

UNIVERSIDADE DE LISBOA

FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA



Lesões Periodontais Associadas à Infecção pelo

Vírus da Imunodeficiência Humana

Rita Sofia Vaz Padeiro

MESTRADO INTEGRADO

2013

UNIVERSIDADE DE LISBOA

FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA



Lesões Periodontais Associadas à Infeção pelo

Vírus da Imunodeficiência Humana

Rita Sofia Vaz Padeiro

Dissertação orientada pela Doutora Susana Canto de Noronha

MESTRADO INTEGRADO

2013

Agradecimentos

Em primeiro lugar, à Doutora Susana Canto de Noronha, pela orientação e sobretudo pela motivação e toda a paciência.

À minha mãe, Maria Vaz Padeiro, e ao meu pai, João de Carvalho Padeiro, pelo apoio incondicional nas fases mais cruciais deste percurso académico e pelo reforço positivo constante e sem o qual não teria sido possível alcançar este objetivo.

Ao meu irmão, João Bernardo Vaz Padeiro, pelo ânimo e sentido de humor em todos os momentos.

E um obrigado especial a todos aqueles que sempre me apoiaram e contribuíram para meu crescimento como pessoa.

Resumo

As doenças periodontais e a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana representam dois importantes problemas de saúde mundial. A sua relação tem sido especulada há décadas, contudo, uma eventual relação permanece controversa entre os diversos estudos epidemiológicos realizados até à data.

A doença periodontal é uma doença infecciosa multifatorial que resulta de uma resposta inflamatória induzida por microrganismos e envolve a participação do sistema imunitário do hospedeiro.

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana é um processo crónico e progressivo que conduz à imunossupressão severa do hospedeiro. Associadas à infecção, existem diversas lesões orais, nomeadamente a candidíase oral, a leucoplasia pilosa oral e as lesões periodontais.

Tem sido referido um papel possível da infecção pelo vírus na iniciação e progressão das lesões periodontais. As lesões que parecem estar mais frequentemente associadas incluem o eritema gengival linear, as lesões periodontais necrosantes e a periodontite crónica de progressão acelerada. No entanto, estas parecem ser as mesmas lesões que ocorrem na população não infetada.

Os estudos realizados em relação ao tema apresentam diversas limitações, nomeadamente quanto à sua metodologia e amostras analisadas. Estudos mais recentes mostram uma relação menos evidente em comparação com os estudos anteriores. São necessários estudos longitudinais que permitam esclarecer esta aparente relação, bem como os cuidados que o médico dentista deve adotar aquando do tratamento periodontal de um paciente infetado pelo vírus.

Palavras-chave: Doença periodontal, Vírus da imunodeficiência humana, Lesões periodontais, Eritema gengival linear, Gengivite ulcerativa necrosante, Periodontite ulcerativa necrosante, Periodontite crónica.

Abstract

Periodontal diseases and infection by human immunodeficiency virus represent two important worldwide health problems. Their relationship has been speculated for decades, however, a possible relationship remains controversial among the many epidemiological studies conducted to date.

Periodontal disease is a multifactorial infectious disease resulting from an inflammatory response induced by microorganisms and involves the participation of the host immune system.

The infection by the human immunodeficiency virus is a chronic and progressive process that leads to the host severe immunosuppression. Associated with infection, there are several oral lesions, including oral candidiasis, oral hairy leukoplakia and periodontal lesions.

Has been referred a possible role of virus infection in the initiation and progression of periodontal lesions. Lesions that appear to be most frequently associated include linear gingival erythema, necrotizing periodontal lesions and accelerated progression of chronic periodontitis. However, these seem to be the same lesions that occur in non-infected population.

The studies on the subject have several limitations, particularly regarding its methodology and samples. More recent studies show a less evident relationship in comparison with previous studies. Longitudinal studies are needed to clarify this apparent relationship, as well as the care that dentist should adopt when periodontal treatment of a patient infected with the virus.

Key-words: Periodontal disease, Human immunodeficiency virus, Periodontal lesions, Linear gingival erythema, Necrotizing ulcerative gingivitis, Necrotizing ulcerative periodontitis, Chronic periodontitis.

Índice

Agradecimentos	iv
Resumo	v
Palavras-chave	v
Abstract	vi
Key-words	vi
Índice	vii
Introdução	1
Doença Periodontal	3
Vírus da Imunodeficiência Humana	9
Lesões periodontais associadas à infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana	
1. <i>Classificação</i>	14
2. <i>Epidemiologia</i>	15
3. <i>Etiologia e diagnóstico</i>	16
3.1. <i>Eritema Gengival Linear</i>	16
3.2. <i>Doenças Periodontais Necrosantes</i>	17
3.3. <i>Periodontite Crônica</i>	19
4. <i>Microbiologia</i>	20
5. <i>Resposta do hospedeiro</i>	22
6. <i>Tratamento</i>	24
Discussão	27
Conclusão	29
Referências bibliográficas	31

Introdução

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) e as doenças periodontais representam dois importantes problemas de saúde pública mundial (Petersen & Ogawa, 2012).

A doença periodontal pode ser definida como uma doença infecciosa multifatorial caracterizada pela inflamação do tecido gengival e possível destruição dos tecidos de suporte dos dentes. Está relacionada com a presença de microrganismos que colonizam as superfícies dentárias e outras superfícies orais. No entanto, a susceptibilidade do hospedeiro é fundamental para a sua progressão (Page & Kornman, 1997; Pihlstrom *et al.*, 2005).

Tem sido referida uma possível participação dos vírus na iniciação e progressão das lesões periodontais. A presença de vírus tem sido observada no fluido crevicular gengival de bolsas periodontais e inclui os herpesvírus humanos e o VIH (Parra & Slots, 1996; Cappuyns *et al.*, 2005; Slots, 2010). No âmbito desta revisão, vai ser dada especial atenção ao VIH e lesões periodontais destes indivíduos imunocomprometidos.

Por outro lado, a imunossupressão, nomeadamente associada à infecção por VIH, tem sido referida como um indicador de risco para a doença periodontal (Page *et al.*, 1997; Salvi *et al.*, 1997; Pihlstrom *et al.*, 2005).

O VIH é o retrovírus responsável pela epidemia do síndrome da imunodeficiência humana (SIDA). A infecção por VIH pode apresentar como sinais iniciais as lesões orais, onde se incluem as lesões periodontais (Coogan *et al.*, 2005).

Tem sido demonstrada uma associação entre a infecção por VIH e algumas lesões periodontais, nomeadamente o eritema gengival linear, as lesões periodontais necrosantes e a periodontite crónica de progressão acelerada (Holmstrup & Westergaard, 1998; Coogan *et al.*, 2005).

Numa época em que o número de indivíduos a viver com a infecção por VIH é crescente, devido sobretudo à disponibilidade de terapias antiretrovirais eficazes, torna-se cada vez mais importante a sua abordagem no consultório médico dentário e a gestão adequada das lesões orais e periodontais (Ryder *et al.*, 2012).

A realização desta monografia tem então como objetivo efetuar uma revisão da literatura, no sentido de avaliar o papel da infecção por VIH e imunossupressão associada no desenvolvimento das lesões periodontais, com vista a esclarecer e compreender esta associação e a existência ou não de diferenças entre pacientes infetados e não infetados. Visa também compreender a sua força de evidência e descobertas mais recentes sobre esta temática. Concomitantemente, este trabalho tem como finalidade reportar a importância de uma adequada saúde oral e procura clarificar sobre a necessidade ou não de realizar uma abordagem específica para os pacientes com doença periodontal e VIH ou SIDA.

Para a elaboração deste trabalho de revisão, as referências bibliográficas utilizadas foram obtidas por meio de pesquisa nas bases de dados da Pubmed, Medline e b-on, através da introdução de palavras-chave como: “*periodontal disease*”, “*periodontitis*”, “*viruses*” “*imunossupression*”, “*HIV infection*” “*HIV positive*” e “*AIDS*”. Dos artigos obtidos foram selecionados aqueles com maior relevância publicados até ao momento da pesquisa (2013).

Doença Periodontal

A doença periodontal (DP) pode ser definida como uma infecção causada por microrganismos que colonizam as superfícies dentárias e orais e está associada a alterações na integridade ou função dos tecidos periodontais (Tonetti & Mombelli, 1999; Baelum & Lopez, 2003; Van der Velden, 2005)

Resumidamente, a classificação atual (Armitage, 1999) inclui as doenças gengivais, a periodontite crônica, a periodontite agressiva, a periodontite como manifestação de doenças sistêmicas e as DP necrosantes. Os abscessos do periodonto, a periodontite associada a lesões endodônticas e as condições e deformidades de desenvolvimento ou adquiridas completam a classificação.

As formas mais frequentes incluem a gengivite e a periodontite induzidas por placa. A gengivite é a doença periodontal mais frequente e inclui alterações da cor, volume e temperatura dos tecidos, exsudado crevicular e hemorragia à sondagem. A inflamação é limitada à gengiva e reversível (Mariotti, 1999). A periodontite é a forma avançada da doença e implica a destruição irreversível dos tecidos de suporte (cimento, ligamento periodontal e osso alveolar). Os seus sinais clínicos incluem a formação de bolsas periodontais, perda de inserção e hemorragia à sondagem e estão associados a perda óssea radiográfica (Flemmig, 1999). A periodontite crônica está relacionada com fatores individuais do hospedeiro, afeta dentes específicos, apresenta uma quantidade de depósitos bacterianos proporcional ao grau de destruição periodontal observado e a sua progressão é contínua, com breves episódios de exacerbação local e remissão ocasional. Pode ser classificada segundo a distribuição em generalizada ou localizada, consoante o número de localizações com perda de inserção superior ou inferior a 30%, e segundo a severidade em leve, moderada ou severa conforme a perda de inserção se encontre dentro dos seguintes intervalos 1-2 mm, 3-4 mm ou igual ou superior a 5 mm, respetivamente (Kikane & Lindhe, 2003[1, 2]; Carranza *et al.*, 1990).

A periodontite agressiva é caracterizada principalmente por uma história médica não significativa, pela rápida perda de inserção clínica e destruição óssea e pela concentração familiar dos casos. É classificada em generalizada ou localizada consoante a perda de inserção afete ou não mais do que dois dentes para além dos primeiros molares e incisivos, respetivamente (Tonetti & Mombelli, 1999).

As formas necrosantes incluem a gengivite e a periodontite ulcerativas necrosantes. Podem apresentar ulceração e necrose da papila interdentária, hemorragia espontânea, dor e uma pseudomembrana destacável. A diferença reside no fato de estar confinada à gengiva ou afetar concomitantemente o aparelho de inserção. Parecem ser diferentes fases da mesma doença e não duas entidades patológicas independentes. Caracterizam-se por uma resistência sistémica diminuída dos tecidos periodontais à infecção bacteriana (Kikane & Lindhe, 2003 [1]). Os casos avançados envolvem reabsorção do osso alveolar e podem conduzir a febre, mal estar e linfadenopatia (Murayama *et al.*, 1994).

A DP como manifestação de doenças sistémicas refere-se a condições sistémicas específicas que podem causar destruição do periodonto e inclui doenças genéticas e hematológicas, como neutropénicas e leucemias (Kikane & Lindhe, 2003 [1]).

O diagnóstico da DP geralmente inclui a informação obtida a partir da história médica e dentária, um exame clínico específico e a avaliação radiográfica (Armitage, 2004). O exame clínico deve incluir a medição, por intermédio da sondagem periodontal, das profundidades de sondagem e o registo da quantidade de placa e cálculo, hemorragia gengival e exsudado. O exame radiográfico permite a avaliação do padrão e extensão de perda óssea, refletindo a história e severidade da doença, mas esta nem sempre está diretamente correlacionada com os sintomas clínicos presentes (Reddy & Jeffcoat, 1999).

A DP é multifatorial, sendo a presença de microrganismos essencial, mas insuficiente para provocar a doença (Socransky & Haffajee, 2005). A suscetibilidade do hospedeiro é igualmente importante como determinante da sua ocorrência e severidade (Page *et al.*, 1997; Van Dyke & Sheilesh, 2005).

