



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL**

**JOANA TERESA SANTOS PINTO**

**Manifestações orais fortemente associadas ao VIH como marcadores clínicos indiretos**

**do estado virológico dos doentes infetados com VIH**

**REVISÃO SISTEMÁTICA**

**ÁREA CIENTÍFICA DE ESTOMATOLOGIA**

Trabalho realizado sob orientação de:

**PROFESSOR DOUTOR JOSÉ PEDRO FIGUEIREDO**

**FEVEREIRO 2018**

**“Manifestações orais fortemente associadas ao VIH como  
marcadores clínicos indiretos do estado virológico dos doentes  
infetados com VIH”**

**Joana Teresa Santos Pinto**

**Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra**

**Endereço eletrónico da autora: [Joana\\_pinto13@hotmail.com](mailto:Joana_pinto13@hotmail.com)**

## Índice geral

Glossário de siglas e abreviaturas .....	5
Resumo .....	7
<i>Abstract</i> .....	9
1. Introdução .....	11
1.1. Vírus da imunodeficiência humana (VIH).....	11
1.2. Manifestações orais do VIH.....	13
1.3. Objetivo.....	14
2. Materiais e métodos .....	15
2.1. Tipo de estudos .....	15
2.2. Tipo de participantes.....	15
2.3. Estratégia de pesquisa .....	15
2.4. Seleção dos estudos.....	18
2.5. Resultados da pesquisa.....	19
2.6. Recolha de dados .....	21
2.7. Qualidade dos estudos.....	21
3. Resultados .....	27
3.1. Manifestações orais.....	27
3.1.1. Fúngicas .....	34
3.1.1.1. Candidíase oral.....	34
3.1.1.1.1. Colonização por <i>Candida species</i> .....	34
3.1.1.1.2. Infecção por <i>Candida species</i> .....	37
3.1.2. Víricas .....	45
3.1.2.1. Leucoplasia pilosa.....	45
3.1.2.1.1. Prevalência de vírus Epstein-Barr (EB) na cavidade oral.....	45

3.1.2.1.2. Infecção por vírus Epstein-Barr e desenvolvimento de LP .....	48
3.1.3. Bacterianas .....	53
3.1.3.1. Doença periodontal .....	53
3.1.4. Neoplásicas .....	56
3.1.4.1. Sarcoma Kaposi .....	56
3.1.4.1.1. Prevalência de infecção por HVH-8 em doentes infetados com VIH ...	56
3.1.4.1.2. Infecção por HVH-8 e desenvolvimento de sarcoma de Kaposi .....	58
3.1.4.2. Linfoma não-Hodgkin.....	61
4. Conclusão .....	63
Agradecimentos .....	66
Bibliografia .....	67
Anexos .....	74
Índice de tabelas.....	89

## **Glossário de siglas e abreviaturas**

ARN - Ácido ribonucleico

ADN - Ácido desoxirribonucleico

C - Candidíase

*CCR5 - Chemokine receptor type 5*

*CD4<sup>+</sup> - Cluster of differentiation 4*

*CDC - Centers for Disease Control*

CF - Carga fúngica

CV - Carga viral

DP - Doença periodontal

EB - Epstein-Barr

EGL - Eritema gengival linear

ER - Eritematosa

EUA – Estados Unidos da América

F - Feminino

HSH - Homens que fazem sexo com homens

HVH-8 - Herpes vírus humano tipo 8

I - Idade

LNH - Linfoma não-Hodgkin

LP- Leucoplasia pilosa

M - Masculino

MO - Manifestações orais

OA - Observacionais analíticos

OMS - Organização Mundial da Saúde

p24 - Proteína de 24 *kilodaltons*

PS - Pseudomembranosa

SIDA - Síndrome da imunodeficiência adquirida

SK - Sarcoma de Kaposi

TAN - Teste de ácido nucleico

TAR - Terapia antirretroviral

UDI - Uso de drogas injetáveis

UFC - Unidade formadora de colónias

VIH - Vírus da imunodeficiência humana

VEB - Vírus Epstein-Barr

VIH<sup>+</sup> - Doentes infetados com VIH

VIH<sup>-</sup> - Indivíduos não infetados com VIH

## Resumo

**Introdução:** candidíase, leucoplasia pilosa, doença periodontal, sarcoma de Kaposi e linfoma não-Hodgkin são classificadas como lesões fortemente associadas ao VIH/SIDA. Apesar de se ter verificado uma melhoria substancial na qualidade de vida dos doentes infetados com VIH, após o surgimento dos antirretrovirais, as manifestações orais que surgem em consequência do declínio imunitário continuam muito prevalentes. Assim, o objetivo desta revisão sistemática prende-se com a necessidade de verificar a existência, ou não, de uma relação entre o surgimento destas lesões e o estado virológico dos doentes infetados com VIH, ou seja, se o seu desenvolvimento é espoletado pelo aumento da carga viral de VIH, a fim de propor estas manifestações como marcadores clínicos da carga viral.

**Métodos:** foi realizada uma pesquisa bibliográfica recorrendo à base de dados primária PubMed/MEDLINE. Para esse efeito foram utilizadas os seguintes termos *MeSH* e *free text*: “HIV”, “*aids related opportunistic infection*”, “*viral load*”, “*viremia*”, “*HIV viremia*”, “*HIV viral load*”, “*mouth diseases*”, “*candidiasis, oral*”, “*hairy leukoplakia, oral*”, “*leukoplakia, oral*”, “*lymphoma, AIDS-related*”, “*sarcoma Kaposi, oral*”, “*herpesvirus 8, human*”, “*mouth neoplasms*”, “*periodontal diseases*” combinadas com o conector booleano “AND”. Os limites da pesquisa estabelecidos foram: estudos realizados em humanos, em língua portuguesa, inglesa, espanhola ou francesa e excluídos os que incluíam apenas participantes em idade pediátrica (inferior a 18 anos).

Da pesquisa obtiveram-se 272 publicações. Destas apenas 64 foram consideradas com potencial interesse. Após a leitura integral e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 23 foram eliminadas. Das 41 publicações aceites todas obtiveram avaliação positiva no formulário CASP e foram consideradas na presente revisão sistemática.

**Resultados:** a carga viral de VIH foi fortemente associada à prevalência de candidíase oral e leucoplasia pilosa na grande maioria dos estudos. Todas as formas de doença periodontal (fortemente associadas ao VIH) foram tanto mais prevalentes quanto maior a carga viral de VIH. Uma associação direta e independente entre a carga viral de VIH e o aparecimento de sarcoma de Kaposi foi observada em alguns estudos. Infecção por VIH constitui um risco *per si* para o desenvolvimento de linfoma não-Hodgkin, sendo que a carga viral de VIH constitui um risco cumulativo para o desenvolvimento desta doença linfoproliferativa.

**Conclusão:** tendo em conta os resultados obtidos desta revisão sistemática é possível inferir com alguma segurança que a presença de manifestações orais *de novo* é um indicador do estado virológico do doente infetado com VIH. Portanto, a presença destas lesões pode ser considerada um bom marcador clínico indireto do estado da replicação viral.

**Palavras-chave:** “VIH/SIDA”, “manifestações orais”, “candidíase”, “leucoplasia pilosa”, “sarcoma de Kaposi”, “linfoma não-Hodgkin”, “doença periodontal”, “carga viral”, “marcador clínico”

## ***Abstract***

***Introduction:*** *Candidiasis, hairy leukoplakia, periodontal disease, Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma are classified as lesions strongly associated with HIV/AIDS. Despite the considerable improvement in the quality of life of HIV-infected patients with the use of antiretrovirals, oral manifestations that arise as a consequence of immunologic decline remain very prevalent. The aim of this systematic review is to verify whether there is a relationship between the onset of these lesions and the virological status of patients infected with HIV, i.e., to understand if the development of these lesions is triggered by an increase in HIV viral load and if so, propose the use of these manifestations as clinical markers of viral load.*

***Methods:*** *A bibliographic search was performed using the PubMed/ MEDLINE primary database. For this purpose, the following keywords were used: "HIV", "AIDS related opportunistic infection", "viral load", "viremia", "HIV viremia", "HIV viral load", "mouth diseases", "candidiasis, oral", "hairy leukoplakia, oral", "leukoplakia, oral", "lymphoma, AIDS-related", "sarcoma Kaposi, oral", "Herpesvirus 8, Human", "mouth neoplasms", "Periodontal Diseases", combined with Boolean connector "AND". The research limits established were: studies performed in humans, studies in Portuguese, English, Spanish or French, excluding those that included only participants of pediatric age (< 18 years). 272 publications were obtained from the research. Only 64 of these were considered of potential interest. After reading comprehensively and applying the inclusion and exclusion criteria, 23 were eliminated. The 41 accepted publications obtained a positive evaluation in the CASP assessment tool and were considered in this systematic review.*

**Results:** *HIV viral load was strongly associated with the prevalence of oral candidiasis and hairy leukoplakia in the vast majority of studies. All forms of periodontitis (strongly associated with HIV) were increasingly prevalent the higher the HIV viral load. A direct and independent association between HIV viral load and Kaposi's sarcoma occurrence was observed in some studies. HIV infection is a risk factor for the development of non-Hodgkin's lymphoma and HIV viral load constitutes a cumulative risk for the development of this lymphoproliferative disease.*

**Conclusion:** *The results obtained from this systematic review allow us to deduct with some level of assurance that the presence of new onset oral manifestations is an indicator of the HIV-infected patient virological status.*

**Key words:** *"HIV/ AIDS", "oral manifestations", "candidiasis", "hairy leukoplakia", "Kaposi's sarcoma", "non-Hodgkin's lymphoma", "periodontal disease", "viral load", "clinical marker"*

# 1. Introdução

## 1.1. Vírus da imunodeficiência humana (VIH)

O vírus da imunodeficiência humana (VIH) é um *Lentivirus* da família *Retroviridae*, que causa a síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA). Existem dois tipos, VIH-1 e VIH-2, sendo o VIH-1 o mais amplamente distribuído e patogénico.<sup>1</sup> É constituído por uma cadeia simples de ácido ribonucleico (ARN) que contém 3 genes estruturais (gag, pol e env) e 6 genes reguladores.<sup>2</sup>

O VIH possui tropismo para linfócitos T com expressão de CD4, que por sua vez possuem na sua superfície o recetor *chemokine receptor type 5 (CCR5)* que favorece a ligação do vírus. A capacidade de integrar o genoma dos linfócitos CD4<sup>+</sup> deve-se à ação da enzima transcriptase reversa do VIH.<sup>3</sup>

Na infeção aguda pelo VIH há um aumento rápido da carga viral (CV) e disseminação generalizada do vírus que provoca sintomas entre 50% a 80% dos casos, dos quais: febre, odinofagia, linfadenopatia, cefaleias e erupção cutânea. A resposta imunitária do doente consegue inicialmente controlar a replicação do vírus e dá lugar a uma fase assintomática prolongada que só posteriormente evolui para uma fase sintomática inespecífica. A infeção crónica leva à depleção progressiva de linfócitos CD4<sup>+</sup> e ao estabelecimento da imunodeficiência que predispõe o doente a infeções oportunistas e neoplasias.<sup>2</sup>

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), no fim de 2016, existiam 36,7 milhões de doentes infetados com VIH no mundo, 19,5 milhões dos quais estavam sob terapia antirretroviral (TAR).<sup>4</sup> Em 2016 foram diagnosticados 1030 novos casos de infeção por VIH em Portugal e no final do ano havia 56.001 casos de infeção registados segundo a casuística do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge.<sup>5</sup>

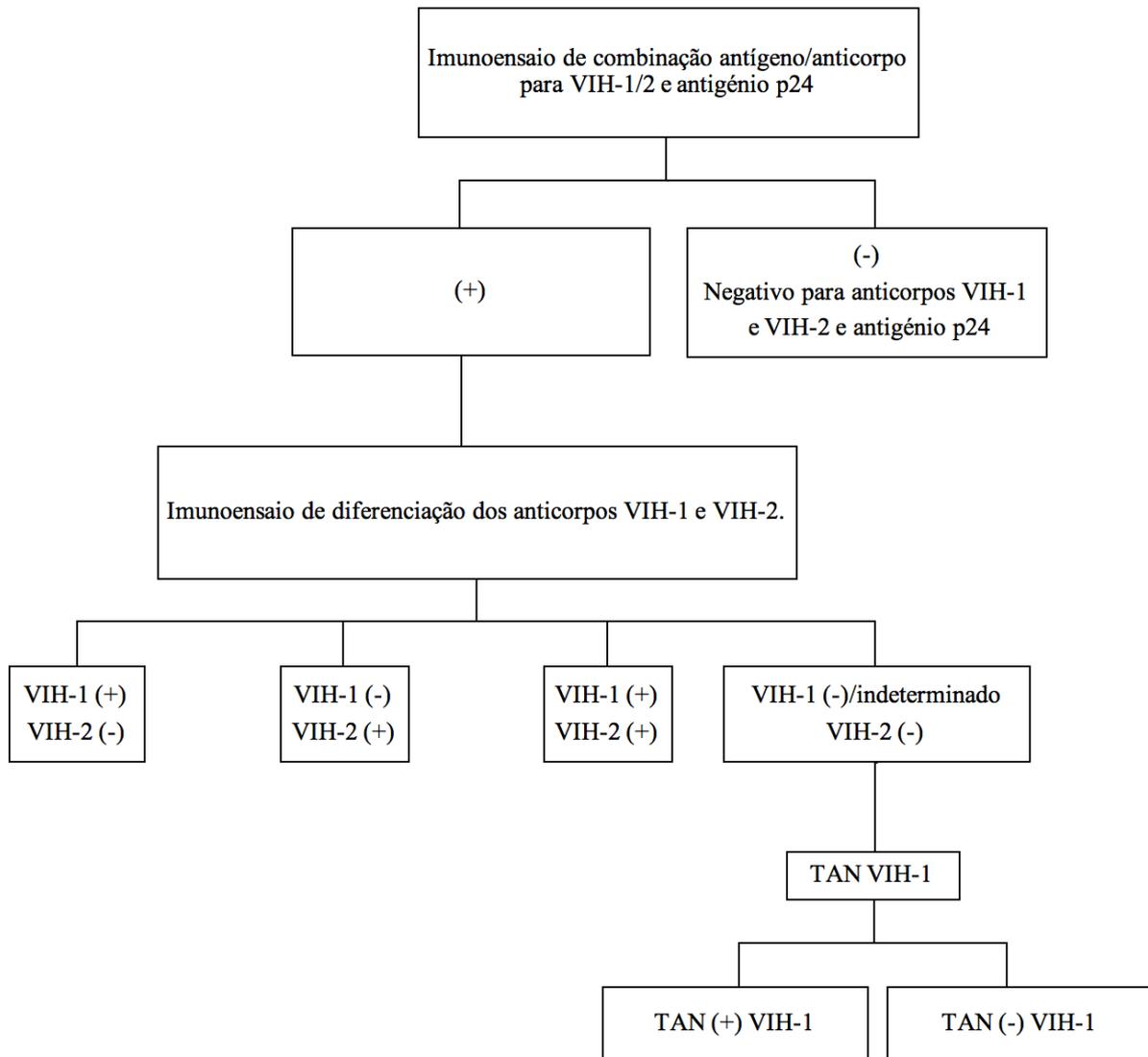
Segundo o *Centers for Disease Control (CDC)*, os homossexuais, os bissexuais e outros homens que fazem sexo com homens (HSH) são o grupo com maior prevalência de

doentes infetados com VIH nos EUA. Em 2014, o grupo de HSH representava 67% de todas as novas infeções, a transmissão heterossexual e o contágio por uso de drogas injetáveis (UDI) representavam 24% e 9%, respetivamente, de novas infeções por VIH.<sup>6</sup> Em Portugal, no ano de 20016, a transmissão por via sexual foi a mais prevalente, 96,8%, sendo que 59,6% se deveram a contactos heterossexuais o que contrasta com os dados do CDC, relativos aos EUA. Os restantes 3,0% representam o contágio por UDI.<sup>5</sup>

O diagnóstico de infeção por VIH deve ser estabelecido o mais precocemente possível. Segundo o CDC, inicialmente fazer-se a pesquisa de anticorpos VIH-1 e VIH-2 e de antigénio p24 através de um imunoensaio de combinação de antígeno/anticorpo 4ª geração. Um segundo imunoensaio é utilizado para diferenciar os anticorpos VIH-1 dos anticorpos VIH-2. Seguidamente faz-se o cruzamento dos resultados de ambos os imunoensaios e os doentes podem apresentar: anticorpos VIH-1 positivos, anticorpos VIH-2 positivos ou anticorpos VIH-1 e VIH-2 positivos (coinfecção). No caso de o resultado ser negativos para ambos os anticorpos ou indeterminado para o anticorpo VIH-1 deve recorrer-se a um teste de ácido nucleico (TAN) de VIH-1. Caso o teste seja positivo verifica-se a infeção por VIH-1 e conclui-se que o resultado do segundo imunoensaio se tratou de um falso negativo. No caso de TAN negativo exclui-se infeção e conclui-se que se tratou de um falso positivo do primeiro imunoensaio (Algoritmo 1).<sup>7</sup>

Após o diagnóstico são necessários testes laboratoriais adicionais como a determinação da carga viral de VIH (preditivo de progressão da doença), determinação da contagem de linfócitos CD4<sup>+</sup> (marcador do estado do sistema imunitário) e um teste de resistência a antirretroviral para posterior ponderação terapêutica.<sup>7</sup>

**Algoritmo 1:** Diagnóstico de infecção por VIH-1/2.



(+), resultado positivo; (-), resultado negativo; TAN, teste de ácido nucleico.

## 1.2. Manifestações orais do VIH

As manifestações orais (MO) associadas ao VIH são numerosas e diversas. Candidíase (C), leucoplasia pilosa (LP), sarcoma de Kaposi (SK), linfoma não-Hodgkin (LNH) e doença periodontal (DP) correspondem às manifestações orais fortemente associadas à infecção por VIH.<sup>8</sup>

### **1.3. Objetivo**

O objetivo desta revisão sistemática prende-se pela necessidade de um diagnóstico precoce de: infecção por VIH, progressão da doença e/ou falha da terapia antirretroviral. Dada a facilidade de diagnosticar algumas patologias pela simples observação da cavidade oral, a presença de manifestações orais fortemente associadas à infecção por VIH constitui uma ferramenta útil como preditora de infecção/ progressão da doença/ falha da TAR. Assim surge a necessidade de verificar a existência, ou não, de uma relação entre as manifestações orais fortemente associadas ao VIH e a carga viral dos indivíduos infetados, a fim de ponderar a possibilidade de propor as lesões orais como marcadores clínicos da carga viral.

## **2. Materiais e métodos**

A presente revisão sistemática foi redigida segundo o PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*). A pesquisa bibliográfica foi realizada de forma a responder à questão, elaborada segundo o modelo PICO (*patient, intervention, comparison and outcome*): manifestações orais fortemente associadas ao VIH como marcadores clínicos indiretos do estado virológico dos doentes infetados com VIH.

### **2.1. Tipo de estudos**

Para a realização da revisão sistemática foram analisados estudos observacionais analíticos (OA) com o propósito de recolher o maior número de informação e consequentemente retirar conclusões sobre a existência, ou não, de uma associação estatisticamente significativa entre a prevalência de MO fortemente associadas ao VIH e a CV dos doentes infetados com VIH, com intuito de avaliar a viabilidade de considerar as MO como marcadores clínicos preditor de infeção/ progressão da doença/ falha da TAR.

### **2.2. Tipo de participantes**

Foram considerados todos os estudos que avaliavam as manifestações orais (fortemente associadas ao VIH) na espécie humana e dentro destes foram excluídos os que se cingiam exclusivamente à idade pediátrica (idade inferior a 18 anos).

### **2.3. Estratégia de pesquisa**

A pesquisa foi realizada recorrendo à base de dados primária MEDLINE, na PubMed durante o mês de dezembro de 2017.

Foram utilizados termos *MeSH* e *free text*: “HIV”, “*aids related opportunistic infection*”, “*viral load*”, “*viremia*”, “*HIV viremia*”, “*HIV viral load*”, “*mouth diseases*”,

"candidiasis, oral", "hairy leukoplakia, oral", "leukoplakia, oral", "lymphoma, AIDS-related", "sarcoma Kaposi, oral", "herpesvirus 8, human", "mouth neoplasms", "periodontal diseases" combinados com o conector booleano "AND". O que resultou num total de 25 equações de pesquisa (Tabela 1) às quais foram aplicados sistematicamente os filtros: "Languages" (English, French, Portuguese and Spanish), "Ages" (Adult:19+years), "Species" (Humans) and "Text availability" (Full text).

