

JULIANA DIOGO DE ALMEIDA SAMPAIO

**AVALIAÇÃO DE ALTERAÇÕES OROFACIAIS EM ADOLESCENTES
INFECTADOS PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA POR
TRANSMISSÃO VERTICAL EM USO DE TERAPIA
ANTIRRETROVIRAL**

**Faculdade de Odontologia
Universidade Federal de Minas Gerais
Belo Horizonte
2018**

Juliana Diogo de Almeida Sampaio

**AVALIAÇÃO DE ALTERAÇÕES OROFACIAIS EM ADOLESCENTES
INFECTADOS PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA POR
TRANSMISSÃO VERTICAL EM USO DE TERAPIA
ANTIRRETROVIRAL**

Dissertação apresentada ao Colegiado de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Odontologia – área de concentração em Estomatologia

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Alves de Mesquita

Co-orientador: Prof. Dr. Lucas Guimarães Abreu

Belo Horizonte
2018

Ficha Catalográfica

S192a Sampaio, Juliana Diogo de Almeida .
2018 Avaliação de alterações orofaciais em adolescentes
T infectados pelo vírus da imunodeficiência humana por
transmissão vertical em uso de terapia antirretroviral /
Juliana Diogo de Almeida Sampaio. -- 2018.

80 f. : il.

Orientador: Ricardo Alves de Mesquita.
Coorientador: Lucas Guimarães Abreu.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal de Minas
Gerais, Faculdade de Odontologia.

1. HIV. 2. Adolescente. 3. Diagnóstico bucal. 4. Terapia
antirretroviral de alta atividade. 5. Transmissão vertical
de doença infecciosa. I. Mesquita, Ricardo Alves de. II.
Abreu, Lucas Guimarães. III. Universidade Federal de Minas
Gerais. Faculdade de Odontologia. IV. Título.

BLACK - D047



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA



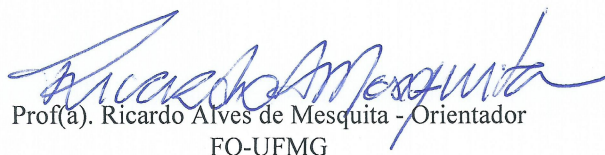
FOLHA DE APROVAÇÃO

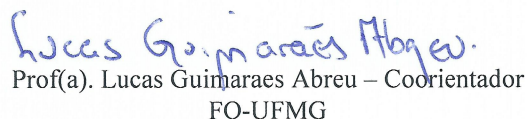
Avaliação de alterações orofaciais em adolescentes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana por transmissão vertical em uso de terapia antirretroviral altamente ativa

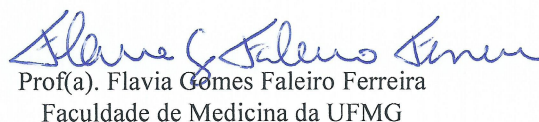
JULIANA DIOGO DE ALMEIDA SAMPAIO

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Odontologia, como requisito para obtenção do grau de Mestre, área de concentração Estomatologia.

Aprovada em 13 de julho de 2018, pela banca constituída pelos membros:


Prof(a). Ricardo Alves de Mesquita - Orientador
FO-UFMG


Prof(a). Lucas Guimarães Abreu – Coorientador
FO-UFMG


Prof(a). Flavia Gomes Faleiro Ferreira
Faculdade de Medicina da UFMG


Prof(a). Patricia Carlos Caldeira
UFMG

Belo Horizonte, 13 de julho de 2018.



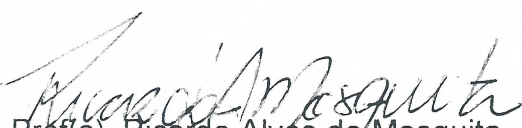
ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DA ALUNA JULIANA DIOGO DE ALMEIDA SAMPAIO

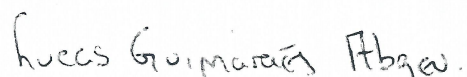
Aos 13 dias de julho de 2018, às 08:00 horas, na sala 3403 da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais, reuniu-se a Comissão Examinadora composta pelos professores Ricardo Alves de Mesquita (Orientador) – FO/UFGM, Lucas Guimaraes Abreu (Coorientador) – FO/UFGM, Flavia Gomes Faleiro Ferreira - Faculdade de Medicina/UFGM e Patricia Carlos Caldeira – UFGM, para julgamento da dissertação de Mestrado, área de concentração em Estomatologia, intitulada: **Avaliação de alterações orofaciais em adolescentes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana por transmissão vertical em uso de terapia antirretroviral altamente ativa.** O Presidente da Banca, abriu os trabalhos e apresentou a Comissão Examinadora. Após a exposição oral do trabalho pela aluna e arguição pelos membros da banca, a Comissão Examinadora considerou a dissertação:

Aprovada

Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrou-se a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos demais membros da Comissão. Belo Horizonte, 13 de julho de 2018.


Prof(a). Ricardo Alves de Mesquita


Prof(a). Lucas Guimaraes Abreu


Prof(a). Flavia Gomes Faleiro Ferreira


Prof(a). Patricia Carlos Caldeira

Dedico este trabalho ao Luís, meu esposo querido, que me incentivou e encorajou a iniciar este desafio e que tanto apoia meu crescimento pessoal e minha caminhada pela Odontologia.

AGRADECIMENTO

Ao meu Orientador, Professor Ricardo Alves de Mesquita, pela confiança depositada em mim, por compreender minha acelerada rotina de trabalho e estudo, pelo cuidado com seus orientandos e pelos valiosos ensinamentos em Estomatologia nestes muitos anos de amizade e convivência na Faculdade de Odontologia da UFMG, desde a graduação até a conclusão do mestrado.

Ao meu Co-Orientador, Prof. Lucas Guimarães Abreu, amigo e colega da Especialização em Ortodontia na UFMG, pela atenção, pelo apoio, pelas aulas particulares (de estatística, revisões sistemáticas, metodologia...) e por direcionar com clareza e objetividade os caminhos da minha pesquisa.

Aos Professores do Departamento de Clínica, Patologia e Cirurgia Odontológicas da Faculdade de Odontologia da UFMG, Maria Cássia Ferreira da Aguiar, Patrícia Carlos Caldeira, Evandro Neves Abdo e Leandro Napier de Souza, pela dedicação e competência na orientação de meu estágio docente na Clínica de Estomatologia.

Aos Professores do Departamento de Odontologia Restauradora da Faculdade de Odontologia da UFMG, Alexandre Fortes Drummond e Henrique Pretti, por contribuírem imensamente com minha formação na Odontologia e na Ortodontia e pelo apoio na condução do projeto de pesquisa.

Aos colegas de pós-graduação e alunos de graduação com quem tive oportunidade de conviver nestes dois anos, em especial aos amigos da Estomatologia Mariana Saturnino, Aécio Abner, Camila Kato e à aluna de iniciação científica Amanda Aires, pela colaboração e amizade, trilhando comigo esse caminho de pesquisa, clínica e aprendizado.

À equipe do ambulatório CTR DIP Orestes Diniz (gostaria de citar todos os nomes, mas não o farei pois poderia esquecer-me de alguém!), meu local de pesquisa e trabalho diários, pelo incentivo, colaboração e contribuições valiosas no desenvolvimento deste trabalho.

À Gerência de Ensino e Pesquisa do Hospital das Clínicas da UFMG (GEP – HC/UFMG), à Gerência Distrital de Gestão do Trabalho da Regional Centro Sul (GERGETR-CS) da Secretaria Municipal de Saúde da Prefeitura Municipal de Belo

Horizonte – MG e à Gerência do CTR DIP Orestes Diniz, por permitir a viabilização deste trabalho.

Aos meus familiares, amigos, pacientes e à minha querida equipe do consultório, pelo apoio, por torcerem por mim e por compreenderem minhas ausências e compromissos acadêmicos.

Ao meu esposo, amigo e companheiro de vida Luís, por seu amor e carinho e por participar e compartilhar diária e intensamente das alegrias e desafios desta nossa caminhada acadêmica – a minha, no mestrado, e a dele, no doutorado.

Aos meus pais, Luiz e Maria Helena, pela dedicação constante, por seus ensinamentos, pelas muitas orações, pelo incentivo e apoio incondicional sempre.

A Deus, pela proteção e iluminação, por ter permitido mais esta conquista.

"Um cientista que também é um ser humano não deve descansar enquanto o conhecimento que pode reduzir o sofrimento repousa em uma estante."

Albert B. Sabin

RESUMO

Estima-se que mais de 2 milhões de adolescentes estejam infectados pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) em 2018 no mundo. A morbimortalidade em adolescentes relacionada à infecção por este vírus diminuiu após a introdução da terapia antirretroviral (TARV) em 1996. Entretanto, a exposição ao vírus por tempo prolongado, os efeitos colaterais dos antirretrovirais e a dificuldade em se manter a adesão farmacoterapêutica à TARV nestes indivíduos podem estar associados a alterações metabólicas, resistência aos antirretrovirais e alteração do perfil de ocorrência de infecções oportunistas. Este estudo avaliou, através de uma análise retrospectiva de registros de 1999 a 2018, a frequência de manifestações orofaciais em adolescentes de um centro de referência infectados pelo HIV por transmissão vertical e em uso de TARV. Para os 137 indivíduos foram coletados registros de alterações orofaciais ocorridas dos 10 aos 19 anos de idade, bem como dados de carga viral do HIV (CV), contagem de linfócitos T CD4+ (LTCD4+), esquemas de TARV utilizados, eventos e tempo de abandono de TARV e eventos de má adesão à TARV. A alteração orofacial mais frequente foi a linfadenopatia cervical/submandibular (28,83%), seguida de cárie dentária (20,93%) e alterações gengivais/periodontais (7,44%). As chances de apresentar linfadenopatia foram 2,61 vezes maiores em adolescentes que não tiveram todas as CV indetectáveis ou menores que o limite mínimo e 2,34 vezes maiores nos que não tiveram todos os registros de LTCD4+ iguais ou acima de 500 células/ μ L. O abandono à TARV teve associação com a detectabilidade de pelo menos um registro de CV ($p = 0,005$) e com LTCD4+ <500 células/ μ L ($p = 0,001$). Indivíduos com lesões fortemente associadas ao HIV e lesões comumente associadas ao HIV apresentaram em média maior tempo em abandono e maior número de eventos de abandono à TARV. Observou-se uma baixa frequência de lesões relacionadas ao HIV nos indivíduos avaliados. Compreender a mudança do perfil de alterações orofaciais de adolescentes infectados pelo HIV por transmissão vertical em uso de TARV, bem como reconhecer as condições relacionadas ao uso prolongado da TARV e da exposição por longo prazo ao vírus HIV são fundamentais para a assistência integral dos adolescentes HIV positivos pela equipe de saúde bucal.

Palavras-chave: HIV. Adolescentes. Diagnóstico bucal. Terapia Antirretroviral de Alta Atividade. Transmissão vertical de doença infecciosa.

ABSTRACT

Orofacial outcomes in HIV perinatally infected adolescents undergoing highly active antiretroviral therapy

More than two million adolescents are living with Human Immunodeficiency Virus (HIV) worldwide in 2018. Morbidity and mortality related to HIV has been reduced since highly active antiretroviral therapy (ART) was firstly introduced in 1996. However, long-term effects of HIV infection, adverse effects of ART and poor adherence to ART may lead to metabolic disorders, resistance to antiretroviral drugs and changes in the epidemiology of opportunistic diseases. The purpose of this retrospective study was to assess the frequency of orofacial outcomes among HIV perinatally infected adolescents undergoing ART in a reference center for HIV treatment from 1999 to 2018. A total of 137 individuals aged between 10 and 19 years had their medical records reviewed. Information on the HIV viral load, CD4+ cell count, ART regimen, events of non-adherence to the therapy and prolonged ART discontinuation was also recorded. Cervical and submandibular lymphadenitis (28.83%), dental caries (20.93%) and gingival/periodontal outcomes (7.44%) were the most frequent orofacial lesions. Detectable viral load and CD4+ cell count under 500 cells/ μ L were associated with a higher risk of lymphadenitis [OR 95% CI = 2.61 (1.16 – 5.88) and OR 95% CI = 2.34 (1.13 – 4.82)]. Prolonged ART discontinuation was associated with detectable viral load ($p = 0.005$), CD4+ cell count under 500 cells/ μ L ($p = 0.001$). Lesions strongly associated with HIV and lesions commonly associated with HIV were observed among adolescents, who had longer ART discontinuation and more prolonged ART discontinuation events. Lesions associated with HIV had low frequency among the adolescents evaluated. Long-term ART use and long-term exposure to HIV virus may have changed the prevalence of orofacial lesions among HIV perinatally infected adolescents. Health care providers should be aware of the epidemiology of orofacial lesions among HIV adolescents and should consider information on the outcomes related to the long-term ART use and long-term exposure to HIV during the surveillance and counseling of infected individuals, so that optimal oral health care could be provided.

Keywords: HIV. Adolescent. Oral diagnosis. Highly Active Antiretroviral Therapy. Anti-HIV Agents. Vertical transmission of Infectious Disease.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Diagrama de fluxo do estudo.....	50
Figura 2 – Frequência de esquemas de TARV utilizados pelos participantes.....	52
Figura 3 – Proporção entre o número de dispensações de TARV realizadas e o número de dispensações esperadas.....	53
Quadro 1 – Classificação de lesões orais associadas à infecção pelo HIV – EC Clearinghouse	50
Tabela 1 – Frequência e distribuição por sexo de alterações orofaciais	56
Tabela 2 – Análise de registros de carga viral e contagem de linfócitos T CD4+ em relação à presença ou ausência de linfadenopatia cervical e/ou submandibular	57
Tabela 3 – Análise de registros de carga viral e contagem de linfócitos T CD4+ em relação à presença ou ausência de abandono à TARV	58
Tabela 4 – Análise de registros de carga viral e contagem de linfócitos T CD4+ em relação ao número de meses em abandono e TARV, número de eventos de abandono de TARV e número de eventos de alerta de má-adesão....	59
Tabela 5 – Análise de alterações orofaciais associadas ao HIV em relação ao número de meses em abandono e TARV, número de eventos de abandono de TARV e número de eventos de má-adesão (não incluindo abandonos).....	60
Tabela 6 – Análise de registros de lesões do Grupo 1, Grupo 2 e linfadenopatia em relação aos registros de classificação C de CDC.....	61
Tabela 7 – Análise de registros de lesões do Grupo 1, Grupo 2 e linfadenopatia em relação ao uso de esquemas de TARV contendo ou não inibidores de protease	62

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3TC	Lamivudina
ABC	Abacavir
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
ATZ	Atazanavir
AZT	Zidovudina
CD4	Grupamento de diferenciação 4
CDC	Centro para Controle e Prevenção de Doenças (do inglês, <i>Center for Disease Control and Prevention</i>)
CMIA	Ensaio imunológico quimioluminescente magnético
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CTR DIP OD	Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias Orestes Diniz
d4T	Estavudina
ddl	Didanosina
DRV	Darunavir
DTG	Dolutegravir
EFZ	Efavirenz
ELFA	Ensaio imunológico fluorescente ligado à enzima
ELISA	Ensaio de imunoabsorção enzimática
EQL	Ensaio imunológico com revelação eletroquimioluminescente
GEP	Gerência de Ensino e Pesquisa
HC-UFMG	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IB	Imunoblot
IBR	Imunoblot rápido
INI	Inibidores de integrase
IP	Inibidores de protease
ITRN	Inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeo
ITRN	Inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeo

ITRNN	Inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeo
LPV	Lopinavir
LTCD4+	Linfócitos T do tipo CD4+
MEIA	Ensaio imunoenzimático de micropartículas
MS	Ministério da Saúde
NVP	Nevirapina
OMS	Organização Mundial da Saúde
PBH	Prefeitura Municipal de Belo Horizonte – MG
QL	Ensaio imunológico quimioluminescente
RIT	Ritonavir
RTG	Raltegravir
SICLOM	Sistema de Controle Logístico de Medicamentos
SISCEL	Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4+/CD8+ e Carga Viral do HIV
SUS	Sistema Único de Saúde
TARV	Terapia antirretroviral
TDF	Tenofovir
UDM	Unidade Dispensadora de Medicamentos
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
WB	Western Blot

SUMÁRIO

1	CONSIDERAÇÕES INICIAIS	14
1.1	Epidemiologia da infecção pelo HIV	14
1.2	Diagnóstico da infecção pelo HIV.....	15
1.3	Tratamento da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes.....	16
1.4	Manifestações orofaciais em adolescentes vivendo com o HIV	19
2	OBJETIVOS	21
2.1	Objetivo geral	21
2.2	Objetivos específicos	21
3	MÉTODO EXPANDIDO	22
3.1	Considerações éticas	22
3.2	População e local do estudo	22
3.3	Desenho de estudo e coleta de dados	22
3.4	Dados demográficos e alterações orofaciais.....	23
3.5	Carga viral do HIV (CV) e contagem de linfócitos T CD4+ (LTCD4+)	24
3.6	Esquemas de TARV e frequência de dispensação	24
3.7	Análise estatística	25
4	ARTIGO.....	26
	Introdução	29
	Métodos.....	30
	Resultados	33
	Discussão	35
	Conclusão	39
	Referências	39
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	63
	REFERÊNCIAS.....	65

ANEXO 1.....	79
ANEXO 2.....	80

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

1.1 Epidemiologia da infecção pelo HIV

Em 1981, nos Estados Unidos, os primeiros casos de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e da Síndrome da Imunodeficiência Humana (AIDS) foram descritos pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), a partir do diagnóstico de um tipo raro de infecção pulmonar por *Pneumocystis carinii* em homens homossexuais (USA, 1981). Os pacientes, que foram a óbito, apresentavam outras infecções oportunistas não usuais, sugerindo uma deficiência no sistema imune.

A infecção pelo HIV, ainda hoje, continua sendo um desafio em saúde pública mundial. Desde sua descoberta, houve mais de 35 milhões de mortes causadas pelo vírus (WHO, 2018c). Em 2016 havia aproximadamente 36,7 milhões de pessoas vivendo com HIV/AIDS, 1,8 milhões haviam se infectado com o vírus e 1 milhão de pessoas haviam perdido suas vidas em decorrência de complicações relacionadas ao HIV (WHO, 2018c). No Brasil, a série histórica de 1980 até junho de 2017 tem registro de 882.810 casos de infecção pelo HIV, com uma média de 40 mil novos casos notificados por ano entre 2012 e 2017 (BRASIL, 2017).