Os microrganismos da placa bacteriana organizados em biofilmes são os agentes etiológicos primários (Costerton *et al.*, 1994; Palmer *et al.*, 2003). Os patogéneos bacterianos putativos incluem *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Eikenella corrodens*, *Campylobacter rectus*, *Parvimonas micra*, *Streptococcus intermedius*, entre outros (Socransky & Haffajee, 2005). Os principais microrganismos patogénicos periodontais consistentemente associados incluem *P. gingivalis*, *T. forsythia* e *T. denticola* (Socransky *et al.*, 1998;

Holt *et al.*, 1999; Tanner & Izard, 2006). Estudos recentes referem ainda a presença de herpesvírus (Michalowicz *et al.*, 2000; Kubar *et al.*, 2005) e espécies de *Candida*, especialmente em indivíduos imunocomprometidos (Murray, 1994; Robinson, 2002).

Os fatores etiológicos secundários, locais e sistêmicos, podem contribuir para a progressão da doença e/ ou dificuldade no tratamento (Carranza *et al.*, 1990). Os fatores locais atuam facilitando a acumulação de placa bacteriana e dificultando a sua remoção e incluem a presença de cálculo, entre outros (Kornman & Løe, 1993). Os fatores sistêmicos condicionam uma resposta alterada do hospedeiro e contribuem para a alteração do equilíbrio microrganismos-hospedeiro. Nestes inclui-se a imunossupressão associada à infecção por VIH (Page *et al.*, 1997).

A presença de fatores e indicadores de risco, inerentes (genéticos) ou adquiridos (ambientais), pode afetar significativamente as diferentes formas de DP, nomeadamente a idade de aparecimento, progressão, severidade, extensão, resposta ao tratamento e frequência de recorrência da doença (Page & Kornman, 1997; Kornman, 2008).

Fatores de risco (agentes causais) e indicadores de risco (marcadores da progressão da doença) são conceitos distintos. A presença de um fator de risco aumenta diretamente a probabilidade de ocorrência da doença e, se ausente ou removido, reduz essa probabilidade. Faz parte da cadeia causal ou exposição do hospedeiro a esta. Um indicador de risco é um suspeito fator de risco, associado ao aumento da probabilidade da doença, mas não sendo necessariamente um fator causal desta. É identificado através de estudos transversais, mas não existem ainda dados de estudos longitudinais. Embora indivíduos com um indicador particular apresentem maior risco para a doença, a intervenção deve ser direcionada para o fator de risco (Beck, 1994; Salvi *et al.*, 1997).

Os fatores de risco da DP incluem o tabaco e a diabetes *mellitus* mal controlada (Pihlstrom *et al.*, 2005). Além destes, outros fatores que parecem ter uma associação são classificados como indicadores de risco e incluem fatores genéticos, osteoporose, deficiências nutricionais específicas, doenças que afetam a função imune e resposta do hospedeiro, nomeadamente a infecção por VIH (Page *et al.*, 1997; Genco & Borgnakke, 2013).

A DP resulta de uma resposta inflamatória induzida pelos microrganismos, envolvendo a participação do sistema imunitário do hospedeiro. Existe evidência de que as respostas do hospedeiro podem igualmente influenciar o metabolismo e composição dos biofilmes (Hornef *et al.*, 2002).

As bactérias do biofilme, juntamente com os mecanismos do hospedeiro, libertam enzimas que provocam danos nos tecidos. Estes, por sua vez, libertam fatores quimiotáticos que atraem leucócitos polimorfonucleares (PMN) (Pihlstrom *et al.*, 2005). Durante as fases iniciais do desenvolvimento das lesões, um denso infiltrado predominantemente de leucócitos PMN está presente no compartimento gengival adjacente ao biofilme. Para destruir os potenciais invasores, os leucócitos PMN libertam proteases, prostaglandinas e outras moléculas pró inflamatórias. Estes agentes efetores não discriminam hospedeiro de bactérias, resultando em danos colaterais no tecido gengival. Uma resposta inflamatória bem sucedida elimina o agente infeccioso e inicia a reparação dos tecidos. No entanto, se a infeção microbiana prevalece, como resultado de uma inflamação persistente e mantida, surgem as células do sistema imunitário adquirido e a lesão assume características de cronicidade. As células B e as células T começam a acumular-se e a dominar a lesão. As suas proporções são determinadas pelo tipo de resposta imune desencadeada pelos antigénios e presença de citocinas moduladoras. As células plasmáticas desenvolvem-se a partir de células B e produzem anticorpos em resposta aos antigénios bacterianos. Numa lesão gengival típica, predominam as células T. O equilíbrio entre os subconjuntos de células T auxiliares (Th1 e Th2) é essencial para a imunorregulação da DP (Seymour & Taylor, 2004). As células Th1 predominam em lesões estáveis, mas uma forte presença de células Th2 indica progressão da lesão, com predomínio das células plasmáticas (Seymour & Gemmell, 2001). Deste modo, os níveis de citocinas produzidas são os principais determinantes da progressão ou supressão da periodontite (Gemmell *et al.*, 1997).

A DP é altamente prevalente em todo o mundo e parece variar entre raças e regiões geográficas (Petersen & Ogawa, 2012). A sua prevalência é expectável de aumentar ao invés de diminuir, uma vez que é medida através da perda de inserção clínica cumulativa. Este aumento, no entanto, pode não resultar necessariamente em maior necessidade de tratamento periodontal (Dentino *et al.*, 2013).

Na análise dos dados dos NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) de 1999 a 2000, a prevalência global de periodontite moderada a severa foi de 4,2%, sugerindo uma redução substancial da carga da doença ao longo da última década (Borrell *et al.*, 2005). Pesquisas realizadas na Europa corroboraram esta suspeita de “tendência secular” de redução da prevalência da doença em adultos (Dentino *et al.*, 2013). Foi relatada uma prevalência elevada em Portugal em comparação com outros países europeus e também em comparação com estudos anteriores (Marques *et al.*, 2000). Os dados dos NHANES atuais, de 2009 a 2010, mostram que 47,2% dos indivíduos com idade igual ou superior a 30 anos têm periodontite (8,7% leve, 30,0% moderada e 8,5% severa) (Eke *et al.*, 2012). Em relação às DP necrosantes, são observadas com maior frequência em algumas regiões da África, Ásia e América Latina e, atualmente, pouco prevalentes na Europa e América do Norte (Dentino *et al.*, 2013).

O plano de tratamento periodontal deve ser individualizado e baseia-se em fases. Tem como objetivo a desorganização e supressão do biofilme bacteriano podendo ser mecânico não cirúrgico, cirúrgico ou químico (Carranza *et al.*, 1990; Dentino *et al.*, 2013).

A fase sistémica visa a prevenção de complicações do tratamento, particularmente quando a doença está associada a condições sistémicas e a otimização dos resultados, considerando os fatores de risco individuais. A fase inicial ou higiénica foca-se sobretudo na eliminação dos fatores etiológicos e inclui instrução e motivação para a higiene oral e controlo mecânico através da destarização e alisamento radicular. O uso de antimicrobianos e/ ou antiinflamatórios adjuvantes pode estar indicado. O controlo diário de placa bacteriana é o determinante mais importante a longo prazo (Axelsson *et al.*, 2004). O sucesso desta fase é alcançado quando a progressão da doença é interrompida ou reduzida significativamente, conforme determinado na consulta de reavaliação, 6 a 8 semanas após o término da fase inicial. Esta consulta é essencial para planeamento de terapia adicional, determinada pelos seguintes parâmetros clínicos: redução da hemorragia à sondagem e profundidades de sondagem, ganho de inserção clínica e otimização do controlo de placa. Após a fase ativa de tratamento, é essencial a fase de manutenção ou terapia periodontal de suporte, através de consultas regulares, para prevenção da recorrência da doença e estabilidade periodontal a longo prazo (Gaunt *et al.*, 2008). Os intervalos entre as consultas devem

variar entre dois a seis meses, dependendo da história da doença e de outros fatores individuais.

Vírus da Imunodeficiência Humana

O SIDA foi reconhecido pela primeira vez em 1981, quando uma combinação incomum de pneumonia por *Pneumocystis carinii* e sarcoma de Kaposi foram observados em jovens homossexuais. O relato de casos posteriores sugeriu que um agente transmissível era a principal causa deste síndrome e, em 1983, o vírus da imunodeficiência humana (VIH) foi identificado (McCullough *et al.*, 1997).

Existem duas populações distintas de VIH. O VIH-1 é o principal e o VIH-2 está restrito à África Ocidental e Brasil e é menos facilmente transmitido (Yin *et al.*, 2007).

O VIH é um retrovírus, constituído por uma cadeia simples de ácido ribonucleico (ARN), com uma nucleocápside icosaédrica e um envelope lipídico e transporta uma transcriptase reversa (McCullough *et al.*, 1997).

A primeira etapa da infeção por VIH envolve a sua ligação à superfície de uma célula alvo, mediada pela ligação da proteína de envelope, gp120, à molécula recetora CD4, que se encontra na superfície da maioria dos linfócitos T auxiliares do hospedeiro. Após esta ligação, o vírus é internalizado na célula hospedeira e utiliza a sua maquinaria para transcrição e é integrado no núcleo. Novos vírus e seus produtos podem ser libertados para a corrente sanguínea, permitindo a sua replicação. O vírus infeta células dendríticas e outras células da linhagem monócito/ macrófago (McCullough *et al.*, 1997). Os macrófagos são persistentemente infetados e são, provavelmente, os principais reservatórios das infeções (Yin *et al.*, 2007). Como resultado, o número de células CD4⁺ diminui e o ratio CD4:CD8 (linfócitos T auxiliares e T supressores, respetivamente) é significativamente reduzido à medida que a infeção progride. Deste modo, o sistema imunitário do hospedeiro pode ser severamente afetado (Holmstrup & Westergaard, 1998).

A transmissão do VIH está relacionada com comportamentos individuais e inclui o contato sexual, o contato com sangue contaminado (por exemplo, através do uso de drogas injetáveis) ou com fluidos corporais que contenham sangue e a transmissão de mãe para filho (McCullough *et al.*, 1997). Embora o VIH possa ser isolado a partir da saliva, geralmente em títulos baixos, não existe evidência de que possa transmitir a infeção. Além disso, a saliva contém fatores antivirais importantes (Shine *et al.*, 1997).

No final de 2011, 34 milhões de indivíduos viviam com VIH (UNAIDS, 2012). Existe grande variação geográfica entre e dentro dos diferentes países e regiões, sendo a África subsaariana a mais severamente afetada, seguida pelas Caraíbas, Europa Oriental e Ásia Central. Em Portugal, no final do ano 2011, encontravam-se notificados 41.035 casos de infeção por VIH e SIDA (INSA, 2012). A epidemia global parece ter estabilizado na maioria das regiões, sobretudo devido ao progresso na prevenção de novas infeções e na redução do número de mortes. No entanto, o número de indivíduos infetados continua a aumentar, o que reflete, por um lado, o impacto da terapia antiretroviral na redução da morbilidade e mortalidade relacionadas com o VIH e SIDA e, por outro lado, o aumento do número de novas infeções em determinadas regiões da Europa Oriental e Ásia (UNAIDS, 2012).

A infeção por VIH é um processo crónico e progressivo. Resumidamente, a sua história natural pode incluir quatro fases clínicas distintas (Keeling, 1993). Na fase inicial, 3 a 6 semanas após a infeção, desenvolve-se um síndrome retroviral agudo. Esta fase aguda está relacionada com uma elevada viremia e só após 1 semana até 3 meses se torna uma resposta imune específica e os testes de anticorpos são positivos. A fase assintomática crónica está associada a um período de latência clínica variável, em média 10 anos, e durante o qual o silenciamento clínico mascara a imunossupressão progressiva. A fase sintomática crónica é caracterizada por sintomas constitucionais, complicações *minor* cutâneas e mucosas, onde se inclui o aparecimento das lesões orais. A fase avançada ou SIDA é definida pela presença de sinais e sintomas constitucionais severos e persistentes, infeções oportunistas graves de risco de vida, neoplasias, ou doença neurológica específica relacionada com o VIH (McCullough *et al.*, 1997).