**Tabela 1:** Equações de pesquisa utilizados na PubMed/MEDLINE.

Nº	Equação de pesquisa	Nº resultados sem filtro	Nº resultados com filtro
1	"HIV"[MeSH Terms] AND "Viral Load"[MeSH Terms] AND "Mouth Diseases"[MeSH Terms]	53	38
2	"Aids related opportunistic infection"[MeSH Terms] AND "Viral Load" [MeSH Terms] AND "Mouth Disease"[MeSH Terms]	67	45
3	"Aids related opportunistic infection"[All Field] AND "Viral Load"[All Field] AND "Mouth Disease" "[All Field]	84	55
4	"HIV"[All Field] AND "Viral Load"[All Field] AND "Mouth Diseases"[All Field]	221	148
5	"Candidiasis, oral"[MeSH Terms] AND "HIV"[MeSH Terms] AND "Viral Load"[MeSH Terms]	22	20
6	"Candidiasis, oral"[MeSH Terms] AND "HIV"[MeSH Terms] AND "Viremia"[MeSH Terms]	2	2
7	"Candidiasis, oral"[All Field] AND "HIV viremia"[All Field]	9	6
8	"Candidiasis, oral"[All Field] AND "Viral Load"[All Field]	0	0
9	"Leukoplakia, Oral"[MeSH Terms] AND "HIV"[MeSH Terms] AND "Viral Load"[MeSH Terms]	7	7
10	"Leukoplakia, Oral"[MeSH Terms] AND "HIV"[MeSH Terms] AND "Viremia"[MeSH Terms]	0	0
11	"Hairy leukoplakia, oral"[MeSH Terms] AND "HIV"[MeSH Terms] AND "Viremia"[MeSH Terms]	7	7

12	<i>“Hairy leukoplakia, oral[MeSH Terms] AND “Aids related opportunistic infection”[MeSH Terms] AND “Viremia”[MeSH Terms]</i>	0	0
13	<i>“Hairy leukoplakia, oral[MeSH Terms] AND “Aids related opportunistic infection”[MeSH Terms] AND “Viral Load”[MeSH Terms]</i>	17	17
14	<i>“Hairy leukoplakia, oral[MeSH Terms] AND “HIV”[MeSH Terms] AND “Viral Load”[MeSH Terms]</i>	7	7
15	<i>“Hairy leukoplakia, oral[All Field] AND “HIV viral Load”[All Field]</i>	39	39
16	<i>“Hairy leukoplakia, oral[All Field] AND “HIV viremia”[All Field]</i>	1	1
17	<i>“Lymphoma, AIDS-Related”[MeSH Terms] AND “Viral Load”[MeSH Terms]</i>	94	54
18	<i>“Lymphoma, AIDS-Related”[MeSH Terms] AND “Viremia”[MeSH Terms]</i>	14	14
19	<i>“Herpesvirus 8, Human”[MeSH Terms] AND “Mouth Neoplasms”[MeSH Terms]</i>	68	40
20	<i>“Sarcoma Kaposi, oral”[All Field] AND “HIV viremia”[All Field]</i>	1	1
21	<i>“Sarcoma Kaposi, oral”[All Field] AND “HIV viral load”[All Field]</i>	12	8
22	<i>“Periodontal Diseases”[MeSH Terms] AND “HIV”[MeSH Terms] AND “Viral Load”[MeSH Terms]</i>	14	12
23	<i>“Periodontal Diseases”[MeSH Terms] AND “HIV”[MeSH Terms] AND “Viremia”[MeSH Terms]”</i>	4	3
24	<i>“Periodontal Diseases”[MeSH Terms] AND “HIV viremia”[All field]</i>	7	4
25	<i>“Periodontal Diseases”[MeSH Terms] AND “HIV viral load”[All field]</i>	61	41
		<b>Total: 903</b>	

## 2.4. Seleção dos Estudos

Uma primeira seleção teve por base os títulos e/ou resumos. Seguidamente, numa segunda seleção, foram analisados os textos integrais dos artigos anteriormente obtidos após exclusão pelo título/resumo e selecionados os que cumpriam os critérios de inclusão (Tabela 2)

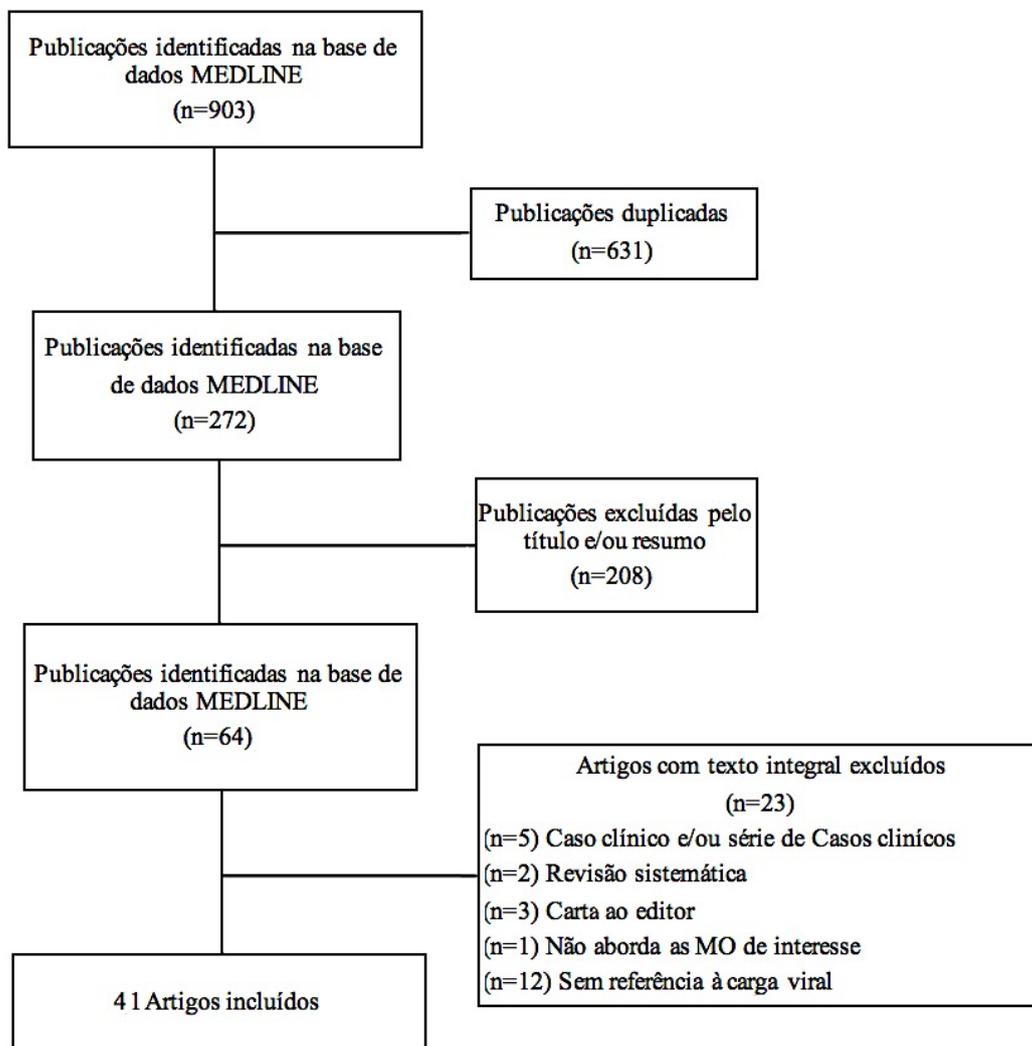
**Tabela 2:** Critérios de inclusão e exclusão.

<b>Critérios de inclusão</b>	<b>Critérios de exclusão</b>
1 Estudos observacionais analíticos.	1 Estudos observacionais descritivos e experimentais.
2 Estudos sobre candidíase oral (pseudomembranosa e eritematosa) e/ou colonização por <i>Candida species</i> em doentes infetados com VIH.	2 Estudos dirigidos exclusivamente à idade pediátrica (idade inferior a 18 anos).
3 Estudos sobre infeção por infeção por vírus Epstein-Barr em doentes infetados com VIH.	
4 Estudos sobre leucoplasia pilosa em doentes infetados com VIH.	
5 Estudos sobre a infeção por herpes vírus humano tipo 8 (HVH-8) em doentes infetados com VIH.	
6 Estudos sobre sarcoma de Kaposi em doentes infetados com VIH.	
7 Estudos sobre linfoma não-Hodgkin em doentes infetados com VIH.	
8 Estudos sobre doença periodontal (eritema gengival linear, gengivite ulcerativa necrotizante e periodontite ulcerativa necrotizante).	
9 Referência estatística à associação entre as manifestações orais fortemente associadas ao VIH e a carga viral dos doentes.	

## 2.5. Resultados da pesquisa

Após a pesquisa sistemática e após a eliminação dos artigos duplicados, obteve-se um total de 272 artigos, dos quais 208 foram excluídos depois da avaliação do título e/ou resumo. Dos restantes 64 artigos, foram eliminados 23 por não se enquadrarem nos critérios de inclusão (Tabela 3). No total, 41 artigos foram considerados relevantes e incluídos na revisão sistemática (Algoritmo 2).

**Algoritmo 2:** Seleção dos estudos resultado da pesquisa PubMed/MEDLINE.



MO, manifestações orais.

**Tabela 3:** Artigos excluídos por não se enquadrarem nos critérios de inclusão.

<b>Nº</b>	<b>Artigo</b>	<b>Justificação da exclusão</b>
1	Stander <i>et al.</i> , 2013	Caso clínico
2	Corti <i>et al.</i> , 2007	Caso clínico
3	Lester <i>et al.</i> , 2004	Caso clínico
4	Flaitz <i>et al.</i> , 2002	Caso clínico
5	Stewart <i>et al.</i> , 2000	Caso clínico
6	Andres <i>et al.</i> , 2010	Carta ao editor
7	Margiotta <i>et al.</i> , 2000	Carta ao editor
8	Aguirre <i>et al.</i> , 1999	Carta ao editor
9	Barta <i>et al.</i> , 2014	Revisão
10	Birnbaum <i>et al.</i> , 2002	Revisão
11	Barreto <i>et al.</i> , 2015	Não aborda as MO de interesse
12	Agustina <i>et al.</i> , 2016	Sem referência à carga viral VIH
13	Steinau <i>et al.</i> , 2012	Sem referência à carga viral VIH
14	Amornthathree <i>et al.</i> , 2012	Sem referência à carga viral VIH
15	Correnti <i>et al.</i> , 2010	Sem referência à carga viral VIH
16	Mani <i>et al.</i> , 2009	Sem referência à carga viral VIH
17	Vecchiet <i>et al.</i> , 2008	Sem referência à carga viral VIH
18	Lima da Silva <i>et al.</i> , 2008	Sem referência à carga viral VIH
19	Witzel <i>et al.</i> , 2007	Sem referência à carga viral VIH
20	Gonçalves <i>et al.</i> , 2005	Sem referência à carga viral VIH
21	Reichart <i>et al.</i> , 2003	Sem referência à carga viral VIH
22	S. Swindells <i>et al.</i> , 2002	Sem referência à carga viral VIH
23	P. Dios <i>et al.</i> , 1999	Sem referência à carga viral VIH

MO, manifestações orais.

## **2.6. Recolha de dados**

Foram sistematicamente recolhidos dos vários estudos os seguintes dados: Autor(es), ano de publicação, país onde decorreu o estudo, dados sobre a população em estudo (número, idade e género), prevalência das respetivas manifestações orais, associação estatística entre a prevalência de manifestações orais fortemente associadas ao VIH e a carga viral dos doentes infetados com VIH (valor-p), relação estatística entre fatores de risco não-VIH (idade, género, raça, modo de contágio, tabaco, drogas e terapia antirretroviral) e as respetivas manifestações orais (valor-p) (Anexos: Tabela 1-12)

## **2.7. Qualidade dos Estudos**

A avaliação qualitativa dos estudos selecionados foi efetuada segundo o *Critical Appraisal Skills Programme* (CASP) e a sua aplicação teve em conta a tipologia dos estudos. (Anexo 1).

Das 41 publicações incluídas na revisão sistemática nenhuma apresentou critérios para exclusão segundo a avaliação CASP (Tabela 4).

**Tabela 4: Critical Appraisal Skills Programme (CASP).**

N°	Estudo	CASP													
		1	2	3	4	5		6		7	8	9	10	11	12
						a)	b)	a)	b)						
1	Lourenço <i>et al.</i> , 2017	S	S	S	S	S	S	S	X	A colonização oral não foi significativamente influenciada pela carga viral de VIH.	valor-p <sup>a</sup> ; valor-OR (95% IC)	S	S	S	Necessários mais estudos com uma coorte mais representativa.
2	Dubrow <i>et al.</i> , 2017	S	S	S	S	S	S	S	X	O efeito cumulativo da carga viral de VIH sugeriu que o controle da replicação do VIH é importante para a prevenção do sarcoma de Kaposi.	valor-p <sup>b</sup>	S	S	S	Uma importante limitação do estudo foi a falta de informações sobre o estado da infecção por HVH-8.
3	Kahn <i>et al.</i> , 2016	S	S	S	S	S	S	S	X	A associação do uso de substâncias, prevalência de infecção por herpes vírus humanos e a fraca adesão à TAR foram preponderantes na percentagem de doentes infetados com VIH que simultaneamente apresentam manifestações orais.	valor-p <sup>b</sup>	S	S	S	Mais estudos longitudinais são necessários para fornecer mais informações sobre as associações causais entre o uso de substâncias e o desenvolvimento de neoplasias.
4	Menezes <i>et al.</i> , 2015	S	S	S	S	S	S	S	X	A colonização oral por <i>Candida</i> e a carga fúngica não foram significativamente influenciadas pela carga viral de VIH.	valor-p <sup>b</sup> ; valor-OR (95% IC)	S	S	S	Necessários mais estudos com uma coorte mais representativa.
5	Silva <i>et al.</i> , 2015	S	S	S	S	S	S	S	X	A presença de manifestações foi diretamente associada a altas cargas virais.	valor-p <sup>b</sup>	S	S	S	Lesões orais como marcador clínico de progressão da infecção por VIH. Necessários mais estudos com uma coorte mais representativa.
6	Phipps <i>et al.</i> , 2014	S	S	S	S	S	S	S	X	A carga viral de HVH-8 foi particularmente alta entre os doentes infetados com VIH e parece estar relacionado com o desenvolvimento de sarcoma de Kaposi.	valor-p <sup>a</sup>	S	S	S	A TAR deve ser iniciada o mais precocemente possível para impedir o aparecimento de sarcoma de Kaposi. Necessários mais estudos com uma coorte mais representativa.
7	Petruzzi <i>et al.</i> , 2013	S	S	S	S	S	S	S	X	O consumo de álcool e o género feminino foram predisponentes para o desenvolvimento de candidíase oral. A ocorrência de LP foi associada a cargas virais >5.000 cópias de ARN/mL e ao consumo de tabaco.	valor-p <sup>a</sup> ; valor-OR (95% IC)	S	S	S	Necessários mais estudos para inferir resultados a nível global.

8	Silverberg <i>et al.</i> , 2012	S	S	S	S	S	S	S	X	A ocorrência de sarcoma de Kaposi e LNH foram fortemente associados à carga viral de VIH.	valor-p <sup>b</sup> ; valor-OR (95% IC)	S	S	S	Necessários mais estudos similares no maior número de países possível para verificar a associação a nível global.
9	Tamí-Maury <i>et al.</i> , 2011	S	S	S	S	S	S	S	X	As manifestações orais associadas ao VIH foram igualmente prevalentes mesmo após a introdução da TAR.	valor-p <sup>b</sup>	S	S	S	Necessários mais estudos com uma coorte mais representativa.
10	Delgado <i>et al.</i> , 2009	S	S	S	S	S	S	S	X	O estado imunológico dos doentes infetados pelo VIH foi o fator mais importante para ocorrer colonização oral por <i>Candida</i> .	valor-p <sup>b</sup>	S	S	S	Tendo em conta o aumento de número de agentes antirretrovirais, novos estudos devem ser realizados para atualizar os resultados.
11	Gasparin <i>et al.</i> , 2009	S	S	S	S	S	S	S	X	Maior risco de desenvolver manifestações orais entre os doentes com menor grau de escolaridade, salários mais baixos, fumadores, alcoólicos, diagnóstico de VIH há mais anos e cargas virais mais elevadas.	valor-p <sup>b</sup> ; valor-OR (95% IC)	S	S	S	Necessários estudos para perceber o mecanismo de associação entre o tabagismo e as lesões orais.
12	Carpio <i>et al.</i> , 2009	S	S	S	S	S	S	S	X	A candidíase oral e a leucoplasia pilosas são as manifestações orais mais prevalentes entre os doentes infetados com VIH.	valor-p <sup>b</sup> ; valor-OR (95% IC)	S	S	S	Necessários mais estudos com uma coorte mais representativa da população cubana.
13	Johnston <i>et al.</i> , 2009	S	S	S	S	S	S	S	X	A carga viral de HVH-8 foi particularmente alta entre os doentes infetados com VIH e parece estar relacionado com o desenvolvimento de sarcoma de Kaposi.	valor-p <sup>a</sup>	S	S	S	Necessários mais estudos com uma coorte mais representativa.
14	Owotade <i>et al.</i> , 2008	S	S	S	S	S	S	S	X	Doentes infetados com VIH que apresentavam lesões orais associadas ao VIH foram mais propensos a transmitir o VIH dada a sua maior carga viral.	valor p <sup>b</sup>	S	S	S	Necessidade de estudos maiores para avaliar melhor o papel das lesões orais na infeção primária por HIV.
15	Erko & Erturan, 2007	S	S	S	S	S	S	S	X	A colonização oral por <i>Candida</i> e a carga fúngica não foram significativamente influenciadas pela carga viral de VIH.	valor-p <sup>b</sup>	S	S	S	Necessário efetuar estudos adicionais na população turca para aferir os resultados e poder generalizá-los à população.
16	Ferreira <i>et al.</i> , 2007	S	S	S	S	S	S	X	X	TAR (incluindo inibidor da protease) mostrou-se eficaz na redução de diagnósticos de manifestações orais relacionadas com o VIH o que demonstrou a associação entre estas e a carga viral de VIH, que era significativamente menor entre os doentes a receber TAR.	valor-p <sup>b</sup>	S	S	S	Necessários mais estudos longitudinais em doentes tratados com TAR a longo prazo.

17	Mercante <i>et al.</i> , 2006	S	S	S	S	S	S	S	X	A doentes infetados com VIH e carga viral baixa foi associado menor risco de candidíase orofaríngea que em doentes com carga viral mais alta.	valor-p <sup>b</sup> ; valor-OR (95% IC)	S	S	S	Necessários mais estudos com uma coorte mais representativa.
18	Costa <i>et al.</i> , 2006	S	S	S	S	S	S	S	X	A colonização oral não foi significativamente influenciada pela carga viral de VIH.	valor-p <sup>b</sup>	S	S	S	Necessários mais estudos com uma coorte mais representativa.
19	Miller <i>et al.</i> , 2006	S	S	S	S	S	S	S	X	Os herpes vírus humanos foram significativamente mais prevalentes na saliva de doentes infetados com VIH do que nos controles.	valor-p <sup>a</sup> ; valor-OR (95% IC)	S	S	S	Necessários mais estudos com uma coorte mais representativa.
20	Moura <i>et al.</i> , 2006	S	S	S	S	S	S	S	X	A carga viral, a candidíase oral, o uso prévio de fluconazol e aciclovir sistémico foram determinados como fatores de risco para ocorrência de leucoplasia pilosa.	valor-p <sup>a</sup> ; valor-OR (95% IC)	S	S	S	Necessários mais estudos com uma coorte mais representativa.
21	Bravo <i>et al.</i> , 2006	S	S	S	S	S	S	S	X	A candidíase oral e a leucoplasia pilosas são as manifestações orais mais prevalentes entre os doentes infetados com VIH. Cargas virais mais elevadas foram fortemente associadas com a ocorrência de lesões independentes da contagem de linfócitos T CD4 <sup>+</sup> .	valor-p <sup>b</sup>	S	S	S	Lesões orais como marcador clínico de progressão da infeção por VIH. Necessários mais estudos com uma coorte mais representativa.
22	Ramirez-Amador <i>et al.</i> , 2005	S	S	S	S	S	S	S	X	Leucoplasia pilosa e candidíase como potenciais marcadores clínicos de alteração imunológica e carga viral de doentes infetados com VIH.	valor-p <sup>b</sup>	S	S	S	Necessários mais estudos com uma coorte mais representativa.
23	Chattopadhyay <i>et al.</i> , 2005	S	S	S	S	S	S	S	X	O tabaco foi fortemente associado tanto à candidíase oral como à leucoplasia pilosa. A TAR mostrou ser protetora na ocorrência destas duas lesões.	valor-p <sup>a</sup>	S	S	S	Necessários estudos para perceber o mecanismo de associação entre o tabagismo e as lesões orais.
24	Kroidl <i>et al.</i> , 2005	S	S	S	S	S	S	S	X	A presença de manifestações foi maior entre os doentes com carga viral detetável.	valor-p <sup>b</sup>	S	S	S	Lesões orais como marcador clínico de progressão da infeção por VIH. Necessários mais estudos com uma coorte mais representativa.
25	Velegraki <i>et al.</i> , 2004	S	S	S	S	S	S	S	S	As lesões orais foram significativamente reduzidas em doentes que recebiam TAR (incluindo um inibidor da protease)	valor-p <sup>c</sup>	S	N	S	Há necessidade de considerar as várias terapias antirretrovirais e verificar se a relação se mantém.