Estima-se que há mais de 2 milhões de adolescentes vivendo com HIV/AIDS no mundo em 2018 e o HIV ainda continua sendo uma causa significativa de morte nesta faixa etária (WHO, 2018a, b). A Organização Mundial da Saúde (OMS) define como adolescentes os indivíduos que estão na segunda década de vida, na faixa etária de 10 a 19 anos (WHO, 2013), critério também utilizado pelo Ministério da Saúde (MS) no Brasil (BRASIL, 2013). No Brasil, de janeiro de 2011 a agosto de 2012, foram acompanhados em serviços especializados em HIV/AIDS 21.162 pacientes de 0 a 12 anos, incluindo crianças expostas ao HIV e infectadas (BRASIL, 2014). No mesmo período, 4.547 crianças e 3.151 adolescentes entre 13 e 17 anos estavam em uso medicação antirretroviral no país (BRASIL, 2014).

A transmissão do HIV ocorre por contato sexual, exposição a sangue contaminado: transfusões sanguíneas ou de hemoderivados, compartilhamento de agulhas ou outros artefatos contaminados para uso de drogas, contato acidental com

materiais perfurocortantes infectados e por transmissão vertical: da mãe para a criança, seja por exposição no momento do parto ou por ingestão de leite humano contaminado com o HIV (aleitamento materno ou amamentação cruzada). Nos indivíduos menores de 13 anos no Brasil, a principal via de infecção pelo HIV é a transmissão vertical, responsável por 93,1% dos casos notificados na série de 1980 a junho de 2017 (BRASIL, 2017). Já em indivíduos com 13 anos ou mais, a principal forma de transmissão do vírus é a exposição sexual, tanto em homens quanto em mulheres (BRASIL, 2017). Existe uma forte tendência de queda nos casos de transmissão vertical, mas mesmo com estratégias e ações de prevenção combinada, em 2016 foram notificados 184 casos de transmissão do HIV em menores de 13 anos no país, dos quais 182 (98,9%) por transmissão vertical (BRASIL, 2017).

1.2 Diagnóstico da infecção pelo HIV

O diagnóstico sorológico da infecção pelo HIV em indivíduos a partir de 18 meses de idade até a idade adulta é feito através da execução de no mínimo dois testes: um teste de triagem e outro teste confirmatório. O Manual Técnico para o Diagnóstico da Infecção pelo HIV, publicação do MS, detalha os procedimentos preconizados para o diagnóstico no Brasil (BRASIL, 2016). Os testes de triagem que podem ser utilizados são o ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA), ensaio imunoenzimático de micropartículas (MEIA), ensaio imunológico quimioluminescente (QL), ensaio imunológico com revelação eletroquimioluminescente (EQL), ensaio imunológico fluorescente ligado à enzima (ELFA), ensaio imunológico quimioluminescente magnético (CMIA) e testes rápidos que utilizam imunocromatografia, aglutinação de partículas de látex ou imunocombinação. Há testes rápidos em que podem ser utilizados para diagnóstico o fluido crevicular gengival, soro, plasma ou sangue total. A partir de um resultado positivo na etapa de triagem, a amostra deve ser submetida a etapa complementar ou confirmatória. Nesta etapa, são usados testes mais específicos para determinar se o resultado reagente da etapa de triagem é de fato decorrente da infecção pelo HIV. Os testes confirmatórios que podem ser utilizados são Imunoblot (IB), Imunoblot rápido (IBR), Western Blot (WB) e quantificação da carga viral do HIV (CV). Na quantificação de

CV, a infecção é confirmada quando apresenta resultados igual ou superior a 5.000 cópias/mL (HECHT *et al.*, 2002).

O diagnóstico em indivíduos menores de 18 meses é feito de forma diferente dos maiores de 18 meses. Gestantes HIV positivas passam anticorpos tipo IgG anti-HIV via placenta para o feto, especialmente no terceiro trimestre de gestação. Tais anticorpos podem persistir até os 18 meses de idade e sua detecção no recém-nascido pode não significar diagnóstico definitivo de HIV (BRASIL, 2018). Os recém-nascidos filhos de mães HIV positivas recebem profilaxia antirretroviral com um ou mais medicamentos antes do diagnóstico definitivo do HIV para redução do risco de infecção pelo vírus (USA, 2018). A confirmação do diagnóstico do HIV em bebês verticalmente expostos se dá através da quantificação da CV no sangue pela realização de pelo menos dois exames de CV, um coletado duas semanas após o término da profilaxia com os antirretrovirais (ARVs) e outro pelo menos seis semanas após o término da profilaxia. A criança será considerada infectada pelo HIV caso haja dois resultados consecutivos de CV-HIV acima de 5.000 cópias/mL. Considera-se a criança sem indício de infecção quando houver dois resultados consecutivos de CV de até 5.000 cópias/mL (BRASIL, 2018).

1.3 Tratamento da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes

A morbimortalidade associada ao HIV em crianças e adolescentes diminuiu significativamente nos últimos anos (SELIK; LINDEGREN, 2003) após a introdução do tratamento com a terapia antirretroviral combinada ou TARV (em inglês, *Highly Active Antiretroviral Therapy*) (GULICK *et al.*, 1997; HAMMER *et al.*, 1997). A utilização da TARV, que consiste na combinação de no mínimo três antirretrovirais para tratamento durante toda a vida do indivíduo infectado pelo HIV, mudou a história natural da doença ao diminuir a replicação viral, reduzir o processo inflamatório e permitir a recuperação do sistema imunológico. Como consequência, houve redução dos quadros de infecções oportunistas relacionadas à imunodepressão, diminuição do número e do tempo de hospitalizações, aumento da sobrevida, diminuição do número de mortes e melhora da qualidade de vida dos indivíduos (BRASIL, 2018; CANDIANI *et al.*, 2007; LEDERMAN; VALDEZ, 2000).

Os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas atuais indicam que a TARV deve ser indicada para tratamento de todas crianças e adolescentes com diagnóstico de HIV, independentemente de quadros clínicos e parâmetros laboratoriais, com o objetivo de reduzir a mortalidade e a morbidade dos indivíduos (GROUP *et al.*, 2015; VIOLARI *et al.*, 2008). A TARV inicial deve conter dois medicamentos do grupo de inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeo (ITRN) e um terceiro antirretroviral, que pode ser de outra classe terapêutica – inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeo (ITRNN), inibidores de protease (IP), inibidores de integrase (INI) ou inibidores de fusão e de entrada, dependendo da faixa etária do indivíduo, da genotipagem do HIV, do potencial de interações medicamentosas, da comodidade posológica e disponibilidade das formulações (BRASIL, 2018). Os objetivos do uso da TARV em crianças e adolescentes são permitir desenvolvimento e crescimento adequados, preservar ou reconstituir o funcionamento do sistema imunológico, diminuir a ocorrência de comorbidades infecciosas e não infecciosas, promover supressão da replicação do HIV, diminuir o reservatório viral e reduzir o processo inflamatório causado pela infecção pelo vírus (BRASIL, 2018). A resposta ao tratamento é monitorada através de exames laboratoriais de quantificação da carga viral (CV) do HIV e de contagem de linfócitos L tipo CD4+ (LTCD4+), exame clínico periódico, ocorrência de efeitos adversos, ocorrência de infecções oportunistas e adesão ao tratamento (ANGELIDOU *et al.*, 2018; CORI *et al.*, 2015; GALEA *et al.*, 2018; PATTANAPANYASAT, 2012).

O sistema de classificação do HIV e de definição de casos de AIDS em adultos e adolescentes do CDC (1992) enfatiza a importância da contagem de LTCD4+ e a relaciona a condições clínicas associadas ao HIV. Por este sistema de classificação, os indivíduos podem ser divididos em categorias A, B ou C de acordo com condições clínicas, categorias estas acompanhadas por um número (1, 2 ou 3), que determina a faixa de LTCD4+ no indivíduo no momento da avaliação. A categoria 1 são indivíduos com LTCD4+ < 200 células/ μ L, a 2 aqueles com LTCD4+ entre 200 e 499 células/ μ L e a categoria 3 aqueles com LTCD4+ > 500 células/ μ L ou mais. A categoria C inclui os casos definidores de AIDS, e uma vez ocorrida, o indivíduo permanece nesta categoria ao longo do seguimento.

A necessidade do uso contínuo de medicamentos está associada ao surgimento de efeitos adversos à terapia e alterações metabólicas não relacionadas com o HIV, tais como lipodistrofia, alterações cardiovasculares, dislipidemias,

alterações no metabolismo da glicose, osteopenia, osteoporose e desordens cognitivas (BARLOW-MOSHA *et al.*, 2013; BLÁZQUEZ *et al.*, 2015; CURRIER; HAVLIR, 2018; LOOMBA-ALBRECHT; BREGMAN; CHANTRY, 2014; MADEDDU *et al.*, 2015; MANDAL *et al.*, 2016; PHILLIPS *et al.*, 2018; SHIAU *et al.*, 2018). O ganho lento de peso e o crescimento insuficiente são manifestações comuns em crianças infectadas pelo HIV (ARPADI, 2000; CHANTRY *et al.*, 2003; FEINSTEIN *et al.*, 2012). Mesmo crianças em uso de antirretrovirais podem apresentar crescimento estatural final reduzido e atraso na maturação puberal, embora muitas variáveis possam estar relacionadas às alterações de crescimento: tipo de medicação em uso, carga viral plasmática, tempo de exposição à infecção pelo HIV, comorbidades associadas à doença, quadro nutricional e condição socioeconômica (BELLAVIA *et al.*, 2017; BUCHACZ *et al.*, 2003; CAMES *et al.*, 2017; JESSON *et al.*, 2018; MAKADZANGE *et al.*, 2015; MARTINO *et al.*, 2001; NICHOLSON *et al.*, 2015; SZUBERT *et al.*, 2015; WENDLER, 2013).

Os indivíduos verticalmente infectados pelo HIV que chegam à adolescência em geral foram expostos a múltiplos esquemas de TARV e podem apresentar curso clínico diferente de indivíduos que se infectaram pelo vírus na adolescência (VAN DYKE *et al.*, 2011). A resistência aos antirretrovirais é mais frequente, especialmente em adolescentes que foram submetidos a esquemas de antirretrovirais menos eficientes no passado, e o tratamento farmacoterapêutico assemelha-se ao de adultos que foram submetidos a múltiplos esquemas de TARV (USA, 2018a).

A aderência ao uso da TARV, fundamental para a supressão viral e recuperação imunológica, ainda representa um desafio no tratamento de adolescentes infectados pelo HIV (XU *et al.*, 2017). Efeitos colaterais do uso prolongado de medicamentos, resistência aos antirretrovirais, questões sociais e psicológicas e início da vida sexual do adolescente são fatores dificultadores à boa adesão ao tratamento (AGWU; FAIRLIE, 2013). A maturação física, metabólica, cognitiva, comportamental e emocional tornam a adolescência uma fase peculiar e delicada, demandando cuidado e atenção específicos para saúde destes indivíduos (PATTON *et al.*, 2018, 2016).

1.4 Manifestações orofaciais em adolescentes vivendo com o HIV

As manifestações orais em crianças e adolescentes vivendo com o HIV podem ser classificadas em lesões fortemente associadas à infecção pelo HIV, lesões comumente associadas ao HIV e lesões vistas em indivíduos infectados pelo HIV, de acordo com a Classificação de EC-Clearinghouse (1993). Além das manifestações relacionadas ao HIV, outras alterações podem ser observadas, tais como efeitos adversos da medicação antirretroviral, alterações imunológicas e quadros infecciosos orofaciais. Infecções fúngicas, virais, alterações gengivais inflamatórias e alterações de dentes relacionadas a higiene bucal deficiente e condições socioeconômicas são manifestações frequentes e podem impactar na qualidade de vida dos adolescentes (KHONGKUNTHIAN *et al.*, 2001; KUMAR; PATIL; MUNOLI, 2014; NABBANJA *et al.*, 2013; PAVITHRA *et al.*, 2013; RAMOS-GOMEZ *et al.*, 2000; ROVARIS *et al.*, 2014).

Como o início do uso da TARV as manifestações orais de infecções oportunistas tornaram-se menos frequentes em decorrência da melhora do quadro imunológico proporcionada pela medicação antirretroviral (GAITÁN-CEPEDA; SÁNCHEZ-VARGAS; CASTILLO, 2015; GONA *et al.*, 2016).

O desenvolvimento dentário também pode sofrer alterações em crianças e adolescentes HIV positivos. Estudos demonstraram que houve atraso na cronologia de erupção em crianças (HAUK *et al.*, 2001; HOLDERBAUM *et al.*, 2005; PSOTER *et al.*, 2016; SOUZA *et al.*, 2015; TRIGUEIRO *et al.*, 2010) e maior prevalência de hipomineralização do esmalte em crianças e adolescentes infectados pelo HIV comparando com indivíduos HIV negativos da mesma idade, especialmente naqueles que utilizam inibidores de protease em seu esquema de TARV (ANDRADE *et al.*, 2017).

O crescimento e desenvolvimento craniofacial e o desenvolvimento dentário em adolescentes e crianças portadoras do HIV são pouco estudados. A idade dentária, avaliada por radiografias panorâmicas, e sua relação com a idade óssea, avaliada por radiografias de mão e punho, foram significativamente atrasadas em crianças e adolescentes de 5 a 11 anos portadoras do HIV em uso de antirretrovirais comparadas a dados de crianças HIV negativas (HOLDERBAUM *et al.*, 2005). Estudo semelhante publicado por Kumar *et al.* (2014) concluíram, pela avaliação de radiografias panorâmicas e radiografias de mão e punho, que indivíduos HIV positivos

com idade entre 8 e 14 anos em uso de antirretrovirais apresentavam desenvolvimento ósseo e dentário tardio em relação à idade cronológica, embora os medicamentos em uso e parâmetros imunológicos não tenham sido considerados pelos autores. A morfologia craniofacial em adolescentes e crianças portadoras do HIV ainda é pouco estudada, mas parece não ser significativamente diferente em relação à morfologia de indivíduos HIV negativos da mesma faixa etária (WATANABE *et al.*, 2018).

Trigueiro *et al.* (2010) verificaram atraso da cronologia de desenvolvimento dentário em relação à idade em indivíduos de 3 a 14 anos de idade, mostrando correlação positiva entre o uso de antirretrovirais e o atraso do desenvolvimento dentário. No estudo, indivíduos não tratados não apresentaram divergências entre a idade dental e idade cronológica. O atraso da erupção de primeiros molares e incisivos permanentes em crianças e adolescentes HIV positivos avaliadas entre 1993 e 1996, portanto antes do início da utilização da TARV, foi relatado por Psoter *et al.* (2016).

Os adolescentes HIV positivos em geral não são estudados em separado, em geral são agrupados em amostras mistas com crianças ou com adultos (PHILLIPS *et al.*, 2018; RANGANATHAN *et al.*, 2010). Os aspectos biológicos e psicossociais da adolescência podem trazer desafios à adesão ao tratamento e uma consequente alteração no prognóstico da infecção pelo HIV (BRASIL, 2018; WHO, 2013).

A maior expectativa de vida, a redução da morbidade relacionada ao HIV em adolescentes e o maior tempo de exposição aos efeitos de medicamentos antirretrovirais pode demandar do cirurgião-dentista uma maior capacidade de diagnóstico e manejo de alterações orofaciais nesta população, especialmente para avaliação e planejamento de intervenções clínicas em Odontopediatria e Clínica Geral. A avaliação sistêmica, integração da Odontologia com a Infectologia e a compreensão de parâmetros laboratoriais torna-se fundamental para a assistência odontológica integral do adolescente vivendo com HIV.

Considerando as particularidades da fase da adolescência e a importância das lesões orofaciais e das alterações sistêmicas no prognóstico clínico dos indivíduos, foi proposto um estudo retrospectivo em um centro de referência, buscando identificar em prontuários registros das alterações orofaciais em todos os adolescentes em tratamento para o HIV adquirido por transmissão vertical, em uso de TARV e analisar associações com parâmetros de exames laboratoriais, esquemas de TARV e adesão ao tratamento.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar a presença de alterações orofaciais em adolescentes de 10 a 19 anos infectados pelo vírus do HIV por transmissão vertical em uso de terapia antirretroviral em um Centro de Referência em Belo Horizonte – MG.

2.2 Objetivos específicos

- a) avaliar fatores demográficos e clínicos dos adolescentes com HIV em uso de TARV: idade, sexo, registros clínicos de alterações orofaciais;
- b) avaliar, através de registros de dispensação da farmácia, tipo de TARV utilizada, número de dispensações e intervalos entre as dispensações da TARV e total de meses de cadastro dos indivíduos na Unidade de Dispensadora de Medicamentos ;
- c) avaliar o número de eventos de abandono à TARV, o tempo de cada evento de abandono e o número de alertas de má adesão à TARV;
- d) avaliar registros de carga viral do HIV e contagem de linfócitos T CD4+ dos indivíduos;
- e) avaliar se há associação entre parâmetros laboratoriais, dados sobre dispensação de medicamentos e alterações orofaciais.

3 MÉTODO EXPANDIDO

3.1 Considerações éticas

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP-UFMG) sob nº CAAE – 67190817.1.0000.5149 e pela Gerência de Ensino e Pesquisa do Hospital das Clínicas da UFMG (GEP/HC-UFMG) sob nº 102/2017. O sigilo da identidade dos participantes foi assegurado através de codificação das informações pessoais, e somente um pesquisador teve acesso aos prontuários físicos (J.D.A.S).

3.2 População e local do estudo

Neste estudo, os indivíduos avaliados foram adolescentes com idade entre 10 e 19 anos (WHO, 2013), infectados pelo HIV por transmissão vertical e em uso de TARV. Para cada indivíduo, foram analisados os registros em prontuários a partir da idade de 10 anos até os 19 anos, ou até idade atual do indivíduo, se menor de 19 anos. Todos estavam em tratamento no Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias Orestes Diniz (CTR DIP OD), em Belo Horizonte, Minas Gerais, e cadastrados na Unidade de Dispensadora de Medicamentos (UDM) do local ao início do estudo. O CTR DIP OD é referência do Sistema Único de Saúde (SUS) do município de Belo Horizonte, região metropolitana e algumas cidades do Estado de Minas Gerais e é gerido pela Prefeitura Municipal de Belo Horizonte e pelo HC-UFMG. Foram identificados um total de 137 indivíduos. Por se tratar de população de tamanho limitado, optou-se por estudo populacional e não por amostragem.

