

Mariela Dutra Gontijo de Moura

**TRATAMENTO E FATORES PREDISPOANTES DA
LEUCOPLASIA PILOSA BUCAL (LPB) EM PACIENTES
POTADORES DE HIV/AIDS ATENDIDOS NO CENTRO DE
TREINAMENTO E REFERÊNCIA EM DOENÇAS
INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS ORESTES DINIZ
(CTR/DIP)**

**Belo Horizonte
Faculdade de Odontologia da UFMG
2005**

Mariela Dutra Gontijo de Moura

**TRATAMENTO E FATORES PREDISPOANTES DA
LEUCOPLASIA PILOSA BUCAL (LPB) EM PACIENTES
POTADORES DE HIV/AIDS ATENDIDOS NO CENTRO DE
TREINAMENTO E REFERÊNCIA EM DOENÇAS
INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS ORESTES DINIZ
(CTR/DIP)**

**Dissertação apresentada ao Colegiado de
Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia
da Universidade Federal de Minas Gerais,
como requisito parcial à obtenção
do título de Mestre em Odontologia.**

Área de concentração: Estomatologia

**Orientador: Prof. Dr. Ricardo Alves de Mesquita
Universidade Federal de Minas Gerais**

**Belo Horizonte
Faculdade de Odontologia da UFMG**

2005

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	20
1.1	Objetivo.....	21
1.1.1	Objetivo geral.....	21
1.1.2	Objetivos específicos.....	21
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	23
2.1	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida.....	23
2.1.1	Considerações gerais e patogênese.....	23
2.1.2	Epidemiologia.....	25
2.1.3	Alterações sistêmicas.....	28
2.1.4	Terapia antirretroviral.....	34
2.1.5	Manifestações bucais.....	35
2.2	Leucoplasia Pilosa Bucal.....	39
2.2.1	Histórico.....	39
2.2.2	Etiopatogenia.....	41
2.2.3	Características clínicas.....	43
2.2.4	Diagnósticos diferenciais.....	44
2.2.5	Prevalência.....	45
2.2.6	Diagnóstico.....	48
2.2.6.1	Clínico.....	48
2.2.6.2	Citologia esfoliativa.....	48
2.2.6.3	Outros exames laboratoriais.....	50
2.2.7	Fatores predisponentes para a LPB.....	51
2.2.8	Tratamento.....	60
3	METODOLOGIA.....	68
3.1	Desenho e caracterização do estudo.....	68
3.2	Amostra.....	69

3.3	Pacientes.....	70
3.3.1	Dados clínicos.....	71
3.3.2	Dados laboratoriais.....	73
3.3.3	Dados individuais.....	73
3.3.3.1	Mensuração do fluxo salivar.....	74
3.3.4	Presença de <i>Candida ssp</i> e candidose bucal na amostra.....	75
3.3.5	Forma do tratamento.....	75
3.4	Análise estatística.....	78
3.5	Formulações utilizadas.....	79
3.6	Aspectos éticos.....	79
4	RESULTADOS.....	81
4.1	Análise descritiva.....	81
4.1.1	Estudo de ensaio clínico.....	81
4.1.2	Estudo caso-controle.....	82
4.2	Análise comparativa.....	84
4.2.1	Estudo de ensaio clínico.....	84
4.2.1.1	Tratamento tópico da leucoplasia pilosa bucal.....	84
4.2.1.2	Número de aplicações para resolução clínica da lesão.....	84
4.2.1.3	Correlação entre tamanho da lesão e número de aplicações.....	85
4.2.1.4	Avaliação da média do tamanho das lesões com a média do número de aplicações.....	86
4.2.1.5	Resolução clínica da lesão.....	88
4.2.1.6	Avaliação clínica três meses após o término do tratamento.....	89
4.2.1.7	Alteração no paladar.....	90
4.2.1.8	Ardência na língua.....	92
4.2.1.9	Sensação de boca seca.....	94
4.2.1.10	Redução do fluxo salivar.....	96
4.2.1.11	Redução do fluxo salivar x sensação de boca seca.....	99
4.2.1.12	Alteração no paladar x <i>Candida ssp</i> na LPB.....	101
4.2.1.13	Alteração no paladar x candidose bucal.....	102
4.2.1.14	Ardência na língua x <i>Candida ssp</i> na	102

LPB.....	
4.2.1.15	Ardência na língua x candidose bucal..... 103
4.2.2	Estudo caso-controle..... 104
4.2.2.1	Contagem dos linfócitos T CD4..... 104
4.2.2.2	Carga viral..... 105
4.2.2.3	Plaquetas..... 105
4.2.2.4	Uso de HAART..... 106
4.2.2.5	Gênero..... 107
4.2.2.6	Fluxo salivar..... 107
4.2.2.7	Sensação de boca seca..... 108
4.2.2.8	Candidose bucal..... 108
4.2.2.9	Uso prévio de fluconazol..... 109
4.2.2.10	Uso prévio de aciclovir sistêmico..... 110
4.2.2.11	Uso de AZT..... 111
4.2.2.12	Uso de droga injetável..... 111
4.2.2.13	Tabagismo..... 112
4.2.2.14	Etilismo..... 112
5	DISCUSSÃO..... 114
6	CONCLUSÃO..... 135
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... 136
	ANEXOS..... 150

Moura, Mariela Dutra Gontijo de Moura

M929t Tratamento e fatores predisponentes da leucoplasia pilosa bucal (LPB) em
T pacientes portadores de HIV/aids atendidos no Centro de Treinamento e Referência
em Doenças Infecciosas e Parasitárias Orestes Diniz (CTR/DIP)/ Mariela Dutra
Gontijo de Moura. 2005.
168f. : il.
Orientadora: Ricardo Alves de Mesquita
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais,
Faculdade de Odontologia.
1. Aids (doença) – Teses. 2 . HIV (vírus) – Teses.
3. Leucoplasia bucal – Teses. I. Mesquita, Ricardo Alves de. II. Universidade
Federal de Minas Gerais. Faculdade de Odontologia. III. Título.

BLACK- D047

AGRADECIMENTOS

A Deus eu agradeço todos os dias da minha vida pelas oportunidades que Ele sempre me proporciona, através de desafios que me permitem crescer, tanto pessoal quanto espiritualmente.

Aos pacientes atendidos no Setor da Odontologia do Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias Orestes Diniz que, com palavras, gestos, sorrisos ou lágrimas, de forma sincera, me transmitiram, perseverança e lições de vida preciosas. A vocês dedico, com todo carinho, este trabalho.

Ao meu orientador professor Doutor Ricardo Alves de Mesquita, que, pela sua orientação segura, com atenção, dedicação, sinceridade, equilíbrio e disponibilidade em todas as etapas desta caminhada, contribuiu de forma significativa para o meu crescimento profissional e pessoal. Meus sinceros agradecimentos.

Aos meus pais Bernadete Ângela e José Carlos, que tantas vezes abdicaram de si mesmos para que eu pudesse realizar os meus sonhos, apoiando-me de forma incondicional. Muito obrigada.

Ao meu noivo Sheine, companheiro de todas as horas, motivação para todas as minhas buscas, com quem compartilho meus sentimentos e pelo que representa em minha vida. Amo você.

Às minhas irmãs Patrícia e Cibele, que me transmitem força, apoio e carinho, incentivam e torcem por mim, de longe ou de perto.

À minha Avó Ergina e Tia Maria, por quem torço e peço a Deus que sempre ilumine.

Ao meu cunhado Márcio, pelo exemplo de dedicação, luta e perseverança, que me faz sentir sua presença, mesmo estando distante, através do seu apoio e incentivo.

Ao meu querido sobrinho Lucas, que eu amo tanto e que consegue me mostrar o lado mais simples e importante da vida, através de sua espontaneidade e alegria.

Às minhas cunhadas Simone e Sheila, pela amizade e carinho.

Aos meus sogros Mário e Amélia, pelo incentivo e demonstrações de afeto.

Aos Tio Mituo, Tia Luci e Primos Kioshi, Akemi e Kaori, por terem me recebido de braços abertos como verdadeira filha e irmã. Graças a vocês consegui superar mais esta etapa.

À Tia Terezinha que disponibilizou parte do seu tempo para me ajudar e por sua imensa generosidade em tudo que faz.

A todos os meus familiares, pelo apoio constante à minha procura de conhecimentos e conquistas. Por sempre estar ao meu lado e acreditar em mim. Muito obrigada. Amo vocês.

Ao Curso de Mestrado em Odontologia da Faculdade de Odontologia da UFMG, pela oportunidade de crescimento profissional.

Às Instituições que possibilitaram minha capacitação, Universidade Federal de Minas Gerais e Capes, pelo apoio financeiro.

À Diretoria do Hospital das Clínicas e do Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias Orestes Diniz pela possibilidade de realização deste trabalho.

A todos os funcionários do Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias Orestes Diniz que muito me ajudaram, principalmente em relação à coleta de dados, meu carinho e amizade.

Ao Laboratório de Patologia Bucal da Faculdade de Odontologia da UFMG, que cedeu o material e as instalações para a realização desta pesquisa.

Aos professores do Mestrado, pelos ensinamentos transmitidos de maneira primorosa durante todo o curso.

Aos professores Maria Cássia Ferreira de Aguiar, Maria Auxiliadora Vieira do Carmo e Ricardo Santiago Gomez, minha grande admiração pela dedicação e competência, incentivando de forma positiva a minha formação.

À professora Izabella Pordeus que disponibilizou parte do seu tempo para me ajudar, dando sua grande contribuição.

Ao Ênio e Linaena por suas colaborações e estímulo constantes.

A todos os participantes do Projeto de Extensão “Prática e Pesquisa em HIV/AIDS” do Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias Orestes Diniz por todo carinho, ajuda e alegres momentos de convivência.

Aos colegas da Estomatologia e da Patologia Bucal pelo árduo trabalho que dividimos e pelo compartilhamento de amizade, ajuda e convívio agradável.

Em especial a Soraya pelos bons momentos de convívio, pois foi a partir desse curso que eu tive a oportunidade de conhecê-la, ganhando mais uma grande amiga.

À minha amiga Michele que, mesmo de longe, disponibilizou parte do seu tempo para me ajudar, mostrando que o tempo passa, porém as amizades são para sempre.

À Tatiane, minha gratidão.

Aos meus grandes amigos, que souberam me apoiar, através de várias demonstrações de carinho e amizade.

A todos que, de forma direta ou indireta, contribuíram para meu êxito e construíram comigo este trabalho. Meus sinceros agradecimentos.

*“Diante de mim,
tendo eu mesma por testemunha,
eu me comprometo a buscar
e defender qualidade de vida
em tudo que eu faça
e em todos os lugares
onde eu esteja;
eu me comprometo a estar presente
aqui e agora,
fazendo a parte que me cabe,
do melhor modo que eu sei;
mesmo que tudo recomende o contrário,
eu me comprometo a confiar e ter esperança
sem quaisquer limites de condições.
E, embora eu só possa fazer pequeno,
eu me comprometo a pensar grande
e a me preparar
com disciplina e coragem
para os ideais que ainda espero alcançar,
sabendo que tudo começa
simples e singelo.
De corpo, cabeça e coração,
eu me comprometo a crescer
muito e sempre,
de todos os modos possíveis,
de todos os jeitos sonhados.”*

Autor desconhecido

RESUMO

Realizou-se um estudo de ensaio clínico para avaliar e comparar o tratamento tópico da leucoplasia pilosa bucal, utilizando-se solução alcoólica de podofilina a 25% e solução alcoólica de podofilina a 25% associada ao aciclovir a 5%. Avaliaram-se também, através de um estudo caso-controle, os fatores predisponentes para essa lesão. Selecionaram-se 111 pacientes portadores de HIV/aids, sendo 32 portadores de leucoplasia pilosa bucal e 79 sem essa lesão, atendidos no Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias Orestes Diniz, em Belo Horizonte/Minas Gerais. A comparação da atuação dessas modalidades terapêuticas realizou-se a partir do número de aplicações necessárias à resolução clínica da leucoplasia pilosa bucal, da correlação e da associação entre tamanho das lesões e número de aplicações, da resolução clínica da leucoplasia pilosa bucal e da avaliação clínica três meses após o término do tratamento. Os fatores predisponentes avaliados foram contagem de linfócitos T CD4, carga viral, plaquetas, terapia antirretroviral altamente efetiva, gênero, fluxo salivar, xerostomia ou sensação de boca seca, candidose bucal, uso prévio de fluconazol, uso prévio de aciclovir sistêmico, uso de zidovudina, uso de droga injetável, tabagismo e etilismo. Os resultados demonstraram que ambas as modalidades de tratamento foram estatisticamente significativas em relação ao número de aplicações necessárias para a resolução clínica da leucoplasia pilosa bucal e não houve diferença quanto ao índice de recorrência no período de três meses após o término do tratamento. A associação da solução alcoólica de podofilina a 25% ao aciclovir a 5% teve uma ação mais rápida na diminuição do tamanho da leucoplasia pilosa bucal, quando comparada ao uso isolado da solução alcoólica de podofilina a 25%, e promoveu a resolução clínica dessa lesão em 100% dos casos. No estudo de caso-controle constatou-se relação, estatisticamente significativa, entre a presença de leucoplasia pilosa bucal e carga viral, não uso da terapia antirretroviral altamente efetiva, presença de candidose bucal, uso prévio de fluconazol e uso prévio de aciclovir sistêmico.

Palavras-chave: aciclovir, aids, infecção por HIV, leucoplasia pilosa bucal, podofilina, tratamento.

ABSTRACT

A study of open clinical trial was performed in order to evaluate and compare the topical treatment of oral hairy leukoplakia with podophyllin resin 25% solution and podophyllin resin 25% solution in association with acyclovir 5%. A case-control study was also performed in order to evaluate factors which predispose to this lesion. For this purpose, 111 HIV-infected patients were selected, being 32 with oral hairy leukoplakia and 79 without oral hairy leukoplakia, treated at Orestes Diniz's Treatment Center of Parasitic and Infectious Diseases, in Belo Horizonte/Minas Gerais. The comparison of the performance of both therapeutic modalities used were evaluated from the number of applications needed to the clinical resolution of the oral hairy leukoplakia, from the correlation and association of the lesions size with the number of applications, from the clinical resolution of oral hairy leukoplakia, and from clinical evaluation three months after the end of the treatment. The predisposing factors evaluated were CD4 T lymphocytes count, viral load, plaques, highly active antiretroviral therapy, gender, salivary flow, xerostomia or dry mouth, oral candidosis, use of fluconazole, use of systemic acyclovir, use of zidovudine, injecting drug use, smoking and alcohol consumption. The results of this study showed that both modalities of treatment were statistically significant as of the number of applications needed to the clinical resolution of the oral hairy leukoplakia and there was no difference as of the recurrence rate within a period of three months after the end of the treatment. The association of podophyllin resin 25% solution in association with acyclovir 5% had a faster action in the decreasing of the oral hairy leukoplakia size when compared to the isolated use of podophyllin resin 25% solution, and promoted clinical resolution of the oral hairy leukoplakia in 100% of the cases, which did not happen in the group treated only with podophyllin resin 25% solution. In the case-control study it was verified a statistically significant association between the presence of oral hairy leukoplakia and viral load, not use of highly active antiretroviral therapy, presence of oral candidosis, previous use of fluconazole and previous use of systemic acyclovir.

Key words: acyclovir, aids, HIV infection, oral hairy leukoplakia, podophyllin, drug therapy.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 - Aspectos citomorfológicos da LPB.....	72
FIGURA 2 - Tratamento de LPB com solução alcoólica de podofilina a 25%.....	76
FIGURA 3 - Tratamento de LPB com solução alcoólica de podofilina a 25% associada ao aciclovir a 5%.....	77
GRÁFICO 1 - Tamanho médio das lesões, em cada aplicação, por modalidade de tratamento.....	86
QUADRO 1 - Estágios da doença causada pelo HIV.....	30
QUADRO 2 - <i>Definição de casos de aids para adolescentes e adultos.....</i>	<i>31</i>
QUADRO 3 - <i>Critério de Pontuação OPAS / RIO DE JANEIRO Modificado.....</i>	<i>34</i>
QUADRO 4 - <i>Classificação de lesões bucais associadas com a infecção pelo HIV em adultos.....</i>	<i>37</i>

LISTA DE TABELAS

1 -	Medidas resumo da variável “Tamanho da lesão”	82
2 -	Análise comparativa da associação das variáveis faixa etária e LPB.....	83
3 -	Análise comparativa da associação das variáveis orientação sexual e LPB.....	84
4 -	Análise comparativa da associação da variável número de aplicações para a resolução clínica da lesão (sem contar as faltas e contando as faltas) entre os grupos de tratamento.....	85
5 -	Número de aplicações para a resolução clínica das lesões por média do tamanho da lesão e modalidade de tratamento.....	87
6 -	Média do número de aplicações para resolução clínica das lesões por média do tamanho da lesão e modalidade de tratamento.....	88
7 -	Análise comparativa da associação da variável resolução clínica da lesão entre os grupos de tratamento.....	89
8 -	Análise comparativa da associação da variável recorrência entre os grupos de tratamento.....	89
9 -	Tabela de freqüência da variável “Alteração no paladar”	90
10 -	Análise comparativa da associação da variável alteração no paladar antes do tratamento entre os grupos de tratamento.....	91
11 -	Análise comparativa da associação da variável alteração no paladar imediatamente após o tratamento entre os grupos de tratamento.....	91
12 -	Análise comparativa da associação da variável alteração no paladar três meses após o término do tratamento entre os grupos de tratamento.....	92

13 -	Tabela de frequência da variável “Ardência na língua”.....	92
14 -	Análise comparativa da associação da variável ardência na língua antes do tratamento entre os grupos de tratamento.....	93
15 -	Análise comparativa da associação da variável ardência na língua, imediatamente após o tratamento, entre os grupos de tratamento.....	93
16 -	Análise comparativa da associação da variável ardência na língua três meses após o término do tratamento entre os grupos de tratamento.....	94
17 -	Tabela de frequência da variável “Sensação de boca seca”	94
18 -	Análise comparativa da associação da variável sensação de boca seca antes do tratamento entre os grupos de tratamento.....	95
19 -	Análise comparativa da associação da variável sensação de boca seca imediatamente após o tratamento entre os grupos de tratamento.....	95
20 -	Análise comparativa da associação da variável sensação de boca seca três meses após o término do tratamento entre os grupos de tratamento.....	96
21 -	Tabela de frequência da variável “Redução do fluxo salivar”	97
22 -	Análise comparativa da associação da variável fluxo salivar entre os grupos de tratamento.....	97
23 -	Análise comparativa da associação das variáveis fluxo salivar e sensação de boca seca antes do tratamento entre os grupos de tratamento.....	99
24 -	Análise comparativa da associação das variáveis fluxo salivar e sensação de boca seca imediatamente após o tratamento entre os grupos de tratamento.....	100

25 -	Análise comparativa da associação das variáveis fluxo salivar e sensação de boca seca três meses após o término do tratamento.....	101
26 -	Análise comparativa da associação das variáveis alteração no paladar e <i>Candida ssp</i> antes do tratamento	102
27 -	Análise comparativa da associação das variáveis alteração no paladar e candidose bucal antes do tratamento.....	102
28 -	Análise comparativa da associação das variáveis ardência na língua e <i>Candida ssp</i> antes do tratamento.....	103
29 -	Análise comparativa da associação das variáveis ardência na língua e candidose bucal antes do tratamento.....	104
30 -	Análise comparativa da associação das variáveis contagem de linfócito T CD4 e LPB.....	104
31 -	Análise comparativa da associação das variáveis carga viral e LPB.....	105
32 -	Análise comparativa da associação das variáveis plaquetas e LPB.....	106
33 -	Análise comparativa da associação das variáveis uso de HAART e LPB.....	106
34 -	Análise comparativa da associação das variáveis gênero e LPB.....	107
35 -	Análise comparativa da associação das variáveis redução do fluxo salivar e LPB....	108
36 -	Análise comparativa da associação das variáveis sensação de boca seca e LPB.....	108
37 -	Análise comparativa da associação das variáveis candidose bucal e LPB.....	109
38 -	Análise comparativa da associação das variáveis uso prévio de fluconazol e LPB...110	

39 -	Análise comparativa da associação das variáveis uso prévio de aciclovir sistêmico e LPB.....	111
40 -	Análise comparativa da associação das variáveis uso de AZT e LPB.....	111
41 -	Análise comparativa da associação das variáveis uso de droga injetável e LPB.....	112
42 -	Análise comparativa da associação das variáveis tabagismo e LPB.....	112
43 -	Análise comparativa da associação das variáveis etilismo e LPB.....	113

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

aids	- Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (do inglês “ <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i> ”)
AZT	- Zidovudina
<i>Candida spp</i>	- Espécies de <i>Candida</i>
CD4	- Do inglês “ <i>cluster of differentiation 4</i> ”
CD8	- Do inglês “ <i>cluster of differentiation 8</i> ”
CDC	- Centro de Controle e Prevenção de Doenças (do inglês “ <i>Centers for Disease Control and Prevention</i> ”)
CMV	- Citomegalovírus
COEP	- Comitê de Ética em Pesquisa
CRA	- Complexo relacionado à aids
CTR-DIP	- Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias
DEPE	- Departamento de Ensino e Pesquisa
DHPG	- 9-(1,3-dihidroxi-2-propoximetil) guanina
DNA	- Do inglês “ <i>Deoxyribonucleic Acid</i> ”
EBV	- Do inglês “ <i>Epstein Barr vírus</i> ”
ELISA	- Do inglês “ <i>Enzyme Linked Immunosorptent Assay</i> ”
EUA	- Estados Unidos da América
gp	- Glicoproteína de superfície
HAART	- Do inglês “ <i>Highly active antiretroviral therapy</i> ” ou terapia antirretroviral altamente efetiva
HC	- Hospital das Clínicas
HIV	- Do inglês “ <i>Human Immunodeficiency Vírus</i> ” ou “Vírus da Imunodeficiência Humana”
HTLV III	- Do inglês “ <i>Human T-Lymphotropic Virus</i> ” ou “Vírus T-Linfotrópico Humano tipo III”
LAV	- Do inglês “ <i>Lymphadenopathy Associated Vírus</i> ” ou “Vírus Associado à Linfadenopatia”

Linfócito T	- Linfócito T auxiliar ou linfócito T- <i>helper</i>
LPB	- Leucoplasia pilosa bucal
LPG	- Linfadenopatia generalizada persistente
MG	- Minas Gerais
NEP	- Núcleo de Ensino e Pesquisa
OMS	- Organização Mundial de Saúde
OPAS	- Organização Panamericana de Saúde
OR	- “ <i>Odds ratio</i> ”: razão das chances
P	- Solução alcoólica de podofilina a 25%
PA	- Solução alcoólica de podofilina a 25% associada ao aciclovir a 5%
PAS	- Do inglês “ <i>Periodic Acid Schiff</i> ”
PCR	- Do inglês “ <i>Polymerase Chain Reaction</i> ” ou Reação de cadeia de polimerase
pH	- Potencial hidrogeniônico
q.s.p.	- Quantidade suficiente para
RNA	- Do inglês “ <i>Ribonucleic Acid</i> ”
SNC	- Sistema nervoso central
UFMG	- Universidade Federal de Minas Gerais

LISTA DE NOTAÇÕES

°C	- Graus Celsius
%	- Porcentagem
≤	- Menor ou igual
≥	- Maior ou igual
<	- Menor
=	- Igual
>	- Maior
g	- Grama
mg	- Miligrama
mg/dia	- Miligrama por dia
mg/Kg	- Miligrama por quilo
mL	- Mililitro
mL/min	- Mililitro por minuto
mm	- Milímetro
mm ³	- Milímetro cúbico

1 INTRODUÇÃO

Manifestações bucais relacionadas à infecção pelo HIV (do inglês “*Human Immunodeficiency Virus*”) têm sido relatadas desde o início da aids. O reconhecimento e o tratamento dessas manifestações bucais, como sinais de imunossupressão, têm impacto significativo na sobrevivência e na qualidade de vida dos indivíduos (PATEL; GLICK, 2003). Entre elas, a leucoplasia pilosa bucal (LPB) tem demonstrado ser de grande importância no curso da infecção, por ser considerada um dos marcadores de progressão da aids, de grande valor preditivo no diagnóstico precoce e também, um indicador de prognóstico para a infecção pelo HIV (BEGG *et al.*, 1997; GLICK *et al.*, 1994; HUSAK *et al.*, 1996; MARGIOTTA *et al.*, 1999; PATTON, 2000; RAMIREZ-AMADOR *et al.*, 1996; RAVINA *et al.*, 1996; SCHMIDT-WESTHAUSEN *et al.*, 2000).

É importante determinar que certas manifestações bucais, dentre elas a LPB, estão associadas à deterioração do sistema imunológico e que essa associação possibilita a utilização dessas manifestações como marcadores clínicos para indicar mudanças no estado imunológico e, conseqüentemente, favorecer e ajudar os ajustes nas medicações tanto para as infecções oportunistas quanto para a HAART (do inglês “*Highly Active Antiretroviral Therapy*”) (PATEL; GLICK, 2003). Apesar de serem numerosos os estudos sobre a prevalência de manifestações bucais associadas ao HIV, como os de Barr *et al.*, 1992; Greenspan *et al.*, 2000; Husak *et al.*, 1996; Kerdpon *et al.*, 2004; Patton, 2000; Pinheiros *et al.*, 2004; Ravina *et al.*, 1996; Schmidt-Westhausen *et al.*, 2000 e Tappuni e Fleming, 2001, são poucos os estudos que avaliam fatores predisponentes com a presença de lesões bucais associadas ao HIV (BEGG *et al.*, 1997; BOULTER *et al.*, 1996; KOLOKOTRONIS *et al.*, 1994).

Apesar da LPB ser, na maioria das vezes, uma lesão assintomática, é um nicho para outros microorganismos, e alguns pacientes podem relatar ardência nas áreas de mucosa afetada, além do comprometimento estético com prejuízos para a relação social do indivíduo. Por este motivo, tem-se indicado o tratamento da LPB. O tratamento tópico tem sido o mais indicado para esse tipo de lesão e são poucos os estudos que se preocupam em estabelecer uma comparação com medicamentos tópicos, com o objetivo de conhecer e estabelecer uma melhor terapia (GIOVANI, 2000).

Este trabalho vem auxiliar, nesse contexto, ao realizar o tratamento tópico nas lesões de LPB dos pacientes portadores de HIV/aids (do inglês “*Acquired Immunodeficiency Syndrome*”) em tratamento no Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias Orestes Diniz (CTR/DIP), em Belo Horizonte/Minas Gerais (MG), com solução alcoólica de podofilina a 25% e com solução alcoólica de podofilina a 25% associada ao aciclovir a 5%, e avaliar os fatores predisponentes para essa lesão.

1.1 Objetivo

1.1.1 Objetivo geral

Este estudo tem como objetivos realizar a análise comparativa entre duas modalidades terapêuticas no tratamento tópico da LPB em pacientes portadores de HIV/aids, atendidos no CTR/DIP, em Belo Horizonte/MG, e avaliar fatores predisponentes para essa lesão.

1.1.2 Objetivos específicos

a) Verificar as respostas das modalidades terapêuticas utilizadas, solução alcoólica de podofilina a 25% e solução alcoólica de podofilina a 25% associada ao aciclovir a 5%, no tratamento tópico da LPB, e comparar a atuação desses fármacos, considerando-se os parâmetros:

- Número de aplicações necessárias para a resolução clínica da lesão;
- Correlação entre tamanho da lesão e número de aplicações;
- Média do número de aplicações para a resolução clínica da lesão, de acordo com a média do tamanho da LPB;
- Resolução clínica da LPB;
- Avaliação clínica dos pacientes após três meses do término do tratamento;

- Avaliação da presença ou não de ardência na língua, alteração do paladar, xerostomia ou sensação de boca seca e quantidade de fluxo salivar antes do tratamento, imediatamente após o tratamento e três meses após o término do tratamento;
- Avaliação da correlação entre redução do fluxo salivar e sensação de boca seca antes do tratamento, imediatamente após o tratamento e três meses após o término do tratamento;

b) Determinação da prevalência de *Candida ssp* nas lesões de LPB e de candidose bucal nos pacientes com LPB. Verificação da relação entre alteração no paladar e ardência na língua, tanto com a presença de *Candida ssp* nas lesões de LPB quanto com a presença de candidose bucal nos pacientes com LPB.

c) Estabelecer associação entre a LPB com:

c1- Dados individuais:

- Gênero;
- Fluxo salivar;
- Sensação de boca seca;
- Candidose bucal;
- Uso prévio de fluconazol;
- Uso prévio de aciclovir sistêmico;
- Uso de HAART;
- Uso de AZT;
- Uso de droga injetável;
- Tabagismo;
- Etilismo.

c2- Dados laboratoriais:

- Contagem de linfócitos T CD4;
- Carga viral;
- Plaquetas.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

2.1.1 Considerações gerais e patogênese

A aids é uma síndrome infecto-contagiosa que tem merecido maior atenção por parte dos pesquisadores e órgãos de saúde em virtude de sua gravidade, não somente pelos índices de morbidade e mortalidade, mas também, pelos aspectos sociais, econômicos e de saúde pública. As manifestações bucais representam uma parcela importante dos sinais e sintomas dessa síndrome (SOUZA *et al.*, 2000).

A história da aids iniciou-se oficialmente em 1981, pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças (do inglês “Centers for Disease Control and Prevention, CDC”), devido ao aparecimento súbito, em jovens adultos do gênero masculino, homossexuais e moradores de São Francisco ou Nova York, de casos de Sarcoma de Kaposi, pneumonia por *Pneumocystis carinii* e comprometimento do sistema imunológico. Infecções letais por *Pneumocystis carinii* só haviam sido observadas, até então, em pacientes submetidos a tratamento imunossupressor. (CDC, 1981).