Os principais marcadores para avaliação da progressão da infeção e monitorização do sucesso da terapia antiretroviral incluem a contagem de células CD4+ e a quantificação da carga viral plasmática, inversamente relacionados (Patton & Shugars, 1999). A contagem de células CD4+ fornece uma medida do grau de dano do sistema imunitário e estima o potencial de resposta eficaz aos patógenos (Stein *et al.*, 1992; Mellors *et al.*, 1997). É um excelente indicador do risco de infeções oportunistas associadas ao VIH e orienta o uso profilático de antimicrobianos para prevenir o seu aparecimento. A supressão imunitária inicial é indicada por uma contagem inferior a

500 células/mm³ e marca o aparecimento das primeiras infecções oportunistas orais e sistêmicas. As infecções de risco de vida aumentam em número e severidade com novas quedas na contagem. Em relação à carga viral, traduz os níveis de ARN do VIH-1 no plasma e está relacionada com a replicação viral. Proporciona informação importante relativamente ao curso clínico da infecção VIH e resposta do paciente à terapia antiretroviral (Patton & Shugars, 1999).

De acordo com a classificação do CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*), os pacientes podem ser incluídos em três categorias distintas com base na contagem de células CD4+ ser inferior ou igual a 500 células/mm³, entre 200 e 499 células/mm³ e inferior a 200 células/mm³. Neste último grupo incluem-se os pacientes com diagnóstico de SIDA (Patton & Shugars, 1999).

As lesões orais associadas ao VIH foram identificadas no início da história da epidemia da infecção. As sete lesões cardeais atuais incluem a candidíase oral, a leucoplasia pilosa, o sarcoma de Kaposi, o eritema gengival linear, a gengivite ulcerativa necrosante, a periodontite ulcerativa necrosante e o linfoma não-Hodgkin. Podem estar presentes em até cerca de 50% dos indivíduos infetados e em até 80% daqueles com SIDA (Palmer *et al.*, 1996). A leucoplasia pilosa e a candidíase oral são as mais comuns (Greenspan, 1997).

A importância destas lesões está relacionada com o fato de poderem representar os primeiros sinais clínicos da infecção por VIH e prever a progressão da doença para SIDA (Ramírez-Amador *et al.*, 2003; Greenspan & Greenspan, 2002; Coogan *et al.*, 2005). De acordo com Hodgson *et al.* (2005) em populações onde a prevalência do VIH é baixa, as lesões orais são preditores fracos da infecção por VIH. Ainda assim, um exame oral completo e minucioso em todas as fases de diagnóstico e tratamento é essencial para estes pacientes, bem como para aqueles que se julgue estarem infetados ou em risco de infecção.

Como referido anteriormente, o principal fator relacionado com o desenvolvimento destas lesões é a contagem de células CD4+, sobretudo para a candidíase oral e leucoplasia pilosa (Margiotta *et al.*, 1999; Patton & Shugars, 1999; Greenspan & Greenspan, 2002). À medida que a infecção progride, a sua prevalência

aumenta, bem como a prevalência das doenças periodontais necrosantes e xerostomia (Greenspan, 1997; Coogan *et al.*, 2005; Glick *et al.*, 1994).

Com a introdução da terapia antiretroviral, HAART (*Highly Active Antiretroviral Therapy*), verificou-se uma redução da prevalência, severidade e progressão destas lesões orais (Patton *et al.*, 2000; Schmidt-Westhausen *et al.*, 2000; Coogan *et al.*, 2005). A candidíase oral parece ser a lesão que diminuiu mais significativamente. No entanto, verificou-se um aumento de lesões orais benignas associadas ao vírus do papiloma humano e doenças da glândula salivar (Greenspan *et al.*, 2001; Ramírez-Amador *et al.*, 2003; Kroidl *et al.*, 2005).

Posto isto, vários autores têm sugerido que mudanças nos padrões de incidência e prevalência destas lesões orais podem ser utilizados como critérios de início e término da terapia e profilaxia, ou seja, como marcadores alternativos para avaliação da eficácia da terapia antiretroviral (Greenspan & Greenspan, 2002; Hodgson *et al.*, 2005; Miziara & Weber, 2006).

Resumidamente, o tratamento destes pacientes imunodeprimidos inclui terapia antiretroviral e prevenção e tratamento das infecções oportunistas e doenças malignas.

A atual terapia antiretroviral combinada (HAART), introduzida em meados de 1990, recorre a combinações de quatro classes de agentes, que incluem análogos nucleosídeos e nucleotídeos inibidores da transcriptase reversa; análogos não-nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa; inibidores da protease; e inibidores da entrada ou fusão do vírus. Permite a redução da carga viral plasmática, no entanto, a erradicação do vírus ainda não é possível, uma vez que o *pool* de células CD4+ infetadas latentes é estabelecido no início do curso da infecção e persiste mesmo com a supressão prolongada da viremia plasmática (Chun *et al.*, 1997; Patton & Shugars, 1999). É recomendada para pacientes com doença sintomática ou assintomática com contagens de células CD4+ ≤ 200 células/mm³. Deve ser considerada para contagens entre 200 e 350 células/mm³. Geralmente, não é recomendada para pacientes com contagens >350 células/mm³ devido à toxicidade significativa das drogas e preocupações sobre a sua segurança a longo prazo, incluindo o desenvolvimento de distúrbios metabólicos, cardiovasculares e alterações da morfometria do corpo e resistências (Scully & Dios, 2001; Yin *et al.*, 2007).

Em relação ao tratamento em consultório médico dentário, as recomendações atuais defendem essencialmente uma abordagem preventiva e sem necessidade de modificações, exceto para aqueles que apresentam contagens de células CD4+ baixas e predisõem a lesões orais que requerem tratamento específico. São ainda necessárias precauções em pacientes com contagens de plaquetas abaixo de 60.000 células/mm³, uma vez que a hemorragia e o tempo de coagulação podem estar alterados, e com níveis de neutrófilos abaixo de 500 células/mm³, o que pode exigir profilaxia antibiótica. Pacientes com SIDA podem exigir um plano de tratamento com consultas de reavaliação mais frequentes (Shirlaw *et al.*, 2002; Coogan *et al.*, 2005).

Apesar das recomendações, o tratamento deve ser individualizado e ter em consideração as condições comórbidas, regimes concomitantes e capacidade de adesão do paciente (Coogan *et al.*, 2005).

Lesões periodontais associadas à infecção pelo VIH

Diversos autores têm demonstrado uma associação entre as lesões periodontais e a infecção VIH, com implicações não só para a saúde oral, mas também para a saúde sistémica destes pacientes. Como será explicado mais à frente neste trabalho, a sua prevenção é considerada um passo essencial na prevenção da progressão da infecção VIH e SIDA (Umadevi *et al.*, 2006; Mataftsi *et al.*, 2010; Petersen & Ogawa, 2012).

Em conjunto com outras lesões orais, as lesões periodontais são consideradas complicações graves da infecção e têm um valor de diagnóstico e prognóstico importantes (ECC, 1993; Coogan *et al.*, 2005).

1. Classificação

Os primeiros estudos das lesões periodontais em pacientes infetados pelo VIH foram publicados em meados de 1980. Referiam-se a um tipo distinto de eritema gengival, refratário ao controlo de placa, denominado de gengivite associada ao VIH (VIH-G) e a lesões periodontais necrosantes agudas, denominadas de periodontite associada ao VIH (VIH-P). Posteriormente, quando se verificou que essas lesões podiam ocorrer em indivíduos não infetados, foi desenvolvida uma nova terminologia. A atual terminologia da Academia Americana de Periodontologia para as lesões VIH-G é eritema gengival linear (EGL) e para as lesões VIH-P é periodontite ulcerativa necrosante (PUN) (Holmstrup, 1999; Kinane, 1999). Além destas, a gengivite ulcerativa necrosante (GUN) também ocorre com maior frequência em pacientes infetados. Devido à sua aparência clínica e tratamento semelhantes, a GUN e a PUN são classificadas em conjunto como DP necrosantes (Holmstrup & Westergaard, 1998).

Atualmente, as principais lesões periodontais associadas à infecção VIH incluem o eritema gengival linear, as doenças periodontais necrosantes e a periodontite crónica convencional ou de progressão acelerada (Holmstrup & Westergaard, 1998; Robinson, 2002; Patton *et al.*, 2002 [1]; Coogan *et al.*, 2005).

A sua iniciação e progressão estão relacionadas com a presença de fatores de risco. Estes incluem além dos fatores gerais referidos anteriormente neste trabalho, a contagem de células CD4+, a carga viral e a presença de espécies específicas de microrganismos (Alpagot *et al.*, 2004; Umadevi *et al.*, 2006; Mataftsi *et al.*, 2010).

Em relação à contagem de células CD4+, Glick et al. (1994) e Margiotta et al. (1999) relataram que a GUN e a PUN estavam significativamente associadas com contagens de células CD4+ <200 células/mm³. No entanto, outros autores referem resultados contraditórios. Schuman et al. (1998) relataram que nem o EGL nem a GUN estavam relacionados com o *status* VIH ou contagem de células CD4+. Por outro lado, no estudo de Patton (2000) apenas o EGL teve um valor preditivo positivo significativo e o valor para as lesões periodontais necrosantes foi inferior em comparação com os valores reportados anteriormente por Glick et al. (1994). Estes resultados podem estar relacionados, em parte, com a melhoria e acesso a terapia antiretroviral na população estudada.

Embora controversos, estes estudos ilustram a importância da identificação das lesões periodontais, sobretudo do EGL e das DP necrosantes. Em relação às lesões periodontais convencionais, existem poucos estudos. De um modo geral, a periodontite crónica parece ser mais severa em pacientes contagens de células CD4+ mais baixas (Kroidl *et al.*, 2005). Os estudos atuais focam-se essencialmente na perda de inserção acelerada associada à periodontite crónica em adultos infetados (Lamster *et al.*, 1997; Mataftsi *et al.*, 2010).

O estudo de Vernon et al. (2009) refere uma maior prevalência e severidade de lesões periodontais na presença de contagens de células CD4+ <200 células/mm³, hábitos tabágicos e idade avançada. Estes autores sugerem o início precoce do tratamento antiretroviral (HAART), de modo a limitar a exposição à imunossupressão e, assim, reduzir a morbilidade associada às DP.

Deste modo, apesar de ainda não ter sido demonstrada uma correlação evidente entre a contagem de células CD4+ e a carga viral com a perda de inserção periodontal ou profundidade das bolsas, os resultados dos estudos acima mencionados refletem a importância do diagnóstico e tratamento das lesões periodontais, mesmo em pacientes em terapia antiretroviral.

2. Epidemiologia

A prevalência das lesões periodontais em indivíduos infetados pelo VIH permanece uma questão controversa. Os estudos apresentam resultados muito variáveis,

no entanto, a maioria considera diferenças pré e pós HAART estatisticamente significativas.

Os estudos da era pré-HAART relatam taxas de prevalência para o EGL entre 9 e 50%, para a GUN entre 11 e 25% e para a PUN entre 1 e 18%. Na era pós-HAART os resultados variam muito, sobretudo devido às diferenças no acesso e tipos de tratamento, no entanto, a maioria sugere uma redução da prevalência (Ceballos-Salobreña *et al.*, 2000; Mataftsi *et al.*, 2010).

Em relação ao EGL, os dados de estudos mais recentes relatam uma prevalência que varia entre 2 e 25%. No entanto, outros estudos não encontram diferenças significativas entre pacientes infetados e não infetados pelo VIH. Tal pode estar relacionado com o fato de a gengivite convencional poder ser mal diagnosticada como EGL. Alguns autores referem ainda que a sua prevalência é sobrestimada ou questionam a sua existência como doença (Holmstrup & Westergaard, 1998; Robinson *et al.*, 2002; Yin *et al.*, 2007).

