

Hugo Miguel Figueiredo Nogueira

Vírus da Imunodeficiência Humana em Odontopediatria

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2014

Hugo Miguel Figueiredo Nogueira

Vírus da Imunodeficiência Humana em Odontopediatria

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2014

Hugo Miguel Figueiredo Nogueira

Vírus da Imunodeficiência Humana em Odontopediatria

Trabalho apresentado à
Universidade Fernando Pessoa
como parte dos requisitos para
obtenção do grau de Mestre em
Medicina Dentária

Sumário

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida é uma lesão infecciosa letal causada pelo Vírus da Imunodeficiência Humana, que afeta principalmente linfócitos T CD4⁺, levando a uma imunossupressão progressiva e conseqüentes infecções oportunistas graves. Os doentes com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida não morrem portanto da infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana em si, mas sim devido às infecções oportunistas.

A maior parte dos casos de infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana em crianças ocorre por transmissão vertical, durante o nascimento. A supressão do Vírus da Imunodeficiência Humana é possível através do Tratamento Antirretroviral Altamente Ativo. A combinação de 3 ou mais antirretrovirais não cura a infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana mas controla a replicação viral, fortalecendo o sistema imunitário.

Estima-se que cerca de 33 milhões de pessoas estejam infetadas pelo Vírus da Imunodeficiência Humana em todo o mundo, das quais 3,3 milhões são crianças com idade inferior a 15 anos.

As lesões orais nos tecidos moles aparecem frequentemente como os primeiros sinais clínicos da infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana em crianças e incluem: candidíase oral, vírus do herpes simplex, eritema gengival linear, hipertrofia das parótidas e úlceras aftosas.

Abstract

The Acquired Immunodeficiency Syndrome is a lethal infectious lesion caused by the Human Immunodeficiency Virus, which primarily affects CD4⁺ T lymphocytes, leading to a progressive immunosuppression and consequent severe opportunistic infections. Acquired Immunodeficiency Syndrome patients do not die due to Human Immunodeficiency Virus infection itself, but rather to opportunistic infections.

Most cases of Human Immunodeficiency Virus infection in children occur during birth by vertical transmission. The Human Immunodeficiency Virus suppression is possible through the Highly Active Antiretroviral Treatment. The combination of 3 or more antiretroviral drugs does not cure the Human Immunodeficiency Virus infection but controls the viral replication, strengthening the immune system.

It is estimated that about 33 million people are infected by the Human Immunodeficiency Virus worldwide, 3.3 million of which are children under 15 years old.

Oral soft tissue lesions often appear as the first clinical signs of Human Immunodeficiency Virus infection in children and include oral candidiasis, herpes simplex virus, linear gingival erythema, hypertrophy of the parotid gland and aphthous ulcers.

Dedico especialmente esta monografia à minha avó Elisa cuja partida me ensinou o verdadeiro significado da palavra saudade.

Agradecimentos

Agradeço aos meus pais toda motivação que sempre me transmitiram, por me terem proporcionado a oportunidade de atingir este objetivo e por sempre terem dado o seu melhor no investimento da minha educação.

Agradeço também aos meus avós maternos, avó Gina e avô Nicho, pelo orgulho e carinho que sempre me demonstraram.

À minha binómia e melhor amiga Inês, pela companhia e força que me deu ao longo do curso de Medicina Dentária.

À Renata, Mafalda, Mafas, Marina, Diogo e Maria pela verdadeira amizade.

À minha orientadora, Dr.^a Rita Rodrigues, por todo o apoio, simpatia, disponibilidade e dedicação.

Índice Geral

Página

- Índice de Figuras	iii
- Lista de Abreviaturas e Siglas	iv
Introdução	1
Desenvolvimento	3
Materiais e Métodos	3
I. Etiologia e Subtipos do HIV	3
II. HIV Pediátrico	5
1. Epidemiologia	6
2. Imunopatogénese	6
3. Diagnóstico da Infecção pelo HIV	7
4. Tratamento Antiretroviral Altamente Ativo	8
III. Manifestações Orais	10
5. Lesões Extra-Orais	11
i. Hipertrofia das Parótidas	11
ii. Queilite Angular	12
iii. Vírus do Herpes Simplex	14
6. Lesões Intra-Orais	17
iv. Candidíase Oral	17
v. Eritema Gengival Linear	26
vi. Leucoplasia Pilosa	27
vii. Úlceras Aftosas	29
7. Linfadenopatia	33
8. Lesões Esofágicas	34
9. Gengivite e Cárie Dentária	35
10. Xerostomia	38
IV. Impacto do Tratamento Antirretroviral na cavidade oral	40
V. Prevenção e Planeamento de Tratamentos em Pacientes Pediátricos com HIV	41

	Página
Conclusão	43
Referências Bibliográficas	44

Índice de Figuras

	Página
Figura 1: Aumento bilateral das glândulas parótidas	11
Figura 2: Queilite angular associada à infeção por <i>Cândida</i>	13
Figura 3: Queilite angular	13
Figura 4: Lesão recidiva de queilite angular	13
Figura 5: Gengivoestomatite Herpética	15
Figura 6: Herpes labial em paciente infetado pelo HIV	17
Figura 7: Candidíase pseudomembranosa aguda no palato	20
Figura 8: Candidíase pseudomembranosa aguda na mucosa jugal e língua	21
Figura 9: Candidíase pseudomembranosa aguda no palato mole	21
Figura 10: Candidíase pseudomembranosa cr�nica na língua de criança com HIV ...	22
Figura 11: Candidíase eritematosa no dorso da língua	23
Figura 12: Glossite rombóide mediana	24
Figura 13: Eritema gengival linear num paciente infetado pelo HIV	26
Figura 14: Leucoplasia pilosa no bordo lateral da língua de um paciente com HIV ...	28
Figura 15: �lcera aftosa minor localizada no lábio inferior	31
Figura 16: �lcera aftosa major localizada no lábio inferior	31
Figura 17: Aumento dos nódulos linfáticos cervicais	34
Figura 18: Gengivite em paciente infetado pelo HIV	35
Figura 19: Múltiplas lesões de cárie em paciente infetado pelo HIV	37

Lista de Abreviaturas e Siglas

<	-	menor
%	-	percentagem
ARV	-	Vírus Relacionado com a SIDA
cm	-	centímetro
DNA	-	Ácido Desoxirribonucleico
ELISA	-	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
gp	-	Glicoproteína
HAART	-	Tratamento Antirretroviral Altamente Ativo
HIV	-	Vírus da Imunodeficiência Humana
HSV	-	Vírus do Herpes Simplex
HTLV	-	Vírus Linfotrópico da célula Humana
IgG	-	Imunoglobulina G
LAV	-	Vírus Associado à Linfadenopatia
mm	-	milímetro
mm ³	-	milímetro cúbico
OMS	-	Organização Mundial da Saúde
PCR	-	Reação em cadeia da polimerase
pH	-	Potencial de Hidrogénio
RNA	-	Ácido Ribonucleico
SIDA	-	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

INTRODUÇÃO

Os primeiros casos do que mais tarde viria a ser conhecida como Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) apareceram em 1981, majoritariamente em homens homossexuais ou utilizadores de drogas injetáveis. Dois anos mais tarde, em 1983, determinou-se que a SIDA era causada pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV).

O HIV é um retrovírus que causa deficiência imunitária em humanos. Pode ser transmitido de uma pessoa infetada para uma pessoa não infetada através de relações sexuais ou partilha de instrumentos utilizados para a injeção de drogas. A infeção pode também ocorrer durante o contato com sangue de uma pessoa infetada pelo HIV, como transfusões ou exposições acidentais. Em crianças, o HIV também pode ser transmitido durante a gravidez, parto e nascimento ou durante a amamentação.

A supressão da replicação viral do HIV é atualmente possível através do Tratamento Antirretroviral Altamente Ativo (HAART) e consiste na combinação de 3 ou mais antirretrovirais.

Os sintomas do HIV e respetivas infeções associadas são frequentemente observadas na cavidade oral. Lesões orais comuns que normalmente causam poucos problemas podem manifestar-se de forma exagerada ou difíceis de tratar em pessoas infetadas pelo HIV. Estas lesões orais podem também indicar alterações significativas na evolução da doença.

Algumas das lesões orais associadas ao HIV pediátrico incluem a candidíase oral, a queilite angular, o vírus do herpes simplex, o eritema gengival linear, a hipertrofia das parótidas e as úlceras aftosas.

O autor desta monografia, intitulada como “Vírus da Imunodeficiência Humana em Odontopediatria”, optou pela escolha do tema com o objetivo de aprofundar conhecimentos na área da Medicina Dentária, relativamente ao diagnóstico e tratamento das lesões orais que se podem manifestar em pacientes pediátricos infetados pelo HIV e à importância do Médico Dentista no diagnóstico precoce e controlo da evolução da

doença.

O autor teve como principal motivação para a escolha do tema a vontade de desenvolver um projeto na área da Odontopediatria que não tivesse ainda sido falado ou publicado na Universidade Fernando Pessoa.

A presente monografia foi realizada através de uma revisão bibliográfica com base em artigos publicados em diversas bases de dados nos últimos 10 anos, tendo sido também utilizados outros artigos com informação relevante.

DESENVOLVIMENTO

Materiais e Métodos

A pesquisa bibliográfica foi feita com base em artigos científicos publicados nos últimos 10 anos nas bases de dados da B-on e PubMed, com recurso às palavras-chave “HIV”; “oral lesions”; “pediatric dentistry” e “HAART”. Foram também utilizados para a pesquisa alguns artigos de diferentes anos com informação relevante, bem como os livros “Retrovíruses Humanas HIV: AIDS”, “Patologia”; “Color Atlas of Oral Diseases in Children and Adolescents” e “Differential Diagnosis of Oral and Maxillofacial Lesions”.

Foram encontrados 147 artigos, tendo sido selecionados 60 após leitura do resumo, com interesse significativo para a elaboração do trabalho. Os critérios de inclusão utilizados foram artigos cuja amostra era constituída por crianças infetadas pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV).

I. ETIOLOGIA E SUBTIPOS DO HIV

Em 1981 foram descritos os primeiros casos de Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) em homossexuais masculinos nos Estados Unidos, seguindo-se relatos da síndrome em hemofílicos, hemotransfundidos, utilizadores de drogas endovenosas, crianças nascidas de mães infetadas e parceiros sexuais de indivíduos infetados (Veronesi, Foccacia e Lomar, 1999; Barré-Sinoussi, 2010).

