



Efeitos da terapia antirretroviral altamente ativa sobre as manifestações bucais em crianças infectadas pelo HIV

Effects of highly active antiretroviral therapy on the oral manifestations of children infected with HIV

Raquel de Oliveira Monteiro

Acadêmica de Odontologia da UVA

Luciana Pomarico

Doutoranda em Odontopediatria da FO/UFRJ
Professora Responsável pela Disciplina de Odontopediatria da UVA

Andrea Graciene Lopez Ramos Valente

Mestre em Odontopediatria pela FO/UFRJ
Professora da Disciplina de Odontopediatria da UVA

Resumo

A infecção pelo HIV envolve a Odontologia devido ao alto índice de patologias bucais relacionadas a esta condição, sendo algumas associadas à progressão da infecção. O emprego da terapia antirretroviral altamente ativa (HAART) em crianças infectadas pelo HIV tem apresentado resultado positivo, reduzindo significativamente a prevalência destas lesões bucais. No entanto, alguns efeitos adversos têm sido associados à utilização desta terapia. Desta forma, o presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão da literatura sobre os efeitos do HAART sobre as manifestações bucais de pacientes pediátricos infectados pelo HIV.

Palavras-chave: HIV; terapia antirretroviral de alta atividade; manifestações bucais.

Abstract

HIV infection involves the dentistry due to the high frequency of oral lesions associated to this condition, some of them associated with the progression of the infection. The use of highly active antiretroviral therapy (HAART) in HIV-infected children has shown positive results, significantly reducing the prevalence of oral lesions. However, some adverse effects have been associated with the use of this therapy. Thus, this study aimed to conduct a review of the literature on the effects of HAART on the oral manifestations of pediatric patients infected with HIV.

Keywords: HIV; antiretroviral therapy, highly active; oral manifestations.

Introdução

O HIV é um retrovírus presente em, aproximadamente, 33,2 milhões de pessoas no mundo. Em crianças abaixo de 15 anos, estima-se que 2,5 milhões apresentem esta infecção (38). No Brasil existiam 16.455 casos notificados de Aids em crianças menores de 13 anos de idade até junho de 2007 (2). A infecção pelo HIV acarreta no indivíduo uma série de infecções oportunistas, podendo, desta forma, afetar a qualidade de vida dos pacientes.

Na década de 1990, foi introduzido na medicação destes pacientes o inibidor de protease que, associado aos inibidores da transcriptase reversa nucleosídeos ou inibidores da transcriptase reversa não-nucleosídeos, deu origem a terapia antirretroviral altamente ativa (HAART), como uma nova estratégia para melhorar a eficácia dos antirretrovirais. Esta terapia tem sido associada à diminuição da replicação viral e estabilização ou aumento das células CD4 (35), produzindo efeitos terapêuticos importantes e profundas mudanças no aspecto clínico da infecção (10).

Em países desenvolvidos, pode-se observar que após a introdução do HAART, os pacientes infectados pelo HIV têm apresentado uma diminuição na ordem de 10 a 50%, na frequência de lesões bucais, principalmente a candidíase bucal (4, 8). No entanto, outras lesões, como a verruga vulgar e doenças das glândulas salivares, parecem apresentar uma tendência para um aumento da prevalência. Este fato pode levar a crer em uma falha nesta terapia (19). O efeito do HAART na reconstituição imunológica tem sido extensivamente estudado em adultos, porém existem poucos relatos em crianças (17). Desta forma, o presente trabalho teve como objetivo realizar uma revisão da literatura sobre os efeitos do HAART nas manifestações bucais de pacientes pediátricos infectados pelo HIV.

Revisão da Literatura

Considerações sobre a Infecção pelo HIV em Pacientes Pediátricos

O vírus da imunodeficiência humana age acarretando defeitos no sistema imunológico dos pacientes. Os indivíduos

infectados por este vírus podem apresentar ausência de sintomas clínicos ou estar já em uma fase sintomática com manifestações clínicas que caracterizam o estágio de Aids (6). O período de incubação da infecção pode ser longo até o surgimento da primeira lesão e, muitas vezes, os indivíduos estão assintomáticos e sem consciência de sua infecção (34).