26	Ohmit <i>et al.</i> , 2003	S	S	S	S	S	S	S	X	Mulheres VIH <sup>+</sup> eram mais propensas à colonização oral por <i>Candida</i> quando a carga viral era >10 000 cópias de ARN/mL.	valor-p <sup>b</sup> ; valor-OR (95% IC)	S	N	S	Necessária realização de estudos similares no género masculino.
27	Campisi <i>et al.</i> , 2002	S	S	S	S	S	S	S	X	A colonização oral por <i>candida</i> e a carga fúngica foram significativamente maiores na população VIH <sup>+</sup> , mas não foram significativamente influenciadas pela carga viral de VIH.	valor-p <sup>a</sup>	S	S	S	Necessário efetuar estudos adicionais em amostra representativa da população infetada com VIH.
28	Campo <i>et al.</i> , 2002	S	S	S	S	S	S	S	X	A candidíase oral como marcador clínico útil para presumir a carga viral de VIH de doentes infetados.	valor p <sup>b</sup> ; valor-OR (95% IC)	S	S	S	Importância do exame sistemático da cavidade oral em todos os exames de acompanhamento médico de pacientes infetados com VIH.
29	MacPhail <i>et al.</i> , 2002	S	S	S	S	S	S	S	X	Os fatores de risco variaram entre os tipos de candidíase, sugerindo diferenças nos mecanismos patogénicos e utilidade como marcadores de infeção/progressão da infeção por VIH.	valor-p <sup>b</sup>	S	N	S	Necessária realização de estudos similares no género masculino.
30	Eyeson <i>et al.</i> , 2002	S	S	S	S	S	S	S	X	A manifestações orais foram associadas a cargas virais de VIH elevadas.	valor-p <sup>b</sup>	S	S	S	Necessários mais estudos com uma coorte mais representativa.
31	Ramirez-Amador <i>et al.</i> , 2001	S	S	S	S	S	S	S	X	O desenvolvimento de candidíase oral ou leucoplasia pilosa foi associado a maiores valores de carga viral.	valor p <sup>b</sup>	S	S	S	Necessidade de estudos maiores para avaliar a relação da candidíase e LP com a carga viral.
32	Campisi <i>et al.</i> , 2001	S	S	S	S	S	S	S	X	A Prevalência de manifestações orais relacionadas com o VIH foi significativamente maior entre as mulheres, especialmente candidíase oral, também se observou relação entre as manifestações orais e o estado imunológico dos doentes e a carga viral de VIH.	valor-p <sup>a</sup>	S	S	S	Necessários mais estudos com uma coorte mais representativa.
33	Ammatuna <i>et al.</i> , 2001	S	S	S	S	S	S	S	X	O genoma de vírus EB foi detetado de forma significativa na mucosa oral clinicamente normal de doentes infetados com VIH. leucoplasia pilosa foi associada ao género masculino.	valor-p <sup>a</sup>	S	S	S	Necessários mais estudos com uma coorte mais representativa.

34	Tappuni <i>et al.</i> , 2001	S	S	S	S	S	S	S	X	Em comparação com o grupo não-TAR, os indivíduos a receber TAR combinada apresentaram significativamente menos MO relacionadas com o VIH, provavelmente como resultado de uma expressão de seu sistema imunológico reconstituído.	valor-p <sup>b</sup>	S	S	S	Lesões orais como marcador clínico de progressão da infecção por VIH. Necessários mais estudos com uma coorte mais representativa.
35	Ceballos-Salobrefia <i>et al.</i> , 2000	S	S	S	S	S	S	S	S	A maior prevalência MO associadas ao VIH foi encontrada no grupo dos infetados por UDI, e em doentes com carga viral superiores a 10.000 cópias de ARN/mL.	valor-p <sup>b</sup>	S	S	S	Necessários mais estudos com uma coorte mais representativa.
36	Capoluongo <i>et al.</i> , 2000	S	S	S	S	S	S	S	X	A colonização oral por <i>Candida</i> e a carga fúngica foram significativamente associadas à carga viral de VIH.	valor-p <sup>b</sup>	S	S	N	Necessários mais estudos com uma coorte mais representativa e alargar o estudo a outras estirpes de <i>Candida</i> .
37	Patton <i>et al.</i> , 2000	S	S	S	S	S	S	S	X	A manifestações orais foram associadas a cargas virais de VIH elevadas.	valor-p <sup>b</sup>	S	S	S	Lesões orais como marcador clínico de progressão da infecção por VIH. Necessários mais estudos com uma coorte mais representativa.
38	Greenspan <i>et al.</i> , 2000	S	S	S	S	S	S	S	X	A candidíase oral e a leucoplasia pilosas são as manifestações orais mais prevalentes entre as doentes infetados com VIH.	valor-p <sup>b</sup>	S	N	S	Necessária realização de estudos similares no género masculino.
39	Baqui <i>et al.</i> , 1999	S	S	S	S	S	S	S	X	Os elevados níveis de carga viral de VIH correlacionam-se com a prevalência manifestações orais em doentes infetados.	valor-p <sup>b</sup>	S	S	S	Necessários mais estudos com uma coorte mais representativa.
40	Margiotta <i>et al.</i> , 1999	S	S	S	S	S	S	S	X	A carga viral, expressa tanto pelos valores médios das cópias de ARN/mL quanto pelo log <sub>10</sub> cópias de ARN/mL foi significativamente associada às lesões fortemente associadas ao VIH.	valor-p <sup>a</sup> ; valor-OR (95% IC)	S	S	S	Lesões orais como marcador clínico de progressão da infecção por VIH. Necessários mais estudos com uma coorte mais representativa.
41	Gottfredsson <i>et al.</i> , 1998	S	S	S	S	S	S	S	X	A colonização oral por <i>Candida</i> e a carga fúngica foram significativamente associadas à carga viral de VIH.	valor-p <sup>b</sup> ; valor-OR (95% IC)	S	S	N	Resultados contrariados sucessivamente por estudos mais recentes.

<sup>a</sup>, significância estatística se  $p \leq 0,05$ ; <sup>b</sup>, significância estatística se  $p < 0,05$ ; <sup>c</sup>, significância estatística se  $p < 0,001$ ; ARN, ácido ribonucleico; EB, Epstein-Barr; HVH-8, herpes vírus humano tipo 8; IC, intervalo de confiança; LNH, linfoma não-Hodgkin; MO, manifestações orais; OR, *odds ratio*; TAR, terapia antirretroviral; UDI, uso de drogas injetáveis; VIH, vírus da imunodeficiência humana; VIH<sup>+</sup>, doentes infetados com VIH; VIH<sup>-</sup>, indivíduos não infetados com VIH; LP, leucoplasia pilosa.

### 3. Resultados

A carga viral (cópias de ARN/mL) de vírus da imunodeficiência humana é atualmente considerada um dos principais indicadores de progressão da imunodepressão induzida pelo VIH. Diversos estudos têm procurado uma relação entre a carga viral de VIH e o desenvolvimento de manifestações orais associadas ao VIH.

#### 3.1. Manifestações orais

A percentagem de doentes infetados pelo VIH que apresentaram uma ou mais manifestações orais associadas ao VIH situou-se entre os 20,6% e 49,3% (Tabela 5).<sup>9-20</sup>

**Tabela 5:** Prevalência (%) de manifestações orais associada ao VIH em doentes infetados.

Autor	Ano	País	% de manifestações orais
Silva <i>et al.</i> <sup>9</sup>	2015	Brasil	20,6
Tamí-Maury <i>et al.</i> <sup>10</sup>	2011	EUA	36,0
Gasparin <i>et al.</i> <sup>11</sup>	2009	Brasil	39,0
Carpio <i>et al.</i> <sup>12</sup>	2008	Cuba	40,9
Ferreira <i>et al.</i> <sup>13</sup>	2007	Brasil	45,0
Ramirez-Amador <i>et al.</i> <sup>14</sup>	2005	México	31,3
Velegraki <i>et al.</i> <sup>15</sup>	2004	Grécia	46,0
Eyeson <i>et al.</i> <sup>16</sup>	2002	Inglaterra	49,3
Ramirez-Amador <i>et al.</i> <sup>17</sup>	2001	México	32,0
Tappuni <i>et al.</i> <sup>18</sup>	2001	Inglaterra	40,1
Patton <i>et al.</i> <sup>19</sup>	2000	EUA	41,7
Margiotta <i>et al.</i> <sup>20</sup>	1999	Itália	38,4

%, percentagem.

Foi consensual que quanto maior a carga viral de VIH maior a prevalência de manifestações orais e que a carga viral é um fator de risco preponderante para o aparecimento de manifestações orais (Tabela 6). Para além de que a maioria dos estudos obteve significância estatística, o que indicia que a relação entre o aumento da carga viral e apresentação de manifestações orais associadas ao VIH em doentes infetados não é apenas um acaso.<sup>10-15,17-21</sup>

Margiotta *et al.*, 1999, verificaram que todas as lesões orais fortemente associadas ao VIH ocorriam em pacientes com carga viral superior a 200 cópias de ARN/mL.<sup>20</sup> Posteriormente, Ceballos-Salobreña *et al.*, 2000, concluíram que doentes com cargas virais indetetáveis apresentavam menor risco de vir a desenvolver manifestações orais associada ao VIH, enquanto doentes com cargas virais superiores a 10.000 cópias de ARN/mL apresentavam maior risco de desenvolver, em particular, candidíase e leucoplasia pilosa.<sup>21</sup> Tappuni *et al.*, 2001, verificaram que doentes com uma carga viral superior a 3.000 cópias de ARN/mL foram significativamente mais propensos a experimentar as manifestações orais associadas ao VIH, independentemente de estarem ou não a receber terapia antirretroviral (TAR).<sup>18</sup> Por sua vez, Velegraki *et al.*, 2004, observaram que as manifestações orais estavam associadas a valores de carga viral superior a 20.000 cópias de ARN/mL.<sup>15</sup> Entre a população venezuelana, Bravo *et al.*, 2005, verificaram uma maior prevalência de lesões orais para valores de carga viral superiores a 30.000 cópias de ARN/mL e ainda que no grupo de doentes com lesões orais a média da carga viral correspondia a 169.436 cópias de ARN/mL e entre doentes sem lesões orais a carga viral média era de apenas 9.000 cópias de ARN/mL.<sup>22</sup> Carpio *et al.*, 2008, observaram que em doentes com carga viral detetável (maior que 50 cópias de ARN/mL) a percentagem de manifestações orais associadas ao VIH, por si só, aumentava.<sup>12</sup> Gasparin *et al.*, 2009, concluíram que por cada incremento de um log<sub>10</sub> no valor da carga viral o risco de desenvolver uma qualquer manifestação oral aumenta em 12%.<sup>11</sup>

Mais recentemente, Silva *et al.*, 2015, verificaram que doentes com uma carga viral detetável apresentavam maior prevalência de manifestações orais independentemente da contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup>.<sup>9</sup>

**Tabela 6:** Manifestações orais associadas ao VIH e relação com a carga viral de VIH.

Autor	Ano	País	Manifestações orais associada ao VIH vs. carga viral de VIH	valor-p
Silva <i>et al.</i> <sup>9</sup>	2015	Brasil		0,03 <sup>b</sup>
Tamí-Maury <i>et al.</i> <sup>10</sup>	2011	EUA		<0,0 <sup>b</sup>
Gasparin <i>et al.</i> <sup>11</sup>	2009	Brasil		0,00 <sup>b</sup>
Carpio <i>et al.</i> <sup>12</sup>	2009	Cuba	>50 <sup>d</sup>	0,09 <sup>b</sup>
Ferreira <i>et al.</i> <sup>13</sup>	2007	Brasil		0,011 <sup>b</sup>
Ramirez-Amador <i>et al.</i> <sup>14</sup>	2005	México	6 meses <i>follow-up</i>	0,000 <sup>b</sup>
			12 meses <i>follow-up</i>	0,003 <sup>b</sup>
			18 meses <i>follow-up</i>	0,024 <sup>b</sup>
Velegraki <i>et al.</i> <sup>15</sup>	2004	Grécia	>20.000 <sup>d</sup>	<0,001 <sup>c</sup>
Ramirez-Amador <i>et al.</i> <sup>17</sup>	2001	México	63.426 <sup>d*</sup>	0,002 <sup>b</sup>
			48.300 <sup>d*</sup>	<0,001 <sup>b</sup>
			36.400 <sup>d*</sup>	0,025 <sup>b</sup>
Tappuni <i>et al.</i> <sup>18</sup>	2001	Inglaterra	>3.000 <sup>d</sup>	<0,001 <sup>b</sup>
Ceballos-Salobreña <i>et al.</i> <sup>21</sup>	2000	Espanha		<0,05 <sup>b</sup>
Patton <i>et al.</i> <sup>19</sup>	2000	EUA		0,035 <sup>b</sup>
Margiotta <i>et al.</i> <sup>20</sup>	1999	Itália		0,0001 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>, significância estatística se  $p \leq 0,05$ ; <sup>b</sup>, significância estatística se  $p < 0,05$ ; <sup>c</sup>, significância estatística se  $p < 0,001$ ; <sup>d</sup>, cópias de ARN/mL; <sup>d\*</sup>, média de cópias de ARN/mL.

A presença de manifestações não mostrou diferenças significativas de prevalência em relação ao gênero<sup>10,14,20,23</sup>, idade<sup>10,14,20,23</sup> e raça<sup>10,11,24</sup> dos doentes infectados com VIH nem pelo modo como ocorreu o contágio<sup>10,11,14,20,23</sup> (Tabela 7).

Tamí-Maury *et al.*, 2011, verificaram que 37,0 % das mulheres recrutadas para o estudo apresentavam uma ou mais manifestações orais; já entre os homens, essa percentagem era relativamente menor (35,4%).<sup>10</sup> Este achado foi ao encontro do que Carpio *et al.*, 2009, e Ramirez-Amador *et al.*, 2005, haviam anteriormente obtido nos seus estudos. Com efeito, no estudo de Carpio *et al.*, 2008, 54,5% de mulheres encontravam-se acometidas por uma ou mais lesões, comparativamente com 37,2% de homens acometidos por uma ou mais lesões,<sup>12</sup> e no estudo de Ramirez-Amador *et al.*, 2005, a percentagem de participantes acometidos do gênero feminino era de 34,8% e de apenas 30,3% entre o gênero masculino.<sup>14</sup> Campisi *et al.*, 2001, concluíram que o gênero feminino apresentava maior risco para o desenvolvimento de manifestações orais, particularmente de candidíase.<sup>23</sup> Nos restantes estudos observou-se uma maior prevalência de lesões orais entre os doentes infectados por VIH do gênero masculino: Ferreira *et al.*, 2007, verificaram no seu estudo retrospectivo que doentes do gênero masculino apresentavam uma tendência significativamente maior para o desenvolvimento de manifestações orais, em particular leucoplasia pilosa e sarcoma de Kaposi.<sup>13</sup> Bravo *et al.*, 2006, verificaram que os homens venezuelanos eram mais frequentemente acometidos por lesões orais.<sup>22</sup> Por sua vez, Gasparin *et al.*, 2009, e Chattopadhyay *et al.*, 2005, verificaram que o gênero feminino apresentava menor risco de desenvolver manifestações orais associadas à infecção por VIH relativamente ao gênero masculino que apresentava maior risco.<sup>11,24</sup> Contudo, apenas Gasparin *et al.*, 2009, e Ferreira *et al.*, 2007, obtiveram significância estatística quanto ao gênero masculino representar um fator de risco independente para o desenvolvimento de manifestações orais.<sup>11,13</sup>

Tanto no estudo de Tamí-Maury *et al.*, 2011, como no de Chattopadhyay *et al.*, 2005, os doentes de raça negra apresentavam maior tendência a desenvolver manifestações orais, apesar de nenhum ter obtido valor-p menor que 0,05 e menor ou igual que 0,05, respetivamente, e, portanto, significância estatística.<sup>10,24</sup> Já Bravo *et al.*, 2006, observaram uma maior prevalência na raça caucasiana.<sup>22</sup>

Segundo Tamí-Maury *et al.*, 2011 o grupo de infetados na sequencia de UDI apresentava risco acrescido de vir a desenvolver manifestações orais.<sup>10</sup> Este estudo vem contrariar os estudos anteriores, tanto de Ramirez-Amador *et al.*, 2005, como de Bravo *et al.*, 2006, nos quais se verificou maior preponderância de manifestações orais associadas ao VIH entre o grupo de doentes heterossexuais.<sup>14,22</sup>

**Tabela 7:** Fatores de risco não-VIH para o desenvolvimento de manifestações orais associadas ao VIH em doentes infetados com VIH.

Autor	Ano	País	Fatores de risco não-VIH			
			Idade	Género	Raça	Modo contágio
			valor-p			
Tamí-Maury <i>et al.</i> <sup>10</sup>	2011	EUA	0,26 <sup>b</sup>	0,70 <sup>b</sup>	0,17 <sup>b</sup>	0,82 <sup>b</sup>
Gasparin <i>et al.</i> <sup>11</sup>	2009	Brasil	0,3 <sup>b</sup>	0,03 <sup>b</sup>	0,9 <sup>b</sup>	0,3 <sup>b</sup>
Carpio <i>et al.</i> <sup>12</sup>	2009	Cuba		0,07 <sup>b</sup>		
Ferreira <i>et al.</i> <sup>13</sup>	2007	Brasil		<0,001 <sup>b</sup>		
Ramirez-Amador <i>et al.</i> <sup>14</sup>	2005	México	0,487 <sup>b</sup>	0,682 <sup>b</sup>		0,228 <sup>b</sup>
Chattopadhyay <i>et al.</i> <sup>24</sup>	2005	EUA	0,4928 <sup>a</sup>	0,4928 <sup>a</sup>	0,1866 <sup>a</sup>	
Campisi <i>et al.</i> <sup>23</sup>	2001	Itália	>0,2 <sup>a</sup>	0,05 <sup>a</sup>		>0,2 <sup>a</sup>
Margiotta <i>et al.</i> <sup>20</sup>	1999	Itália	>0,05 <sup>a</sup>	>0,05 <sup>a</sup>		>0,05 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>, significância estatística se  $p \leq 0,05$ ; <sup>b</sup>, significância estatística se  $p < 0,05$ .

O consumo de tabaco,<sup>10-12,24</sup> álcool<sup>10</sup> e drogas<sup>24</sup> parece influenciar o desenvolvimento de manifestações orais (Tabela 8). Para Carpio *et al.*, 2008, os doentes que mantêm hábitos tabágicos são duas vezes mais propensos a apresentar manifestações orais associadas ao VIH em comparação com ex-fumadores.<sup>12</sup> No estudo realizado por Gasparin *et al.*, 2009, na população brasileira o tabaco mostrou-se preponderante no aumento do risco de desenvolvimento de manifestações orais numa associação dose-dependente em que, segundo o estudo, cada cigarro a mais consumido na totalidade de cigarros diários correspondia a um aumento de 2% no risco de desenvolvimento de manifestações orais. Este risco era tanto maior quanto maior o número de anos de consumo de tabaco.<sup>11</sup>

Tamí-Maury *et al.*, 2011, apesar de não terem obtido significado estatístico quanto ao facto de o álcool influenciar o desenvolvimento de manifestações orais, verificaram que os doentes que apresentavam hábitos alcoólicos eram mais acometidos (34,5% de doentes infetados VIH com manifestações orais que negavam hábitos etílicos para 41,2% de doentes infetados VIH com manifestações orais que consumiam bebidas alcoólicas com frequência).<sup>10</sup>

O uso de TAR foi associado a uma redução do risco na maioria dos estudos,<sup>11,13,15,18,19,21,24</sup> contudo, poucos obtiveram significância estatística.<sup>13,18,24</sup> Margiotta *et al.*, 1999, obtiveram uma correlação significativa entre as lesões orais fortemente associadas ao VIH e a falência da TAR.<sup>20</sup> Ramirez-Amador *et al.*, 2005, obtiveram resultados contraditórios, num estudo desenvolvido no México: 31,3% dos doentes infetados com VIH que simultaneamente recebiam terapia antirretroviral apresentavam manifestações orais, enquanto apenas 27,1% dos doentes infetados com VIH que não estavam sob terapia antirretroviral apresentavam lesões orais.<sup>14</sup>

Entre os infetados com VIH com hábitos de higienização oral deficientes, Carpio *et al.*, 2008, verificaram uma maior prevalência de manifestações orais (42,5%, comparado com 38,8% de acometimentos entre os que apresentavam bons hábitos de higiene oral).<sup>12</sup>

**Tabela 8:** Fatores de risco não-VIH para o desenvolvimento de manifestações orais associadas ao VIH em doentes infetados com VIH. (*continuação*)

Autor	Ano	País	Fatores de risco não-VIH				
			Tabaco	Álcool	Droga	TAR	Higiene oral
valor-p							
Tamí-Maury <i>et al.</i> <sup>10</sup>	2011	EUA	0,86 <sup>b</sup>	0,14 <sup>b</sup>	0,94 <sup>b</sup>	0,19 <sup>b</sup>	
Gasparin <i>et al.</i> <sup>11</sup>	2009	Brasil	0,001 <sup>b</sup>	0,07 <sup>b</sup>		0,06 <sup>b</sup>	0,8 <sup>b</sup>
Carpio <i>et al.</i> <sup>12</sup>	2009	Cuba	0,01 <sup>b</sup>				0,64 <sup>b</sup>
Ferreira <i>et al.</i> <sup>13</sup>	2007	Brasil				<0,001 <sup>b</sup>	
Ramirez-Amador <i>et al.</i> <sup>14</sup>	2005	México	0,825 <sup>b</sup>			0,165 <sup>b</sup>	
Chattopadhyay <i>et al.</i> <sup>24</sup>	2005	EUA	0,0443 <sup>a</sup>			0,0224 <sup>a</sup>	
Tappuni <i>et al.</i> <sup>18</sup>	2001	Inglaterra				0,014 <sup>b</sup>	
Campisi <i>et al.</i> <sup>23</sup>	2001	Itália				>0,2 <sup>a</sup>	
Margiotta <i>et al.</i> <sup>20</sup>	1999	Itália				0,49 <sup>a</sup>	

<sup>a</sup>, significância estatística se  $p \leq 0,05$ ; <sup>b</sup>, significância estatística se  $p < 0,05$ ; TAR, terapia antirretroviral.