As primeiras suspeitas de que a SIDA fosse causada por um retrovírus apareceram em 1983, após ter sido isolado um vírus com atividade de transcriptase reversa a partir de um linfonodo - gânglio linfático, de um paciente com linfadenopatia persistente e de um paciente com SIDA. Demonstrou-se posteriormente o estado de portador com a existência do mesmo agente em indivíduos assintomáticos. O vírus foi inicialmente designado em França por Vírus Associado à Linfadenopatia (LAV) e nos Estados Unidos da América por Vírus Linfotrófico da célula Humana-III (HTLV-III) e Vírus

Relacionado com a SIDA (ARV), sendo atualmente designado como Vírus da Imunodeficiência Humana-1 (HIV-1), (Veronesi, Foccacia e Lomar, 1999; Barré-Sinoussi, 2010).

Em 1986 verificou-se a existência de um outro vírus em dois pacientes com SIDA na África Ocidental com características semelhantes ao HIV-1, tendo sido denominado como HIV-2 (Veronesi, Foccacia e Lomar, 1999).

O HIV-1 pertence à família dos retrovírus, mais especificamente à subfamília dos lentivírus (Rubin *et alii.*, 2006).

O HIV é então um retrovírus, ou seja, com genoma ácido ribonucleico (RNA), que através da enzima DNA-polimerase RNA-dependente - transcriptase reversa, tem a capacidade de copiar o genoma de RNA numa dupla fila de ácido desoxirribonucleico (DNA) e integrar-se no genoma da célula hospedeira (Veronesi, Foccacia e Lomar, 1999).

O genoma do HIV é constituído por matriz proteica com dois filamentos simples idênticos de RNA no seu interior. A envolver a matriz existe uma bicamada fosfolipídica derivada da membrana celular do hospedeiro, onde se encontram glicoproteínas (gp) codificadas pelos vírus - gp 120 e gp 41 (Rubin *et alii.*, 2006).

Ao contrário de todos os retrovírus de replicação competente, que possuem os genes *gag*, *pol* e *env*, responsáveis pela codificação de proteínas estruturais, o genoma do HIV-1 contém ainda seis outros genes que codificam proteínas não-estruturais envolvidas na regulação da replicação viral: *tat*, *rev*, *nef*, *vif*, *vpu* e *vpr* (Veronesi, Foccacia e Lomar, 1999).

A SIDA representa uma lesão infecciosa letal que produz algumas manifestações primárias e, maioritariamente, manifestações secundárias induzidas por uma imunossupressão progressiva associada a infeções oportunistas, neoplasias secundárias e manifestações neurológicas. Os casos de morte em pacientes com HIV não se devem

portanto à infecção pelo HIV em si, mas sim devido a estas infecções oportunistas (Wood e Goaz, 1997; Ribeiro, Portela e Souza, 2002).

Inicialmente o HIV afeta células que tenham o antígeno de superfície CD4. Este antígeno pode ser encontrado nos linfócitos T auxiliares - células T4, macrófagos, monócitos, células colorretais e, possivelmente, em algumas células cerebrais. A progressão da doença deve-se à afinidade do HIV para células T4, promovendo a atividade de células mediadoras de resposta imune, inicialmente localizadas nos tecidos linfóides. O HIV pode ser encontrado em nódulos linfóides, sistema nervoso, sangue, soro, urina, leite materno, saliva, lágrimas e secreções vaginais (Wood e Goaz, 1997; Barré-Sinoussi, 2010).

Segundo Wood e Goaz (1997) existem três principais vias de transmissão do HIV:

- Contato sexual;
- Via sanguínea - utilização de drogas intravenosas e profissionais de saúde que sofram ferimentos com instrumentos perfurantes/cortantes que estejam contaminados com sangue do paciente infetado pelo HIV;
- Transmissão vertical - exposição perinatal, parto e aleitamento.

Também pode ocorrer infecção através de inseminação artificial e transplantação de órgãos (Wood e Goaz, 1997).

Os linfócitos CD4 e os fagócitos mononucleares são as células alvo específicas do HIV-1, mas também ocorre infecção de outras células como os linfócitos B, células da glia e células epiteliais intestinais (Rubin *et alii.*, 2006).

II. HIV PEDIÁTRICO

Os primeiros casos pediátricos de SIDA foram assinalados em 1982, apenas 1 ano após o primeiro caso em adultos. A maioria dos casos de infecções pelo HIV em crianças

ocorre por transmissão vertical, durante o desenvolvimento fetal. O HIV foi detetado tanto em tecido fetal como em fluido amniótico, indicando a passagem pela placenta do vírus ou de células infetadas. Outros momentos para a infecção são o período intraparto, durante o nascimento, e o período pós-parto, durante a amamentação (Sefe, Callard e Klein, 2007).

1. Epidemiologia

Estima-se que 34 milhões de pessoas estejam infetadas pelo HIV em todo o mundo, sendo 3,3 milhões das quais crianças com idade inferior a 15 anos (Ramos-Gomez e Folayan, 2013).

Em Portugal, o número de pessoas infetadas pelo HIV ronda as 42000, 1% das quais corresponde a crianças com idade inferior a 15 anos (Direção-Geral da Saúde, 2013).

2. Imunopatogénese

A infecção pelo HIV provoca uma deterioração progressiva do sistema imunitário que leva à evolução para o quadro clínico final de SIDA. O vírus pode atuar de forma direta nas células infetadas ou de forma indireta nas células não infetadas. A evolução para doença ativa varia bastante entre pacientes pediátricos, podendo ser lenta e gradual ou rápida (Veronesi, Foccacia e Lomar, 1999).

Comparando o sistema imunitário de um adulto e de uma criança, existem grandes diferenças, principalmente no que diz respeito à infecção pelo HIV. No momento em que são infetadas verticalmente, as crianças têm ainda um sistema imunitário imaturo, levando a um período de incubação mais curto e a manifestações mais agressivas do vírus (Rosendo *et alii.*, 2011).

3. Diagnóstico da Infecção pelo HIV

Praticamente a totalidade de crianças filhas de mães infetadas pelo HIV são igualmente seropositivas à nascença. Isto deve-se ao facto de haver passagem transplacentária de anticorpos IgG da mãe para o feto, que permanecem detetáveis na criança até aos 18 meses de idade, impedindo o correto diagnóstico da infecção pelo HIV através de testes sorológicos como *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA), *western-blot*, imunofluorescência indirecta, radioimunoprecipitação e outros testes para a deteção de anticorpos. Nestes casos, o diagnóstico deve então ser feito preferencialmente através da cultura viral (Veronesi, Foccacia e Lomar, 1999).

Tal não acontece em crianças filhas de mães seropositivas com idade superior a 18 meses ou crianças que foram expostas ao vírus por outras vias, em que, tal como nos adultos, a confirmação da infecção pelo vírus pode ser feita pela cultura viral ou pela deteção de antigénios e anticorpos para o HIV (Neville *et alii.*, 2009).

Uma imunossupressão profunda resultante da infecção pelo HIV torna o paciente mais suscetível para o desenvolvimento de algumas infeções oportunistas. As lesões manifestadas por estas infeções ocorrem de formas diferentes em diferentes populações, dependendo do acesso a cuidados médicos e dentários (Domaneschi *et alii*, 2011).

Berentsen e Catapano (2001) agruparam as seguintes condições como sugestivas de uma possível infecção pelo HIV em pacientes pediátricos:

- Infeções ou lesões orais incomuns frequentes;
- Atraso no desenvolvimento neurológico apropriado para a idade;
- Atraso no ganho de peso e altura apropriado para a idade;
- Problemas respiratórios;
- Infeções ou hospitalizações recorrentes;
- Febre baixa e diarreia crónicas.

4. Tratamento Antirretroviral Altamente Ativo

O Tratamento Antirretroviral Altamente Ativo (HAART) foi introduzido em 1996 e consiste na combinação de pelo menos 3 medicamentos antirretrovirais. Embora não cure a infecção pelo HIV, este tratamento possibilita a supressão quase total da replicação do vírus (Harries, Maher e Graham, 2005; Lodha e Manglani, 2012, Subramaniam e Kumar, 2013).

A introdução da terapia antirretroviral transformou a infecção pelo HIV de uma condição fatal para uma infecção crônica e, atualmente, crianças infetadas pelo vírus podem levar uma vida quase normal (Lodha e Manglani, 2012).

Segundo Lodha e Manglani (2012) e a Direção-Geral da Saúde. (2013), a terapia antirretroviral tem os seguintes objetivos:

- Clínicos: prolongar a sobrevida, possibilitar crescimento e desenvolvimento normais e melhorar a qualidade de vida da criança infetada;
- Imunológicos: restaurar e/ou preservar a função imunológica;
- Viológicos: supressão máxima possível da replicação viral, retardando a progressão da doença;
- Terapêuticos: a terapêutica deve ter uma sequência racional de medicamentos de forma a atingir os objetivos clínicos, viológicos e imunológicos, limitando a toxicidade dos medicamentos e facilitando a aderência dos mesmos.

Os medicamentos antirretrovirais têm a capacidade de bloquear a ação de enzimas responsáveis pela replicação do HIV e devem ser usados de forma combinada. Por provocar resistência medicamentosa, a monoterapia não é aconselhável, exceto em casos de prevenção da transmissão do HIV da mãe para o filho, em que é ainda recomendada (Harries, Maher e Graham 2005).

Os medicamentos antirretrovirais dividem-se em duas principais categorias: os Inibidores da Transcriptase Reversa e os Inibidores da Protease. Ambas as classes incluem os seguintes antirretrovirais (Harries, Maher e Graham 2005):

- Inibidores da Transcriptase Reversa:
 - Inibidores Nucleosídicos da Transcriptase Reversa:
 - Zidovudina;
 - Didanosina;
 - Estavudina;
 - Lamivudina;
 - Abacavir.
 - Inibidores Não-Nucleosídicos da Transcriptase Reversa:
 - Nevirapina;
 - Efavirenz.
 - Inibidores Nucleotídicos da Transcriptase Reversa.
- Inibidores da Protease:
 - Saquinavir;
 - Ritonavir;
 - Indinavir;
 - Nelfinavir;
 - Lopinavir/ritonavir.