Em crianças, os primeiros relatos na literatura ocorreram em 1983 (28, 33), apresentando um curso clínico similar, mas não idêntico ao do adulto. As distinções em relação à infecção no adulto são observadas nos fatores de risco como a amamentação (22); desenvolvimento da doença que apresenta evolução mais rápida (11, 22, 39); manifestações bucais com menor prevalência de lesões cancerígenas na criança (11, 22) e, via principal de transmissão, onde se destaca a via vertical (9, 20, 27).

As infecções bacterianas são também mais observadas em crianças do que nos adultos infectados pelo HIV (6, 34, 39). Isto ocorre porque os pacientes pediátricos ainda não possuem um sistema imunológico totalmente amadurecido. Em um organismo jovem, o vírus geralmente é mais agressivo, tornando estas crianças sintomáticas já no primeiro ano de vida, levando rapidamente a um quadro de disfunção imunológica, com desenvolvimento de infecções oportunistas e morte (39).

Manifestações Bucais em Pacientes Pediátricos Infectados pelo HIV

O aparecimento de lesões na cavidade bucal de crianças infectadas pelo HIV é comumente observado (1, 3, 12, 16, 23), representando os primeiros sinais clínicos da infecção (3, 6, 31, 32). Destaca-se que a candidíase é a lesão mais associada com a progressão da infecção (11, 14, 35). Estas lesões bucais podem indicar uma maior susceptibilidade do paciente a infecções oportunistas e a probabilidade de uma rápida progressão da doença, uma vez que estas patologias estão diretamente relacionadas com o grau de imunossupressão do paciente (35). A detecção de tais lesões geralmente é fácil, podendo ser diagnosticadas através do exame clínico (19).

A lesão bucal mais frequente encontrada em crianças infectadas pelo HIV é a candidíase (1, 9, 12, 30, 31). Outras também encontradas são as lesões herpéticas, eritema linear gengival, hipertrofia de parótida (7), leucoplasia pilosa, úlcera aftosa (30) e linfadenopatia cervical (5). A prevalência destas lesões gira em torno de 22% (3) a 76% nos pacientes pediátricos (1). No entanto, alguns estudos têm observado uma redução na frequência destas lesões após a introdução da terapia antirretroviral combinada (29, 36). A Tabela I exemplifica a prevalência destas lesões em alguns estudos em crianças infectadas pelo HIV antes e após a introdução do HAART.

Tabela I. Manifestações bucais em pacientes pediátricos infectados pelo HIV em uso (S) ou não (N) da terapia antirretroviral altamente ativa (HAART)

Estudo	Idade (anos)	Amostra (n)	Lesões bucais (%)		Candidíase (%)		Herpes (%)		Leucoplasia (%)		Hipertrofia Parótida (%)		Sarcoma de Kaposi (%)	
			S	N	S	N	S	N	S	N	S	N	S	N
FLANAGAN <i>et al.</i> (7)	6 - 18	37	65	35	17	36	-	-	-	-	-	-	-	-
HAMZA <i>et al.</i> (18)	2 - 17	51	27,3	82,7	0	20,7	0	3,4	0	6,9	18,2	20,7	4,5	3,4
MIZIARA <i>et al.</i> (24)	6 - 12	283	26,1	42,3	10,5	13,1	0	0,8	0,7	5,4	10,8	7,8	0,7	0
OLANIYI & SUNDAY <i>et al.</i> (27)	1 - 14	36	20	80	5	40	0	10	0	0	10	20	5	0