Em relação à prevalência da periodontite crónica em pacientes infetados pelo VIH, os estudos também apresentam grande variação. Esta deve-se sobretudo às diferenças na prevalência das DP nas populações estudadas e à falta de uma definição consistente de doença periodontal (Lamster *et al.*, 1997; Mataftsi *et al.*, 2010).

3. Etiologia e diagnóstico

3.1. Eritema Gengival Linear

O EGL foi incluído como entidade distinta de doença periodontal no Workshop Internacional de 1999 para Classificação de Doenças e Condições Periodontais (Armitage, 1999; Holmstrup, 1999).

Pode ser definido como uma forma de gengivite não induzida por placa, caracterizada por uma banda eritematosa distinta ao longo da gengiva marginal. Geralmente, apresenta eritema difuso ou punctuado da gengiva aderida e a quantidade de eritema é desproporcionalmente intensa para a quantidade de placa existente (ECC, 1993; Umadevi *et al.*, 2006). Pode estar associado aos dentes anteriores e estender-se para os dentes posteriores, acompanhado, em alguns casos, por hemorragia e

desconforto, no entanto, dor raramente é referida (Reznik, 2005). A hemorragia espontânea, por sua vez, está frequentemente presente. Não apresenta ulceração e não há evidência de formação de bolsas ou perda de inserção clínica (Glick *et al.*, 2000).

Os estudos iniciais indicam que, contrariamente à gengivite convencional, o EGL não responde às medidas de controlo de placa bacteriana. Esta característica é importante para o seu diagnóstico, uma vez que pode ser difícil de distinguir clinicamente de gengivite severa em pacientes com mau controlo de placa. Embora existam poucos estudos que documentem essa resistência à terapia convencional, este critério de diagnóstico também deve ser considerado para a população não infetada (Holmstrup & Westergaard, 1998).

Em relação à sua etiologia, a infeção fúngica por *Candida* pode desempenhar um papel importante e explicar a ausência de resposta à terapia convencional. Vários estudos demonstram a presença de espécies de *Candida*, além dos patogéneos periodontais típicos associados à periodontite crónica (Grbic *et al.*, 1995; Gomez *et al.*, 1995; Lamster *et al.*, 1998; Jabra-Rizk *et al.*, 2001). Atualmente, a Academia Americana de Periodontologia classifica o EGL como uma “doença gengival de origem fúngica” (Holmstrup, 1999).

Embora não exista evidência suficiente que suporte a sua progressão para formas mais severas de DP, suspeita-se que possa ser um precursor das lesões periodontais necrosantes em pacientes infetados pelo VIH (Holmstrup & Westergaard, 1998).

Deste modo, é essencial a confirmação do seu diagnóstico, uma vez que pode representar uma manifestação clínica da imunossupressão subjacente e pode progredir para lesões severas e agudas.

3.2. Doenças Periodontais Necrosantes

Neste grupo incluem-se a gengivite, a periodontite e a estomatite ulcerativas necrosantes. São lesões relacionadas entre si e podem estar presentes em pacientes não infetados, associadas a condições sistémicas, tais como malnutrição severa, tabaco, stresse e outros tipos de imunossupressão. Ainda que controverso, parecem ser as mesmas doenças que as observadas em pacientes infetados, no entanto, a infeção por

VIH ou uma infecção fúngica secundária podem modificar a sua iniciação e progressão (Yin *et al.*, 2007).

A gengivite ulcerativa necrosante (GUN) apresenta-se tipicamente como ulceração das papilas interdentárias com hemorragia gengival e dor intensa (Novak, 1999; Rowland, 1999). Para efeitos de diagnóstico, a lesão deve exibir os três sinais anteriores. É limitada à gengiva marginal, podendo afetar uma ou mais papilas. Dependendo da sua extensão, pode ser descrita como uma aparência em cratera ou invertida da papila. A área afetada está coberta por uma pseudomembrana fibrinosa. É caracterizada por um aparecimento e destruição dos tecidos moles rápidos (Greenspan & Greenspan, 2002; Reznik, 2005).

A periodontite ulcerativa necrosante (PUN) estende-se além das papilas e gengiva marginal. Está associada a ulceração gengival, hemorragia, dor aguda, rápida e extensa necrose dos tecidos moles e perda de inserção periodontal avançada, conduzindo, muitas vezes, a exposição do osso alveolar e formação de sequestros ósseos (Murray, 1994; Greenspan & Greenspan, 2002; Reznik, 2005). A lesão é localizada na maioria dos casos, com áreas de necrose severa dos tecidos moles, rodeadas por áreas não afetadas. É frequentemente acompanhada por recessão gengival e mobilidade dentária e mínima formação de bolsas periodontais. Outros sinais e sintomas, também observados em lesões de GUN, incluem halitose, linfadenopatia, febre e mal estar (Robinson *et al.*, 2002).

Clinicamente, a PUN pode variar desde lesões iniciais, tipicamente semelhantes a GUN, com pouca ou nenhuma evidência radiográfica de perda óssea e mobilidade dentária mínima; lesões moderadas, que geralmente envolvem a totalidade da gengiva aderida com exposição e sequestro ósseo parcial; e lesões severas, com extensa necrose do tecido mole e osso alveolar subjacente, estendendo-se além da junção mucogengival, com perda óssea radiográfica evidente e mobilidade dentária significativa (Glick *et al.*, 2000).

Vários estudos têm descrito uma extensão da PUN, envolvendo osteonecrose e sequestros ósseos do osso circundante (Williams *et al.*, 1990; Patton & McKaig, 1998). Esta entidade particular da doença foi denominada de estomatite ulcerativa necrosante

(EUN), uma vez que a necrose se estende além do periodonto para o tecido ósseo e mucoso.

Estas três entidades parecem ser diferentes fases da mesma doença, com diferentes graus de severidade clínica que permitem a sua distinção (Robinson *et al.*, 2002; Cobb *et al.*, 2003). A GUN parece ser precursora da PUN e ambas podem evoluir para EUN (Patton & McKaig, 1998; Robinson *et al.*, 1998; Novak, 1999).

A presença de *Candida* tem sido observada na maioria das lesões necrosantes em pacientes infetados pelo VIH, sugerindo que esta infeção fúngica desempenha um papel importante no seu desenvolvimento (Odden *et al.*, 1994), tal como no EGL. Posto isto, o EGL tem sido referido como possível precursor para o desenvolvimento destas lesões.

3.3. Periodontite crónica

O efeito da infeção por VIH na progressão da periodontite crónica permanece desconhecido e os estudos são controversos.

Alguns autores referem uma maior prevalência da doença em pacientes infetados (Robinson *et al.*, 1996; Ndiaye *et al.*, 1997). Contudo, outros não conseguiram encontrar uma associação (Scheutz *et al.*, 1997; Holmstrup & Westergaard, 1998). Alguns autores sugerem ainda uma maior severidade associada a uma maior taxa de perda de inserção periodontal em pacientes infetados pelo VIH (Barr *et al.*, 1992; Yeung *et al.*, 1993; Robinson *et al.*, 2002; Cappuyns *et al.*, 2005). No entanto, e uma vez que não são referidos demais sinais clínicos distintos, esta doença é provavelmente a mesma que a observada em pacientes não infetados. Assim, e uma vez que muitos pacientes estão a viver até idades mais avançadas, é possível que alguns possam experimentar perda de inserção acelerada associada à periodontite (Yin *et al.*, 2007).

Tem sido referida uma associação entre contagens de células CD4+ <200 células/mm³ e perda de inserção periodontal mais severa. De acordo com esses estudos, pacientes infetados com periodontite crónica pré existente podem apresentar uma exacerbação da doença e, assim, a infeção por VIH ser considerada um modificador da periodontite (Barr *et al.*, 1992; Kinane, 1999; Chorománska & Waszkiel, 2006).

De acordo com alguns autores os padrões aumentados de recessão e perda de inserção periodontal associados à infecção por VIH podem resultar, em parte, de infecções bacterianas, fúngicas e virais atípicas dos tecidos periodontais, facilitadas pela imunossupressão subjacente, e/ ou de alterações na resposta inflamatória destrutiva do hospedeiro, relacionadas com a produção de citocinas pró inflamatórias (Slots & Contreras, 2000; Yin *et al.*, 2007).

O efeito da HAART e das terapias antimicrobianas mais agressivas sobre a taxa de perda de inserção periodontal permanece desconhecido. No entanto, sabe-se que terapias têm conduzido a um aumento da esperança média de vida dos pacientes e, por isso, a probabilidade destes desenvolverem uma forma mais severa de periodontite crónica é maior (Mataftsi *et al.*, 2010).

4. Microbiologia

Os estudos relatam resultados microbiológicos bastante diversos e contraditórios, sobretudo devido à variedade de métodos e diversidade de apresentações clínicas das lesões.

A microflora periodontal é variável. Pode incluir as espécies convencionais ou típicas normalmente associadas às doenças periodontais, ou ainda espécies oportunistas ou atípicas associadas a lesões mais destrutivas e/ ou necróticas. Deste modo, uma variedade de microrganismos que inclui bactérias, fungos e vírus, pode estar presente e ser responsável pelas lesões observadas (Cobb *et al.*, 2003; Umadevi *et al.*, 2006).

Em relação à periodontite crónica, alguns estudos têm demonstrado uma microflora semelhante à da periodontite em pacientes não infetados pelo VIH (Zambon *et al.*, 1990; Brady *et al.*, 1996; Teanpaisan *et al.*, 2001; Patel *et al.*, 2003). No entanto, outros estudos chegaram a resultados diferentes. Demonstam uma maior (Murray *et al.*, 1989; Alpagot *et al.*, 2004) ou menor (Paster *et al.*, 2002; Aas *et al.*, 2007; de Souza Gonçalves *et al.*, 2009) prevalência dos patogéneos periodontais putativos em pacientes infetados.

Tem sido relatado um número aumentado de bactérias subgingivais em pacientes com contagens de células CD4+ mais baixas. Posto isto, alguns autores

sugerem que a imunossupressão severa favorece a colonização microbiana (Paster *et al.*, 2002; de Souza Gonçalves *et al.*, 2009).

Os microrganismos atípicos ou oportunistas observados em número aumentado em pacientes infetados incluem espécies *Candida*, *Enterobacter faecalis*, *Clostridium clostridiiforme*, *Clostridium difficile*, *Klebsiella pneumoniae*, *Mycoplasma salivarium*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* e *Enterobacter cloacae*. O seu papel na patogênese das lesões ainda não é compreendido. De acordo com alguns autores, a sua elevada prevalência é devida ao estado imunitário destes pacientes, uma vez que colonização e crescimento de espécies patogênicas atípicas ou oportunistas é facilitada pela imunossupressão severa (Zambon *et al.*, 1990; Aas *et al.*, 2007; Engeland *et al.*, 2008; de Souza Gonçalves *et al.*, 2009).

Como referido anteriormente neste trabalho, espécies de *Candida*, em particular a *C. albicans*, são frequentemente observadas em indivíduos VIH+. A sua presença está fortemente associada ao EGL, GUN e PUN e, por isso, pode ser considerada um preditor destas lesões na infeção por VIH. No entanto, o seu papel patogénico não se encontra esclarecido. A infeção fúngica oportunista pode ocorrer secundariamente à imunossupressão local, pode contribuir para suprimir ainda mais a resposta imune local, ou ambas as situações (Lamster *et al.*, 1998; Holmstrup, 1999; Portela *et al.*, 2010).

O papel da *Candida* na periodontite crónica permanece desconhecido. Várias hipóteses têm sido propostas na tentativa de explicar a sua associação com a perda de inserção periodontal acelerada. A *Candida* pode não desempenhar papel direto, mas estar simplesmente presente devido a uma enfraquecida resposta do hospedeiro na bolsa periodontal, ou então pode desempenhar um papel mais direto, prejudicando o epitélio gengival e permitindo a entrada de bactérias e fungos nos tecidos conjuntivos subjacentes. Outra hipótese refere que a infeção fúngica pode estar associada a uma resposta de citocina pró inflamatória aumentada e contribuir para a perda de inserção acelerada observada (Dongari-Bagtzoglou & Fidel, 2005; Umadevi *et al.*, 2006).