As últimas *guidelines* da Organização Mundial da Saúde (OMS) recomendam o HAART para todas as crianças infectadas pelo HIV com idade inferior a 5 anos e para todas as crianças com mais de 5 anos de idade com uma contagem de células CD4⁺ inferior a 500 no sangue.

Mulheres grávidas ou a amamentar infectadas pelo HIV são igualmente recomendadas a iniciar tratamento antirretroviral, independentemente dos valores de células CD4⁺ no sangue. Embora as *guidelines* refiram que as mulheres podem interromper o tratamento antirretroviral após terminarem o período de amamentação, a OMS recomenda que, uma vez iniciado, todas as mulheres devem continuar com o tratamento (World Health Organization, 2013).

III. MANIFESTAÇÕES ORAIS

As lesões orais nos tecidos moles são, frequentemente, os primeiros e mais comuns sinais clínicos da infecção pelo HIV em crianças (Silva-Boghossian *et alii.*, 2008; Ribeiro, Portela e Souza, 2013). A cavidade oral, por apresentar um elevado número de micro-organismos que proliferam em estados de saúde imunodeprimidos, é particularmente suscetível para o desenvolvimento de lesões fúngicas, virais e bacterianas (Ribeiro, Portela e Souza, 2002).

Torna-se portanto essencial um diagnóstico precoce associado a uma boa higiene oral. A detecção de lesões orais em conjunto com uma história clínica/dentária contínuas continuam a ser um meio de diagnóstico barato da infecção pelo HIV (Ranganathan e Hemalatha, 2006).

Rwenyonyi *et alii.* (2011) agrupou as lesões orais em crianças em três grupos:

- Grupo 1 - lesões frequentemente associadas à infecção pelo HIV pediátrico:
 - candidíase oral;
 - vírus do herpes simplex;
 - eritema gengival linear;
 - hipertrofia das parótidas;
 - úlceras aftosas.
- Grupo 2 - lesões menos frequentemente associadas à infecção pelo HIV pediátrico:
 - estomatite necrosante;
 - periodontite ulcerativa necrosante;
 - vírus do papiloma humano;
 - xerostomia.
- Grupo 3 - lesões muito associadas à infecção pelo HIV mas raras em crianças:
 - sarcoma de Kaposi;
 - linfoma não-Hodgkin;
 - leucoplasia pilosa.

Apesar desta classificação, as lesões foram agrupadas neste trabalho em lesões extra-orais e intra-orais.

5. Lesões Extra-Orais

i. Hipertrofia das Parótidas

As glândulas salivares podem ser afetadas de diversas formas. A manifestação típica na infecção pelo HIV é o aumento assintomático das parótidas sem sinais de infecção pelo citomegalovírus ou pelo vírus de Epstein-Barr (Figura 1), (Veronesi, Focaccia e Lomar, 1999; Casiglia e Woo, 2000; Madhivanan *et alii.*, 2003).



Figura 1: Aumento bilateral das glândulas parótidas (adaptado de Ramos-Gomez, 2013).

A consistência das glândulas varia de fibroelástica, numa fase inicial, para endurecida com o decorrer do tempo (Veronesi, Focaccia e Lomar, 1999).

Inicialmente, o paciente pode apresentar massa numa só parótida acompanhada de linfadenopatia cervical, havendo, mais tarde, o desenvolvimento de múltiplos cistos linfoepiteliais bilaterais (Islam, Bhattacharyya e Cohen, 2012). Estes cistos podem ser

diagnosticados através de ultrassons ou de tomografia computadorizada (Casiglia e Woo, 2000).

A combinação de múltiplas lesões linfoepiteliais bilaterais nas glândulas parótidas e de linfadenopatia cervical representa uma nova condição para a suspeita de infecção pelo HIV (Islam, Bhattacharyya e Cohen, 2012).

ii. Queilite Angular

O termo queilite é o mais comum para designar estados inflamatórios da submucosa labial ou comissuras labiais em forma de úlceras (Carrasco, Guerra e Tovar, 2007). Tem uma etiologia multifatorial, podendo ser desencadeada tanto por fatores locais como por fatores sistêmicos (Carrasco, Guerra e Tovar, 2007; Sharon e Fazel, 2010).

Diversos autores classificam esta lesão como um tipo de candidíase já que pode estar associada a candidíase pseudomembranosa ou eritematosa (Carrasco, Guerra e Tovar, 2007; Sharon e Fazel, 2010). Pode também estar associada à infecção cutânea por *Staphylococcus* ou *Streptococcus*, deficiências nutricionais, com destaque para a vitamina B₁₂ e ferro, e respiração bucal (Sharon e Fazel, 2010).

Na infância a queilite angular é associada à sucção labial habitual, sucção digital ou mordedura crônica dos cantos da boca (Sharon e Fazel, 2010).

As rugas ou o excesso congênito de pregas nas comissuras labiais constituem um risco aumentado para a queilite angular por criarem um ambiente favorável para o crescimento de *Candida* (Figura 2), (Sharon e Fazel, 2010).



Figura 2: Queilite angular associada à infecção por *Candida* (adaptado de Laskaris, 2000).

Na infecção pelo HIV, a queilite angular com candidíase é uma manifestação da doença presente em cada 1 de 10 pacientes com HIV (Carrasco, Guerra e Tovar, 2007).

Manifesta-se como fissuras eritematosas bilaterais tipicamente localizadas nas comissuras labiais, como pode ser observado na Figura 3, e pode ocorrer em qualquer idade (Sharon e Fazel, 2010). Pode estar acompanhada por uma leve sensibilidade, ardor ou ambos (Carrasco, Guerra e Tovar, 2007).



Figura 3: Queilite angular (adaptado de Laskaris, 2000).

O tratamento da queilite angular depende da sua causa. Em casos derivados da infecção por *Candida*, o tratamento deve ser à base de cremes antifúngicos tópicos. Por outro lado, nos pacientes infetados pelo HIV as infecções recidivas ocorrem mais frequentemente quando são tratados com antifúngicos tópicos, pelo que, nestes casos, deve-se administrar antifúngicos sistêmicos (Figura 4), (Sharon e Fazel, 2010).



Figura 4: Lesão recidiva de queilite angular (adaptado de Laskaris, 2000).

iii. Vírus do Herpes Simplex

O Vírus do Herpes Simplex (HSV) pertence à família de vírus Herpesviridae que contempla o Vírus do Herpes Simplex-1 (HSV-1), Vírus do Herpes Simplex-2 (HSV-2), vírus da varicela-zóster, citomegalovírus, vírus do Epstein-Barr, vírus do herpes humano tipos 6 e 7 e vírus do herpes associado ao sarcoma de Kaposi (tipo 8), (Fatahzadeh e Schwartz, 2007).

As infecções orais e periorais provocadas pelo HSV representam uma das lesões dos tecidos moles orais mais comuns na população geral (Stoopler e Balasubramaniam, 2013).

O HSV-1 causa gengivostomatite herpética primária, lesões orofaciais mucocutâneas e lesões oculares. As lesões recorrentes são frequentes e manifestam-se mais

frequentemente na cara e lábios e com menos frequência intraoralmente (Fatahzadeh e Schwartz, 2007; Woo e Challacombe, 2007).

Embora o serotipo HSV-1 seja a causa mais comum de infecções orofaciais, o serotipo HSV-2 tem sido também relacionado como agente causador deste tipo de infecções devido a práticas sexuais (Fatahzadeh e Schwartz, 2007; Stoopler e Balasubramaniam, 2013).

A maioria das infecções orais pelo HSV são facilmente diagnosticadas pela história clínica, sinais e sintomas. As lesões são auto-limitadas e têm resolução num período de duas semanas, necessitando apenas de tratamento paliativo e cuidados de suporte quando necessário (Stoopler e Balasubramaniam, 2013).

A gengivoestomatite herpética corresponde à infecção oral primária pelo HSV, ocorre frequentemente na infância e é na sua maioria subclínica. As infecções clínicas apresentam-se inicialmente acompanhadas de sintomas como indisposição, febre e linfadenopatia, seguidos do aparecimento de vesículas e/ou úlceras que podem afetar variadas áreas intraorais (Figura 5), (Fatahzadeh e Schwartz, 2007; Stoopler e Balasubramaniam, 2013).



Figura 5: Gengivoestomatite Herpética (adaptado de Fatahzadeh, 2007).

Após a infecção primária, o vírus migra para o gânglio trigeminal, onde pode permanecer latente indefinidamente ou ser reativado por fatores ambientais, stress ou doença, resultando numa infecção clínica recidiva (Brady e Bernstein, 2004; Fatahzadeh e Schwartz, 2007; Stoopler e Balasubramaniam, 2013).

A apresentação clínica mais comum da infecção recidiva pelo HSV é o herpes labial recorrente, observado como uma lesão localizada na junção mucocutânea dos lábios. A maioria dos pacientes apresenta sintomas prévios de um episódio de herpes labial, tais como dor, comichão ou sensação de queimadura no local de desenvolvimento da lesão (Fatahzadeh e Schwartz, 2007; Stoopler e Balasubramaniam, 2013).

Ao contrário da infecção primária, as infecções recidivas pelo HSV são menos severas, têm menos duração e há um mínimo envolvimento sistémico (Fatahzadeh e Schwartz, 2007).

As infecções recorrentes pelo HSV ocorrem em proporção semelhante em pacientes infetados pelo HIV e pacientes saudáveis, contudo, a prevalência das lesões é superior em contagens de CD4⁺ inferiores a 50 (Neville *et alii.*, 2009).

O herpes intraoral recorrente é observado mais frequentemente em pacientes imunocomprometidos e pode ser clinicamente difícil de distinguir de outras lesões da mucosa oral, tais como as úlceras aftosas (Stoopler e Balasubramaniam, 2013).

Em crianças infetadas pelo HIV, o HSV provoca febre, aumento dos gânglios linfáticos e lesões orais e periorais que ulceram frequentemente (Ramos-Gomez e Folayan, 2013). Nestes casos, as lesões são mais prolongadas, mais sintomáticas e menos sensíveis ao tratamento (Fatahzadeh e Schwartz, 2007).

Em pacientes imunocomprometidos, as lesões intraorais são frequentemente extensas, rodeadas por margens brancas elevadas e podem envolver mucosa queratinizada e não queratinizada, simulando a infecção primária pelo HSV (Brady e Bernstein, 2004; Fatahzadeh e Schwartz, 2007).