3.3 Desenho de estudo e coleta de dados

Foi realizado um estudo retrospectivo, de base institucional, através da análise de registros realizados em prontuários, análise de bancos dados de dispensação de medicamentos e análise de banco de dados de exames laboratoriais. A coleta de dados foi realizada no período de outubro de 2017 a maio de 2018 e a análise dos dados foi realizada de janeiro a junho de 2018. Nos prontuários médicos foram coletados dados demográficos dos indivíduos, idade e sexo, classificação CDC para a infecção pelo HIV (CDC, 1992) e registros clínicos de alterações orofaciais. Os resultados de exames de contagem de LTCD4+ e de CV foram obtidos pelo Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4+/CD8+ e Carga Viral do HIV (SISCEL) do Ministério da Saúde. Informações sobre os esquemas de TARV utilizados e frequência de dispensação dos medicamentos foram coletadas em bancos de dados do Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM) do Ministério da Saúde.

3.4 Dados demográficos e alterações orofaciais

Foram obtidas informações com relação ao sexo dos adolescentes (masculino/feminino). Para as alterações orofaciais, coletou-se dados do número de indivíduos com lesões do Grupo 1, do Grupo 2 e do Grupo 3 da Classificação de EC-Clearinghouse (1993). Nesta classificação, lesões do Grupo 1 são lesões fortemente associadas ao HIV, lesões do Grupo 2 são lesões comumente associadas ao HIV e lesões do Grupo 3 são lesões vistas na infecção pelo HIV (QUADRO 1). Foram coletados também dados do número de indivíduos acometidos por alterações dentárias e periodontais [cárie dentária, infecção odontogênica, desfechos periodontais (gengivite, sangramento gengival, periodontite, hiperplasia gengival e edema gengival), hipoplasia de esmalte], outras alterações intraorais [lesão em mucosa oral não especificada, hipertrofia de amígdalas, hiperemia de amígdalas, amigdalite] e outras alterações extraorais [micose/ptíriase alba em face, impetigo em face, linfadenopatia cervical e/ou submandibular]. Casos em que houve repetição de eventos orofaciais para um mesmo indivíduo, foi considerado somente o primeiro registro de cada evento após os 10 anos de idade.

3.5 Carga viral do HIV (CV) e contagem de linfócitos T CD4+ (LTCD4+)

Dicotomizaram-se as variáveis relacionadas aos registros de CV: um primeiro grupo de indivíduos, cujos registros de CV eram todos indetectáveis ou menores que o limite mínimo de detecção, identificados neste estudo como “registros de carga viral indetectável ou menor que o limite mínimo =100%”; e um segundo grupo de indivíduos, que apresentaram pelo menos um registro de CV detectável, identificados como “registros de carga viral indetectável ou menor que o limite mínimo <100%”.

Os registros de contagem de LTCD4+ foram dicotomizados de forma semelhante em dois grupos: um grupo de indivíduos cujos os registros de LTCD4+ eram todos maiores ou iguais a 500 células/ μ L, identificado como “registros de contagem de linfócitos T CD4+ \geq 500 células/ μ L =100%”; e outro grupo de indivíduos em que pelo menos um dos registros LTCD4+ era menor que 500 células/ μ L, identificado como “registros de contagem de linfócitos T CD4+ \geq 500 células/ μ L <100%”.

3.6 Esquemas de TARV e frequência de dispensação

Quatro variáveis foram coletadas: presença de evento de abandono do uso da TARV (sim / não), número de eventos de abandono da TARV, número de meses em abandono da TARV e número de eventos de alerta de má adesão à TARV (sem incluir abandonos). Considerou-se alerta de má adesão à TARV atrasos maiores que 7 dias na dispensação de antirretrovirais (alerta dado pelo SICLOM) e abandono à TARV quando a data da dispensação fosse de três ou mais meses após a data da última dispensação programada (BRASIL, 2009). O SICLOM fornece, a cada dispensa, medicamentos para 30 dias de tratamento. O total de meses de cadastro na UDM dos 10 aos 19 anos de idade para cada indivíduo e o número de vezes em que houve dispensação de TARV no mesmo período foram também registrados. As

lesões orofaciais foram analisadas em relação ao uso de pelo menos um inibidor de protease nos esquemas de TARV utilizados durante a adolescência.

3.7 Análise estatística

Os dados foram analisados no programa *Statistical Package for the Social Sciences* (IBM SPSS Statistics para Windows, versão 20.0, Chicago, EUA). O teste Kolmogorov-Smirnov mostrou que as variáveis quantitativas apresentavam distribuição não normal. Análise descritiva foi realizada para a determinação da frequência de cada lesão orofacial (lesões do Grupo 1, lesões do Grupo 2, lesões do Grupo 3, alterações dentárias e periodontais, outras alterações intraorais e outras alterações extraorais). Uma segunda análise descritiva foi realizada para a determinação da frequência e distribuição por sexo de lesões do Grupo 1, lesões do Grupo 2, alterações dentárias e periodontais, outras alterações intraorais e outras alterações extraorais.

Análise univariada foi realizada para determinar a associação entre presença das alterações mais frequentes e registros de CV indetectável ou menor que o limite mínimo de detecção e registros de contagem $LTCD4+ \geq 500$ células/ μL . Uma segunda análise univariada foi conduzida para determinar a associação entre abandono de TARV e registros de CV indetectável ou menor que o limite mínimo de detecção e registros de contagem de $LTCD4+ \geq 500$ células/ μL . O nível de significância nas análises univariadas foi de $p < 0,05$.

O teste Mann Whitney foi realizado para avaliar a associação entre o número de meses em abandono, número de eventos de abandono e número de eventos de alerta de má adesão e registros de CV indetectável ou menor que o limite mínimo de detecção e registros de contagem de $LTCD4+ \geq 500$ células/ μL . O teste Mann Whitney também foi conduzido para avaliar a associação entre o número de meses em abandono, número de eventos de abandono e número de eventos alerta de má adesão e lesões do Grupo 1, lesões do Grupo 2, lesões do Grupo 3 e alterações orofaciais mais frequentes, dicotomizadas em presente ou ausente. O nível de significância nos testes Mann Whitney foi de $p < 0,05$.

4 ARTIGO

Título

Avaliação de alterações orofaciais em adolescentes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana por transmissão vertical em uso de terapia antirretroviral altamente ativa

Resumo

Estima-se que 2 milhões de adolescentes estejam infectados pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) hoje no mundo. A morbimortalidade em adolescentes relacionada à infecção por este vírus diminuiu após a introdução da terapia antirretroviral (TARV) em 1996. Entretanto, a exposição ao vírus por tempo prolongado, os efeitos colaterais dos antirretrovirais e a dificuldade em se manter a adesão farmacoterapêutica à TARV nestes indivíduos podem estar associados a alterações metabólicas, resistência aos antirretrovirais e alteração do perfil de ocorrência de infecções oportunistas. Este estudo avaliou, através de uma análise retrospectiva de registros de 1999 a 2018, a frequência de manifestações orofaciais em adolescentes de um centro de referência infectados pelo HIV por transmissão vertical e em uso de TARV. Para os 137 indivíduos foram coletados registros de alterações orofaciais ocorridas dos 10 aos 19 anos de idade, bem como dados de carga viral do HIV (CV), contagem de linfócitos T CD4+ (LTCD4+), esquemas de TARV utilizados, eventos e tempo de abandono de TARV e eventos de má adesão à TARV. A alteração orofacial mais frequente foi a linfadenopatia cervical/submandibular (28,83%), seguida de cárie dentária (20,93%) e alterações gengivais/periodontais (7,44%). As chances de apresentar linfadenopatia foram 2,61 vezes maiores em adolescentes que não tiveram todas as CV indetectáveis ou menores que o limite mínimo e 2,34 vezes maiores nos que não tiveram todos os registros de LTCD4+ maiores ou iguais a 500 células/ μ L. O abandono à TARV teve associação com a detectabilidade de pelo menos um registro de CV ($p = 0,005$) e com LTCD4+ <500 células/ μ L ($p = 0,001$). Indivíduos com lesões fortemente associadas ao HIV e lesões comumente associadas ao HIV apresentaram em média maior tempo em abandono e maior número de eventos de abandono à TARV. Observou-se uma baixa frequência de lesões relacionadas ao HIV nos indivíduos avaliados. Compreender a mudança do perfil de alterações orofaciais de adolescentes infectados pelo HIV por transmissão

vertical em uso de TARV, bem como reconhecer as condições relacionadas ao uso prolongado da TARV e da exposição por longo prazo ao vírus HIV são fundamentais para a assistência integral dos adolescentes HIV positivos pela equipe de saúde bucal.

Palavras-chave: HIV. Adolescentes. Diagnóstico bucal. Terapia Antirretroviral de Alta Atividade. Transmissão vertical de doença infecciosa.

Abstract

Title: Orofacial outcomes in HIV perinatally infected adolescents on highly active antiretroviral therapy

About 2 million adolescents are living with Human Immunodeficiency Virus (HIV) worldwide. Morbidity and mortality related to HIV has decreased after highly active antiretroviral therapy (ART) was introduced in 1996. However, long-term effects of HIV infection, adverse effects of ART and impaired adherence to ART may lead to metabolic disorders, resistance to antiretroviral drugs and changes in opportunistic infection profile. The purpose of this retrospective study was to assess the frequency of orofacial manifestations in HIV perinatally infected adolescents on ART in a reference center for HIV treatment. 137 individuals aged from 10 to 19 years had medical records reviewed. The HIV viral load, CD4+ cell count, ART regimen, non-adherence events and prolonged ART discontinuation were also recorded. Cervical and submandibular lymphadenitis (28.83%), dental caries (20.93%) and gingival/periodontal outcomes (7,44%) were most frequent orofacial lesions. Detectable viral load and CD4+ cell count under 500 cells/ μ L were associated with higher risk of lymphadenitis [OR 95% CI = 2,61 (1,16 – 5,88) and OR 95% CI = 2,34 (1,13 – 4,82)]. Prolonged ART discontinuation was associated with detectable viral load and CD4+ cell count under 500 cells/ μ L. Lesions strongly associated with HIV and lesions commonly associated with HIV were observed in adolescents that had longer ART discontinuation and more prolonged ART discontinuation events. Lesions associated with HIV had low frequency in the adolescents evaluated. Long-term ART use and long-term exposure to HIV virus may have changed the orofacial lesions profile in HIV vertically infected adolescents. Health team should be aware of the new orofacial lesions profile and should be able to recognize long-term ART use and long-term exposure to HIV outcomes so that optimal oral health care could be provided.

Keywords: HIV. Adolescent. Oral Diagnosis. Highly Active Antiretroviral Therapy. Anti-HIV Agents. Vertical Transmission of Infectious Disease.

Introdução

Estima-se que há mais de 2 milhões de adolescentes vivendo com o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e com a Síndrome da Imunodeficiência Humana (AIDS) no mundo e o HIV ainda continua sendo uma causa significativa de morte nesta faixa etária (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018a, b). A aplicação de estratégias de prevenção em saúde e o uso da terapia antirretroviral combinada ou TARV (em inglês, *Highly Active Antiretroviral Therapy*) (GULICK *et al.*, 1997; HAMMER *et al.*, 1997) diminuiu significativamente a transmissão materno-infantil do HIV. Porém, ainda hoje, em indivíduos menores de 13 anos no Brasil, a principal forma de infecção pelo vírus é a transmissão vertical, responsável por 93,1% dos casos de HIV notificados em adolescentes na série histórica de 1980 a junho de 2017 (BRASIL, 2017).

Após o surgimento da TARV, a morbimortalidade relacionada ao HIV em crianças e adolescentes diminuiu drasticamente (CANDIANI *et al.*, 2007; SELIK; LINDEGREN, 2003). A TARV consiste na combinação de no mínimo três antirretrovirais para tratamento do HIV, e seu esquema inicial deve conter dois medicamentos do grupo de inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeo (ITRN) e um terceiro medicamento, que pode ser de outra classe terapêutica – inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeo (ITRNN), inibidores de protease (IP), inibidores de integrase (INI) ou inibidores de fusão e de entrada, dependendo da faixa etária do indivíduo, da genotipagem do HIV, do potencial de interações medicamentosas, da comodidade posológica e disponibilidade das formulações (BRASIL, 2018). Os objetivos do uso da TARV em crianças e adolescentes são permitir desenvolvimento e crescimento adequados, preservar ou reconstituir o funcionamento do sistema imunológico, diminuir a ocorrência de comorbidades infecciosas e não infecciosas, promover supressão da replicação do HIV, diminuir o reservatório viral e reduzir o processo inflamatório causado pela infecção pelo vírus (BRASIL, 2018).

O monitoramento laboratorial da resposta à TARV é feito principalmente através da quantificação da carga viral plasmática do HIV (CV), em cópias por mL, e do quadro imunológico representado pela contagem de contagem de linfócitos T CD4+ (LTCD4+), em células por μ L e o seu percentual. Em indivíduos bem aderidos ao tratamento, são esperados CV indetectável e contagem de LTCD4+ superior a 500 células/ μ L.

Os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas atuais indicam que a TARV deve ser usada para tratamento de todas crianças e adolescentes com diagnóstico de HIV, independentemente de quadros clínicos e parâmetros laboratoriais de CV ou contagem de LTCD4+, com o objetivo de reduzir a mortalidade e a morbidade dos indivíduos (GROUP *et al.*, 2015; VIOLARI *et al.*, 2008). Desta forma, existe uma necessidade crescente do monitoramento desta população quanto aos efeitos da exposição a longo prazo ao vírus do HIV e a medicamentos antirretrovirais (BAMFORD; LYALL, 2015; JUDD *et al.*, 2007).

Até a presente data são escassos os estudos que avaliam alterações orofaciais exclusivamente em adolescentes infectados pelo HIV por transmissão vertical e em uso de TARV. Desta forma, o objetivo deste estudo é determinar a frequência de lesões e alterações orofaciais nesta população, bem como verificar as possíveis associações de tais lesões e alterações com o quadro imunológico, a CV plasmática e a adesão farmacoterapêutica à TARV.

Métodos

Considerações éticas

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP-UFMG) e pela Gerência de Ensino e Pesquisa do Hospital das Clínicas da UFMG (GEP/HC-UFMG). O sigilo da identidade dos participantes foi assegurado através de codificação das informações pessoais, e somente um pesquisador teve acesso aos prontuários físicos (J.D.A.S).

População e local do estudo

Neste estudo, os indivíduos avaliados foram 137 adolescentes com idade entre 10 e 19 anos (WHO, 2013), infectados pelo HIV por transmissão vertical e em uso de TARV. Todos os adolescentes estavam em tratamento no Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias Orestes Diniz (CTR DIP OD), em Belo Horizonte, Minas Gerais e cadastrados na Unidade de Dispensadora de Medicamentos (UDM) do local. A unidade de saúde é referência do Sistema Único de Saúde (SUS) no município de Belo Horizonte, região metropolitana e algumas cidades do Estado de Minas Gerais e é gerida pela Prefeitura Municipal de Belo Horizonte e pelo Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG). Por se tratar de um centro de referência, optou-se por estudo com todos os adolescentes cadastrados no CTRDIP OD.

Desenho de estudo e ferramentas para coleta de dados

Foi realizado um estudo retrospectivo, de base institucional, através da análise de registros realizados em prontuários médicos e análise de bancos de dispensação de medicamentos. Através dos prontuários médicos, foram coletados dados demográficos, registros de classificação CDC (1992) e registros de alterações orofaciais intra e extraorais. Casos em que houve repetição de eventos orofaciais para um mesmo indivíduo, foi considerado somente o primeiro registro de cada evento. Os resultados de exames de contagem LTCD4+ e de CV foram obtidos pelo Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4+/CD8+ e Carga Viral do HIV (SISCEL). Informações sobre os esquemas de TARV utilizados e frequência de dispensação dos medicamentos foram coletadas em bancos de dados do Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM).

Dados demográficos e alterações orofaciais

Foram obtidas informações com relação ao sexo dos adolescentes (masculino/feminino). Para as alterações orofaciais, coletou-se dados do número de indivíduos com lesões do Grupo 1, do Grupo 2 e do Grupo 3 da Classificação de EC-Clearinghouse (1993). Nesta classificação, lesões do Grupo 1 são lesões fortemente associadas ao HIV, lesões do Grupo 2 são lesões comumente associadas ao HIV e lesões do Grupo 3 são lesões vistas na infecção pelo HIV (QUADRO 1). Foram coletados também dados do número de indivíduos acometidos por alterações dentárias e periodontais [cárie dentária, infecção odontogênica, desfechos periodontais (gengivite, sangramento gengival, periodontite, hiperplasia gengival e edema gengival), hipoplasia de esmalte], outras alterações intraorais [lesão em mucosa oral não especificada, hipertrofia de amígdalas, hiperemia de amígdalas, amigdalite] e outras alterações extraorais [micose/ptíriase alba em face, impetigo em face, linfadenopatia cervical e/ou submandibular]. Casos em que houve repetição de eventos orofaciais para um mesmo indivíduo, foi considerado somente o primeiro registro de cada evento.

Carga viral plasmática do HIV (CV) e contagem de linfócitos T CD4+ (LTCD4+)

Dicotomizaram-se as variáveis relacionadas aos registros de CV: um primeiro grupo de indivíduos, cujos registros de CV eram todos indetectáveis ou menores que o limite mínimo de detecção, identificados neste estudo como “registros de carga viral indetectável ou menor que o limite mínimo =100%”; e um segundo grupo de indivíduos, que apresentaram pelo menos um registro de CV detectável,

identificados como “registros de carga viral indetectável ou menor que o limite mínimo <100%”.

Os registros de contagem de LTCD4+ foram dicotomizados de forma semelhante em dois grupos: um grupo de indivíduos cujos os registros de LTCD4+ eram todos maiores ou iguais a 500 células/ μ L, identificado como “registros de contagem de linfócitos T CD4+ \geq 500 células/ μ L =100%”; e outro grupo de indivíduos em que pelo menos um dos registros LTCD4+ era menor que 500 células/ μ L, identificado como “registros de contagem de linfócitos T CD4+ \geq 500 células/ μ L <100”.