A presença de vírus e o seu papel na iniciação e progressão das lesões periodontais necrosantes também tem sido alvo de atenção (Lamster *et al.*, 1998; Grande *et al.*, 2008, 2011). Estudos relatam um número aumentado desses vírus nas

bolsas periodontais de pacientes infetados, comparativamente aos controlos não infetados (Contreras & Slots, 2000; Mardirossian *et al.*, 2000). Esses incluem essencialmente os herpesvírus, nomeadamente o citomegalovírus, o vírus Epstein-Barr e os herpesvírus humanos 6, 7 e 8. Estes vírus gengivais podem sofrer reativação em indivíduos VIH+ e, assim, contribuir para a patogénese das lesões. No entanto, o seu papel como fator etiológico ou contribuinte está por ser determinado. A sua presença em número aumentado pode conduzir ao crescimento excessivo de patogéneos periodontais e ao aparecimento de infeções oportunistas por meio da supressão das funções protetoras da resposta do hospedeiro e através do aumento da secreção de mediadores inflamatórios potencialmente destrutivos (Slots & Contreras, 2000; Slots, 2010), à semelhança do que ocorre na infeção por *Candida*.

5. Resposta do hospedeiro

De um modo geral, é mal compreendido como o vírus ou as células infetadas afetam o epitélio oral e influenciam a imunidade do hospedeiro, e como uma resposta imune local ou sistémica alterada contribui para a patogénese das lesões (Mataftsi *et al.*, 2010).

Sabendo que a maior parte dos danos dos tecidos são causados pela resposta do hospedeiro, várias hipóteses têm sido propostas. Estas visam explicar os mecanismos de interação entre a diversidade de microrganismos presentes e a resposta do hospedeiro imunocomprometido.

Alguns autores têm sugerido que uma resposta imune alterada está relacionada com a incapacidade do hospedeiro controlar eficazmente os patogéneos periodontais e conduz a uma resposta hiperinflamatória no periodonto inflamado. Os estudos que corroboram esta hipótese relatam níveis aumentados de citocinas pró inflamatórias no fluido crevicular gengival de locais com periodontite crónica. Esses resultados podem estar relacionados com a progressão das lesões nestes pacientes, semelhante ao que acontece nos pacientes não infetados (Grbic *et al.*, 1997; Baqui *et al.*, 2000; Alpagot *et al.*, 2003; Umadevi *et al.*, 2006). Deste modo, tem sido referido que os mediadores inflamatórios podem servir como fatores de prognóstico para a progressão da destruição dos tecidos em adultos infetados pelo VIH.

Outros autores suportam o conceito de invasão difusa de microrganismos, facilitada nestes pacientes, e que pode conduzir a um aumento das moléculas efetoras e infiltrado inflamatório destrutivo através do exterior da gengiva e separação marginal dos tecidos (Myint *et al.*, 2002). Este conceito está em contraste com o padrão de DP crônicas em indivíduos não infetados, em que as células inflamatórias estão localizadas principalmente em regiões de tecido conjuntivo adjacentes ao epitélio juncional.

Em relação aos mecanismos de imunidade humoral, apesar de alterados e os níveis séricos de imunoglobulinas para patogêneos periodontais importantes estarem reduzidos, não foram observadas diferenças na resposta em relação aos pacientes não infetados (Mataftsi *et al.*, 2010). O que sugere que a infecção por VIH não prejudica a resposta imune humoral aos periodontopatogêneos.

O papel das lesões periodontais e fatores imunes orais na possibilidade de transmissão oral, persistência e reemergência da infecção por VIH têm sido estudados.

O número de estudos disponíveis da cavidade oral como local de transmissão do VIH é reduzido, sobretudo porque o vírus está presente em títulos baixos na saliva, possivelmente devido ao reduzido número de macrófagos e linfócitos e aos fatores de defesa do hospedeiro presentes (Cutler & Jotwani, 2006; Mataftsi *et al.*, 2010). Outros estudos têm relatado que a partir de lesões orais e periodontais há um *shedding* contínuo de sangue infetado pelo VIH para a cavidade oral, resultando na presença detetável do vírus a elevada frequência e possibilidade aumentada da sua transmissão (Mataftsi *et al.*, 2010).

De acordo com diversos estudos, a inflamação associada às lesões orais e periodontais pode ser considerada um fator de risco para a infecção por VIH e sua disseminação oral (Giacaman *et al.*, 2008; Huang *et al.*, 2009). Em adição, a presença dessas lesões pode também influenciar a reativação do vírus, através da estimulação das células latentes infetadas (Imai *et al.*, 2009). Os resultados destes estudos sugerem que as lesões podem atuar como um fator de risco para a reativação do VIH e contribuir para a sua disseminação sistêmica (Mataftsi *et al.*, 2010).

Em relação à persistência do vírus, um estudo recente de Imai *et al.* (2009) demonstrou que a *P. gingivalis* produz elevadas concentrações de ácido butírico causando a acetilação das histonas envolvidas na repressão da transcrição do VIH.

6. Tratamento

Os princípios da terapia periodontal convencional parecem ser os mesmos usados para os pacientes não infetados pelo VIH (Holmstrup & Westergaard, 1998; Robinson, 2002; Ryder *et al.*, 2012).

O tratamento periodontal pode incluir antifúngicos para a infeção por *Candida*. É importante ter em consideração as possíveis interações medicamentosas. Por exemplo, o fluconazol, cetoconazol e itraconazol (antifúngicos) e ainda metronidazol, ciprofloxacina, midazolam e triazolam podem interagir com alguns medicamentos antiretrovirais como a zidovudina, nevirapina e ritonavir. Os inibidores da protease usados na terapia antiretroviral parecem ter vantagem indireta como antifúngicos, inibindo as aspartil proteases secretadas por *Candida* e importantes para a sua invasão nos tecidos (Zepelin *et al.*, 1999; Ryder *et al.*, 2012).

O tratamento periodontal mecânico pode incluir destartarização e alisamento radicular para remoção dos depósitos de placa, cálculo e tecido necrótico, quando presente. Em conjunto deve ser considerada a irrigação subgingival com solução de iodopovidona a 10% ou colutório de clorexidina a 0,12%. A iodopovidona é frequentemente recomendada pois ajuda a controlar o desconforto e a hemorragia, devido aos seus efeitos antiséptico (tem atividade antimicrobiana contra algumas bactérias e fungos orais) e anestésico tópico. Bochechos antimicrobianos com colutório de clorexidina a 0,12%, 2 a 3 vezes por dia, podem ser utilizados como terapia química adjuvante durante vários meses. A sua utilização continuada tem mostrado ser eficaz na prevenção da recorrência das lesões (Glick *et al.*, 2000; Robinson, 2002; Ryder *et al.*, 2012).

Pacientes que já experienciaram lesões necrosantes geralmente apresentam áreas permanentes de recessão gengival, espaços interproximais aumentados e irregulares e uma arquitetura gengival invertida. O controlo de placa bacteriana nestas áreas é essencial e pode exigir escovas especiais, palitos interdentários próprios ou instrumentos de limpeza com formas específicas para aceder aos defeitos residuais maiores (Ryder *et al.*, 2012).

Em relação ao EGL e à periodontite crónica não há indicação para terapia antibiótica ou antifúngica de rotina. No entanto, pode ser necessária para lesões que não

respondem ao tratamento convencional. Antes de iniciar qualquer regime sistêmico é recomendado consultar o médico assistente do paciente (Ryder, 2000). A utilização de antifúngicos pode ajudar a reduzir o eritema gengival e lesões semelhantes a petéquias características do EGL. A terapia tópica inclui a nistatina (comprimidos vaginais, 5.000 unidades cada) ou o clotrimazol (pastilhas com 10 mg cada). É recomendada uma toma cinco vezes por dia durante 14 dias. A terapia sistêmica inclui, entre outros, o fluconazol (100 mg), dois comprimidos no primeiro dia, seguidos de um comprimido por dia durante duas semanas (Glick *et al.*, 2000).

A antibioticoterapia deve ser feita com precaução devido ao risco de crescimento excessivo de microrganismos oportunistas, como a *Candida*, e desenvolvimento de resistências (Sardi *et al.*, 2011). Por estes motivos tem sido recomendado o uso concomitante de bochechos de clorexidina a 0,12% ou agentes antifúngicos (nistatina oral ou micostatina em pastilhas) e antibióticos de espectro estreito, uma vez que têm um efeito mínimo sobre a flora bacteriana Gram+ anaeróbia, que inclui bactérias que ajudam a evitar o crescimento de *Candida* (Ryder, 2000).

Em relação às lesões periodontais necrosantes, a antibioticoterapia geralmente é indicada se presente febre, necrose severa, exposição óssea ou dor intensa. O metronidazol em comprimidos de 250 mg, quatro vezes por dia durante cinco dias, é o antibiótico frequentemente recomendado para adultos. Este é eficaz contra os microrganismos anaeróbios associados a estas lesões e auxilia na resolução da infecção aguda e dor. O consumo de álcool é incompatível com esta medicação. Se o paciente apresenta história de lesão hepática grave ou alergia ao metronidazol, pode ser usada uma penicilina. Esta é apenas minimamente eficaz na redução da dor e é possível a recorrência dos sintomas. Para pacientes alérgicos à penicilina, a clindamicina em cápsulas de 150 mg, três vezes por dia durante sete dias, pode estar indicada. A eritromicina não é recomendada, uma vez que se mostrou ser ineficaz no tratamento destas lesões periodontais (Glick *et al.*, 2000).

A terapia convencional geralmente é eficaz na redução dos sintomas agudos e interrupção da progressão das lesões. No entanto, a resposta é variável e depende de fatores individuais, incluindo o nível de imunodeficiência do paciente, a sua *compliance* no cumprimento das instruções de higiene oral e a presença de fatores de risco, nomeadamente o consumo de tabaco (Ryder *et al.*, 2012).

Devido ao potencial de risco aumentado de progressão das lesões periodontais, os pacientes devem ser colocados num programa de terapia periodontal de suporte mais frequente. O agendamento destas consultas é individual para cada paciente. Para as lesões necrosantes tem sido recomendado uma vez por mês até estabilização da condição peridontal e, posteriormente, de três em três meses (Glick *et al.*, 2000; Ryder *et al.*, 2012).

Relativamente a possíveis complicações durante o tratamento periodontal em pacientes infetados, alguns autores referem a possibilidade do desenvolvimento de uma bacteriemia e subsequentes infeções sistémicas ter um papel na ativação do VIH em locais distantes. Até à data, o único estudo disponível (Lucartorto *et al.*, 1992) encontrou uma maior percentagem de bacteriémias transitórias em pacientes infetados imediatamente após alisamento radicular, mas que regressaram aos valores basais após 30 minutos. A partir desta evidência, embora limitada, parece ser seguro realizar alisamento radicular em pacientes infetados pelo VIH (Ryder *et al.*, 2012).

Em relação ao tratamento periodontal cirúrgico, aplicam-se os mesmos critérios que para os outros pacientes imunocomprometidos. Esses já foram referidos anteriormente e incluem, essencialmente, a contagem de células CD4+, a contagem do número plaquetas e de neutrófilos. No entanto, não se encontram disponíveis estudos controlados sobre a incidência de complicações após cirurgia periodontal em pacientes infetados pelo VIH (Ryder *et al.*, 2012). A maioria dos estudos disponíveis referem-se aos riscos das extrações dentárias. Estes não relatam diferenças significativas na incidência de complicações e infeções entre pacientes infetados e não infetados (Porter *et al.*, 1993; Dodson, 1997; Robinson *et al.*, 1992; Patton *et al.*, 2002 [2]). No entanto, um estudo de Dodson *et al.* (1994), encontrou um aumento do número de complicações em pacientes com imunodeficiência severa. Posto isto, é reforçada a importância da avaliação da imunocompetência dos pacientes antes de qualquer cirurgia oral eletiva.