A persistência de locais ativos de infecção pelo HSV em pacientes infetados pelo HIV superiores a um mês é considerada um alerta de evolução para SIDA (Figura 6), (Neville *et alii.*, 2009).



Figura 6: Herpes labial em paciente infetado pelo HIV (adaptado de Ramos-Gomez, 2013).

O tratamento das infecções herpéticas recorrentes está dependente da frequência, gravidade e distribuição das lesões e pode incluir agentes terapêuticos tópicos e/ou sistêmicos (Brady e Bernstein, 2004; Stoopler e Balasubramaniam, 2013).

6. Lesões Intra-Orais

iv. Candidíase Oral

A candidíase oral é a infecção fúngica oportunista mais frequente na cavidade oral, resultante do crescimento de micro-organismos do género *Candida* (Lalla, Patton e Dongari-Bagtzoglou, 2013). É também a lesão oral mais comum em crianças infetadas pelo HIV e, frequentemente, a primeira manifestação clínica do vírus (Silva-Boghossian *et alii.*, 2008; Ramos-Gomez, 2013).

A *Candida* pode ser comensal, sendo que o seu isolamento na ausência de manifestações clínicas não é indicativo de infecção ativa (Sharon e Fazel, 2010).

A prevalência da presença de *Candida* na flora oral em crianças saudáveis varia entre 45 e 65%. A sua colonização ocorre frequentemente no útero ou no nascimento, durante a passagem pelo canal vaginal (Sharon e Fazel, 2010).

Segundo Sharon e Fazel (2010), a espécie patogénica de candidíase mais comum é a *Candida albicans*, ocorrendo em cerca de 50 a 60% dos casos. Outras espécies importantes incluem:

- *Candida glabrata* (15-20%);
- *Candida parapsilosis* (10-20%);
- *Candida tropicalis* (6-12%);
- *Candida pseudotropicalis* (<5%);
- *Candida guilliermondii* (<5%);
- *Candida krusei* (<5%);
- *Candida lusitanae* (<5%);
- *Candida dubliniensis* (<5%);
- *Candida stellatoidea* (<5%).

A espécie *Candida dubliniensis* foi recentemente isolada em pacientes infetados com o HIV (Lalla, Patton e Dongari-Bagtzoglou, 2013).

Sharon e Fazel (2010) agruparam ainda os fatores de risco para a infecção ativa em:

- Fatores Endógenos:
 - infância e velhice;
 - gravidez;
 - estados imunocomprometidos;
 - diabetes mellitus;

- patologias endócrinas, resultando em glicose sérica cronicamente elevada;
- xerostomia induzida pela síndrome de Sjögren;
- deficiências vitamínicas e estados de saúde débeis.
- Fatores Exógenos:
 - deficiências nutricionais;
 - administração de corticoides e outros medicamentos imunossupressores;
 - utilização prolongada de antibióticos de largo espectro;
 - tabagismo;
 - utilização de próteses orais;
 - irritação ou trauma local crônicos;
 - radioterapia e quimioterapia.

Os recém nascidos e os idosos, por apresentarem imunidade diminuída, representam um risco elevado de crescimento de patógenos oportunistas. A produção insuficiente de saliva foi hipoteticamente considerada como promotora do crescimento de *Candida*, devido à reduzida eliminação das áreas de colonização. A saliva não só dilui e remove as espécies de *Candida* da cavidade oral como impede a sua proliferação através dos seus constituintes, mais especificamente os lisossomas, lactoferrinas, sialoperoxidasas e anticorpos anti-*Candida* (Sharon e Fazel, 2010).

Um estudo realizado por Cerqueira *et alii.* (2010) concluiu que 80% das crianças infetadas pelo HIV apresentavam cultura de *Candida* na flora oral.

Nos pacientes com HIV a candidíase é a infecção oral mais frequente. Embora tenham sido relatados casos em qualquer fase da infecção pelo HIV, a candidíase ocorre predominantemente nas fases com contagem de células CD4 inferior a 500 células/mm³, verificando-se um grande aumento abaixo das 200 células/mm³ (Sharon e Fazel, 2010).

Cerca de 90% dos pacientes infetados pelo HIV apresenta candidíase sintomática, sendo que metade destes desenvolvem SIDA nos 3 anos seguintes (Sharon e Fazel, 2010).

Segundo Coronado-Castellote e Jiménez-Soriano (2013) a classificação de candidíase mais usada atualmente é a desenvolvida por Holmstrup e Axel e inclui as seguintes apresentações:

- Candidíase pseudomembranosa (aguda e crónica);
- Candidíase eritematosa (aguda e crónica);
- Candidíase hiperplásica crónica;
- Lesões associadas:
 - estomatite protética;
 - queilite angular;
 - glossite romboide mediana.

Candidíase Pseudomembranosa

A candidíase pseudomembranosa apresenta-se como placas esbranquiçadas ou amareladas na superfície da mucosa oral que podem ser removidas com alguma pressão, deixando uma superfície tipicamente eritematosa e inflamada. As localizações mais frequentes incluem a língua, mucosa jugal, palato mole e orofaringe (Figuras 7, 8 e 9), (Lalla, Patton e Dongari-Bagtzoglou, 2013).



Figura 7: Candidíase pseudomembranosa aguda no palato (adaptado de Laskaris, 2000).



Figura 8: Candidíase pseudomembranosa aguda na mucosa jugal e língua (adaptado de Laskaris, 2000).



Figura 9: Candidíase pseudomembranosa aguda no palato mole (adaptado de Laskaris, 2000).

Este tipo de candidíase é geralmente assintomática, fazendo com que o paciente desconheça a sua existência na maior parte das vezes. Pode levar a alterações no paladar ou a desconforto quando há envolvimento de áreas extensas (Lalla, Patton e Dongari-Bagtzoglou, 2013).

Pode também provocar disfagia quando as lesões afetam a orofaringe (Coronado-Castellote e Jiménez-Soriano, 2013).

As condições predisponentes para a candidíase pseudomembranosa compreendem pacientes imunodeprimidos, HIV, utilizadores de corticoides inalatórios para a asma e deficiências endócrinas (Sharon e Fazel, 2010).

Pacientes com SIDA podem desenvolver candidíase pseudomembranosa crónica que, embora seja temporariamente resolvida com terapia antifúngica, as infeções recorrentes são frequentes (Figura 10), (Williams e Lewis, 2011).



Figura 10: Candidíase pseudomembranosa crónica na língua de uma criança com HIV (adaptado de Laskaris, 2000).

Candidíase Eritematosa

A candidíase eritematosa é frequente em doentes medicados com antibióticos de largo espetro que, ao diminuírem a população bacteriana oral, facilitam o crescimento de *Candida* (Williams e Lewis, 2011; Lalla, Patton e Dongari-Bagtzoglou, 2013).

Manifesta-se frequentemente no palato duro e dorso da língua, local onde pode provocar despilação, criando uma superfície lisa e atrofica, como se pode ver na Figura 11 (Lalla, Patton e Dongari-Bagtzoglou, 2013; Coronado-Castellote e Jiménez-Soriano, 2013). É geralmente assintomática ou acompanhada por sensação de queimadura e comichão (Coronado-Castellote e Jiménez-Soriano, 2013).

Também podem ocorrer formas crônicas de candidíase eritematosa. Tradicionalmente englobavam as lesões atróficas associadas com a queilite angular e a estomatite protética, contudo, ambas as infecções estão também relacionadas com a colonização bacteriana e, portanto, são atualmente incluídas nas lesões associadas à candidíase. A candidíase eritematosa crônica é prevalente em pacientes infetados pelo HIV e com SIDA (Williams e Lewis, 2011).



Figura 11: Candidíase eritematosa no dorso da língua (adaptado de Laskaris, 2000).

Glossite Rombóide Mediana (lesão associada)

A glossite rombóide mediana é uma forma de candidíase eritematosa caracterizada pela presença de uma lesão eritematosa ovalada a romboidal. É assintomática e localiza-se na linha média do dorso da língua, havendo perda das papilas filiformes na superfície afetada (Figura 12), (Lalla, Patton e Dongari-Bagtzoglou, 2013; Coronado-Castellote e Jiménez-Soriano, 2013).



Figura 12: Glossite rombóide mediana (adaptado de Laskaris, 2000).

A lesão pode também estar presente no palato, na zona que contacta com a parte da língua afetada. O tabagismo e os corticóides inalatórios são os principais fatores predisponentes (Lalla, Patton e Dongari-Bagtzoglou, 2013).

Candidíase Hiperplásica Crónica

A candidíase hiperplásica crónica (também conhecida por candidíase crónica em placas) é uma forma rara de candidíase oral, caracterizada pela presença de placas brancas hiperqueratinizadas que não podem ser removidas (Lalla, Patton e Dongari-Bagtzoglou, 2013). As lesões também podem ter a forma nodular, podendo manifestar-se em qualquer zona da cavidade oral (Williams e Lewis, 2011). Acredita-se que exista uma possibilidade de malignização das lesões deste tipo de candidíase oral, contudo, ainda não foi estabelecida a ligação existente com o cancro oral (Williams e Lewis, 2011; Lalla, Patton e Dongari-Bagtzoglou, 2013).

O diagnóstico de qualquer uma das formas de candidíase é essencialmente clínico e é baseado na identificação das lesões, que podem ser confirmadas histologicamente através de uma biópsia ou da cultura de *Candida* (Coronado-Castellote e Jiménez-Soriano, 2013).

A candidíase ativa provoca dor, pelo que geralmente a criança recusa-se a alimentar-se, levando a uma diminuição de peso e possível desidratação (Veronesi, Focaccia e Lomar 1999).

Um estudo realizado por Gonçalves *et alii.* (2013) concluiu que pacientes que não realizam HAART estão mais suscetíveis para a manifestação das diferentes formas clínicas de candidíase oral.

Embora o HAART tenha diminuído consideravelmente a prevalência de várias infecções por *Candida* em pacientes com HIV, a candidíase pseudomembranosa aguda continua a representar um problema (Rautemaa e Ramage, 2011).

O primeiro passo no tratamento da candidíase oral é, sempre que possível, a correta identificação dos fatores predisponentes. Pacientes com candidíase oral recorrente derivada da infecção pelo HIV devem ser referenciados para a realização de exames de controlo para a doença (Williams e Lewis, 2011; Lalla, Patton e Dongari-Bagtzoglou, 2013).