Dados sobre os esquemas de TARV utilizados pelos adolescentes e frequência de dispensação dos medicamentos

Cinco variáveis foram coletadas: presença de evento de abandono do uso da TARV (sim / não), número de eventos de abandono da TARV, número de meses em abandono da TARV e número de eventos de alerta de má adesão à TARV (sem incluir abandonos). Considerou-se alerta de má adesão à TARV atrasos na dispensação de antirretrovirais superiores a sete dias (alerta dado pelo SICLOM) e abandono à TARV quando a data da dispensação fosse de três ou mais meses após a data da última dispensação programada (BRASIL, 2009). O SICLOM fornece, a cada dispensa, medicamentos para 30 dias de tratamento. O total de meses de cadastro na UDM dos 10 aos 19 anos de idade para cada indivíduo e o número de vezes em que houve dispensação de TARV no mesmo período foram também registrados. Os esquemas de TARV utilizados por cada indivíduos também foram avaliados.

Análise estatística

Os dados foram analisados no programa *Statistical Package for the Social Sciences* (IBM SPSS Statistics para Windows, versão 20.0, Chicago, EUA). O teste Kolmogorov-Smirnov mostrou que as variáveis quantitativas apresentavam distribuição não normal. Análise descritiva foi realizada para a determinação da frequência de cada lesão orofacial (lesões do Grupo 1, lesões do Grupo 2, alterações dentárias e periodontais, outras alterações intraorais e outras alterações extraorais). Uma segunda análise descritiva foi realizada para a determinação da frequência e distribuição por sexo de lesões do Grupo 1, lesões do Grupo 2, alterações dentárias e periodontais, outras alterações intraorais e outras alterações extraorais.

Análise univariada foi realizada para determinar a associação entre presença de alterações mais frequentes e registros de CV indetectável ou menor que o limite mínimo de detecção e registros de contagem LTCD4+ \geq 500 células/ μ L Uma

segunda análise univariada foi conduzida para determinar a associação entre abandono de TARV e registros de CV indetectável ou menor que o limite mínimo de detecção e registros de contagem de LTCD4+ \geq 500 células/ μ L. O nível de significância nas análises univariadas foi de $p < 0,05$.

O teste Mann Whitney foi realizado para avaliar a associação entre o número de meses em abandono, número de eventos de abandono e número de eventos de alerta de má adesão e registros de CV indetectável ou menor que o limite mínimo de detecção e registros de contagem de LTCD4+ \geq 500 células/ μ L. O teste Mann Whitney também foi conduzido para avaliar a associação entre o número de meses em abandono, número de eventos de abandono e número de eventos alerta de má adesão e lesões do Grupo 1, lesões do Grupo 2, e alterações orofaciais mais frequentes, dicotomizadas em presente ou ausente. O nível de significância nos testes Mann Whitney foi de $p < 0,05$.

Resultados

Dos 137 adolescentes incluídos neste estudo, 67 (48,9%) eram do sexo feminino e 70 (51,1%) eram do sexo masculino. A média de idade na data de início do estudo era de 15,5 (\pm 2,68) anos. Um diagrama de fluxo do estudo é mostrado na Figura 1. A Tabela 1 mostra a frequência e a distribuição por sexo das lesões do Grupo 1, lesões do Grupo 2, alterações dentárias e periodontais, outras alterações intraorais e outras alterações extraorais. Lesões do Grupo 3 da classificação de EC Clearinghouse (1993) não foram detectadas nos indivíduos. Dos 137 indivíduos analisados, 45 (32,84%) não apresentaram nenhuma alteração orofacial no período da adolescência. As alterações dentárias e periodontais encontradas no estudo foram cárie dentária ($n = 25$; 20,83%), gengivite/sangramento gengival ($n = 11$; 5,09%), infecção odontogênica ($n = 7$; 3,24%), hiperplasia ou edema gengival ($n = 5$; 2,31%), hipoplasia de esmalte ($n = 2$; 0,93%) e periodontite ($n = 1$; 0,46%).

Do total de 216 alterações observadas, as alterações mais frequentes foram linfadenopatia cervical/submandibular ($n = 62$; 28,83%), cárie dentária ($n = 45$; 20,93%) e alterações gengivais/periodontais ($n = 16$; 7,44%). As outras alterações intraorais identificadas foram hipertrofia de amígdalas ($n = 11$; 5,09%), hiperemia de amígdalas ($n = 10$; 4,63%), amigdalite ($n = 7$; 3,24%), lesões em mucosa oral não especificadas ($n = 4$, 1,85%) e lesões vesiculares em mucosa oral ($n = 2$; 0,93%).

Outras alterações extraorais incluíam linfadenopatia cervical/submandibular (n = 62; 28,70%), micose/ptíriase alba em face (n = 5; 2,31%) e impetigo em face (n = 4; 1,85%).

A Figura 2 mostra a frequência dos esquemas de TARV utilizados pelos adolescentes no período avaliado. O esquema mais utilizado foi a associação do tenofovir, lamivudina, efavirenz (n = 56), seguido de associação de tenofovir, lamivudina, atazanavir e ritonavir (n = 43) e associação de zidovudina, tenofovir, lopinavir e ritonavir (n = 43). Esquemas com apenas um registro foram agrupados em “outros esquemas” (n = 27). Em média, os indivíduos estiveram cadastrados na UDM por 65,2 meses. A proporção entre o número de dispensações de TARV realizadas e o número de dispensações de TARV esperadas é mostrada na Figura 3. A partir de dados da dispensação de TARV na UDM, foram contabilizados o número de vezes esperadas para dispensa de TARV e o número de dispensações de TARV realizadas no período da adolescência. Mais da metade dos indivíduos (52,27%) tiveram menos de 80% das dispensações de TARV esperadas efetivadas, enquanto que 18,95% tiveram entre 95 e 100% das dispensações esperadas realizadas.

As Figuras 4 e 5 mostram a frequência dos indivíduos acometidos por lesões do Grupo 1, lesões do Grupo 2, alterações dentárias e periodontais, outras alterações intraorais e outras alterações extraorais. A lesão mais frequente foi linfadenopatia cervical/submandibular (n = 62). Os indivíduos com pelo menos um registro de CV detectável apresentavam 2,61 vezes mais chances de serem acometidos por linfadenopatia cervical/submandibular do que os indivíduos com 100% dos registros de CV indetectável ou menor que o limite mínimo de detecção (IC = 1,16 – 5,88; $p = 0,020$). Indivíduos com menos de 100% dos registros de contagem de LTCD4+ ≥ 500 células/ μ L apresentavam 2,34 vezes mais chances de serem acometidos por linfadenopatia cervical/submandibular do que os indivíduos com todos os registros de contagem de LTCD4+ ≥ 500 células/ μ L (IC = 1,13 – 4,82; $p = 0,021$) (TABELA 2).

Indivíduos que abandonaram a TARV pelo menos uma vez tiveram mais chances de apresentarem menos de 100% dos registros de CV indetectável ou menor que o limite mínimo de detecção (OR = 4,34/ IC = 1,55 – 12,14; $p = 0,005$) e menos de 100% dos registros de contagem LTCD4+ ≥ 500 células/ μ L (OR = 3,85; IC = 1,77 – 8,40; $p = 0,001$) (TABELA 3).

A CV do HIV e a contagem de LTCD4+ foram associados com número de meses em abandono e número de eventos de abandono da TARV e número de eventos alerta de má adesão da TARV. Indivíduos com menos de 100% dos registros de CV indetectável ou menor que o limite mínimo de detecção e indivíduos com menos de 100% dos registros de contagem de LTCD4+ \geq 500 células/ μ L apresentaram maior média de tempo em abandono, maior média de eventos de abandono da TARV e maior média de eventos de alerta de má adesão à TARV ($p < 0,05$) (TABELA 4).

Indivíduos com uma média maior de meses em abandono e de eventos de abandono da TARV apresentaram uma maior prevalência de lesões do Grupo 1 e Lesões do Grupo 2 ($p < 0,05$) (TABELA 5).

Para os indivíduos analisados, não houve associação entre ter registros de classificação CDC da categoria C e apresentar lesões orofaciais do Grupo 1, 2 ou linfadenopatia ($p > 0,05$) (TABELA 6). Ao analisar a presença de lesões orofaciais do Grupo 1, 2 ou linfadenopatia e o uso de pelo menos um esquema de TARV contendo inibidores de protease, não houve associação estatística significativa ($p > 0,05$) (TABELA 7).

Discussão

O presente trabalho, até o momento, é o primeiro a determinar a frequência de alterações orofaciais exclusivamente em adolescentes infectados pelo HIV por transmissão vertical e em uso de TARV, e avaliar a associação de tais alterações com o quadro imunológico, com a CV e com a adesão farmacoterapêutica à TARV. Os resultados mostram que há uma baixa frequência de alterações orofaciais relacionadas ao HIV em adolescentes em uso de TARV. As alterações fortemente relacionadas ao HIV e lesões comumente associadas ao HIV, descritas na classificação de EC-Clearinghouse (1993) foram observadas em apenas 7,3% e 19,7%, respectivamente, dos indivíduos avaliados. Estes achados diferem bastante de estudos conduzidos na era pré-TARV ou de estudos com indivíduos sem uso de antirretrovirais, nos quais altas frequências de alterações e lesões orais associadas à infecção pelo HIV são reportadas (ARENDRORF *et al.*, 1998; BODHADE; GANVIR; HAZAREY, 2011; SCHULTEN; KATE; WAAL, 1989). Investigações conduzidas por outros autores em crianças e adolescentes em uso de TARV mostram frequências de alterações e lesões orais com variação, talvez em função da localização geográfica

da realização do estudo, esquemas de antirretrovirais preconizados, época de diagnóstico da infecção dos indivíduos, idade dos indivíduos da amostra ou mesmo da adoção de critérios diferentes para o diagnóstico das lesões (MELESS *et al.*, 2014; MOSCICKI *et al.*, 2016; PINHEIRO *et al.*, 2009)

As alterações mais frequentemente observadas foram linfadenopatia em região cervical e submandibular, carie e doenças periodontais. Não existe uma conclusão consensual na literatura se a frequência de alterações dentárias e periodontais é aumentada em crianças e adolescentes HIV positivos (YENGOPAL; BHAYAT; COOGAN, 2011) e há evidências de que, comparativamente, as microbiotas bacterianas de população pediátrica HIV positiva e negativa não apresentam diferenças significativas (GOLDBERG *et al.*, 2015). A quantidade e a qualidade do biofilme aderido às estruturas dentárias é um fator importante a ser considerado ao avaliar a frequência de alterações periodontais e cárie dentária em crianças e adolescentes HIV positivos (RIBEIRO; PORTELA; SOUZA, 2002), assim como acontece em indivíduos não portadores do vírus. Alterações em fluxo salivar são também descritas em indivíduos HIV positivos, e podem ter influência em desfechos relacionados a cárie e doença periodontal (NITTAYANANTA *et al.*, 2013). Uma metanálise sugeriu que crianças e adolescentes vivendo com HIV teriam maior experiência de cárie em dentição decídua que indivíduos da mesma faixa etária com diagnóstico negativo para o HIV (OLIVEIRA *et al.*, 2015). A frequência de cárie de 20,93% observada neste estudo é menor que a frequência de 76,9% descrita por DRUMMOND *et al.* (2015) para indivíduos brasileiros com idade entre 15 e 19 anos avaliados em levantamento nacional de saúde bucal de 2010. É também menor que a frequência de 75% observada em adolescentes de 15 e 16 anos de uma cidade do interior de Minas Gerais (FERNANDES *et al.*, 2010). Os métodos utilizados pelos estudos para diagnóstico de cárie não podem ser desconsiderados e podem justificar a diferença de frequências de cárie obtidas. Vulnerabilidade social, fatores socioeconômicos, acesso a serviços de saúde bucal e à fluoretação da água, fatores nutricionais e capacidade individual de controle do biofilme devem ser considerados ao analisar desfechos dentários e periodontais (YENGOPAL *et al.*, 2016). Na população aqui estudada, a ocorrência de cárie dentária e alterações periodontais e gengivais acena para a necessidade de intervenções odontológicas nos indivíduos.

Este estudo mostrou também um aumento das chances de um adolescente infectado com HIV por transmissão vertical e em uso de TARV ter linfadenopatia

cervical/submandibular se apresentar uma não totalidade de registros de LTCD4+ \geq 500 células/ μ L ou CV indetectável/menor que limite mínimo. Não é possível elucidar a etiologia exata de todas as linfadenopatias registradas para os adolescentes do presente estudo, uma vez que não há registros de dados histopatológicos e os dados clínicos descritos nem sempre são suficientes para a determinação da etiologia. A linfadenopatia persistente em indivíduos HIV positivos é um achado comum e pode ter como etiologia a fisiopatologia da infecção pelo HIV (alterações inflamatórias ou reacionais), manifestações de infecções oportunistas (como tuberculose, histoplasmose e criptococose) ou mesmo desordens linfoproliferativas malignas (CHADBURN *et al.*, 2013; NAG *et al.*, 2016; NIEDZIELSKA *et al.*, 2007). O quadro imunológico pode não estar relacionado com a presença da linfadenopatia. Nasser *et al.* (2017), analisando histologicamente lesões em linfonodos de indivíduos HIV positivos, não encontraram correlação entre achados citológicos de linfadenopatia inflamatória ou reacional e contagem de LTCD4+. HADADI *et al.* (2014) observaram em estudo com adultos HIV positivos que a região cervical foi o local mais frequente de linfadenopatias, e que a presença de linfadenopatia não teve correlação estatística com a contagem de LTCD4+. Os dados obtidos neste estudo sugerem que a presença de linfadenopatia cervical e/ou submandibular pode ser considerada um sinal clínico importante para o monitoramento de adolescentes vivendo com HIV pela equipe multidisciplinar de saúde.

A má adesão e o abandono à TARV foram observados neste estudo, e tiveram associação com registros de CV e contagem de LTCD4+. Não existe um método consagrado para a avaliação da adesão farmacoterapêutica no HIV. Podem ser utilizadas ferramentas diversas, tais como a contagem de doses perdidas por período, autorrelato com entrevistas estruturadas, diário preenchido pelo indivíduo em uso da TARV, sistemas eletrônicos de monitoramento ou registros de dispensação da farmácia (BECK *et al.*, 2017; FONSECA *et al.*, 2012; GOMES *et al.*, 2009; GROSS *et al.*, 2006; LIGNANI JÚNIOR; GRECO; CARNEIRO, 2001; TWEYA *et al.*, 2012). Os registros de dispensação de farmácia não contemplam casos de má adesão ou abandono em que o indivíduo recebe o medicamento mas não o ingere, mas a associação dos dados de dispensação, obrigatórios no SICLOM, com informações clínicas e laboratoriais permitem uma estimativa satisfatória da adesão à TARV (LIMA-DELLAMORA *et al.*, 2017). Aumentos significativos de LTCD4+ e supressão da CV são observados em indivíduos que mantêm boa adesão à TARV (BEZABHE *et al.*,

2016; GROSS *et al.*, 2006; ROCHA *et al.*, 2011; USITALO *et al.*, 2014). Os registros de dispensação de medicamentos, associados a registros de LTCD4+ e CV, podem subsidiar de forma simples e direta a comunicação entre o profissional de saúde e o adolescente e sua família, conscientizando-os sobre os efeitos benéficos da adesão sistemática e rigorosa à TARV. O monitoramento da adesão pela equipe de saúde e a organização dos serviços de saúde para garantir a constância da oferta de medicamentos são de fundamental importância para o sucesso do tratamento de indivíduos vivendo com o HIV.

O abandono à TARV neste estudo refletiu-se também na ocorrência significativamente maior de alterações e lesões orofaciais associadas ao HIV em adolescentes com maior número de meses e maior número de eventos de abandono. O número de alertas de má adesão considerado por este estudo não foi um bom preditor de lesões orais associadas ao HIV nos indivíduos avaliados. Historicamente, considera-se ideal que os indivíduos em tratamento para o HIV utilizem no mínimo 95% das doses de TARV prescritas (GORDON *et al.*, 2015), porém fatores farmacológicos específicos de alguns esquemas de TARV podem minimizar o efeito de doses perdidas e manter boa supressão viral mesmo com uso de 80 a 90% das doses de TARV (SHUTER, 2008). Por estes motivos, ao avaliar interrupções do uso da TARV é importante considerar parâmetros clínicos, laboratoriais, psicossociais, farmacológicos e fatores relacionados à dispensação de medicamentos em função da complexidade do processo da adesão.

As limitações deste estudo se referem a aspectos inerentes ao desenho de um estudo retrospectivo, no qual dados secundários coletados em prontuários médicos não permitem registros odontológicos sistemáticos como de uma avaliação prospectiva; a subnotificação de alterações bucais por profissionais médicos pode ter sido um fator de influência na coleta dos dados retrospectivos. Como perspectivas para pesquisas futuras, sugere-se a realização de novos estudos longitudinais monitorando adolescentes em uso de TARV, visando a detecção prospectiva de lesões orofaciais e a aplicação de índices confiáveis para o levantamento de lesões de cárie e alterações periodontais. Estudos multicêntricos para avaliação das alterações e lesões desfechos orofaciais em uma população maior de adolescentes HIV positivos em uso de TARV podem ser considerados. Pesquisas futuras devem também avaliar as condições de vulnerabilidade social dos indivíduos, permitindo uma

análise mais detalhada das condições bucais e uma maior qualificação do cuidado em saúde nesta faixa etária.

Conclusão

A linfadenopatia cervical/submandibular, cárie dentária e desfechos periodontais foram as alterações orofaciais mais frequentes na população de adolescentes infectadas pelo HIV por transmissão vertical e em uso de TARV deste estudo. Houve associação significativa entre maior frequência de lesões e alterações orofaciais associadas ao HIV do Grupo 1 e Grupo 2 e um maior número de eventos de abandono e tempo de abandono à TARV. Não houve associação entre registros de abandono e linfadenopatia cervical e submandibular, porém a presença de linfadenopatia foi associada à detectabilidade da carga viral e ao não registro de LTCD4+ iguais ou maiores de 500 células/ μ L em todos os exames. Registros de CV e LTCD4+ insatisfatórios foram associados a um maior número de meses em abandono, maior número de eventos de abandono da TARV e maior número de eventos de alerta de má adesão à TARV. As chances de apresentar registros de CV e LTCD4+ insatisfatórios são significativamente maiores em indivíduos que abandonaram a TARV pelo menos uma vez. Não houve associação entre utilizar TARV contendo inibidores de protease ou ter sido classificado com a categoria C de CDC e apresentar alterações orofaciais do Grupo 1, 2 ou linfadenopatia. Sugere-se que a linfadenopatia cervical e/ou submandibular pode ser um sinal clínico importante no monitoramento de adolescentes vivendo com HIV.