Utilização do HAART e seus Efeitos sobre as Manifestações Bucais

A utilização de terapias medicamentosas vem sendo indicada em pacientes infectados pelo HIV que apresentam um quadro de maior comprometimento imunológico, sendo o HAART uma destas opções. Alguns estudos (4, 14, 18, 19, 24, 25, 27, 29, 36) têm verificado melhora nas condições bucais destes pacientes, devido à diminuição na prevalência de manifestações bucais e consequente melhora na sua qualidade de vida. Destaca-se a candidíase bucal como a lesão que tem mostrado menor incidência, após a introdução desta terapia (7, 8, 15, 25, 36). Com relação às outras lesões bucais encontradas na infecção pelo HIV, pode-se citar um estudo com crianças que faziam uso de antirretrovirais e HAART, sendo verificado que este último estava associado com menor prevalência de leucoplasia pilosa, com

percentual de 5,4% com a terapia antirretroviral e 0,7% com HAART (24). Em outra pesquisa, também com crianças, foi observado que não houve diferença estatística das manifestações bucais entre os diversos esquemas terapêuticos, porém com uma tendência de diminuição da frequência de candidíase bucal e hipertrofia de parótida naquelas que faziam uso da terapia antirretroviral combinada (36). Destaca-se ainda que crianças que fizeram uso de HAART desde o nascimento tiveram menor percentual de lesões bucais (26).

Por outro lado, alguns efeitos adversos têm sido apontados como consequência do HAART, como um aumento na prevalência de verruga vulgar (13, 18, 21, 29) e doença das glândulas salivares e xerostomia (19). Este último deve ser considerado de grande interesse para o cirurgião-dentista devido à importância da saliva na manutenção da saúde bucal (37). Ainda com relação a uma mudança no padrão destas lesões bucais em pacientes que fazem uso do HAART, pode-se observar em uma amostra de crianças a presença de sarcoma de Kaposi entre as que utilizavam a terapia antirretroviral altamente ativa (27). Outro aspecto a ser considerado é o início do tratamento em idade precoce e os problemas associados, como adesão ao tratamento, resistência à droga e efeitos adversos de uma maneira geral (17).

Considerações Finais

É reconhecido que as doenças bucais podem afetar a qualidade de vida em pacientes infectados pelo HIV e o seu tratamento tem como um dos objetivos obter melhora nos seus sintomas (19). Dentre os esquemas terapêuticos, destaca-se o HAART, que tem contribuído para melhorar a saúde geral e bucal de crianças infectadas pelo HIV. Mais estudos epidemiológicos longitudinais, porém, são necessários para observar possíveis alterações no perfil destas manifestações em pacientes nesta faixa etária. 