Os antifúngicos tópicos representam o tratamento de eleição para a candidíase oral e incluem nistatina, clotrimazol e miconazol. Alguns antifúngicos sistémicos como itraconazol e anfotericina B também estão disponíveis em forma de suspensão oral (Lalla, Patton e Dongari-Bagtzoglou, 2013).

Segundo Lalla, Patton e Dongari-Bagtzoglou (2013), em pacientes significativamente imunocomprometidos é dada preferência aos antifúngicos sistémicos, com destaque para o fluconazol, enquanto Rautemaa e Ramage (2011) defende que nestes pacientes deve ser feita uma terapia combinada de antifúngicos tópicos e sistémicos.

Em crianças são também recomendados bochechos com água bicarbonatada ou com soluções de clorexidina a 0,2% (Veronesi, 1999; Williams e Lewis, 2011).

v. Eritema Gengival Linear

O eritema gengival linear é uma das manifestações periodontais mais associadas à infecção pelo HIV (Babu *et alii.*, 2011).

Manifesta-se como uma discreta linha ou um conjunto de pontos eritematosos com pelo menos 2 mm de largura ao longo da margem gengival (Figura 13). Pode envolver um ou mais dentes e pode estar acompanhado por dor e sangramento (Neville *et alii.*, 2009; Robinson *et alii.*, 2002; Sharon e Fazel, 2010).



Figura 13: Eritema gengival linear num paciente infetado pelo HIV (adaptado de Laskaris, 2000).

Embora tenha sido inicialmente descrito em pacientes infetados pelo HIV, também pode estar presente em crianças saudáveis, sendo muitas vezes confundido com gengivite (Sharon e Fazel, 2010).

Muitos autores classificam o eritema gengival linear como um tipo de gengivite não induzido por placa que, ao contrário da gengivite convencional, não responde a medidas de controlo de placa (Robinson *et alii.*, 2002).

Embora existam diversos agentes patogénicos que podem levar ao desenvolvimento desta lesão, parece existir uma forte ligação com a colonização subgengival de

diferentes espécies de *Candida*, pelo que em muitos casos é também classificada como uma lesão de origem fúngica (Velegraki *et alii.*, 1999; Robinson *et alii.*, 2002; Urizar, Goicouría e Valle, 2004).

De forma a prevenir a evolução para periodontite necrosante, é essencial a realização de um tratamento eficaz do eritema gengival linear. Em casos em que a *Candida* é isolada, deve ser realizada terapia antifúngica. Os pacientes devem ainda receber instruções de higiene oral e fazer bochechos com gluconato de clorexidina a 0,12% (Velegraki *et alii.*, 1999) (Neville *et alii.*, 2009; Sharon e Fazel, 2010).

As manifestações periodontais associadas à infeção pelo HIV, como é o caso do eritema gengival linear, foram consideradas uma das primeiras manifestações clínicas da doença ou um indicativo de imunossupressão grave (Badu *et alii.*, 2011). Contudo, estudos recentes relatam que em pacientes infetados pelo HIV, quanto maior for a imunossupressão, menos grave é a manifestação de doença periodontal (Badu *et alii.*, 2011; Ryder *et alii.*, 2012).

vi. Leucoplasia Pilosa

A leucoplasia pilosa representa uma infeção oportunista relacionada com o vírus de Epstein-Barr e manifesta-se especialmente em pacientes infetados pelo HIV (Husak, Garbe e Orfanos, 1996; Neville *et alii.*, 2009; Urizar, Goicouría e Valle, 2004; Moura, Senna e Mesquita, 2010) e raramente em pacientes com outro tipo de imunossupressão (Laskaris, Laskaris e Theodoridou, 1995).

A presença do vírus de Epstein-Barr pode ser detetado nas lesões mediante diferentes técnicas (Urizar, Goicouría e Valle, 2004) com destaque para testes laboratoriais como a microscopia electrónica, hibridização *in situ*, imuno-histoquímica e reação em cadeia da polimerase - PCR. A citologia esfoliativa é um bom meio de diagnóstico da leucoplasia pilosa pela sua simplicidade, baixo custo e por não ser invasivo (Moura, Senna e Mesquita, 2010).

Clinicamente manifesta-se como uma lesão branca com prolongamentos papilares ou filiformes que não se desprendem à raspagem, situada bilateralmente nas margens laterais da língua, como se pode ver na Figura 14 (Wood e Goaz, 1997; Urizar, Goicouría e Valle, 2004; Neville *et alii.*, 2009). Pode também manifestar-se na mucosa oral e pavimento da boca (Greenspan e Greenspan, 1996; Husak, Garbe e Orfanos, 1996; Neville *et alii.*, 2009).

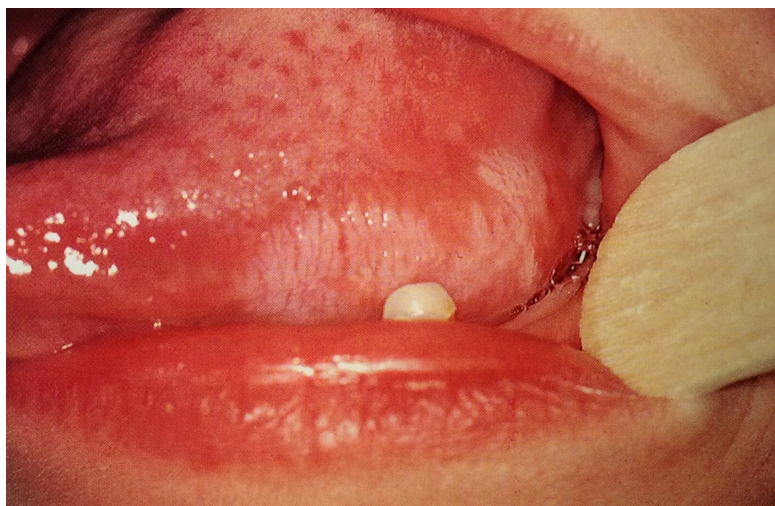


Figura 14: Leucoplasia pilosa no bordo lateral da língua de um paciente com HIV (adaptado de Laskaris, 2000).

Em alguns casos pode haver sobreinfecção por *Candida*, levando ao encobrindo da lesão (Urizar, Goicouría e Valle, 2004; Neville *et alii.*, 2009).

A manifestação desta lesão em pacientes infetados pelo HIV tem um elevado interesse prognóstico visto ser indicativo de imunodeficiência moderada a avançada e de progressão da doença (Husak, 1996; Urizar, Goicouría e Valle, 2004; Neville *et alii.*, 2009). Cerca de 10% dos pacientes com leucoplasia pilosa apresentam SIDA no momento do diagnóstico e 20% irão desenvolver SIDA nos 8 meses seguintes ao diagnóstico (Urizar, Goicouría e Valle, 2004).

Antes da descoberta do HAART, a leucoplasia pilosa tinha uma elevada taxa de morbidade entre os pacientes infetados com HIV (Ryder *et alii.*, 2012). Com a introdução do HAART comprovou-se que a prevalência desta lesão diminui com a

administração de antirretrovirais (Robinson, *et alii.*, 2002; Neville *et alii.*, 2009; Ryder *et alii.*, 2012).

As opções de tratamento atualmente existentes incluem a remoção cirúrgica, a medicação antiviral sistêmica e tópica (Moura, Senna e Mesquita, 2010). Os tratamentos com antivirais sistêmicos e a remoção cirúrgica não conseguem eliminar definitivamente a lesão, que tende a recidivar na maior parte dos casos (Urizar, Goicouría e Valle, 2004; Moura, Senna e Mesquita, 2010).

A medicação antiviral tópica é o tratamento mais recomendado pela eficácia na eliminação das pilosidades e do vírus de Epstein-Barr, restabelecendo as características normais da língua sem criar resistência ao vírus (Neville *et alii.*, 2009; Moura, Senna e Mesquita, 2010).

vii. Úlceras Aftosas

As úlceras aftosas recorrentes, também denominadas por estomatites aftosas recorrentes, representam a lesão ulcerativa oral mais comum (Messadi e Younai, 2010) e é uma complicação bem reconhecida em pacientes infetados pelo HIV (Alegre *et alii.*, 2007).

O aparecimento destas lesões pode ser precipitado por trauma local, stress, ingestão de certos alimentos, utilização de drogas, alterações hormonais e deficiências vitamínicas e de oligoelementos (Natah *et alii.*, 2004).

Apesar de se desconhecer a etiologia característica, sabe-se que condições locais e sistêmicas, bem como fatores genéticos, imunológicos e microbianos, podem ter um papel importante na patogênese das ulcerações aftosas recorrentes (Natah *et alii.*, 2004). Embora a maior parte dos casos seja benigna e tenha cura espontânea em menos de duas semanas, estas úlceras podem ser indicativo de uma doença sistêmica subjacente como alterações do sistema imunitário, no caso do HIV (Alegre *et alii.*, 2007).

Apresentam-se clinicamente como úlceras recorrentes de forma ovalada ou arredondada, com uma pseudomembrana branca ou amarelada e halo eritematoso. Numa fase inicial podem parecer-se com máculas ou pápulas vermelhas, mas rapidamente adquirem a forma de uma úlcera clássica. Em casos de persistência da lesão por longos períodos de tempo, a pseudomembrana amarela pode ser substituída por uma membrana acinzentada (Messadi e Younai, 2010).

As úlceras são dolorosas e provocam desconforto, interferindo com a alimentação e a fala. Em alguns casos pode causar sensação de queimadura ou formiguelo (Natah *et alii.*, 2004; Messadi e Younai, 2010).

É comum manifestarem-se na mucosa não-queratinizada e, por ordem decrescente de frequência, na mucosa labial, mucosa oral, zona ventral e lateral da língua, pavimento da boca, palato mole e orofaringe (Messadi e Younai, 2010).

Convencionalmente, as úlceras aftosas podem ser classificadas como minor, major e herpetiforme, de acordo com o seu tamanho, duração e presença ou ausência de cicatriz após o processo de cicatrização (Natah, 2004; Alegre *et alii.*, 2007; Neville *et alii.*, 2009; Messadi e Younai, 2010).