Referências

1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. **MMWR. Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports / Centers for Disease Control** Recommendations and Reports, [S.l.], v. 41, n. RR-17, p. 1–19, dez. 1992.

AGWU, Allison L.; FAIRLIE, Lee. Antiretroviral treatment, management challenges and outcomes in perinatally HIV-infected adolescents. **Journal of the International AIDS Society**, London, v. 16, p. 1–13, jun. 2013.

ANDRADE, Natália Silva *et al.* Molar incisor hypomineralization in HIV-infected

children and adolescents. **Special Care in Dentistry**, Chicago, v. 37, n. 1, p. 28–37, jan. 2017.

ANGELIDOU, Konstantia Nadia *et al.* Defining study outcomes that better reflect individual response to treatment. **World Review of Nutrition and Dietetics**, Baltimore, v. 37, n. 3, p. 258–262, mar. 2018.

ARENDORF, T. M. *et al.* Oral manifestations of HIV infection in 600 South African patients. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, Copenhagen, v. 27, n. 4, p. 176–179, abr. 1998.

ARPADI, Stephen M. Growth Failure in children with HIV infection. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (1999)**, Hagerstown, v. 25 Suppl 1, p. s37–s42, out. 2000.

BAMFORD, Alasdair; LYALL, Hermione. Paediatric HIV grows up: Recent advances in perinatally acquired HIV. **Archives of Disease in Childhood**, London, v. 100, n. 2, p. 183–188, fev. 2015.

BARLOW-MOSHA, Linda *et al.* Metabolic complications and treatment of perinatally HIV-infected children and adolescents. **Journal of the International AIDS Society**, London, v. 16, p. 1–11, jun. 2013.

BECK, Sandra Trevisan *et al.* Adesão a terapia antiretroviral de crianças e adolescentes vivendo com HIV. **Ciência & Saúde**, Porto Alegre, v. 10, n. 3, p. 178–183, 2017.

BELLAVIA, Andrea *et al.* Delay in sexual maturation in perinatally HIV-infected youths is mediated by poor growth. **AIDS (London, England)**, London, v. 31, n. 9, p. 1333–1341, jun. 2017.

BEZABHE, Woldesellassie M. *et al.* Adherence to antiretroviral therapy and virologic failure. **Medicine (Baltimore)**, Hagerstown, v. 95, n. 15, p. 1–9, abr. 2016.

BLÁZQUEZ, Daniel *et al.* Lipid and glucose alterations in perinatally-acquired HIV-infected adolescents and young adults. **BMC Infectious Diseases**, London, v. 15, n. 1, p. 119, mar. 2015.

BODHADE, Ashish S.; GANVIR, Sindhu M.; HAZAREY, Vinay K. Oral manifestations of HIV infection and their correlation with CD4 count. **Journal of Oral Science**, Tokyo, v. 53, n. 2, p. 203–211, jun. 2011.

BRASIL. **Boletim epidemiológico HIV AIDS**. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais, 2017.

BRASIL. **Manual técnico para o diagnóstico da infecção pelo HIV**. 6. ed. Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais, 2016.

BRASIL. **Nota Técnica nº 208/2009. Orientações para abordagem consentida, alerta de má adesão aos antirretrovirais e critério de abandono ao tratamento**. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/%0Alegislacao/2012/51065>>. Acesso em: 1 fev. 2018.

BRASIL. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes**. Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais, 2018.

BRASIL. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em crianças e adolescentes**. Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais, 2014.

BRASIL. **Recomendações para a atenção integral a adolescentes e jovens vivendo com HIV/Aids**. Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais, 2013.

BUCHACZ, Kate *et al.* Delayed onset of pubertal development in children and adolescents with perinatally acquired HIV infection. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, Hagerstown, v. 33, n. 1, p. 56–65, maio 2003.

CAMES, Cecile *et al.* Risk Factors for Growth Retardation in HIV-infected Senegalese Children on Antiretroviral Treatment: The ANRS 12279 MAGGSEN Pediatric Cohort Study. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, Baltimore, v. 36, n. 4, p. e87–e92, abr. 2017.

CANDIANI, Talitah M. S. *et al.* Impact of highly active antiretroviral therapy (HAART) on the incidence of opportunistic infections, hospitalizations and mortality among children and adolescents living with HIV/AIDS in Belo Horizonte, Minas Gerais State, Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 23, n. suppl 3, p. S414–S423, 2007.

CHADBURN, Amy *et al.* Lymphoid Proliferations Associated With Human Immunodeficiency Virus Infection. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, Chicago, v. 137, n. 3, p. 360–370, mar. 2013.

CHANTRY, C J *et al.* Growth, survival and viral load in symptomatic childhood human immunodeficiency virus infection. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, Baltimore, v. 22, n. 12, p. 1033–1039, dez. 2003.

Classification and diagnostic criteria for oral lesions in HIV infection. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, Copenhagen, v. 22, n. 7, p. 289–291, ago. 1993.

CORI, Anne *et al.* CD4+ cell dynamics in untreated HIV-1 infection: Overall rates, and effects of age, viral load, sex and calendar time. **AIDS (London, England)**, London, v. 29, n. 18, p. 2435–2446, nov. 2015.

CURRIER, Judith S.; HAVLIR, Diane V. CROI 2018: Complications of HIV Infection and Antiretroviral Therapy. **Topics in Antiviral Medicine**, San Francisco, v. 26, n. 1, p. 22–29, maio 2018.

DRUMMOND, Andreia Maria Araújo *et al.* Inequality of experience of dental caries between different ethnic groups of Brazilians aged 15 to 19 years. **PLoS ONE**, San Francisco, v. 10, n. 12, p. 1–9, dez. 2015.

FEINSTEIN, Lydia *et al.* Effect of baseline immune suppression on growth recovery in HIV positive South African children receiving antiretroviral treatment. **Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)**, Hagerstown, v. 61, n. 2, p. 235–42, out. 2012.

FERNANDES, E. Toledo Pitanga *et al.* Factors related to dental caries in adolescents in southeastern Brazil. **European Journal of Paediatric Dentistry**, Carimate, v. 11, n. 1, p. 165–170, dez. 2010.

FONSECA, Leonardo Carvalho Da *et al.* Evaluation of inadequate anti-retroviral treatment in patients with HIV/AIDS. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Rio de Janeiro, v. 45, n. 2, p. 151–155, mar. 2012.

GAITÁN-CEPEDA, Luis Alberto; SÁNCHEZ-VARGAS, Octavio; CASTILLO, Nydia. Prevalence of oral candidiasis in HIV/AIDS children in highly active antiretroviral therapy era. A literature analysis. **International Journal of STD & AIDS**, London, v. 26, n. 9, p. 625–632, ago. 2015.

GALEA, Jerome T. *et al.* Barriers and facilitators to antiretroviral therapy adherence among Peruvian adolescents living with HIV: A qualitative study. **PLoS One**, San Francisco, v. 13, n. 2, p. e0192791, fev. 2018.

GOLDBERG, Brittany E. *et al.* The oral bacterial communities of children with well-controlled HIV infection and without HIV infection. **PLoS ONE**, San Francisco, v. 10, n. 7, p. 1–20, jul. 2015.

GOMES, Raquel Regina De Freitas Magalhães *et al.* Utilização dos registros de dispensação da farmácia como indicador da não-adesão à terapia anti-retroviral em indivíduos infectados pelo HIV. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 25, n. 3, p. 495–506, mar. 2009.

GONA, Philimon *et al.* Incidence of opportunistic and other infections in HIV-infected children in the HAART era. **JAMA**, Chicago, v. 296, n. 3, jul. 2016.

GORDON, Lindsay L. *et al.* Comparison of HIV Virologic Failure Rates Between Patients with Variable Adherence to Three Antiretroviral Regimen Types. **AIDS Patient Care and STDs**, Larchmont, v. 29, n. 7, p. 384–388, jul. 2015.

GROSS, Robert *et al.* A simple, dynamic measure of antiretroviral therapy adherence predicts failure to maintain HIV-1 suppression. **The Journal of Infectious Diseases**, Chicago, v. 194, n. 8, p. 1108–14, out. 2006.

GROUP, INSIGHT START Study *et al.* Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 373, n. 9, p. 795–807, ago. 2015.

GULICK, Roy M. *et al.* Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 337, n. 11, p. 734–739, set. 1997.

HADADI, Azar *et al.* Frequency and etiology of lymphadenopathy in Iranian HIV/AIDS patients. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, Singapore, v. 4, n. Suppl.1, p. S171–S176, maio 2014.

HAMMER, Scott M. *et al.* A Controlled Trial of Two Nucleoside Analogues plus Indinavir in Persons with Human Immunodeficiency Virus Infection and CD4 Cell Counts of 200 per Cubic Millimeter or Less. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 337, n. 11, p. 725–733, set. 1997.

HAUK, M J *et al.* Delayed tooth eruption: association with severity of HIV infection. **Pediatric Dentistry**, maio-junhomanual edit, Chicago, v. 23, n. 3, p. 260–262, 2001.

HECHT, Frederick M *et al.* Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection. **AIDS (London, England)**, London, v. 16, n. 8, p. 1119–1129, maio 2002.

HOLDERBAUM, Rejane Maria *et al.* Comparison among dental, skeletal and chronological development in HIV-positive children: a radiographic study. **Brazilian Oral Research**, São Paulo, v. 19, n. 3, p. 209–215, set. 2005.

JESSON, Julie *et al.* Malnutrition, Growth Response and Metabolic Changes Within the First 24 Months After ART Initiation in HIV-Infected Children Treated Before the Age of Two Years in West Africa. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, Baltimore, p. 1, fev. 2018.

JUDD, A. *et al.* Morbidity, Mortality, and Response to Treatment by Children in the United Kingdom and Ireland with Perinatally Acquired HIV Infection during 1996-2006: Planning for Teenage and Adult Care. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 45, n. 7, p. 918–924, out. 2007.

KHONGKUNTHIAN, P. *et al.* Oral manifestations in 45 HIV-positive children from Northern Thailand. **Journal of Oral Pathology and Medicine**, Copenhagen, v. 30, n. 9, p. 549–552, out. 2001.

KUMAR, Vinod; PATIL, Kavitha; MUNOLI, Karishma B. Comparative evaluation of dental age, bone age, and chronological age in the human immunodeficiency virus positive children. **Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences**, Mumbai, v. 6, n. Suppl. 1, p. s90–s96, jul. 2014.

LEDERMAN, M M; VALDEZ, H. Immune restoration with antiretroviral therapies: implications for clinical management. **JAMA**, Chicago, v. 284, n. 2, p. 223–8, jul. 2000.

LIGNANI JÚNIOR, Luiz; GRECO, Dirceu Bartolomeu; CARNEIRO, Mariangela. Avaliação da aderência aos anti-retrovirais em pacientes com infecção pelo HIV/Aids. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 35, n. 6, p. 495–501, dez. 2001.

LIMA-DELLAMORA, Elisangela da Costa *et al.* Utilização de registros de dispensação de medicamentos na mensuração da adesão: revisão crítica da literatura. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 33, n. 3, p. 1–16, abr. 2017.

LOOMBA-ALBRECHT, Lindsey A.; BREGMAN, Thea; CHANTRY, Caroline J. Endocrinopathies in children infected with human immunodeficiency virus. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, Philadelphia, v. 43, n. 3, p. 807–828, set. 2014.

MADEDDU, Giordano *et al.* Different impact of NNRTI and PI-including HAART on bone mineral density loss in HIV-infected patients. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, Rome, v. 19, n. 23, p. 4576–4589, dez. 2015.

MAKADZANGE, A. T. *et al.* Clinical, Virologic, Immunologic outcomes and emerging HIV Drug resistance patterns in children and adolescents in public ART Care in Zimbabwe. **PLoS ONE**, San Francisco, v. 10, n. 12, p. 1–18, dez. 2015.

MANDAL, Anirban *et al.* Dyslipidemia in HIV Infected Children Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy. **Indian Journal of Pediatrics**, New Delhi, v. 83, n. 3, p. 226–231, mar. 2016.

MARTINO, M De *et al.* Puberty in perinatal HIV-1 infection: a multicentre longitudinal study of 212 children. **AIDS (London, England)**, London, v. 15, n. 12, p. 1527–1534, ago. 2001.

MELESS, David *et al.* Oral lesions among HIV-infected children on antiretroviral treatment in West Africa. **Tropical medicine & international health : TM & IH**, Oxford, v. 19, n. 3, p. 246–255, mar. 2014.

MOSCICKI, Anna Barbara *et al.* The burden of oral disease among perinatally HIV-infected and HIV-exposed uninfected youth. **PLoS ONE**, San Francisco, v. 11, n. 6, p. 1–15, jun. 2016.

NABBANJA, Juliet *et al.* Orofacial manifestations in HIV positive children attending Mildmay Clinic in Uganda. **Odontology**, Tokyo, v. 101, n. 1, p. 116–120, jan. 2013.

NAG, D. *et al.* Etiological study of lymphadenopathy in HIV-infected patients in a tertiary care hospital. **Journal of Cytology**, Calcutta, v. 32, n. 2, p. 66–70, 2016.

NASSER, Sadia Siddiq; PATIL, Rashmi K.; KITTUR, Shreekanth K. Cytomorphological Analysis of Lymph Node Lesions in HIV-Positive Patients with CD4 Count Correlation: A Cross-Sectional Study. **Acta Cytologica**, Chicago, v. 61, n. 1, p. 39–46, 2017.

NICHOLSON, Laura *et al.* Growth and health outcomes at school age in HIV-exposed,

uninfected Zambian children: follow-up of two cohorts studied in infancy. **BMC Pediatrics**, London, v. 15, n. 1, p. 66, jun. 2015.

NIEDZIELSKA, Grazyna *et al.* Cervical lymphadenopathy in children-Incidence and diagnostic management. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, Limerick, v. 71, n. 1, p. 51–56, jan. 2007.

NITTAYANANTA, Wipawee *et al.* Relationship between xerostomia and salivary flow rates in HIV-infected individuals. **Journal of investigative and clinical dentistry**, Richmond, v. 4, n. 3, p. 164–171, ago. 2013.

OLIVEIRA, Cristiana Aroeira Guimarães Rosa *et al.* Is dental caries experience increased in HIV-infected children and adolescents? A meta-analysis. **Acta odontologica Scandinavica**, Copenhagen, v. 73, n. 7, p. 481–7, out. 2015.

PATTANAPANYASAT, Kovit. Immune status monitoring of HIV/AIDS patients in resource-limited settings: a review with an emphasis on CD4+ T-lymphocyte determination. **Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology**, Bangkok, v. 30, n. 1, p. 11–25, mar. 2012.

PATTON, George C. *et al.* Adolescence and the next generation. **Nature**, London, v. 554, n. 7693, p. 458–466, fev. 2018.

PATTON, George C *et al.* Our future: a Lancet commission on adolescent health and wellbeing. **Lancet**, London, v. 387, n. 10036, p. 2423–2478, jun. 2016.

PAVITHRA, S *et al.* Impact of highly active antiretroviral therapy on salivary flow in patients with human-immuno deficiency virus disease in Southern India. **Journal of oral and maxillofacial pathology : JOMFP**, Mumbai, v. 17, n. 1, p. 17–22, jan. 2013.

PHILLIPS, Nicole J *et al.* HIV-associated cognitive disorders in perinatally infected children and adolescents : a novel composite cognitive domains score. **AIDS Care**, London, p. 1–9, abr. 2018.

PINHEIRO, Raquel dos Santos *et al.* Oral manifestations in human immunodeficiency virus infected children in highly active antiretroviral therapy era. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, Copenhagen, v. 38, n. 8, p. 613–622, set. 2009.

PSOTER, Walter J. *et al.* Delayed tooth emergence in children infected with human immunodeficiency virus. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, New York, v. 122, n. 4, p. 442–447, out. 2016.

RAMOS-GOMEZ, F J *et al.* Oral manifestations and dental status in paediatric HIV infection. **International journal of paediatric dentistry / the British Paedodontic Society [and] the International Association of Dentistry for Children**, Oxford, v. 10, n. 1, p. 3–11, mar. 2000.

RANGANATHAN, Kannan *et al.* Orofacial and systemic manifestations in 212 paediatric HIV patients from Chennai, South India. **International Journal of Paediatric Dentistry**, Oxford, v. 20, n. 4, p. 276–282, jul. 2010.

RIBEIRO, Apoen de Aguiar; PORTELA, Maristela; SOUZA, Ivete Pomarico De. Relação entre biofilme, atividade de cárie e gengivite em crianças HIV+. **Pesquisa Odontológica Brasileira**, São Paulo, v. 16, n. 2, p. 144–150, 2002.

ROCHA, Gustavo Machado *et al.* Monitoring adherence to antiretroviral treatment in Brazil: an urgent challenge. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 27, n. suppl 1, p. s67–s78, 2011.

ROVARIS, Natália Spillere *et al.* Oral health status and its impact on the quality of life of children and adolescents living with HIV-1. **BMC Research Notes**, London, v. 7, n. 1, p. 1–7, jul. 2014.

SCHULTEN, EAJM; KATE, R W Ten; WAAL, I. Oral manifestations of HIV infection in 75 Dutch patients. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, Copenhagen, v. 18, n. 1, p. 42–46, jan. 1989.

SELIK, Richard M; LINDEGREN, Mary Lou. Changes in deaths reported with human immunodeficiency virus infection among United States children less than thirteen years old, 1987 through 1999. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, Baltimore, v. 22, n. 7, p. 635–41, jul. 2003.

SHIAU, S. *et al.* Decreased bone turnover in HIV-infected children on antiretroviral therapy. **Archives of Osteoporosis**, London, v. 13, n. 1, abr. 2018.

SHUTER, Jonathan. Forgiveness of non-adherence to HIV-1 antiretroviral therapy. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, London, v. 61, n. 4, p. 769–773, abr. 2008.

SOUZA, Rafael Boschetti De *et al.* Dental age estimation in Brazilian HIV children using Willems' method. **Forensic Science International**, Limerick, v. 257, p. 510.e1-510.e4, dez. 2015.