Referências Bibliográficas

1. BARASCH, A., SAFFORD, M. M., CATALA-NOTTO, F. A. et al. Oral soft tissue manifestation in HIV-positive vs. HIV-negative children from an inner city population: A two-year observational study. *Pediatr. Dent.*, v. 22, n. 3, p. 215-220, 2000.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde, Coordenação Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e Aids. *Boletim Epidemiológico - AIDS 2007 - Janeiro a junho de 2007*.
3. CASTRO, G. F., SOUZA, I. P. R., FONSECA, R. et al. Frequency of oral manifestations in HIV-infected children. *J. Dent. Res.*, v. 78, n. 5, p. 1026, 1999.
4. CEBALLOS-SALOBRENA, A., GAITAN-CEPEDA, L. A., CEBALLOS-GARCIA, L. et al. Oral lesions in HIV/AIDS patients undergoing highly active antiretroviral treatment including protease inhibitors: a new face of oral AIDS? *AIDS Patient Care STDS*, v. 14, n. 12, p. 627-635, 2000.
5. CHIGURUPATI, R., RAGHAVAN, S. S., STU-DEN-PAVLOVICH, D. A. Pediatric HIV infection and its oral manifestations: a review. *Pediatr. Dent.*, v. 18, n. 2, p. 106-113, 1996.
6. FALLOON, J., EDDY, J., WIENER, L. et al. Human immunodeficiency virus infection in children. *J. Pediatr.*, v. 114, n. 1, p. 1-30, 1989.
7. FLANAGAN, M. A., BARASCH, A., KOENIGSBERG, S. R. et al. Prevalence of oral soft tissue lesions in HIV-infected minority children treated with highly active antiretroviral therapies. *Pediatr. Dent.*, v. 22, n. 4, p. 287-291, 2000.
8. FLINT, S., TAPPUMI, A. R., LEIGH, J. et al. (B3) Markers of immunodeficiency and mechanisms of HAART therapy on oral lesions. *Adv. Dent. Res.*, v. 19, n. 1, p. 146-151, 2006.
9. FONSECA, R., CARDOSO, A. S., POMARICO, I. Frequency of oral manifestations in children infected with human immunodeficiency virus. *Quint. Int.*, v. 31, n. 6, p. 419-422, 2000.
10. GAITÁN-CEPEDA, L. A., MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, M., CEBALLOS-SALOBREÑA, A. Oral candidosis as a clinical marker of immune failure in patient with HIV/AIDS on HAART. *AIDS Patient Care STDS*, v. 19, n. 2, p. 70-77, 2005.
11. GAITÁN-CEPEDA, L., MORALES, J., SÁNCHEZ-VARGAS, L. et al. Prevalence of oral lesions in mexican children with perinatally acquired HIV: association with immunologic status, viral load, and gender. *AIDS Patient Care STDS*, v. 16, n. 4, p. 151-156, 2002.
12. GRANDO, L. J., YURGEL, L. S., MACHADO, D. C. et al. Manifestações estomatológicas, contagem de linfócitos T-CD4+ e carga viral de crianças brasileiras e norte-americanas infectadas pelo HIV. *Pesqui. Odontol. Bras.*, v. 16, n. 1, p. 18-25, 2002.
13. GREENSPAN, D., CANCHOLA, A. J., MacPHAIL, L. A. et al. Effect of highly active antiretroviral therapy on frequency of oral warts. *Lancet*, v. 357, n. 9266, p. 1411-1412, 2001.
14. GREENSPAN, J. S., GREENSPAN, D. The epidemiology of the oral lesions of HIV infection in the developed world. *Oral Dis.*, v. 8, suppl. 2, p. 34-39, 2002.
15. GREENSPAN, D., GANGE, S. J., PHELAN, J. A. et al. Incidence of oral lesions in HIV-1-infected women: reduction with HAART. *J. Dent. Res.*, v. 83, n. 2, p. 145-150, 2004.
16. GRIMOUD, A. M., ARNAUD, C., DELLAMONICA, P. et al. Salivary defence factor concentrations in relation to oral and general parameters in HIV positive patients. *Eur. J. Oral Sci.*, v. 106, n. 6, p. 979-985, 1998.
17. HAINAUT, M., DUCARME, M., SCHANDENÉ, L. et al. Age-related immune reconstitution during highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus type 1-infected children. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, v. 22, n. 1, p. 62-69, 2003.
18. HAMZA, O. J. M., MATEE, M. I. N., SIMON, E. N. M. et al. Oral manifestations of HIV infection in children and adults receiving highly active anti-retroviral therapy [HAART] in Dar es Salaam, Tanzania. *BMC*

Oral Health, v. 6, n. 12, 2006.

19. HODGSON, T. A., GREENSPAN, D., GREENSPAN, J. S. Oral lesions of HIV disease and HAART in industrialized countries. *Adv. Dent. Res.*, v. 19, n. 1, p. 57-62, 2006.

20. KHONGKUNTHIAN, P., GROTE, M., ISARATANAN, W. et al. Oral manifestations in 45 HIV-positive children from Northern Thailand. *J. Oral Pathol. Med.*, v. 30, n. 9, p. 549-552, 2001.

21. KING, M. D., REZNIK, D. A., O'DANIELS, C. M. et al. Human papillomavirus-associated oral warts among human immunodeficiency virus-seropositive patients in the era of highly active antiretroviral therapy: an emerging infection. *Clin. Infect. Dis.*, v. 34, n. 5, p. 641-648, 2002.

22. LEGGOTT, P. J. Oral manifestations of HIV infection in children. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, v. 73, n. 2, p. 187-192, 1992.

23. MAGALHÃES, M. G., BUENO, D. F., SERRA, E. et al. Oral manifestations of HIV positive children. *J. Clin. Pediatr. Dent.*, v. 25, n. 2, p. 103-106, 2001.