As aftas minor são as mais comuns, apresentam-se entre uma a cinco úlceras dolorosas com 1 cm de diâmetro cada e têm cura espontânea sem deixar cicatriz ao fim de 10 a 14 dias (Figura 15). As localizações mais frequentes incluem as mucosas oral e labial, zona ventral da língua, palato mole e vestíbulos. Raramente pode ocorrer linfadenopatia regional, dependendo da severidade e número das lesões (Natah *et alii.*, 2004; Messadi e Younai, 2010).



Figura 15: Úlcera aftosa minor localizada no lábio inferior (adaptado de Laskaris, 2000).

As aftas major caracterizam-se por terem diâmetros superiores a 1cm, maior profundidade, são mais dolorosas e a cicatrização pode durar até 6 ou mais semanas, deixando cicatriz (Figura 16), (Natah *et alii.*, 2004; Messadi e Younai, 2010).



Figura 16: Úlcera aftosa major localizada no lábio inferior (adaptado de Laskaris, 2000).

São mais frequentes durante a puberdade e as formas recidivas crônicas podem persistir até 20 ou mais anos. Manifestam-se na mucosa labial, palato mole e zona mais anterior da orofaringe (Natah *et alii.*, 2004; Messadi e Younai, 2010).

Em pacientes infetados pelo HIV as úlceras adotam normalmente uma forma major e podem ser mais progressivas e destrutivas, não respondendo por vezes ao tratamento convencional. Em casos mais avançados, é possível que sejam acompanhadas de disfagia e deficiências nutritivas secundárias (Natah *et alii.*, 2004; Alegre *et alii.*, 2007).

As aftas herpetiformes constituem o tipo menos comum e caracteriza-se pela presença de úlceras planas com diâmetro entre 1 e 3mm que curam espontâneamente num período de 10 a 14 dias sem deixar cicatriz. Manifestam-se preferencialmente em mulheres com idade mais tardia (Natah *et alii.*, 2004; Messadi e Younai, 2010).

Estas lesões herpéticas são mais frequentes em pacientes infetados pelo HIV, mostrando-se com formas mais profundas e crónicas do que em pacientes saudáveis (Alegre *et alii.*, 2007). Embora menos comum, as úlceras podem ser causadas em alguns casos pelo citomegalovírus ou por infeção bacteriana (Natah *et alii.*, 2004; Alegre *et alii.*, 2007).

Embora as lesões sejam maioritariamente orais, foram relatados casos de aftas associadas à infeção pelo HIV na orofaringe e no trato gastrointestinal (Natah *et alii.*, 2004).

Tratamentos tópicos como colutórios antissépticos e corticóides tópicos podem proporcionar alívio da dor e redução da duração das úlceras, mas normalmente não modificam a taxa de recorrência nem o tempo de remissão. Em alguns casos foi comprovada a eficácia da utilização tópica de fatores de estimulação de colónias de granulócitos e macrófagos no controlo de úlceras relacionadas com o HIV (Alegre *et alii.*, 2007; Neville *et alii.*, 2009).

Quando o tratamento tópico é insatisfatório ou o paciente sofre continuamente deste tipo de lesões, deve ser considerada terapia sistémica à base de anti-helmínticos e imunomoduladores. Em casos mais graves deve ponderar-se a utilização de corticoides orais ou talidomida que, em pacientes infetados pelo HIV, tem capacidade significativa para eliminar úlceras dolorosas. Contudo, para além de não prevenir a recidiva das lesões, a talidomida tem efeitos secundários importantes como erupções cutâneas,

neuropatia periférica e a possibilidade de aumentar os níveis de RNA do HIV (Natah *et alii.*, 2004; Alegre *et alii.*, 2007).

7. Linfadenopatia

A linfadenopatia é um dos sinais precoces da infecção pelo HIV e tem uma elevada taxa de prevalência em pacientes infetados pelo vírus. Caracteriza-se pela persistência de nódulos linfáticos palpáveis durante mais de 3 meses e pelas localizações frequentemente envolvidas como os nódulos cervicais anteriores e posteriores, os submandibulares, occipitais e axilares (Neville *et alii.*, 2009).

O sistema linfático tem um papel central na defesa imunológica. Está anatomicamente próximo do sistema cardiovascular, com o qual, em conjunto, formam o sistema circulatório. Os vasos linfáticos ligam várias áreas de tecido linfático, também conhecidos como gânglios linfáticos, o que permite o fluxo de linfa pelo corpo. O transporte de linfa é facilitado pela ação do músculo esquelético, do movimento peristáltico e da variação da pressão intratorácica. Os vasos linfáticos drenam linfa para gânglios com localizações anatómicas específicas, logo, um conhecimento da anatomia linfática pode identificar o local anatómico da patologia subjacente (Stutchfield e Tyrrell, 2011).

A presença de nódulos linfáticos palpáveis é frequente na infância (Figura 17). Na maior parte dos casos representam uma resposta apropriada a uma infecção regional, particularmente infecções auditivas ou respiratórias. No entanto, embora o aumento dos gânglios linfáticos seja predominantemente benigno, a linfadenopatia pode representar uma doença subjacente grave, como é o caso da infecção pelo HIV (Stutchfield e Tyrrell, 2011).



Figura 17: Aumento dos nódulos linfáticos cervicais (adaptado de Laskaris, 2000).

8. Lesões Esofágicas

As infecções esofágicas oportunistas e idiopáticas são frequentemente encontradas em pacientes infetados pelo HIV (Zalar *et alii.*, 2003).

Apesar de existir dificuldade de faixas etárias mais baixas se expressarem, calcula-se que cerca de 10% das crianças infetadas pelo HIV apresentem disfagia e odinofagia, acompanhadas na maior parte dos casos por perda de peso e subnutrição (Veronesi, Focaccia e Lomar, 1999).

As lesões esofágicas têm normalmente uma etiologia vírica ou fúngica, sendo os agentes mais comuns a *Candida albicans*, o vírus do herpes simplex e o citomagalovírus (Veronesi, Focaccia e Lomar, 1999; Zalar *et alii.*, 2003).

Para além da disfagia, odinofagia e episódios de febre, a dor retroesternal pode também estar relacionada com a infecção do esófago por vírus (Veronesi, Focaccia e Lomar, 1999; Al-Hussaini e Fagih, 2011).

A candidíase esofágica é por norma secundária à candidíase oral. O diagnóstico deve ser baseado na endoscopia com biópsia e cultura visto que a ausência de lesões na

orofaringe não afasta a possibilidade da presença do agente etiológico no esôfago (Veronesi, Focaccia e Lomar, 1999).

Pacientes infetados pelo HIV com disfagia podem apresentar uma mucosa normal quando realizada endoscopia. Um estudo realizado por Zalar *et alii.* (2003) sugeriu que a maioria dos pacientes infetados pelo HIV apresenta uma desordem de motilidade esofágica independentemente da presença de sintomas e/ou lesões da mucosa.

9. Gengivite e Cárie Dentária

Crianças com estados de saúde crônicos e que estejam a fazer medicação têm um risco agravado para o desenvolvimento de doenças dentárias como a gengivite (Figura 18) e as lesões de cárie (Ribeiro, Portela e Souza, 2002; Subramaniam e Kumar, 2013).



Figura 18: Gengivite em paciente infetado pelo HIV (adaptado de Laskaris, 2000).

À parte do seu comprometido estado imunitário, as crianças infetadas pelo HIV apresentam estados de saúde oral débeis que são agravados pelo acesso limitado aos cuidados de saúde dentários e pela negligência por parte dos profissionais de saúde (Ribeiro, Portela e Souza, 2002; Subramaniam e Kumar, 2013).

Segundo Ribeiro, Portela e Souza (2002), a elevada prevalência de gengivite e lesões de cárie em crianças infetadas pelo HIV deve-se maioritariamente aos seguintes fatores:

- Utilização prolongada de medicamentos com adição de açúcar;
- Dieta rica em carboidratos;
- Imunidade diminuída contra bactérias cariogénicas;
- Diminuição do fluxo salivar;
- Maus hábitos de higiene oral;
- Falta de informação quanto às práticas de promoção de saúde oral.

Os cuidados de saúde oral são um componente importante nos pacientes infetados pelo HIV. A falta de dentição funcional saudável pode afetar adversamente a qualidade de vida, complicar a gestão de condições médicas e criar ou piorar problemas nutricionais e psicossociais (Ramos-Gomez e Folayan, 2013; Sahana, Krishnappa e Krishnappa, 2013).

Os medicamentos pediátricos disponíveis nas formas de xaropes e suspensões são populares e facilmente aceites pelas crianças. Os medicamentos líquidos e mastigáveis têm normalmente um sabor desagradável, tornando-se necessária, por vezes, a combinação de diferentes adoçantes no mesmo produto para se ultrapassar este problema (Subramaniam e Kumar, 2013; Sahana, Krishnappa e Krishnappa, 2013; Ramos-Gomez e Folayan, 2013). O adoçante mais utilizado na indústria farmacêutica é a sacarose por ser um agente conservante, antioxidante, solvente e espessante. Tem também um custo reduzido e pode ser facilmente processado (Subramaniam e Kumar, 2013).

Preparações farmacêuticas com pH ácido e elevado teor de açúcar contribuem para um aumento de cáries dentárias quando usadas várias vezes ao dia durante longos períodos de tempo (Subramaniam e Kumar, 2013).

Os açúcares adicionados aos medicamentos podem ser fermentados pelas bactérias presentes na cavidade oral, resultando num decréscimo do pH intraoral, e levando ao desenvolvimento de cáries dentárias (Subramaniam e Kumar, 2013), principalmente na

dentição decídua (Figura 19), (Howell *et alii.*, 1999; Sahana, Krishnappa e Krishnappa, 2013).



Figura 19: Múltiplas lesões de cárie em paciente infectado pelo HIV (adaptado de Laskaris, 2000).

Algumas destas preparações podem também contribuir para a diminuição do fluxo salivar. A ingestão de medicamentos antirretrovirais que resultam em níveis de pH abaixo do nível crítico foi também relacionada com casos severos de erosão dentária (Subramaniam e Kumar, 2013).

As medidas de higiene oral após a utilização de xaropes em crianças são insatisfatórias e é atualmente reconhecido que os medicamentos contendo açúcares são um fator predisponente para o desenvolvimento de cáries dentárias em crianças com doenças crônicas. É portanto necessário que a indústria farmacêutica considere uma reformulação destas preparações com o objetivo de as tornar menos cariogênicas (Subramaniam e Kumar, 2013).