Até 1983, houve pesquisas para o esclarecimento da sua etiologia e foi isolado o agente etiológico viral, que foi caracterizado como um retrovírus. Um grupo de pesquisadores, dentre eles, Luc Montaigner do Instituto Pasteur, na França, e Robert Gallo, nos EUA (Estados Unidos da América), deram para o vírus o nome de LAV (do inglês “*Lymphadenopathy Associated Virus*” ou “Vírus Associado à Linfadenopatia”) e HTLV-III (do inglês “*Human T-Lymphotropic Virus*” ou “Vírus T-Linfotrópico Humano tipo III”), respectivamente, nos dois países (GALLO *et al.*, 1984).

A partir de então, iniciou-se o estudo dos procedimentos de diagnóstico laboratorial para a comprovação da infecção pelo LAV/HTLV III. No começo de 1985, os primeiros sistemas de testes para a comprovação de anticorpos específicos do vírus, baseados no princípio de reação de ensaio imunoenzimático, já estavam sendo utilizados (BRASIL, 2005a).

Em 1986, um comitê internacional recomendou o termo HIV-1 para denominá-lo, reconhecendo-o como capaz de infectar seres humanos. E, nesse mesmo ano, foi identificado um segundo agente etiológico, também pertencente à subfamília lentivírus dos retrovírus humanos, com características semelhantes ao HIV-1, denominado HIV-2 (BRASIL, 2005a).

O HIV é um vírus RNA (do inglês “Ribonucleic Acid) e apresenta uma glicoproteína de superfície, a gp120, que se liga ao receptor de membrana CD4 (do inglês “*Cluster of Differentiation 4*”) dos linfócitos T ou de outras células como: micróglia, células dendríticas e macrófagos. Outras células, que não expressam a molécula CD4, mostram susceptíveis a infecção pelo HIV, por apresentarem outros co-receptores, sendo eles a fusina e os CC-CKR-S- β quimiocinas. A fusina é um receptor de membrana da família da proteína-G-transmembrana-7-conjugada. Os CC-CKR-S são receptores para quimiocinas, que são pequenas citocinas quimiotáticas que atraem células para áreas de infecção. As β quimiocinas são encontradas em linfócitos T, basófilos, eosinófilos e macrófagos. Depois da ligação do HIV junto ao receptor da membrana, o material genético do vírus é levado para dentro do linfócito T CD4. O RNA é transcrito em DNA (do inglês “Deoxyribonucleic Acid) viral, através da enzima transcriptase reversa. O DNA se integra ao genoma da célula do hospedeiro, pela ação da enzima integrase, passando a ser chamado de DNA-provírus. Por um mecanismo de transcrição celular, o DNA produzirá RNA mensageiros, que migrarão para o ribossomo e desencadearão a produção de proteínas, que constituirão novas partículas virais, por ação da enzima protease. Assim, a patogênese da infecção por HIV é determinada pela interação do vírus com os componentes celulares do sistema imunológico (CDC, 1996; RACHID; SCHECHTER, 2005).

O vírus, inicialmente, penetra no organismo através de fluidos orgânicos, do tipo sangue, esperma ou secreção vaginal, que contêm HIV. A primeira estação de captura do HIV é o sistema mononuclear fagocitário, que desempenha um papel importante na disseminação do HIV no organismo. Esse sistema celular engloba, além dos leucócitos circulantes no sangue, um grande número de células tissulares, entre elas, os macrófagos situados nos alvéolos pulmonares, nos gânglios linfáticos e no baço, as células de Langerhans da pele e as células microgliais do tecido cerebral. As células do sistema mononuclear fagocitário desempenham, assim, um papel importante na disseminação do HIV no organismo (CDC, 1996).

Pode ocorrer uma multiplicação maciça, duradoura e não-citopática do HIV nos macrófagos. Após a captação de antígenos estranhos, os macrófagos entram em contato com um subgrupo dos linfócitos T CD4. Os linfócitos T CD4 apresentam uma concentração especialmente acentuada da molécula CD4 em sua superfície celular, sendo, por esse motivo, sensíveis a uma infecção por HIV liberado pelos macrófagos. A multiplicação do HIV desencadeia sérias conseqüências, levando, inicialmente, a um distúrbio funcional e, finalmente, por efeito citopático, ao desaparecimento por destruição dos linfócitos T CD4. A redução numérica dos linfócitos T CD4 é característica da infecção por HIV, sendo a expressão da destruição celular induzida pelo vírus. O mecanismo de destruição das células ocorre através de ações diretas e indiretas (CDC, 1996).

Como efeitos citopáticos diretos temos acentuado aumento da membrana celular durante a liberação do vírus, acúmulo de DNA-provírus não-integrado, formação de complexos intracelulares entre moléculas CD4 e envoltórios proteicos HIV-gp. Os efeitos citopáticos indiretos incluem: infecção de células matrizes ou células precursoras CD4 e depleção seletiva de uma subpopulação de linfócitos T CD4 (CDC, 1996).

Com a depleção dos linfócitos T CD4, o sistema imunológico é atingido em seu ponto mais sensível. Os linfócitos T CD4, com acentuação da molécula CD4, desempenham um papel central nas reações imunológicas. Correspondentemente à sua função auxiliar e indutora, os linfócitos T CD4 dirigem, juntamente com a cooperação de outros componentes celulares do sistema imunológico, a evolução da defesa frente à infecção. Células T, CD8 positivas e diferenciadas são, então, capazes de eliminar células alvo infectadas pelo vírus, delimitando a disseminação da infecção viral. Mesmo linfócitos B, que não são timo-dependentes, encontram-se sob a influência de linfócitos T CD4. Essa trama complexa de cooperação celular se desequilibra, quando a influência indutora e auxiliadora dos linfócitos T CD4 não mais se encontra à disposição (CDC, 1996).

2.1.2 Epidemiologia

No Brasil, a aids foi incluída na relação de doenças e agravos de notificação compulsória, em 22 de dezembro de 1986, por meio da portaria nº 542 do Ministério da Saúde. No entanto, a primeira definição adotada pelo Ministério da Saúde foi elaborada em 1987 e era restrita aos indivíduos com 15 anos ou mais. Desde então, a definição de caso de

aids passou por sucessivas revisões devido à necessidade de simplificar os critérios (RACHID; SCHECHTER, 2005).

Em dezembro de 2004, estimava a OMS (Organização Mundial de Saúde) haver cerca de 39,4 milhões de pessoas vivendo com HIV/aids em todo o mundo, sendo 37,2 milhões de adultos (33,8-41,7 milhões) e cerca de 2,2 milhões de crianças com menos de 13 anos (2,0-2,6 milhões). Estimava-se que no ano de 2004 tivessem ocorrido, aproximadamente, cinco milhões de novas infecções (4,3-6,4 milhões), sendo 4,3 milhões em adultos (3,7-5,7 milhões) e 640 mil em crianças (570-750 mil). Estimava-se, também, que em 2004 tivessem ocorrido três milhões de mortes em consequência da aids, sendo 2,6 milhões de adultos e 510 mil crianças abaixo de 13 anos (BRASIL, 2005a; RACHID; SCHECHTER, 2005).

No Brasil, no início dos anos 80, a epidemia atingiu principalmente indivíduos homossexuais e bissexuais, masculinos, brancos e de classe média ou alta, habitantes das grandes metrópoles. Progressivamente, o gênero masculino heterossexuais, o gênero feminino e crianças de todas as classes sociais foram sendo atingidos. Em 1985, para cada caso novo de aids no gênero feminino, havia 30 casos novos no gênero masculino, enquanto que em 1997 esta relação atingiu 1:2. Estudos no Brasil quanto à incidência e a prevalência da infecção pelo HIV são escassos. A maioria das informações disponíveis refere-se a casos de aids, isto é, que desenvolveram imunodeficiência importante, e não a indivíduos assintomáticos com infecção pelo HIV. A definição de caso de aids é utilizada para fins de vigilância epidemiológica, não tendo maiores implicações para o manejo clínico dos indivíduos com infecção pelo HIV (RACHID; SCHECHTER, 2005).

O número de casos de aids notificados no Brasil é de 362.364 indivíduos, de 1980 a junho de 2004. Para o indivíduo ser notificado como caso de aids, ele tem que começar a desenvolver os sintomas da aids. Desse total, 251.050 casos foram verificados no gênero masculino (69,3% do total) e 111.314 no gênero feminino (30,7% do total). Para cada 1,5 indivíduos do gênero masculino infectados existe uma do gênero feminino com diagnóstico de aids. Em relação ao ano de 2003, o Brasil registrou 13.933 novos casos de aids, mostrando uma redução de 57,2% no número de novos casos registrados. Em 1998 foram notificados mais de 30 mil novos casos; nesta época começou a se verificar uma desaceleração nas novas ocorrências que, pela primeira vez, ficaram abaixo de 15 mil casos por ano (BRASIL, 2005a).

As regiões Sudeste e Sul concentram 82,5% dos casos. Desde 2001, a região Sul ultrapassou o Sudeste em registro de novos casos. Na região Sudeste a incidência é de 24,6/100.000 habitantes ao ano, com 235.410 ocorrências. O aumento no Sul pode ser

explicado por uma especificidade da região, o alto número de casos entre usuários de drogas injetáveis, dado que nacionalmente apresenta queda desde 1993 (BRASIL, 2005a).

A taxa de mortalidade por aids no Brasil vem mostrando uma tendência de estabilização desde 1999, com média de 6,3 óbitos por 100 mil habitantes. No Brasil, cerca de 160.834 pessoas já foram a óbito desde 1980 (BRASIL, 2005a).

O Boletim Epidemiológico Aids, de 1983 a junho de 2004, informou que foram notificados 10.917 casos de aids em crianças com menos de 13 anos de idade. Este número representa 3,8% do total geral de casos no Brasil. Quase a totalidade desse número, 9.122 casos (83,6%), foi de criança infectada pela mãe através da transmissão vertical, também denominada materno-infantil, na qual a transmissão ocorre da mãe para o filho através de eventos obstétricos e fetais, ou ainda pelo aleitamento materno (BRASIL, 2005b).

O Brasil verifica uma maior expansão do número de casos no gênero feminino, principalmente na faixa etária entre 20 e 49 anos, com nível sócio-econômico desfavorecido e residentes nas periferias urbanas e cidades do interior com menos de 100 mil habitantes. A baixa escolaridade também ajuda na disseminação do vírus, notando-se uma maior prevalência da aids em pessoas com menos de sete anos de estudo (essa população representa 45% dos casos da aids). A principal via de transmissão da aids é a relação heterossexual desprotegida, respondendo por 87,6% dos casos notificados, no gênero feminino, e por 25,4% dos casos, no gênero masculino. A segunda via de transmissão mais eficaz tem sido o compartilhamento de seringas entre usuários de drogas injetáveis, que responde por 11,3% dos casos registrados, no gênero feminino, e por 22,3%, no gênero masculino. Entre os gêneros masculino e feminino, há uma diferença de cinco anos em relação ao tempo em que a aids se manifesta. Enquanto no gênero feminino a maior prevalência ocorre na faixa de 20 a 49 anos, com 82,9% dos casos de aids notificados, no gênero masculino, a faixa etária que mais concentra casos da aids é de 25 a 49 anos, com 78,6% do total de casos (BRASIL, 2005a).

Entretanto, heterossexualização, feminilização, envelhecimento, interiorização e pauperização são as principais tendências da epidemia, cada vez mais refletindo o perfil sócio-econômico do povo brasileiro (RACHID; SCHECHTER, 2005).

2.1.3 Alterações sistêmicas

O Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC, 1986) definiu o estadiamento da infecção pelo HIV em quatro estágios principais da evolução da aids (QUADRO 1).

O estágio I, que é a infecção aguda, ocorre em aproximadamente 10% dos pacientes portadores do HIV e caracteriza-se por mal-estar geral, fadiga, febre, astenia, cefaléia, mialgia, artralgia, faringite, erupção cutânea, dor retro-orbicular e linfadenopatia. Quadro clínico este assemelha-se a uma síndrome gripal ou a mononucleose. O tempo decorrido entre a exposição e o início dos sintomas é variável de cinco dias a três meses, com uma média de duas a quatro semanas. Adenomegalias podem ser mais evidentes na segunda semana, envolvendo gânglios axilares, occipitais e cervicais. Podem ocorrer exantema cutâneo, predominantemente maculopapular no tronco e nos membros e, menos freqüentemente, alterações gastrointestinais. Quando há manifestações clínicas de comprometimento do sistema nervoso central, podem surgir cefaléia, fotofobia, meningite, neuropatia periférica ou síndrome de Guillain- Barre. Os sintomas podem persistir de uma a quatro semanas, sendo o quadro autolimitado. Esse período é o da janela imunológica, que se caracteriza pelo intervalo entre a contaminação pelo HIV até a detecção nos exames sorológicos.

O estágio II é uma infecção assintomática, que pode durar vários anos, mas a sorologia é positiva. Podem ser observadas alterações de dados laboratoriais dos valores do hemograma, como linfopenia e trombocitopenia.

O estágio III é descrito como linfadenopatias persistentes generalizadas (LGP), com gânglios maiores que um centímetro, em, pelo menos, duas localizações extra-inguinais e com persistência maior que três meses, sem outros sinais e sintomas associados. A presença de LGP não tem impacto prognóstico, isto é, a progressão da imunodeficiência é semelhante àquela dos pacientes sem esta manifestação. Também a sorologia apresenta-se positiva.

O estágio IV consiste na sintomatologia do quadro clínico da aids ou CRA (complexo relacionado à aids) e subdivide-se em cinco grupos:

Grupo A: Manifestações constitucionais como: febre de origem desconhecida com duração superior a um mês, 10% ou mais de perda de peso, diarreia persistente por mais de um mês, debilitação acentuada e queda do estado geral.

Grupo B: Manifestações neurológicas como: distúrbios de concentração e memória, lentidão psicomotora, perda progressiva da capacidade intelectual e da motricidade fina e perda de estímulo.

Grupo C1: Compreende infecções oportunistas como: pneumonias por *Pneumocysti carinni*, diarreias crônicas por criptosporídeos, manifestações de toxoplasmose no sistema nervoso central, infecções extra-intestinais por *Strongyloides*, isosporíase, candidose esofágica, brônquica ou pulmonar, criptococose, histoplasmose, infecções por micobactérias atípicas como o *Mycobacterium avium*/intracelulares ou *Kansasii*, infecções por citomegalovírus (CMV), infecções mucocutâneas crônicas ou disseminadas por Herpes simples e a leucoencefalopatia multifocal progressiva desencadeada pelos papilomavírus.

Grupo C2: Compreende seis enfermidades infecciosas, que são: leucoplasia pilosa bucal (LPB); herpes zoster disseminado, bacteriemia recidivante por *Salmonella*, infecções por *Nocardia*, tuberculose e candidose bucal.

Grupo D: Doenças neoplásicas como: sarcoma de kaposi, linfoma não-Hodgkin e linfomas primários do SNC.

Grupo E: Outras infecções oportunistas, não descritas anteriormente, e que não puderam ser classificadas dentro dos grupos IV A ao IV C2 ou outras neoplasias não consideradas no grupo IV D.

QUADRO 1

Estágios da infecção causada pelo HIV

ESTÁGIO DA INFECÇÃO E CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	DURAÇÃO APROXIMADA	LINFÓCITOS CD4 NO SANGUE PERIFÉRICO (CÉLULAS/MM3)
--	--------------------	---

Síndrome da infecção aguda (mononucleose símile)	1 - 2 semanas	10.000 - 500
Assintomático	Média de 10 anos	750 - 500
Linfadenopatia generalizada persistente	Maior que 3 meses	500 - 100
Infecção avançada	0 - 5 anos	200 - 0

Fonte: CDC (1986).

Diversos autores mostraram uma relação inversa entre o aparecimento das infecções oportunistas e a contagem de linfócitos T CD4 no sangue periférico, quer pelo número absoluto (mm^3) quer pela porcentagem. À medida que o número dessas células diminui, o risco e a severidade das infecções oportunistas aumentam (KOLOKOTRONIS *et al.*, 1994; MARGIOTTA *et al.*, 1999; RAVINA *et al.*, 1996).

Em decorrência das características clínicas e laboratoriais, surgiram as classificações para a infecção, que permitiram a comunicação entre os profissionais de saúde implicados no tratamento do paciente portador do HIV. O CDC realizou, em 1992, uma nova classificação revisada a qual incluiu a contagem de linfócitos T CD4 com o objetivo de verificar o nível de imunossupressão dos indivíduos. Este sistema de classificação revisada, tanto para os adultos como para os adolescentes, avaliou e incluiu esses indivíduos, com base nas condições clínicas e na contagem de linfócitos T CD4 (QUADRO 2). Utilizou três níveis de contagens de linfócitos T CD4 e uma matriz de nove categorias mutuamente exclusivas. Em consequência, a definição em vigor incluiu todas as doenças indicadoras de aids descritas na versão de 1986, acrescentando outras três, como pneumonia bacteriana recorrente, câncer de colo uterino invasivo e tuberculose pulmonar. Assim, a LPB, em indivíduos soropositivos para o HIV, é considerada um sinal evidente de que o paciente está no grupo CRA ou incluída no grupo IV C2, de acordo com essa classificação recomendada pelo CDC (QUADRO 2), por isso pode ser considerada uma indicadora de prognóstico negativo (CDC, 1992).

QUADRO 2

Definição de casos de aids para adolescentes e adultos

CATEGORIAS CLÍNICAS

Categorias de células CD4	A Assintomático ou Infecção aguda pelo HIV ou LPG* aids	B Sintomáticos, exceto condições (A) ou (C)	C Condições definidoras de aids
1) >500 / mm ³	<u>A1</u>	B1	C1
2) 200 a 499 / mm ³	<u>A2</u>	B2	C2
3) <200 / mm ³	A3	B3	C3

* Linfadenopatia Persistente Generalizada
Fonte: CDC (1992).

- Categoria clínica A

Infecção assintomática por HIV;

LGP;

Infecção aguda primária por HIV.

- Categoria clínica B

Sintomáticos, excluindo os transtornos relatados em A ou C.

Os exemplos incluem: angiomatose bacilar, candidose vulvovaginal persistente por mais de um mês, com pouca resposta ao tratamento, candidose orofaríngea, displasia cervical grave ou carcinoma “in situ”, sintomas constitucionais de febre e diarreia por mais de um mês, LPB, herpes zoster em pelo menos dois episódios distintos ou acometendo mais de um dermatomo, púrpura trombocitopênica idiopática, listeriose, doença inflamatória pélvica e neuropatia periférica.

- Categoria clínica C

Candidose: esôfago, traquéia e brônquios;

Coccidioidomicose extrapulmonar ou disseminada;

Câncer colo uterino invasivo;

Criptococose extrapulmonar;

Criptosporidiose crônica intestinal por mais de um mês;

Retinite por CMV ou CMV em lugares diferentes do fígado, baço e gânglios;
Encefalopatia por HIV;
Herpes simples com úlcera mucocutânea por mais de um mês;
Bronquite crônica;
Pneumonia ou esofagite;
Histoplasmose disseminada ou extrapulmonar;
Isosporíase intestinal crônica por mais de um mês;
Sarcoma de Kaposi;
Linfoma de Burkitt;
Linfoma primário do cérebro;
Complexo *Mycobacterium avium* ou *Kansasii* disseminado ou extrapulmonar;
Mycobacterium tuberculosis pulmonar ou extrapulmonar;
Outras espécies de *Mycobacterium* ou outras espécies não identificadas;
Pneumonia por *Pneumocystis carinii*;
Pneumonia recorrente;
Leucoencefalopatia multifocal progressiva;
Septicemia recorrente por *Salmonella*;
Toxoplasmose cerebral;
Síndrome de emaciação pelo HIV.

Os indivíduos que apresentam condições indicadoras de aids (categoria C), assim como aqueles com contagem de linfócitos T CD4 menor que 200 células/mm³ (categoria A3 ou B3), devem ser notificados como casos de aids.

A Organização Panamericana de Saúde (OPAS), em Caracas, o Ministério da Saúde, do Brasil, e o CDC, dos Estados Unidos, modificaram o critério de classificação da aids no Brasil, em 1992, e introduziram um sistema de pontuação com a finalidade de vigilância epidemiológica. Segundo esse sistema de pontuação, é considerado caso de aids todo indivíduo adulto que apresente evidência laboratorial da infecção pelo HIV e um conjunto de sinais ou sintomas que somem 10 pontos segundo o critério OPAS/Rio de Janeiro

(QUADRO 3). Tendo como base a experiência acumulada desde 1986, com o início da vigilância da aids no Brasil, a atual definição do caso de aids é consequência principalmente da necessidade de simplificação dos critérios vigentes, sem prejuízo à sua sensibilidade e especificidade, bem como à comparabilidade em nível internacional. Introduziram-se adaptações no critério Rio de Janeiro/Caracas, que passou a ser denominado Critério CDC Adaptado, cuja principal alteração foi a inclusão da reativação da doença de chagas, expressa clinicamente por meio de miocardite ou meningoencefalite, na lista de doenças definidoras de aids (BRASIL, 2005b).

QUADRO 3

Critério de Pontuação OPAS / RIO DE JANEIRO Modificado

SINAIS / SINTOMAS / DOENÇAS	PONTOS
Sarcoma de Kaposi	10
Tuberculose disseminada/ extrapulmonar/ pulmonar não cavitária	10
Candidose bucal ou LPB	5
Tuberculose pulmonar cavitária ou não especificada	5
Herpes zoster em indivíduo com mais de 60 anos	5
Disfunção do sistema nervoso	5
Diarréia por mais de um mês	2
Febre acima de 38°C por mais de um mês	2
Caquexia ou perda de peso maior que 10%	2
Astenia por mais de um mês	2
Dermatite resistente	2
Anemia e ou linfopenia (menor 1000) e ou trombocitopenia (maior 100.000)	2
Tosse persistente ou qualquer pneumonia (exceto tuberculose)	2
Linfadenopatia maior ou igual a um centímetro em dois ou mais sítios extra-inguinais, por um período maior que um mês	2

Fonte: BRASIL (2005b).

2.1.4 Terapia antirretroviral

No início da epidemia, a taxa de sobrevivência da aids era de menos de um ano. Entretanto, a situação sofreu mudanças significativas, acompanhada de um número de vantagens, incluindo a disponibilidade desses novos agentes antirretrovirais e a demonstração de que a combinação de terapias é mais efetiva do que a monoterapia (BARRY *et al.*, 1999).

Há três grupos de fármacos disponíveis para o tratamento de pacientes portadores do HIV, que são os inibidores de transcriptase reversa nucleosídeos (AZT, didanosina, zalcitabina, lamivudina e abacavir), os inibidores de transcriptase reversa não-nucleosídeos

(nevirapina, delavirdina e efavirenz) e os inibidores de protease (saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir e amprenavir), esses últimos introduzidos, em novembro de 1995. Atualmente, o regime de escolha consiste de dois análogos nucleosídeos mais um inibidor de protease com alta eficácia “in vivo”. Uma combinação alternativa consiste de dois análogos nucleosídeos mais um análogo não-nucleosídeo (BARRY *et al.*, 1999).

A HAART consiste na combinação de, pelo menos, três fármacos antirretrovirais. Com o objetivo de inibir a multiplicação do HIV ou atacar esse vírus em diferentes estágios, diminuindo a carga viral (≤ 3.000 cópias/mL) e aumentando a contagem de linfócitos T CD4 (≥ 200 células/mm³), o uso da HAART possibilita a reconstituição do sistema imunológico do paciente. A interação de fármacos é um dos maiores problemas associados a esse regime de tripla ou quádrupla terapia, sendo essa uma das maiores considerações na seleção do regime terapêutico para pacientes portadores do HIV (BARRY *et al.*, 1999; BIRNBAUM *et al.*, 2002; DEPAOLA, 2000; PATTON *et al.*, 2000; SCHMIDT-WESTHAUSEN *et al.*, 2000; SPIRE *et al.*, 2002; TAPPUNI; FLEMING, 2001).

Um reconhecimento precoce da progressão da infecção pelo HIV afeta na decisão de tratamento para essa síndrome e demais infecções oportunistas associadas, influenciando significativamente na sobrevida e qualidade de vida dos infectados, principalmente pelo fato de a LPB e de outras manifestações bucais associadas ao HIV, tais como candidose, herpes simples, dentre outras terem diminuído significativamente após o advento da HAART (DEPAOLA, 2000; PATEL; GLICK, 2003; PATTON *et al.*, 2000; SCHMIDT-WESTHAUSEN *et al.*, 2000; SPIRE *et al.*, 2002; TAPPUNI; FLEMING, 2001).

2.1.5 Manifestações bucais

As manifestações bucais associadas à aids são resultado da imunodeficiência celular devido à infecção pelo HIV. Essas lesões são freqüentes e podem representar os primeiros sinais clínicos da infecção, além de ser indicadoras de comprometimento imunológico, minimizando o tempo de evolução da infecção até a fase de aids; por isso o cirurgião-dentista deve estar familiarizado com todas elas (GREENSPAN *et al.*, 1984).

A classificação das lesões bucais estão divididas dentro de três grupos (EC-Clearinghouse, 1993) (QUADRO 4).

- Grupo I - lesões fortemente associadas à infecção pelo HIV;
- Grupo II - lesões menos comumente associadas à infecção pelo HIV;
- Grupo III - lesões que são vistas na infecção pelo HIV.

QUADRO 4

Classificação de lesões bucais associadas à infecção pelo HIV em adultos

(Continua)

Grupo I – lesões fortemente associadas à infecção pelo HIV;

Candidose

Eritematosa

Pseudomembranosa

LPB

Sarcoma de Kaposi

Linfoma não-Hodking

Doença periodontal

Eritema gengival linear

Gengivite ulcerativa necrosante

Periodontite ulcerativa necrosante

Grupo II – lesões menos comumente associadas à infecção pelo HIV

Infecção bacteriana

Mycobacterium avium-intracellulares

Mycobacterium tuberculosis

Angiomatose por bacilo (*Bacillary angiomatosis*)

Hiperpigmentação melanótica

Estomatite úlcero-necrosante

Doença em glândulas salivares

Boca seca devido à diminuição do fluxo salivar

Edema uni ou bilateral das glândulas salivares maiores

Púrpura trombocitopênica

Ulçeração não especificada de outro modo

Infecção viral

Grupo II – lesões menos comumente associadas à infecção pelo HIV

Vírus do herpes simples

Vírus do papiloma humano (lesões semelhantes à verruga)

Condiloma acuminado

Hiperplasia epitelial focal

Verruga vulgar

Vírus da Varicela Zoster

QUADRO 4

Classificação de lesões bucais associadas à infecção pelo HIV em adultos

(Conclusão)

Varicela

Herpes zoster

Grupo III – lesões que são vistas na infecção pelo HIV

Infecções bacterianas

Actinomyces israelii

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Doença por arranhadura de gato

Reações a fármacos (ulcerativa, eritematosa, multiforme, liquenóide, epidermólise tóxica)

Infecções fúngicas que não a candidose bucal

Cryptococcus neoformans

Geotrichum candidum

Histoplasma capsulatum

Mucoraceae (*mucormycosis/zygomycosis*)

Aspergillus flavus

Distúrbios neurológicos

Paralisia facial

Neuralgia trigeminal

Estomatite aftosa recorrente

Infecções virais

CMV

Molusco contagioso

Carcinoma de células escamosas

Queilite esfoliativa

Leishmaniose

Fonte: EC-Clearinghouse (1993).

2.2 Leucoplasia Pilosa Bucal

2.2.1 Histórico

A LPB foi descrita pela primeira vez, em 1984, por Greenspan *et al.* e, apesar de ser uma marcadora específica de uma imunossupressão severa, ela não é necessariamente exclusiva da infecção pelo HIV e pode estar associada a outras situações clínicas de imunossupressão, por exemplo, em pacientes transplantados ou após o tratamento com quimioterapia para leucemia aguda ou radioterapia (FICARRA *et al.*, 1990; KANITAKIS *et al.*, 1991; KING *et al.*, 1994; LASKARIS *et al.*, 1992; SYRJANEN *et al.*, 1989). Entretanto, a LPB não é necessariamente indicativa de imunossupressão, em raros casos, pode aparecer até mesmo em pacientes imunocompetentes, representando uma infecção pelo EBV (do inglês “Epstein Barr vírus”) isolada na superfície do epitélio, sem implicações prognósticas sérias (EISENBERG *et al.*, 1992; FELIX *et al.*, 1992).

Greenspan *et al.* (1987) avaliaram 155 pacientes portadores do HIV, com LPB, sendo que 12 deles tiveram aids, no momento do diagnóstico, e a síndrome desenvolveu em 43 pacientes, no período de um a 31 meses. Os autores mostraram que a probabilidade de pacientes com LPB desenvolver aids foi de 48%, em 16 meses, e de 83%, em 31 meses, concluindo que a LPB é altamente preditiva para o desenvolvimento da aids.

Itin e Rufli (1992) afirmaram que a LPB é um dos marcadores para manifestações bucais em estágios tardios da infecção pelo HIV e que o tamanho da LPB não está correlacionado com um posterior desenvolvimento da aids, pois pacientes, portadores dessa lesão que desenvolveram aids, não mostraram uma progressão fatal mais rápida do que outros pacientes. Itin (1993) descreveu que a LPB é altamente preditiva para o desenvolvimento da aids.

Glick *et al.* (1994) verificaram a LPB em 70 pacientes (17%) dos 454 portadores do HIV e afirmaram que a LPB representa um sinal da infecção pelo HIV quando o estado sorológico do paciente não é reconhecido. Os autores ressaltaram que é necessário um acompanhamento mais cuidadoso dessas lesões, nos pacientes portadores do HIV.