SZUBERT, Alexander J *et al.* Pubertal development in HIV-infected African children

on first-line antiretroviral therapy. **AIDS (London, England)**, London, v. 29, n. 5, p. 609–18, mar. 2015.

TRIGUEIRO, M. *et al.* An assessment of adverse effects of antiretroviral therapy on the development of HIV positive children by observation of dental mineralization chronology. **Journal of Oral Pathology and Medicine**, Copenhagen, v. 39, n. 1, p. 35–40, jan. 2010.

TWEYA, Hannock *et al.* Simplifying ART cohort monitoring: Can pharmacy stocks provide accurate estimates of patients retained on antiretroviral therapy in Malawi? **BMC Health Services Research**, London, v. 12, n. 1, p. 1, jul. 2012.

UNAIDS. **Feature story: Brazil pioneers treatment for everyone**. Disponível em: <<http://www.unaids.org/en/resources/presscentre/featurestories/2013/october/20131018brazil>>. Acesso em: 10 nov. 2017.

UNITED STATES OF AMERICA. AIDSINFO. **Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV**. Disponível em: <<http://www.aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AdultandAdolescentGL.pdf>>. Acesso em: 22 maio 2018a.

UNITED STATES OF AMERICA. AIDSINFO. **Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection**. Disponível em: <<http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>>. Acesso em: 22 maio 2018b.

UNITED STATES OF AMERICA. **Morbidity and Mortality Weekly Report, Jun 1981**. Disponível em: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/june_5.htm>. Acesso em: 10 mar. 2017.

USITALO, Ann *et al.* Relationship between viral load and self-report measures of medication adherence among youth with perinatal HIV infection. **AIDS Care**, London, v. 26, n. 1, p. 107–115, jan. 2014.

VAN DYKE, Russell B. *et al.* Antiretroviral treatment of US children with perinatally acquired HIV infection: temporal changes in therapy between 1991 and 2009 and predictors of immunologic and virologic outcomes. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, Hagerstown, v. 57, n. 2, p. 165–173, jun. 2011.

VIOLARI, Avy *et al.* Early Antiretroviral Therapy and Mortality among HIV-Infected Infants. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 359, n. 21, p. 2233–2244, nov. 2008.

WATANABE, Maria Luiza Veloso de Almeida *et al.* Craniofacial morphology of HIV-positive children and adolescents undergoing antiretroviral therapy: A pilot study. **American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics**, St. Louis, v. 153, n. 1, p. 26–35, jan. 2018.

WENDLER, David S. Problems with the consensus definition of the therapeutic misconception. **Journal of Clinical Ethics**, Hagerstown, v. 24, n. 4, p. 387–394, 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Adolescent health epidemiology**. Disponível em: <http://www.who.int/maternal_child_adolescent/epidemiology/adolescence/en/>. Acesso em: 20 mar. 2018a.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Adolescents: health risks and solutions**. Disponível em: <<http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/adolescents-health-risks-and-solutions>>. Acesso em: 20 mar. 2018b.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **HIV/AIDS Fact Sheet**. Disponível em: <<http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>>. Acesso em: 20 mar. 2018c.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **HIV and Adolescents: Guidance for HIV testing and counselling and care for adolescents living with HIV**. Disponível em: <http://files.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/UNAIDS_Global_Report_2013_en.pdf>. Acesso em: 22 maio 2018.

XU, Luyi *et al.* Factors influencing antiretroviral treatment suboptimal adherence among perinatally hivinfected adolescents in Thailand. **PLoS ONE**, San Francisco, v. 12, n. 2, p. 1–18, fev. 2017.

YENGOPAL, V. *et al.* The child and adolescent with HIV in resource poor countries. **Oral Diseases**, Copenhagen, v. 22 Suppl.1, p. 25–34, abr. 2016.

YENGOPAL, V.; BHAYAT, A.; COOGAN, M. Pediatric oral HIV research in the developing world. **Advances in Dental Research**, Thousand Oaks, v. 23, n. 1, p. 61–66, abr. 2011.

Quadro 1 – Classificação de lesões orais associadas à infecção pelo HIV – EC Clearinghouse

<p>Grupo 1 – Lesões fortemente associadas à infecção pelo HIV</p> <ul style="list-style-type: none"> Candidíase <ul style="list-style-type: none"> Eritematosa Pseudomembranosa Leucoplasia pilosa Sarcoma de Kaposi Linfoma não-Hodgkin Doença periodontal <ul style="list-style-type: none"> Eritema gengival linear Gengivite ulceronecrosante Periodontite ulceronecrosante
<p>Grupo 2 – Lesões menos comumente associadas à infecção pelo HIV</p> <ul style="list-style-type: none"> Infecções bacterianas <ul style="list-style-type: none"> <i>Mycobacterium avium-intracellulare</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Hiperpigmentação melânica Estomatite ulceronecrosante Doenças de glândulas salivares <ul style="list-style-type: none"> Ressecamento bucal devido a diminuição do fluxo salivar Aumento de volume unilateral ou bilateral de glândulas salivares maiores Púrpura trombocitopênica Úlceras inespecíficas Infecções virais <ul style="list-style-type: none"> Vírus Herpes Simplex Papiloma Vírus Humano (lesões verrucosas) <ul style="list-style-type: none"> Condiloma acuminado Hiperplasia epitelial focal Verruga vulgar Vírus Varicela-Zóster <ul style="list-style-type: none"> Herpes Zóster Varicela
<p>Grupo 3 – Lesões vistas em infecção pelo HIV</p> <ul style="list-style-type: none"> Infecções bacterianas <ul style="list-style-type: none"> <i>Actinomyces israelii</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> Doença por arranhadura do gato Reações a medicamentos (ulcerativas, eritema multiforme, liquenoide, epidermólise tóxica) Angiomatose epitelióide (bacilar) Infecções fúngicas diferente de candidíase <ul style="list-style-type: none"> <i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Geotrichum candidum</i> <i>Histoplasma capsulatum</i> <i>Mucoraceae (mucormycosis/zygomycosis)</i> <i>Aspergillus flavus</i> Distúrbios neurológicos <ul style="list-style-type: none"> Paralisia facial Trigeminalgia Estomatite aftosa recorrente Infecções virais <ul style="list-style-type: none"> Citomegalovírus Molusco contagioso

Fonte: Classification and diagnostic criteria for oral lesions in HIV infection (1993)

Figura 1 – Diagrama de fluxo do estudo

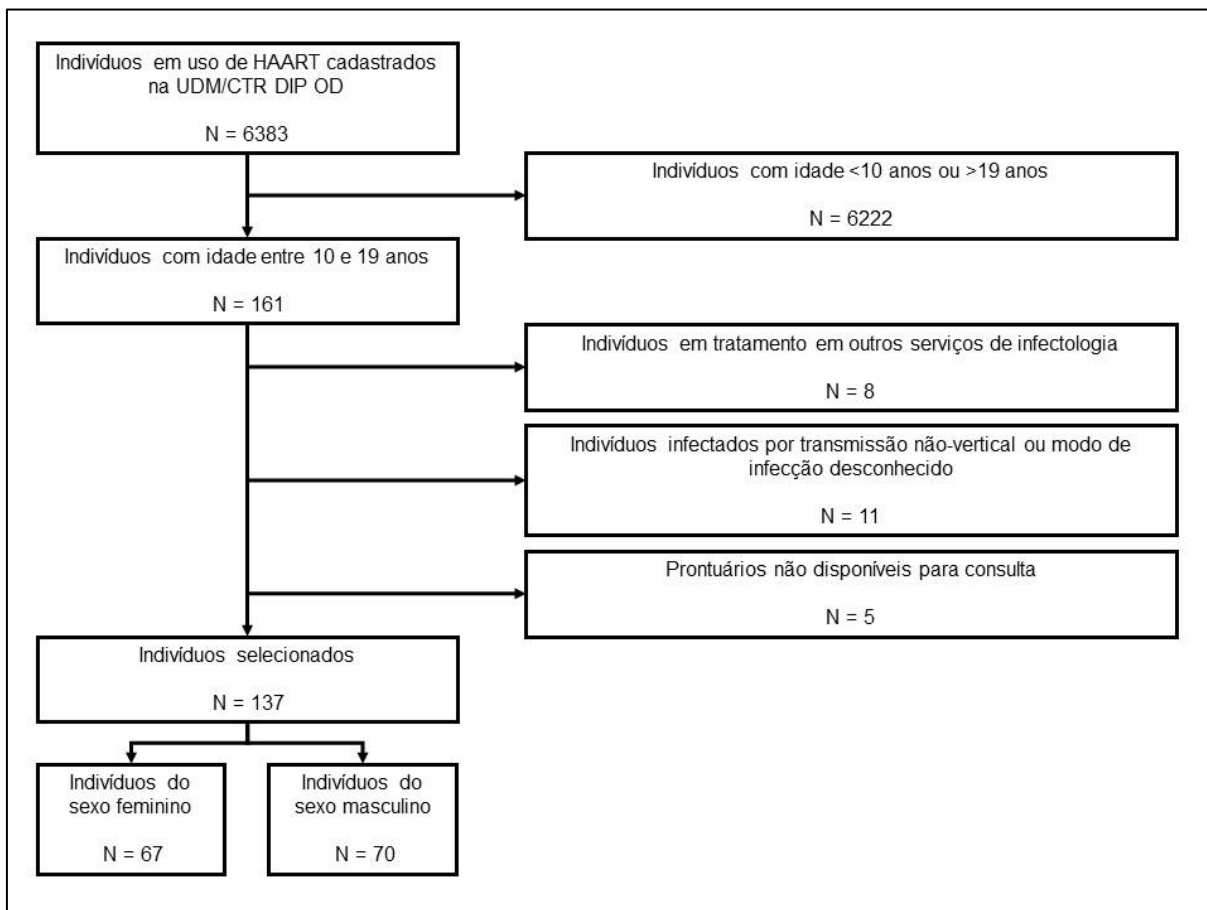
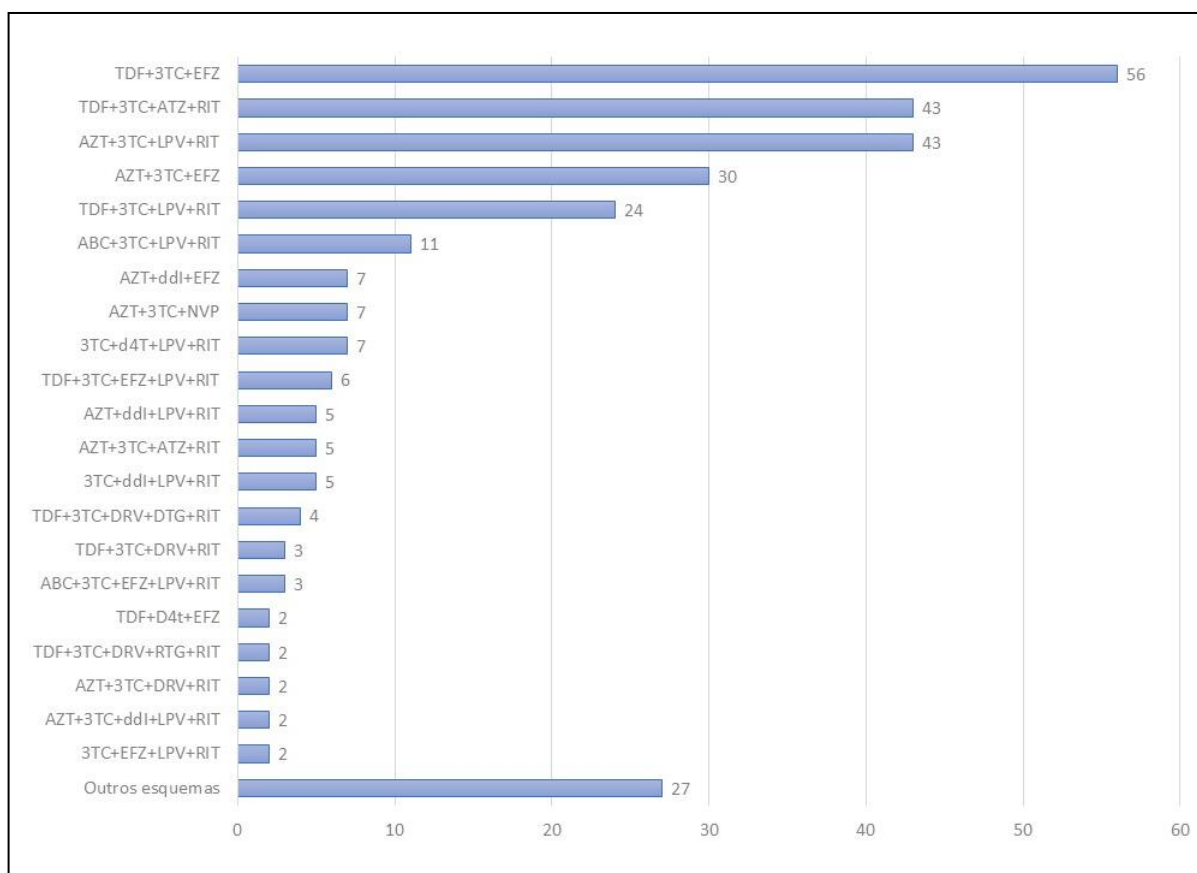


Figura 2 – Frequência de esquemas de TARV utilizados pelos participantes



TDF = tenofovir; 3TC = lamivudina; EFZ = efavirenz; ATZ = atazanavir; RIT = ritonavir; AZT = zidovudina; LPV = lopinavir; ABC = abacavir; ddl = didanosina; NVP = nevirapina; d4T = estavudina; DRV = darunavir; DTG = dolutegravir; RTG = raltegravir

Figura 3 – Proporção entre o número de dispensações de TARV realizadas e o número de dispensações esperadas

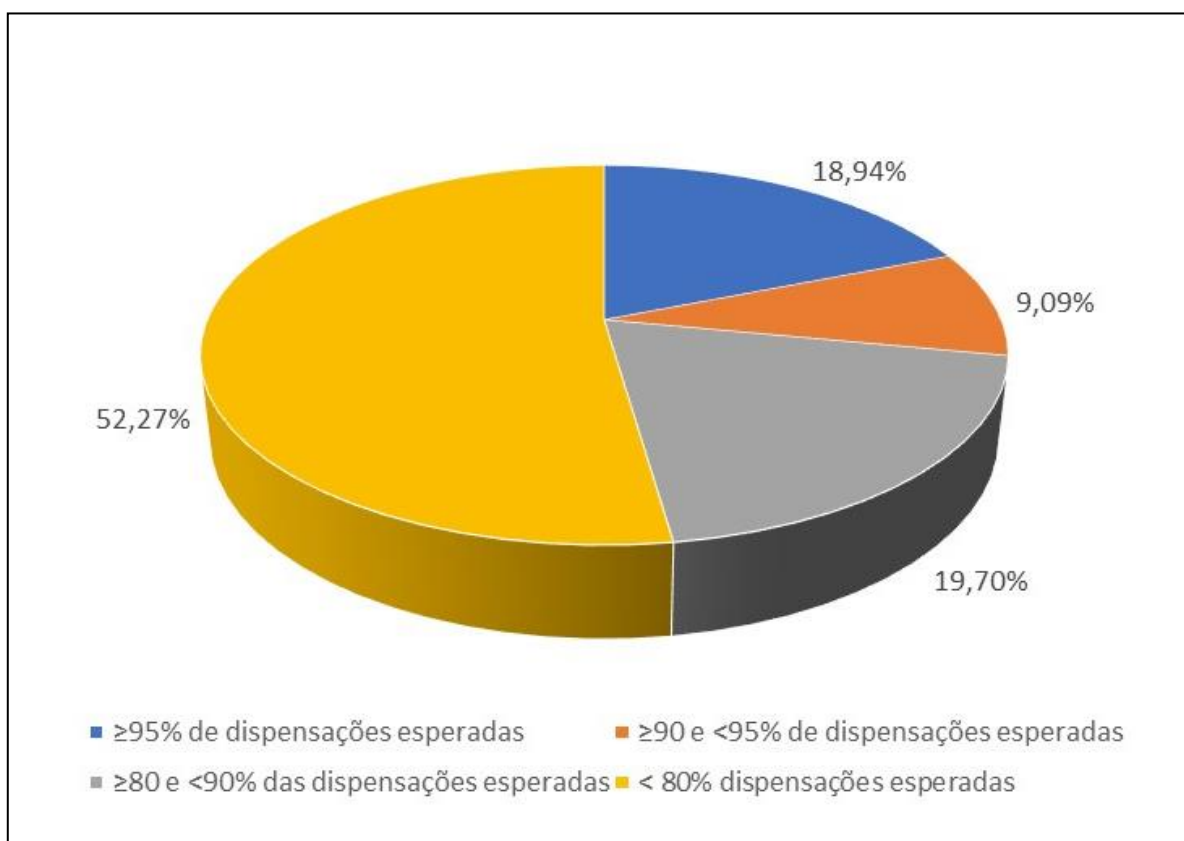
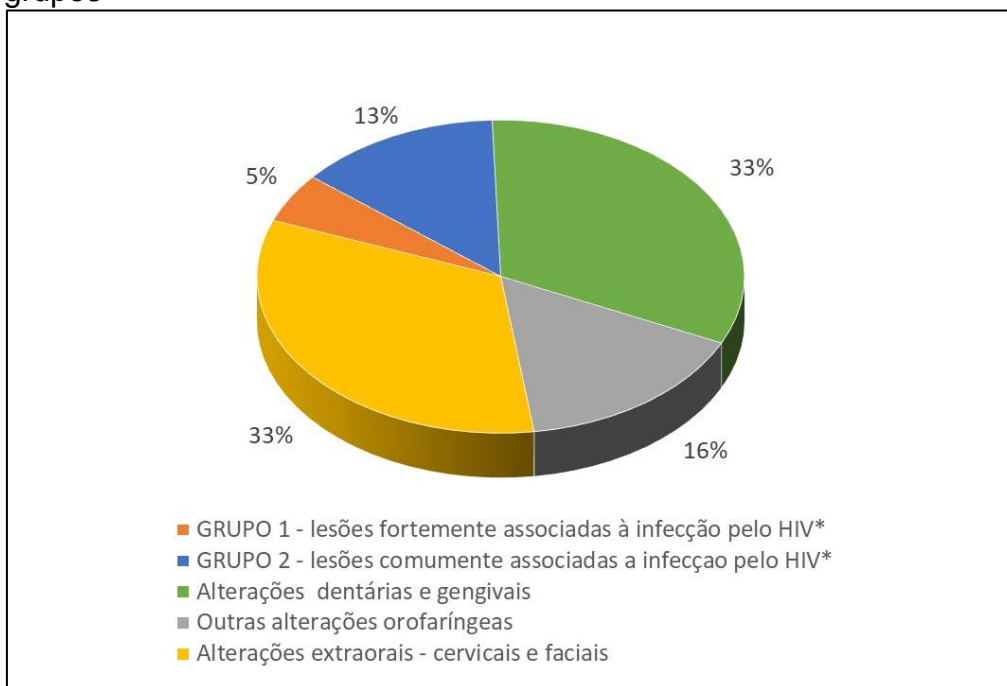
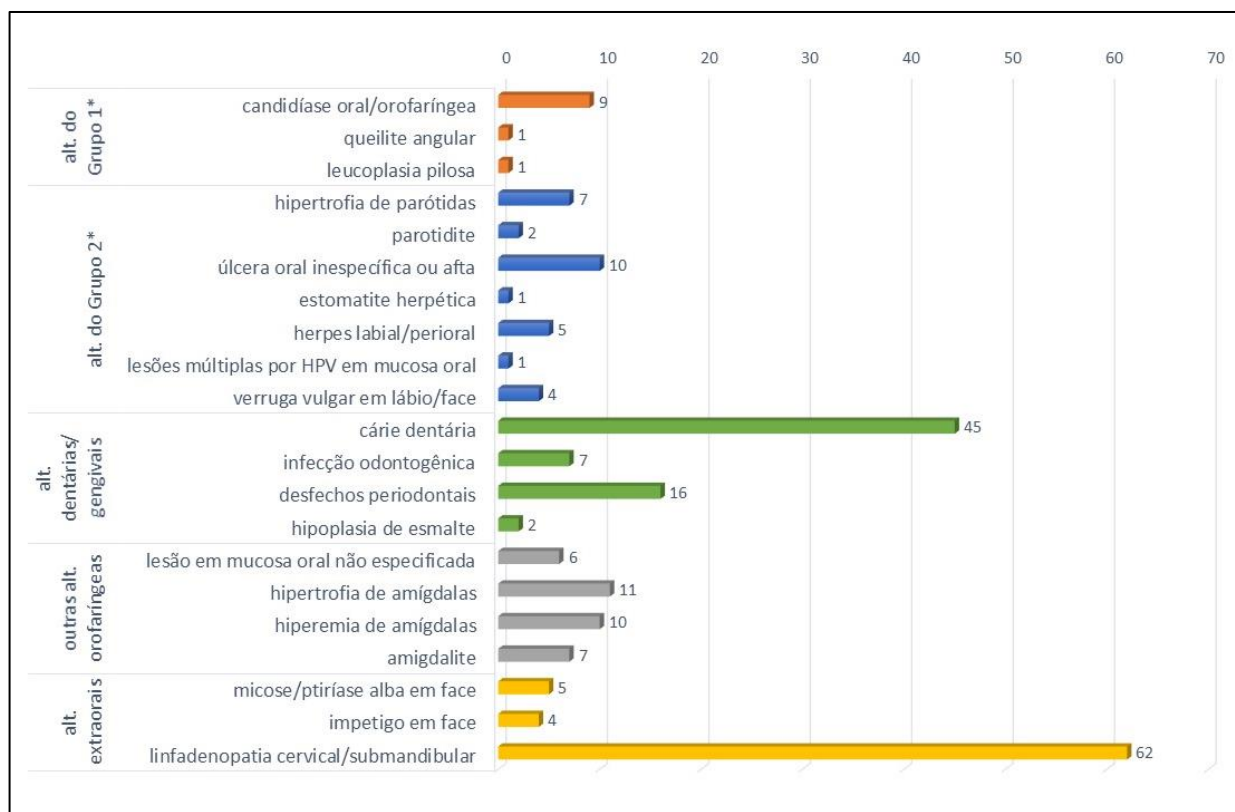