O papel do médico dentista torna-se também importante, essencialmente na instrução de outros profissionais de saúde relativamente à importância de corretos cuidados de higiene oral e de visitas frequentes às consultas de medicina dentária (Ribeiro, Portela e Souza, 2002; Subramaniam e Kumar, 2013).

O aumento da prevalência de cáries em crianças infetadas pelo HIV foi também associado à diminuição da contagem de linfócitos (Ramos-Gomez e Folayan, 2013).

9. Xerostomia

A xerostomia é uma sensação subjetiva de boca seca que resulta da hipossalivação, uma redução da secreção salivar. A xerostomia pode resultar de uma redução do fluxo salivar contudo, nem todos os pacientes com reduzido fluxo salivar queixam-se de xerostomia. A alteração da composição da saliva pode também ter um papel importante na indução desta complicação (Sultana e Sham, 2011; Busato *et alii.*, 2013).

É uma das complicações orais associadas à infeção pelo HIV. Alguns autores sugerem que a xerostomia presente em pacientes infetados pelo HIV é um resultado não só do vírus em si, mas também da medicação antirretroviral (Busato *et alii.*, 2013; Preston e Reznik, 2013).

A xerostomia pode provocar disfagia, distúrbios da fala, desenvolvimento de cáries, infeções orais, doença periodontal e perda de dentes (Busato *et alii.*, 2013; Preston e Reznik, 2013).

A saliva é um componente essencial na saúde oral. A xerostomia ocorre quando as glândulas salivares deixam de produzir a quantidade de saliva suficiente para uma saúde oral apropriada. A falta de saliva leva a uma diminuição do pH na cavidade oral e a um aumento da probabilidade da ocorrência de infeções fúngicas, com destaque para a candidíase oral. Medicamentos como os anti-hipertensivos, antidepressivos, anti-histamínicos, descongestionantes e alguns medicamentos para a dor estão relacionados com esta complicação. O uso de drogas ilícitas, principalmente de metanfetaminas e cocaína, pode também causar xerostomia (Preston e Reznik, 2013).

Para muitos pacientes infetados pelo HIV, a xerostomia é uma condição crónica e por vezes debilitante. O tratamento é um desafio, já que normalmente é um efeito colateral da indispensável medicação antirretroviral ou devido a um problema patológico, como problemas ao nível das glândulas salivares (Preston e Reznik, 2013).

Com o objetivo de aliviar a sintomatologia e minimizar os danos causados pela xerostomia, o Médico Dentista deve dar a estes pacientes as seguintes instruções (Preston e Reznik, 2013):

- Aumentar a ingestão de água;
- Evitar o consumo de cafeína;
- Consumir pastilhas elásticas sem açúcar, de forma a promover a salivação;
- Evitar o fumo e álcool (incluindo bochechos com álcool na sua composição);
- Utilizar um humidificador em casa;
- Manter uma dieta saudável, com baixo consumo de doces;
- Realizar bochechos com gluconato de clorexidina a 0,12%, que reduz a presença de bactérias causadoras de cárie dentária;
- Utilização de pastas dentífricas com flúor e antimicrobianos na sua composição.

Estão disponíveis medicamentos que estimulam a salivação. A prescrição de medicamentos agonistas do parassimpáticos como a Pilocarpina é atualmente aprovada para pacientes com xerostomia. Contudo, é necessário um certo cuidado devido aos significativos efeitos secundários. Ao estimular o sistema parassimpático, a pilocarpina ativa os receptores muscarínicos, que por sua vez ativam as glândulas exócrinas. Os pacientes podem, por isso, sofrer episódios de sudorese, diarreia, arrepios, rinite, dores de cabeça, perturbações visuais, dificuldades respiratórias, vômitos e várias complicações cardiovasculares, tais como edema pulmonar, bradicardia ou taquicardia e hipertensão ou hipotensão (Sultana e Sham, 2011, Preston e Reznik, 2013).

Como os pacientes infetados pelo HIV e com xerostomia têm elevadas taxas de prevalência de cárie dentária, deve ser implementado um plano de tratamento à base de flúor. O verniz fluoretado pode ser aplicado após cada consulta de controlo, bem como na conclusão da fase de tratamento restauradora. O uso de dentífricos fluoretados é uma ferramenta importante na prevenção da cárie dentária (Preston e Reznik, 2013).

IV. IMPACTO DO TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL NA CAVIDADE ORAL

Desde a introdução do HAART, em 1996, a incidência de doenças relacionada com a SIDA e de infeções oportunistas diminuiu. Verificou-se também uma mudança no padrão geral da prevalência de lesões orais relacionadas com o HIV devido ao uso de HAART, ocorrendo uma diminuição da prevalência de candidíase oral, leucoplasia pilosa e doença periodontal (Ramírez-Amador *et alii.*, 2006).

As lesões orofaciais podem continuar a estar presentes em crianças que estão a ser tratadas para o HIV com HAART. A prevalência de lesões nestes casos varia entre 31,4% e 87,2%, consoante fazem ou não combinação de antirretrovirais e qual (Ramos-Gomez e Folayan, 2013).

Um estudo realizado por Pongsiriwet *et alii.* (2003) estabeleceu a prevalência de 57,5% de lesões orais em crianças tratadas com HAART. Um outro estudo, de Okunseri *et alii.* (2003), especificou que 2,9% apresentava eritema gengival linear, 2% aumento bilateral das parótidas e 1% aumento dos linfonodos cervicais.

Por outro lado, outros estudos como os realizados por Flanagan *et alii.* (2000) e Khongkuntian *et alii.* (2001) não verificaram diferenças significativas na prevalência de lesões orais relacionadas com o HIV em crianças tratadas com HAART quando comparadas com crianças que não fazem tratamento antirretroviral.

O uso de antirretrovirais tem também sido associado a lesões nos tecidos moles (Ramos-Gomez e Folayan, 2013).

Segundo Ramírez-Amador *et alii.* (2006), a prevalência de lesões orais relacionadas com o HIV em países desenvolvidos onde o HAART é amplamente usado varia entre 8% e 37,5%. Em contraste, nos países em desenvolvimento, onde se encontram a maioria das pessoas infetadas pelo HIV e os antirretrovirais não são tão utilizados, o índice de prevalência continua elevado: 73% em África e 90% na Ásia. Estas variações

podem ser resultado das diferenças em diversos fatores adicionalmente à disponibilidade ao tratamento antirretroviral combinado.

As condições socioeconómicas e demográficas, o grau de instrução, os grupos de risco, bem como o acesso a instituições de saúde podem ser alguns dos fatores determinantes no espectro das lesões orais relacionadas com o HIV (Holmes e Stephen, 2002).

Estudos realizados por Trigueiro *et alii.* (2010) e Ramos-Gomez e Folayan (2013) demonstraram também que a utilização de antirretrovirais em crianças infetadas pelo HIV pode atrasar o desenvolvimento dentário e a cronologia de erupção.

V. PREVENÇÃO E PLANEAMENTO DE TRATAMENTOS EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM HIV

O HIV é atualmente uma doença crónica controlável. Os pacientes têm uma maior esperança de vida, grande parte graças ao HAART. Estima-se que hoje em dia, uma pessoa de 21 anos de idade infetada pelo HIV irá viver até aos 60 anos de idade. As visitas regulares ao Médico Dentista são um aspeto importante na gestão da infeção pelo HIV (Moswin e Espstein, 2008).

A infeção pelo HIV não altera necessariamente o plano de tratamento de uma criança ou adolescente. Contudo, os efeitos da infeção pelo vírus no paciente pediátrico e na sua família devem mudar a abordagem ao tratamento por parte do Médico Dentista. Em pacientes com doenças crónicas é essencial que exista uma constante atualização relativamente aos quadros médicos e psicossociais do paciente (Berentsen e Catapano, 2010).

As medidas preventivas tornam-se ainda mais importantes em crianças infetadas pelo HIV. Berentsen e Catapano (2001) agruparam-nas em três grupos etários:

- Bebés – uso supervisionado de biberões e chupetas, gestão cuidada de medicação cariogénica;

- Crianças – colocação de selantes de fissuras, administração de flúor, colocação de suplementos de vernizes fluoretados, gestão da alimentação e medicamentos, baixa ingestão de hidratos de carbono fermentáveis como sumos, leite e suplementos alimentares;
- Adolescentes – higiene oral extremamente cuidada, gestão da alimentação e medicação e abordagem das barreiras que dificultam o acesso a cuidados de saúde por parte do adolescente.

CONCLUSÃO

Devido à imunossupressão progressiva característica da doença, crianças infetadas pelo HIV estão mais suscetíveis ao desenvolvimento de infecções oportunistas. Esta imunodeficiência conjugada com outros fatores, como o uso constante de diversos medicamentos, tem um impacto profundo na cavidade oral. O aparecimento destas lesões orais é um dos primeiros sinais da infecção pelo HIV em crianças.

A candidíase oral é a lesão oral mais frequente e, geralmente, a primeira manifestação clínica em crianças infetadas pelo HIV. Torna-se portanto essencial a realização de uma correta exploração oral, juntamente com uma recolha da história clínica e dentária como meio de diagnóstico precoce da infecção pelo vírus.

Quando não diagnosticadas ou deixadas por tratar, estas lesões podem tornar-se prejudiciais a longo prazo para o estado de saúde do paciente, inclusivamente para a progressão da infecção pelo HIV.

Independentemente da realização do tratamento antirretroviral, as lesões orais devem ser controladas e tratadas individualmente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Al-Hussaini, A. e Fagih, M. (2011) Herpes simplex ulcerative esophagitis in healthy children. *The Saudi Journal of Gastroenterology*, 17, pp. 363-6.

Alegre, M., *et alii.* (2007) Successful treatment of major oral aphthous ulcers in HIV-1 infection after highly active antirretroviral therapy. *International Journal of Infectious Diseases*, 11, pp. 278-85.

Babu, H., *et alii.* (2011) HIV-infection and Periodontal disease: a Hidden Truth. *Indian Journal of Dental Advancements*, 3, pp. 693-97.

Barré-Sinoussi, F. (2010) HIV: A discovery opening the road to novel scientific knowledge and global health improvement. *Virology*, 397, pp. 255-59.