Husak *et al.* (1996) analisaram a ocorrência de LPB em 71 (15,6%) dos 456 pacientes portadores do HIV, enfatizando a relação dessa lesão com o estado imunológico e

sua significância com o prognóstico. Concluíram que a LPB indicou avançada imunossupressão e estava associada a um prognóstico negativo.

Ramirez-Amador *et al.* (1996) estimaram o valor prognóstico da LPB em um estudo de 111 pacientes portadores do HIV assintomáticos, no México. A progressão para a aids ocorreu em 51% e a taxa estimada desta progressão, nos pacientes portadores de LPB, no período de um ano, variou de 10% a 48% e, no período de dois anos, de 22% a 63%. Os autores concluíram que os indivíduos assintomáticos, que apresentavam somente candidose ou essa lesão combinada com LPB, tiveram um intervalo de tempo menor para a progressão da aids quando comparados aos indivíduos assintomáticos com LPB isolada. Observaram, ainda, que a progressão para aids, nos pacientes com LPB ou naqueles com candidose bucal, foi mais rápida quando comparada àqueles com outras manifestações bucais associadas ao HIV.

Patton *et al.* (1998), ao avaliarem 238 pacientes portadores do HIV, observaram que 26,5% tiveram LPB. Os autores consideraram a presença da LPB essencial para o reconhecimento precoce da progressão para a aids e da evolução dos pacientes portadores do HIV.

Patton *et al.* (2000) determinaram a tendência da prevalência das lesões bucais da infecção pelo HIV antes e durante o início da introdução dos inibidores de protease e durante o uso mais estabelecido desses fármacos em 570 portadores do HIV, avaliados entre fevereiro de 1995 e fevereiro de 1999. Observaram que a prevalência das manifestações bucais diminuiu significativamente de 47,6% para 37,5% ($p=0,01$), sendo que a prevalência da LPB caiu de 25,8% para 11,4% ($p<0,01$). Concluíram, ressaltando que a HAART reduziu a prevalência da LPB, promoveu uma diminuição da carga viral para níveis indetectáveis e causou um aumento da contagem de linfócitos T CD4, resultando em melhora do estado imunológico, com um declínio na taxa de morbidade e de mortalidade desses pacientes.

Schmidt-Westhausen *et al.* (2000) descreveram a prevalência de lesões bucais em um estudo de 103 pacientes portadores do HIV, em uso de HAART, e compararam esses dados com a prevalência dessas lesões antes da HAART, correlacionando esses achados com os dados imunológicos. A LPB foi encontrada em seis (5,8%) dos 103 pacientes em uso de HAART e em 36 (35%) dos 103 antes da HAART. A diminuição da prevalência da LPB, após o advento da HAART, foi consistente com o aumento da contagem dos linfócitos T CD4 e com a diminuição da carga viral, prolongando o tempo de sobrevida desses pacientes.

Relataram também que, após o início da HAART, ocorreu uma melhora da resposta imunológica quando a contagem de linfócitos T CD4 ultrapassou o limite de 200 células/mm³.

O estudo de Pinheiro *et al.* (2004), ao avaliar 161 pacientes portadores do HIV, em Recife, no Brasil, testou diferentes tipos de terapia por fármacos usados no tratamento da aids, tais como monoterapia (5,6%), dupla terapia (34,8%), tripla terapia (30,4%) e nenhum uso de terapia (29,2%) e encontraram que não houve diferença na prevalência das manifestações bucais da infecção pelo HIV quanto aos tipos de terapias medicamentosas adotadas.

A importância de compreender como certas lesões bucais estão associadas à deterioração do sistema imunológico, é que essa associação possibilita a utilização das lesões como marcadores clínicos para indicar mudanças no estado imunológico, que deve necessitar de ajustes dos fármacos, tanto para infecções oportunistas quanto para os fármacos antirretrovirais (PATEL; GLICK, 2003).

2.2.2 Etiopatogenia

Greenspan *et al.* (1984) descreveram fortes evidências indicativas de que a LPB é uma infecção bucal associada à infecção pelo vírus EBV, que ocorre em indivíduos com imunossupressão, devido, por instância, à infecção pelo HIV.

Greenspan *et al.* (1985) conduziram um estudo para identificar as viroses em espécimes de tecido de LPB e concluíram que o EBV replica dentro das células epiteliais da língua nessa lesão. Para isso, realizou-se biópsia incisional e hibridização “in situ” em 13 espécimes dessa lesão e biópsia de mucosa bucal normal dos mesmos seis pacientes com LPB, que foi negativo para o EBV. O DNA do EBV foi demonstrado, na LPB, em todos os 13 espécimes, e foram encontradas 200 ou mais moléculas de DNA viral por genoma celular em 11 dos 13 espécimes estudados. Concluíram que o EBV é encontrado somente na LPB, mas não na mucosa bucal normal e mostraram que a existência de casos ocasionais de LPB negativos para o EBV não exclui a possibilidade de o EBV estar envolvido na patogênese dessas lesões.

O fato de a LPB responder ao tratamento antiviral sistêmico com aciclovir indicou que este é um fármaco eficiente contra vírus do grupo herpes, sugerindo que o EBV, pelo fato

de fazer parte desse grupo, seja um agente etiológico primário dessa infecção em pacientes com aids (FICARRA *et al.*, 1988; FRIEDMAN-KIEN, 1986; NEWMAN; POLK, 1987; SCHOFER *et al.*,1987).

Kabani *et al.* (1989) descreveram dois casos de pacientes portadores do HIV, o primeiro com extensas lesões de LPB envolvendo dorso, ventre e bordas laterais de língua, palatos mole e duro, regiões retromolares, regiões tonsilares e parede posterior da faringe e, o segundo, envolvendo todo o dorso e bordas laterais de língua, porção posterior do palato mole e pilares tonsilares bilaterais. A hibridização “in situ” para DNA do EBV foi positiva em ambos os pacientes tanto na língua, quanto no palato mole, locais eleitos para a biópsia incisional. Assim, indicaram, através de fortes evidências, que a LPB está relacionada à presença do EBV nas células epiteliais, sugerindo também que esse vírus altere o metabolismo das células, aumentando a retenção de queratina. Afirmaram ainda, que a presença do EBV e o decréscimo da quantidade de células de Langerhans e de células dendríticas na LPB demonstraram ser importantes fatores na patogênese dessas lesões, em pacientes portadores do HIV.

Sciubba *et al.* (1989) avaliaram quatro pacientes com achados clínicos de LPB, realizando biópsia incisional e hibridização “in situ”. Afirmaram que a LPB é uma consequência imediata da infecção pelo EBV e que a infecção pelo HIV não desempenha um papel direto, pois demonstraram a ausência do genoma do HIV dentro da LPB.

Greenspan *et al.* (1990) trataram com desciclovir, um análogo do aciclovir, 14 pacientes portadores do HIV com LPB. Antes do início do tratamento, realizaram a hibridização “in situ”, que foi confirmada pela microscopia eletrônica e constataram positividade para o EBV em seis pacientes, do grupo tratado com desciclovir (total: oito pacientes) e, em cinco, tratados com placebo (total: seis pacientes), utilizando-se cápsulas idênticas. Após o tratamento, repetiram esse procedimento e as amostras, tratadas com desciclovir, foram negativas para o EBV, ao contrário de todas as amostras tratadas com placebo, que estavam positivas.

Ficarra *et al.* (1990) ressaltaram que a etiologia da LPB parece estar relacionada ao vírus EBV e destacaram a importância da atuação desse vírus na patogênese dessa lesão, sugerida também pelo fato de existirem receptores de EBV em altas concentrações na borda lateral da língua, o que explica a afinidade da LPB por essa área específica.

Jaeger *et al.* (1990) estudaram três casos de LPB com enfoque clínico, histológico e imunoenzimático e confirmaram, no diagnóstico da LPB, estruturas semelhantes ao vírus EBV.

Itin (1993) destacou que o EBV necessita de mudanças contínuas para a manutenção da LPB, visto que essas mudanças do EBV levariam a repetidas infecções no epitélio intrabucal, favorecendo o curso altamente variável da LPB.

Brehmer-Andersson *et al.* (1994), ao avaliar 14 pacientes portadores do HIV com LPB, observaram que a replicação do EBV foi encontrada em altas porcentagens nessa lesão, mas encontraram também essa replicação no epitélio da língua, em autópsias, que não apresentavam nenhuma alteração macroscopicamente visível. Concluíram que não há evidências de que a replicação do EBV no epitélio bucal normal esteja associada a mudanças epiteliais especiais.

Laskaris *et al.* (1995) descreveram que a patogênese da LPB é explicada pela presença do EBV, que é o responsável pela aparência dessa lesão. Afirmaram que as células epiteliais da borda lateral da língua têm receptores para o EBV e a destruição das células de Langerhans ocorre tanto pelo HIV quanto como resultado da reativação ou infecção epitelial pelo EBV.

2.2.3 Características clínicas

Greenspan *et al.* (1984) foram os primeiros autores a descreverem a LPB em homossexuais do gênero masculino em São Francisco, como uma lesão pobremente demarcada, com superfície corrugada ou pilosa, não destacável, na maioria das vezes assintomática e encontrada, principalmente, em borda lateral de língua.

Clinicamente, a LPB aparece como uma lesão branca, uni ou bilateral, de limites imprecisos, superfície plana, corrugada ou pilosa, não removível quando raspada, assintomática, variando em tamanho de milímetros a centímetros, de caráter benigno, localizada, preferencialmente, em borda lateral de língua, podendo, com menor frequência, aparecer em ventre de língua, mucosa jugal, soalho de boca, palato mole e orofaringe (DYLEWSKI *et al.*, 1987; FICARRA *et al.*, 1990; GREENSPAN *et al.*, 1992; GREENSPAN; GREENSPAN, 1989; KABANI *et al.*, 1989; KING *et al.*, 1994; MABRUK *et al.*, 1995;

SCIUBBA *et al.*, 1989). Raramente atingem pele e outras mucosas, como esôfago, laringe, ânus e vagina (GREENSPAN; GREENSPAN, 1989).

2.2.4 Diagnósticos diferenciais

Os diagnósticos diferenciais para LPB incluem candidoses pseudomembranosa e hiperplásica, líquen plano reticular, reação liquenóide, leucoplasia idiopática ou associada ao tabaco, morsicatum buccarum, ceratose friccional ou idiopática e a língua geográfica (BREHMER-ANDERSSON *et al.* 1994; FICARRA *et al.*, 1990; GREENSPAN; GREENSPAN, 1989; ITIN, 1993; ITIN; RUFLI, 1992; KABANI *et al.*, 1989; SCHIODT *et al.*, 1987, SCHULTEN *et al.*, 1991; TRIANTOS *et al.*, 1997).

Ao contrário da candidose pseudomembranosa, a LPB não sai da mucosa quando raspada e tanto essa candidose pseudomembranosa quanto a hiperplásica desaparecem após o tratamento antifúngico (FICARRA *et al.*, 1988; FICARRA *et al.*, 1990; GREENSPAN *et al.*, 1984; GREENSPAN; GREENSPAN, 1989; PATEL; GLICK, 2003; SCHIODT *et al.*, 1987).

O líquen plano reticular tem as estrias que facilitam o diagnóstico e a reação liquenóide tem aspecto clínico diferente do de ceratose reticular. A leucoplasia idiopática ou a associada ao tabaco geralmente ocorrem em uma população mais idosa ou naqueles que fumam e as placas não destacáveis podem ou não estar associadas a áreas eritroplásicas. O morsicatum buccarum está relacionado ao trauma de mordida no local e a ceratose friccional ou idiopática mostra um aspecto clínico peculiar associado ao trauma, que é facilmente reconhecido. Por fim, a língua geográfica difere da LPB pela sua mudança de localização na língua, com períodos de remissão temporária e podem ser identificadas como áreas eritematosas circundadas por uma borda amarelo-esbranquiçada recortada ou serpenteada (FICARRA *et al.*, 1990; FICARRA *et al.*, 1992; GREENSPAN; GREENSPAN, 1989).

2.2.5 Prevalência

A LPB acomete preferencialmente indivíduo adulto que, segundo Greenspan *et al.* (1984), têm sido observados em 28% dos pacientes, do gênero masculino, homossexuais, com evidência sorológica de infecção pelo HIV. Foram diagnosticados 37 casos de LPB entre outubro de 1981 e julho de 1984.

Greenspan *et al.* (1985) diagnosticaram 90 casos de LPB entre outubro de 1981 e dezembro de 1984, incluindo os 37 anteriormente descritos por Greenspan *et al.* (1984). As características da aids foram observadas em 10 pacientes no momento do diagnóstico da LPB. Entre os 80 que, inicialmente, não tiveram aids, 20 (25%) desenvolveram essa síndrome entre um e 33 meses (média de 7,3 meses) após o diagnóstico da LPB.

Schiodt e Pindborg (1987) encontraram a LPB em 32% dos 69 pacientes portadores do HIV e entre 36% e 46% dos pacientes com CRA. Segundo Reichart *et al.* (1987), a prevalência da LPB foi de 17,3%, sendo essa lesão observada, em 19 pacientes, dos 110 pacientes portadores do HIV.

Ficarra *et al.* (1988) examinaram 120 pacientes HIV positivos, no período de dezembro de 1986 a maio de 1987, na Clínica de Cirurgia Oral e Maxilofacial da Universidade de Florença, Itália, e mostraram que 19% apresentavam LPB.

Podzamczar *et al.* (1990) constataram uma prevalência de 15%, onde foram observadas 55 lesões de LPB, diagnosticadas pelos aspectos clínicos e histológicos, em 372 pacientes HIV positivos, avaliados num período de quatro anos.

Schulten *et al.* (1991) examinaram 105 pacientes HIV positivos, na Universidade de Amsterdam, e 35% dos pacientes apresentaram lesão na borda lateral da língua, clinicamente sugestiva de LPB.

Laskaris *et al.* (1992) examinaram 160 pacientes HIV positivos e encontraram uma prevalência de 90,6% de lesões bucais associadas à infecção HIV, dessas, 52 (32,5%) eram de origem viral e 38 (24%) eram LPB, sendo esta, a segunda lesão mais comum, ficando atrás somente da candidose bucal (61%).

Barr *et al.* (1992) encontraram uma prevalência de LPB de 20%, onde 20 indivíduos apresentaram a lesão entre os 102 examinados portadores do HIV.

Husak *et al.* (1996) diagnosticaram LPB em 71 pacientes (15,6%) dos 456 pacientes HIV positivos estudados.

Arendorf *et al.* (1998), ao avaliarem 600 pacientes HIV positivos no sul da África, observaram que 60,4% apresentavam uma ou mais lesões associadas a HIV/aids, sendo que 19,7% dessas eram LPB.

Kerdpon *et al.* (2004) avaliaram a prevalência e distribuição das manifestações bucais relacionadas ao vírus HIV no sul e norte da Tailândia. Os autores encontraram uma prevalência da LPB em 38% dos 102 pacientes avaliados, no norte, e em 21% dos 135 indivíduos infectados pelo HIV, avaliados em hospitais do sul.

Pinheiro *et al.* (2004) encontraram uma prevalência de LPB de 9,3% entre os 161 pacientes HIV positivos avaliados, em Recife, Brasil.

Ramos-Gomez *et al.* (1999) descreveram que a prevalência de LPB entre as crianças é rara, não apresentando casuística expressiva. Segundo Laskaris *et al.* (1995), apenas três casos de LPB em crianças tinham sido descritos até 1995.

Magalhães *et al.* (2001) descreveram manifestações bucais em 38 crianças infectadas pelo HIV e encontraram pelo menos uma manifestação bucal relacionada com HIV/aids em 52,63% das crianças, sendo que a prevalência da LPB foi de 2,63%.

Portela *et al.* (2002) descreveram um caso de LPB em uma criança de 12 anos infectada pelo vírus HIV, cujo diagnóstico foi estabelecido pelo exame clínico e laboratorial, utilizando a citologia esfoliativa pela técnica de Papanicolau, com informações adicionais obtidas pela análise de microscopia de luz.

Katz *et al.* (1993) avaliaram 99 crianças portadoras de HIV entre 1987 e 1990 e encontraram a LPB em duas delas (2%). Os autores explicaram que a baixa prevalência dessa lesão em criança é que, para o desenvolvimento da LPB, o EBV é necessário para induzir a replicação viral e, em crianças, não há exposição suficiente ao EBV para produzir essa lesão.

Vários trabalhos estabeleceram a prevalência de *Candida ssp* nas lesões de LPB e associação entre essa lesão e *Candida ssp* (FICARRA *et al.*, 1988; GREENSPAN *et al.*, 1984; GREENSPAN *et al.*, 1985; HUSAK *et al.*, 1996; ITIN, 1993; KABANI *et al.*, 1989; KRATOCHVIL *et al.*, 1990).

Greenspan *et al.* (1984) relataram que a ocorrência de *Candida ssp* tem sido encontrada nas lesões de LPB, está associada ao estado de imunossupressão do paciente e sua presença pode ser confirmada pelo esfregaço citológico ou biópsia. Esses mesmos autores encontraram *Candida ssp* associada a LPB em 26 (70,3%) dos 37 casos estudados. Em todos

os pacientes positivos para *Candida ssp* foi instituída a terapia antifúngica, que consistia de pastilhas de nistatina, cetoconazol sistêmico ou clotrimazol oral, sendo que, em nenhum caso, houve a resolução clínica da LPB e somente, em três casos, foi observada alguma regressão.

Greenspan *et al.* (1985) avaliaram 80 pacientes portadores do HIV, com LPB e encontraram *Candida ssp* na LPB em 47 pacientes (58,8%). Segundo Ficarra *et al.* (1988), a prevalência de infecção *Candida ssp* na LPB tem sido observada em 83% dos 23 pacientes portadores do HIV, com LPB.

Kabani *et al.* (1989) destacaram positividade para *Candida ssp* na LPB de um paciente portador do HIV, e instituíram a terapia antifúngica, mas a LPB não regrediu. O outro paciente, que também tinha a lesão, não apresentou *Candida ssp* na LPB, o que foi justificado pelo fato de o paciente utilizar a nistatina de forma irregular por oito meses.

Kratochvil *et al.* (1990) avaliaram 18 espécimes de citologia esfoliativa da língua, em pacientes portadores do HIV, com LPB, e encontraram hifas compatíveis com *Candida ssp*, em 78% desses. Os autores verificaram também, que a presença da LPB favoreceu um aumento de infecção fúngica e colonização bacteriana sobre essas lesões.

Segundo Itin (1993), apesar da LPB, na maioria das vezes, não apresentar sintomatologia, a sensação de ardência pode ocorrer e deve resultar da co-infecção com *Candida ssp*. Husak *et al.* (1996) descreveram que, dos 71 pacientes portadores de LPB, quatro relataram desconforto e ardência nessa lesão, sendo que dois deles apresentaram LPB infectada pela *Candida albicans*. Segundo esses autores, esses sintomas eram, provavelmente, causados pela co-infecção com *Candida ssp*, que estava presente em mais de 70% dos 456 pacientes portadores do HIV avaliados. Afirmaram também que, mesmo após a terapia com antifúngicos, hifas de *Candida ssp* foram encontradas nos espécimes de biópsia.

2.2.6 Diagnóstico

2.2.6.1 Clínico

Eversole *et al.* (1986), ao realizarem um estudo clínico-patológico de 36 casos de LPB, detectaram que o aspecto histológico é específico somente após uma prévia da avaliação clínica dessa lesão.

Glick e Pliskin (1990) realizaram o diagnóstico da LPB, a partir das suas características clínicas, em uma apresentação de relato de caso.

Greenspan e Greenspan (1992) destacaram que a presença do EBV não é requerida para um presuntivo diagnóstico de LPB, que pode ser realizado pelos achados clínicos.

Husak *et al.* (1996) diagnosticaram a maioria das 71 lesões de LPB a partir das características clínicas, como placas não destacáveis e que não responderam à terapia antifúngica adequada.

Giovani (2000) diagnosticou a LPB, a partir dos seus aspectos clínicos, em 36 pacientes portadores do HIV que realizaram o tratamento tópico dessa lesão. O autor afirmou que a característica clínica da LPB foi suficiente para fornecer o diagnóstico dessa lesão, no paciente portador do HIV.

Patel e Glick (2003) descreveram que, em indivíduos que não sabem se são ou não portadores do HIV, deve-se fazer biópsia nas lesões semelhantes à LPB para se ter um diagnóstico definitivo. Ao passo que, em pacientes sabidamente portadores do HIV, o diagnóstico clínico é suficiente.

2.2.6.2 Citologia esfoliativa

Kratochvil *et al.* (1990) realizaram a citologia esfoliativa em 18 pacientes portadores do HIV, com evidência clínica de LPB, e concluíram que esta é uma técnica vantajosa por não ser invasiva, não ser dolorosa, ter uma maior aceitação pelo paciente e pelo

profissional; o material é coletado de uma área superficial sem sangramento e providencia uma demonstração ultraestrutural de diagnóstico de células epiteliais infectadas por vírus.

Fraga-Fernandes e Vicandi-Plaza (1992) descreveram as características citológicas da LPB em quatro pacientes e confirmaram o diagnóstico dessa lesão pelos achados histológicos e pela hibridização “in situ”. Os autores ressaltaram a possibilidade de definir o diagnóstico da LPB, a partir dos achados citopatológicos da citologia esfoliativa pela técnica do Papanicolaou. Os resultados do estudo indicaram que o exame de citologia esfoliativa convencional permitiu um diagnóstico da LPB seguro, simples, com custo reduzido, além de ser um método confiável. Além disso, a citologia é uma técnica útil quando o paciente se recusa a realizar o procedimento de biópsia ou quando esta não é possível, como, por exemplo, em pacientes com hemofilia ou outras desordens sanguíneas, crianças e pacientes muito debilitados.

Migliorati *et al.* (1993) confirmaram a confiabilidade da citologia esfoliativa para o diagnóstico da LPB, através do estudo de 10 pacientes portadores do HIV com lesões que demonstraram características clínicas de LPB, confirmadas pela citologia esfoliativa, histopatologia e hibridização “in situ”, e compararam com um grupo controle de 10 espécimes previamente diagnosticados como hiperplasia epitelial e hiperqueratose e 10, como leucoplasias traumáticas ou idiopáticas. Inicialmente, o diagnóstico clínico da LPB foi definido como placas brancas corrugadas na borda lateral de língua e, naqueles pacientes com suspeita de candidose bucal, realizaram o tratamento com clotrimazol sistêmico por duas semanas. Os autores afirmaram também, que a citologia esfoliativa é uma técnica de custo reduzido, não invasiva, facilmente realizada pelo profissional de saúde, estabelecendo uma situação vantajosa quando a biópsia não é recomendada para o diagnóstico da LPB.

Epstein *et al.* (1995) demonstraram que a citologia esfoliativa, examinada pela microscopia de luz e eletrônica, é uma técnica simples e não invasiva para confirmar o diagnóstico da LPB. No entanto, os resultados sugeriram que a microscopia eletrônica é mais sensível e confiável do que a microscopia de luz na confirmação do diagnóstico dessa lesão. Os autores afirmaram, ainda, que não é necessário demonstrar a presença do EBV para o diagnóstico da LPB.

Bertazzoli *et al.* (1997) realizaram um estudo citológico de esfregaços de borda lateral de língua em 10 pacientes portadores do HIV com lesões clínicas sugestivas de LPB, em 10 pacientes sem a manifestação clínica da lesão e em 10 pacientes negativos para o HIV.

No exame citológico de pacientes que apresentavam lesões clinicamente características de LPB, foi possível identificar células com alterações específicas de cromatina, como condensação de cromatina nuclear, presença de inclusões intranucleares basofílicas e presença de halo claro perinuclear em todas as amostras examinadas. Recomendaram que, diante de lesão clínica sugestiva de LPB em pacientes portadores do HIV, se realize a citologia esfoliativa por ser uma técnica simples, não invasiva, de fácil acesso e que pode confirmar o diagnóstico clínico da LPB.

A análise citológica, realizada em esfregaços citológicos corados pela técnica de Papanicolau, mostra predominância de células intermediárias, exibindo razão núcleo/citoplasma normal, escassez de células inflamatórias, onde as células epiteliais se apresentam com núcleos circundados por um halo claro perinuclear, ocupando grande parte do nucleoplasma, condensação marginal de fragmentação da cromatina, inclusões intranucleares basofílicas tipo Cowdry A (BERTAZZOLI *et al.*, 1997; EPSTEIN *et al.*, 1995; FRAGA-FERNANDES; VICANDI-PLAZA, 1992; KRATOCHVIL *et al.*, 1990; MIGLIORATI *et al.*, 1993).

2.2.6.3 Outros exames laboratoriais

Dias *et al.* (2001) realizaram um estudo retrospectivo de 11 casos, obtidos a partir de cinco biópsias realizadas em pacientes portadores do HIV, com LPB, e da borda de seis línguas, sem LPB macroscopicamente detectável, provenientes de necropsias de pacientes do gênero feminino com aids, utilizando histopatologia, imuno-histoquímica e hibridização “in situ” em todos os casos. Os autores descreveram os aspectos histopatológicos da fase subclínica da LPB e realizaram uma análise comparativa entre a LPB subclínica e clínica, com a finalidade de comprovação diagnóstica dos critérios histopatológicos. Concluíram que a LPB em sua fase subclínica, da mesma forma que na lesão clínica, apresenta características histopatológicas específicas e suficientes para um diagnóstico definitivo, independentemente da identificação do EBV.

Inúmeros e sofisticados testes laboratoriais têm sido utilizados para o estudo e diagnóstico dessa lesão, como a citologia esfoliativa, hibridização “in situ”, imuno-histoquímica, PCR (do inglês “Polymerase Chain Reaction”), microscopia eletrônica e de luz (BERTAZZOLI *et al.*, 1997; CUBIE *et al.*, 1991; EPSTEIN *et al.*, 1995; FRAGA-

FERNANDES; VICANDI-PLAZA, 1992; GREENSPAN *et al.*, 1998; GREENSPAN; GREENSPAN, 1989; ITIN, 1993; MABRUK *et al.*, 1994; MABRUK *et al.*, 2000).

Entretanto, a hibridização "in situ" é uma técnica de custo elevado e que consome tempo, embora permita a identificação do DNA do EBV, em células epiteliais (FRAGA-FERNANDES; VICANDI-PLAZA, 1992; ITIN, 1993; MIGLIORATI *et al.*, 1993).

2.2.7 Fatores predisponentes para a LPB

Patton (2000) e Patel e Glick (2003) descreveram que, apesar de a prevalência das manifestações bucais entre os indivíduos infectados pelo HIV ter diminuído desde meados de 1990, a significância das lesões bucais como marcadores da infecção pelo HIV e a progressão para a aids ainda permanecem relevantes. Afirmaram também, que essa importante característica da epidemia necessita ser reconhecida pelos profissionais de saúde, através de exames e diagnósticos das alterações da cavidade bucal.

Patel e Glick (2003) afirmaram que, pelo fato de algumas manifestações bucais, tais como a LPB, estarem associadas a infecção sistêmica fundamental e correlacionada com a progressão da aids e deterioração da imunidade, o reconhecimento precoce desses marcadores clínicos é a chave do diagnóstico e pode afetar a decisão de tratamento da infecção pelo HIV, além de ter um impacto significativo na sobrevida e na qualidade de vida dos pacientes infectados pelo HIV.

Barr *et al.* (1992) realizaram um estudo longitudinal entre 102 pacientes portadores do HIV e 33 pacientes não portadores do HIV, todos do gênero masculino, que foram acompanhados de quatro em quatro meses, por um período total de dois anos. O objetivo desse estudo foi determinar se a prevalência de lesões bucais estava associada ao estado imunológico, carga viral e produção de fluxo salivar. Não foram observadas lesões bucais em nenhum dos 33 pacientes não portadores do HIV, ao passo que, 33% dos 102 pacientes portadores do HIV apresentaram uma ou mais lesões de mucosa, dentre elas, a LPB, com uma prevalência de 20%. A prevalência de LPB não teve diferença estatisticamente significativa em relação ao estado imunológico e à produção de fluxo salivar, mas estava associada com carga viral quando comparado àqueles sem a lesão. Os autores concluíram, então, que a LPB deve ser indicadora de viremia. A análise de regressão logística para LPB em relação à contagem de linfócitos T CD4 indicou que o risco relativo de ter LPB não foi

aumentada quando a contagem de linfócitos T CD4 diminuiu. Também não houve diferença significativa no fluxo salivar dos pacientes com e sem LPB.

Brehmer-Andersson *et al.* (1994) afirmaram que, mesmo a LPB pertencendo ao grupo IV do CDC, a presença dessa lesão não refletiu o estado clínico do paciente, na avaliação de 14 pacientes portadores do HIV. Colocaram como o melhor indicador para o estado clínico do paciente a contagem de linfócitos T CD4 e sugeriram que a baixa contagem de linfócitos T CD4, candidose bucal e a presença de replicação do EBV nas células epiteliais são marcadores paralelos do aumento da imunodeficiência.

Glick *et al.* (1994) avaliaram a contagem de linfócitos T CD4, que foi obtida no período de dois meses da examinação dos 454 pacientes que apresentavam candidose, LPB, xerostomia, periodontite ulcerativa necrotizante, infecção pelo vírus do herpes simples, sarcoma de kaposi e úlceras aftosas maiores, e observaram que a média de contagem de linfócitos T CD4 diminuiu com o aumento do número de diferentes lesões. Dos 454 pacientes portadores do HIV, 77 (17%) apresentaram LPB e a média de contagem de linfócitos T CD4 nesses pacientes foi de 143,3 células/mm³. Segundo os autores, o valor preditivo da contagem de linfócitos T CD4 em pacientes com LPB foi de 70,3%, sugerindo ser a LPB uma manifestação bucal altamente relacionada ao avanço da imunossupressão e progressão da aids.