### 3.1.1. Fúngicas

#### 3.1.1.1. Candidíase oral

##### 3.1.1.1.1. Colonização por *Candida species*

As espécies de *Candida species* são consideradas inócuas na cavidade oral; contudo, podem tornar-se agentes de infecção oportunista em doentes infetados com VIH.<sup>25</sup> Além disso, doentes infetados com VIH têm maior propensão a ser colonizados por *Candida species*.<sup>25,26</sup> e a apresentarem maior carga fúngica (CF), número de unidades formadoras de colónias (UFC)/mL.<sup>25</sup>

A percentagem de doentes infetados pelo VIH que se encontram concomitantemente colonizados por *Candida species* variou entre 47,9% e 83,8% (Tabela 9).<sup>24,25,27-33</sup>

**Tabela 9:** Prevalência (%) de colonização por *Candida species* em doentes infetados com VIH.

Autor	Ano	País	% de colonização por <i>Candida species</i>	
Lourenço <i>et al.</i> <sup>27</sup>	2017	Brasil	47,9	
Menezes <i>et al.</i> <sup>28</sup>	2015	Brasil	60,5	
Delgado <i>et al.</i> <sup>29</sup>	2009	Brasil	44,0	
Erko & Erturan <sup>30</sup>	2007	Turquia	82,8	
Costa <i>et al.</i> <sup>31</sup>	2006	Brasil	62,6	
Chattopadhyay <i>et al.</i> <sup>24</sup>	2005	EUA	18,0	
Campisi <i>et al.</i> <sup>25</sup>	2002	Itália	61,9	
Baqui <i>et al.</i> <sup>32</sup>	1999	EUA	CV <400 <sup>d</sup>	57,1
			CV 400-10.000 <sup>d</sup>	58,3
			CV 12.000-170.000 <sup>d</sup>	69,2
Gottfredsson <i>et al.</i> <sup>33</sup>	1999	EUA	69,9	

%, percentagem; <sup>d</sup>, cópias de ARN/mL; CV, carga viral.

A *Candida albicans* foi a espécie mais prevalente (Tabela 10), tanto em doentes infetados com VIH<sup>25,27-33</sup> como em indivíduos não infetados<sup>25,27</sup> com VIH, sendo o subtipo A mais vezes implicado.<sup>29,34</sup> O subtipo B, apesar de menos frequente, foi associado a estádios mais avançados de imunossupressão induzidos pelo VIH.<sup>34</sup>

**Tabela 10:** Prevalência (%) de espécies *Candida species*.

Estudo	Ano	País	<i>Candida species</i> %	
			<i>Albicans</i>	Não- <i>albicans</i>
Lourenço <i>et al.</i> <sup>27</sup>	2017	Brasil	46,8	13,6
Menezes <i>et al.</i> <sup>28</sup>	2015	Brasil	67,6	20,7
Delgado <i>et al.</i> <sup>29</sup>	2009	Brasil	85,1	14,1
Erko & Erturan <sup>30</sup>	2007	Turquia	83,0	50,6
Costa <i>et al.</i> <sup>31</sup>	2006	Brasil	31,3	30,2
Campisi <i>et al.</i> <sup>25</sup>	2002	Itália	92,3	26,8
Gottfredsson <i>et al.</i> <sup>33</sup>	1999	EUA	94,8	8,6

%, percentagem.

Apesar de a maior parte dos estudos não verificar a influência direta da carga viral de VIH na colonização oral por *Candida species*<sup>25,27,28,30,31</sup> e/ou no aumento de carga fúngica<sup>25,28,30</sup> da mesma, entre os doentes com cargas virais mais elevadas verificou-se uma maior prevalência do fungo e mais UFC (Tabela 11). Gottfredsson *et al.*, 1998, relatam significância estatística para ambas as associações;<sup>33</sup> por sua vez, Capoluongo *et al.*, 2000, verificaram uma possível associação entre a carga fúngica de *Candida species* e a carga viral de VIH<sup>34</sup> e Ohmit *et al.*, 2003, verificaram uma maior incidência de *Candida species* na cavidade oral, entre o género feminino, quando a carga viral de VIH era superior a 10.000

cópias de ARN/mL.<sup>26</sup> Também Ohmit *et al.*, 2003, constataram que a probabilidade de colonização por *Candida species*, no género feminino, aumentava 6% a 7% por cada incremento de um log<sub>10</sub> na carga viral de VIH.<sup>26</sup>

**Tabela 11:** Colonização por *Candida species*/carga fúngica e relação com a carga viral de VIH.

Autor	Ano	País	Colonização por <i>Candida</i> vs. Carga viral de VIH		Carga fúngica vs. Carga viral de VIH	
			valor-p	valor-p		
Lourenço <i>et al.</i> <sup>27</sup>	2017	Brasil	0,45 <sup>a</sup>			
Menezes <i>et al.</i> <sup>28</sup>	2015	Brasil	0,2954 <sup>b</sup>	<50 <sup>d</sup>	0,2259 <sup>b</sup>	
				51 – 20.000 <sup>d</sup>	0,4549 <sup>b</sup>	
				>20.000 <sup>d</sup>	0,1270 <sup>b</sup>	
Delgado <i>et al.</i> <sup>29</sup>	2009	Brasil	0,0002 <sup>b</sup>			
Erko & Erturan <sup>30</sup>	2007	Turquia	0,92 <sup>b</sup>			>0,05 <sup>b</sup>
Costa <i>et al.</i> <sup>31</sup>	2006	Brasil	0,317 <sup>b</sup>	50-1.000 <sup>d</sup>	0,96 <sup>b</sup>	
				1.001-10.000 <sup>d</sup>	0,63 <sup>b</sup>	
				10.001-30.000 <sup>d</sup>	0,006 <sup>b</sup>	
				>30.000 <sup>d</sup>	0,003 <sup>b</sup>	
Ohmit <i>et al.</i> <sup>26</sup>	2003	EUA		50-1.000 <sup>d</sup>	0,96 <sup>b</sup>	
				1.001-10.000 <sup>d</sup>	0,63 <sup>b</sup>	
				10.001-30.000 <sup>d</sup>	0,006 <sup>b</sup>	
				>30.000 <sup>d</sup>	0,003 <sup>b</sup>	
Campisi <i>et al.</i> <sup>25</sup>	2002	Itália	0,64 <sup>a</sup>			0,73 <sup>a</sup>
Capoluongo <i>et al.</i> <sup>34</sup>	2000	Itália				0,001 <sup>b</sup>
Gottfredsson <i>et al.</i> <sup>33</sup>	1998	EUA	0,001 <sup>b</sup>			0,003 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>, significância estatística se p≤0,05; <sup>b</sup>, significância estatística se p<0,05; <sup>d</sup>, cópias de ARN/mL.

A grande maioria dos estudos verificou que a colonização por *Candida* é independente do gênero,<sup>25,28,30,31,33</sup> idade<sup>28,30,31,33</sup> e modo de contágio<sup>25</sup> de VIH. Contudo, Ohmit *et al.*, 2003, verificou que com a idade acresce o risco de colonização e que as raças afroamericana e latina possuem maior risco de colonização por *Candida species*.<sup>26</sup>

Não existe consenso quanto ao consumo de tabaco e drogas influenciar ou não a colonização por *Candida species*.

A Terapia antirretroviral parece não conferir menor risco de colonização, independentemente dos valores de carga viral.<sup>26,31</sup>

Campisi *et al.*, 2002, e posteriormente Lourenço *et al.*, 2017, verificaram que a carga fúngica era tanto maior quanto maior a presença de placa bacteriana e quanto piores fossem os hábitos de higiene oral.<sup>25,27</sup>

### **3.1.1.1.2. Infecção por *Candida species*.**

A adesão de *Candida* à mucosa oral é fundamental para o processo de candidíase. Enzimas salivares, imunoglobulinas, linfócitos polimorfonucleares e a flora comensal são importantes para inibir a colonização por *Candida*. A interferência nos mecanismos de proteção e/ou destruição do epitélio cria uma porta de entrada para microrganismos e facilita a adesão e proliferação dos mesmos.<sup>35</sup>

O diagnóstico é essencialmente clínico e a cultura é importante no caso de se verificarem resistências à terapia antifúngica, sendo esta a base do tratamento da infecção por *Candida species*.<sup>36</sup>

Atualmente, a infecção pelo VIH é um dos fatores predisponentes mais frequentes para infecções fúngicas, independentemente da carga viral<sup>26,37,38</sup> e, por sua vez, a candidíase é a infecção fúngica oral mais comumente associada à infecção pelo VIH.<sup>9,11,13,14,18,20–22,24,39</sup>

A prevalência de candidíase em doentes infetados com VIH variou entre 7,2% e 59,1% (Tabela 12).<sup>9-14,16-24,37,38,40-44</sup>

**Tabela 12:** Percentagem (%) de candidíase nos doentes infetados com VIH.

<b>Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>País</b>	<b>% de diagnosticados</b>
Silva <i>et al.</i> <sup>9</sup>	2015	Brasil	9,3
Petruzzi <i>et al.</i> <sup>40</sup>	2013	Brasil	41,0
Tamí-Maury <i>et al.</i> <sup>10</sup>	2011	EUA	37,8
Gasparin <i>et al.</i> <sup>11</sup>	2009	Brasil	59,1
Carpio <i>et al.</i> <sup>12</sup>	2008	Cuba	11,0
Owotade <i>et al.</i> <sup>41</sup>	2008	EUA	19,0
Ferreira <i>et al.</i> <sup>13</sup>	2007	Brasil	33,7
Bravo <i>et al.</i> <sup>22</sup>	2006	Venezuela	52,0
Mercante <i>et al.</i> <sup>42</sup>	2006	EUA	35,4
Ramirez-Amador <i>et al.</i> <sup>14</sup>	2005	México	18,2
Chattopadhyay <i>et al.</i> <sup>24</sup>	2005	EUA	18,0
Kroidl <i>et al.</i> <sup>43</sup>	2005	Alemanha	7,2
Eyeson <i>et al.</i> <sup>16</sup>	2002	Inglaterra	14,9
A. MacPhail <i>et al.</i> <sup>37</sup>	2002	EUA	20,9
Campo <i>et al.</i> <sup>44</sup>	2002	Espanha	37,8
Ramirez-Amador <i>et al.</i> <sup>17</sup>	2001	México	24,5
Tappuni <i>et al.</i> <sup>18</sup>	2001	Inglaterra	25,0
Campisi <i>et al.</i> <sup>23</sup>	2001	Itália	19,8
Ceballos-Salobreña <i>et al.</i> <sup>21</sup>	2000	Espanha	34,4
Greenspan <i>et al.</i> <sup>38</sup>	2000	EUA	13,7
Patton <i>et al.</i> <sup>39</sup>	2000	EUA	17,7
Margiotta <i>et al.</i> <sup>20</sup>	1999	Itália	9,6

%, percentagem.

A candidíase pseudomembranosa (PS) e a candidíase eritematosa (ER) foram as duas formas de apresentação mais prevalentes (Tabela 13). MacPhail *et al.*, 2002, concluíram que doentes infetados por VIH têm 3,18 vezes mais risco de desenvolver candidíase pseudomembranosa e são 5,98 vezes mais propensos a desenvolver candidíase eritematosa.<sup>37</sup>

**Tabela 13:** Prevalência (%) de formas de apresentação da candidíase oral.

Autor	Ano	País	Forma de apresentação da candidíase %			
			Pseudo-membranosa		Eritematosa	
			VIH <sup>+</sup>	VIH <sup>-</sup>	VIH <sup>+</sup>	VIH <sup>-</sup>
Silva <i>et al.</i> <sup>9</sup>	2015	Brasil	44,1		54,8	
Owotade <i>et al.</i> <sup>41</sup>	2008	EUA	63,6		36,4	
Carpio <i>et al.</i> <sup>12</sup>	2008	Cuba	59,1			
Ferreira <i>et al.</i> <sup>13</sup>	2007	Brasil	57,9		42,1	
Ramirez-Amador <i>et al.</i> <sup>14</sup>	2005	México	50,0		72,2	
Velegraki <i>et al.</i> <sup>15</sup>	2004	Grécia	64,1		35,9	
MacPhail <i>et al.</i> <sup>37</sup>	2002	EUA	43,1	12,4	40,7	6,2
Campo <i>et al.</i> <sup>44</sup>	2002	Espanha	67,7		47,5	
Eyeson <i>et al.</i> <sup>16</sup>	2002	Inglaterra	50,0		50,0	
Ramirez-Amador <i>et al.</i> <sup>17</sup>	2001	México			>	
Tappuni <i>et al.</i> <sup>18</sup>	2001	Inglaterra	40,8		71,8	
Campisi <i>et al.</i> <sup>23</sup>	2001	Itália	25,0		43,8	
Ceballos-Salobreña <i>et al.</i> <sup>21</sup>	2000	Espanha			>	
Greenspan <i>et al.</i> <sup>38</sup>	2000	EUA	44,5	60,6	47,7	21,2
Patton <i>et al.</i> <sup>39</sup>	2000	EUA	67,8		33,3	
Margiotta <i>et al.</i> <sup>20</sup>	1999	Itália	60,4		39,6	

%, percentagem; VIH<sup>+</sup>, doentes infetados com VIH; VIH<sup>-</sup>, indivíduos não infetados; PS, pseudomembranosa; ER, eritematosa.

A carga viral de VIH foi fortemente associada à prevalência de candidíase oral na grande maioria dos estudos (Tabela 14).<sup>13,14,19,21,26,37,38,41,42,44</sup> Ohman *et al.*, 2003, verificaram que, entre o género feminino, a prevalência de candidíase aumentava 2 a 5 vezes assim que a carga viral de VIH era detetável (> 50 cópias de ARN/mL) e por cada incremento de um log<sub>10</sub> na carga viral de VIH a probabilidade de desenvolver candidíase era 17% a 26% maior.<sup>26</sup> Por sua vez, Campo *et al.*, 2002, verificaram que: em doentes com graus similares de imunossupressão uma maior carga viral predisponha ao desenvolvimento de candidíase e que doentes com carga viral de mais de 10.000 cópias de ARN/mL de sangue periférico apresentavam uma probabilidade 11 vezes maior de vir a desenvolver candidíase oral, comparando com os doentes que apresentavam cargas virais indetetáveis.<sup>44</sup> Para Eyeson *et al.*, 2002, a prevalência de candidíase apresentava-se significativamente maior a partir das 10.000 cópias de ARN/mL.<sup>16</sup> Geenspan *et al.*, 2000, obtiveram significância estatística para a associação candidíase e carga viral de VIH superior a 50.000 cópias de ARN/mL; contudo, verificou-se que, individualmente, nem a forma eritematosa nem a forma pseudomembranosa apresentam relação com a carga viral,<sup>38</sup> ao contrário do que obtiveram MacPhail *et al.*, 2002, e Patton *et al.*, 2000, nos seus respetivos estudos.<sup>19,37</sup>

**Tabela 14:** Candidíase oral e relação com a carga viral de VIH.

Autor	Ano	País	Candidíase oral vs carga viral de VIH	
				valor-p
Petruzzi <i>et al.</i> <sup>40</sup>	2013	Brasil	51-5.000 <sup>d</sup>	0,124 <sup>a</sup>
			5.001-20.000 <sup>d</sup>	0,089 <sup>a</sup>
			> 20.000 <sup>d</sup>	0,290 <sup>a</sup>
Owotade <i>et al.</i> <sup>41</sup>	2008	EUA		0,02 <sup>b</sup>
Ferreira <i>et al.</i> <sup>13</sup>	2007	Brasil	ER	0,021 <sup>b</sup>

Mercante <i>et al.</i> <sup>42</sup>	2006	EUA		0,001 <sup>b</sup>	
Ramírez-Amador <i>et al.</i> <sup>14</sup>	2005	México		0,024 <sup>b</sup>	
Ohmit <i>et al.</i> <sup>26</sup>	2003	EUA	50-1000 <sup>d</sup>	0,034 <sup>b</sup>	
			1001-10.000 <sup>d</sup>	0,003 <sup>b</sup>	
			10.001-30.000 <sup>d</sup>	0,002 <sup>b</sup>	
			>30.000 <sup>d</sup>	<0,001 <sup>b</sup>	
Kroidl <i>et al.</i> <sup>43</sup>	2005	Alemanha	>1.000 <sup>d</sup>	0,52 <sup>b</sup>	
J. Campo <i>et al.</i> <sup>44</sup>	2002	Espanha	500–10,000 <sup>d</sup>	0,312 <sup>b</sup>	
			10.000 <sup>d</sup>	0,004 <sup>b</sup>	
MacPhail <i>et al.</i> <sup>37</sup>	2002	EUA	> 50.000 <sup>d</sup>	PS	0,001 <sup>b</sup>
				ER	0,016 <sup>b</sup>
Campisi <i>et al.</i> <sup>23</sup>	2001	Itália	F	0,0003 <sup>a</sup>	
			M	0,063 <sup>a</sup>	
Ceballos-Salobreña <i>et al.</i> <sup>21</sup>	2000	Espanha		<0,05 <sup>b</sup>	
Greenspan <i>et al.</i> <sup>38</sup>	2000	EUA	>50.000 <sup>d</sup>	ER+PS	0,001 <sup>b</sup>
				PS	0,052 <sup>b</sup>
				ER	0,093 <sup>b</sup>
Patton <i>et al.</i> <sup>39</sup>	2000	EUA	>20.000 <sup>d</sup>	PS	0,048 <sup>b</sup>
				ER	0,009 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>, significância estatística se  $p \leq 0,05$ ; <sup>b</sup>, significância estatística se  $p < 0,05$ ; <sup>d</sup>, cópias de ARN/mL; PS, pseudomembranosa; ER, candidíase eritematosa; M, masculino; F, feminino.

Maiores prevalências de candidíase foram verificadas entre a população do gênero feminino (Tabela 15).<sup>16,23,24,40</sup> Petruzzi *et al.*, 2013, Campisi *et al.*, 2001, e Chattopadhyay *et al.*, 2005, obtiveram significância estatística quando compararam o acometimento de candidíase oral no gênero feminino e no gênero masculino e verificaram que o gênero feminino era significativamente mais acometido pela infecção por *Candida*.<sup>23,24,40</sup> Também

Eyeson *et al.*, 2002, verificaram que, no género feminino, o diagnóstico de candidíase era mais frequente, embora sem significância estatística.<sup>16</sup>

Campo, *et al.*, 2002, verificaram que os doentes com menos de 35 anos de idade eram mais acometidos pela infeção fúngica, embora expressassem a opinião de que isso se devia aos hábitos de higienização oral deficientes neste subgrupo.<sup>44</sup> Este achado contradiz muitos estudos que, apesar de não terem obtido significância estatística para esta variável, verificaram um aumento da percentagem de diagnósticos com o aumento da idade (Tabela 15). Chattopadhyay *et al.*, 2005, no seu estudo obtiveram significância estatística quando compararam a prevalência de candidíase oral entre as idades dos doentes e verificaram que a partir dos 40 anos o risco crescia significativamente.<sup>24</sup>

Também na raça negra parece existir uma maior preponderância da doença.<sup>16</sup> Contudo, Ohmite *et al.*, 2003, encontraram um risco significativamente acrescido de candidíase na raça latina (Tabela 15).<sup>26</sup>

Relativamente à forma de contágio de VIH, não é consensual que a candidíase seja mais ou menos frequente conforme as formas de contágio em específico. Campo *et al.*, 2002, verificaram uma maior prevalência de candidíase no subgrupo de doentes infetados devido ao uso de drogas injetáveis do que em outras categorias de transmissão e obteve para a mesma significância estatística (Tabela 15).<sup>44</sup>

**Tabela 15:** Candidíase oral e fatores de risco não-VIH.

Autor	Ano	País	Fatores de risco não-VIH			
			Idade	Género	Raça	Modo contágio
valor-p						
Petruzzi <i>et al.</i> <sup>40</sup>	2013	Brasil		0,031 <sup>a</sup>		
Mercante <i>et al.</i> <sup>42</sup>	2006	EUA	0,066 <sup>b</sup>			

Ramirez-Amador <i>et al.</i> <sup>14</sup>	2005	México	0,710 <sup>b</sup>	0,998 <sup>b</sup>		
Chattopadhyay <i>et al.</i> <sup>24</sup>	2005	EUA	0,0086 <sup>a</sup>	0,0310 <sup>a</sup>	0,1870 <sup>a</sup>	
Ohmit <i>et al.</i> <sup>26</sup>	2003	EUA	0,12 <sup>b</sup>		0,010 <sup>b</sup>	
Eyeson <i>et al.</i> <sup>16</sup>	2002	Inglaterra	0,994 <sup>b</sup>	0,288 <sup>b</sup>	0,066 <sup>b</sup>	0,345 <sup>b</sup>
Campo <i>et al.</i> <sup>44</sup>	2002	Espanha	0,001 <sup>b</sup>	0,923 <sup>b</sup>		0,010 <sup>b</sup>
Campisi <i>et al.</i> <sup>23</sup>	2001	Itália	> 0,20 <sup>a</sup>	0,004 <sup>a</sup>		
Ceballos-Salobreña <i>et al.</i> <sup>21</sup>	2000	Espanha				>0,05 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>, significância estatística se  $p \leq 0,05$ ; <sup>b</sup>, significância estatística se  $p < 0,05$ .