Estudos sobre a resposta ao tratamento periodontal encontraram resultados semelhantes para ambos os pacientes, infetados ou não (Hofer *et al.*, 2002; Jordan *et al.*, 2006; Lemos *et al.*, 2010). O cumprimento das instruções de higiene oral continua a ser o fator essencial para o sucesso do tratamento. No entanto, são necessários mais estudos que permitam uma melhor abordagem destes pacientes no consultório médico dentário.

Discussão

A relação da infecção por VIH com a incidência e prevalência das lesões periodontais tem sido amplamente estudada. No entanto, uma relação esclarecida ainda não foi estabelecida e os estudos são controversos.

De acordo com alguns estudos iniciais, as condições periodontais eram mais prevalentes e severas em pacientes infetados por VIH. No entanto, outros estudos não conseguiram encontrar diferenças significativas quando comparados com os controlos não infetados, possivelmente por usarem amostras aleatórias de pacientes infetados e não com diagnóstico de SIDA (Masouredis *et al.*, 1992; Smith *et al.*, 1995; Greenspan & Greenspan, 2002; Patton *et al.*, 2002 [1]). Deste modo, e de acordo com Salvi *et al.* (1997) e Robinson *et al.* (2002), os estudos anteriores sofriam de um certo grau de viés de seleção.

Outro fator importante não referido em estudos anteriores é a possibilidade de existência de doença anterior, o que pode ter conduzido a uma sobrevalorização da prevalência de algumas lesões, bem como a recolha de amostras de microflora periodontal em locais onde a doença não estava ativa, comprometendo os resultados microbiológicos (Robinson, 2002).

Um outro aspeto que pode influenciar os resultados dos estudos, conduzindo a uma relação enganadora entre a DP e a infecção por VIH, é não ser referida a fase de infecção ou SIDA, o uso e tipo de terapia antiretroviral, inibidores da protease e agentes antimicrobianos adjuntos. Outros fatores que influenciam a prevalência das DP, tais como idade, nível de higiene oral, tabaco, entre outros, nem sempre são tidos em consideração (Umadevi *et al.*, 2006; Ryder *et al.*, 2012).

De acordo com Robinson (2002), o termo “lesões associadas ao VIH” não tem um significado exato, podendo referir-se a uma condição única ou diferente nos pacientes infetados por VIH. Por sua vez, “diferente” pode significar mais comum ou severa. Este autor defende ainda que é importante compreender se a infecção por VIH está relacionada com a progressão da DP, se está relacionada com lesões específicas ou se mantém apenas um processo iniciado previamente à infecção pelo vírus.

Atualmente, é cada vez mais crescente o consenso que as lesões periodontais associadas à infecção por VIH são semelhantes àsquelas observadas em indivíduos não infetados, embora possam ser modificadas pela extensão da imunossupressão

subjacente. No entanto, mais estudos são necessários para identificar e distinguir os fatores envolvidos na sua iniciação e progressão, sobretudo das lesões necrosantes, uma vez que esses podem ajudar a explicar as diferenças observadas entre pacientes infetados ou não (Robinson *et al.*, 2002). São sugeridos estudos prospectivos e de casos-controle, nos quais o examinador é cego ao *status* VIH do paciente, em diferentes subgrupos da população (Umadevi *et al.*, 2006).

A presença destas lesões periodontais pode alertar para a presença de infecção por VIH ou progressão da doença para SIDA. No entanto, o seu valor preditivo depende da prevalência da doença na população, sendo que a probabilidade de diagnósticos falsos positivos aumenta à medida que a prevalência diminui. Assim, os estudos de validade para avaliar a utilidade do diagnóstico periodontal em prever a infecção por VIH devem ser realizados localmente (Robinson, 2002).

A partir dos resultados dos estudos analisados, parece evidente que nem a infecção pelo VIH nem os regimes antiretrovirais atuais representam contraindicações para a abordagem convencional em Medicina Dentária deste grupo de pacientes.

O tratamento periodontal parece ser semelhante. Vários autores têm relatado sucesso utilizando as terapias convencionais, incluindo desbridamento local, antisépticos orais e agentes antimicrobianos locais e/ ou sistémicos (Ryder *et al.*, 2012; Dentino *et al.*, 2013).

A disseminação local e sistémica crónica da microbiota e produtos inflamatórios das lesões periodontais pode ter efeitos adversos sobre a progressão da infecção por VIH e eficácia das terapias antiretrovirais. Estes resultados sugerem que são necessários estudos longitudinais multicêntricos colaborativos para monitorizar a progressão da doença periodontal e infecção por VIH com as terapias multidisciplinares apropriadas (Umadevi *et al.*, 2006). As medidas dos resultados devem ser padronizadas para permitir futuros ensaios clínicos, de forma a ser possível a comparação de estudos entre populações (Ryder *et al.*, 2012).

Conclusão

Com a realização desta revisão bibliográfica é possível concluir que a infecção por VIH parece ter um papel nas lesões periodontais, no entanto, esta relação continua controversa.

Atualmente, é cada vez mais aceite que as lesões periodontais são as mesmas observadas em pacientes não infetados, embora possam ser modificadas pela infecção por VIH e imunossupressão subjacente.

Como resultado dos estudos elaborados nos últimos anos, as lesões periodontais mais comuns nestes pacientes incluem a gengivite induzida por placa e a periodontite crónica, semelhante ao observado em pacientes não infetados. Além destas, as principais lesões periodontais normalmente associadas à infecção por VIH incluem o eritema gengival linear, a gengivite ulcerativa necrosante, a periodontite ulcerativa necrosante e a periodontite crónica de progressão acelerada.

Tendo em conta os resultados das revisões sistemáticas e meta-análises analisadas, é possível concluir que a relação é mais evidente do que a definida por critérios clínicos. Independentemente do tipo de definições e medições de doença periodontal e infecção por VIH utilizadas, os resultados apresentados são positivos, o que fortalece a aparente fraca associação entre as patologias.

Os dados dos estudos não permitem concluir se as lesões periodontais podem ocorrer em simultâneo com a infecção VIH/ SIDA ou se representam uma manifestação oral da doença, continuando por esclarecer a sua relação e se existem diferenças entre pacientes infetados e não infetados. No entanto, parecem ser as mesmas lesões observadas, com uma microbiologia e tratamento semelhantes.

Dentro das limitações dos estudos, o próprio termo lesão periodontal pode ser considerado muito amplo, uma vez que várias doenças orais podem afetar os tecidos periodontais, denotando a necessidade de estudos que investiguem de forma mais rigorosa a existência ou não de uma ou mais lesões específicas que possam estar diretamente relacionadas com a infecção por VIH. A suportar estas conclusões é de salientar que a associação entre estas duas patologias foi superior quando a infecção por VIH estava associada a contagens de células CD4+ mais baixas e, portanto, imunossupressão severa.

Para poder ser estabelecida uma ligação etiológica entre doença periodontal e infecção por VIH, carecem estudos clínicos randomizados, a longo prazo, estudos longitudinais, nomeadamente para podermos considerar a infecção como um fator de risco para a doença periodontal, visto existirem apenas estudos de caso-controlo e transversais em numero significativo. Para conceber este tipo de estudo longitudinal prospetivo deve ser identificada a fase da infecção VIH para intervir (causa) e escolher a lesão periodontal mais apropriada (efeito). A grande limitação reside no fato do longo tempo de estudo, devido à própria infecção ter uma história natural longa e progressiva. Assim sendo, as investigações devem focar-se essencialmente em estudos de intervenção e na busca de critérios de diagnóstico específicos para as lesões periodontais nestes pacientes.

Os futuros estudos longitudinais devem ser melhor realizados incluindo uma amostra mais ampla, com medidas estandardizadas da doença periodontal e infecção por VIH, bem como serem realizados exames dentários e serológicos repetidos ao longo do tempo do estudo, de modo a obtermos um *follow up* criterioso. Além disso, devem ter em conta fatores de risco, variáveis de confusão, bem como modificadores de efeito. Apenas este tipo de estudos pode ser verdadeiramente preditivo de futuras doenças periodontais, podendo assim identificar os indivíduos com risco adicional de desenvolver estas patologias.

Posto isto, é de salientar a importância do médico dentista na prevenção, diagnóstico e tratamento destas lesões, uma vez que podem representar os primeiros sinais clínicos da infecção por VIH ou progressão da doença para SIDA. É importante um conhecimento adequado e atualizado que permita a melhor gestão destes pacientes, possibilitando-lhes uma melhor qualidade de vida.

Em jeito de conclusão, é necessário integrar os cuidados de saúde oral contínuos como parte do tratamento dos pacientes infetados ou com SIDA, incluindo a comunicação e colaboração entre médicos e médicos dentistas.

Referências bibliográficas

1. Aas JA, Barbuto SM, Alpagot T, Olsen I, Dewhirst FE, Paster BJ. Subgingival plaque microbiota in HIV positive patients. *J Clin Periodontol* 2007; 34: 189–195.
2. Alpagot T, Font K, Lee A. Longitudinal evaluation of GCF IFN-gamma levels and periodontal status in HIV+ patients. *J Clin Periodontol* 2003; 30: 944–948.
3. Alpagot T, Duzgunes N, Wolff LF, Lee A. Risk factors for periodontitis in HIV patients. *J Periodontal Res* 2004; 39:149–157.
4. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol* 1999; 4: 1–6.
5. Armitage GC. The complete periodontal examination. *Periodontol* 2000 2004; 34, 22–33.
6. Axelsson P, Nyström B, Lindhe J. The long-term effect of a plaque control program on tooth mortality, caries and periodontal disease in adults. Results after 30 years of maintenance. *J Clin Periodontol* 2004; 31: 749–757.
7. Baelum V, Lopez R. Defining and classifying periodontitis: need for a paradigm shift? *Eur J Oral Sci* 2003; 111: 2–6.
8. Baqui AA, Meiller TF, Jabra-Rizk MA, Zhang M, Kelley JI, Falkler WA Jr. Enhanced interleukin 1 beta, interleukin 6 and tumor necrosis factor alpha in gingival crevicular fluid from periodontal pockets of patients infected with human immunodeficiency virus 1. *Oral Microbiol Immunol* 2000;15: 67–73.
9. Barr C, Lopez MR, Rua-Dobles A. Periodontal changes by HIV serostatus in a cohort of homosexual and bisexual men. *J Clin Periodontol* 1992; 19: 794–801.
10. Beck JD. Methods of assessing risk for periodontitis and developing multifactorial models. *J Periodontol* 1994; 65: 468-478.
11. Borrell LN, Burt BA, Taylor GW. Prevalence and trends in periodontitis in the USA: from the NHANES III to the NHANES, 1988 to 2000. *J Dent Res* 2005; 84: 924–930.
12. Brady LJ, Walker C, Oxford GE, Stewart C, Magnusson I, McArthur W. Oral diseases, mycology and periodontal microbiology of HIV-1-infected women. *Oral Microbiol Immunol* 1996; 11: 371–380.
13. Cappuyns I, Gugerli P, & Mombelli A. Viruses in periodontal disease - a review. *Oral Dis* 2005; 11: 219–29.