Kolokotronis *et al.* (1994) correlacionaram manifestações bucais relacionadas ao HIV com parâmetros laboratoriais e encontraram que a LPB, além de ser observada exclusivamente nos pacientes que estavam classificados no grupo IV do CDC, não estava associada ao aumento do nível de imunossupressão, porque a presença dessa lesão não havia aumentado significativamente quando a contagem de linfócitos T CD4 diminuiu.

Ravina *et al.* (1996) descreveram que pacientes com LPB têm um potencial mais elevado para apresentarem quadros de imunossupressão acentuados, pois verificaram que, dos 173 pacientes portadores do HIV, 55 desenvolveram LPB e apresentaram grande redução na contagem de linfócitos T CD4 e maior progressão para a aids, quando comparados aos 118 pacientes sem LPB, avaliados no período de oito anos. Os autores consideraram que o desenvolvimento da LPB estava associado a um maior comprometimento imunológico e afirmaram que a presença da LPB em paciente portador do HIV deveria ser considerada um parâmetro clínico, sugerindo início do uso da terapia antirretroviral.

Shiboski *et al.* (1996) relataram que a *odds ratio* de desenvolver LPB aumentou significativamente quando a contagem de linfócitos T CD4 diminuiu, ou seja, comparando 418 pacientes portadores do HIV que tiveram 200 células/mm³ com aqueles que tiveram 500 células/mm³, a *odds ratio* de ter LPB ficou 1,8 vezes mais alta para indivíduos com a contagem mais baixa.

Begg *et al.* (1997) avaliaram e compararam a utilidade do prognóstico de lesões bucais, individualmente ou em combinação, para identificação dos fatores de risco de progressão de condições definidoras de aids. Encontraram que o valor prognóstico de candidose e LPB estava aumentado pela adição de outras lesões, tais como gengivite ulcerativa necrosante e eritema gengival linear, e que a positividade da LPB isolada ou associada à candidose bucal demonstrou um valor prognóstico positivo para indivíduos com contagem de linfócitos T CD4 menor do que 200 células/mm³, com risco relativo de 6,03 (p=0,018). Citaram também que a contagem de linfócitos T CD4 é freqüentemente usada como marcador do estado imunológico.

Patton *et al.* (1998) examinaram 238 pacientes portadores do HIV, sendo que 50% apresentaram contagem de linfócitos T CD4 menor que 200 células/mm³ e 26,5% tiveram LPB. A LPB estava estatisticamente associada à contagem de linfócitos T CD4 abaixo de 200 células/mm³, indicando que a *odds ratio* do paciente apresentar LPB foi 3,63 vezes maior naqueles que apresentaram contagem de linfócitos T CD4 abaixo de 200 células/mm³, quando comparado a essa contagem acima desse valor. A imunossupressão avançada foi estabelecida a partir da contagem de linfócitos T CD4 abaixo de 200 células/mm³ e foi avaliada em fumantes, no consumo de mais de sete copos de álcool por semana, e uso recente de drogas recreacionais, sem modificação significativa no efeito da imunossupressão por nenhum desses fatores na presença da LPB.

Patton *et al.* (1999) determinaram a associação da LPB com quantidade de carga viral em 250 adultos infectados pelo HIV e examinaram a influência da contagem de linfócito T CD4 e da terapia antirretroviral. Relataram que indivíduos com LPB têm 2,08 vezes mais chances de ter carga viral acima de 20.000 cópias/mm³ do que indivíduos sem essa lesão, independentemente da contagem de linfócitos T CD4 e da terapia antirretroviral.

Greenspan *et al.* (2000) determinaram a prevalência de lesões bucais específicas em 729 pacientes do gênero feminino, sendo 577 portadoras do HIV e 152 não portadoras do HIV e relacionaram essas lesões ao estado imunológico, à carga viral e a vários fatores de

risco para lesões bucais. Trinta e cinco (6,1%) das 577 portadoras do HIV apresentaram LPB, enquanto que, apenas duas pacientes (1,32%) não portadoras do HIV, tiveram essa lesão. A LPB não estava associada ao fumo de tabaco nem a nenhum nível específico de contagem de linfócitos T CD4, mas estava associada à alta carga viral ($p=0,001$), sugerindo que essa lesão deve ser uma marcadora clínica de carga viral alta. Também, observaram associação positiva entre a presença de LPB e o uso de antirretrovirais ($p=0,026$), antes da introdução da HAART.

Patton (2000) estudou a LPB e a candidose bucal como marcadoras de imunossupressão, através das avaliações das contagens de linfócitos T CD4 em 606 pacientes portadores do HIV e da carga viral em 277 adultos com aids, examinados entre 1995 e 1999. A LPB foi considerada uma lesão com valor preditivo positivo (que seria a porcentagem de pessoas com a lesão que atualmente tem contagem de linfócitos T CD4 menor que 200 células/mm³) de 61,4% para contagem de linfócitos T CD4 menor do que 200 células/mm³. A apresentação da candidose bucal associada a LPB teve um valor preditivo positivo de 89,3%, maior do que quando a candidose bucal foi avaliada isoladamente, apresentando um valor preditivo positivo de 73,8%. O autor notou que a LPB e a candidose estavam fortemente associadas à contagem de linfócitos T CD4 menor que 200 células/mm³, representando um importante valor preditivo positivo para imunossupressão.

Esse autor ressaltou, ainda, que o valor preditivo positivo da LPB para imunossupressão não variou substancialmente com a intensidade da terapia antirretroviral, através da comparação da ausência do uso da terapia antirretroviral, combinação sem inibidor de protease e combinação com inibidor de protease. Esse autor afirmou também, que a prevalência e a sensibilidade para detectar linfócitos T CD4 menor que 200 células/mm³ na LPB foi mais alta em paciente portador do HIV, que não usava a terapia antirretroviral, e mais baixa naqueles que utilizavam essa terapia com um ou mais inibidores de protease. Além disso, destacou que a LPB teve um valor preditivo positivo para usuários de drogas injetáveis de 55,6%.

Margiotta *et al.* (1999) avaliaram 104 pacientes portadores do HIV entre maio e dezembro de 1997, nos quais 56 (53,8%) eram usuários de drogas injetáveis, 34 (32,7%) foram tratados com regime de dupla terapia e 45 (43,3%) com tripla terapia. A contagem de linfócitos T CD4 menor que 200 células/mm³ foi considerada um marcador de severa imunossupressão, e a carga viral desempenhou um papel chave na ocorrência da LPB, além

de servir como marcadora da terapia antirretroviral ou da falha do tratamento. As lesões bucais mais comumente observadas nesse estudo foram LPB (9,6%) e candidose pseudomembranosa (9,6%). Não foi encontrada correlação estatisticamente significativa entre LPB e idade, gênero e terapia antirretroviral. Entretanto, uma correlação positiva significativa foi encontrada entre falha do tratamento antirretroviral e LPB. Concluíram que LPB serviu como uma importante indicadora da infecção pelo HIV, correlacionada com marcadores laboratoriais principais da aids, além de poder ser considerada uma medida de avaliação da eficácia do tratamento antirretroviral.

Tappuni e Fleming (2001) avaliaram 284 pacientes, portadores do HIV, desses, 195 não usaram terapia antirretroviral e 89 usaram, sendo 12 com monoterapia, 41 com dupla terapia e 36 com tripla terapia. A prevalência da LPB entre os 195 pacientes foi de 8% e, de 4% entre os 89 pacientes. Os autores encontraram que indivíduos, que não faziam uso de terapia antirretroviral, tiveram uma prevalência significativamente mais alta de ter LPB do que indivíduos que usaram algum regime antirretroviral. Esses autores encontraram ainda, que aqueles que faziam uso de HAART, tiveram significativamente menos lesões de candidose bucal quando comparados àqueles que usavam a monoterapia pelo AZT. Esses resultados, segundo os autores, não puderam ser extrapolados para a LPB.

Kerdpon *et al.* (2004) descreveram as manifestações bucais de indivíduos portadores do HIV no sul e no norte da Tailândia e estabeleceram sua relação com idade, gênero, orientação sexual, contagem de linfócitos T CD4 e uso de terapia antirretroviral, após o advento da HAART. A LPB mostrou uma relação positiva com o gênero masculino e uma relação negativa com o tratamento antirretroviral no norte da Tailândia.

Patton (1999) determinou a prevalência e severidade de fatores associados a citopenias sanguíneas periféricas em 516 pacientes infectados pelo HIV, sendo 383 do gênero masculino e 133 do gênero feminino, em um estudo de lesões bucais associadas à infecção HIV, no período de fevereiro de 1995 a novembro de 1998. Segundo o autor, a prevalência da trombocitopenia nesse estudo foi de 15,5%, mas apenas dois indivíduos apresentaram um valor crítico abaixo de $50 \times 10^9/L$ e um deles apresentou LPB. O autor notou também que o risco de trombocitopenia é maior naqueles com taxas altas de replicação viral e consequência da deficiência imunológica, resultando em infecções oportunistas.

Shiboski *et al.* (1996) realizaram um estudo longitudinal para avaliar a existência de associação entre LPB e gênero e observaram diferença estatisticamente significativa entre

a ocorrência da LPB, que foi mais alta em indivíduos do gênero masculino (22%) quando comparado ao gênero feminino (9%), durante o período de quatro anos. Para isso, examinaram 753 pacientes, sendo 418 portadores do HIV, 218 do gênero feminino e 200 do gênero masculino, com médias de idade de 32 e 37 anos, respectivamente. Assim, a *odds ratio* de ter LPB foi 2,5 vezes mais alta no gênero masculino do que no gênero feminino. Os autores concluíram que outros estudos são necessários para explorar os fatores de risco para a LPB, que foi uma das lesões mais frequentemente observadas, junto a candidose bucal. Essa intrigante predominância da LPB no gênero masculino, segundo os autores, pode ser devida ao modo de expressão diferente do EBV no epitélio bucal do referido gênero quando comparado ao gênero feminino.

Patton *et al.* (1998), ao avaliarem 63 lesões de LPB (26,5%), em 238 pacientes portadores do HIV, relataram que, independentemente da contagem de linfócitos T CD4, a LPB apareceu mais no gênero masculino, com *odds ratio* 4,45.

Nittayananta *et al.* (2001) identificaram os fatores de risco, em 278 pacientes portadores do HIV e 86 pacientes não portadores do HIV, para a presença de manifestações bucais, dentre elas a LPB, que acometeu 26,3% dos soropositivos para o HIV na Tailândia. Assim, determinaram a influência do gênero na prevalência dessa lesão e determinaram se a contagem de linfócitos T CD4 poderia ser usada como um marcador sorológico para prever a ocorrência de lesões bucais de um modo geral associadas com o HIV. Como resultado, os autores encontraram que indivíduos do gênero masculino estavam significativamente mais associados ao desenvolvimento da LPB do que os do gênero feminino, e que a contagem de linfócitos T CD4 deve ser usada como um marcador do estágio da infecção pelo HIV.

Pinheiro *et al.* (2004), com o objetivo de determinar a prevalência de lesões bucais em um grupo de 161 brasileiros portadores do HIV, não encontraram diferença estatisticamente significativa entre idade e gênero com a LPB.

A xerostomia é uma sensação de boca seca e pode ser um sintoma de algumas doenças ou ser um efeito adverso de certos fármacos. O tipo mais comum de xerostomia é aquela que é induzida por fármacos, sendo que os principais fármacos comumente utilizados no paciente portador do HIV, que provocam xerostomia, são inibidores de protease e inibidores de transcriptase reversa análogo nucleosídeo, como exemplo a didanosina. Em geral, a xerostomia tem sido associada a mais de 500 fármacos, inclusive com efeitos sinérgicos entre eles. Ocasionalmente, a xerostomia é subjetiva, sem evidências de alteração

no fluxo salivar, sendo associada a fatores psicológicos. Pacientes com ansiedade ou depressão relatam frequentemente boca seca, mesmo na ausência de terapia medicamentosa. O pH normal da saliva é seis a sete e a média de produção de saliva por um indivíduo diariamente varia de 500 mL a 1,5 L. Embora a taxa de fluxo salivar varie consideravelmente de indivíduo para indivíduo, a taxa de fluxo não estimulada é 0,3 mL/min, enquanto que durante o sono é 0,1 mL/min e durante a alimentação aumenta para 4 a 5 mL/min. Cerca de 30% da população relata algum nível de secura na boca, indicando que isso é uma queixa freqüente (HUMPHREY; WILLIAMSON, 2001; PORTER *et al.*, 2004; WOLFF *et al.*, 1990).

Giovani (2000) realizou a mensuração do fluxo salivar, segundo método descrito por Tárzia (1993), em todos os 36 pacientes portadores de LPB que foram tratados com solução alcoólica de podofilina a 0,25% e com ácido retinóico a 0,05%. Os resultados demonstraram que não houve diferença estatisticamente significativa entre aumento de fluxo salivar, após o tratamento tópico da LPB, em nenhum dos grupos tratados.

Greenspan e Shirlaw (1997) relataram que alguns indivíduos portadores do HIV têm queixa de boca seca e alguns têm redução de fluxo salivar. Afirmaram também que xerostomia pode estar associada ao uso diário de fármacos, como ddi, foscarnet, ansiolítico, antidepressivo, antipsicótico, antihistamínico, anticolinérgico, antihipertensivo, descongestionante, diurético, fármacos antiparkinsonianos e também, devido ao aumento de glândula salivar, como parte da síndrome de sjogren ou da síndrome da linfocitose infiltrativa difusa.

Laskaris *et al.* (1992) examinaram 160 pacientes portadores do HIV e 90,6% apresentaram uma ou mais lesões bucais, contabilizando um total de 33 lesões diferentes, sendo, o sintoma mais comum, a xerostomia, em 26% dos casos.

Glick *et al.* (1994) afirmaram que muitos fármacos usados no tratamento da infecção pelo HIV devem causar xerostomia, e muitos pacientes infectados pelo HIV fazem uso de antidepressivos tricíclicos que estão associados a um fluxo salivar reduzido, mas que, no seu estudo, não foi possível determinar se a xerostomia estava diretamente relacionada à infecção pelo HIV ou como resultado do uso de fármacos. A média de contagem de linfócitos T CD4 nos 36 pacientes com xerostomia (7,9%) dos 454 avaliados foi de 126 células/mm³, sendo que, 12 (33,3%) desses 36 pacientes com xerostomia, apresentavam hipertrofia da glândula parótida.

Bureau *et al.* (2003) realizaram exames intrabucais de seis em seis meses, no período de fevereiro de 1987 a maio de 1993, em um grupo de 334 pacientes portadores do HIV do gênero masculino, portadores de LPB e observaram alguns fatores que potencialmente estavam associados à aquisição da LPB. A presença de candidose bucal foi fortemente associada à aquisição da LPB. Outras co-variáveis associadas ao aumento do risco de aquisição da LPB incluíram fumo, redução da contagem de linfócito T CD4 e um prévio diagnóstico de aids. Uma vez ajustada à contagem dos linfócitos T CD4, a relativa intensidade de aquisição da LPB entre fumantes e não fumantes foi, de alguma forma, atenuada, mas permaneceu substancial o aumento na probabilidade dos efeitos do fumo do tabaco na aquisição da LPB. A diferença entre a contagem de linfócitos T CD4 do exame passado, considerado como seis meses anteriores, e o do presente, nesse estudo, não estava fortemente associada à aquisição da LPB. Os autores concluíram que a LPB tanto pode sofrer resolução clínica em indivíduos que melhoram seu estado imunológico quanto, naqueles que usam HAART.

O fluconazol é um agente antifúngico triazol, disponível em cápsulas de 50mg, 150 mg e 200mg. É bem absorvido e sua absorção não é alterada com mudanças na acidez gástrica. Interações medicamentosas e o uso de fluconazol devem ser evitados em pacientes em uso de ciclosporina e rifampicina. Algumas *Candida ssp* são menos sensíveis ao fluconazol do que a *Candida albicans* e a cultura deve ser útil se a resposta terapêutica for insatisfatória (GREENSPAN; SHIRLAW, 1997). Brehmer-Andersson *et al.* (1994) e Glick *et al.* (1994) relataram, ainda, que a resistência aos fármacos antifúngicos convencionais é um fenômeno comum em pacientes com CRA.

Boulter *et al.* (1996) examinaram fatores de risco associados à replicação do EBV no epitélio bucal, em 137 amostras curetadas da língua, sendo 36 positivas para o DNA do EBV. Seus resultados mostraram que o uso de drogas recreacionais, terapia com AZT, terapia com aciclovir e mudanças na contagem de linfócitos T CD4 não estavam associados a aumento do risco de replicação do EBV no epitélio bucal, dos pacientes portadores do HIV, ao passo que tabagismo estava associado a um aumento do risco e, ao contrário, etilismo e terapia com fluconazol estavam associados a uma diminuição desse risco.

Schmidt-Westhausen *et al.* (2000) avaliaram 103 pacientes portadores do HIV, desses, 10 (9,7%) apresentaram candidose bucal e 19 (18,4%) receberam tratamento com

fluconazol. Os autores não observaram correlação entre a presença de lesões bucais e o uso de fluconazol.

Shiboski *et al.* (1996) não observaram diferença estatisticamente significativa entre usuários e não usuários de drogas injetáveis em relação à ocorrência de LPB, ao avaliarem 753 pacientes, sendo 418 portadores do HIV.

Conley *et al.* (1996) relacionaram o efeito do fumo do tabaco com condições associadas à infecção pelo HIV, em um estudo de 516 pacientes portadores do HIV, do gênero masculino. Desses, 106 (31%) estavam fumando quando foi aplicado o questionário e tinham uma história pregressa de uso do tabaco e, 126 (37%) nunca haviam fumado. Não verificaram associação entre tabagismo e o tempo de progressão para a aids nem com a diminuição da contagem de linfócitos T CD4, mas observaram que o desenvolvimento de LPB é mais rápido nos fumantes do que nos não fumantes ($p=0,006$). Quando avaliaram essa relação pelo número de pacotes de cigarro que o indivíduo fumava por dia, aqueles que fumavam dois ou mais pacotes de cigarros por dia estavam mais predispostos a ter LPB do que aqueles que fumavam menos de dois pacotes, com significância estatística. Concluíram, então, que a LPB é estimulada pela deposição direta do fumo de tabaco e outras toxinas relacionadas ao tabaco na língua e na mucosa bucal.

Patton *et al.* (1998) relataram uma associação significativa entre o fumo do tabaco e LPB em 238 portadores do HIV, sugerindo que o uso atual do tabaco aumenta o risco de desenvolver LPB. Os mecanismos biológicos para explicar essa associação da LPB com o fumo do tabaco incluem: diminuição do número das células de Langerhans, aumento de ceratinização dos tecidos da mucosa bucal e efeitos sistêmicos da nicotina no sistema imunológico comprometido, nesses pacientes portadores do HIV.

Ramirez-Amador *et al.* (1998) analisando, na Cidade do México, um grupo de 436 pacientes portadores do HIV, afirmaram que baixa contagem de linfócitos T CD4, estágio da aids e hábito de fumar são fatores determinantes e preditivos para o desenvolvimento da LPB.

Schmidt-Westhausen *et al.* (2000) encontraram 59 (57,2%) fumantes entre os 103 pacientes portadores do HIV avaliados, e observaram relação significativa entre o número de lesões bucais e o hábito de fumar, sendo que duas ou mais lesões bucais foram freqüentemente observadas em fumantes.

Nittayananta *et al.* (2001) não encontraram associação entre o uso de álcool nem entre o fumo do tabaco com a presença da LPB, ao avaliar 73 pacientes (26,3%) com LPB dos 278 pacientes portadores do HIV e 86 pacientes não portadores do HIV. Mas, Kerdpon *et al.* (2004) observaram uma associação significativa entre fumante e presença de LPB, tanto no norte quanto no sul da Tailândia.

2.2.8 Tratamento

O aciclovir é um quimioterápico antiviral, análogo acíclico da desoxiguanosina que tem mostrado ser efetivo no tratamento de infecções pelo herpes simples e varicela zoster. Ele é preferencialmente monofosforilado pela quinase timina do herpes vírus, então di ou trifosforilado pelas quinases celulares. O trifosfato interfere na polimerase do DNA viral e inibe a replicação do DNA, o que acarreta a morte dos vírus. Essa ação é seletiva e, para inibir o crescimento das células do hospedeiro, seria necessário concentração 3000 vezes maior do que a atingida nos vírus (GREENSPAN *et al.*, 1990).

Friedman-Kien (1986) avaliou nove pacientes, portadores do HIV, com LPB, que tiveram regressão da LPB após o tratamento com aciclovir sistêmico. Entretanto, as lesões recorreram, em quatro pacientes, no período de duas a oito semanas após a descontinuação desse fármaco.

Newman e Polk (1987) relataram um caso de LPB extensa em um paciente, do gênero masculino, em fase de aids, que recebeu o fármaco antiviral 9-(1,3-dihidroxi-2-propoximetil) guanina (DHPG) para tratamento de rinite por CMV. O paciente fumava 20 maços de cigarro por ano e tinha história de uso excessivo de álcool. O uso de terapia antifúngica com cetoconazol resolveu a candidose bucal, mas a LPB não foi erradicada, nem após terapia intermitente com aciclovir, sendo que isso aconteceu somente após uma semana de tratamento com DHPG. A DHPG mostra inibição efetiva no crescimento do vírus herpes simples, CMV, varicela zoster e na inibição da replicação do EBV, mas é um fármaco de custo elevado e relativamente tóxico, por isso não tem sido usado como terapia de rotina.

Schofer *et al.* (1987) relataram o resultado de uma terapêutica preliminar de LPB em dois pacientes com CRA, que tinham a sensação de ardência em suas línguas. Esse sintoma persistiu mesmo após a terapia para candidose bucal com cetoconazol sistêmico, nistatina de uso local e anfotericina B. Os autores realizaram o tratamento com aplicação local

de 0,1% de vitamina A ácida duas vezes ao dia, durante 10 dias. Essa terapia tópica foi tolerada e a lesão teve total resolução clínica, mas recorreu com a interrupção do tratamento. Devido às correlações em estudos anteriores da patogênese da LPB com o EBV, os autores iniciaram aciclovir intravenoso 7,5 mg/Kg, a cada oito horas, por sete dias. Houve a resolução clínica das lesões no sétimo dia e os pacientes permaneceram livres dos sintomas por três meses, época em que entraram novamente com o tratamento sistêmico com aciclovir, 1000 mg/dia, que não teve efeito significativo na resolução da LPB. Passaram, então, para 2000 mg/dia, resultando, assim, na resolução clínica das lesões, sem efeitos colaterais.

Kessler *et al.* (1988) descreveram dois pacientes com aids, portadores de LPB na língua e observaram que essa lesão sofreu remissão completa após sete semanas de terapia, com 800 mg/dia de AZT, não obtendo resposta clínica prévia à terapia com antifúngico. Concomitantemente, 800 mg/dia de aciclovir foram administrados, via oral, durante três semanas para o tratamento de herpes anal e, no final de uma semana, observaram resolução parcial das lesões na língua. Os autores atribuíram a completa resolução da LPB à terapia com AZT, como resultado indireto da melhora na função imunológica ou como resultado da atividade antiviral direta desse fármaco contra o EBV ou HIV e também, devido ao efeito antiviral sinérgico ou aditivo do aciclovir com o AZT.

Phelan e Klein, em 1988, relataram um caso de LPB bilateral, em borda lateral de língua, diagnosticada com base na aparência clínica, que não respondeu à terapia com antifúngico, mas desapareceu completamente após seis semanas de uso de 800 mg/dia de AZT. O uso desse fármaco foi continuado por sete meses e descontinuado por três meses, período esse no qual não houve recorrência da LPB. Nenhum outro fármaco foi usado durante esse período. Eles afirmaram que a razão para a resolução dessas lesões não é clara, sendo possível que haja um efeito direto do AZT no agente etiológico viral, mas não excluíram a possibilidade de resolução espontânea não relacionada ao AZT.

Resnick *et al.*, em 1988, avaliaram 13 pacientes, do gênero masculino, portadores de LPB, confirmada pelas características clínicas e histológicas. Seis pacientes receberam a terapia com aciclovir (3,2 g ao dia, por 20 dias) administrada via oral, seguido da resolução clínica da lesão em três pacientes, resposta parcial em dois e recorrência, em todos, após a interrupção do uso do fármaco. Um paciente descontinuou a terapia com aciclovir e os sete restantes recusaram a receber terapia, não ocorrendo remissão espontânea da lesão. Cultura para candidose da área da LPB revelou evidência de infecção fúngica, concomitante, em oito

dos 13 pacientes. Dois pacientes, tratados com aciclovir, receberam também a terapia antifúngica para candidose durante o período de estudo.

Ficarra *et al.* (1988) observaram a resolução clínica total da LPB em dois pacientes portadores do HIV e a resolução clínica parcial, em um paciente portador do HIV, após o tratamento tópico com aciclovir a 5%, utilizado três a quatro vezes ao dia por 10 dias. Não observaram recorrência no período de seis meses em nenhum dos dois pacientes que tiveram a resolução clínica total da LPB.

Greenspan e Greenspan, em 1989, preconizaram o uso de terapia antifúngica nos casos de uma infecção secundária da LPB por *Candida ssp* e o tratamento da LPB com aciclovir (2 a 3 g, diariamente, via oral, durante duas semanas). Os autores relataram que, interrompendo o tratamento, as lesões podiam reaparecer. Salientaram também, a importância do tratamento da LPB, em função do comprometimento estético e desconforto do paciente.

Para comparar o efeito da excisão cirúrgica com a administração oral de aciclovir no tratamento da LPB, Herbst *et al.* (1989) examinaram 38 pacientes portadores do HIV, do gênero masculino, com LPB sintomática. Desses, 12 pacientes submeteram-se a excisão cirúrgica e foi observada regressão da sintomatologia dolorosa, na LPB, em quatro pacientes, mas novos focos dessa lesão apareceram no local da excisão, em 10 pacientes, após três meses. As reações adversas observadas foram desconforto local e edema, por 24 a 48 horas, em todos os pacientes submetidos à cirurgia. Dos 14 pacientes que receberam a terapia com aciclovir (3,2 mg por dia, durante 20 dias), 12 deles tiveram a regressão clínica, mas, em todos, foram notadas recorrências, após três meses. Desses 12 pacientes, três tiveram regressão da sintomatologia dolorosa, enquanto usavam o aciclovir, mas, em dois deles, houve novamente sintomatologia após a interrupção do fármaco. Não foram observados efeitos adversos. Nos 12 pacientes, que recusaram receber a terapia, a lesão não teve remissão espontânea. Os autores concluíram que a excisão cirúrgica é um tratamento efetivo e bem tolerado para LPB sintomática, principalmente nos casos refratários.

Brockmeyer *et al.* (1989) investigaram o efeito do AZT em dois grupos de pacientes portadores do HIV, sendo que sete pacientes assintomáticos, em relação à aids, no primeiro grupo receberam AZT (800 mg/dia) por um período de nove meses e apresentaram efeitos colaterais do tipo cefaléia, vômito e diarreia. O segundo grupo consistiu de seis pacientes portadores de LPB, que foram tratados por três meses com AZT, sem efeitos nessa lesão. Após um mês, instituiu-se a terapia adicional com aciclovir (3200 mg/dia) em todos

aqueles portadores de LPB e, após quatro semanas, todas as lesões tiveram resolução clínica. Houve recorrência da LPB duas semanas após a interrupção do uso do aciclovir.

Na tentativa de identificar a atuação do AZT na LPB, Podzamczar *et al.*, em 1990, acompanharam, por um período mínimo de dois meses e máximo de seis meses, 36 pacientes com LPB. Dos 19 pacientes que receberam AZT, em 10 (53%) as lesões tiveram resolução clínica, mas dos 17 sem AZT, em seis (35%) foram observadas resoluções clínicas. Os autores concluíram que, nos pacientes com LPB e em fase de aids, é alta a proporção de resolução clínica espontânea da LPB ou com a terapia de AZT, sugerindo que outros fatores além do estado imunológico devem estar implicados na evolução da LPB. É ressaltado também, que raramente a LPB necessita de um tratamento específico, embora o aciclovir possa ser usado em alguns casos selecionados.

Glick e Pliskin (1990) relataram um caso de paciente portador do HIV que sofreu regressão da LPB, após a administração oral de aciclovir (2 a 4 g diariamente). No entanto, a lesão recorreu após o paciente paralisar o uso desse fármaco. Afirmaram que é prudente realizar o tratamento, pois, além do aciclovir ser um fármaco relativamente seguro, a lesão interfere na fonética, na mastigação e apresenta uma aparência exuberante. As reações adversas mais comuns, na terapia a longo prazo, são cefaléia, diarreia, náusea, vômito, vertigem e artralgia. Os autores afirmaram que o uso de aciclovir é preferível à cirurgia.

Correlações significativas foram observadas por Greenspan *et al.* (1990), em um estudo randomizado de 14 pacientes, portadores do HIV, com LPB, tratados com desciclovir, um análogo do aciclovir, num regime de baixa dosagem (250 mg, três vezes ao dia por 14 dias) comparando-o ao placebo. Oito pacientes receberam o fármaco e seis o placebo, sendo que seis indivíduos relataram apresentar efeitos adversos resolvidos sem interrupção do uso de fármaco, quatro do grupo com desciclovir e três do placebo. Os efeitos adversos relatados pelos pacientes que receberam desciclovir foram dores no pescoço e nos maxilares, cefaléia e taquicardia. As lesões tiveram resolução clínica completa ou parcial nos pacientes tratados com desciclovir e nenhuma mudança naqueles que receberam o placebo. A rápida reincidência da LPB indicou que o desciclovir teve ação somente temporária e não foi efetivo com infecção celular latente, apesar de ter sido efetivo em dosagens menores na inibição da replicação do EBV dentro da LPB.