O consumo de tabaco foi na maioria das vezes implicado na infeção por *Candida*.<sup>13,22,26,37,38,44</sup> Ohman *et al.*, 2003, constataram um risco 12 vezes superior de infeção por *Candida* nos doentes infetados com VIH com hábitos tabágicos.<sup>26</sup> Relativamente ao consumo de álcool, a candidíase é mais frequente entre os consumidores crónicos;<sup>22</sup> contudo, apenas Petruzzi *et al.*, 2013 obtiveram significância estatística (Tabela 16).<sup>40</sup> De igual modo, o consumo de drogas (heroína/metadona, crack/cocaína) parece interferir com os mecanismos da infeção pelo fungo.<sup>37</sup>

O uso de TAR está associado a uma redução do risco de desenvolvimento de candidíase.<sup>13,16</sup>

MacPhail *et al.*, 2002, verificaram que uma higiene oral deficiente contribuía para o desenvolvimento de candidíase oral, tal como avançaram Campo *et al.*, 2002, para justificar o maior número de infetados em doentes com idade inferior a 35 anos e usuários de drogas injetáveis.<sup>37,44</sup>

Outros fatores, como a xerostomia e o uso de próteses dentárias, foram associados a um maior risco de desenvolvimento de candidíase oral; por outro lado, a presença de caries não parece aumentar esse mesmo risco.<sup>37</sup>

**Tabela 16:** Candidíase oral e fatores de risco não-VIH. (continuação)

Autor	Ano	País	Fatores de risco não-VIH										
			Tabaco		Álcool		Drogas				TAR		
			PS	ER	PS	ER	Heroína/ Metadona		Crack/ Cocaína		PS	ER	
							PS	ER	PS	ER			
valor-p													
Petruzzi <i>et al.</i> <sup>40</sup>	2013	Brasil				0,011 <sup>a</sup>							
Ferreira <i>et al.</i> <sup>13</sup>	2007	Brasil	0,006 <sup>b</sup>										< 0,001 <sup>b</sup>
Ramirez- Amador <i>et al.</i> <sup>14</sup>	2005	México	0,34 <sup>b</sup>										0,21 <sup>b</sup>
Chattopadhyay <i>et al.</i> <sup>24</sup>	2005	EUA	0,0159 <sup>a</sup>						0,504 <sup>a</sup>				0,4958 <sup>a</sup>
Ohmit <i>et al.</i> <sup>26</sup>	2003	EUA	<0,001 <sup>b</sup>										0,11 <sup>b</sup>
Campo <i>et al.</i> <sup>44</sup>	2002	Espanha	0,0002 <sup>b</sup>										
MacPhail <i>et al.</i> <sup>37</sup>	2002	EUA	0,026 <sup>b</sup>	0,001 <sup>b</sup>	0,225 <sup>b</sup>	0,091 <sup>b</sup>	0,001 <sup>b</sup>	0,001 <sup>b</sup>	0,055 <sup>b</sup>	0,027 <sup>b</sup>	0,826 <sup>b</sup>	0,154 <sup>b</sup>	
Eyeson <i>et al.</i> <sup>16</sup>	2002	Inglater.	0,708 <sup>b</sup>										
Greenspan <i>et al.</i> <sup>38</sup>	2000	EUA	>0,05 <sup>b</sup>	0,013 <sup>b</sup>	> 0,05 <sup>b</sup>	> 0,05 <sup>b</sup>	> 0,05 <sup>b</sup>	> 0,05 <sup>b</sup>			> 0,05 <sup>b</sup>	> 0,05 <sup>b</sup>	
			0,008 <sup>b</sup>		>0,05 <sup>b</sup>		0,008 <sup>b</sup>						>0,05 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>, significância estatística se  $p \leq 0,05$ ; <sup>b</sup>, significância estatística se  $p < 0,05$ ; PS, pseudomembranosa; ER, eritematosa; TAR, terapia antirretroviral.

### 3.1.2. Víricas

#### 3.1.2.1. Leucoplasia pilosa

A leucoplasia pilosa (LP) corresponde ao espessamento benigno do epitélio da mucosa oral induzido pelo vírus Epstein-Barr (EB).<sup>36</sup> A aparência clínica de LP é de uma lesão branca de tamanho variável, geralmente situada no bordo lateral<sup>39</sup> da língua, podendo mesmo acometer toda a superfície dorsal<sup>36</sup> da língua. O diagnóstico diferencial com candidíase pseudomembranosa coloca-se pelo aspeto semelhante às placas brancas da infeção por *Candida species*.<sup>8</sup>

O diagnóstico exige a realização de estudo anátomo-patológico, perante a suspeita clínica. Na biópsia, verifica-se hiperplasia epitelial com uma camada de paraqueratina espessada, projeções semelhantes a cabelos, células *prickle* vacuolizadas e alguma inflamação. As características histopatológicas incluem deteção de vírus EB por imunohistoquímica e hibridização *in situ*.<sup>36</sup>

##### 3.1.2.1.1. Prevalência de vírus Epstein-Barr (EB) na cavidade oral

A percentagem de doentes simultaneamente infetados com VIH e vírus Epstein-Barr variou de 42,1% a 89,6% (Tabela 17).<sup>45-47</sup>

**Tabela 17:** Prevalência (%) de infeção por vírus Epstein-Barr (EB).

Autor	Ano	País	% infeção por vírus Epstein-Barr	
			VIH <sup>+</sup>	VIH <sup>-</sup>
Kahn <i>et al.</i> <sup>45</sup>	2016	EUA	88,2	
Miller <i>et al.</i> <sup>46</sup>	2006	EUA	89,6	48,3
Ammatuna <i>et al.</i> <sup>47</sup>	2001	Itália	42,1	16,6

%, percentagem; VIH<sup>+</sup>, doentes infetados com VIH; VIH<sup>-</sup>, indivíduos não infetados com VIH.

A presença de vírus EB foi mais prevalente em doentes infetados com VIH comparativamente aos controlos não infetados.<sup>46,47</sup> Também a carga viral de VEB foi significativamente maior na saliva de doentes VIH positivos, o que sugere que este se replica mais livremente em doentes infetados com VIH.<sup>46</sup>

Quanto ao facto de a prevalência da infeção por vírus EB estar associada à carga viral, apenas Miller *et al.*, 2006, obtiveram significância estatística (Tabela 18);<sup>46</sup> contudo, tanto Kahn *et al.*, 2016, como Ammatuna *et al.*, 2001, verificaram que os doentes concomitantemente infetados pelo VIH e pelo vírus Epstein-Barr apresentavam cargas virais de VIH mais elevadas em comparação com os que não estavam infetados com vírus Epstein-Barr.<sup>45,47</sup>

Tanto Miller *et al.*, 2006, como Kahn *et al.*, 2016, nos seus respetivos estudos, obtiveram significância estatística quando comparadas as cargas virais de VIH e vírus Epstein-Barr (Tabela 18).<sup>45,46</sup> Ambos observaram que a carga viral de vírus EB (cópias de ADN/mL) era tanto maior quanto maior fosse a carga viral de VIH (cópias de ARN/mL).<sup>45,46</sup> Quanto a Ammatuna *et al.*, 2001, não obtiveram significância estatística, mas observaram esta associação.<sup>47</sup>

Em doentes infetados com VIH que simultaneamente apresentavam leucoplasia pilosa, a carga viral de vírus Epstein-Barr era mais elevada em comparação com doentes infetados com VIH sem sinais aparentes de leucoplasia pilosa.<sup>46,47</sup>

**Tabela 18:** Relação entre a carga viral de VIH e a infeção por vírus Epstein-Barr.

Autor	Ano	País	Infeção por vírus EB vs. infeção VIH	valor-p		CV de vírus EB <sup>e</sup> vs. CV de VIH <sup>d</sup>
				CV de vírus EB <sup>e</sup> vs. infeção VIH	Infeção por vírus EB vs. CV de VIH <sup>d</sup>	
Kahn <i>et al.</i> <sup>45</sup>	2016	EUA				0,0008 <sup>b</sup>
Miller <i>et al.</i> <sup>46</sup>	2006	EUA	<0,0001 <sup>a</sup>	<0,0001 <sup>a</sup>	0,028 <sup>a</sup>	≤0,05 <sup>a</sup>
Ammatuna <i>et al.</i> <sup>47</sup>	2001	Itália	0,03 <sup>a</sup>		>0,05 <sup>a</sup>	>0,05 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>, significância estatística se  $p \leq 0,05$ ; <sup>b</sup>, significância estatística se  $p < 0,05$ ; <sup>d</sup>, cópias de ARN/mL; <sup>e</sup>, cópias de ADN/mL; EB, Epstein-Barr; CV, carga viral.

Ammatuna *et al.*, 2006, identificaram o género masculino como fator predisponente para a infeção por vírus EB, o que pode explicar a diferença no género quanto ao desenvolvimento de leucoplasia pilosa encontrado por alguns autores nos seus estudos (Tabela 19).<sup>13,25</sup>

Kahn *et al.*, 2016, verificaram uma maior taxa de replicação do vírus na raça negra, embora sem justificação aparente.<sup>45</sup>

**Tabela 19:** Infeção por vírus Epstein-Barr e fatores de risco não-VIH.

Autor	Ano	País	Fatores de risco associados à infeção e/ou carga viral de vírus Epstein-Barr (EB) <sup>e</sup>					
			Idade		Género		Raça	
			Infeção	CV <sup>e</sup>	Infeção	CV <sup>e</sup>	Infeção	CV <sup>e</sup>
valor-p								
Kahn <i>et al.</i> <sup>45</sup>	2016	EUA	<0,05 <sup>b</sup>					0,0023 <sup>b</sup>
Ammatuna <i>et al.</i> <sup>47</sup>	2001	Itália			0,02 <sup>a</sup>			

<sup>a</sup>, significância estatística se  $p < 0,05$ ; <sup>b</sup>, significância estatística se  $p < 0,05$ ; <sup>e</sup>, cópias de ADN/mL; Infeção, infeção por vírus Epstein-Barr; CV, carga viral de vírus Epstein-Barr.

Quanto à prevalência de infecção em fumadores/não fumadores, não houve uma associação consistente entre o uso do tabaco e a infecção pelo vírus EB, mas era mais prevalente entre fumadores (Tabela 20).<sup>45</sup>

A terapia antirretroviral não conferiu proteção para a infecção por vírus EB.<sup>45</sup>

**Tabela 20:** Infecção por vírus Epstein-Barr e fatores de risco não-VIH. (continuação)

Autor	Ano	País	Fatores de risco associados à infecção e/ou carga viral de vírus Epstein-Barr (EB) <sup>e</sup>					
			Tabaco		Drogas		TAR	
			Infeção	CV <sup>e</sup>	Infeção	CV <sup>e</sup>	Infeção	CV <sup>e</sup>
valor-p								
Kahn <i>et al.</i> <sup>45</sup>	2016	EUA	0,049 <sup>b</sup>	0,132 <sup>b</sup>				
Ammatuna <i>et al.</i> <sup>47</sup>	2001	Itália						>0,05 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>, significância estatística se  $p < 0,05$ ; <sup>b</sup>, significância estatística se  $p < 0,05$ ; <sup>e</sup>, cópias de ADN/mL; Infecção, infecção por vírus Epstein-Barr; CV, carga viral de vírus Epstein-Barr; TAR, terapia antirretroviral.

### 3.1.2.1.2. Infecção por vírus Epstein-Barr e desenvolvimento de leucoplasia pilosa

A prevalência de leucoplasia pilosa em doentes infetados com VIH situou-se entre os 1,6% e os 46,3% (Tabela 21).<sup>9-16,18-22,24,38,43,48</sup>

Carpio *et al.*, 2009, observaram uma maior percentagem de casos de leucoplasia pilosa (13,3%) do que de candidíase oral (11%).<sup>12</sup> Este achado contrasta com a maioria dos estudos que documentaram a candidíase oral como a manifestação oral associada ao VIH mais frequente em doentes infetados com VIH.<sup>9,11,13,14,18,20-22,24,39</sup> Segundo Carpio *et al.*, 2009, esse achado deveu-se ao facto de a maioria da coorte ser do sexo masculino (121 doentes do género masculino para 33 do género feminino) e ao facto de entre os homens a infecção por

vírus Epstein-Barr ser mais prevalente<sup>12</sup> e de a leucoplasia pilosa ser mais frequente entre os indivíduos do género masculino.<sup>24</sup>

**Tabela 21:** Percentagem (%) de leucoplasia pilosa nos doentes infetados com VIH.

<b>Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>País</b>	<b>% de população diagnosticada LP</b>
Silva <i>et al.</i> <sup>9</sup>	2015	Brasil	3,0%*
Tami-Maury <i>et al.</i> <sup>10</sup>	2011	EUA	1,6*
Gasparin <i>et al.</i> <sup>11</sup>	2009	Brasil	25,2*
Carpio <i>et al.</i> <sup>12</sup>	2009	Cuba	12,4**
Ferreira <i>et al.</i> <sup>13</sup>	2007	Brasil	16,6*
Bravo <i>et al.</i> <sup>22</sup>	2006	Venezuela	46,3*
Moura <i>et al.</i> <sup>48</sup>	2006	Brasil	28,8
Ramirez-Amador <i>et al.</i> <sup>14</sup>	2005	México	13,1*
Chattopadhyay <i>et al.</i> <sup>24</sup>	2005	EUA	13,0*
Kroidl <i>et al.</i> <sup>43</sup>	2005	Alemanha	3,6*
Velegraki <i>et al.</i> <sup>15</sup>	2004	Grécia	9,5
Eyeson <i>et al.</i> <sup>16</sup>	2002	Inglaterra	9,9*
Tappuni <i>et al.</i> <sup>18</sup>	2001	Inglaterra	7,0*
Patton <i>et al.</i> <sup>19</sup>	2000	EUA	17,2*
Ceballos-Salobreña <i>et al.</i> <sup>21</sup>	2000	Espanha	26,6*
Greenspan <i>et al.</i> <sup>38</sup>	2000	EUA	6,1*
Margiotta <i>et al.</i> <sup>20</sup>	1999	Itália	9,6***

%, percentagem; LP, leucoplasia pilosa; \*, menos prevalente que candidíase oral; \*\*, mais prevalente que candidíase oral;

\*\*\*, prevalência igual a candidíase oral.

Leucoplasia pilosa foi fortemente associada à carga viral de VIH e vários foram os estudos que obtiveram significância estatística para esta relação (Tabela 22).<sup>18,21,38,40,48</sup>

Greenspan *et al.*, 2000, verificaram um acréscimo no número de diagnósticos de leucoplasia pilosa para um valor de carga viral superior a 50.000 cópias de ARN/mL.<sup>38</sup> A leucoplasia pilosa era mais frequente para valores de cargas virais superiores a 20.000 cópias de ARN/mL no estudo de Chattopadhyay *et al.*, 2005.<sup>24</sup> Petruzzi *et al.*, 2013, verificaram essa mesma associação, mas para um limiar de carga viral mais baixo (5.000 cópias de ARN/mL).<sup>40</sup> Tappuni *et al.*, em 2001, verificaram que, para uma carga viral superior a 3.000 cópias de ARN/mL, a incidência de leucoplasia pilosa aumentava significativamente, facto confirmado mais tarde no estudo publicado por Moura *et al.*, em 2006.<sup>18,48</sup>

**Tabela 22:** Relação entre a carga viral e o desenvolvimento de leucoplasia pilosa.

Autor	Ano	País	Leucoplasia pilosa vs. carga viral de VIH <sup>d</sup>	
				valor-p
Petruzzi <i>et al.</i> <sup>40</sup>	2013	Brasil	51-5.000 <sup>d</sup>	0,170 <sup>a</sup>
			5.001-20.000 <sup>d</sup>	<0,001 <sup>a</sup>
			>20.000 <sup>d</sup>	0,011 <sup>a</sup>
Moura <i>et al.</i> <sup>48</sup>	2006	Brasil	>3.000 <sup>d</sup>	0,0001 <sup>a</sup>
Ramirez-Amador <i>et al.</i> <sup>14</sup>	2005	México		0,11 <sup>b</sup>
Kroidl <i>et al.</i> <sup>43</sup>	2005	Alemanha	>1.000 <sup>d</sup>	0,66 <sup>b</sup>
Eyeson <i>et al.</i> <sup>16</sup>	2002	Inglaterra	>10.000 <sup>d</sup>	0,6 <sup>b</sup>
Tappuni <i>et al.</i> <sup>18</sup>	2001	Inglaterra	>3.000 <sup>d</sup>	<0,05 <sup>b</sup>
Ceballos-Salobreña <i>et al.</i> <sup>21</sup>	2000	Espanha		<0,05 <sup>b</sup>
Greenspan <i>et al.</i> <sup>38</sup>	2000	EUA	>50.000 <sup>d</sup>	0,001 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>, significância estatística se  $p \leq 0,05$ ; <sup>b</sup>, significância estatística se  $p < 0,05$ ; <sup>d</sup>, cópias de ARN/mL.

Com a idade acresce o risco de desenvolvimento de leucoplasia pilosa, contudo não parece existir associação estatisticamente significativa entre a presença de LP e a idade.<sup>14,24</sup>

A leucoplasia pilosa parece acometer mais o género masculino, ao contrário da candidíase.<sup>16</sup> Campisi *et al.*, em 2001, e posteriormente Ferreira *et al.*, em 2007, obtiveram uma prevalência significativamente maior de leucoplasia pilosa no género masculino, o que vai ao encontro dos estudos em que se observou maior prevalência de infeção por vírus Epstein-Barr no género masculino.<sup>47</sup> Moura *et al.*, 2006, Ramirez-Amador *et al.*, 2005 e Chattopadhyay *et al.*, 2005, não obtiveram significância estatística, mas todos constataram que havia um maior número de diagnósticos entre o género masculino (Tabela 23).<sup>14,24,48</sup>

Eyeson *et al.*, 2002, verificaram maior preponderância de leucoplasia pilosa entre a raça caucasiana, comparativamente à raça negra.<sup>16</sup>

Ramirez-Amador *et al.*, 2005, não encontraram diferenças significativas entre os vários grupos de contágio. Mais tarde, Moura *et al.*, 2006, verificaram que no grupo heterossexual a prevalência de leucoplasia pilosa era maior,<sup>48</sup> opinião não partilhada por Carpio *et al.*, 2009, que justificaram um dos seus achados com o facto de a prevalência do vírus Epstein-Barr ser maior no grupo de HSH, o que conseqüentemente leva a um maior número de diagnósticos de leucoplasia pilosa.<sup>12</sup>

**Tabela 23:** Leucoplasia pilosa e fatores de risco não-VIH.

Autor	Ano	País	Fatores de Risco para LP			
			Idade	Género	Raça	Modo contágio
			valor-p			
Ferreira <i>et al.</i> <sup>13</sup>	2007	Brasil		0,003 <sup>b</sup>		
Moura <i>et al.</i> <sup>48</sup>	2006	Brasil		0,868 <sup>a</sup>		<0,05 <sup>a</sup>

Ramirez-Amador <i>et al.</i> <sup>14</sup>	2005	México	0,06 <sup>b</sup>	0,270 <sup>b</sup>		
Chattopadhyay <i>et al.</i> <sup>24</sup>	2005	EUA	0,4928 <sup>a</sup>	0,4199 <sup>a</sup>		
Eyeson <i>et al.</i> <sup>16</sup>	2002	Inglaterra	0,339 <sup>b</sup>	0,107 <sup>b</sup>	0,25 <sup>b</sup>	0,268 <sup>b</sup>
Campisi <i>et al.</i> <sup>23</sup>	2001	Itália		0,05 <sup>a</sup>		
Ceballos-Salobreña <i>et al.</i> <sup>21</sup>	2000	Espanha				>0,05 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>, significância estatística se  $p \leq 0,05$ ; <sup>b</sup>, significância estatística se  $p < 0,05$ ; LP, leucoplasia pilosa.

Tanto no estudo de Greenspan *et al.*, 2000, como no estudo de Moura *et al.*, 2006, não houve associação significativa entre o consumo de tabaco e/ou álcool e/ou uso de drogas injetáveis e a presença de leucoplasia pilosa (Tabela 24).<sup>38,48</sup> No entanto, proporcionalmente, a leucoplasia pilosa é mais frequente entre doente consumidores tabaco,<sup>16,24</sup> álcool<sup>48</sup> e drogas<sup>24</sup>.