14. Carranza FA. Glickman's Clinical Periodontology, ed 7. Philadelphia: WB Saunders Company, 1990; Chap 14, 24, 23, 36: 203, 364, 330, 553.
15. Ceballos-Salobreña A, Gaitan-Cepeda LA, Ceballos-Garcia L, Lezama-Del Valle D. Oral lesions in HIV/AIDS patients undergoing highly active antiretroviral treatment including protease inhibitors: a new face of oral AIDS? *AIDS Patient Care STDS* 2000; 14: 627–635.
16. Choromanska M, Waszkiel D. Periodontal status and treatment needs in HIV-infected patients. *Adv Med Sci* 2006; 51(Suppl 1): 110–113.
17. Chun TW, Stuyver L, Mizell SB, et al. Presence of an inducible HIV-1 latent reservoir during highly active antiretroviral therapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 13193-13197.
18. Cobb CM, Ferguson BL, Keselyak NT, Holt LA, MacNeill SR, Rapley JW. A TEM / SEM study of the microbial plaque overlying the necrotic gingival papillae of HIV-seropositive, necrotizing ulcerative periodontitis. *J Periodontal Res* 2003; 38: 147–155.
19. Contreras A, Slots J. Herpesviruses in human periodontal disease. *J Periodontal Res* 2000; 35: 3–16.
20. Coogan M, Greenspan J, Challacombe S. Oral lesions in infection with human immunodeficiency virus. *Bull World Health Organ* 2005; 83: 1–16.
21. Costerton JW, Lewandowski Z, DeBeer D, Caldwell D, Korber D, James G. Biofilms, the customized microniche. *J Bacterial* 1994; 176: 2137-2142.
22. Cutler CW, Jotwani R. Oral mucosal expression of HIV-1 receptors, co-receptors, and alpha-defensins: tableau of resistance or susceptibility to HIV infection? *Adv Dent Res* 2006; 19: 49–51.
23. De Souza Goncalves L, Souto R, Colombo AP. Detection of *Helicobacter pylori*, *Enterococcus faecalis*, and *Pseudomonas aeruginosa* in the subgingival biofilm of HIV-infected subjects undergoing HAART with chronic periodontitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009; 28: 1335–1342.
24. Dentino A, Lee S, Mailhot J, Hefti AF. Principles of periodontology. *Periodontol* 2000 2013; 61: 16–53.
25. Dodson TB, Perrott DH, Gongloff RK, Kaban LB. Human immunodeficiency virus serostatus and the risk of postextraction complications. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1994; 23: 100–103.

26. Dodson TB. HIV Status and the Risk of Post-extraction Complications. *J Dent Res* 1997; 76: 1644–1652.
27. Dongari-Bagtzoglou A, Fidel PL. The Host Cytokine Responses and Protective Immunity in Oropharyngeal Candidiasis. *J Dent Res* 2005; 84: 966–977.
28. EC-Clearinghouse (1993). EC-Clearinghouse on oral problems related to HIV infection and WHO collaborating centre on oral manifestations of the immunodeficiency virus classification and diagnostic criteria for oral lesions in HIV infection. *J Oral Pathol Med* 22: 289–291.
29. Eke PI, Dye BA, Wei L, Thornton-Evans GO, Genco RJ. Prevalence of periodontitis in adults in the United States: 2009 and 2010. *J Dent Res* 2012; 91: 914–20.
30. Engeland CG, Jang P, Alves M., Marucha PT, Califano J. HIV infection and tooth loss. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;105: 321–6.
31. Flemmig TF. Periodontitis. *Ann Periodontol* 1999; 4: 32–37.
32. Gaunt F, Devine M, Pennington M, Vernazza C, Gwynnett E, Steen N, Heasman P. The cost-effectiveness of supportive periodontal care for patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2008; 35: 67–82.
33. Gemmell E, Marshall RI, Seymour GJ. Cytokines and prostaglandins in immune homeostasis and tissue destruction in periodontal disease. *Periodontol* 2000 1997; 14: 112–43.
34. Genco RJ, Borgnakke WS. Risk factors for periodontal disease. *Periodontol* 2000 2013; 62: 59–94.
35. Giacaman RA, Asrani AC, Gebhard KH, Dietrich EA, Vacharaksa A, Ross KF, Herzberg MC. *Porphyromonas gingivalis* induces CCR5-dependent transfer of infectious HIV-1 from oral keratinocytes to permissive cells. *Retrovirol* 2008; 5: 29.
36. Glick M, Muzyka BC, Lurie D, Salkin LM. Oral manifestations associated with HIV-related disease as markers for immune suppression and AIDS. *Oral Sur Oral Med Oral Patol* 1994; 77: 344–9.
37. Glick M, Phelan JA, Fischman S, Croser D, Abel S. Principles of Oral Health Management for the HIV/AIDS Patient. Dental Alliance for AIDS/HIV Care (DAAC). 2000

38. Gomez RS, da Costa JE, Loyola AM, de Araujo NS, de Araujo VC. Immunohistochemical study of linear gingival erythema from HIV-positive patients. *J Periodontol Res* 1995; 30: 355–359.
39. Grande SR, Imbronito AV, Okuda OS, Lotufo RF, Magalhaes MH, Nunes FD. Herpes viruses in periodontal compromised sites: comparison between HIV-positive and -negative patients. *J Clin Periodontol* 2008; 35: 838–845.
40. Grande SR, Imbronito AV, Okuda OS, Pannuti CM, Nunes FD, Lima LA. Relationship Between Herpesviruses and Periodontopathogens in Patients With HIV and Periodontitis. *J Periodontol* 2011 82: 1442-1452.
41. Grbic JT, Mitchell-Lewis DA, Fine JB, Phelan JA, Bucklan RS, Zambon JJ, Lamster I B. The relationship of candidiasis to linear gingival erythema in HIV-infected homosexual men and parenteral drug users. *J Periodontol* 1995;66: 30–7.
42. Grbic JT, Lamster IB, Mitchell-Lewis D. Inflammatory and immune mediators in crevicular fluid from HIV-infected injecting drug users. *J Periodontol* 1997; 68: 249–255.
43. Greenspan D, Canchola AJ, MacPhail LA, Cheikh B, Greenspan JS. Effect of highly active antiretroviral therapy on frequency of oral warts. *Lancet* 2001; 357: 1411–1412.
44. Greenspan JS. Sentinels and signposts: the epidemiology and significance of the oral manifestations of HIV disease. *Oral Dis* 1997; 13–7.
45. Greenspan JS, Greenspan D. The epidemiology of the oral lesions of HIV infection in the developed world. *Oral Dis* 2002; 2: 34–9.
46. Hodgson TA, Naidoo S, Chidzonga M, Ramos-Gomez F, Shiboski C. (A1) Identification of Oral Health Care Needs in Children and Adults, Management of Oral Diseases. *Adv Dent Res* 2006; 19: 106–117.
47. Hofer D, Hämmerle CH, Grassi M, Lang NP. Long-term results of supportive periodontal therapy (SPT) in HIVseropositive and HIV-seronegative patients. *J Clin Periodontol* 2002; 29: 630–637.
48. Holmstrup P. Non-plaque-induced gingival lesions. *Ann Periodontol* 1999; 4: 20–31.
49. Holmstrup P, Westergaard J. Periodontal diseases in HIVinfected patients. *J Clin Periodontol* 1994; 21: 270–280.
50. Hornef MW, Wick MJ, Rhen M, Normark S. Bacterial strategies for overcoming host innate and adaptive immune responses. *Nat Immunol* 2002; 3: 1033–1040.

51. Huang CB, Emerson KA, Gonzalez OA, Ebersole JL. Oral bacteria induce a differential activation of human immunodeficiency virus-1 promoter in T cells, macrophages and dendritic cells. *Oral Microbiol Immunol* 2009; 24: 401–407.
52. Imai K, Ochiai K, Okamoto T. Reactivation of latent HIV-1 infection by the periodontopathic bacterium *Porphyromonas gingivalis* involves histone modification. *J Immunol* 2009; 182: 3688–3695.
53. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA). *Infecção VIH/SIDA: A situação em Portugal a 31 de dezembro de 2011. 2012:doc nº 143.*
54. Jabra-Rizk MA, Ferreira SM, Sabet M, Falkler WA, Merz WG, Meiller TF. Recovery of *Candida dubliniensis* and other yeasts from human immunodeficiency virus-associated periodontal lesions. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 4520–4522.
55. Jordan RA, Gangler P, Jhren HP. Clinical treatment outcomes of periodontal therapy in HIV-seropositive patients undergoing highly active antiretroviral therapy. *Eur J Med Res* 2006; 11: 232–235.
56. Keeling RP. HIV Disease: Current Concepts. 1993; 71: 5–18.
57. [1] Kikane DE, Lindhe J. Chronic Periodontitis. In: *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*, ed 4. Copenhagen: Blackwell Munksgaard, 2003: 209-11.
58. [2] Kikane DE, Lindhe J. Classification of Periodontal Diseases. In: *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*, ed 4. Copenhagen: Blackwell Munksgaard, 2003: XIX.
59. Kinane DF. Periodontitis modified by systemic factors. *Ann Periodontol* 1999; 4: 54–64.
60. Kornman KS, Löe H. The role of local factors in the etiology of periodontal diseases. *Periodontol* 2000 1993; 2: 83–97.
61. Kornman KS. Mapping the pathogenesis of periodontitis: a new look. *J Periodontol* 2008; 79: 1560–8.
62. Kroidl A, Schaeben A, Oette M, Wettstein M, Herfordt A, Haussinger D. Prevalence of oral lesions and periodontal diseases in HIV-infected patients on antiretroviral therapy. *Eur J Med Res* 2005; 10: 448–453.
63. Kubar A, Saygun I, Ozdemir A, Yapar M, Slots J. Real-time polymerase chain reaction quantification of human cytomegalovirus and Epstein-Barr virus in

- periodontal pockets and the adjacent gingiva of periodontitis lesions. *J Periodontol Res* 2005; 40: 97–104.
64. Lamster IB, Grbic JT, Bucklan RS, Mitchell-Lewis D, Reynolds HS, Zambon JJ. Epidemiology and diagnosis of HIV-associated periodontal diseases. *Oral Dis* 1997 1: 141–148.
 65. Lamster IB, Grbic JT, Mitchell-Lewis DA, Begg MD, Mitchell A. New concepts regarding the pathogenesis of periodontal disease in HIV infection. *Ann Periodontol* 1998; 3: 62–75.
 66. Lemos SS, Oliveira FA, Vencio EF. Periodontal disease and oral hygiene benefits in HIV seropositive and AIDS patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2010; 15: e417–421.
 67. Lucartorto FM, Franker CK, Maza J. Postscaling bacteremia in HIV-associated gingivitis and periodontitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 73: 550–554.
 68. Mardirossian A, Contreras A, Navazesh M, Nowzari H, Slots J. Herpesviruses 6, 7 and 8 in HIV- and non-HIV-associated periodontitis. *J Periodontal Res* 2000; 35: 278–284.
 69. Margiotta V, Campisi G, Mancuso S, Accurso V, Abbadessa V. HIV infection: oral lesions, CD4+ cell count and viral load in an Italian study population. *J Oral Patol Med* 1999; 28: 173–7.
 70. Mariotti A. Dental plaque-induced gingival diseases. *Ann Periodontol* 1999; 4: 7–19.
 71. Marques MD, Teixeira-Pinto A, da Costa-Pereira A, Eriksen HM. Prevalence and determinants of periodontal disease in Portuguese adults: results from a multifactorial approach. *Acta Odontol Scand* 2000; 58: 201–6.
 72. Masouredis CM, Katz MH, Greenspan D, Herrera C, Hollander H, Greenspan JS, Winkler JR. Prevalence of HIV-associated periodontitis and gingivitis in HIV-infected patients attending an AIDS clinic. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992; 5: 479–483.
 73. Mataftsi M, Skoura L, Sakellari D. HIV infection and periodontal diseases: an overview of the post-HAART era. *Oral Dis* 2010; 17: 13–25.
 74. McCullough MJ, Firth NA, Reade PC. Human immunodeficiency virus infection: A review of the mode of infection, pathogenesis, disease course, and the general and clinical manifestations. *Australian Dent J* 1997; 42: 1.