Bureau *et al.* (2003) relataram que a LPB responde ao tratamento sistêmico com altas doses de aciclovir, mas está associado a uma alta recorrência.

A podofilina é um agente quimioterápico tópico largamente usado pelos dermatologistas no tratamento de infecções pelo HPV. É um extrato alcoólico seco de rizomas e raízes de *Podophyllum peltatum*. Seu mecanismo de ação não é bem descrito, mas, na maioria das vezes, parece estar envolvido na destruição física das células infectadas, uma vez que facilmente atravessa a membrana das células e interfere na replicação celular (LOZADA-NUR, 1991; LOZADA-NUR; COSTA, 1992).

Gowdey *et al.* (1995) descreveram que adversidades e efeitos tóxicos sistêmicos têm ocorrido somente após a ingestão, ou quando mais do que 100 mg de podofilina são aplicadas e não removidas em 4 horas. A dose de aplicação tópica da podofilina variou de 10 a 20 mg no tratamento da LPB. Esses autores afirmaram que o principal ingrediente da podofilina é a podofilotoxina, que é lipossolúvel, atravessa facilmente as membranas das células, sendo seus derivados potentes agentes citotóxicos, que inibem a mitose e a síntese de DNA e, apesar da podofilotoxina ser menos tóxica, o fato de ser administrada pelo próprio paciente, aumenta a chance de uma overdose.

Stoehr *et al.*, em 1978, observaram um caso de leucopenia e trombocitopenia resultante do uso local de podofilina no tratamento de condiloma acuminado. Relataram também, que a toxicidade sistêmica do tratamento local com podofilina ocorre quando o fármaco é aplicado em áreas extensas, em quantidades excessivas, ou permanece em contato com a pele, por períodos extensos de tempo. Características da toxicidade sistêmica incluem: náusea, vômito, neuropatia periférica, febre, taquicardia, oligúria, fadiga, coma e morte.

Edwards *et al.* (1988) compararam a podofilotoxina a 0,5% com a podofilina a 20%, no tratamento de verruga, e observaram que os efeitos colaterais foram similares em ambas as preparações, sem complicação grave suficiente para interromper o tratamento. Segundo os autores, a podofilina é um extrato de planta não padronizado e não estável, que contém muitos constituintes ativos, sendo o principal a podofilotoxina. A solução de podofilina a 20% contém 4 a 8% de podofilotoxina. A podofilotoxina a 0,5% é uma solução pura e estável, sendo essa uma concentração segura e efetiva para o uso em casa. Os efeitos colaterais principais da podofilina, por eles relatados, foram reações locais e toxicidade sistêmica ocasional.

Lozada-Nur, em 1991, citou que o uso tópico de ácido retinóico tem mostrado eficácia na LPB, mas também, após sua descontinuação de uso, a lesão tende a recorrer em poucos dias, e, além disso, o fármaco tem custo elevado e os pacientes queixam-se de

ardência na área tratada, quando usada por períodos prolongados. O autor relatou dois casos mostrando a eficácia da aplicação da resina de podofilina a 25% na resolução da LPB, sendo, respectivamente, uma e três aplicações, com sete e seis meses de acompanhamento livre das lesões. Sugeriu que uma única aplicação de resina de podofilina a 25% pode resultar em uma média de remissão de duas a 28 semanas e que esse é um fármaco relativamente seguro, efetivo por um longo período, de fácil aplicação e de baixo custo, no tratamento da LPB. Como único efeito colateral, apresentou gosto desagradável, que permaneceu por um período de duas horas após a aplicação.

Lozada-Nur e Costa (1992) obtiveram bons resultados no tratamento tópico da LPB, utilizando solução alcoólica de podofilina a 25%. A solução foi aplicada sobre a área da lesão, com haste de plástico com algodão, com leves toques, por 30 a 60 segundos. Observou-se a impregnação acastanhada e solicitou-se ao paciente que realizasse bochecho com água, cuspidando em seguida. Para tanto, os autores conferiam se havia fixado a coloração acastanhada na mucosa aplicada e, quando a coloração não era obtida, o procedimento era repetido. Os autores observaram, nos usuários, que o fármaco possuía gosto amargo e desagradável, mas, após uma hora da aplicação, o paladar retornou ao normal. Ainda, em dois casos, citaram que esses pacientes queixavam-se de uma discreta indisposição gástrica, em função do gosto amargo do fármaco. Os autores concluíram ser vantajoso o uso desta terapia tópica para o tratamento da LPB apesar de necessitar de considerável cooperação do paciente, principalmente pelo fato de serem necessárias várias aplicações.

Sanchez *et al.* (1992) trataram um grupo de seis pacientes com lesões de LPB em bordas laterais de língua, realizando aplicações tópicas da solução alcoólica de podofilina a 25%. Relataram que houve resolução clínica das lesões. Notaram recorrência, em dois pacientes, após seis meses em um e nove meses da conclusão do tratamento em outro. Citaram que o tratamento tópico é indicado no tratamento da LPB, por apresentar custo mais baixo e exibir poucos efeitos colaterais, quando comparado ao tratamento com antivirais sistêmicos com aciclovir ou ganciclovir.

Itin *et al.* (1993) relataram algumas opções de tratamento para LPB, tais como: aplicação tópica de ácido retinóico, antifúngicos tópicos e sistêmicos, aciclovir e remoção cirúrgica da lesão. Os autores afirmaram que é necessário tratar a LPB, porque os cílios presentes na lesão se tornam ideais para o EBV replicar e estar atuando no organismo do paciente e, além disso, existe a queixa de desconforto quanto à estética e fonação.

Albrecht *et al.* (1994) afirmaram que é apropriado o tratamento da LPB, em alguns casos, visto que alguns pacientes ocasionalmente apresentam sensibilidade dolorosa e desconforto, além daqueles com envolvimento extenso, resultando em discriminação dos pacientes afetados. Relataram assim, resolução da LPB em três pacientes portadores do HIV que receberam foscarnet, 4800 mg, duas vezes ao dia; 5400 mg, duas vezes ao dia; 6000 mg, duas vezes ao dia, por duas, três e duas semanas, respectivamente, para o tratamento de rinite por CMV. O foscarnet é eficaz no tratamento de infecções causadas por CMV e é também efetivo contra os vírus herpes simples e varicela zoster. “In vitro” é um potente fármaco inibidor de EBV, mas sua eficácia contra o EBV associado a LPB, até então, nunca havia sido estudada. Os autores concluíram que o foscarnet também pode erradicar a LPB e parece ser efetivo contra o EBV “in vivo”.

Gowdey *et al.* (1995) realizaram o tratamento em um grupo de 10 pacientes portadores do HIV com lesões de LPB em borda bilateral de língua, fazendo aplicação com solução alcoólica de podofilina a 25%, em apenas um dos lados, mantendo a lesão sem tratamento, em outro lado da língua, para controle. A aplicação foi realizada utilizando uma haste de plástico com algodão embebida nessa solução, aplicado somente na lesão por aproximadamente um minuto. Em seguida, lavava-se a cavidade bucal com água. Foram avaliados no segundo, sétimo e trigésimo dias por um investigador que não tinha conhecimento do lado tratado, com resultados mais significativos, no segundo dia. Os resultados foram totalmente satisfatórios, com a resolução clínica total da lesão, no lado tratado, comprovando estatisticamente que uma única aplicação pode levar a uma resolução clínica da LPB, por um período de 30 dias. Os efeitos colaterais observados foram mínimos, incluindo sensação de queimação, paladar alterado e dor de média intensidade e de curta duração, relatados somente imediatamente após a aplicação tópica.

Greenspan e Shirlaw (1997) preconizaram o tratamento de lesões bucais de LPB em pacientes soropositivos para o HIV, e elegeram o ácido retinóico a 0,025% ou a 0,05% como fármaco, sendo aplicado por meio de haste de plástico com algodão, bem vagarosamente sobre as lesões. Os autores recomendaram repetir a manobra até a resolução clínica da lesão. Relataram que o ácido retinóico tem gosto mais agradável em relação à solução alcoólica de podofilina a 25% e, ainda, menor possibilidade de efeitos tóxicos.

Arendorf *et al.* (1998), avaliando um grupo de 600 pacientes soropositivos para o HIV, com LPB, concluíram que o tratamento dessa lesão deve ser preconizado para a

eliminação das pilosidades. Elas serviriam de nichos de bactérias e fungos que são importantes agentes de outras manifestações bucais.

Giovani (2000) realizou um estudo comparativo entre o uso do ácido retinóico a 0,05% e a solução alcoólica de podofilina a 0,25%, no tratamento da LPB em 36 pacientes portadores do HIV. O autor concluiu que o tratamento tópico das lesões de LPB é efetivo e recomendado, pois levou a uma melhora do paladar, diminuiu a ardência na língua e aumentou a quantidade de saliva na cavidade bucal. Ambos os tratamentos necessitaram do mesmo número de aplicações para a resolução clínica das lesões, mas a solução alcoólica de podofilina teve custo menor e maior possibilidade de identificação visual da área impregnada durante a aplicação, em relação ao ácido retinóico a 0,05%.

3 METODOLOGIA

3.1 Desenho e caracterização do estudo

O desenho de estudo escolhido para realizar a análise comparativa dos dois tipos de tratamentos tópicos da LPB, com solução alcoólica de podofilina a 25% e solução alcoólica de podofilina a 25% associada ao aciclovir a 5%, foi o estudo de ensaio clínico.

Para avaliar os fatores predisponentes para a LPB, o desenho de estudo escolhido foi o caso-controle.

No estudo de ensaio clínico realizou-se o tratamento tópico da LPB com solução alcoólica de podofilina a 25% e com solução alcoólica de podofilina a 25% associada ao aciclovir a 5%, em dois grupos de pacientes portadores de HIV, sendo todos portadores de LPB. A comparação da atuação dos fármacos utilizados foi avaliada a partir do número de aplicações necessárias à resolução clínica da LPB, até um máximo de 25 aplicações, sem contar as faltas dos pacientes às consultas. Esse número de 25 aplicações foi estabelecido devido à limitação do tempo do estudo, para não tratar os pacientes indefinidamente e pelo fato de ser um número relativamente alto, quando comparado à média da literatura, cujo número máximo foi de nove aplicações (média de 3,8) no estudo de Giovani (2000). Todos os resultados foram avaliados contando ou não o número de faltas dos pacientes às consultas. Esta avaliação foi feita também a partir da correlação e da associação entre o tamanho das lesões e o número de aplicações, da resolução clínica da LPB e da avaliação clínica após três meses do término do tratamento. Neste estudo, o paciente foi questionado a respeito da presença ou não de alteração no paladar, ardência na língua e sensação de boca seca, antes do início do tratamento, imediatamente após o tratamento e três meses após o término desse tratamento. Também, foi realizada mensuração do fluxo salivar e possivelmente estabelecida uma associação entre a redução do fluxo salivar e a sensação de boca seca nesses mesmos períodos.

O estudo caso-controle avaliou os fatores predisponentes através da associação da LPB com dados laboratoriais: contagem de linfócitos T CD4, carga viral, plaquetas; e com dados individuais: gênero, fluxo salivar, sensação de boca seca, candidose bucal, uso de

HAART, uso prévio de aciclovir sistêmico, uso de AZT, uso prévio de fluconazol, uso de droga injetável, tabagismo e etilismo.

Também foram determinadas as prevalências de *Candida ssp* e de candidose bucal apenas nos pacientes com LPB e verificado a relação entre alteração no paladar e ardência na língua na presença de *Candida ssp* nas lesões de LPB e na presença de candidose bucal e LPB, concomitantemente presentes no mesmo paciente. A presença de *Candida ssp* foi estabelecida pela citologia esfoliativa, realizada somente na LPB e confirmada pelo PAS (do inglês “Periodic Acid Schiff”). A candidose bucal foi considerada presente, quando ocorria em qualquer local da mucosa bucal, sendo de qualquer classificação. A citologia esfoliativa para o diagnóstico de candidose bucal foi realizada para todas as suas classificações, exceto para a pseudomembranosa, cujo diagnóstico foi estabelecido a partir de suas características clínicas.

3.2 Amostra

A amostra do estudo de ensaio clínico foi calculada a partir da comparação entre duas médias, empregando o desvio padrão (s) apresentado no estudo de Giovani (2000), nível de significância (α) de 5% e poder de teste (β) de 20%. A diferença entre os grupos, considerada clinicamente relevante, foi de duas consultas. O cálculo amostral teve um n (número da amostra) de 14 em cada grupo, calculado a partir da fórmula descrita abaixo, sugerida por Kirkwood (1996):

$$n = \frac{\left(z_{1-\frac{\alpha}{2}} + z_{\beta}\right)^2 (s_1^2 + s_2^2)}{d^2}$$

Para o estudo caso-controle, o cálculo amostral foi determinado utilizando estimativa de *odds ratio*. O tamanho da amostra foi obtido a partir de cálculo amostral sugerido por Lwanga e Lemeshow (1991):

$N = Z^2_{1-\alpha/2} \{1/[P_1(1-P_1)] + 1/[P_2(1-P_2)]\} / [\log_e(1-\epsilon)]^2$, sendo os seguintes valores conhecidos:

P_1 – probabilidade de exposição dentre os doentes = 61,8%*;

P_2 – probabilidade de exposição dentre os não doentes = 33%*;

OR – *odds ratio* antecipada = 3,28*;

1- α – nível de confiança = 90%;

ϵ – precisão relativa = 50%.

* Os valores foram extraídos do trabalho de Ravina *et al.* (1996).

Para isso seriam necessários 50 casos e 50 controles, mas, no período de dois anos, surgiram apenas 32 casos. Para contrapor a esse evento raro foram colocados dois controles para cada caso, o que permitiu, de certa forma, ganhar em termos de precisão.

3.3 Pacientes

Foram selecionados 32 pacientes com LPB e 79 sem LPB, atendidos no CTR/DIP, em Belo Horizonte / MG. Todos os pacientes eram soropositivos para o HIV ou tinham aids; eram de ambos os gêneros, com idade acima de 13 anos, de qualquer procedência, sem distinção de grupo social, em acompanhamento ambulatorial no CTR/DIP, no período de um ano.

Para o estudo de ensaio clínico, os pacientes foram divididos ao acaso em dois grupos, sendo 16 no grupo tratado com solução alcoólica de podofilina a 25% (grupo P) e 16 no grupo tratado com solução alcoólica de podofilina a 25% associada ao aciclovir a 5% (grupo PA). As lesões foram divididas em duas categorias, estabelecidas a partir da média do tamanho das 46 lesões de LPB tratadas, que foi de 28 mm, sendo: (1) lesões menores que 28 mm e (2) lesões com 28 mm ou mais.

O diagnóstico positivo para HIV foi comprovado através do teste anti-HIV ELISA (do inglês “Enzyme Linked Immunosorbent Assay”), usado como teste de detecção primária e do Western-Blot, como teste confirmatório. Em todos os pacientes examinados, o diagnóstico para a infecção pelo HIV já estava estabelecido previamente pela rotina médica no período do exame inicial.

3.3.1 Dados clínicos

A coleta dos dados clínicos foi realizada pela mesma cirurgiã-dentista, autora deste trabalho, sob iluminação artificial, com auxílio de espátulas de madeira, espelho clínico e gaze. Todos os procedimentos foram realizados segundo as normas universais de biossegurança. O exame odontológico físico geral incluiu inspeção e palpação dos linfonodos cervicais da região de cabeça e pescoço e das glândulas salivares maiores. O exame físico intra-bucal consistiu de exame da cavidade bucal dos pacientes, segundo critérios de seqüência propostos pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (World Health Organization, 1997): lábios (pele, mucosa labial inferior, superior e sulco), comissura labial, mucosa jugal, processos alveolares, língua, assoalho bucal, palato duro e palato mole. Todas as alterações da mucosa bucal foram anotadas em ficha própria, denominado formulário de triagem, ANEXO G, para todos os pacientes, no momento da consulta inicial e denominado prontuário odontológico do CTR/DIP para aqueles portadores de LPB ou que necessitavam de tratamento odontológico (ANEXO H).

No estudo de ensaio clínico, somente os pacientes portadores de LPB foram incluídos. As lesões, que se localizavam em borda lateral de língua, foram medidas pelo duplo mascarado, utilizando-se uma régua milimetrada da marca Bandeirante e diagnosticadas pela pesquisadora, inicialmente, pelo exame clínico, como lesão branca, não removível quando raspada com gaze, de limites imprecisos e superfície plana, corrugada ou pilosa. Posteriormente, o diagnóstico da LPB foi confirmado através da citologia esfoliativa. O exame citológico consistiu na raspagem vigorosa das células superficiais da lesão, utilizando-se uma espátula de madeira e confecção de esfregaço sobre uma lâmina de vidro, limpa e seca, previamente demarcada. Foram obtidas duas lâminas de cada lesão, coletadas da mesma região. Em seguida, realizou-se a fixação do esfregaço citológico em álcool absoluto e encaminhamento ao Laboratório de Patologia da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais, onde foi realizada a coloração pelo método Papanicolaou e PAS (do inglês “Periodic Acid Schiff”) e exame microscópico (FIG. 1). De acordo com Bertazzoli *et al.* (1997), Dias *et al.* (2001), Epstein *et al.* (1995) e Migliorati *et al.* (1993), os aspectos citomorfológicos para o diagnóstico da LPB são presença de células epiteliais das camadas superficial e intermediária, que se apresentam como células poligonais grandes, de limites bem definidos, citoplasma azulado, núcleos ovais e pequenos, com alterações nucleares representadas por fragmentação da cromatina nuclear (núcleo em colar ou núcleo em contas de rosário), como ilustrado na FIG. 1A; inclusões intranucleares centrais e basofílicas do tipo Cowdry A, vistos na FIG. 1B e condensação marginal de cromatina ou núcleo com aspecto de

vidro “despolido” (FIG. 1C e 1D). Os blastosporos e hifas compatíveis com *Candida ssp* foram visualizados como estruturas arredondadas e filamentosas, respectivamente, de coloração vermelha (FIG. 1E).



FIGURA 1 – Aspectos citomorfológicos da LPB

A - Aspectos citomorfológicos da leucoplasia pilosa bucal com células poligonais grandes, de limites bem definidos, citoplasma azulado, núcleos ovais e pequenos, com alterações nucleares representadas por fragmentação da cromatina (núcleo em colar ou em contas de rosário) (coloração de Papanicolaou, aumento de 200x).

B - Alterações nucleares representadas por inclusões centrais e basofílicas do tipo Cowdry A (coloração de Papanicolaou, aumento de 200x).

C e D - Alterações nucleares representadas por condensação marginal de cromatina ou núcleo com aspecto de vidro “despolido” (coloração de Papanicolaou, aumentos de 200x e 400x).

E - Estruturas filamentosas e arredondadas de coloração vermelha compatível com *Candida ssp* entremeando as células epiteliais (Coloração PAS; aumento 100x).

As lesões de LPB foram fotografadas antes e após o tratamento, com o objetivo de comparação, utilizando-se uma máquina Pentax K1000, lente sigma, com macro 105mm.

Os pacientes que apresentavam outras lesões de mucosa ou ósseas e necessitavam de exames complementares para o diagnóstico e tratamento, tão bem como necessidade de tratamento dentário, também foram atendidos no setor odontológico do CTR/DIP.

3.3.2 Dados laboratoriais

No exame inicial de todos os pacientes, foram coletados, a partir do prontuário médico, os dados relativos às contagens de linfócitos T CD4, carga viral e plaquetas, obedecendo a um limite de, até no máximo, três meses, anterior ou posterior à primeira consulta.

O ponto de corte da contagem de linfócitos T CD4 de 200 células/mm³, da carga viral de 3000 cópias/mL e das plaquetas de 100.000/mm³ foram estabelecidos de acordo com os autores Depaola (2000), Patel e Glick (2003), Patton (2000), Schmidt-Westhausen *et al.* (2000) e Tappuni e Fleming (2001).

3.3.3 Dados individuais

Em seqüência, foram registrados de todos os participantes, dados individuais, tais como: gênero, fluxo salivar, sensação de boca seca, presença de candidose bucal, uso de HAART, uso prévio de aciclovir sistêmico, uso de AZT, uso prévio de fluconazol, uso de droga injetável, tabagismo e etilismo.

Para o estudo caso-controle, esses dados foram coletados no exame inicial.

No estudo de ensaio clínico, sensação de boca seca e mensuração do fluxo salivar foram estabelecidas antes do tratamento, imediatamente após o tratamento e três meses após o término do tratamento da LPB, sendo que a mensuração do fluxo salivar foi abordada num tópico à parte.

A xerostomia foi considerada presente quando o paciente se queixava de sensação de boca seca e, ausente quando a resposta era contrária. Pacientes com xerostomia receberam saliva artificial.

A presença de candidose bucal foi estabelecida a partir do exame clínico e confirmada com coloração do PAS, descrita anteriormente. A presença de hifas e blastosporos de *Candida ssp*, na citologia esfoliativa, foi considerada positiva para o diagnóstico de candidose bucal (FIG. 1E). Assim, foi instituído o uso de antifúngicos preferencialmente tópicos e quando indicados, sistêmicos, previamente ao tratamento da LPB.

O paciente foi questionado a respeito do uso de HAART, uso prévio de fluconazol, uso prévio de aciclovir sistêmico e uso de AZT, sendo esses dados confirmados por meio do prontuário médico. Os pacientes foram questionados também, quanto ao uso de drogas injetáveis, tabagismo e etilismo, sendo considerados etilistas ou tabagistas quando usavam, respectivamente, álcool e tabaco diariamente.

3.3.3.1 Mensuração do fluxo salivar

A mensuração do fluxo salivar foi realizada, na consulta inicial, em todos os pacientes, por meio da coleta de saliva, segundo o método descrito por Tárzia, em 1993. Solicitamos ao paciente que mastigasse durante cinco minutos, uma goma de mascar sem açúcar, que foi obtida por meio de pequenos pedaços de garrote de borracha e desprezasse a saliva produzida em um recipiente plástico, do tipo copo descartável de 50 mL. O tempo foi marcado em um relógio da marca Astro. Com uma seringa tipo luer, descartável, foi medido o volume da saliva. Esse procedimento foi repetido, após o término do tratamento, nos pacientes que receberam tratamento tópico para LPB. Segundo o índice de Tárzia (1993), a redução do fluxo salivar pode ser classificada em três níveis: redução discreta do fluxo salivar (0,50 a 0,70 mL/min), redução moderada do fluxo salivar (0,30 a 0,49 mL/min) e redução acentuada do fluxo salivar (0 a 0,29 mL/min). O paciente foi considerado não apresentar redução do fluxo salivar, quando, sob o efeito de estímulo mecânico contínuo, durante cinco minutos, se coletou no mínimo 3,5 mL de saliva, com fluxo acima de 0,70 mL/min.

3.3.4 Presença de *Candida ssp* e candidose bucal na amostra

A determinação da presença de *Candida ssp* e de candidose bucal teve como objetivo estabelecer a frequência da *Candida ssp* nas lesões de LPB e da presença concomitantemente de LPB e de candidose bucal, nos pacientes portadores de LPB.

Para a detecção de hifas de *Candida ssp* associada à LPB e para a confirmação da candidose bucal foi utilizado o método da citologia esfoliativa, submetida à técnica do PAS.

A presença de hifas e blastosporos de *Candida ssp*, na citologia esfoliativa, foi considerada positiva para a presença do fungo e para o diagnóstico de candidose bucal (FIG. 1E).

Além disso, alteração no paladar e ardência na língua foram associados, isoladamente, à presença de *Candida ssp* e de candidose bucal.

3.3.5 Forma do tratamento

O critério para a escolha do tipo de fármaco tópico aplicado em cada paciente foi ao acaso, a partir da ordem de atendimento. No primeiro paciente foi usado o tratamento com solução alcoólica de podofilina a 25%, no segundo paciente foi com solução alcoólica de podofilina a 25% associada ao aciclovir creme a 5% e, assim, sucessivamente.

Para a aplicação dos fármacos em ambos os grupos, a língua do paciente foi imobilizada utilizando-se uma gaze, afastando-a em direção lateral contrária à lesão pela mão da examinadora (FIG. 2A). Em seguida, foi feita a lavagem da LPB com água da seringa tríplice, secagem da mesma com gaze e aplicação da solução alcoólica de podofilina a 25% com auxílio de uma haste de plástico com algodão, fazendo-se leves toques, durante 30 segundos (FIG. 2B). O tempo foi marcado em um relógio da marca Astro. Após aplicação do fármaco, a língua ficou imobilizada por dois minutos e, em seguida, a cavidade bucal foi lavada com água da seringa tríplice durante 30 segundos (FIG. 2C). Observou-se, clinicamente, após a aplicação do fármaco, uma coloração acastanhada na LPB (FIG. 2B e C). O procedimento foi repetido nos casos em que não se observou essa coloração.



FIGURA 2 - Tratamento de LPB com solução alcoólica de podofilina a 25%

A - LPB de aproximadamente 25 mm na borda lateral de língua do lado direito, do paciente R.G.M., gênero masculino, 44 anos, antes do início do tratamento tópico, mostrando a imobilização da língua com uma gaze, afastando-a em direção lateral contrária à lesão com a mão da examinadora.

B - Aplicação da solução alcoólica de podofilina a 25% com o auxílio de uma haste de plástico com algodão na LPB, onde a lesão ficou com uma coloração acastanhada.

C - Lavagem da cavidade bucal com água da seringa tríplice, observando-se a coloração acastanhada na LPB.

D - Aspecto clínico da borda lateral da língua sem LPB, após 10 aplicações de solução alcoólica de podofilina a 25%.

No grupo PA, na FIG. 3A, após seguir a mesma seqüência de procedimentos realizados no grupo P, afastou-se novamente a língua em direção contrária à lesão de LPB (FIG. 3B). A lesão foi secada pelo ar da seringa tríplice, com o objetivo de não remover a solução alcoólica de podofilina a 25% previamente colocada e lavada, como mostrou a FIG. 3B, e o aciclovir a 5% foi aplicado através de uma haste de plástico com algodão, também durante 30 segundos (FIG. 3C). Aguardaram-se dois minutos, mantendo a língua imobilizada, porém a cavidade bucal não foi lavada com água, com o objetivo de manter o fármaco atuando por um período maior.

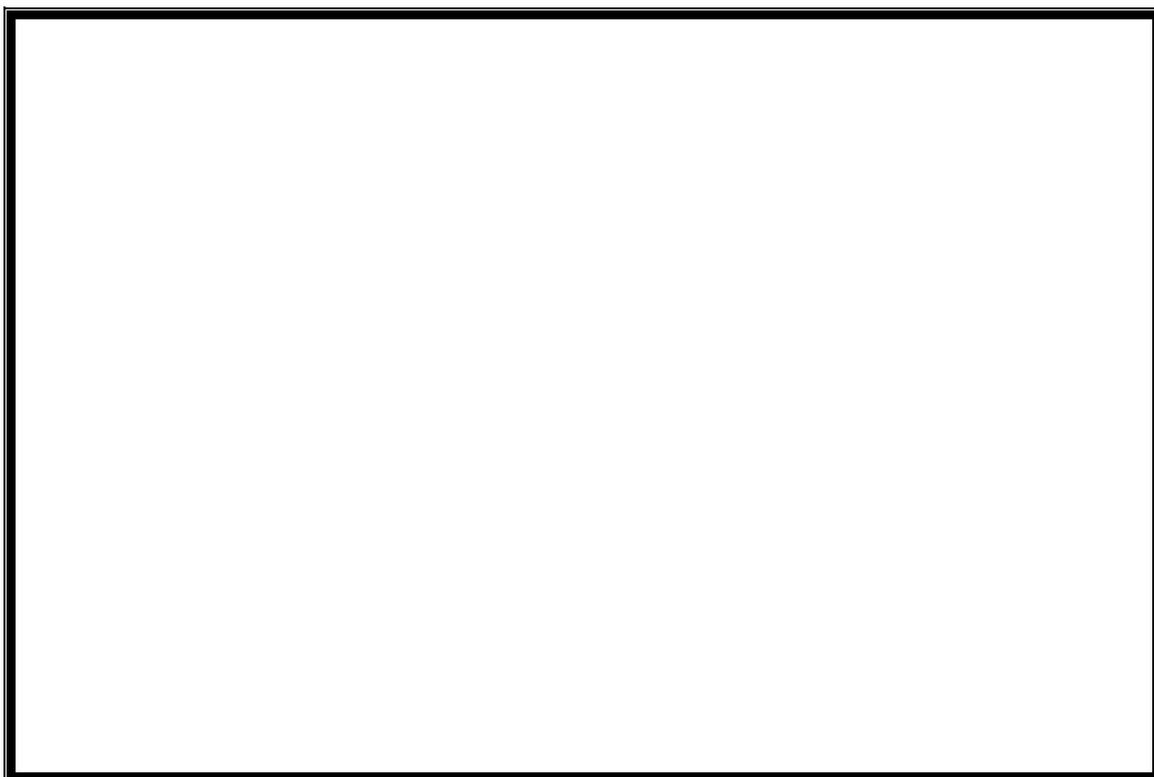


FIGURA 3 - Tratamento de LPB com solução alcoólica de podofilina a 25% associada ao aciclovir a 5%

A - Duas lesões de LPB de aproximadamente 20 mm cada na borda lateral de língua do lado direito, do paciente P.R.O., gênero masculino, 30 anos, antes do início do tratamento tópico, mostrando o afastamento da língua em direção lateral contrária à lesão.