Figura 4 – Distribuição das alterações orofaciais em adolescentes HIV positivos por grupos



* De acordo com a classificação de EC-Clearinghouse (1993)

Figura 5 – Frequência de alterações orofaciais em adolescentes HIV positivos por grupos



* De acordo com a classificação de EC-Clearinghouse (1993)

Tabela 1 – Frequência e distribuição por sexo de alterações orofaciais

	Masculino		Feminino		Total	
	Presença n (%)	Ausência n (%)	Presença n (%)	Ausência n (%)	Presença n (%)	Ausência n (%)
Grupo 1: lesões fortemente associadas ao HIV*	05 (7,1)	65 (92,9)	05 (7,5)	62 (92,5)	10 (7,3)	127 (92,7)
Grupo 2: lesões comumente associadas ao HIV*	14 (20,0)	56 (80,0)	13 (19,4)	54 (80,6)	27 (19,7)	110 (80,3)
Grupo de alterações dentárias e periodontais	28 (40,0)	42 (60,0)	24 (35,8)	43 (64,2)	52 (38,0)	85 (62,0)
Grupo de outras alterações intraorais	16 (22,9)	54 (77,1)	12 (17,9)	55 (82,1)	28 (20,4)	109 (79,6)
Grupo de outras alterações extraorais	33 (47,1)	37 (52,9)	32 (47,8)	35 (52,2)	65 (47,4)	72 (52,6)

*De acordo com a Classificação de EC-Clearinghouse (1993)

Tabela 2 – Análise de registros de carga viral e contagem de linfócitos T CD4+ em relação à presença ou ausência de linfadenopatia cervical e/ou submandibular

	Linfadenopatia cervical e/ou submandibular			
	Presença n (%)	Ausência n (%)	OR (95% IC)*	Valor de p*
Registros de carga viral indetectável ou menor que o limite mínimo	=100%	26 (70,3)	1	0,020
	<100%	46 (47,4)	2,61 (1,16 – 5,88)	
Registros de contagem de linfócitos T CD4+ ≥ 500 céls./µL	=100%	46 (61,3)	1	0,021
	<100%	21 (40,4)	2,34 (1,13 – 4,82)	

OR = odds ratio; IC = intervalo de confiança

* Análise univariada. Nível de significância $p < 0,05$

Tabela 3 – Análise de registros de carga viral e contagem de linfócitos T CD4+ em relação à presença ou ausência de abandono à TARV

		Abandono à TARV			
		Presença n (%)	Ausência n (%)	OR (95% IC)*	Valor de <i>p</i> *
Registros de carga viral indetectável ou menor que o limite mínimo					
=100%		05 (13,5)	32 (86,5)	1	0,005
<100%		38 (40,4)	56 (59,6)	4,34 (1,55 – 12,14)	
Registros de contagem de linfócitos T CD4+ ≥ 500 céls./µL					
=100%		17 (22,7)	58 (77,3)	1	0,001
<100%		26 (53,1)	23 (46,9)	3,85 (1,77 – 8,40)	

OR = odds ratio; IC = intervalo de confiança

*Análise univariada. Nível de significância $p < 0,05$

Tabela 5 – Análise de alterações orofaciais associadas ao HIV em relação ao número de meses em abandono e TARV, número de eventos de abandono de TARV e número de eventos de má-adesão (não incluindo abandonos)

	Número de meses em abandono			Número de eventos de abandono			Número de eventos de alerta de má adesão		
	Mediana (Min-Max)	Média	Valor de p^*	Mediana (Min-Max)	Média	Valor de p^*	Mediana (Min-Max)	Média	Valor de p^*
Grupo 1:									
lesões fortemente associadas ao HIV**									
Ausente	0,00 (0-64)	3,56	<0,001	0,00 (0-6)	0,63	<0,001	13,00 (0-48)	15,48	0,362
Presente	20,50 (0-30)	19,25		0,00 (0-7)	3,38		19,00 (5-32)	18,00	
Grupo 2:									
lesões comumente associadas ao HIV**									
Ausente	0,00 (0-64)	3,82	0,022	0,00 (0-6)	0,63	0,021	12,00 (0-48)	14,74	0,064
Presente	0,00 (0-30)	7,22		0,00 (0-7)	1,44		16,00 (0-43)	19,11	
Linfadenopatia									
Ausente	0,00 (0-64)	3,97	0,089	0,00 (0-7)	0,69	0,110	12,00 (0-41)	13,54	0,057
Presente	0,00 (0-22)	5,17		0,00 (0-4)	0,92		15,00 (0-48)	18,15	

*Teste Mann Whitney. Nível de significância $p < 0,05$

**De acordo com a Classificação de EC-Clearinghouse

Tabela 6 – Análise de registros de lesões do Grupo 1, Grupo 2 e linfadenopatia em relação aos registros de classificação C de CDC

	Pelo menos 1 registro de classificação C (CDC)		OR (95% IC)*	Valor de <i>p</i> *	
	Presença n (%)	Ausência n (%)			
Grupo 1: lesões fortemente associadas ao HIV*	Ausente	49 (44,1)	62 (55,9)	1 1,26 (0,17 – 9,34)	0,817
	Presente	02 (50,0)	02 (50,0)		
Grupo 2: lesões comumente associadas ao HIV*	Ausente	43 (46,2)	50 (53,8)	1 1,50 (0,57 – 3,92)	0,404
	Presente	08 (36,4)	14 (63,6)		
Linfadenopatia	Ausente	32 (50,0)	32 (50,0)	1 1,68 (0,79 – 3,56)	0,173
	Presente	19 (37,3)	32 (62,7)		

Classificação C (CDC)=indivíduos HIV+ sintomáticos que apresentam infecções oportunistas ou neoplasias definidoras de AIDS

OR=odds ratio; IC=intervalo de confiança

*Baseado na Classificação de EC-Clearinghouse

**Análise univariada. Nível de significância $p < 0,05$

Tabela 7 – Análise de registros de lesões do Grupo 1, Grupo 2 e linfadenopatia em relação ao uso de esquemas de TARV contendo ou não inibidores de protease

	Uso de esquema com inibidor de protease		Valor de p^{**}
	Uso n (%)	Não uso n (%)	
Grupo 1: lesões fortemente associadas ao HIV*			
Ausente	89 (70,1)	38 (29,9)	0,996
Presente	07 (70,0)	03 (30,0)	
Grupo 2: lesões comumente associadas ao HIV*			
Ausente	76 (69,1)	34 (30,9)	0,613
Presente	20 (74,1)	07 (25,9)	
Linfadenopatia			
Ausente	50 (66,7)	25 (33,3)	0,339
Presente	46 (74,2)	16 (25,8)	

*Baseado na Classificação de EC-Clearinghouse

**Análise univariada. Nível de significância $p < 0,05$

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O advento da TARV teve um impacto significativo no tratamento e na diminuição expressiva da mortalidade e morbidade entre pessoas vivendo com HIV e AIDS. O Brasil, por meio do Sistema Único de Saúde, é reconhecido pelo Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS como referência mundial no tratamento do HIV/AIDS, por oferecer tratamento gratuito e universal a todas as pessoas vivendo com o vírus (UNAIDS, 2013). A estruturação da rede de cuidados, as ações de prevenção e as intervenções biomédicas permitiram uma expressiva mudança nas diretrizes do tratamento de indivíduos portadores do HIV e, conseqüentemente, uma redução das comorbidades geradas pela infecção por este vírus.

Considerar as peculiaridades da adolescência e compreender o desenvolvimento físico, comportamental e metabólico do adolescente vivendo com HIV é essencial para sua assistência integral à saúde. Este estudo teve como objetivo avaliar aspectos da saúde bucal do adolescente, evidenciando alterações orofaciais, aspectos de adesão ao uso da TARV e associações entre as alterações observadas e parâmetros laboratoriais de monitoramento da infecção pelo HIV. A redução da frequência de manifestações orofaciais associadas ao HIV, comparada a estudos da era pré-TARV revelam os benefícios proporcionados pela terapia. No entanto, estudos que avaliam a frequência de desfechos bucais relacionados à doença cárie e quadros periodontais e gengivais mostram, ao mesmo tempo, a necessidade de cuidados odontológicos de atenção primária para estes adolescentes. A linfadenopatia, alteração mais frequente neste estudo, teve associação com parâmetros laboratoriais desfavoráveis de CV e LTCD4+. O abandono do uso da TARV, um dos aspectos da adesão ao tratamento, teve associação com a presença de alterações orofaciais relacionadas ao HIV e relação com parâmetros laboratoriais de CV e LTCD4+ desfavoráveis. Houve uma alta proporção de indivíduos com menos de 80% das dispensações de TARV esperadas (52,27%), enfatizando a necessidade de ações de reforço de adesão.

As informações obtidas neste estudo podem ser utilizadas como norteadoras iniciais de planejamento e promoção de saúde bucal no Centro de Referência, bem como para o odontopediatra ou clínico generalista que conduzem tratamentos em adolescentes em outros serviços odontológicos. O aumento da

longevidade das crianças infectadas pelo HIV por transmissão vertical e as alterações sistêmicas relacionadas ao uso prolongado da TARV e da exposição por longo prazo ao vírus na adolescência exigem hoje que a equipe multiprofissional, incluindo a equipe odontológica, esteja preparada para assistir a estes indivíduos de forma integral.

REFERÊNCIAS

1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. **MMWR. Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports / Centers for Disease Control** Recommendations and Reports, [S.l.], v. 41, n. RR-17, p. 1–19, dez. 1992.

AGWU, Allison L.; FAIRLIE, Lee. Antiretroviral treatment, management challenges and outcomes in perinatally HIV-infected adolescents. **Journal of the International AIDS Society**, London, v. 16, p. 1–13, jun. 2013.

ANDRADE, Natália Silva *et al.* Molar incisor hypomineralization in HIV-infected children and adolescents. **Special Care in Dentistry**, Chicago, v. 37, n. 1, p. 28–37, jan. 2017.

ANGELIDOU, Konstantia Nadia *et al.* Defining study outcomes that better reflect individual response to treatment. **World Review of Nutrition and Dietetics**, Baltimore, v. 37, n. 3, p. 258–262, mar. 2018.

ARENDORF, T. M. *et al.* Oral manifestations of HIV infection in 600 South African patients. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, Copenhagen, v. 27, n. 4, p. 176–179, abr. 1998.

ARPADI, Stephen M. Growth Failure in children with HIV infection. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (1999)**, Hagerstown, v. 25 Suppl 1, p. s37–s42, out. 2000.

BAMFORD, Alasdair; LYALL, Hermione. Paediatric HIV grows up: Recent advances in perinatally acquired HIV. **Archives of Disease in Childhood**, London, v. 100, n. 2,

p. 183–188, fev. 2015.

BARLOW-MOSHA, Linda *et al.* Metabolic complications and treatment of perinatally HIV-infected children and adolescents. **Journal of the International AIDS Society**, London, v. 16, p. 1–11, jun. 2013.

BECK, Sandra Trevisan *et al.* Adesão a terapia antiretroviral de crianças e adolescentes vivendo com HIV. **Ciência & Saúde**, Porto Alegre, v. 10, n. 3, p. 178–183, 2017.

BELLAVIA, Andrea *et al.* Delay in sexual maturation in perinatally HIV-infected youths is mediated by poor growth. **AIDS (London, England)**, London, v. 31, n. 9, p. 1333–1341, jun. 2017.

BEZABHE, Woldesellassie M. *et al.* Adherence to antiretroviral therapy and virologic failure. **Medicine (Baltimore)**, Hagerstown, v. 95, n. 15, p. 1–9, abr. 2016.

BLÁZQUEZ, Daniel *et al.* Lipid and glucose alterations in perinatally-acquired HIV-infected adolescents and young adults. **BMC Infectious Diseases**, London, v. 15, n. 1, p. 119, mar. 2015.

BODHADE, Ashish S.; GANVIR, Sindhu M.; HAZAREY, Vinay K. Oral manifestations of HIV infection and their correlation with CD4 count. **Journal of Oral Science**, Tokyo, v. 53, n. 2, p. 203–211, jun. 2011.

BRASIL. **Boletim epidemiológico HIV AIDS**. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais, 2017.

BRASIL. **Manual técnico para o diagnóstico da infecção pelo HIV**. 6. ed. Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de DST, Aids

e Hepatites Virais, 2016.

BRASIL. Nota Técnica nº 208/2009. Orientações para abordagem consentida, alerta de má adesão aos antirretrovirais e critério de abandono ao tratamento.

Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/%0Alegislacao/2012/51065>>. Acesso em: 1 fev. 2018.

BRASIL. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes. Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais, 2018.

BRASIL. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em crianças e adolescentes. Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais, 2014.

BRASIL. Recomendações para a atenção integral a adolescentes e jovens vivendo com HIV/Aids. Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais, 2013.

BUCHACZ, Kate *et al.* Delayed onset of pubertal development in children and adolescents with perinatally acquired HIV infection. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, Hagerstown, v. 33, n. 1, p. 56–65, maio 2003.

CAMES, Cecile *et al.* Risk Factors for Growth Retardation in HIV-infected Senegalese Children on Antiretroviral Treatment: The ANRS 12279 MAGGSEN Pediatric Cohort Study. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, Baltimore, v. 36, n. 4, p. e87–e92, abr. 2017.

CANDIANI, Talitah M. S. *et al.* Impact of highly active antiretroviral therapy (HAART) on the incidence of opportunistic infections, hospitalizations and mortality among

children and adolescents living with HIV/AIDS in Belo Horizonte, Minas Gerais State, Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 23, n. suppl 3, p. S414–S423, 2007.

CHADBURN, Amy *et al.* Lymphoid Proliferations Associated With Human Immunodeficiency Virus Infection. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, Chicago, v. 137, n. 3, p. 360–370, mar. 2013.

CHANTRY, C J *et al.* Growth, survival and viral load in symptomatic childhood human immunodeficiency virus infection. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, Baltimore, v. 22, n. 12, p. 1033–1039, dez. 2003.

Classification and diagnostic criteria for oral lesions in HIV infection. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, Copenhagen, v. 22, n. 7, p. 289–291, ago. 1993.

CORI, Anne *et al.* CD4+ cell dynamics in untreated HIV-1 infection: Overall rates, and effects of age, viral load, sex and calendar time. **AIDS (London, England)**, London, v. 29, n. 18, p. 2435–2446, nov. 2015.

CURRIER, Judith S.; HAVLIR, Diane V. CROI 2018: Complications of HIV Infection and Antiretroviral Therapy. **Topics in Antiviral Medicine**, San Francisco, v. 26, n. 1, p. 22–29, maio 2018.