**Tabela 24:** Leucoplasia pilosa e fatores de risco não-VIH. (*continuação*)

Autor	Ano	País	Fatores de Risco para LP			
			Tabaco	Álcool	Drogas	TAR
valor-p						
Petruzzi <i>et al.</i> <sup>40</sup>	2013	Brasil	0,005 <sup>a</sup>			0,928 <sup>a</sup>
Moura <i>et al.</i> <sup>48</sup>	2006	Brasil	0,958 <sup>a</sup>	1,00 <sup>a</sup>	1,00 <sup>a</sup>	0,002 <sup>a</sup>
Ramirez-Amador <i>et al.</i> <sup>14</sup>	2005	México	0,530 <sup>b</sup>			0,95 <sup>b</sup>
Chattopadhyay <i>et al.</i> <sup>24</sup>	2005	EUA	0,0443 <sup>a</sup>		0,0504 <sup>a</sup>	0,00224 <sup>a</sup>
Eyeson <i>et al.</i> <sup>16</sup>	2002	Inglaterra	0,253 <sup>b</sup>			
Tappuni <i>et al.</i> <sup>18</sup>	2001	Inglaterra				0,043 <sup>b</sup>
Greenspan <i>et al.</i> <sup>38</sup>	2000	EUA	>0,05 <sup>b</sup>	>0,05 <sup>b</sup>	>0,05 <sup>b</sup>	>0,05 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>, significância estatística se  $p \leq 0,05$ ; <sup>b</sup>, significância estatística se  $p < 0,05$ ; TAR, terapia antirretroviral.

### 3.1.3. Bacterianas

#### 3.1.3.1. Doença periodontal

A prevalência de doença periodontal (DP) variou entre 0,6% e 9,4%<sup>12,13,16,18–22,24,43</sup> para o eritema gengival linear (EGL), e representou a forma mais prevalente de apresentação de DP<sup>13,43</sup> (fortemente associado ao VIH); entre 0,6% e 8,0%<sup>13,16,18,20,21,43</sup> para gengivite ulcerativa e necrotizante (GUN); e entre 2,2% e 3,0%<sup>13,16,43</sup> para periodontite ulcerativa necrotizante (PUN) (Tabela 25).

**Tabela 25:** Percentagem (%) de doença periodontal nos doentes infetados com VIH.

Autor	Ano	País	% de diagnosticados		
			EGL	GUN	PUN
Carpio <i>et al.</i> <sup>12</sup>	2009	Cuba	2,6		
Ferreira <i>et al.</i> <sup>13</sup>	2007	Brasil	5,6	3,6	2,8
Bravo <i>et al.</i> <sup>22</sup>	2005	Venezuela	4,0		
Chattopadhyay <i>et al.</i> <sup>24</sup>	2005	EUA	1,4		
Kroidl <i>et al.</i> <sup>43</sup>	2005	Alemanha	9,4	1,4	2,2
Eyeson <i>et al.</i> <sup>16</sup>	2002	Inglaterra	6,0	8,0	3,0
Tappuni <i>et al.</i> <sup>18</sup>	2001	Inglaterra		4,9	
Patton <i>et al.</i> <sup>19</sup>	2000	EUA	3,3		
Ceballos-Salobreña <i>et al.</i> <sup>21</sup>	2000	Espanha	0,6	0,6	
Margiotta <i>et al.</i> <sup>20</sup>	1999	Itália		2,9	

%, percentagem; EGL, eritema gengival linear; GUN, gengivite ulcerativa e necrotizante; PUN, periodontite ulcerativa necrotizante.

Tanto no estudo de Eyeson *et al.*, 2002, como no estudo Kroidl *et al.*, 2005, todas as formas de doença periodontal (fortemente associadas ao VIH) foram tanto mais prevalentes

quanto maior a carga viral de VIH, apesar de nenhum ter obtido significância estatística (Tabela 26).<sup>16,43</sup> A uma conclusão semelhante chegaram, posteriormente, Ferreira *et al.*, 2007, onde também para valores elevados de carga viral a incidência de diagnósticos aumentou (neste caso, especificamente de periodontite ulcerativa e necrotizante).<sup>13</sup>

**Tabela 26:** Relação entre a carga viral e o desenvolvimento de doença periodontal.

Autor	Ano	País	Doença periodontal vs. carga viral de VIH <sup>d</sup>		valor-p
Ferreira <i>et al.</i> <sup>13</sup>	2007	Brasil			0,008 <sup>b</sup>
Kroidl <i>et al.</i> <sup>43</sup>	2005	Alemanha	>1.000 <sup>d</sup>	EGL	0,06 <sup>b</sup>
				GUN & PUN	0,17 <sup>b</sup>
Eyeson <i>et al.</i> <sup>16</sup>	2002	Inglaterra	>400 <sup>d</sup>		>0,05 <sup>b</sup>
Patton <i>et al.</i> <sup>19</sup>	2000	EUA	>20.000 <sup>d</sup>		0,667 <sup>b</sup>

<sup>b</sup>, significância estatística se  $p < 0,05$ ; <sup>d</sup>, cópias de ARN/mL; EGL, eritema gengival linear; GUN, gengivite ulcerativa e necrotizante; PUN, periodontite ulcerativa necrotizante.

Segundo Eyeson *et al.*, 2002, todas as formas de doença periodontal fortemente associadas ao VIH foram mais prevalentes no género masculino, na raça caucasiana e nos fumadores.<sup>16</sup> Em relação à influência do tabaco na prevalência de doença periodontal, Ferreira *et al.*, 2007, obtiveram resultados contraditórios aos anteriormente obtidos no estudo de Eyeson *et al.*, 2002 (Tabela 27). Segundo Ferreira *et al.*, 2002, o tabaco diminui a incidência de doença periodontal, particularmente de EGL, pelo facto de o consumo de tabaco induzir hiperqueratose.<sup>13</sup>

A TAR parece reduzir a incidência de doença periodontal (Tabela 27).<sup>13</sup>

**Tabela 27:** Doença periodontal e fatores de risco não-VIH.

Autor	Ano	País	Fatores de Risco não-VIH				
			Idade	Género	Modo contágio	Tabaco	TAR
Ferreira <i>et al.</i> <sup>13</sup>	2007	Brasil				0,033	0,001
Eyeson <i>et al.</i> <sup>16</sup>	2002	Inglaterra	0,414	0,362	0,201	0,023	

<sup>b</sup>, significância estatística se  $p < 0,05$ ; TAR, terapia antirretroviral.

Carpio *et al.*, 2008, concluíram que a baixa prevalência de distúrbios periodontais estava relacionado com a boa higiene oral, que mais de metade dos doentes infetados com VIH apresentaram no seu estudo, e com o facto de todos terem acesso gratuito aos cuidados de saúde oral.<sup>12</sup> Também para Kroidl *et al.*, 2005, a higiene oral é essencial para diminuir a incidência de doença periodontal.<sup>43</sup>

### 3.1.4. Neoplásicas

Existe um risco acrescido de desenvolvimento de neoplasias entre a população infetada com VIH comparativamente à população normal.<sup>49</sup>

#### 3.1.4.1. Sarcoma Kaposi

##### 3.1.4.1.1. Prevalência de infeção por HVH-8 em doentes infetados com VIH

A percentagem de doentes simultaneamente infetados com VIH e HVH-8 variou de 11,5% a 65,5%<sup>45,46,50,51</sup> (Tabela 28); No entanto, a prevalência de infeção por HVH-8 entre indivíduos não infetados com VIH também se mostrou preponderante, apesar de menor do que a verificada entre os doente infetados com VIH.<sup>46,50,51</sup>

**Tabela 28:** Prevalência (%) de infeção por HVH-8.

Autor	Ano	País	% de população infetada com HVH-8	
			VIH+	VIH-
Kahn <i>et al.</i> <sup>45</sup>	2016	EUA	11,8	
Phipps <i>et al.</i> <sup>52</sup>	2014	Quénia	27,0	18,0
Johnston <i>et al.</i> <sup>51</sup>	2009	Uganda	46,3	35,1
Miller <i>et al.</i> <sup>46</sup>	2006	EUA	65,5	24,1

%, percentagem; VIH<sup>+</sup>, doentes infetados com VIH; VIH<sup>-</sup>, indivíduos não infetados com VIH.

Apesar de se ter verificado uma maior percentagem de infeção por HVH-8 em doentes infetados com VIH comparativamente aos controles não infetados, não se verificou significância estatística em nenhum dos estudos para esta associação (Tabela 29).<sup>48,53,52</sup>

Já relativamente à carga viral de HVH-8 ser influenciada pela infeção VIH, apenas Johnston *et al.*, 2009, obtiveram significância estatística (Tabela 29), mas é consensual que a

carga viral de HVH-8 é substancialmente maior entre os doentes infetados VIH comparativamente aos não infetados.<sup>46,50,51</sup> Phipps *et al.*, 2014, no seu estudo entre a população feminina de Mombasa, verificaram que a carga viral média de HVH-8 era de 4,6 log<sub>10</sub> de cópias de ADN/mL entre os doentes infetadas com VIH, ao passo que nas mulheres não infetadas a carga viral média de HVH-8 era de 4.3 log<sub>10</sub> de cópias de ADN/mL. A carga viral média de HVH-8 no plasma em doente infetados com VIH era de 3,3 log<sub>10</sub> de cópias de ADN/mL, em comparação com o valor de 2,8 log<sub>10</sub> de cópias de ADN/mL nos indivíduos não infetados com VIH, independentemente de terem ou não sarcoma de Kaposi.<sup>51</sup>

A carga viral de VIH não parece influenciar estatisticamente a percentagem de doentes detetados com HVH-8 (Tabela 29), mas verificou-se que era tanto maior quanto maior a carga viral de VIH dos doentes infetados com VIH.<sup>51</sup>

Johnston *et al.*, 2009, obtiveram significância estatística entre a relação carga viral de HVH-8, plasmática e oral, e a carga viral de VIH (p=0,004 e p=0,02, respetivamente) (Tabela 29) e em ambos os casos quanto maior a carga viral de VIH maior era a carga viral de HVH-8.<sup>51</sup>

**Tabela 29:** Relação entre a carga viral de VIH e a infeção por HVH-8.

Autor	Ano	País	Infeção por HVH-8 vs. infeção VIH	CV <sup>e</sup> de HVH-8 vs. infeção VIH	Infeção por HVH-8 vs. CV <sup>d</sup> de VIH	CV <sup>e</sup> de HVH-8 vs. CV <sup>d</sup> de VIH	
						Oral	Plasmática
<b>valor-p<sup>a</sup></b>							
Phipps <i>et al.</i> <sup>52</sup>	2014	Kenia	0,3	0,9			
Johnston <i>et al.</i> <sup>51</sup>	2009	Uganda	0,98	0,03	0,62	Oral	0,02
						Plasmática	0,004
Miller <i>et al.</i> <sup>46</sup>	2006	EUA	0,42	>0,05			

<sup>a</sup>, significância estatística se p≤0,05; <sup>d</sup>, Cópias de ARN/mL; <sup>e</sup>, cópias de ADN/mL; CV, carga viral.

Para Phipps *et al.*, 2014, nenhum outro fator de risco, além dos relacionados com o VIH, parece influenciar a prevalência de infecção por HVH-8 e a respetiva carga viral.<sup>50</sup>

Tanto para Kahn *et al.*, 2016, como para Johnston *et al.*, 2009, o género masculino é mais acometido pela infecção por vírus HVH-8. Também verificaram que entre os homens a carga viral de HVH-8 era relativamente maior do que nas mulheres,<sup>45,51</sup> mas Kahn *et al.*, 2016, obtiveram apenas significância estatística para a primeira associação (infecção por HVH-8 vs. género)<sup>45</sup> e Johnston *et al.*, 2009, para a segunda (carga viral de HVH-8 vs. género)<sup>51</sup> (Tabela 30).

Entre os fumadores e consumidores de álcool, a percentagem de infetados com HVH-8 e a carga viral de HVH-8 foi maior.<sup>45,51</sup>

**Tabela 30:** Infecção por HVH-8 e fatores de risco não-VIH.

Autor	Ano	País	Fatores de risco para infecção por HVH-8							
			Idade		Género		Tabaco		Álcool	
			I	CV	I	CV	I	CV	I	CV
<b>valor-p<sup>a</sup></b>										
Kahn <i>et al.</i> <sup>45</sup>	2016	EUA			0,026	0,107			0,029	0,052
Phipps <i>et al.</i> <sup>52</sup>	2014	Quênia	0,24	0,5			0,28		0,68	0,36
Johnston <i>et al.</i> <sup>51</sup>	2009	Uganda	0,61	0,96	0,23	<0,001			0,02	0,31

<sup>a</sup>, significância estatística se  $p \leq 0,05$ ; I, infecção por HVH-8; CV, carga viral de HVH-8.

### 3.1.4.1.2. Infecção por HVH-8 e desenvolvimento de sarcoma de Kaposi

A infecção pelo herpes vírus humano 8 (HVH-8) associada ao KS parece ser uma causa necessária, mas não suficiente, para o desenvolvimento de sarcoma de Kaposi, o que demonstra que o desenvolvimento de sarcoma de Kaposi entre os infetados com VIH é mais complexo do que uma simples interação entre o HVH-8 e o VIH.<sup>53</sup> Phipps *et al.*, 2014,

verificaram que a replicação de HVH-8 na orofaringe era um importante contributo para o desenvolvimento de sarcoma de Kaposi.<sup>52</sup> No estudo desenvolvido por Johnston *et al.*, 2009, na população do Uganda, a proporção de detecções de HVH-8 na cavidade oral foi significativamente maior em doentes com sarcoma de Kaposi em comparação com os que não apresentavam sarcoma de Kaposi (Tabela 31).<sup>51</sup>

**Tabela 31:** Infecção por HVH-8 e desenvolvimento de sarcoma de Kaposi.

Autor	Ano	País	Infeção HVH-8	Carga viral de HVH-8
			vs. sarcoma de Kaposi	vs. sarcoma de Kaposi
<b>valor-p<sup>a</sup></b>				
Johnston <i>et al.</i> <sup>51</sup>	2009	Uganda	0,002	0,001

<sup>a</sup>, significância estatística se  $p \leq 0,05$ .

A prevalência de sarcoma de Kaposi entre os doentes infetados com VIH variou entre os 0,0% e os 4,0% (Tabela 32).<sup>9,11,13,16,22,38,40,43,49,53</sup>

Johnston *et al.*, 2009, verificaram que, entre os diagnosticados com sarcoma de Kaposi, os doentes infetados com VIH foram mais propensos a apresentar estádios mais avançados da doença.<sup>51</sup>

**Tabela 32:** Percentagem (%) de sarcoma de Kaposi nos doentes infetados com VIH.

Autor	Ano	País	% sarcoma Kaposi	
			VIH <sup>+</sup>	VIH <sup>-</sup>
Dubrow <i>et al.</i> <sup>53</sup>	2017	EUA e Canadá	0,5	
Silva <i>et al.</i> <sup>9</sup>	2015	Brasil	2,0	
Petruzzi <i>et al.</i> <sup>40</sup>	2013	Brasil	1,9	

Silverberg <i>et al.</i> <sup>49</sup>	2011	EUA	2,5	0,0
Gasparin <i>et al.</i> <sup>11</sup>	2009	Brasil	0,0	
Ferreira <i>et al.</i> <sup>13</sup>	2007	Brasil	3,9	
Bravo <i>et al.</i> <sup>22</sup>	2006	Venezuela	4,0	
Kroidl <i>et al.</i> <sup>43</sup>	2005	Alemanha	0,7	
Eyeson <i>et al.</i> <sup>16</sup>	2002	Inglaterra	3,0	
Patton <i>et al.</i> <sup>19</sup>	2000	EUA	0,7	
Greenspan <i>et al.</i> <sup>38</sup>	2000	EUA	0,5	

%, percentagem; VIH<sup>+</sup>, doentes infetados com VIH; VIH<sup>-</sup>, indivíduos não infetados com VIH.

Uma associação direta e independente entre a carga viral de VIH e o aparecimento de sarcoma de Kaposi foi observada em alguns estudos.<sup>40,49,53</sup> Pouco estudos encontrados exploravam o risco cumulativo da carga viral de VIH no desenvolvimento de sarcoma de Kaposi.

Petruzzi *et al.*, 2013, verificaram que, entre os doentes com carga viral menor que 20.000 cópias de ARN/mL, a prevalência de sarcoma de Kaposi era de 1,4%, ao passo que entre os doentes com carga viral de VIH superior 20.000 cópias de ARN/mL a prevalência aumentava para 3,6% e obteve significância estatística para a relação carga viral de VIH vs. sarcoma de Kaposi.<sup>40</sup> O mesmo observaram Patton *et al.*, 2000, sem, contudo, obterem significância estatística para a associação (Tabela 33).<sup>19</sup>

**Tabela 33:** Relação entre a carga viral de VIH e o sarcoma de Kaposi.

Autor	Ano	País	Sarcoma de Kaposi vs. carga viral de VIH <sup>d</sup>	valor-p
Dubrow <i>et al.</i> <sup>53</sup>	2017	EUA e Canada		<0,001 <sup>b</sup>
Petruzzi <i>et al.</i> <sup>40</sup>	2013	Brasil	>20.000 <sup>d</sup>	0,05 <sup>a</sup>
Silverberg <i>et al.</i> <sup>49</sup>	2011	EUA		<0,001 <sup>b</sup>
Johnston <i>et al.</i> <sup>51</sup>	2009	Uganda		0,13 <sup>a</sup>
Patton <i>et al.</i> <sup>19</sup>	2000	EUA	>20.000 <sup>d</sup>	0,336 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>, significância estatística se  $p \leq 0,05$ ; <sup>b</sup>, significância estatística se  $p < 0,05$ ; <sup>d</sup>, Cópias de ARN/mL.

Para Dubrow *et al.*, 2017, os doentes mais propensos a desenvolver sarcoma de Kaposi eram do sexo masculino, de raça caucasiana, com idades entre os 30 e os 40 anos, do grupo de HSH e fumadores, independentemente de estar ou não a receber TAR.<sup>53</sup> Também Eyeson *et al.*, 2002, verificaram que o risco aumentava entre o género masculino (mas não na raça caucasiana e sim na raça negra), não obtendo, contudo, significância estatística para nenhum dos achados.<sup>16</sup>

Ferreira *et al.*, 2007, ao contrário de Dubrow *et al.*, 2017, verificaram que a terapia antirretroviral diminuía o risco de desenvolvimento de sarcoma de Kaposi.<sup>13</sup>

#### 3.1.4.2. Linfoma não-Hodgkin

A prevalência de linfoma não-Hodgkin entre os doentes infetados com VIH variou de 1,2% a 1,3%<sup>22,49</sup> (Tabela 34), sendo que na maioria dos estudos a pesquisa por esta lesão foi nula.

**Tabela 34:** Prevalência (%) de linfoma não-Hodgkin entre os doentes infetados com VIH.

Autor	Ano	País	% LNH	
			VIH <sup>+</sup>	VIH <sup>-</sup>
Silverberg <i>et al.</i> <sup>49</sup>	2011	EUA	1,2	0,1
Bravo <i>et al.</i> <sup>22</sup>	2006	Venezuela	1,3	

%, percentagem; LNH, linfoma não-Hodgkin; VIH<sup>+</sup>, doentes infetados com VIH; VIH<sup>-</sup>, indivíduos não infetados com VIH.

Segundo Silverberg *et al.*, 2011, a infeção por VIH constitui um risco *per si* para o desenvolvimento de linfoma não-Hodgkin, sendo que a carga viral de VIH constitui um risco cumulativo para o desenvolvimento desta doença linfoproliferativa. Para ambas as relações, foi obtida significância estatística (Tabela 35).<sup>49</sup>

**Tabela 35:** Relação entre a carga viral de VIH e o linfoma não-Hodgkin.

Autor	Ano	País	LNH vs. VIH	LNH vs. CV <sup>d</sup> de VIH
			valor-p <sup>b</sup>	
Silverberg <i>et al.</i> <sup>49</sup>	2011	EUA	<0,001	<0,001

<sup>b</sup>, significância estatística se  $p < 0,05$ ; <sup>d</sup>, cópias de ARN/mL; CV, carga viral; LNH, linfoma não-Hodgkin.

## 4. Conclusão

As lesões orais de candidíase e leucoplasia pilosa representam as manifestações orais mais prevalentes entre os doentes infetados com VIH, por outro lado, verifica-se um declínio no número de diagnósticos de sarcoma de Kaposi e linfoma não-Hodgkin.

O desenvolvimento de manifestações orais fortemente associadas ao VIH, no geral, parece depender do valor absoluto de carga viral de VIH. Particularizando a cada manifestação oral, os resultados não permitem uma conclusão tão consensual.