24. MIZIARA, I. D., ARAÚJO FILHO, B. C., WEBER, R. Oral lesions in Brazilian HIV-infected children undergoing HAART. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*, v. 70, n. 6, p. 1089-1096, 2006.

25. NICOLATOU-GALITIS, O., VELEGRAKI, A., PAIKOS, S. et al. Effect of PI-HAART on the prevalence of oral lesions in HIV-1 infected patients. A Greek study. *Oral Dis.*, v. 10, n. 3, p. 145-150, 2004.

26. OKUNSERI, C., BADNER, V., WIZNIA, A. et al. Prevalence of oral lesions and percent CD4+ T-lymphocytes in HIV-infected children on antiretroviral therapy. *AIDS Patient Care STDS*, v. 17, n. 1, p. 5-11, 2003.

27. OLANIYI, T. O., SUNDAY, P. Oral manifestations of HIV infection in 36 Nigerian children. *J. Clin. Pediatr. Dent.*, v. 30, n. 1, p. 89-92, 2005.

28. OLESKE, J., MINNEFOR, A., COOPER, R. et al. Immune deficiency syndrome in children. *J. Am. Med. Acad.*, v. 249, n. 17, p. 2345-2349, 1983.

29. PATTON, L. L., MCKAIG, R., STRAUSS, R. et al. Changing prevalence of oral manifestations of human immunodeficiency virus in the era of protease inhibitor therapy. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, v. 89, n. 3, p. 299-304, 2000.

30. PHELAN, J. A., SALTZMAN, B. R., FRIEDLAND, G. H. et al. Oral findings in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, v. 64, n. 1, p. 50-56, 1987.

31. RAMOS-GOMEZ, F. J., FLAITZ, C., CATA-PANO, P. et al. Classification, diagnostic criteria, and treatment recommendations for orofacial manifestations in HIV-infected pediatric patients. *J. Clin. Ped. Dent.*, v. 23, n. 2, p. 85-95, 1999.

32. RAMOS-GOMEZ, F. J., PETRU, A., HILTON, J. F. et al. Oral manifestations and dental status in paediatric HIV infection. *Int. J. Paediatric Dent.*, v. 10, n. 1, p. 3-11, 2000.

33. RUBINSTEIN, A., SICKLICK, M., GUPTA, A. et al. Acquired Immunodeficiency with reversed T4/T8 ratios in infants born to promiscuous and drug-addicted mothers. *J. Am. Med. Acad.*, v. 249, n. 17, p. 2350-2356, 1983.

34. SANDERS, B. J., SHAPIRO, A. D., HOCK, R. A. et al. Tratamento de pacientes com problemas médicos: hematologia, oncologia, hepatite e AIDS. In: McDONALD, R. E., AVERY, D. R. *Odontopediatria*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001, p. 436-452.

35. SANTOS, L. C., CASTRO, G. F., SOUZA, I. P. R. et al. Oral manifestations related to immunosuppression degree in HIV-positive children. *Braz. Dent. J.*, v. 12, n. 2, p. 135-138, 2001.

36. SOARES, L. F., CASTRO, G. F. B. A., SOUZA, I. P. R. et al. Pediatric HIV-related oral manifestations – a five-year retrospective study. *Braz. Oral Res.*, v. 18, n. 1, p. 6-11, 2004.

37. SROUSSI, H. Y., EPSTEIN, J. B. Changes in the pattern of oral lesions associated with HIV infection: implications for dentists. *J. Can. Dent. Assoc.*, v. 73, n. 10, p. 949-952, 2008.

38. UNAIDS, WHO. AIDS epidemic update: december 2007. Disponível em: <http://www.unaids.org>. Acesso em: 06/03/2008.

39. WILFERT, C. M., MCKINNEY Jr., R. E. When children harbor HIV. *Sci. Am.*, v. 279, n. 1, p. 74-75, 1998.

Recebido em: 07/08/2008

Aprovado em: 03/11/2008

Luciana Pomarico

Praia do Flamengo, 370/202

Rio de Janeiro/RJ, Brasil – CEP: 22210-030

E-mail: lupomarico@superig.com.br