,80	1,70
21	46	F	leucoderma	não	não	nenhum	hipotireoidismo	138,0	131,0	1,00	1,00	1,20	1,20
22	21	F	leucoderma	sim	não	nenhum	nenhum	138,0	123,0	1,00	0,50	1,60	1,60
23	48	F	leucoderma	não	não	periodontite	nenhum	140,0	123,0	1,00	0,50	1,40	1,30
24	41	F	leucoderma	não	não	gingivite	nenhum	122,0	126,0	0,50	1,00	1,80	1,70
25	24	F	leucoderma	não	não	nenhum	nenhum	121,0	126,0	0,50	2,00	1,30	1,20
26	40	F	leucoderma	não	não	nenhum	nenhum	121,0	119,0	1,00	4,00	1,60	1,10
27	65	F	leucoderma	não	não	nenhum	hipertensão	120,0	132,0	2,00	1,00	1,20	1,10
28	49	M	leucoderma	não	não	nenhum	hipertensão	127,5	125,0	0,50	0,50	1,80	1,60
29	40	F	leucoderma	não	não	nenhum	nenhum	128,5	120,0	1,00	0,50	1,30	1,20
30	44	F	leucoderma	não	não	nenhum	nenhum	139,0	130,5	2,00	1,00	1,10	1,30
31	33	F	leucoderma	não	não	gingivite	nenhum	122,0	125,0	0,50	1,00	1,80	1,70
32	37	F	leucoderma	não	não	gingivite	nenhum	138,0	140,0	0,50	0,50	1,70	1,50
33	55	F	leucoderma	não	não	nenhum	artrite	121,5	123,0	2,50	1,50	1,20	1,30

34	52	F	leucoderma	não	não	nenhum	artrite/tireóide	120,5	120,0	0,50	0,50	1,50	1,30
35	42	F	leucoderma	não	não	nenhum	nenhum	129,0	129,0	0,50	1,00	1,50	1,70
36	55	F	leucoderma	sim	não	nenhum	hipertensão	139,0	136,0	1,00	1,50	1,70	1,60
37	57	F	melanoderma	sim	não	carcinoma bucal	nenhum	133,0	131,0	1,00	3,00	1,10	1,30
38	38	M	melanoderma	não	não	nenhum	nenhum	135,0	131,0	3,00	4,00	1,20	1,10
39	30	M	leucoderma	não	não	nenhum	anemia	128,5	124,5	1,00	0,50	2,00	1,30
40	27	M	leucoderma	não	não	nenhum	úlceras gástricas	137,0	130,0	1,00	0,50	1,40	0,50
41	64	F	melanoderma	não	não	nenhum	sinusite	132,0	125,0	1,00	2,00	1,60	1,70
42	56	F	leucoderma	não	não	nenhum	rinite	121,5	118,0	3,00	3,00	1,60	1,40
43	42	F	leucoderma	não	não	nenhum	hipotensão	139,5	135,5	1,00	2,00	1,80	1,20
44	41	F	leucoderma	não	não	nenhum	sinusite	129,0	126,0	0,50	1,00	1,20	1,30
45	52	M	leucoderma	não	não	nenhum	hipertensão	128,0	131,5	2,00	2,00	1,40	2,10
46	50	F	leucoderma	não	não	nenhum	nenhum	133,0	137,0	0,50	0,50	1,20	1,30
47	65	M	leucoderma	não	não	nenhum	hipertensão	121,0	121,0	2,00	2,00	1,90	1,90
48	44	M	leucoderma	não	não	nenhum	nenhum	126,0	126,0	1,00	2,50	1,50	1,50
49	52	F	leucoderma	não	não	nenhum	sinusite	136,0	133,0	1,00	2,00	1,50	2,50
50	32	F	leucoderma	não	não	gingivite	nenhum	122,0	123,0	3,00	3,00	1,80	1,70
51	45	F	leucoderma	não	não	nenhum	hipotireoidismo	138,0	132,0	1,00	1,00	1,20	1,20

52	22	F	leucoderma	sim	não	nenhum	nenhum	137,0	122,0	1,00	0,50	1,60	1,60
53	47	F	leucoderma	não	não	nenhum	periodontite	141,0	124,0	1,00	0,50	1,40	1,30
54	43	F	leucoderma	não	não	gingivite	nenhum	123,0	125,0	0,50	1,00	1,80	1,70
55	22	F	leucoderma	não	não	nenhum	nenhum	121,0	128,0	0,50	2,00	1,30	1,20
56	41	F	leucoderma	não	não	nenhum	nenhum	121,0	117,0	1,00	4,00	1,60	1,10
57	64	F	leucoderma	não	não	nenhum	hipertensão	120,0	132,0	2,00	1,00	1,20	1,10
58	49	M	leucoderma	não	não	nenhum	hipertensão	127,5	125,0	0,50	0,50	1,80	1,60
59	41	F	leucoderma	não	não	nenhum	nenhum	127,5	119,0	1,00	0,50	1,30	1,20
60	43	F	leucoderma	não	não	nenhum	nenhum	140,0	130,5	2,00	1,00	1,10	1,30

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](#)