Doentes infetados com VIH têm não só maior propensão a ser colonizados por *Candida species* como a apresentam cargas fúngicas superiores comparativamente aos controlos não-VIH. Perante este facto não surpreende que também os casos de candidíase surjam em doentes com cargas virais mais elevadas. De igual modo a infeção pelo vírus Epstein-Barr é mais prevalente em doentes infetados com VIH comparativamente aos controlos não infetados e quanto maior a carga viral de VIH maior a carga viral de vírus EB. A infeção por vírus EB constitui um fator essencial para o desenvolvimento de leucoplasia pilosa e também ela está associada a cargas virais elevadas. Apesar de a associação não ser tão forte quanto as encontradas entre candidíase/leucoplasia pilosa e a carga viral de VIH a carga viral de VIH constitui um risco cumulativo ao desenvolvimento de doença periodontal (fortemente associadas ao VIH). É consensual que a infeção/carga viral de HVH-8 é substancialmente maior entre os doentes infetados com VIH comparativamente aos indivíduos não infetados, mas esta não parece ser diretamente influenciada pela carga viral de VIH, contudo, os estudos indicam a existência de uma associação direta e independente entre a carga viral de VIH e o aparecimento de sarcoma de Kaposi, mas dada a escassez de estudos que exploram o risco cumulativo da carga viral de VIH no desenvolvimento de sarcoma de Kaposi não é possível tirar conclusões fundamentadas. A infeção por VIH constitui um risco *per si* para o desenvolvimento de linfoma não-Hodgkin, assim como para o desenvolvimento

de neoplasias no geral, e é possível que a carga viral de VIH constitua um risco cumulativo para o desenvolvimento desta doença linfoproliferativa, mas serão necessários mais estudos para verificar a relação.

Relativamente aos fatores de risco não-VIH: A candidíase é mais frequente entre o género feminino ao contrário da leucoplasia pilosa e do sarcoma de Kaposi que parecem acometer mais o género masculino; os indivíduos de raça negra parecem ser, no geral, mais acometidos pelas manifestações orais; relativamente à idade, envelhecimento parece conferir maior predisposição, mas este facto pode não estar de todo relacionado com a idade e sim com os anos de progressão da infeção VIH; o consumo de tabaco, álcool e drogas confere maior suscetibilidade para o desenvolvimento de manifestações orais como seria espectável, com uma ressalva para o eritema gengival linear em que o tabaco parece ser um fator protetor ao seu desenvolvimento; uma boa higienização oral confere aos doentes menor risco de desenvolvimento de manifestações orais pelo que deve ser reforçado e/ou implementado esse hábito nos doentes. O uso de próteses dentárias confere risco acrescido ao desenvolvimento de candidíase nos doentes VIH<sup>+</sup> pelo que nestes a higienização oral torna-se ainda mais preponderante.

A terapia antirretroviral ao reduzir a carga viral de VIH para níveis indetetáveis mostra-se essencial para impedir o aparecimento das manifestações orais e desta forma é essencial: redobrar esforços para que os doentes sejam devidamente medicados o mais precoce possível e implementar medidas para incentivar a adesão à TAR.

As altas prevalências de manifestações orais associadas ao VIH apontam para a necessidade de valorização do exame da cavidade oral, tendo em conta o fácil acesso, baixo custo e grande importância clínica. Deve incentivar-se a realização do exame físico à cavidade oral, tanto em doentes VIH como na população em geral. Um achado clínico ao exame físico tem grande utilidade, não apenas para os doentes infetados com VIH e/ou com

suspeita de infecção, mas no geral. Para o caso particular dos doentes infetados ou de risco, o aparecimento de alterações sugestivas de patologia oportunista revela uma disrupção no sistema imunitário do doente, o que permite ao clínico prever, no caso do doente já diagnosticado com a infecção, uma possível progressão da doença e/ou, no caso de este se encontrar sob terapia antirretroviral, uma falha na terapia farmacológica ou não adesão à mesma.

Por outro lado, os resultados obtidos nesta revisão sistemática permitem inferir com alguma segurança que a presença de manifestações orais *de novo* são um indicador do estado virológico do doente infetado com VIH. Portanto, a presença destas lesões pode ser considerada um bom marcador clínico indireto do estado da replicação viral. Considerando que, a candidíase e a leucoplasia pilosa são as duas manifestações orais mais prevalente e o seu diagnóstico é fácil e não requer custos significativos, a destas lesões orais pode ser uma ferramenta útil para identificar infecção/progressão da infecção por HIV e ou falha da TAR, especialmente em regiões do mundo onde esses marcadores laboratoriais não estão amplamente acessíveis.

## **Agradecimentos**

Agradeço ao Professor Doutor José Pedro Figueiredo pela disponibilidade e amabilidade que lhe foram características durante todas as etapas que envolveram a realização desta dissertação.

## **Bibliografia**

1. Stramer SL, Dodd RY. Transfusion-Transmitted Diseases. In: Hematology: Basic Principles and Practice. Seventh Ed. Elsevier Inc.; 2018. p. 1803–20.
2. Marvin S. Reitz, Jr. RCG. Human Immunodeficiency Viruses. In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Eighth Ed. Elsevier Inc.; 2015. p. 2054–2065.e3.
3. Moir S, Chun T-W, Fauci AS. Pathogenic Mechanisms of HIV Disease. *Annu Rev Pathol.* 2011;6:223–48.
4. World Health Organization. WHO data and statistics [Internet]. WHO. World Health Organization; 2017 [cited 2017 Nov 4]. Available from: <http://www.who.int/hiv/data/en/>
5. Instituto Ricardo Jorge. Infecção VIH / SIDA : a situação em Portugal a 31 de dezembro de 2013 [Internet]. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP; 2017 [cited 2018 Jan 24]. 1-74 p. Available from: <http://hdl.handle.net/10400.18/4846>.
6. Centers for Disease Control. Gay and Bisexual Men/HIV by Group/HIV/AIDS/CDC [Internet]. CDC. 2015 [cited 2018 Jan 24]. Available from: <https://www.cdc.gov/hiv/group/msm/index.html>.
7. Branson BM, Owen SM, Wesolowski LG, Benett B, Werner BG, Wroblewski KE, et al. Laboratory testing for the diagnosis of HIV infection : updated recommendations - Guidelines and Recommendations [Internet]. Centers for disease control and prevention. Atlanta, GA; 2014 [cited 2017 Nov 20]. 4-7 p. Available from: <http://stacks.cdc.gov/view/cdc/23447>.
8. 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.* 1993;22:289–91.
9. Silva DC da, Lourenco AG, Ribeiro AERA, Machado AA, Komesu MC, Motta ACF.

- Oral health management of 97 patients living with HIV/AIDS in Ribeirao Preto, Sao Paulo, Brazil. *Braz Oral Res.* 2015;29:1–6.
10. Tamí-Maury I, Willig J, Vermund S, Jolly P, Aban I, Hill J, et al. Contemporary profile of oral manifestations of HIV/AIDS and associated risk factors in a southeastern US clinic. *J Public Health Dent.* 2011;71:257–64.
  11. Gasparin AB, Ferreira FV, Danesi CC, Mendoza-Sassi RA, Silveira J, Martinez AMB, et al. Prevalência e fatores associados às manifestações bucais em pacientes HIV positivos atendidos em cidade sul-brasileira. *Cad Saude Publica.* 2009;25:1307–15.
  12. Carpio E, López V, Fardales V, Benítez I. Oral manifestations of HIV infection in adult patients from the province of Sancti Spiritus, Cuba. *J Oral Pathol Med.* 2008;38:126–31.
  13. Ferreira S, Noce C, Junior AS, Goncalves L, Torres S, Meeks V, et al. Prevalence of oral manifestations of HIV infection in Rio De Janeiro, Brazil from 1988 to 2004. *AIDS Patient Care STDS.* 2007;21:724–31.
  14. Ramirez-Amador V, Ponce-De-Leon S, Sierra-Madero J, Soto-Ramirez L, Esquivel-Pedraza L, Anaya-Saavedra G. Synchronous kinetics of CD4+ lymphocytes and viral load before the onset of oral candidosis and hairy leukoplakia in a cohort of Mexican HIV-infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2005;21:981–90.
  15. Velegraki A, Paikos S, Economopoulou P, Stefaniotis T, Papanikolaou IS. HIV Disease / Oral Medicine Effect of PI-HAART on the prevalence of oral lesions in HIV-1 infected patients . A Greek study. *Oral Dis.* 2004;10:145–50.
  16. Eyeson JD, Tenant-Flowers M, Cooper DJ, Johnson NW, Warnakulasuriya KAAS. Oral manifestations of an HIV positive cohort in the era of highly active anti-retroviral therapy (HAART) in South London. *J oral Pathol Med.* 2002;31:169–74.
  17. Ramírez-Amador V, Esquivel-Pedraza L, Sierra-Madero J, Soto-Ramirez L, González-Ramírez I, Anaya-Saavedra G, et al. Oral clinical markers and viral load in a prospective

- cohort of Mexican HIV-infected patients [2]. Vol. 15, AIDS. 2001 [cited 2017 Nov 25]. p. 1910–1.
18. Tappuni AR, Fleming GJP. The effect of antiretroviral therapy on the prevalence of oral manifestations in HIV-infected patients: A UK study. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 2001;92:623–8.
  19. 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 Surgery, Oral Med Oral Pathol*. 2000;90:182–8.
  20. 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 Pathol Med*. 1999;28:173–177.
  21. Ceballos-salobreña A, Ph D, Gaitán-cepeda LA, Ceballos-garcia L, Valle DL, Sc M. 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;14:627–35.
  22. Bravo IM, Correnti M, Escalona L, Perrone M, Brito A, Tovar V, et al. Prevalencia de lesiones bucales en pacientes VIH+, relación con contaje de células CD4+ y carga viral en una población Venezolana. *Oral Med Pathol*. 2006;11:33–9.
  23. Campisi G, Pizzo G, Mancuso S, Margiotta V. Gender differences in human immunodeficiency virus-related oral lesions: an Italian study. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 2001;91:546–51.
  24. Chattopadhyay A, Caplan DJ, Slade GD, Shugars DC, Tien HC, Patton LL. Risk indicators for oral candidiasis and oral hairy leukoplakia in HIV-infected adults. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2005;33:35–44.
  25. Campisi G, Pizzo G, Milici ME, Mancuso S, Margiotta V. Candidal carriage in the oral

- cavity of human immunodeficiency virus-infected subjects. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 2002;93:281–6.
26. Ohmit SE, Sobel JD, Schuman P, Duerr A, Mayer K, Rompalo A, et al. Longitudinal study of mucosal *Candida* species colonization and candidiasis among human immunodeficiency virus HIV-seropositive and at-risk HIV-seronegative women. *J Infect Dis*. 2003;188:118–27.
  27. Lourenço AG, Ribeiro AERA, Nakao C, Motta ACF, Antonio LGL, Machado AA, et al. Oral *Candida* spp carriage and periodontal diseases in HIV-infected patients in Ribeirão Preto, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2017;59:e29.
  28. Menezes RDP, Borges AS, Araujo LB De, Pedrosa S. Related factors for colonization by *Candida* species in the oral cavity of hiv-infected individuals. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2015;57:413–9.
  29. Delgado ACD, de Jesus Pedro R, Aoki FH, Resende MR, Trabasso P, Colombo AL, et al. Clinical and microbiological assessment of patients with a long-term diagnosis of human immunodeficiency virus infection and *Candida* oral colonization. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15:364–71.
  30. Erköse G, Erturan Z. Oral *Candida* colonization of human immunodeficiency virus infected subjects in Turkey and its relation with viral load and CD4+ T-lymphocyte count. *Mycoses*. 2007;50:485–90.
  31. Costa CR, Cohen AJ, Fernandes OFL, Miranda KC, Passos XS, Souza LKH, et al. Asymptomatic oral carriage of *Candida* species in HIV-infected patients in the highly active antiretroviral therapy era. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2006;48:257–61.
  32. Baqui A, Meiller T, Jabra-Rizk M, Zhang M, Kelley J, Falkler W. Association of HIV viral load with oral diseases. *Oral Dis*. 1999;5:294–8.
  33. Gottfredsson M, Cox GM, Indridason OS, de Almeida GM, Heald AE, Perfect JR.

- Association of plasma levels of human immunodeficiency virus type 1 RNA and oropharyngeal *Candida* colonization. *J Infect Dis.* 1999;180:534–7.
34. Capoluongo E, Moretto D, Giglio A, Belardi M, Prignano G, Crescimbeni E, et al. Heterogeneity of oral isolates of *Candida albicans* in HIV-positive patients: Correlation between candidal carriage, karyotype and disease stage. *J Med Microbiol.* 2000;49:985–91.
  35. Samaranayake LP, Fidel PL, Naglik JR, Sweet SP, Teanpaisan R, Coogan MM, et al. Fungal infections associated with HIV infection. *Oral Dis.* 2002;8:151–60.
  36. Greenspan JS, Greenspan D. Oral complications of HIV infection. In: *Sande's HIV/AIDS Medicine: Medical Management of AIDS 2013: Second Edition.* 2nd ed. Elsevier Inc.; 2012. p. 195–206.
  37. MacPhail LA, Komaroff E, Alves MEAF, Navazesh M, Phelan JA, Redford M. Differences in risk factors among clinical types of oral candidiasis in the Women's Interagency HIV Study. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 2002;93:45–55.
  38. Greenspan D, Komaroff E, Redford M, Phelan JA, Navazesh M, Alves ME, et al. Oral mucosal lesions and HIV viral load in the Women's Interagency HIV Study (WIHS). *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2000;25:44–50.
  39. Patton LL. Oral lesions associated with human immunodeficiency virus disease. *Dent Clin North Am.* 2013;57:673–98.
  40. Petruzzi MNMR, Cherubini K, Salum FG, Figueiredo MAZ De. Risk factors of HIV-related oral lesions in adults. *Rev Saude Publica.* 2013;47:52–9.
  41. Owotade FJ, Shiboski CH, Poole L, Ramstead CA, Malvin K, Hecht FM, et al. Prevalence of oral disease among adults with primary HIV infection. *Oral Dis.* 2008;14:497–9.

42. Mercante DE, Leigh DJE, Lilly EA, McNulty K, Fidel PL. Assessment of the Association Between HIV Viral Load and CD4 Cell Count on the Occurrence of Oropharyngeal Candidiasis in HIV-Infected Patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;42:578–83.
43. Kroidl A, Schaeben A, Oette M, Wettstein M, Herfordt A, Häussinger D. Prevalence of oral lesions and periodontal diseases in HIV-infected patients on antiretroviral therapy. *Eur J Med Res*. 2005;10:448–53.
44. Campo J, Del Romero J, Castilla J, García S, Rodríguez C, Bascones A. Oral candidiasis as a clinical marker related to viral load, CD4 lymphocyte count and CD4 lymphocyte percentage in HIV-infected patients. *J oral Pathol Med*. 2002;31:5–10.
45. Kahn JA, Rudy BJ, Xu J, Kapogiannis B, Secord E, Gillison M. Prevalence and risk factors for oral DNA tumor viruses in HIV-infected youth. *J Med Virol*. 2016 [cited 2017 Dec 25];88:1944–52.
46. Miller CS, Berger JR, Mootoor Y, Avdiushko SA, Zhu H, Kryscio RJ. High prevalence of multiple human herpesviruses in saliva from human immunodeficiency virus-infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Clin Microbiol*. 2006;44:2409–15.
47. Ammatuna P, Campisi G, Giovannelli L, Giambelluca D, Alaimo C, Mancuso S, et al. Presence of Epstein-Barr virus, cytomegalovirus and human papillomavirus in normal oral mucosa of HIV-infected and renal transplant patients. *Oral Dis*. 2001;7:34–40.
48. Moura MDG, Grossmann S de MC, Fonseca LM da S, Senna MIB, Mesquita RA. Risk factors for oral hairy leukoplakia in HIV-infected adults of Brazil. *J Oral Pathol Med*. 2006;35:321–6.
49. Silverberg MJ, Chao C, Leyden WA, Xu L, Horberg MA, Klein D, et al. HIV infection, immunodeficiency, viral replication, and the risk of cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20:2551–9.

50. Phipps W, Saracino M, Selke S, Huang ML, Jaoko W, Mandaliya K, et al. Oral HHV-8 replication among women in Mombasa, Kenya. *J Med Virol*. 2014;86:1759–65.
51. Johnston C, Orem J, Okuku F, Kalinaki M, Saracino M, Katongole-Mbidde E, et al. Impact of HIV infection and Kaposi Sarcoma on human herpesvirus-8 mucosal replication and dissemination in Uganda. *PLoS One*. 2009;4:e4222.
52. Lester R, Li C, Phillips P, Shenkier TN, Gascoyne RD, Galbraith PF, et al. Improved outcome of human immunodeficiency virus-associated plasmablastic lymphoma of the oral cavity in the era of highly active antiretroviral therapy: a report of two cases. *Leuk Lymphoma*. 2004;45:1881–5.
53. Dubrow R, Qin L, Lin H, Hernández-Ramírez RU, Neugebauer RS, Leyden W, et al. Association of CD4+ T-cell Count, HIV-1 RNA Viral Load, and Antiretroviral Therapy With Kaposi Sarcoma Risk Among HIV-infected Persons in the United States and Canada. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017;75:382–90.

## **Anexos**

### **Anexo 1: Critical Appraisal Skills Programme**

#### **(A) Are the results of the study valid?**

- 1) *Did the study address a clearly focused issue?*
- 2) *Was the cohort recruited in an acceptable way?*
- 3) *Was the exposure accurately measured to minimise bias?*
- 4) *Was the outcome accurately measured to minimise bias?*
- 5) (a) *Have the authors identified all important confounding factors?*  
(b) *Have they taken account of the confounding factors in the design and/or analysis?*
- 6) (a) *Was the follow up of subjects complete enough?*  
(b) *Was the follow up of subjects long enough?*

#### **(B) What are the results?**

- 7) *What are the results of this study?*
- 8) *How precise are the results?*
- 9) *Do you believe the results?*

#### **(C) Will the results help locally?**

- 10) *Can the results be applied to the local population?*
- 11) *Do the results of this study fit with other available evidence?*
- 12) *What are the implications of this study for practice?*

**Anexos: Tabela 1:** Manifestações orais associadas ao VIH e relação com a carga viral de VIH em doentes infetados com VIH.

Autor	Ano	País	Tipo de estudo	População			Total % de lesões orais	Manifestações orais vs. carga viral	valor-p
				Nº	I (anos)	M/F			
Silva <i>et al.</i>	2015	Brasil	OA	97	9-61	67/30	20,6	0,03 <sup>b</sup>	
Tamí-Maury <i>et al.</i>	2011	EUA	OA	744	39*	560/184	35,8	<0,01 <sup>b</sup>	
Gasparin <i>et al.</i>	2009	Brasil	OA	300	39,4*	153/147	39	0,001 <sup>b</sup>	
Carpio <i>et al.</i>	2009	Cuba	OA	154	16-64	121/33	40,9	0,09 <sup>b</sup>	
Ferreira <i>et al.</i>	2007	Brasil	OA	1230	≥13	920/310	45,0	0,011 <sup>b</sup>	
Ramirez-Amador <i>et al.</i>	2005	México	OA	99	≥18	76/23	31,3	0,651 <sup>b</sup>	
Velegraki <i>et al.</i>	2004	Grécia	OA	95	36,6*	85/10	46,0	>20.000 <sup>d</sup> <0,001 <sup>c</sup>	
Eyeson <i>et al.</i>	2002	Inglaterra	OA	202	21-68	155/48		0,002 <sup>b</sup>	
Ramirez-Amador <i>et al.</i>	2001	México	OA	94	20-57	72/22	32,0	0,001 <sup>b</sup> 0,025 <sup>b</sup>	
Tappuni <i>et al.</i>	2001	Inglaterra	OA	284	16-66	229/55	40,1	>3.000 <sup>d</sup> <0,001 <sup>b</sup>	
Ceballos-Salobreña <i>et al.</i>	2000	Espanha	OA	153	23-66	110/44		<0,05 <sup>b</sup>	
Patton <i>et al.</i>	2000	EUA	OA	606	18-69	455/151	41,7	0,035 <sup>b</sup>	
Margiotta <i>et al.</i>	1999	Itália	OA	104	19-60	67/37	38,4	0,0001 <sup>a</sup>	

%, percentagem; <sup>a</sup>, significância estatística se  $p \leq 0,05$ ; <sup>b</sup>, significância estatística se  $p < 0,05$ ; <sup>c</sup>, significância estatística se  $p < 0,001$ ; <sup>d</sup>, cópias de ARN/mL; \*, idade média; OA, observacional analítico; I, idade; M, masculino; F, feminino.