B - Secagem da lesão com o ar da seringa tríplex, com o objetivo de não remover a solução alcoólica de podofilina a 25% previamente colocada.

C - Aplicação do aciclovir a 5%, com o auxílio de uma haste de plástico com algodão, sobre a lesão, previamente tratada com solução alcoólica de podofilina a 25%. D - Aspecto clínico da borda lateral da língua sem LPB, após 14 aplicações de solução alcoólica de podofilina a 25% associada ao aciclovir a 5%.

Após todos esses procedimentos, os pacientes foram orientados a não ingerir nenhum alimento sólido ou líquido durante um período de 60 minutos.

As aplicações foram realizadas em intervalos de sete dias até a resolução clínica da lesão ou com o máximo de 25 aplicações de tratamento, sem contar as faltas dos pacientes às consultas. Quando a lesão não desaparecia clinicamente, repetia-se a aplicação na semana subsequente e assim, sucessivamente, até sua completa resolução. Para tornar fidedigno o exame clínico da pesquisadora, que realizava o tratamento tópico da LPB, utilizou-se um duplo mascaramento, por um examinador, previamente calibrado, que examinava os pacientes e media as lesões, antes do início de cada tratamento tópico, sem saber a que grupo pertenciam esses pacientes, para confirmar a presença ou a resolução clínica da LPB. Os

pacientes que não tiveram resolução clínica da LPB com o tratamento tópico foram submetidos à biópsia incisional e encontram-se em acompanhamento no serviço.

Após três meses da resolução clínica da LPB, o paciente retornou ao serviço para uma nova avaliação clínica, com a finalidade de verificar a presença ou não de recorrência da referida lesão.

Os pacientes que apresentaram recorrência da LPB foram retratados e encontram-se em acompanhamento no serviço.

3.4 Análise estatística

Para realização das análises estatísticas, todos os dados coletados foram armazenados em microcomputador PC Duron 950 MHz, utilizando-se o programa SPSS¹ (Statistical Package for Social Sciences), versão 11.0.

Para a análise das variáveis nominais, o teste não paramétrico do Qui-quadrado (χ^2) foi adotado. Obedeceram-se aos pressupostos de frequência esperada diferente de zero e, no máximo, 20% da frequência esperada, menor que cinco. Quando esses pressupostos não foram estabelecidos, o teste de Fisher foi aplicado (BLAND, 1989; NORMAN; STREINER, 1994; SIQUEIRA; SOARES, 2002; TRIOLA, 1999).

Nas variáveis contínuas, para verificar a existência de diferença entre dois grupos, foi utilizado o teste paramétrico “t” de Student para amostras independentes. Para que fossem observadas diferenças estatisticamente significativas, na presença de mais de dois grupos, realizou-se também, o teste de Análise de Variância (ANOVA One-way) (BLAND, 1989; NORMAN; STREINER, 1994; SIQUEIRA; SOARES, 2002; TRIOLA, 1999).

A correlação entre duas variáveis foi medida através do coeficiente de correlação de Pearson ou do coeficiente de correlação de Spearman (BLAND, 1989; NORMAN; STREINER, 1994; SIQUEIRA; SOARES, 2002; TRIOLA, 1999).

Em todos os testes, considerou-se o valor de $\alpha = 0,05$, ou seja, $p < 0,05$ para medida de significância estatística (BLAND, 1989; NORMAN; STREINER, 1994; SIQUEIRA; SOARES, 2002; TRIOLA, 1999).

¹ Copyright© SPSS Inc., 1989-2001.

3.5 Formulações utilizadas

A podofilina foi manipulada por um único farmacêutico, responsável na Farmácia de Manipulação da Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte, sendo que a composição final da solução teve 25% do fármaco. Utilizou-se um total de sete frascos, de solução alcoólica de podofilina a 25%, de 30 mL cada. A composição por 100 g de produto foi:

- Podofilina pó ----- 25 g
- Álcool etílico 96% q.s.p.----- 100 mL.

O aciclovir a 5% apresentou-se em creme, sendo 10 g em cada tubo, utilizando-se um total de três unidades. Este fármaco genérico foi fabricado e comercializado pela EMS S.A - Divisão Genérica. Ambos os fármacos foram fornecidos pelo CTR/DIP.

3.6 Aspectos éticos

O protocolo deste estudo foi aprovado, primeiramente pela Câmara do Departamento de Clínica, Patologia e Cirurgia Odontológicas da Faculdade de Odontologia da UFMG, ANEXO A, seguido pelo Núcleo de Ensino e Pesquisa do Centro de Referência e Treinamento em Doenças Infecciosas e Parasitárias Orestes Diniz (NEP/CTR/DIP), ANEXO B, pelo Departamento de Ensino e Pesquisa do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (DEPE-HC/UFMG), ANEXO C, e, posteriormente, ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP/UFMG), obedecendo ao exigido pela legislação brasileira, conforme as resoluções CNS nº 196/96 e 304/00 do Conselho Nacional de Saúde, sobre diretrizes e normas que regulamentam pesquisas envolvendo seres humanos (parecer nº ETIC 339/03) (ANEXO D).

O paciente ou responsável foram esclarecidos sobre os objetivos da pesquisa e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXO E). Também foi realizado o preenchimento de um termo de compromisso da utilização de dados pela pesquisadora (ANEXO F).

Todas as pessoas envolvidas na manipulação dos dados obtidos na pesquisa: pesquisadora, orientador ou possíveis colaboradores tiveram compromisso com o sigilo e o

direito a não identificação dos dados utilizados, preservando integralmente o anonimato dos pacientes.

5 DISCUSSÃO

No estudo de ensaio clínico, observou-se que os dois tratamentos tópicos foram semelhantes quanto ao número de aplicações necessárias a resolução clínica da LPB. No estudo caso-controle, a carga viral, uso de HAART, candidose bucal, uso prévio de fluconazol e uso prévio de aciclovir sistêmico foram fatores predisponentes para a LPB.

O diagnóstico das lesões bucais relacionadas à infecção pelo HIV tornou-se importante para o acompanhamento e estadiamento da infecção do paciente soropositivo para o HIV e especial ênfase tem sido dada ao diagnóstico das lesões de LPB, por serem consideradas marcadores da progressão para a aids, indicadores de prognóstico para a infecção pelo HIV e de grande valor no diagnóstico precoce (GREENSPAN; GREENSPAN, 1992; RAVINA *et al.*, 1996).

A LPB, além de ser marcadora de imunossupressão, pode indicar a infecção pelo HIV em pacientes não diagnosticados. Embora seja uma lesão mais comumente encontrada em pacientes infectados pelo HIV, pode ser vista tanto em outras formas de imunossupressão quanto, com menos frequência, em imunocompetentes (EISENBERG *et al.*, 1992; FELIX *et al.*, 1992; FICARRA *et al.*, 1990; KANITAKIS *et al.*, 1991; KING *et al.*, 1994; LASKARIS *et al.*, 1992; SYRJANEN *et al.*, 1989).

Atualmente, observa-se que a maioria das lesões bucais em pacientes HIV positivos não se apresenta de modo tão exacerbado em pacientes que fazem uso das associações de fármacos antirretrovirais, permitindo aos soropositivos uma sobrevida por um período mais longo. Assim, após o advento da HAART, mudanças na prevalência das manifestações bucais associadas ao HIV têm sido observadas, incluindo a regressão da LPB ou uma apresentação mais discreta e plana, quando se compara com as lesões vistas tempos atrás, antes do advento dessa terapia ou em pacientes que nunca realizaram tratamento para a aids. Isso sugere que a LPB seja uma manifestação bucal que pode ser usada como uma marcadora clínica para monitorar a eficácia da terapia antirretroviral e, conseqüentemente, a progressão da infecção pelo HIV (BIRNBAUM *et al.*, 2002; PATTON *et al.*, 2000; SCHMIDT-WESTHAUSEN *et al.*, 2000; SPIRE *et al.*, 2002; TAPPUNI; FLEMING, 2001).

Neste estudo de ensaio clínico, a confirmação do diagnóstico foi realizada pelos achados clínicos e pela citologia esfoliativa, com realização de coloração pelo Papanicolaou e PAS, e exame microscópico de luz. O PAS foi realizado para a pesquisa da infecção

secundária por *Candida ssp* na LPB e para o diagnóstico da candidose bucal. O diagnóstico da LPB realizado, a partir dos achados clínicos, foi consistente com os estudos de Eversole *et al.* (1986); Giovanni (2000); Glick e Pliskin (1990); Greenspan e Greenspan (1992); Husak *et al.* (1996); Patel e Glick (2003), nos quais afirmaram que o diagnóstico da LPB pode ser firmado de acordo com as características peculiares da lesão, na confirmação da soropositividade do paciente para o HIV. Outros autores afirmaram que, em 100% dos casos, é possível chegar ao diagnóstico de LPB pela correlação dos diagnósticos clínico e citológico, sendo, então, a citologia esfoliativa um método confiável, seguro, simples, não invasivo, com custo reduzido e facilmente realizada pelo profissional de saúde para o diagnóstico da LPB (BERTAZZOLI *et al.*, 1997; EPSTEIN *et al.*, 1995; FRAGA-FERNANDES; VICANDI-PLAZA, 1992; KRATOCHVIL *et al.*, 1990; MIGLIORATI *et al.*, 1993).

Embora a LPB seja uma lesão de natureza benigna e assintomática, alguns pacientes requerem tratamento por razões estéticas, particularmente quando a lesão é extensa, outros relatam ardência nas áreas comprometidas e, por isso, tem-se indicado o tratamento da LPB (ALBRECHT *et al.*, 1994; GIOVANI, 2000; GOWDEY *et al.*, 1995; GREENSPAN; GREENSPAN, 1989; ITIN *et al.*, 1993; LOZADA-NUR, 1991). Lozada-Nur e Costa (1992) acreditaram ser vantajoso o uso da terapia tópica no tratamento da LPB, para eliminação dos nichos para a replicação do EBV, mesmo necessitando de considerável cooperação do paciente, pelo fato de serem necessárias várias aplicações. A necessidade de tratamento da LPB, ressaltada por Itin *et al.* (1993), foi justificada pelo fato de os cílios presentes na lesão tornarem-se ideais para o EBV replicar e estar atuando no organismo do paciente. A justificativa para o tratamento dessa lesão foi destacada por Gowdey *et al.* (1995), com o objetivo de prevenir mordeduras traumáticas na língua, particularmente quando a lesão for espessa e ajudar no alívio de um impacto psicológico negativo de uma lesão não vista. Posteriormente, Arendorf *et al.* (1998) preconizaram o tratamento da LPB, independente da queixa em relação à estética, para a eliminação das pilosidades, visto que elas podem servir de nichos para bactérias e fungos, importantes agentes de outras patologias bucais. O mesmo foi ressaltado por Giovanni (2000), destacando sua importância na restauração do conforto do paciente, no restabelecimento das características normais da língua e na eliminação do foco de EBV.

As formas de tratamento para a LPB incluem o tratamento cirúrgico, o uso de antivirais sistêmicos e o tratamento tópico.

Segundo relatos de Herbst et al. (1989), a remoção cirúrgica foi sugerida como forma de tratamento da LPB, geralmente indicada quando a lesão for sintomática, com presença de queimação, principalmente nos casos refratários, embora, após três meses, novas áreas de LPB possam reaparecer.

O alto índice de resolução clínica da LPB, após o tratamento dessa lesão com uso de antivirais sistêmicos como o aciclovir ou ganciclovir em altas doses, foi destacado por vários autores. Frequentemente, observa-se recorrência da lesão em curto período, após a interrupção do uso do fármaco, na grande maioria dos casos (BROCKMEYER *et al.*, 1989; BUREAU *et al.*, 2003; FRIEDMAN-KIEN, 1986; GLICK; PLISKIN, 1990; GREENSPAN *et al.*, 1990; KESSLER *et al.*, 1988; NEWMAN; POLK, 1987; RESNICK *et al.*, 1988; SCHOFER *et al.*, 1987). Além disso, Glick e Pliskin (1990) e Greenspan *et al.* (1990) descreveram efeitos colaterais sistêmicos em consequência do uso desse fármaco, tais como náuseas, vômitos, diarreia, cefaléia, vertigem e artralgia. Segundo Newman e Polk (1987), a terapia sistêmica com fármacos antivirais tem custo elevado, não deve ser autorizada para tratamento somente da LPB, devendo ser preservada para o tratamento e controle de infecções virais de caráter clínico mais grave, pois tem sido relatada resistência ao aciclovir e presença de efeitos colaterais sistêmicos.

Triantos *et al.* (1997) citaram a inconveniência de usar medicação sistêmica, como os antivirais, pois os efeitos secundários não são desejáveis, podendo desenvolver resistência do vírus, em relação ao fármaco. Os autores recomendaram o uso de agentes tópicos, como o ácido retinóico e a solução alcoólica de podofilina, para tratamento da LPB. Relataram ainda, que o ácido retinóico é mais caro em relação à solução alcoólica de podofilina, embora ambos sejam efetivos, apesar das recorrências.

Dessa forma, o tratamento tópico parece ser o mais indicado para a LPB, visto que é de baixo custo, fácil de aplicar, sendo monitorado e aplicado pelo dentista no consultório, apresenta poucos efeitos colaterais que, quando presentes, são locais, além de preservar o paciente da ingestão de mais comprimidos, removendo o risco de sinergismo ou de antagonismo entre os fármacos em uso (ARENDORF *et al.*, 1998; GIOVANI, 2000; GOWDEY *et al.*, 1995; LOZADA-NUR, 1991; LOZADA-NUR; COSTA, 1992; SANCHEZ *et al.*, 1992). São aceitos na literatura, conforme citado anteriormente, o tratamento tópico com ácido retinóico a 0,05% ou com solução alcoólica de podofilina a 25% (GIOVANI, 2000; GREENSPAN *et al.*, 1997; ITIN, 1993; ITIN *et al.*, 1993; LOZADA-NUR, 1991; TRIANTOS *et al.*, 1997).

No trabalho de Gowdey *et al.* (1995), verificou-se o custo mais baixo da podofilina, sua simplicidade de aplicação, seu efeito por longo período, ausência de efeitos colaterais sistêmicos, além de um

período maior sem recorrência da lesão. Comparando as modalidades terapêuticas, aciclovir sistêmico, ácido retinóico e solução alcoólica de podofilina a 25%, concluíram que o uso dessa última foi mais efetivo. Por esses motivos e pelo custo mais acessível, a solução alcoólica de podofilina a 25% foi o fármaco de escolha deste estudo de ensaio clínico.

Neste estudo foi utilizado, em associação à solução alcoólica de podofilina a 25%, o antiviral tópico aciclovir a 5%. Ficarra *et al.* (1988) observaram resolução clínica total da LPB, em dois pacientes que se submeteram ao tratamento tópico com aciclovir a 5%. A justificativa para a associação desses fármacos foi pensar que a associação do aciclovir a 5% à podofilina fosse potencializar a ação desses fármacos, pelo efeito de sinergismo entre eles, melhorando, assim, a eficácia da resposta clínica no tratamento da LPB, sendo que, após a desqueratinização das células superficiais pela podofilina, o aciclovir agiria nessas células, expostas imediatamente abaixo, principalmente contra o EBV. Vários estudos relacionados a sinergismo de fármacos têm sido descritos na literatura, como exemplo o sinergismo de fármacos sistêmicos melhorando a eficácia da resposta clínica do tratamento contra a tuberculose (AHN *et al.*, 2000; CAVALIERI *et al.*, 1995; KARYADI *et al.*, 2002; MOR; ESFANDIARI, 1997; RASTOGI *et al.*, 1998). Estudos como o de Mai *et al.* (2003) mostraram o reparo nas feridas de pele através do sinergismo de fármacos tópicos dermatológicos. Outros estudos como o de Yong *et al.* (2003) mostraram “in vitro” o efeito inibitório sinérgico da clorexidina associado ao zinco contra o componente sulfúrico volátil, que é o principal componente do mau hálito. Já Steinberg *et al.* (1999) descreveram o efeito sinérgico antibacteriano tópico da clorexidina com o peróxido de hidrogênio na cavidade bucal para controlar placa bacteriana. Kuruvilla e Kamath (1998) testaram a ação combinada do gluconato de clorexidina a 0,2% com o hipoclorito de sódio a 2,5% como atividade antibacteriana no interior do canal radicular, e compararam uma redução da atividade antibacteriana ao comparar essa associação com o uso isolado do hipoclorito de sódio, mas não observaram redução significativa quando compararam com o uso isolado do gluconato de clorexidina.

A manipulação do fármaco, neste estudo, foi obtida somente para a podofilina, na concentração de 25%, seguindo as especificações descritas na literatura internacional consultada (GOWDEY *et al.*, 1995; LOZADA-NUR; COSTA, 1992; SANCHEZ *et al.*, 1992). O aciclovir a 5% foi obtido a partir do produto industrializado genérico e ambos os fármacos foram fornecidos pela farmácia do CTR-DIP, em Belo Horizonte, MG.

A localização é um fator importante quando se fala de LPB, pois a maioria dos casos está na borda lateral da língua (HUSAK *et al.*, 1996; SCHIODT *et al.*, 1987). Neste estudo de ensaio clínico, observou-se que 100% das lesões estavam localizadas na borda lateral da língua, o que foi maior quando comparado aos achados de Eversole *et al.* (1986), no qual 86% dos casos foram localizados na língua, com predileção pelas superfícies ventral e lateral, e os outros 14% foram localizados em outros locais da mucosa bucal, que não foram especificados pelos autores. Ficarra *et al.* (1988) afirmaram que a localização da LPB de todos os 23 pacientes portadores dessa lesão, avaliados por eles, era na borda lateral da língua.

O tamanho da LPB, neste estudo, variou consideravelmente. Schiodt *et al.* (1987) confirmaram o dado acima e afirmaram, ainda, que não há correlação entre o tamanho, gravidade ou características de superfície da LPB e o desenvolvimento da aids, visto que lesões maiores ou mais graves de LPB não estavam

mais associadas ao desenvolvimento de aids do que lesões menores. Neste estudo encontraram-se lesões homogêneas em relação ao tamanho das lesões, visto que o tamanho médio da LPB, no grupo P, foi $30,50 \pm 15,408\text{mm}$, enquanto que as lesões, no grupo PA, apresentaram um tamanho médio de $25,54 \pm 15,896\text{mm}$.

Segundo alguns autores, os efeitos colaterais decorrentes do uso tópico da podofilina foram locais e incluíram paladar alterado e gosto amargo e desagradável, mas, após uma hora da aplicação, o paladar retornou ao normal. Assim, o regime tópico utilizando a podofilina foi seguro na resolução clínica da LPB, apresentou efeito colateral local mínimo e proporcionou eliminação dos nichos para a replicação do EBV (GOWDEY *et al.*, 1995; LOZADA-NUR; COSTA, 1992; SANCHEZ *et al.*, 1992). Em relação aos efeitos colaterais, este estudo demonstrou existirem efeitos colaterais locais do tipo paladar alterado e gosto amargo, que foram percebidos desde o momento da aplicação da podofilina até duas horas após essa aplicação. Os pacientes não relataram nenhum efeito colateral referente ao uso do aciclovir e não foram observados efeitos colaterais sistêmicos com nenhum dos fármacos utilizados.

Alguns resultados referentes ao tratamento tópico da LPB foram discriminados sem contar as faltas e contando as faltas dos pacientes às consultas. A separação dessa forma foi estabelecida pela dificuldade de se conseguir assiduidade dos pacientes e pelo fato de isso poder interferir nos resultados do tratamento, embora essa interferência não tenha acontecido. Todos os dados avaliados neste estudo de ensaio clínico, em que foram contadas ou não as faltas dos pacientes às consultas, os resultados das análises estatísticas foram semelhantes. Um trabalho que relatou essa mesma dificuldade de se conseguir assiduidade dos pacientes foi o estudo de Lozada-Nur e Costa (1992) que descreveu a necessidade de considerável cooperação do paciente, pelo fato de serem necessárias várias aplicações durante o tratamento tópico da LPB. Também se estabeleceu um número máximo de 25 aplicações sem contar as faltas dos pacientes às consultas, devido à limitação do tempo do estudo.

Não houve diferenças estatisticamente significativas entre o número de aplicações para a resolução clínica da LPB e os grupos P e PA (TAB. 4). Essa ausência de predileção por modalidade de tratamento indicou que ambos os tratamentos requerem um número de aplicações semelhantes, para que ocorra a resolução clínica da LPB. Esse achado foi semelhante ao relatado por Giovani (2000), onde a análise estatística também mostrou que não houve diferenças significativas entre os dois grupos estudados, embora a comparação desse estudo tenha sido entre o ácido retinóico a 0,05% e a solução alcoólica de podofilina a 0,25%, no tratamento da LPB. Os demais estudos não mencionaram essa associação.

Neste estudo de ensaio clínico observou-se também a correlação entre o tamanho da LPB e o número de aplicações, sendo que, no grupo P, houve necessidade de tratamento com até 25 aplicações e, no grupo PA, as lesões tiveram resolução clínica com até 18 aplicações. A correlação negativa e significativa, encontrada no grupo PA, indicou que, à medida que aumentou o número de aplicações, diminuiu o tamanho médio das lesões (GRAF. 1). Pode-se pensar, a partir dessa análise, que o tratamento com PA favoreceu a uma diminuição mais rápida das lesões, no decorrer das aplicações, quando comparado ao tratamento com P. É possível que isso possa ser devido ao fato de todas as lesões terem sofrido resolução clínica, nos pacientes tratados com PA. Uma outra explicação a ser considerada, no grupo P, é a possibilidade da ocorrência do aumento do tamanho da LPB, nos períodos, aproximadamente, de sete, 12, 19 e 23 semanas de aplicações, ter

contribuído para elevar a média, em função da resolução clínica das pequenas lesões e à não resolução clínica das grandes, ou dos casos resistentes. Nenhum dado na literatura mencionou essa correlação.

Casos resistentes ao tratamento tópico da LPB não foram descritos na literatura. Neste estudo, foram encontrados dois pacientes que apresentaram lesões bilaterais e não responderam ao tratamento tópico, mesmo após 25 aplicações (TAB. 7). Ambos foram do gênero masculino e do grupo P, e a biópsia incisional foi realizada, sendo os aspectos histológicos encontrados, característicos de LPB. Ambos encontram-se em acompanhamento no serviço do CTR-DIP. Autores como Brehmer-Andersson *et al.* (1994), Ficarra *et al.* (1990), Kabani *et al.* (1989), Schiodt *et al.* (1987), Schulten *et al.* (1991), Triantos *et al.* (1997) afirmaram que lesões semelhantes podem ser causadas por infecções fúngicas, trauma de mordida ou outros mecanismos de irritação, ceratose friccional, nevus branco esponjoso, líquen plano reticular, leucoplasias idiopáticas ou associadas ao tabaco e língua geográfica. Entretanto, Itin (1993) afirmou que o EBV necessita de mudanças contínuas para a manutenção da LPB, visto que essas mudanças do EBV podem levar a repetidas infecções no epitélio intrabucal, contribuindo para o curso altamente variável da LPB. Assim, os casos resistentes encontrados neste estudo de ensaio clínico podem estar relacionados com a etiopatogenia da lesão, pois, segundo Itin (1993), a LPB é mantida por repetidas infecções diretamente nas células epiteliais superficiais com vírus da saliva ou de outras células infectadas da mucosa bucal, e não por reativação do EBV latente, e a ausência de demonstração da latência do EBV nas células basais e suprabasais da LPB alegam a favor dessa hipótese.

Neste trabalho de ensaio clínico foi estabelecida uma média do tamanho da LPB, a partir de todas as 46 lesões avaliadas, que foi de 28mm. Dessa forma, considerando separadamente lesões com menos de 28mm, tratadas nos grupos P e PA, e lesões com 28mm ou mais, também tratadas nesses dois grupos, o resultado estatístico foi o mesmo, não constatando diferença estatisticamente significativa entre o número médio de aplicações para a resolução clínica da LPB (TAB. 6). Acredita-se que, para lesões com menos de 28mm e lesões com 28mm ou mais, em ambas as modalidades de tratamento, ocorreram redução do número médio de aplicações para a resolução clínica da LPB. Esse achado foi de grande interesse, pois indicou que, independente da média do tamanho das lesões, ambos os grupos foram semelhantes no sentido de reduzir o número médio de aplicações para a resolução clínica da LPB. Nenhum dado na literatura mencionou essa associação.

Outra ressalva que se pode fazer ao uso dessas variáveis, considerando, separadamente, cada modalidade de tratamento para lesões com menos de 28mm e para lesões com 28mm ou mais, é que somente no grupo P houve diferença estatisticamente significativa, entre o número médio de aplicações para a resolução clínica das lesões com menos de 28mm e o número médio de aplicações para a resolução clínica das lesões com 28mm ou mais (TAB. 6). Isso demonstrou que, quando o grupo P foi avaliado isoladamente, lesões com menos de 28mm apresentaram resolução clínica com um menor número de aplicações do que lesões com 28mm ou mais. Quando esse mesmo parâmetro foi avaliado no grupo PA, encontrou-se ausência de significância estatística, TAB. 6, indicando que, quando esse grupo foi avaliado isoladamente, a associação da solução

alcoólica de podofilina a 25% ao aciclovir a 5% não promoveu um menor número de aplicações para promover resolução clínica da LPB nas lesões menores do que 28 mm, quando comparado a lesões com 28 mm ou mais. Nenhum dado na literatura mencionou essa associação.

As FIG. 2A e 3A ilustraram um exemplo clínico da lesão inicial e as FIG. 2D e 3D mostraram o aspecto da língua, após os respectivos tratamentos com solução alcoólica de podofilina a 25% e com a solução alcoólica de podofilina a 25% associada ao aciclovir a 5%.

Neste estudo, apesar de todas as 24 lesões tratadas, no grupo PA, apresentarem resolução clínica, no grupo P, somente 18 lesões das 22 tratadas tiveram resolução clínica (TAB. 7). Sabe-se, também, que houve diferença estatisticamente significativa entre os dois tratamentos quanto à resolução clínica das lesões (TAB. 7). Esse dado indicou que o tratamento do grupo PA teve um efeito maior na resolução clínica da LPB, quando comparado ao tratamento somente com P. A hipótese a ser considerada para justificar uma maior eficácia do grupo PA na resolução clínica da LPB é a não resolução clínica das quatro lesões, nos dois pacientes do grupo P, após 25 aplicações, e o fato de todas as lesões terem apresentado resolução clínica no grupo PA. Nenhum dado na literatura mencionou essa associação.

A partir dos nossos resultados e do convívio com os pacientes, durante o período de realização deste trabalho, constatamos a importância da realização do tratamento das lesões de LPB para a eliminação das pilosidades, nichos de bactérias e fungos e desencadeadores de outras patologias bucais, para restaurar o conforto do paciente, para restabelecer as características normais da língua e para eliminar o foco de EBV.

Dentre as opções terapêuticas disponíveis, acredita-se que o mais recomendado seja o tratamento tópico da LPB, por ser fácil de aplicar pelo dentista no consultório, uma técnica menos invasiva, de baixo custo, com poucos efeitos colaterais que, quando presentes, são locais, além de preservar o paciente da ingestão de mais comprimidos, removendo o risco de sinergismo ou de antagonismo entre os fármacos em uso.

Ficarra *et al.* (1992) são contrários ao tratamento tópico da LPB, devido ao alto índice de recorrência das lesões. Porém, neste estudo, em relação à avaliação clínica após três meses do término do tratamento, não houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo P e o grupo PA (TAB. 8). Dessa maneira, ambos os tratamentos podem ser considerados iguais em relação à presença de recorrência, apesar de o período de três meses não ser suficiente para avaliar tal medida. Os pacientes serão avaliados novamente seis meses após o término do tratamento tópico. Além disso, os dois pacientes (8,3%) tiveram recorrência foram do grupo P, conforme ilustrado na TAB. 8, sendo um paciente do gênero masculino, com LPB unilateral, e a outra, do gênero feminino, com lesão bilateral, mas a recorrência dessa última paciente foi observada somente na borda lateral de língua do lado esquerdo. Nesses dois pacientes, as lesões foram retratadas e ambos encontram-se em acompanhamento no serviço do CTR-DIP. Giovani (2000) confirmou os dados acima, não observando diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos nem quanto ao número de recorrências nem quanto ao tempo de recorrência, entretanto o período médio de recorrência após o término do tratamento tópico, avaliado por ele, foi de 22 semanas (5,5 meses) no grupo tratado com solução alcoólica de podofilina a 25% e de 29 semanas (7,3

meses) no grupo tratado com ácido retinóico a 0,05% e, no acompanhamento de 17 meses, o índice de recorrência foi considerado baixo, abrangendo um total de 13,8%. Este estudo ainda não teve tempo suficiente para avaliar o índice de recorrência nesse período. Dessa forma, para confirmar que o tratamento utilizando-se solução alcoólica de podofilina a 25% em associação ao aciclovir a 5% tenha sido melhor, precisa-se ainda da avaliação da recorrência no período de seis meses.

Não se constatou relação, estatisticamente significativa, entre alteração do paladar e ardência na língua antes do tratamento, imediatamente após o tratamento e três meses após o término do tratamento em ambas as modalidades de tratamento utilizadas neste estudo (TAB. 9-16). No entanto, observou-se que clinicamente ambas as modalidades de tratamento promoveram retorno do paladar para condições normais e melhora na ardência da língua.