DRUMMOND, Andreia Maria Araújo *et al.* Inequality of experience of dental caries between different ethnic groups of Brazilians aged 15 to 19 years. **PLoS ONE**, San Francisco, v. 10, n. 12, p. 1–9, dez. 2015.

FEINSTEIN, Lydia *et al.* Effect of baseline immune suppression on growth recovery in HIV positive South African children receiving antiretroviral treatment. **Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)**, Hagerstown, v. 61, n. 2, p. 235–42, out. 2012.

FERNANDES, E. Toledo Pitanga *et al.* Factors related to dental caries in adolescents in southeastern Brazil. **European Journal of Paediatric Dentistry**, Carimate, v. 11, n. 1, p. 165–170, dez. 2010.

FONSECA, Leonardo Carvalho Da *et al.* Evaluation of inadequate anti-retroviral treatment in patients with HIV/AIDS. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Rio de Janeiro, v. 45, n. 2, p. 151–155, mar. 2012.

GAITÁN-CEPEDA, Luis Alberto; SÁNCHEZ-VARGAS, Octavio; CASTILLO, Nydia. Prevalence of oral candidiasis in HIV/AIDS children in highly active antiretroviral therapy era. A literature analysis. **International Journal of STD & AIDS**, London, v. 26, n. 9, p. 625–632, ago. 2015.

GALEA, Jerome T. *et al.* Barriers and facilitators to antiretroviral therapy adherence among Peruvian adolescents living with HIV: A qualitative study. **PLoS One**, San Francisco, v. 13, n. 2, p. e0192791, fev. 2018.

GOLDBERG, Brittany E. *et al.* The oral bacterial communities of children with well-controlled HIV infection and without HIV infection. **PLoS ONE**, San Francisco, v. 10, n. 7, p. 1–20, jul. 2015.

GOMES, Raquel Regina De Freitas Magalhães *et al.* Utilização dos registros de dispensação da farmácia como indicador da não-adesão à terapia anti-retroviral em indivíduos infectados pelo HIV. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 25, n. 3, p. 495–506, mar. 2009.

GONA, Philimon *et al.* Incidence of opportunistic and other infections in HIV-infected children in the HAART era. **JAMA**, Chicago, v. 296, n. 3, jul. 2016.

GORDON, Lindsay L. *et al.* Comparison of HIV Virologic Failure Rates Between Patients with Variable Adherence to Three Antiretroviral Regimen Types. **AIDS Patient**

Care and STDs, Larchmont, v. 29, n. 7, p. 384–388, jul. 2015.

GROSS, Robert *et al.* A simple, dynamic measure of antiretroviral therapy adherence predicts failure to maintain HIV-1 suppression. **The Journal of Infectious Diseases**, Chicago, v. 194, n. 8, p. 1108–14, out. 2006.

GROUP, INSIGHT START Study *et al.* Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 373, n. 9, p. 795–807, ago. 2015.

GULICK, Roy M. *et al.* Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 337, n. 11, p. 734–739, set. 1997.

HADADI, Azar *et al.* Frequency and etiology of lymphadenopathy in Iranian HIV/AIDS patients. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, Singapore, v. 4, n. Suppl. 1, p. S171–S176, maio 2014.

HAMMER, Scott M. *et al.* A Controlled Trial of Two Nucleoside Analogues plus Indinavir in Persons with Human Immunodeficiency Virus Infection and CD4 Cell Counts of 200 per Cubic Millimeter or Less. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 337, n. 11, p. 725–733, set. 1997.

HAUK, M J *et al.* Delayed tooth eruption: association with severity of HIV infection. **Pediatric Dentistry**, maio-junhomanual edit, Chicago, v. 23, n. 3, p. 260–262, 2001.

HECHT, Frederick M *et al.* Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection. **AIDS (London, England)**, London, v. 16, n. 8, p. 1119–1129, maio 2002.

HOLDERBAUM, Rejane Maria *et al.* Comparison among dental, skeletal and chronological development in HIV-positive children: a radiographic study. **Brazilian Oral Research**, São Paulo, v. 19, n. 3, p. 209–215, set. 2005.

JESSON, Julie *et al.* Malnutrition, Growth Response and Metabolic Changes Within the First 24 Months After ART Initiation in HIV-Infected Children Treated Before the Age of Two Years in West Africa. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, Baltimore, p. 1, fev. 2018.

JUDD, A. *et al.* Morbidity, Mortality, and Response to Treatment by Children in the United Kingdom and Ireland with Perinatally Acquired HIV Infection during 1996-2006: Planning for Teenage and Adult Care. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 45, n. 7, p. 918–924, out. 2007.

KHONGKUNTHIAN, P. *et al.* Oral manifestations in 45 HIV-positive children from Northern Thailand. **Journal of Oral Pathology and Medicine**, Copenhagen, v. 30, n. 9, p. 549–552, out. 2001.

KUMAR, Vinod; PATIL, Kavitha; MUNOLI, Karishma B. Comparative evaluation of dental age, bone age, and chronological age in the human immunodeficiency virus positive children. **Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences**, Mumbai, v. 6, n. Suppl. 1, p. s90–s96, jul. 2014.

LEDERMAN, M M; VALDEZ, H. Immune restoration with antiretroviral therapies: implications for clinical management. **JAMA**, Chicago, v. 284, n. 2, p. 223–8, jul. 2000.

LIGNANI JÚNIOR, Luiz; GRECO, Dirceu Bartolomeu; CARNEIRO, Mariangela. Avaliação da aderência aos anti-retrovirais em pacientes com infecção pelo HIV/Aids. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 35, n. 6, p. 495–501, dez. 2001.

LIMA-DELLAMORA, Elisangela da Costa *et al.* Utilização de registros de dispensação

de medicamentos na mensuração da adesão: revisão crítica da literatura. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 33, n. 3, p. 1–16, abr. 2017.

LOOMBA-ALBRECHT, Lindsey A.; BREGMAN, Thea; CHANTRY, Caroline J. Endocrinopathies in children infected with human immunodeficiency virus. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, Philadelphia, v. 43, n. 3, p. 807–828, set. 2014.

MADEDDU, Giordano *et al.* Different impact of NNRTI and PI-including HAART on bone mineral density loss in HIV-infected patients. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, Rome, v. 19, n. 23, p. 4576–4589, dez. 2015.

MAKADZANGE, A. T. *et al.* Clinical, Virologic, Immunologic outcomes and emerging HIV Drug resistance patterns in children and adolescents in public ART Care in Zimbabwe. **PLoS ONE**, San Francisco, v. 10, n. 12, p. 1–18, dez. 2015.

MANDAL, Anirban *et al.* Dyslipidemia in HIV Infected Children Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy. **Indian Journal of Pediatrics**, New Delhi, v. 83, n. 3, p. 226–231, mar. 2016.

MARTINO, M De *et al.* Puberty in perinatal HIV-1 infection: a multicentre longitudinal study of 212 children. **AIDS (London, England)**, London, v. 15, n. 12, p. 1527–1534, ago. 2001.

MELESS, David *et al.* Oral lesions among HIV-infected children on antiretroviral treatment in West Africa. **Tropical medicine & international health : TM & IH**, Oxford, v. 19, n. 3, p. 246–255, mar. 2014.

MOSCICKI, Anna Barbara *et al.* The burden of oral disease among perinatally HIV-infected and HIV-exposed uninfected youth. **PLoS ONE**, San Francisco, v. 11, n. 6, p. 1–15, jun. 2016.

NABBANJA, Juliet *et al.* Orofacial manifestations in HIV positive children attending Mildmay Clinic in Uganda. **Odontology**, Tokyo, v. 101, n. 1, p. 116–120, jan. 2013.

NAG, D. *et al.* Etiological study of lymphadenopathy in HIV-infected patients in a tertiary care hospital. **Journal of Cytology**, Calcutta, v. 32, n. 2, p. 66–70, 2016.

NASSER, Sadia Siddiq; PATIL, Rashmi K.; KITTUR, Shreekanth K. Cytomorphological Analysis of Lymph Node Lesions in HIV-Positive Patients with CD4 Count Correlation: A Cross-Sectional Study. **Acta Cytologica**, Chicago, v. 61, n. 1, p. 39–46, 2017.

NICHOLSON, Laura *et al.* Growth and health outcomes at school age in HIV-exposed, uninfected Zambian children: follow-up of two cohorts studied in infancy. **BMC Pediatrics**, London, v. 15, n. 1, p. 66, jun. 2015.

NIEDZIELSKA, Grazyna *et al.* Cervical lymphadenopathy in children-Incidence and diagnostic management. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, Limerick, v. 71, n. 1, p. 51–56, jan. 2007.

NITTAYANANTA, Wipawee *et al.* Relationship between xerostomia and salivary flow rates in HIV-infected individuals. **Journal of investigative and clinical dentistry**, Richmond, v. 4, n. 3, p. 164–171, ago. 2013.

OLIVEIRA, Cristiana Aroeira Guimarães Rosa *et al.* Is dental caries experience increased in HIV-infected children and adolescents? A meta-analysis. **Acta odontologica Scandinavica**, Copenhagen, v. 73, n. 7, p. 481–7, out. 2015.

PATTANAPANYASAT, Kovit. Immune status monitoring of HIV/AIDS patients in resource-limited settings: a review with an emphasis on CD4+ T-lymphocyte determination. **Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology**, Bangkok, v. 30, n. 1, p. 11–25, mar. 2012.

PATTON, George C. *et al.* Adolescence and the next generation. **Nature**, London, v. 554, n. 7693, p. 458–466, fev. 2018.

PATTON, George C *et al.* Our future: a Lancet commission on adolescent health and wellbeing. **Lancet**, London, v. 387, n. 10036, p. 2423–2478, jun. 2016.

PAVITHRA, S *et al.* Impact of highly active antiretroviral therapy on salivary flow in patients with human-immuno deficiency virus disease in Southern India. **Journal of oral and maxillofacial pathology : JOMFP**, Mumbai, v. 17, n. 1, p. 17–22, jan. 2013.

PHILLIPS, Nicole J *et al.* HIV-associated cognitive disorders in perinatally infected children and adolescents : a novel composite cognitive domains score. **AIDS Care**, London, p. 1–9, abr. 2018.

PINHEIRO, Raquel dos Santos *et al.* Oral manifestations in human immunodeficiency virus infected children in highly active antiretroviral therapy era. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, Copenhagen, v. 38, n. 8, p. 613–622, set. 2009.

PSOTER, Walter J. *et al.* Delayed tooth emergence in children infected with human immunodeficiency virus. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, New York, v. 122, n. 4, p. 442–447, out. 2016.

RAMOS-GOMEZ, F J *et al.* Oral manifestations and dental status in paediatric HIV infection. **International journal of paediatric dentistry / the British Paedodontic Society [and] the International Association of Dentistry for Children**, Oxford, v. 10, n. 1, p. 3–11, mar. 2000.

RANGANATHAN, Kannan *et al.* Orofacial and systemic manifestations in 212 paediatric HIV patients from Chennai, South India. **International Journal of Paediatric Dentistry**, Oxford, v. 20, n. 4, p. 276–282, jul. 2010.

RIBEIRO, Apoena de Aguiar; PORTELA, Maristela; SOUZA, Ivete Pomarico De. Relação entre biofilme, atividade de cárie e gengivite em crianças HIV+. **Pesquisa Odontológica Brasileira**, São Paulo, v. 16, n. 2, p. 144–150, 2002.

ROCHA, Gustavo Machado *et al.* Monitoring adherence to antiretroviral treatment in Brazil: an urgent challenge. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 27, n. suppl 1, p. s67–s78, 2011.

ROVARIS, Natália Spillere *et al.* Oral health status and its impact on the quality of life of children and adolescents living with HIV-1. **BMC Research Notes**, London, v. 7, n. 1, p. 1–7, jul. 2014.

SCHULTEN, EAJM; KATE, R W Ten; WAAL, I. Oral manifestations of HIV infection in 75 Dutch patients. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, Copenhagen, v. 18, n. 1, p. 42–46, jan. 1989.

SELIK, Richard M; LINDEGREN, Mary Lou. Changes in deaths reported with human immunodeficiency virus infection among United States children less than thirteen years old, 1987 through 1999. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, Baltimore, v. 22, n. 7, p. 635–41, jul. 2003.

SHIAU, S. *et al.* Decreased bone turnover in HIV-infected children on antiretroviral therapy. **Archives of Osteoporosis**, London, v. 13, n. 1, abr. 2018.

SHUTER, Jonathan. Forgiveness of non-adherence to HIV-1 antiretroviral therapy. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, London, v. 61, n. 4, p. 769–773, abr. 2008.

SOUZA, Rafael Boschetti De *et al.* Dental age estimation in Brazilian HIV children using Willems' method. **Forensic Science International**, Limerick, v. 257, p. 510.e1-510.e4, dez. 2015.

SZUBERT, Alexander J *et al.* Pubertal development in HIV-infected African children on first-line antiretroviral therapy. **AIDS (London, England)**, London, v. 29, n. 5, p. 609–18, mar. 2015.

TRIGUEIRO, M. *et al.* An assessment of adverse effects of antiretroviral therapy on the development of HIV positive children by observation of dental mineralization chronology. **Journal of Oral Pathology and Medicine**, Copenhagen, v. 39, n. 1, p. 35–40, jan. 2010.

TWEYA, Hannock *et al.* Simplifying ART cohort monitoring: Can pharmacy stocks provide accurate estimates of patients retained on antiretroviral therapy in Malawi? **BMC Health Services Research**, London, v. 12, n. 1, p. 1, jul. 2012.

UNAIDS. **Feature story: Brazil pioneers treatment for everyone.** Disponível em: <<http://www.unaids.org/en/resources/presscentre/featurestories/2013/october/20131018brazil>>. Acesso em: 10 nov. 2017.

UNITED STATES OF AMERICA. AIDSINFO. **Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV.** Disponível em: <<http://www.aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AdultandAdolescentGL.pdf>>. Acesso em: 22 maio 2018a.

UNITED STATES OF AMERICA. AIDSINFO. **Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection.** Disponível em: <<http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>>. Acesso em: 22 maio 2018b.

UNITED STATES OF AMERICA. **Morbidity and Mortality Weekly Report, Jun 1981.** Disponível em: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/june_5.htm>. Acesso

em: 10 mar. 2017.

USITALO, Ann *et al.* Relationship between viral load and self-report measures of medication adherence among youth with perinatal HIV infection. **AIDS Care**, London, v. 26, n. 1, p. 107–115, jan. 2014.

VAN DYKE, Russell B. *et al.* Antiretroviral treatment of US children with perinatally acquired HIV infection: temporal changes in therapy between 1991 and 2009 and predictors of immunologic and virologic outcomes. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, Hagerstown, v. 57, n. 2, p. 165–173, jun. 2011.

VIOLARI, Ayo *et al.* Early Antiretroviral Therapy and Mortality among HIV-Infected Infants. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 359, n. 21, p. 2233–2244, nov. 2008.

WATANABE, Maria Luiza Veloso de Almeida *et al.* Craniofacial morphology of HIV-positive children and adolescents undergoing antiretroviral therapy: A pilot study. **American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics**, St. Louis, v. 153, n. 1, p. 26–35, jan. 2018.

WENDLER, David S. Problems with the consensus definition of the therapeutic misconception. **Journal of Clinical Ethics**, Hagerstown, v. 24, n. 4, p. 387–394, 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Adolescent health epidemiology**. Disponível em: <http://www.who.int/maternal_child_adolescent/epidemiology/adolescence/en/>. Acesso em: 20 mar. 2018a.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Adolescents: health risks and solutions**. Disponível em: <<http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/adolescents-health-risks-and-solutions>>. Acesso em: 20 mar. 2018b.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **HIV/AIDS Fact Sheet**. Disponível em: <<http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>>. Acesso em: 20 mar. 2018c.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **HIV and Adolescents: Guidance for HIV testing and counselling and care for adolescents living with HIV**. Disponível em: <http://files.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/UNAIDS_Global_Report_2013_en.pdf>. Acesso em: 22 maio 2018.

XU, Luyi *et al.* Factors influencing antiretroviral treatment suboptimal adherence among perinatally hivinfected adolescents in Thailand. **PLoS ONE**, San Francisco, v. 12, n. 2, p. 1–18, fev. 2017.

YENGOPAL, V. *et al.* The child and adolescent with HIV in resource poor countries. **Oral Diseases**, Copenhagen, v. 22 Suppl.1, p. 25–34, abr. 2016.

YENGOPAL, V.; BHAYAT, A.; COOGAN, M. Pediatric oral HIV research in the developing world. **Advances in Dental Research**, Thousand Oaks, v. 23, n. 1, p. 61–66, abr. 2011.

ANEXO 1



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Projeto: CAAE – 67190817.1.0000.5149


Interessado (a): Prof. Ricardo Alves de Mesquita
Depto. Clínica, Patologia e Cirurgia Odontológicas
Faculdade de Odontologia - UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 06 de junho de 2017, o projeto de pesquisa intitulado: **“Avaliação da morfologia mandibular de adolescentes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana”** bem como:

- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.
- Termo de Assentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.


Prof. Dra. Vivian Resende
Coordenadora do COEP-UFMG

ANEXO 2



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG

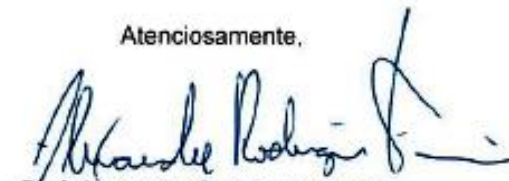
CARTA DE APROVAÇÃO

Belo Horizonte, 11 de julho de 2017.

PROJETO DE PESQUISA nº 102/2017: "Avaliação da morfologia mandibular de adolescentes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana."

Reportando-nos ao projeto de pesquisa acima referenciado, considerando sua concordância com o parecer da Comissão de Avaliação Econômico-financeira de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas e a aprovação pelo COEP/UFMG em 27/06/2017 esta Gerência aprova seu desenvolvimento no âmbito institucional. Solicitamos enviar à GEP *relatório* parcial ou final após um ano.

Atenciosamente,



Prof. Alexandre Rodrigues Ferreira
Gerência de Ensino e Pesquisa do HC-UFMG

Sr.

Prof. Ricardo Alves de Mesquita

Departamento de Clínica, Patologia e Cirurgia Odontológicas

Faculdade de Odontologia - UFMG