Berentsen, B. e Catapano, P. (2001) Oral Health Management in Children and Adolescents with HIV Infection. *New York State Department of Health AIDS Institute*, pp. 41-54.

Brady, R. e Bernstein, D. (2004) Treatment of herpes simplex virus infections. *Antiviral Research*, 61, pp. 73-81.

Busato, I., *et alii.* (2013) Prevalence and impact of xerostomia on the quality of life of people living with HIV/AIDS from Brazil. *Special Care in Dentistry*, 33, pp. 128-32.

Casiglia, J. e Woo, S. (2000) Oral Manifestations of HIV infection. *Clinics in Dermatology*, 18, pp. 541-51.

Carrasco, W., Guerra, M. e Tovar, V. (2007) Comparacion de la presencia de queilitis angular en niños VIH(+) y VIH(-), hijos de madres seropositivas. *Acta Odontológica Venezolana*, 46, pp. 1-6.

Cerqueira, D., *et alii*. (2010) Oral Candida colonization and its relation with predisposing factors in HIV-infected children and their uninfected siblings in Brazil: the era of highly active antirretroviral therapy. *Journal of Oral Pathology and Medicine*, 39, pp. 188-94.

Coronado-Castellote, L. e Jiménez-Soriano, Y. (2013) Clinical and microbiological diagnosis of oral candidiasis. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 5, pp. 279-86.

Direcção-Geral da Saúde. (2013). *Portugal - Infeção VIH/SIDA e tuberculose em números – 2013*. Portugal, Direcção Geral da Saúde.

Domaneschi, C., *et alii*. (2011) Oral colonization by Candida species in AIDS pediatric patients. *Oral Diseases Journal*, 17, pp. 393-98.

Fatahzadeh, M. e Schwartz, R. (2007) Human herpes simplex vírus infections: Epidemiology, pathogenesis, symptomatology, diagnosis, and management. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 57, pp. 737-63.

Flanagan, M., *et alii*. (2000) Prevalence of soft tissue lesions in HIV-infected minority children treated with highly active antirretroviral therapies. *Journal of Pediatric Dentistry*, 22, pp. 287-91.

Gonçalves, L., *et alii*. (2013) Factors associated with specific clinical formas of oral candidiasis in HIV-infected Brazilian adults. *Archives of Oral Biology*, 58, pp. 657-63.

Greenspan, D. e Greenspan, J. (1996) HIV-related oral disease. *The Lancet*, 348, pp. 729-33.

Harries, A., Maher, D. e Graham, S. (2005) *TB/HIV: Manual Clínico*. Genebra. Organização Mundial de Saúde

Holmes, H. e Stephen, L. (2002) Oral lesions of HIV infection in developing countries. *Oral Diseases Journal*, 8, pp. 40-43.

Howell, B, *et alii*. (1992) Dental caries in HIV-infected children. *Pediatric Dentistry*, 14, pp. 370-71.

Husak, R., Garbe, C. e Orfanos, C. (1996) Oral hairy leucoplakia in 71 HIV-seropositive patients: Clinical symptoms, relation to immunologic status and prognostic significance. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 35, pp. 928-34.

Islam, N., Bhattacharyya, I. e Cohen, D. (2012) Salivary gland pathology in HIV patients. *Diagnostic Histopathology*, 18, pp. 366-72.

Khongkuntian, P., *et alii*. (2001) Oral manifestations in 45 HIV-positive children from Northern Thailand. *Journal of Oral Pathology and Medicine*, 30, pp. 549-52.

Lalla, R., Patton, L. e Dongari-Bagtzoglou, A. (2013) Oral Candidiasis: Pathogenesis, Clinical Presentation, Diagnosis and Treatment Strategies. *Journal of the California Dental Association*, 41, pp. 263-68.

Laskaris, G. (2000) *Color Atlas of Oral Diseases in Children and Adolescents*. USA. Thieme

Laskaris, G., Laskaris, M. e Theodoridou, M. (1995) Oral hairy leukoplakia in a child with AIDS. *Oral Surgery, Oral Medicine and Oral Pathology*, 79, pp. 570-71.

Lodha, R. e Manglani, M. (2012) Antiretroviral Therapy in Children: Recent Advances. *Indian Journal of Pediatrics*, 79, pp. 1625-33.

Madhivanan, P., *et alii*. (2003) Clinical Manifestations of HIV infected children. *Indian Journal of Pediatrics*, 70, pp. 515-20.

Messadi, D. e Younai, F. (2010) Aphthous ulcers. *Dermatologic Therapy*, 23, pp. 281-90.

Moswin, A. e Epstein, J. (2008) Essential Medical Issues Relates to HIV in Dentistry. *Journal of the Canadian Dental Association*, 73, pp. 945-48.

Moura, M., Senna, M. e Mesquita, R. (2010) Tratamento da Leucoplasia Pilosa: Revisão da Literatura. *Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada*, 10, pp. 121-26.

Natah, S., *et alii.* (2004) Recurrent aphtous ulcers today: a review of the growing knowledge. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 33, pp. 221-34.

Neville, B., *et alli.* (2009) *Patologia Oral e Maxilofacial*. Rio de Janeiro. Elsevier

Okunseri, C., *et alii.* (2003) Prevalence of oral lesions and percent CD4⁺ T-lymphocytes in HIV-infected children on antirretroviral therapy. *AIDS Patient Care and STDs*, 17, pp. 5-11.

Pongsiriwet, S., *et alii.* (2003) Oral lesions and dental caries status in perinatally HIV-infected children in Northen Thailand. *International Journal of Paediatric Dentistry*, 13, pp. 180-5.

Preston, S. e Reznik, D. (2013) Oral Health Care for the HIV-Infected Patient. *Mountain Plains AIDS Education and Training Center*, Fevereiro, pp. 1- 26.

Ramírez-Amador, V., *et alii.* (2006) HIV-Related Oral Lesions, Demographic Factors, Clinical Staging and Anti-Retroviral Use. *Archieves of Medical Research*, 37, pp. 646-54.

Ramos-Gomez, F. e Folayan, M. (2013) Oral Health Considerations in HIV-Infected Children. *Current HIV/AIDS Reports*, 10, pp. 283-93.

Ranganathan, K. e Hemalatha, R. (2006) Oral lesions in HIV infection in developing countries: an overview. *Advances in Dental Research*, 19, pp. 63-8.

Rautemaa, R. e Ramage, G. (2011) Oral candidosis – Clinical challenges of a biofilm disease. *Critical Reviews in Microbiology*, 37, pp. 328-36.

Ribeiro, A., Portela, M. e Souza, I. (2002) Relation between biofilm, caries activity and gingivitis in HIV+ children. *Pesquisa Odontológica Brasileira*, 16, pp. 144-50.

Ribeiro, A., Portela, M. e Souza, I. (2013) The oral health of HIV-infected Brazilian children. *International Journal of Paediatric Dentistry*, 23, pp. 259-65.

Robinson, P., *et alii.* (2002) Periodontal diseases and HIV infection. *Oral Diseases*, 8, pp. 144-50.

Rosendo, I., *et alii.* (2011) Avaliação das condições bucais em crianças infectadas pelo HIV atendidas em um posto de assistência municipal de Maceió-Al. *Revista Semente*, 6, pp. 53-61.

Rubin, E., *et alii.* (2006) *Patologia*. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan

Rwenyonyi, C., *et alii.* (2011) Oral manifestations in HIV/AIDS-infected children. *European Journal of Dentistry*, 5, pp. 291-8.

Ryder, M., *et alii.* (2012) Periodontal disease in HIV/AIDS. *Periodontology 2000*, 60, pp. 78-97.

Sahana, S., Krishnappa, S. e Krishnappa, V. (2013) Low prevalence of dental caries in children with perinatal HIV infection. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, 17, pp. 212-16.

Sefe, D., Callard, R. e Klein, N. (2007) HIV immunity and infection: a paediatric perspective. *Paediatrics and Child Health*, 17, pp. 121-25.

Sharon, V. e Fazel, N. (2010) Oral candidiasis and angular cheilitis. *Dermatologic Therapy*, 23, pp.230-42.

Silva-Boghossian, C., *et alii.* (2008) Salivary microbiota of HIV-positive children and its correlation with HIV status, oral diseases, and total secretor IgA. *International Journal of Paediatric Dentistry*, 18, pp. 205-16.

Stoopler, E. e Balasubramaniam, R. (2013) Topical and Systemic Therapies for Oral and Perioral Herpes Simplex Virus Infections. *Journal of the California Dental Association*, 41, pp. 259-62.

Stutchfield, C. e Tyrrell, J. (2011) Evaluation of lymphadenopathy in children. *Paediatrics and Child Health*, 22, pp. 98-102.

Subramaniam, P. e Kumar, K. (2013) Cariogenic potential of medications used in treatment of children with HIV infection. *Special Care Dentistry Association*, 10, pp. 1-4.

Sultana, N. e Sham, M. Ehtaih. (2011) Xerostomia: an overview. *International Journal of Dental Clinics*, 3, 58-61.

Trigueiro, M., *et alii.* (2010) An assessment of adverse effects of antirretroviral therapy on the development of HIV positive children by observation of dental mineralization chronology. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 39, pp. 35-40.

Urizar, J., Goicouría, M. e Valle, A. (2004) Síndrome de inmunodeficiencia adquirida: manifestaciones en la cavidade bucal. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 9, pp. 148-57.

Velegraki, A., *et alii*. (1999) Paediatric AIDS – related linear gingival erythema: a form of erythematous candidiasis?. *Journal of Oral Pathology Medicine*, 28. 178-82.

Veronesi, R., Focaccia, R. e Lomar, A. (1999) *Retrovíroses Humanas HIV: AIDS*. São Paulo. Atheneu

Williams, D. e Lewis, M. (2011) Pathogenesis and treatment of oral candidosis. *Journal of Oral Microbiology*, 3.

Woo, S. e Challacombe, S. (2007) Management of recurrent oral herpes simplex infections. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 103, pp. 1-18.

Wood, N. e Goaz, P. (1997) *Differential Diagnosis of Oral and Maxillofacial Lesions*. St. Louis. Bibliex

World Health Organization. (2013). *Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection*. Suíça, World Health Organization.

Zalar, A., *et alii*. (2003). Esophageal Motility Disorders in HIV patients. *Digestive Diseases and Sciences*, 48, pp. 962-67.