75. Mellors JW, Muñoz A, Giorgi JV, et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1997;126:946-54.
76. Michalowicz BS, Ronderos M, Camara-Silva R, Contreras A, Slots J. Human Herpesviruses and *Porphyromonas gingivalis* are associated with juvenile periodontitis. *J Periodontol* 2000: 981–988.
77. Miziara ID, Weber R.. Oral candidosis and oral hairy leukoplakia as predictors of HAART failure in Brazilian HIV-infected patients. *Oral Dis* 2006: 12: 402–7.
78. Murayama Y, Kurihara H, Nagai A, Dompkowski D, Van Dyke TE. Acute necrotizing ulcerative gingivitis: risk factors involving host defense mechanisms. *Periodontol 2000* 1994: 6: 116–24.
79. Murray PA. Periodontal diseases in patients infected by human immunodeficiency virus. *Periodontol 2000* 1994: 6: 50–67.
80. Murray PA, Grassi M., Winkler JR.. The microbiology of HIV-associated periodontal lesions. *J Clin Periodontol* 1989: 16: 636–42.
81. Myint M, Steinsvoll S, Yuan ZN, Johne B, Helgeland K, Schenck K. Highly increased numbers of leukocytes in inflamed gingiva from patients with HIV infection. *AIDS* 2002: 16: 235–243.
82. Ndiaye CF, Critchlow CW, Leggott PJ, Kiviat NB, Ndoeye I, Robertson PB, Georgas KN. Periodontal status of HIV-1 and HIV-2 seropositive and HIV seronegative female commercial sex workers in Senegal. *J Periodontol* 1997: 68: 827–31.
83. Novak MJ. Necrotizing ulcerative periodontitis. *Ann Periodontol* 1999: 4: 74–8.
84. Odden K, Schenck K, Koppang H, Hurlen B. Candidal infection of the gingiva in HIV-infected persons. *J Oral Pathol Med* 1994: 23: 178–183.
85. Page RC, Kornman, KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol 2000* 1997: 14: 9–11.
86. Page RC, Offenbacher S, Schroeder HE, Seymour GJ, Kornman KS. Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontol 2000* 1997: 14: 216–48.
87. Palmer GD, Robinson PG, Challacombe SJ, Birnbaum W, Croser D, Erridge PL, Hodgson T, et al. Aetiological factors for oral manifestations of HIV. *Oral Dis* 1996: 2: 193–7.

88. Palmer RJ Jr, Gordon SM, Cisar JO, Kolenbrander PE. Coaggregation-mediated interactions of streptococci and actinomyces detected in initial human dental plaque. *J Bacteriol* 2003; 185: 3400–3409.
89. Parra B, Slots J. Detection of human viruses in periodontal pockets using polymerase chain reaction. *Oral Microbiol Immunol* 1996; 11:, 289–93.
90. Paster BJ, Russell MK, Alpagot T, Lee AM, Boches SK, Galvin JL, Dewhirst FE. Bacterial diversity in necrotizing ulcerative periodontitis in HIV-positive subjects. *Ann Periodontol* 2002; 7: 8–16.
91. Patel M, Coogan M, Galpin JS. Periodontal pathogens in subgingival plaque of HIV-positive subjects with chronic periodontitis. *Oral Microbiol Immunol* 2003; 18: 199–201.
92. Patton LL. Sensitivity, specificity, and positive predictive value of oral opportunistic infections in adults with HIV/ AIDS as markers of immune suppression and viral burden. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000; 90: 182–188.
93. Patton LL, McKaig R. Rapid progression of bone loss in HIV-associated necrotizing ulcerative stomatitis. *J Periodontol* 1998; 69: 710–716.
94. Patton LL, McKaig R, Strauss R, Rogers D, Eron JJ Jr. Changing prevalence of oral manifestations of human immuno-deficiency virus in the era of protease inhibitor therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000; 89: 299–304.
95. [1] Patton LL, Phelan JA, Ramos-Gomez FJ, Nittayananta W, Shiboski CH, Mbuguye TL. Prevalence and classification of HIV-associated oral lesions. *Oral Dis* 2002; 8: 98–109.
96. [2] Patton LL, Shugars DA, Bonito AJ. A systematic review of complication risks for HIV-positive patients undergoing invasive dental procedures. *J Am Dent Assoc* 2002; 133: 195–203.
97. Patton LL, Shugars DC. Immunologic and Viral Markers of HIV-1 Disease Progression: Implications for Dentistry. *JADA* Vol. 130 1999: 1313-1322.
98. Petersen PE, Ogawa H. The global burden of periodontal disease: towards integration with chronic disease prevention and control. *Periodontol* 2000 2012; 60: 15–39.

- 99.** Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *Lancet* 2005; 366: 1809–20.
- 100.** Portela MB, Souza IP, Abreu CM, Bertolini M, Holandino C, Alviano CS, Santos AL, Soares RM. Effect of serine-type protease of *Candida* spp. isolated from linear gingival erythema of HIV-positive children: critical factors in the colonization. *J Oral Pathol Med* 2010; 39: 753–760.
- 101.** Porter SR, Scully C, Luker J. Complications of dental surgery in persons with HIV disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 75: 165–167.
- 102.** Reddy MS, Jeffcoat MK. Methods of assessing periodontal regeneration. *Periodontol 2000* 1999; 19: 87–103.
- 103.** Ramirez-Amador V, Esquivel-Pedraza L, Sierra-Madero J, Anaya-Saavedra G, Gonzalez-Ramirez I, Ponce-de-Leon S. The changing clinical spectrum of human immunodeficiency virus (HIV)-related oral lesions in 1,000 consecutive patients: A 12-year study in a referral center in Mexico. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82: 39–50.
- 104.** Reznik DA. Perspective Oral Manifestations of HIV Disease. *International AIDS Society – USA* 2005; 13: 143-148.
- 105.** Robinson PG. The significance and management of periodontal lesions in HIV infection. *Oral Dis* 2002 8 Suppl 2: 91–7.
- 106.** Robinson PG, Adegboye A, Rowland RW, Yeung S, Johnson NW. Periodontal diseases and HIV infection. *Oral Dis* 2002 8 Suppl 2: 144–50.
- 107.** Robinson PG, Cooper H, Hatt J. Healing after dental extractions in men with HIV infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 74: 426–430.
- 108.** Robinson PG, Sheiham A, Challacombe SJ, Wren MW, Zakrzewska JM.. Gingival ulceration in HIV infection. A case series and case control study. *J Clin Periodontol* 1998; 25: 260–7.
- 109.** Robinson PG, Sheiham A, Challacombe SJ, Zakrzewska JM. The periodontal health of homosexual men with HIV infection: a controlled study. *Oral Dis* 1996; 2: 45–52.
- 110.** Rowland RW. Necrotizing ulcerative gingivitis. *Ann Periodontol* 1999; 4: 65–73.
- 111.** Ryder MI. Periodontal management of HIV-infected patients. *Periodontol 2000* 2000; 23: 85–93.

112. Ryder MI, Nittayananta W, Coogan M, Greenspan D, Greenspan JS. Periodontal disease in HIV/AIDS. *Periodontol 2000* 2012; 60: 78–97.
113. Salvi GE, Lawrence HP, Offenbacher S, Bec JD. Influence of risk factors on the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol 2000* 1997; 14: 173–201.
114. Sardi JC, Almeida AM, Mendes Giannini MJ. New antimicrobial therapies used against fungi present in subgingival sites-A brief review. *Arch Oral Biol* 2011; 56: 951–959.
115. Scheutz F, Matee MIN, Andsager L, Holm AM, Moshi J, Kagoma C, Mpemba N. Is there an association between periodontal condition and HIV infection? *J Clin Periodontol* 1997; 24: 580-587.
116. Schmidt-Westhausen AM, Priepke F, Bergmann FJ, Reichart PA. Decline in the rate of oral opportunistic infections following introduction of highly active antiretroviral therapy. *J Oral Pathol Med* 2000; 29: 336–341.
117. Schuman P, Ohmit SE, Sobel JD et al. Oral lesions among women living with or at risk for HIV infection. HIV Epidemiology Research Study (HERS) Group. *Am J Med* 1998; 104: 559–564.
118. Scully C, Dios PD. HIV Topic Update Orofacial effects of antiretroviral therapies. 2001: 205–210.
119. Seymour GJ, Gemmell E. Cytokines in periodontal disease: where to from here? *Acta Odontol Scand* 2001; 59: 167–173.
120. Seymour GJ, Taylor JJ. Shouts and whispers: An introduction to immunoregulation in periodontal disease. *Periodontol 2000* 2004; 35: 9–13.
121. Shine N, Konopka K, Duzgunes N. Concise Review: The Anti-HIV-1 Activity Associated with Saliva. *J Dent Res* 1997; 76: 634–640.
122. Shirlaw PJ, Chikte U, MacPhail L, Schmidt-Westhausen A, Croser D, Reichart P. Oral and dental care and treatment protocols for the management of HIV-infected patients. *Oral Dis* 2002; 8 Suppl 2: 136–43.
123. Slots J. Human viruses in periodontitis. *Periodontol 2000* 2010; 53: 89-110.
124. Slots J, Contreras A. Herpesviruses: a unifying causative factor in periodontitis? *Oral Microbiol Immunol* 2000; 15: 277–80.
125. Smith GLF, Cross DL, Wray D. Comparison of periodontal disease in HIV seropositive subjects and controls (I). Clinical features. *J Clin Periodontol* 1995; 22: 558-568.

- 126.**Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL Jr. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol* 1998; 25: 134–144.
- 127.**Socransky SS, Haffajee AD. Periodontal microbial ecology. *Periodontol* 2000 2005; 38: 135–87.
- 128.**Stein DS, Korvick JA, Vermund SH. CD4+ lymphocyte cell enumeration for prediction of clinical course of human immunodeficiency virus disease: a review. *J Infect Dis* 1992; 165: 352–63.
- 129.**Tanner A., Izzard J. *Tannerella forsythia*, a periodontal pathogen entering the genomic era. *Periodontol* 2000 2006; 42: 88–113.
- 130.**Teanpaisan R., Douglas CW, Nittayananta W. Isolation and genotyping of black-pigmented anaerobes from periodontal sites of HIV-positive and non-infected subjects in Thailand. *J Clin Periodontol* 2001; 28: 311–8.
- 131.**Tonetti MS, Mombelli A. Early-onset periodontitis. *Ann Periodontol* 1999; 4: 39–53.
- 132.**Umadevi M, Adeyemi O, Patel M, Reichart PA, Robinson PG. (B2) Periodontal Diseases and Other Bacterial Infections. *Adv Dent Res* 2006; 19: 139–145.
- 133.**UNAIDS / WHO. UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic.: UNAIDS / WHO, 2012.
- 134.**Van der Velden U. Purpose and problems of periodontal disease classification. *Periodontol* 2000 2005; 39: 13–21.
- 135.**Van Dyke TE, Sheilesh D. Risk Factors for Periodontitis. *J Int Acad Periodontol* 2005; 7: 3-7.
- 136.**Vernon LT, Demko CA, Whalen CC, Lederman MM, Toossi Z, Wu M, Han YW, Weinberg A. Characterizing traditionally
- 137.**defined periodontal disease in HIV+ adults. *Community Dent Oral Epidemiol* 2009; 37: 427–437.
- 138.**Williams CA, Winkler JR, Grassi M, Murray PA. HIV-associated periodontitis complicated by necrotizing stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 69: 351– 355.
- 139.**Yeung SC, Stewart GJ, Cooper DA, Sindhusake D. Progression of periodontal disease in HIV seropositive patients. *J Periodontol* 1993; 64: 651–657.
- 140.**Yin MT, Dobkin JF, Grbic JT. Epidemiology, pathogenesis, and management of human immunodeficiency virus infection in patients with periodontal disease. *Periodontol* 2000 2007; 44: 55–81.

- 141.**Zambon JJ, Reynolds HS, Genco RJ. Studies of the subgingival microflora in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *J Periodontol* 1990; 61: 699–704.
- 142.**Zepelin M, Meyer I, Thomssen R, Würzner R, Sanglard D, Telenti A, Monod M. HIV-Protease Inhibitors Reduce Cell Adherence of *Candida Albicans* Strains by Inhibition of Yeast Secreted Aspartic Proteases. *J Invest Dermatol* 1999; 113: 747-751.