**Anexos: Tabela 2:** Fatores de risco não-VIH para manifestações associadas ao VIH doentes infetados com VIH.

Autor	Ano	País	Tipo de estudo	Fatores de risco não-VIH para manifestações orais associada ao VIH								
				Idade	Género	Raça	Modo contágio	Tabaco	Álcool	TAR	Drogas	Higiene oral
				valor-p								
Tamí-Maury <i>et al.</i>	2011	EUA	OA	0,26 <sup>b</sup>	0,70 <sup>b</sup>	0,17 <sup>b</sup>	0,82 <sup>b</sup>	0,86 <sup>b</sup>	0,14 <sup>b</sup>	0,19 <sup>b</sup>	0,94 <sup>b</sup>	
Gasparin <i>et al.</i>	2009	Brasil	OA	0,3 <sup>b</sup>	0,03 <sup>b</sup>	0,9 <sup>b</sup>	0,3 <sup>b</sup>	0,001 <sup>b</sup>	0,07 <sup>b</sup>	0,06 <sup>b</sup>		0,8 <sup>b</sup>
Carpio <i>et al.</i>	2009	Cuba	OA		0,07 <sup>b</sup>			0,01 <sup>b</sup>				0,64 <sup>b</sup>
Ferreira <i>et al.</i>	2007	Brasil	OA		<0,001 <sup>b</sup>					<0,001 <sup>b</sup>		
Ramirez-Amador <i>et al.</i>	2005	México	OA	0,487 <sup>b</sup>	0,682 <sup>b</sup>		0,228 <sup>b</sup>	0,825 <sup>b</sup>		0,993 <sup>b</sup>		
Chattopadhyay <i>et al.</i>	2005	EUA	OA	0,4928 <sup>a</sup>	0,4928 <sup>a</sup>	0,1866 <sup>a</sup>		0,0443 <sup>a</sup>		0,0224 <sup>a</sup>		
Tappuni <i>et al.</i>	2001	Inglaterra	OA							0,014 <sup>b</sup>		
Campisi <i>et al.</i>	2001	Itália	OA	>0,2 <sup>a</sup>	0,05 <sup>a</sup>		>0,2 <sup>a</sup>			>0,2 <sup>a</sup>		
Margiotta <i>et al.</i>	1999	Itália	OA	>0,05 <sup>a</sup>	>0,05 <sup>a</sup>		>0,05 <sup>a</sup>			0,49 <sup>a</sup>		

<sup>a</sup>, significância estatística se  $p \leq 0,05$ ; <sup>b</sup>, significância estatística se  $p < 0,05$ ; OA, observacional analítico; TAR, terapia antirretroviral.



**Anexos: Tabela 4:** Prevalência (%) das várias espécies de *Candida species* em doentes infetados com VIH/ não infetados.

Autor	Ano	País	Tipo de estudo	População						Espécie de <i>Candida species</i> %																							
				N°		I (anos)		M/F		Albicans		Não-albicans																					
				VIH +	VIH -	VIH +	VIH -	VIH +	VIH -	VIH +	VIH -	Glabra		Tropicalis		Krusei		Dubliniensis		Kefyr		Parapitosilis		Iusitanae		Guilliermondii		Norvegensis		Calliculosa		Lipolytica	
Lourenço <i>et al.</i>	2017	Brasil	OA	48	25					46,8	20,5	2,7	0	4,1	0	2,7	0	1,4	0			2,7	6,8										
Menezes <i>et al.</i>	2015	Brasil	OA	147		17-73		84/63		67,6		4,5		7,2		3,6		2,7		1,8				0,9									
Delgado <i>et al.</i>	2009	Brasil	OA	331		>18		127/204		85,1		4,3		2,5		1,2		1,2		0,6		0,6		0,6		1,9		0,6		0,6			
Erko & Erturan	2007	Turquia	OA	64		20-66		46/18		83,0		22,6		1,8		5,6		11,3		7,5				1,8									
Costa <i>et al.</i>	2006	Brasil	OA	99				54/45		31,3				13,1		1				1		12,1		1		3							
Campisi <i>et al.</i>	2002	Itália	OA	42	41			33/9	22/19	92,3		15,3		7,7		3,8																	
Gottfredsson <i>et al.</i>	1998	EUA	OA	83				48/35		94,8												8,6											

%, percentagem; OA, observacional analítico; I, idade; M, masculino; F, feminino; VIH+, doentes infetados com VIH; VIH-, indivíduos não infetados com VIH.

**Anexos: Tabela 5:** Prevalência (%) de candidíase oral em doentes infetados com VIH/ não infetados e respetiva relação com infeção por VIH/ carga viral de VIH.

Autor	Ano	País	Tipo de estudo	População						Tipo de candidíase %				Candidíase oral vs VIH		Candidíase vs carga vira		
				Nº		I (anos)		M/F		% de diagnosticados	PS		ER		PS	ER	PS	ER
				VIH+	VIH-	VIH+	VIH-	VIH+	VIH-		VIH+	VIH-	VIH+	VIH-				
valor-p																		
Silva <i>et al.</i>	2015	Brasil	OA	97		9-61		67/30		9,3	44,1		54,8					
Petruzzi <i>et al.</i>	2013	Brasil	OA	534				276/258		41						51-5.000 <sup>d</sup>	0,124 <sup>e</sup>	
																5.001-20.000 <sup>d</sup>	0,089 <sup>e</sup>	
																> 20.000 <sup>d</sup>	0,290 <sup>e</sup>	
Gasparin <i>et al.</i>	2009	Brasil	OA	300		39,4*		153/147		59,1								
Carpio <i>et al.</i>	2009	Cuba	OA	154		16-64		121/33		11	59,1							
Owotade <i>et al.</i>	2008	EUA	OA	92	23	20-39		88/4	19/4	19	63,6	0	36,4	0	>0,05 <sup>b</sup>		0,02 <sup>b</sup>	
Ferreira <i>et al.</i>	2007	Brasil	OA	1230		≥13		920/310		33,7	57,9		42,1				0,021 <sup>b</sup>	
Mercante <i>et al.</i>	2006	EUA	OA	161				126/35		35,4							0,001	
Bravo <i>et al.</i>	2005	Venezuela	OA	75		20-55		61/14		52,0								
Ramirez-Amador <i>et al.</i>	2005	México	OA	99		≥18		76/23		18,2	50,0		72,2				0,024 <sup>b</sup>	
Chattopadhyay <i>et al.</i>	2005	EUA	OA	283						18,0								
Kroidl <i>et al.</i>	2005	Alemanha	OA	139		25-70		119/20		7,2								
Velegraki <i>et al.</i>	2004	Grécia	OA	95				85/10			64,1		35,9					
																50-1000 <sup>d</sup>	0,034 <sup>b</sup>	
																1001-10.000 <sup>d</sup>	0,003 <sup>b</sup>	
Ohmit <i>et al.</i>	2003	EUA	OA	868	437	16-55	22/23	0/868	0/437					0,001 <sup>b</sup>		10.001-30.000 <sup>d</sup>	0,002 <sup>b</sup>	
																>30.000 <sup>d</sup>	<0,001 <sup>b</sup>	
Campo <i>et al.</i>	2002	Espanha	OA	156		23-64		113 /43		37,8	67,7		47,5				0,004 <sup>b</sup>	
MacPhail <i>et al.</i>	2002	EUA	OA	577	152			0/729		20,9	43,1	12,4	40,7	6,2	0,009 <sup>b</sup>	0,002 <sup>b</sup>	0,001 <sup>b</sup>	0,016 <sup>b</sup>
Eyson <i>et al.</i>	2002	Inglaterra	OA	202		21-68		155/48		14,9	50,0		50,0					

Campisi <i>et al.</i>	2001	Itália	OA	136	35,2*	90/46		25,0	43,8	F		0,0003 <sup>a</sup>							
										M		0,063 <sup>a</sup>							
Tappuni <i>et al.</i>	2001	Inglaterra	OA	284	16-66	229/55		25,0	40,8	71,8									
Ceballos-Salobreña <i>et al.</i>	2000	Espanha	OA	153	23-66	110/44		34,4			<0,05 <sup>b</sup>								
Patton <i>et al.</i>	2000	EUA	OA	606	18-69	455/151		17,7	67,8	33,3	>20.000 <sup>d</sup>		0,035 <sup>b</sup>						
											0,048 <sup>b</sup>		0,009 <sup>b</sup>						
Greenspan <i>et al.</i>	2000	EUA	OA	581	152	17-61	18-57	0/581	0/152	13,7	3,3	44,5	60,6	47,7	21,2	0,043 <sup>b</sup>	0,005 <sup>b</sup>	0,052 <sup>b</sup>	0,093 <sup>b</sup>
																0,001 <sup>b</sup>		0,001 <sup>b</sup>	
Margiotta <i>et al.</i>	1999	Itália	OA	104	19-60	67/37		9,6	60,4	39,6									

%, percentagem; <sup>a</sup>, significância estatística se  $p \leq 0,05$ ; <sup>b</sup>, significância estatística se  $p < 0,05$ ; <sup>d</sup>, cópias de ARN/mL; \*, idade média; OA, observacional analítico; I, idade; M, masculino; F, feminino; PS, pseudomembranosa; ER, eritematosa; VIH<sup>+</sup>, doentes infetados com VIH; VIH<sup>-</sup>, indivíduos não infetados com VIH.

**Anexos: Tabela 6:** Fatores de risco não-VIH de candidíase oral em doentes infetados com VIH.

Fatores de risco não-VIH de candidíase oral em doentes infetados com VIH																												
Autor	Ano	País	Tipo de estudo	valor-p																								
				Idade		Género		Raça		Tabaco		Álcool		TAR		Drogas				Modo contágio		Xerostomia		Dentaduras		Caries		
				PS	ER	PS	ER	PS	ER	PS	ER	PS	ER	PS	ER	PS	ER	PS	ER	PS	ER	PS	ER	PS	ER	PS	ER	
Petruzzi <i>et al.</i>	2013	Brasil	OA			0,031 <sup>a</sup>																						
Ferreira <i>et al.</i>	2007	Brasil	OA						0,006 <sup>b</sup>																			
Mercante <i>et al.</i>	2006	EUA	OA	0,066 <sup>b</sup>																								
Ramirez-Amador <i>et al.</i>	2005	México	OA	0,710 <sup>b</sup>		0,998 <sup>b</sup>				0,34 <sup>b</sup>					0,21 <sup>b</sup>													
Chatopadhyay <i>et al.</i>	2005	EUA	OA	0,0086 <sup>a</sup>		0,0310 <sup>a</sup>		0,1870 <sup>a</sup>		0,0159 <sup>a</sup>					0,4958 <sup>a</sup>			0,504 <sup>a</sup>										
Ohmit <i>et al.</i>	2003	EUA	OA	0,12 <sup>b</sup>				0,79 <sup>b</sup> 0,010 <sup>b</sup>		<0,001 <sup>b</sup>					0,11 <sup>b</sup>													
Campo <i>et al.</i>	2002	Espanha	OA	0,001 <sup>b</sup>		0,923 <sup>b</sup>				0,002 <sup>b</sup>											0,010 <sup>b</sup>							
MacPhail <i>et al.</i>	2002	EUA	OA						0,026 <sup>b</sup>	0,001 <sup>b</sup>	0,225 <sup>b</sup>	0,091 <sup>b</sup>	0,826 <sup>b</sup>	0,154 <sup>b</sup>	0,001 <sup>b</sup>	0,001 <sup>b</sup>	0,055 <sup>b</sup>	0,027 <sup>b</sup>					0,001 <sup>b</sup>	0,001 <sup>b</sup>	0,033 <sup>b</sup>	0,001 <sup>b</sup>	0,683 <sup>b</sup>	0,12 <sup>b</sup>
Eyson <i>et al.</i>	2002	Inglaterra	OA	0,994 <sup>b</sup>		0,288 <sup>b</sup>		0,066 <sup>b</sup>		0,708 <sup>b</sup>											0,345 <sup>b</sup>							
Campisi <i>et al.</i>	2001	Itália	OA			0,004 <sup>a</sup>																						
Ceballos-Salobreña <i>et al.</i>	2000	Espanha	OA																									
Greenspan <i>et al.</i>	2000	EUA	OA						> 0,05 <sup>b</sup>	0,001 <sup>b</sup>	> 0,05 <sup>b</sup>	> 0,05 <sup>b</sup>	> 0,05 <sup>b</sup>	> 0,05 <sup>b</sup>	> 0,05 <sup>b</sup>	> 0,05 <sup>b</sup>	> 0,05 <sup>b</sup>	> 0,05 <sup>b</sup>										
									0,008 <sup>b</sup>		>0,05 <sup>b</sup>		>0,05 <sup>b</sup>		0,008 <sup>b</sup>													

<sup>a</sup>, significância estatística se p≤0,05; <sup>b</sup>, significância estatística se p<0,05; OA, observacional analítico; PS, pseudomembranosa; ER, eritematosa; TAR, terapia antirretroviral.





Patton <i>et al.</i>	2000	EUA	OA	606		18-69		455/1 51		17,2			>20.000 <sup>d</sup> 0,176 <sup>b</sup>				
Greenspan <i>et al.</i>	2000	EUA	OA	581	152	17-61	18-57	0/581	0/152	6,1	1,32	0,018	>50.000 <sup>d</sup> 0,001 <sup>b</sup>	>0,05 <sup>b</sup>	>0,05 <sup>b</sup>	>0,05 <sup>b</sup>	>0,05 <sup>b</sup>
Margiotta <i>et al.</i>	1999	Itália	OA	104		19-60		67/37		9,6							

%, percentagem; <sup>a</sup>, significância estatística se p<0,05; <sup>b</sup>, significância estatística se p<0,05; <sup>d</sup>, cópias de ARN/mL; \*, idade média; OA, observacional analítico; I, idade; M, masculino; F, feminino; LP, leucoplasia pilosa; CV, carga viral; TAR, terapia antirretroviral; VIH<sup>+</sup>, doentes infetados com VIH; VIH<sup>-</sup>, indivíduos não infetados com VIH.



**Anexos: Tabela 10: Infecção por HVH-8**

Autor	Ano	País	Tipo de estudo	População								% de população infetada por HVH-8				HVH-8 e sarcoma de Kaposi		Fatores de Risco para colonização vírus EB							
				N°		I (anos)		M/F				Inf.	CV	Inf.	CV	Idade		Gênero		Tabaco		Álcool			
				VIIH+	VIIH-	VIIH+	VIIH-	VIIH+	VIIH-	VIIH+	VIIH-	Inf.	CV	Inf.	CV	Inf.	CV	Inf.	CV	Inf.	CV	Inf.	CV		
Kahn <i>et al.</i>	2016	EUA	OA	272		14-24		213/59		11,8							0,026	0,107		0,029	0,052				
Phipps <i>et al.</i>	2014	Kenia	OA	21	19	31-48	26-55	0/21	0/19	27	18	0,3	0,9			0,24	0,5		0,28	0,68	0,36				
Johnston <i>et al.</i>	2009	Uganda	OA	41	37	10-50	18-60	25/12	21/16	46,3	35,1	0,98	0,03	0,62	0,02	0,002	0,001	0,61	0,96	0,23	< 0,001	0,02	0,31		
Miller <i>et al.</i>	2006	EUA	OA	58	58	21-61	18-75			33/58	14/58	0,42	>0,05												

%, percentagem; <sup>a</sup>, significância estatística se p≤0,05; OA, observacional analítico; I, idade; M, masculino; F, feminino; Inf., infecção por HVH-8; CV, carga viral de HVH-8; VIIH<sup>+</sup>, doentes infetados com VIIH; VIIH<sup>-</sup>, indivíduos não infetados com VIIH.



## Anexos: Tabela 12: Linfoma não-Hodgkin

Autor	Ano	País	Tipo de estudo	População						% LNH		LNH vs. VIH	LNH vs. CV de VIH	Fatores de Risco para LNH							
				Nº		I (anos)		M/F		VIH+	VIH-			Idade	Gênero	Raça	Modo transmissão	Tabaco	Álcool	Drogas	TAR
				VIH+	VIH-	VIH+	VIH-	VIH+	VIH-												
				valor-p																	
Silverberg <i>et al.</i>	2011	EUA	OA	20.775	215.158	40,6*	40,1*	18.801/ 1.974	194.503/ 20.655	1,2	0,1	<0,001 <sup>a</sup>	<0,001 <sup>a</sup>								

%, percentagem; <sup>a</sup>, significância estatística se  $p \leq 0,05$ ; \*, idade média; OA, observacional analítico; I, idade; M, masculino; F, feminino; CV, carga viral; LNH, linfoma não-Hodgkin; TAR, terapia antirretroviral; VIH<sup>+</sup>, doentes infetados com VIH; VIH<sup>-</sup>, indivíduos não infetados com VIH.

## Índice de tabelas

<b>Tabela 1:</b> Equações de pesquisa utilizados na PubMed/MEDLINE.....	16
<b>Tabela 2:</b> Critérios de inclusão e exclusão.....	18
<b>Tabela 3:</b> Artigos excluídos por não se enquadrarem nos critérios de inclusão.....	20
<b>Tabela 4:</b> <i>Critical Appraisal Skills Programme (CASP)</i> .....	22
<b>Tabela 5:</b> Prevalência (%) de manifestações orais associada ao VIH em doentes infetados..	27
<b>Tabela 6:</b> Manifestações orais associadas ao VIH e relação com a carga viral de VIH.....	29
<b>Tabela 7:</b> Fatores de risco não-VIH para o desenvolvimento de manifestações orais associadas ao VIH em doentes infetados com VIH.....	31
<b>Tabela 8:</b> Fatores de risco não-VIH para o desenvolvimento de manifestações orais associadas ao VIH em doentes infetados com VIH. ( <i>continuação</i> ).....	33
<b>Tabela 9:</b> Prevalência (%) de colonização por <i>Candida species</i> em doentes infetados com VIH.....	34
<b>Tabela 10:</b> Prevalência (%) de espécies <i>Candida species</i> .....	35
<b>Tabela 11:</b> Colonização por <i>Candida species</i> /carga fúngica e relação com a carga viral de VIH.....	36
<b>Tabela 12:</b> Percentagem (%) de candidíase nos doentes infetados com VIH.....	38
<b>Tabela 13:</b> Prevalência (%) de formas de apresentação da candidíase oral.....	39
<b>Tabela 14:</b> Candidíase oral e relação com a carga viral de VIH.....	40
<b>Tabela 15:</b> Candidíase oral e fatores de risco não-VIH.....	42
<b>Tabela 16:</b> Candidíase oral e fatores de risco não-VIH. ( <i>continuação</i> ).....	44
<b>Tabela 17:</b> Prevalência (%) de infeção por vírus Epstein-Barr (EB).....	45
<b>Tabela 18:</b> Relação entre a carga viral de VIH e a infeção por vírus Epstein-Barr.....	47
<b>Tabela 19:</b> Infeção por vírus Epstein-Barr e fatores de risco não-VIH.....	47
<b>Tabela 20:</b> Infeção por vírus Epstein-Barr e fatores de risco não-VIH. ( <i>continuação</i> ).....	48

<b>Tabela 21:</b> Percentagem (%) de leucoplasia pilosa nos doentes infetados com VIH.....	49
<b>Tabela 22:</b> Relação entre a carga viral e o desenvolvimento de leucoplasia pilosa. ....	50
<b>Tabela 23:</b> Leucoplasia pilosa e fatores de risco não-VIH.....	51
<b>Tabela 24:</b> Leucoplasia pilosa e fatores de risco não-VIH. ( <i>continuação</i> ).....	52
<b>Tabela 25:</b> Percentagem (%) de doença periodontal nos doentes infetados com VIH.....	53
<b>Tabela 26:</b> Relação entre a carga viral e o desenvolvimento de doença periodontal. ....	54
<b>Tabela 27:</b> Doença periodontal e fatores de risco não-VIH.....	55
<b>Tabela 28:</b> Prevalência (%) de infeção por HVH-8.....	56
<b>Tabela 29:</b> Relação entre a carga viral de VIH e a infeção por HVH-8. ....	57
<b>Tabela 30:</b> Infeção por HVH-8 e fatores de risco não-VIH.....	58
<b>Tabela 31:</b> Infeção por HVH-8 e desenvolvimento de sarcoma de Kaposi.....	59
<b>Tabela 32:</b> Percentagem (%) de sarcoma de Kaposi nos doentes infetados com VIH.....	59
<b>Tabela 33:</b> Relação entre a carga viral de VIH e o sarcoma de Kaposi.....	61
<b>Tabela 34:</b> Prevalência (%) de linfoma não-Hodgkin entre os doentes infetados com VIH..	62
<b>Tabela 35:</b> Relação entre a carga viral de VIH e o linfoma não-Hodgkin.....	62
<b>Anexos: Tabela 1:</b> Manifestações orais associadas ao VIH e relação com a carga viral de VIH em doentes infetados com VIH.....	75
<b>Anexos: Tabela 2:</b> Fatores de risco não-VIH para manifestações associadas ao VIH doentes infetados com VIH.....	75
<b>Anexos: Tabela 3:</b> Prevalência (%) de colonização por <i>candida species</i> /carga fúngica em doentes infetados com VIH/ não infetados com VIH.....	77
<b>Anexos: Tabela 4:</b> Prevalência (%) das várias espécies de <i>Candida species</i> em doentes infetados com VIH/ não infetados. ....	78
<b>Anexos: Tabela 5:</b> Prevalência (%) de candidíase oral em doentes infetados com VIH/ não infetados e respetiva relação com infeção por VIH/ carga viral de VIH.....	79

<b>Anexos: Tabela 6:</b> Fatores de risco não-VIH de candidíase oral em doentes infetados com VIH.....	81
<b>Anexos: Tabela 7:</b> Prevalência (%) de infeção por VEB em doentes infetados com VIH e respetiva associação com a carga viral de VIH e outros fatores não-VIH.....	82
<b>Anexos: Tabela 8:</b> Leucoplasia pilosa.....	83
<b>Anexos: Tabela 9:</b> Doença periodontal .....	85
<b>Anexos: Tabela 10:</b> Infeção por HVH-8 .....	86
<b>Anexos: Tabela 11:</b> Sarcoma de Kaposi.....	87
<b>Anexos: Tabela 12:</b> Linfoma não-Hodgkin.....	88