Pôde-se observar, ainda, a partir desses resultados que, antes do tratamento, dos sete pacientes que queixaram de alteração no paladar e dos cinco que relataram ardência na língua, apenas um único paciente manteve essas queixas, imediatamente após e três meses após o término do tratamento tópico (TAB. 9-16). Esses resultados podem indicar uma associação entre essas alterações e a presença de LPB. Giovani (2000) realizou essa análise apenas após o tratamento tópico da LPB, e avaliou melhora no paladar e diminuição na ardência na língua nos grupos tratados com solução alcoólica de podofilina a 0,25% e com ácido retinóico a 0,05% e encontrou resultados semelhantes aos deste estudo.

Também não foi estatisticamente significativo o resultado relacionado à sensação de boca seca, antes do tratamento, ilustrado na TAB. 18, imediatamente após, na TAB. 19, e três meses após o término do tratamento, na TAB. 20, nos grupos tratados com P e com PA, indicando que o tipo de tratamento instituído não influenciou na sensação de boca seca. Foi possível observar que, dos 11 pacientes (34,4%) que, antes do tratamento, relataram apresentar sensação de boca seca, apenas quatro (16,7%) permaneceram com essa queixa, imediatamente após o tratamento e três meses após o término do tratamento (TAB. 18-20). De acordo com Porter *et al.* (2004), a xerostomia pode ser um parâmetro subjetivo, com inúmeras causas associadas, como, por exemplo, sintoma de certas doenças, devido ao uso de fármacos ou, até mesmo, devido a alterações emocionais, do tipo ansiedade, depressão e estresse. Por isso não se pode afirmar que a redução do número de pacientes com sensação de boca seca no decorrer do tratamento tópico tenha sido devido à realização desse tratamento, nem que a LPB esteja relacionada a essa alteração. A sensação de boca seca relatada pelos pacientes avaliados

nesse estudo pode ser atribuída ao uso de fármacos ou a partir das alterações emocionais e dos aspectos psicológicos desses indivíduos. Giovani (2000) encontrou essa mesma queixa em 20 pacientes (55,6%) e afirmaram que a xerostomia pode facilitar uma série de infecções oportunistas, dentre elas a LPB.

Como tratamento paliativo da xerostomia, o uso da saliva artificial foi a manobra terapêutica escolhida, de acordo com a necessidade e disponibilidade dos nossos pacientes, para auxiliar a lubrificação da cavidade bucal, oferecendo maior conforto e bem-estar.

Apesar da associação entre a redução do fluxo salivar e o tratamento tópico da LPB não poder ser verificada estatisticamente, observou-se que os grupos P e PA foram homogêneos em relação à classificação do fluxo salivar (TAB. 22). O estudo de Giovani (2000) não encontrou diferença estatisticamente significativa entre o aumento da quantidade de saliva após o tratamento tópico da LPB, nos grupos tratados com solução alcoólica de podofilina a 0,25% e com ácido retinóico a 0,05%, sendo que esse aumento, no grupo tratado com solução alcoólica de podofilina a 0,25%, foi de 8,33% e, no grupo tratado com ácido retinóico a 0,05%, foi de 5,56%. Esse autor encontrou, dentre os 36 pacientes, 20 com redução do fluxo salivar, sendo oito (22,2%) com redução do fluxo salivar discreta, seis (16,7%) com redução moderada e seis (16,7%) com redução acentuada. Este trabalho encontrou uma porcentagem diferente à desse autor e pôde-se observar que, dos 32 pacientes avaliados antes do tratamento, apenas 10 apresentaram redução do fluxo salivar, sendo quatro (12,5%) com redução do fluxo salivar discreta, quatro (12,5%) com redução moderada e dois (6,3%) com redução acentuada.

Neste estudo, observou-se também uma relação significativa entre redução do fluxo salivar e sensação de boca seca antes e imediatamente após o tratamento, indicando que, nesses períodos, à medida que a redução do fluxo salivar se tornou mais acentuada, aumentou o número de pacientes com queixa de sensação de boca seca. A diminuição da quantidade total de saliva, segundo Giovani (2000), pode gerar desconforto para o paciente, que se queixa de sensação de boca seca, perda do paladar, ardência de mucosa bucal, dificuldades na deglutição, fonação, halitose e saburra lingual.

Neste trabalho, observamos, a partir da TAB. 23, que, antes do tratamento, dos 11 pacientes que relataram ter sensação de boca seca ou dos 10 que tiveram redução

do fluxo salivar, apenas seis apresentaram concomitantemente essas duas alterações. Imediatamente após o tratamento e três meses após o término do tratamento, de acordo com as TAB. 24 e 25, quatro pacientes continuaram a apresentar concomitantemente sensação de boca seca e redução do fluxo salivar. Esses resultados equipararam-se ao estudo de Greenspan e Shirlaw (1997) que afirmaram que alguns pacientes portadores do HIV apresentam queixa de sensação de boca seca e alguns têm redução do fluxo salivar. Assim, a partir de pesquisas nos prontuários médicos e conversando com os pacientes, foi observado que dois deles faziam uso de fármacos (um, triptanol e outro, amprenavir e ritonavir) e um estava com síndrome da linfocitose infiltrativa difusa e aumento da glândula parótida unilateral do lado direito. O uso desses fármacos e o aumento da glândula parótida pode ter contribuído para a sensação de boca seca e redução do fluxo salivar nesses pacientes, mas não se pode descartar a possibilidade de ser também uma alteração psicológica. Esses achados foram consistentes com o estudo de Porter *et al.* (2004), que afirmaram que pacientes com ansiedade ou condições depressivas podem relatar sensação de boca seca. De acordo com Schiodt *et al.* (1992) e Greenspan e Shirlaw (1997), o aumento da glândula salivar maior, em indivíduos portadores do HIV, além de ser freqüentemente acompanhado de xerostomia, apresenta uma taxa média de fluxo salivar estimulado significativamente mais baixo do que nesses indivíduos, sem essa alteração.

A xerostomia é um sintoma que pode estar associado a várias causas, desde alterações emocionais do tipo insônia, depressão, estresse e neuroses, até doenças orgânicas, tais como aids, infecção pelo vírus da hepatite C, diabetes, cirrose, sarcoidose, mal de parkinson, síndrome de sjogren, doenças das glândulas salivares, síndrome da linfocitose infiltrativa difusa, quimioterapia, radioterapia, uso de fármacos, como inibidores de protease, análogo nucleosídeo inibidor de transcriptase reversa didanosina, ansiolítico, anticolinérgico, anti-hipertensivo, descongestionantes, fármacos antiparkinsonianas, anoréxicos, anti-psicóticos, anfetaminas, anti-depressivos tricíclicos, diuréticos, laxantes, antiácidos, anti-histamínicos, hipotensores, anti-espasmódicos e com idade avançada (GREENSPAN; SHIRLAW, 1997; PORTER *et al.*, 2004; RACHID; SCHECHTER, 2005; TÁRZIA, 1993).

A saliva tem um importante papel na preservação da mucosa bucal e, infelizmente, a disfunção salivar predispõe a alterações patológicas, não só devido ao volume

do fluido salivar, mas provavelmente a partir de possíveis diferenças na composição da saliva (HUMPHREY; WILLIAMSON, 2001; PORTER *et al.*, 2004; WOLFF *et al.*, 1990).

A presença de *Candida ssp* na LPB tem sido relatada e observada em mais de 50% dos casos, segundo os trabalhos de Bertazzoli *et al.* (1997), Eversole *et al.* (1986), Ficarra *et al.* (1988), Greenspan *et al.* (1984), Husak *et al.* (1996), Jaeger *et al.* (1990), Schiodt *et al.* (1987). Os achados deste estudo de ensaio clínico foram de acordo com os relatados pelos autores acima, sendo a presença de *Candida ssp* na LPB, antes do início do tratamento encontrada em 25 (78,1%) pacientes (TAB. 26 e 28). A nossa prevalência foi mais alta, quando comparada à encontrada por Giovani (2000), cuja análise citológica, através da coloração pelo PAS, revelou presença de hifas de *Candida ssp* em associação a LPB, em 15 pacientes (41,7%) dos 36 estudados.

A prevalência de candidose bucal, neste estudo, foi observada em 22 pacientes (68,8%) (TAB. 27 e 29). Estudos como os de Eversole *et al.* (1986) mostraram que é enigmática a ocorrência de candidose superficial nessas lesões de LPB, não sendo possível definir se a infecção por *Candida ssp* é de importância primária ou representa uma infecção secundária, superposta na LPB. O estudo de Ficarra *et al.* (1989) ressaltou que a etiopatogenia entre a infecção por *Candida albicans* superficial e a LPB permanece desconhecida, mas que a presença de *Candida albicans* deve representar uma infecção secundária superposta numa lesão associada a vírus. Brehmer-Andersson *et al.* (1994) descreveram que infecções fúngicas, como a candidose bucal, têm sido encontradas em altas porcentagens nos pacientes portadores de LPB.

A candidose bucal é a manifestação bucal mais comum nos pacientes com infecção pelo HIV. As três formas mais comuns de candidose, vistas em associação à infecção pelo HIV, são candidose pseudomembranosa, candidose eritematosa e queilite angular (MCCULLOUGH *et al.*, 1997; PATEL; GLICK, 2003).

O diagnóstico da candidose é feito de acordo com a aparência clínica da lesão e com a realização de esfregaços citológicos corados pelo método PAS ou cultura do fungo (GREENSPAN *et al.*, 1984; GREENSPAN; GREENSPAN, 1989; GREENSPAN; SHIRLAW, 1997; KABANI *et al.*, 1989; PATEL; GLICK, 2003; RESNICK *et al.*, 1988; SCHIODT *et al.*, 1987). Os principais sintomas incluem: dor, queimação, mudanças no paladar ou gosto metálico e, algumas vezes, dificuldade de comer, deglutir e falar (GREENSPAN; SHIRLAW, 1997).

Autores como Bureau *et al.* (2003), Patel e Glick (2003), Schiodt *et al.* (1987), Schulten *et al.* (1991) afirmaram que a probabilidade de um diagnóstico falso positivo da LPB é alto quando a candidose bucal está presente na língua. Esses autores afirmam, ainda, que a candidose bucal pode ser incorretamente

diagnosticada como LPB, visto que essa lesão sempre tem sido infectada por *Candida ssp*, além dos pacientes portadores do HIV ter frequentemente candidose bucal não relacionada a LPB. Para se evitar esse falso diagnóstico, neste estudo, foram tratados, com antifúngicos tópicos ou sistêmicos todos os pacientes portadores de LPB que apresentavam candidose em qualquer local da cavidade bucal, antes do início do tratamento tópico da LPB. Greenspan e Greenspan (1989) e Eversole *et al.* (1986) também instituíram a terapia com medicação antifúngica tópica ou sistêmica, após confirmação da presença de hifas e blastosporos de *Candida ssp*. Frequentemente, a candidose bucal tem sido aceita como LPB, quando não tem resolução clínica após o tratamento antifúngico (FICARRA *et al.*, 1988; GREENSPAN *et al.*, 1984; GREENSPAN; GREENSPAN, 1989; SCHIODT *et al.*, 1987). Entretanto, segundo Husak *et al.* (1996) e Schiodt *et al.* (1987), hifas de *Candida ssp* têm sido encontradas, em altas porcentagens, em espécimes de biópsia de LPB após o tratamento antifúngico.

Este estudo de ensaio clínico demonstrou que antes do tratamento, não houve associação estatisticamente significativa entre a presença de *Candida ssp* nem de candidose bucal com alteração no paladar e ardência na língua (TAB. 26-29). No entanto, observou-se que clinicamente dos sete pacientes que, antes do tratamento, tiveram alteração no paladar, seis apresentaram tanto *Candida ssp* na LPB quanto candidose bucal (TAB. 26 e 27). Dos cinco pacientes que apresentaram ardência na língua, quatro apresentaram concomitantemente *Candida ssp* na LPB e candidose bucal (TAB. 28 e 29). Isso pode sugerir que essas alterações, avaliadas pelo aspecto clínico, podem estar ligadas à presença de *Candida ssp* na LPB e à presença concomitante de candidose bucal e LPB. Segundo Bertazzoli *et al.* (1997), Eversole *et al.* (1986), Husak *et al.* (1996); Jaeger *et al.* (1990), McCullough *et al.* (1997), Schiodt *et al.* (1987), a presença de *Candida ssp* na LPB justificaria os relatos de ardência na língua. Nenhum dado, na literatura, mencionou essa associação entre *Candida ssp* na LPB e entre candidose bucal e alteração no paladar.

É importante destacar, assim, a necessidade de se realizar exames não invasivos e de acompanhar o avanço terapêutico no tratamento da LPB.

A progressão para a aids depende de vários fatores, sendo que nem todos eles são profundamente entendidos. Entretanto, o reconhecimento precoce da progressão da aids pode afetar a decisão de tratamento contra o HIV e as infecções oportunistas associadas podem ter influência significativa na sobrevida e na qualidade de vida dos pacientes infectados (BIRNBAUM *et al.*, 2002; PATEL; GLICK, 2003). Desde meados de 1980, têm-se desenvolvido pesquisas intensivas para marcadores clínicos com o objetivo de monitorar a progressão da infecção inicial até o desenvolvimento da aids (BIRNBAUM *et al.*, 2002). Assim, a LPB, que é observada quase que exclusivamente em indivíduos classificados no

grupo IV do CDC serve como uma importante indicadora clínica precoce da infecção pelo HIV. Essa lesão é considerada, ainda, preditora da infecção HIV para aids, marcadora da severidade da doença, além de poder estar relacionada com achados laboratoriais (BEGG *et al.*, 1997; GLICK *et al.*, 1994; HUSAK *et al.*, 1996; MARGIOTTA *et al.*, 1999; PATTON *et al.*, 2000; RAMIREZ-AMADOR *et al.*, 1996; RAVINA *et al.*, 1996; SCHMIDT-WESTHAUSEN *et al.*, 2000).

Apesar de serem numerosos os estudos de manifestações bucais associadas ao HIV, somente poucos citam a correlação específica da LPB com alguns parâmetros laboratoriais e individuais (BARR *et al.*, 1992; BEGG *et al.*, 1997; BOULTER *et al.*, 1996; BUREAU *et al.*, 2003; GREENSPAN *et al.*, 2000; HUSAK *et al.*, 1996; KERDPON *et al.*, 2004; KOLOKOTRONIS *et al.*, 1994; MARGIOTTA *et al.*, 1999; PATTON, 2000; RAVINA *et al.*, 1996; SCHMIDT-WESTHAUSEN *et al.*, 2000; TAPPUNI; FLEMING, 2001). Sendo assim, Patton *et al.* (1998) ressaltaram a necessidade de mais estudos para avaliar os fatores que influenciam na incidência da LPB. Este estudo caso-controle relacionou a presença de alguns fatores predisponentes para a LPB.

A infecção pelo HIV é caracterizada pela progressão da deterioração do sistema imunológico. Quando uma intervenção efetiva não for instituída, o desenvolvimento de infecções oportunistas, dentre elas a LPB, é quase que inevitável. Vários marcadores hematológicos podem ser usados para identificar a deterioração do sistema imunológico e a progressão da aids nos indivíduos infectados pelo HIV. Os indicadores mais comuns são a contagem de linfócitos T CD4 e o nível de RNA HIV-1 no plasma, referido como carga viral.

A diminuição da contagem de linfócitos T CD4 resulta em destruição progressiva rápida do sistema imunológico, conduzindo a um curso clínico desfavorável. A contagem normal de linfócitos T CD4 gira em torno de 600 a 1000 células/mm³ de sangue periférico. Após a infecção inicial pelo HIV, observa-se um declínio de 40 a 50% dos linfócitos T CD4. Quando a contagem de linfócitos T CD4 permanece acima de 200 células/mm³, o estado clínico do paciente portador do HIV permanece estável, entretanto, quando essa contagem de linfócitos T CD4 fica abaixo de 200 células/mm³, é aumentado o nível de imunossupressão e predispõe o desenvolvimento de infecções oportunistas.

A carga viral é usada para interpretar o curso clínico da infecção pelo HIV e a resposta da terapia antirretroviral. O ideal é manter a carga viral num nível indetectável ou, pelo menos, abaixo de 3000 cópias/mL. Elevação contínua da carga viral resulta em uma

destruição mais rápida dos linfócitos T CD4 e um avanço na imunossupressão (GLICK *et al.*, 1994; PATEL; GLICK, 2003).

O estado imunológico do paciente, neste estudo caso-controle, foi determinado pelo uso do número total de contagem de linfócitos T CD4, no momento da consulta. Na investigação de Brehmer-Andersson *et al.* (1994), a contagem de linfócitos T CD4 no sangue periférico foi o melhor indicador para avaliar o estado imunológico do paciente portador do HIV. Assim, neste estudo, a LPB não estava associada a um aumento do nível de imunossupressão, visto que não houve associação estatisticamente significativa entre a contagem de linfócito T CD4 e a presença de LPB (TAB. 30), confirmando os achados de outros estudos (BARR *et al.*, 1992; GREENSPAN *et al.*, 2000; KOLOKOTRONIS *et al.*, 1994). Uma explicação para os achados deste estudo é o fato da HAART ser facilmente acessível no Brasil, especificadamente, no CTR-DIP, contribuindo, dessa forma, para uma melhora do estado imunológico desses pacientes, por favorecer que o nível de contagem de linfócitos T CD4 fique acima de 200 células/mm³, o qual foi encontrado em 79,3% dos 111 pacientes avaliados. Outros autores encontraram dados divergentes dos nossos, indicando que a probabilidade de a LPB aparecer aumentou à medida que a contagem de células T CD4 diminuiu (< 200 células/mm³), mas a maioria desses trabalhos apresentou um nível de contagem de linfócitos T CD4 abaixo de 200 células/mm³ em mais de 50% dos casos de LPB (BEGG *et al.*, 1997; BUREAU *et al.*, 2003; GLICK *et al.*, 1994; KERDPON *et al.*, 2004; MARGIOTTA *et al.*, 1999; PATTON, 2000; PATTON *et al.*, 1998; PATTON *et al.*, 2000; RAVINA *et al.*, 1996; SCHMIDT-WESTHAUSEN *et al.*, 2000; SHIBOSKI *et al.*, 1996). O estudo de Boulter *et al.* (1996) demonstrou, ainda, que mudanças na contagem de linfócitos T CD4 não estavam associadas ao aumento do risco de replicação do EBV no epitélio bucal.

Os resultados deste estudo em relação à carga viral e LPB foram confirmados com os de Barr *et al.* (1992) e Greenspan *et al.* (2000), que também encontraram associação estatisticamente significativa entre a presença dessa lesão e a carga viral. O valor da *odds ratio*, neste estudo, indicou que quem tinha carga viral igual ou acima de 3000 cópias/mL teve 5,856 vezes mais chances de ter LPB do que quem não tinha carga viral igual ou acima de 3000 cópias/mL (TAB. 31). Esses dados indicaram que a LPB pode ser uma marcadora clínica de carga viral alta. Glick *et al.* (1994) afirmaram que a progressão da infecção HIV foi acompanhada pela atividade da infecção pelo EBV. Dessa forma, pressupõe-se que o HIV favoreceu a ativação do EBV da forma latente para ciclos produtivos, o que explicaria também a alta prevalência da LPB em pacientes soropositivos para o HIV. Segundo Patton (2000) a LPB também tem sido associada à carga viral acima de 20.000 cópias/mL.

Este estudo não encontrou associação estatisticamente significativa entre a contagem de plaquetas e a presença de LPB (TAB. 32). O paciente foi considerado trombocitopênico, quando a contagem de plaquetas estava abaixo de 100.000/mm³. Nenhum dado, na literatura, mencionou essa associação entre contagem de

plaquetas abaixo de 100.000 e presença de LPB. Estes resultados podem ser justificados pelo fato de o número de indivíduos com LPB e contagem de plaquetas abaixo de 100.000/mm³ ser baixo. Patton (1999) afirmou que a trombocitopenia deve predispor a certas manifestações bucais e o caráter pato-fisiológico dessa alteração hematológica não é completamente claro e deve ser multifatorial. Esse autor encontrou trombocitopenia em 15,5% dos 516 pacientes portadores do HIV estudados, sendo que apenas dois indivíduos tiveram um valor crítico abaixo de 50.000/mm³ e um deles tinha LPB. Segundo o autor, a trombocitopenia teve uma maior chance de ocorrer em pacientes com altas taxas de replicação viral ou com deficiência imunológica.

As principais causas da trombocitopenia são o HIV, levando a um aumento do depósito de imunocomplexo na superfície das plaquetas, promovendo sua eliminação precoce pelo fígado e baço; distúrbio da hematopoiese, impedindo uma reposição plaquetária suficiente e aumento da taxa de reposição de plaquetas, devido à febre e infecção. Anomalias hematológicas severas no paciente HIV são raras e, nesse estudo, as mais encontradas foram nos pacientes com altas taxas de carga viral e com baixa contagem de linfócitos T CD4. Observou-se, ainda, moderada queda de hemácias, leucócitos, linfócitos e plaquetas, com a prevalência da trombocitopenia grave de 0,4% (PATTON, 1999).

Houve associação estatisticamente significativa entre a ausência do uso da HAART e a presença de LPB. O valor da *odds ratio* indicou que pacientes que não usaram HAART tiveram 8,475 vezes mais chances de ter LPB do que pacientes que a usaram (TAB. 33). Patton (2000) encontrou resultados semelhantes aos nossos e afirmou que a LPB estava associada ao não uso da terapia antirretroviral, ao comparar ausência do uso da terapia antirretroviral, combinação sem inibidor de protease e combinação com inibidor de protease. Kerdpon *et al.* (2004); Margiotta *et al.* (1999) e Tappuni e Fleming (2001) verificaram resultados também semelhantes aos deste estudo, não encontrando associação estatisticamente significativa entre LPB e HAART. Margiotta *et al.* (1999) encontraram, ainda, correlação positiva entre falha do tratamento antirretroviral e LPB. Bureau *et al.* (2003) afirmaram também, que a LPB pode sofrer resolução clínica em indivíduos que melhoram seu estado imunológico, como aqueles que usam HAART.

Nos resultados deste estudo caso-controle não houve associação estatisticamente significativa entre a presença de LPB e o gênero, como mostra a TAB. 34, indicando que, tanto o gênero masculino quanto o gênero feminino tiveram a mesma predisposição ao desenvolvimento da LPB. Resultados semelhantes foram encontrados por Margiotta *et al.* (1999) e Pinheiro *et al.* (2004), que avaliaram, respectivamente 104 e 161 pacientes portadores do HIV. Contrapondo os resultados deste trabalho, o estudo de Shiboski *et al.* (1996), ao avaliar 418 pacientes portadores do HIV, mostrou uma prevalência da LPB significativamente mais alta no gênero masculino do que no gênero feminino, 22% contra 9%, respectivamente, com uma *odds ratio* indicando que o gênero masculino teve 2,5 vezes mais chances de ter LPB do que o gênero feminino. Patton *et al.* (1998) avaliaram 238 pacientes portadores do HIV e encontraram resultados semelhantes aos desses autores, afirmando que o gênero masculino teve 4,45 vezes mais chances de apresentar LPB do que o gênero feminino. Os achados desses autores foram similares também aos de Nittayananta *et al.* (2001) e Kerdpon *et al.* (2004) que encontraram, no gênero masculino, uma propensão significativamente maior de desenvolver LPB do que no gênero feminino. Os resultados deste estudo caso-controle, divergentes desses autores, pode ser justificado pelo número da amostra ter sido baixo.

No estudo de ensaio clínico, a LPB acometeu nove pacientes do gênero feminino (28,1%), dos 32 avaliados, e 23 (71,9%) do gênero masculino (TAB. 34). A casuística deste estudo indicou que as lesões de LPB se distribuíram, em relação ao gênero, de forma semelhante aos relatados na literatura, sendo a maioria dos trabalhos demonstrando predominância dessa lesão no gênero masculino (CONLEY *et al.*, 1996; EVERSOLE *et al.*, 1986; FICARRA *et al.*, 1988; GREENSPAN *et al.*, 1984; GREENSPAN *et al.*, 1990; HERBST *et al.*, 1989; RESNICK *et al.*, 1988; SCHULTEN *et al.*, 1991). Giovani (2000) também observou resultado semelhante ao examinar 36 pacientes com LPB, sendo que 26 pacientes (72,2%) eram do gênero masculino. Já no estudo de Greenspan *et al.* (2000), das 577 pacientes portadoras do HIV do gênero feminino examinadas, 6,1% apresentaram LPB. Para explicar essa prevalência da LPB no gênero masculino, Shiboski *et al.* (1996) afirmaram que pacientes com infecção pelo HIV, do gênero feminino, tenderam a usar menos os serviços de saúde do que o gênero masculino, e estavam menos propensas a usar terapia antirretrovirais. Segundo esses autores, é possível também, que o gênero masculino seja infectado pelo HIV por um período mais longo do que o gênero feminino, apesar de que esse estudo não tenha avaliado o tempo de soroconversão dos pacientes. Os autores afirmaram, ainda, que o fato de o EBV estar associado à presença de LPB, são necessárias outras investigações para explorar se a relação entre gênero e LPB resulta da diferença no modo de expressão do vírus no epitélio bucal.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre a presença de LPB e redução do fluxo salivar (TAB. 35). Barr *et al.* (1992) também não verificaram diferenças significativas nas taxas de fluxo salivar entre aqueles com LPB e aqueles que não apresentaram essas lesões. Giovani (2000) realizou a coleta de fluxo salivar utilizando um método de coleta semelhante ao que foi usado neste estudo, consagrado por Tárzia (1993), que mensurou a saliva estimulada e coletada durante cinco minutos. O valor final do fluxo salivar foi obtido dividindo-se o volume total por cinco minutos. Os testes estatísticos descritos por Giovani (2000) demonstraram que não houve diferença estatisticamente significativa entre o aumento de fluxo salivar, após o tratamento tópico da LPB, e os grupos tratados com solução alcoólica de podofilina a 0,25% e com ácido retinóico a 0,05%. Isso também observado nesse estudo caso-controle pode ser um achado casual, pois a redução do fluxo salivar pode estar associada a vários fatores.

Não houve associação estatisticamente significativa entre a sensação de boca seca e a presença de LPB (TAB. 36). Nenhum estudo na literatura fez correlação entre essas alterações. Isso pode ser justificado pelo número de indivíduos com LPB e xerostomia ser baixo. O estudo de Laskaris *et al.* (1992) encontrou a prevalência de xerostomia de 26% em 160 pacientes portadores de HIV, e Giovani (2000) encontrou um índice de 55,6% de pacientes com algum grau de xerostomia, dos 36 examinados portadores de LPB. Considerando somente este estudo de ensaio clínico, 11 pacientes (34,4%) apresentaram a queixa de sensação de boca seca (TAB. 36).

Foi possível verificar associação estatisticamente significativa entre a presença de candidose bucal e a presença de LPB. O valor da *odds ratio* indicou que, quem tinha candidose bucal teve 11,169 vezes mais chances de ter LPB do que quem não tinha candidose bucal (TAB. 37). Outros estudos longitudinais dos EUA e Europa demonstraram essa associação (BEGG *et al.*, 1997; HUSAK *et al.*, 1996, RAVINA *et al.*, 1996). Esses achados foram consistentes, também, com o estudo de Bureau *et al.* (2003), que encontrou uma forte associação da candidose bucal com a LPB. Ramirez-Amador *et al.* (1996) encontraram em 15 pacientes (13,5%), dos 111 examinados, LPB e candidose bucal. Este estudo caso-controle encontrou em 22 pacientes (19,8%), dos 111 avaliados, essas duas lesões.

O fluconazol é um agente antifúngico triazol disponível em cápsulas de 50 mg, 150 mg e 200 mg. É bem absorvido e sua absorção não é alterada com mudanças na acidez gástrica, embora possa haver resistência a esse fármaco. Há possibilidades de interações medicamentosas e o uso do fluconazol deve ser evitado, em pacientes em uso de ciclosporina e rifamicina. Algumas espécies de *Candida ssp* são menos sensíveis ao fluconazol do que a *Candida albicans*, e a cultura pode ser útil quando a resposta terapêutica for insuficiente (GREENSPAN; SHIRLAW, 1997).

Houve associação estatisticamente significativa entre o uso prévio de fluconazol e a presença de LPB. O valor da *odds ratio* indicou que pacientes que fizeram uso prévio de fluconazol tiveram 24,667 vezes mais chances de ter essa lesão do que pacientes que não o fizeram (TAB. 38). Os estudos de Boulter *et al.* (1996) e Schmidt-Westhausen *et al.* (2000) contradisseram os achados encontrados neste estudo, embora os parâmetros avaliados por eles tenham sido diferentes. Boulter *et al.* (1996) afirmaram que o uso de fluconazol estava associado a uma diminuição do risco de replicação do EBV no epitélio bucal. Schmidt-Westhausen *et al.* (2000) não observaram correlação entre a presença de lesões bucais associadas à infecção pelo HIV e o uso de fluconazol. Uma explicação para os resultados encontrados neste estudo caso-controle seria uma relação casual, pois pacientes com LPB estão mais propensos a receber esse fármaco. Pode-se pensar também que quem fez uso prévio de fluconazol, já teve alguma infecção fúngica, indicando, dessa forma, que esse indivíduo tenha o sistema imunológico mais debilitado, justificando a possibilidade de aparecimento de outra infecção oportunista, como a LPB.

Houve associação estatisticamente significativa entre o uso prévio de aciclovir sistêmico e a presença de LPB. O valor da *odds ratio* indicou que pacientes que usaram aciclovir sistêmico tiveram 4,327 vezes mais chances de ter LPB do que pacientes que não o usaram (TAB. 39). Ao contrário desses achados, mas também avaliando a partir de um parâmetro diferente, Boulter *et al.* (1996) afirmaram que o uso de terapia com aciclovir não estava associado ao aumento do risco de replicação do EBV no epitélio bucal. A justificativa

para os dados encontrados nos resultados deste estudo caso-controle foi a mesma aplicada ao fluconazol.

Não houve associação estatisticamente significativa entre o uso de AZT e a presença de LPB (TAB. 40). Estes resultados vão de acordo com Katz *et al.* (1991), que relataram que o AZT não estava associado à redução da ocorrência de LPB. Também, o estudo de Boulter *et al.* (1996) afirmou que o uso do AZT não estava associado ao aumento do risco de replicação do EBV no epitélio bucal. Contrapondo-se aos resultados deste estudo, Greenspan *et al.* (2000) encontraram associação estatisticamente significativa entre a presença de LPB e o uso da monoterapia pelo AZT. Entretanto, neste estudo caso-controle, o uso do AZT foi avaliado em associação a outros antirretrovirais, sendo que, dos 100 (90,1%) pacientes que utilizaram HAART, 73 deles (65,8%) relataram fazer uso de AZT.

Não houve associação estatisticamente significativa entre o uso de drogas injetáveis e a presença de LPB (TAB. 41). Estes achados podem ser explicados pela baixa frequência de pacientes usuários de drogas injetáveis portadores dessa lesão. Shiboski *et al.* (1996) encontraram resultados semelhantes aos deste estudo. Patton (2000) destacou que 55,6% dos indivíduos com LPB eram usuários de drogas injetáveis. Considerando somente o estudo de ensaio clínico, apenas dois (5,5%) pacientes eram usuários de drogas injetáveis, dos 32 portadores de LPB. O estudo de Nittayananta *et al.* (2001) avaliou 278 pacientes portadores de HIV e encontrou 82 (29,5%) indivíduos usuários de drogas injetáveis. Neste estudo, apenas nove (8,1%), dos 111 avaliados, eram usuários de drogas injetáveis.

O tabagismo entre indivíduos infectados pelo HIV e sua correlação com LPB tem sido pouco investigado. Os resultados deste estudo não demonstraram associação estatisticamente significativa entre essa variável e a presença de LPB (TAB. 42). Resultados semelhantes foram encontrados por Greenspan *et al.* (2000) e Nittayananta *et al.* (2001). Ao contrário, Conley *et al.* (1996) constataram que o hábito de fumar estava significativamente associado a LPB, sendo esse o primeiro estudo a associar fumo de tabaco entre homens infectados pelo HIV com LPB. Também, de acordo com Bureau *et al.* (2003), Kerdpon *et al.* (2004), Patton *et al.* (1998) e Ramirez-Amador *et al.* (1998), fumantes apresentaram um risco aumentado de ter LPB, permanecendo substancial o aumento da probabilidade dos efeitos do tabaco no desenvolvimento da LPB. Assim, de acordo com os achados encontrados, neste estudo caso-controle, não se pode afirmar que a LPB seja estimulada pelo depósito direto do fumo de tabaco e de outras toxinas relacionadas ao tabaco na língua.

Não houve associação estatisticamente significativa entre etilismo e a presença de LPB (TAB. 43). Este trabalho apresentou similaridade com os resultados da análise de Nittayananta *et al.* (2001), que avaliaram 278 pacientes portadores do HIV e encontraram que

o consumo de álcool não estava associado à presença de LPB. Além disso, o estudo de Boulter *et al.* (1996), que afirmou que o uso de álcool estava associado a uma diminuição do risco de replicação do EBV no epitélio bucal, suporta os achados deste estudo caso-controle.

Diante disso, este estudo indicou que existem alguns fatores realmente ligados a LPB, como carga viral igual ou acima de 3000 cópias/mL, presença de candidose bucal, uso prévio de fluconazol e uso prévio de aciclovir sistêmico, embora essas sejam características que podem também fazer parte do perfil desse paciente portador dessa lesão. Além disso, é importante ressaltar que o uso da HAART protege o paciente de apresentar a LPB.

6 CONCLUSÃO

1. Ambas as modalidades de tratamento tópico da LPB apresentam uma média do número de aplicações semelhantes para a resolução clínica dessa lesão e têm uma mesma resposta clínica três meses após o término do tratamento.
2. Somente o tratamento com a solução alcoólica de podofilina a 25% associada ao aciclovir a 5% favoreceu a resolução clínica em 100% dos casos de pacientes com LPB e promoveu uma diminuição mais rápida do tamanho da LPB no decorrer das aplicações;
3. Clinicamente, ambas as modalidades de tratamento promovem melhora da ardência da língua e retorno do paladar para condições normais, sugerindo que essas alterações possam estar relacionadas à presença de LPB ou *Candida ssp* na LPB ou candidose na cavidade bucal;
4. Os tratamentos tópicos utilizados não influenciam na sensação de boca seca;
5. A prevalência de *Candida ssp* nas lesões de LPB é de 78,1% e candidose bucal de 68,8% em nossa amostra;
6. Houve associação entre LPB e carga viral, ausência do uso da HAART, candidose bucal, uso prévio de fluconazol e uso prévio de aciclovir sistêmico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 AHN, H. C.; YANG, J. H.; LEE, H. B.; RHEE, Y. K.; LEE, Y. C. Effect of combined therapy of oral anti-tubercular agents on theophylline pharmacokinetics. **Int. J. Tuberc. Lung Dis.**, Paris, v. 4, n.8, p. 784-787, Aug. 2000.
- 2 ALBRECHT, H.; STELLBRINK, H. J.; BREWSTER, D.; GRETEN, H. Resolution of oral hairy leukoplakia during treatment with foscarnet. **AIDS**, Philadelphia, v. 8, n. 7, p. 1014-1016, 1994.
- 3 ARENDORF, T. M.; BREDEKAMP, B.; CLOETE C. A. C.; SAUER, G. Oral manifestations of HIV infection in 600 South African patients. **J. Oral Pathol. Med.**, Copenhagen, v. 27, n. 3, p. 176-179, Apr. 1998.
- 4 BARR, C. E.; LOPEZ, M. R.; RUA-DOBLES, A.; MILLER, L. K.; MATHURWAGH, U.; TURGEON, L. R. HIV-associated oral lesions: immunologic, virologic and salivary parameters. **J. Oral Pathol. Med.**, Copenhagen, v. 21, n. 7, p. 295-298, Aug. 1992.
- 5 BARRY, M.; MULCAHY, F.; MERRY, C.; GIBBONS, S.; BACK, D. Pharmacokinetics and potential interactions amongst antiretroviral agents used to treat patients with HIV infection. **Clin. Pharmacokinet**, v. 36, n. 4, p. 289-304, Apr. 1999.
- 6 BEGG, M. D.; LAMSTER, I. B.; PANAGEAS, K. S.; MITCHELL-LEWIS, D.; PHELAN, J. A.; GRBIC, J. T. A prospective study of oral lesions and their predictive value for progression of HIV disease. **Oral Dis.**, Houndmills, v. 3, n. 3, p. 176-183, Sept. 1997.
- 7 BERTAZZOLI, R.; JAEGER, M. M. M.; ARAÚJO, N. S. Método auxiliar no diagnóstico de leucoplasia pilosa em pacientes HIV positivos. **Revista APCD**, Aracatuba, v. 51, n. 4, p. 339-342, jul./ago. 1997.
- 8 BIRNBAUM, W.; HODGSON, T. A.; REICHART, P. A.; SHERSON, W.; NITTAYANANTA, S. W.; AXELL, T. E. Prognostic significance of HIV-associated oral lesions and their relation to therapy. **Oral Dis.**, Houndmills, v. 8, p. 110-114, 2002. Supplement 2.

- 9 BLAND, M. **An introduction to medical statistics**. Oxford: Oxford University Press, 1989. 365p.
- 10 BOULTER, A. W.; SOLTANPOOR, N.; SWAN, A. V.; BIRNBAUM, W.; JOHNSON, N. W.; TEO, C. G. Risk factors associated with Epstein-Barr virus replication in oral epithelial cells of HIV-infected individuals. **AIDS**, Philadelphia, v. 10, n. 9, p. 935-940, 1996.
- 11 BRASIL. Ministério da Saúde. “AIDS: etiologia, diagnóstico e tratamento”, Unidade de Assistência. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/assistencia/etiologiadiagnostico.htm>, 2005a.
- 12 BRASIL. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de Doença Sexualmente Transmissível e Aids. Nova definição de caso de aids em adultos e crianças no Brasil, 2004. **Boletim epidemiológico aids**. Ano I, nº 1. Brasília, p. 25-38, 2005b.
- 13 BREHMER-ANDERSSON, E.; LUCHT, E.; LINDSKOG, S.; EKMAN, M.; BIBERFELD, P. Oral hairy leukoplakia: pathogenetic aspects and significance of the lesion. **Acta Dermatol. Venereol.**, v. 74, n.2, p. 81-89, 1994.
- 14 BROCKMEYER, N. H.; KREUZFELDER, E.; MERTINS, L.; DAECKE, C.; GOOS, M. Zidovudine therapy of asymptomatic HIV1-infected patients and combined zidovudine-acyclovir therapy of HIV1-infected patients with oral hairy leukoplakia (Letter). **J. Invest. Dermatol.**, Baltimore, v. 92, n.4, p. 647, 1989.
- 15 BUREAU, A.; SHIBOSKI, S.; HUGHES, J. P. Applications of continuous time hidden Markov models to the study of misclassified disease outcomes. **Stat. Med.**, Chichester, v. 22, n. 3, p. 441-462, 2003.
- 16 CAVALIERI, S. J.; BIEHLE, J. R.; SANDERS, W. E. Synergistic activities of clarithromycin and antituberculous drugs against multidrugs-resistant Mycobacterium tuberculosis. **Antimicrob. Agents Chemother.**, Washington, v. 39, n. 7, p. 1542-1545, July 1995.
- 17 CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENICION. Current trends classification system human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy – associated virus infection. **M M W R**, Atlanta, v. 35, n. 20, p. 334-339, May 1986.
- 18 CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENICION. Pneumocystis pneumonia-Los Angeles. **M M W R**, Atlanta, v. 45, n. 34, p. 729-733, Aug. 1996.
- 19 CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENICION. Kaposi’s Sarcoma and

pneumocystis pneumonia among homosexual men New York City and California. **M M W R**, Atlanta, v. 30, n. 25, p. 305-308, July 1981.

- 20 CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENCIÓN. Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. **M M R V**, Atlanta, v. 41, n. RR-17, p. 1-19, Dec. 1992.
- 21 CONLEY, L. J.; BUSH, T. J.; BUCHBINDER, S. P.; PENLEY, K. A.; JUDSON, F. N.; HOLMBERG, S. D. The association between cigarette smoking and selected HIV-related medical conditions. **AIDS**, Philadelphia, v. 10, p. 1121-1126, 1996.
- 22 CUBIE, H. A.; FELIX, D. H.; SOUTHAM, J. C.; WRAY, D. Application of molecular techniques in the rapid diagnosis of EBV-associated oral hairy leukoplakia. **J. Oral Pathol. Med.**, Copenhagen, v.20, n. 6, p. 271-274, July 1991.
- 23 DEPAOLA, L. G. Human immunodeficiency virus disease: natural history and management. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.**, St. Louis, v. 90, n. 3, p. 266-270, Sept. 2000.
- 24 DIAS, E. P.; SPYRIDES, K. S.; SILVA JUNIOR, A.; ROCHA, M. L.; FONSECA, E. C. Leucoplasia pilosa oral: aspectos histopatológicos da fase subclínica. **Pesqui. Odontol. Bras.**, São Paulo, v. 15, n. 2, p. 104-111, abr./jun. 2001.
- 25 DYLEWSKI, J.; PRCHAL, J. Oral hairy leukoplakia: a clue to HIV-I exposure. **CMAI**, v. 136, p. 729-730, Apr. 1987.
- 26 EC-CLEARINGHOUSE ON ORAL PROBLEMS RELATED TO HIV INFECTION AND WHO COLLABORATING CENTRE ON ORAL MANIFESTATIONS OF IMMUNODEFICIENCY VIRUS. Classification and diagnostic criteria for oral lesions in HIV infection. **J. Oral Pathol. Med.**, Copenhagen, v. 22, p. 289-291, 1993.
- 27 EDWARDS, A.; ATMA-RAM, A.; THIN, R. N. Podophyllotoxin 0,5% v podophyllin 20% to treat penile warts. **Genitourin. Med.**, London, v. 64, p. 263-265, 1988.
- 28 EISENBERG, E.; KRUTCHKOFF, D.; YAMASE, H. Incidental oral hairy leukoplakia in immunocompetent persons: a report of two cases. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.**, St. Louis, v. 74, n. 3, p. 332-333, Sept. 1992.
- 29 EPSTEIN, J. B.; FATAHZADEH, M.; MATISIC, J.; ANDERSON, G. Exfoliative cytology and electron microscopy in the diagnosis of hairy leukoplakia. **Oral Surg.**

- Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.**, St. Louis, v. 79, p. 564-569, 1995.
- 30 EVERSOLE, L. R.; JACOBSEN, P.; STONE, C. E.; FRECKLETON, V. Oral condyloma planus (hairy leukoplakia) among homosexual men: a clinicopathologic study of thirty-six cases. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, St. Louis, v. 61, n. 3, p. 249-255, 1986.
- 31 FELIX, D. H.; WATRET, K.; WRAY, D.; SOUTHAM, J. C. Hairy leukoplakia in an HIV-negative, nonimmunosuppressed patient. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, St. Louis, v. 74, p. 563-566, 1992.
- 32 FICARRA, G.; BARONE, R.; GAGLIOTI, D.; MILO, D.; RICCARDI, R.; ROMAGNOLI, P.; ZORN, M. Oral hairy leukoplakia among HIV-positive intravenous drug abusers: a clinicopathologic and ultrastructural study. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, St. Louis, v. 65, n. 4, p. 421-426, 1988.
- 33 FICARRA, G.; GAGLIOTI, D.; RICCARDI, R.; DI PIETRO, M.; NARDI, P. Hairy leukoplakia orale in pazienti com infezione da HIV. **Minerva Stomatol.**, Torino, v. 39, n. 6, p. 453-459, 1990.
- 34 FICARRA, G.; ROMAGNOLI, P.; PILUSO, S.; MILO, D.; ADLER-STORTHZ, K. Hairy leukoplakia with involvement of the buccal mucosa. **J. Am. Acad. Dermatol.**, v. 27, p. 855-858, 1992.
- 35 FRAGA-FERNANDES, J.; VICANDI-PLAZA, B. Diagnosis of hairy leukoplakia by exfoliative cytologic methods. **Am. J. Clin. Pathol.**, Baltimore, v. 97, n. 2, p. 262-266, 1992.
- 36 FRIEDMAN-KIEN, A. E. Viral origin of hairy leukoplakia. **Lancet**, London, v. 2, p. 694-695, Sep. 1986.
- 37 GALLO, R. C.; SALAHUDDIN, S. Z.; POPOVIC, M.; SHEARER, G. M.; KAPLAN, M.; HAYNES, B. F.; PALKER, T. J.; REDFIELD, R.; OLESKE, J.; SAFAI, B.; WHITE, G.; FOSTER, P.; MARKHAM, P. D. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. **Science**, Washington, v. 224, p. 500-503, May 1984.
- 38 GIOVANI, E. M. *Estudo comparativo entre o uso de ácido retinóico a 0,05% e o da solução alcoólica de podofilina a 0,25% no tratamento da leucoplasia pilosa oral em pacientes HIV positivos.* 2000. 130f. **Dissertação** (Mestrado em Patologia Bucal) -

Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2000.

- 39 GLICK, M.; PLISKIN, M. E. Regression of oral hairy leukoplakia after oral administration of acyclovir. **Gen. Dent.**, Chicago, v.38, n. 5, p. 374-375, Sept./Oct. 1990.
- 40 GLICK, M.; MUZYKA, B. C.; LURIE, D.; SALKIN, L. M. Oral manifestations associated with HIV-related disease as markers for immune suppression and AIDS. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, St. Louis, v. 77, n. 4, p.344-349, Apr. 1994.
- 41 GOWDEY, G.; LEE, R. K.; CARPENTER, W. M. Treatment of HIV-related hairy leukoplakia with podophyllum resin 25% solution. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.**, St. Louis, v. 79, n. 1, p. 64-67, Jan. 1995.
- 42 GREENSPAN, D.; DE SOUZA, Y. G.; CONANT, M. A.; HOLLANDER, H.; CHAPMAN, S. K.; LENNETTE, E. T.; PETERSEN, V.; GREENSPAN, J. S. Efficacy of desciclovir in the treatment of Epstein-Barr virus infection in oral hairy leukoplakia. **J. Acquir. Immune Defic. Synchron.**, v. 3, n. 6, p. 571-578, 1990.
- 43 GREENSPAN, D.; GREENSPAN, J. S. Significance of oral hairy leukoplakia. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, St. Louis, v.73, n. 2, p. 151-154, Feb. 1992.
- 44 GREENSPAN, D.; GREENSPAN, J. S.; CONANT, M. A.; PETERSEN, V.; SILVERMAN JUNIOR, S.; DE SOUZA, Y. Oral hairy leukoplakia in male homosexuals: evidence of association with both papilloma virus and a herpes-group virus. **Lancet**, London, v. 2, p. 831-834, Oct. 1984.
- 45 GREENSPAN, D.; GREENSPAN, J. S.; HEARST, N. G.; PAN, L.; CONANT, M. A.; ABRAMS, D. I.; HOLLANDER, H.; LEVY, J. A. Relation of oral hairy leukoplakia to infection with the human immunodeficiency virus and the risk of developing AIDS. **J. Infect. Dis.**, Chicago, v. 155, n. 3, p. 475-481, Mar. 1987.
- 46 GREENSPAN, D.; KOMAROFF, E.; REDFORD, M.; PHELAN, J. A.; NAVAZESH, M.; ALVES, M. E. A. F.; KAMRATH, H.; MULLIGAN, R.; BARR, C. E.; GREENSPAN, J. S. Oral mucosal lesions and HIV viral load in the women's interagency HIV study (WIHS). **J. Acquir. Immune Defic. Synchron.**, v. 25, n. 1, p. 44-50, Sept. 2000.
- 47 GREENSPAN, D.; SHIRLAW, P. J. Management of the oral mucosal lesions seen in association with HIV infection. **Oral Dis.**, Houndmills, v. 3, p. 229-234, May 1997. Supplement 1.

- 48 GREENSPAN, J. S.; BARR, C. E.; SCIUBBA, J. J.; WINKLER, J. R. Oral manifestations of HIV infection: definitions, diagnostic criteria, and principles of therapy. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, St. Louis, v. 73, n. 2, p. 142-144, Feb. 1992.
- 49 GREENSPAN, J. S.; DE SOUZA, Y. G.; REGEZI, J. A.; DANIELS, T. E.; GREENSPAN, D.; MacPHAIL, L. A.; HILTON, J. F. Comparison of cytopathic changes in oral hairy leukoplakia with in situ hybridization for EBV DNA. **Oral Dis.**, Houndmills, v. 4, n. 2, p. 95-99, 1998.
- 50 GREENSPAN, J. S.; GREENSPAN, D. Oral hairy leukoplakia: diagnosis and management. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, St. Louis, v. 67, n. 4, p. 396-403, Apr. 1989.
- 51 GREENSPAN, J. S.; GREENSPAN, D.; LENNETTE, E. T.; ABRAMS, D. J.; CONANT, M. A.; PETERSEN, V.; FREESE, U. K. Replication of Epstein-Barr virus within the epithelial cells of oral hairy leukoplakia, an AIDS associated lesions. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 313, n. 25, p. 1564-1571, Dec. 1985.
- 52 HERBST, J. S.; MORGAN, J.; RAAB-TRAUB, N.; RESNICK, L. Comparison of the efficacy of surgery and acyclovir therapy in oral hairy leukoplakia. **J. Am. Acad. Dermatol.**, St. Louis, v. 21, n. 4, p. 753-756, Oct. 1989.
- 53 HUMPHREY, S. P.; WILLIAMSON, R. T. A review of saliva: normal composition, flow, and function. **J. Prosthet. Dent.**, St. Louis, v. 85, n. 2, p. 162-169, 2001.
- 54 HUSAK, R.; GARBE, C.; ORFANOS, C. E. Oral hairy leukoplakia in 71 HIV-seropositive patients: clinical symptoms, relation to immunologic status, and prognostic significance. **J. Am. Acad. Dermatol.**, v. 35, n. 6, p. 928-934, Dec. 1996.
- 55 ITIN, P. H. Oral hairy leukoplakia: 10 years on. **Dermatology**, Basel, v. 187, p. 159-163, 1993.
- 56 ITIN, P. H.; LAUTENSCHLAGER, S.; FLUCKIGER, R.; RUFLI, T. Oral manifestation in HIV-infected patients: diagnosis and management. **J. Am. Acad. Dermatol.**, v. 29, n. 5, p. 749-760, Nov. 1993.
- 57 ITIN, P. H.; RUFLI, T. Oral hairy leukoplakia. **Intern. J. Dermatol.**, v. 31, n. 5, p. 301-306, May 1992.

- 58 JAEGER, M. M. M.; JAEGER, R. G.; ARAÚJO, N. S. Leucoplasia pilosa: estudo clínico, histopatológico, imuno-histoquímico e ultra-estrutural. **An. Bras. Dermatol.**, Rio de Janeiro, v. 65, n. 6, p. 298-302, nov./dez. 1990.
- 59 KABANI, S.; GREENSPAN, D.; DE SOUZA, Y.; GREENSPAN, J. S.; CATALDO, E. Oral hairy leukoplakia with extensive oral mucosal involvement: report of two cases. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, St. Louis, v. 67, n. 4, p. 411-415, Apr. 1989.
- 60 KANITAKIS, J.; EUVRARD, S.; LEFRANCOIS, N. Oral hairy leukoplakia in a HIV-negative renal graft recipient. **Br. J. Dermatol.**, London, v.124, n. 5, p. 483-486, 1991.
- 61 KARYADI, E.; WEST, C. E.; SCHULTINK, W.; NELWAN, R. H. H.; GROSS, R.; AMIN, Z.; DOLMANS, W. M. V.; SCHLEBUSCH, H.; VAN DER MEER, J. W. M. A double-blind, placebo-controlled study of vitamin A and zinc supplementation in persons with tuberculosis in Indonesia: effects on clinical response and nutritional status. **Am. J. Clin. Nutr.**, Bethesda, v. 75, n. 4, p. 720-727, Apr. 2002.
- 62 KATZ, M. H.; GREENSPAN, D.; HEINIC, G. S.; CHAN, A. K.; HOLLANDER, H.; CHERNOFF, D.; GREENSPAN, J. S. Resolution of hairy leukoplakia: an observational trial of zidovudine versus no treatment (Letter). **J. Infect. Dis.**, v. 164, n. 6, p. 1240-1241, Dec. 1991.
- 63 KATZ, M. H.; MASTRUCCI, M. T.; LEGGOTT, P. J.; WETENHOUSE, J.; GREENSPAN, J. S.; SCOTT, G. B. Prognostic significance of oral lesions in children with perinatally acquired human immunodeficiency virus infection. **Am. J. Dis. Child.**, Chicago, v. 147, p. 45-48, Jan. 1993.
- 64 KERDPON, D.; PONGSIRIWET, S.; PANGSOMBOON, K.; IAMAROON, A.; KAMPOO, K.; SRETRIRUTCHAI, S.; GEATER, A.; ROBISON, V. Oral manifestations of HIV infection in relation to clinical and CD4 immunological status in northern and southern Thai patients. **Oral Dis.**, Houndmills, v.10, p.138-144, 2004.
- 65 KESSLER, H. A.; BENSON, C. A.; URBANSKI, P. Regression of oral hairy leukoplakia during zidovudine therapy. **Arch. Intern. Med.**, Chicago, v. 148, p. 2496-2497, Nov. 1988.
- 66 KING, G. N.; HEALY, C. M.; GLOVER, M. T.; KWAN, J. T. C.; WILLIAMS, D. M.; LEIGH, I. M.; THORNHILL, M. H. Prevalence and risk factors associated with leukoplakia, hairy leukoplakia, erythematous candidiasis, and gingival hyperplasia in renal transplant recipients. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, St.

Louis, v. 78, n. 6, p. 718-726, Dec. 1994.

- 67 KIRKWOOD, B. **Essentials of Medical Statistics**. Oxford: Blackwell Science, 1996. p. 38-10, 191-200.
- 68 KOLOKOTRONIS, A.; KIOSES, V.; ANTONIADES, D.; MANDRAVELI, K.; DOUTSOS, I.; PAPANAYOTOU, P. Immunologic status in patients infected with HIV with oral candidiasis and hairy leukoplakia. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, St. Louis, v. 78, n. 1, p. 41-46, July 1994.
- 69 KRATOCHVIL, F. J.; RIORDAN, P.; AUCLAIR, P. L.; HUBER, M. A.; KRAGEL, P. J. Diagnosis of oral hairy leukoplakia by ultrastructural examination of exfoliative cytologic specimens. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, St. Louis, v. 70, n. 5, p. 613-618, Nov. 1990.
- 70 KURUVILLA, J. R.; KAMATH, M. P. Antimicrobial activity of 2.5% sodium hypochlorite and 0.2% chlorhexidine gluconate separately and combined, as endodontic irrigants. **J. Endod.**, Oxford, v. 24, n. 7, p. 472-476, July 1998.
- 71 LASKARIS, G.; HADJIVASSILIOU, M.; STRATIGOS, J. Oral signs and symptoms in 160 Greek HIV-infected patients. **J. Oral Pathol. Med.**, Copenhagen, v. 21, p. 120-123, 1992.
- 72 LASKARIS, G.; LASKARIS, M.; THEODORIDOU, M. Oral hairy leukoplakia in a child with AIDS. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.**, St. Louis, v. 79, n. 5, p. 570-571, 1995.
- 73 LOZADA-NUR, F. Podophyllin resin 25% for treatment of oral hairy leukoplakia: an old treatment for a new lesion. **J. Acquir. Immune Defic. Synchron.**, v. 4, n. 5, p. 543-546, 1991.
- 74 LOZADA-NUR, F.; COSTA, C. Retrospective findings of the clinical benefits of podophyllum resin 25% sol on hairy leukoplakia: clinical results in nine patients. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, St. Louis, v. 73, n. 5, p. 555-558, May 1992.
- 75 LWANGA, S. K.; LEMESHOW, S. **Sample size determination in health studies: a practical manual**. Geneva: World Health Organization, 1991. 80 p.

- 76 MABRUK, M. J. E. M. F.; ANTONIO, M.; FLINT, S. R.; COLEMAN, D. C.; TONER, M.; KAY, E.; LEADER, M.; ATKINS, G. J. A simple and rapid technique for the detection of Epstein-Barr virus DNA in HIV-associated oral hairy leukoplakia biopsies. **J. Oral Pathol. Med.**, Copenhagen, v.29, p. 118-122, 2000.
- 77 MABRUK, M. J. E. M. F.; FLINT, S. R.; TONER, M.; BALLUZ, I.; COLEMAN, D.; SULLIVAN, D.; ATKINS, G. J. In situ hybridization and the polymerase chain reaction (PCR) in the analysis of biopsies and exfoliative cytology specimens for definitive diagnosis of oral hairy leukoplakia (OHL). **J. Oral Pathol. Med.**, Copenhagen, v. 23, p. 302-308, 1994.
- 78 MABRUK, M. J. E. M. F.; FLINT, S. R.; TONER, M.; LEONARD, N.; SHEILS, O.; COLEMAN, D. C.; ATKINS, G. J. Detection of Epstein-Barr virus DNA in tongue tissues from AIDS autopsies without clinical evidence of oral hairy leukoplakia. **J. Oral Pathol. Med.**, Copenhagen, v. 24, n. 3, p. 109-112, Mar. 1995.
- 79 MAGALHÃES, M. G.; BUENO, D. F.; SERRA, E.; GONÇALVES, R. Oral manifestations of HIV positive children. **J. Clin Pediatr. Dent.**, Birmingham, AL, v. 25, n. 2, p. 103-106, 2001.
- 80 MAI, L. M.; LIN, C. Y.; CHEN, C. Y.; TSAI, Y. C. Synergistic effect of bismuth subgallate and bomeol, the major components of sulbogin, on the healing of skin wound. **Biomaterials**, Guilford, v. 24, n. 18, p. 3005-3012, Aug. 2003.
- 81 MARGIOTTA, V.; CAMPISI, G.; MANCUSO, S.; ACCURSO, V.; ABBADESSA, V. HIV infection: oral lesions, CD4+ cell count and viral load in an Italian study population. **J. Oral Pathol. Med.**, Copenhagen, v. 28, n. 4, p. 173-177, 1999.
- 82 McCULLOUGH, M. J.; FIRTH, N. A.; READE, P. C. Human immunodeficiency virus infection: a review of the mode of infection, pathogenesis, disease course, and the general and clinical manifestations. **Aust. Dent. J.**, Sydney, v. 42, n. 1, p. 30-37, Feb. 1997.
- 83 MIGLIORATI, C. A.; JONES, A. C.; BAUGHMAN, P. A. Use of exfoliative cytology in the diagnosis of oral hairy leukoplakia. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, St. Louis, v.76, n. 6, p. 704-710, Dec. 1993.
- 84 MOR, N.; ESFANDIARI, A. Synergistic activities of clarithromycin and pyrazinamide against Mycobacterium tuberculosis in human macrophages. **Antimicrob. Agents Chemother.**, Washington, v. 41, n. 9, p. 2035-2036, Sept. 1997.

- 85 NEWMAN, C.; POLK, B. F. Resolution of oral hairy leukoplakia during therapy with 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxymethyl) guanine (DHPG). **Ann. Intern. Med.**, Philadelphia, v. 107, n. 3, p. 348-350, Sept. 1987.
- 86 NITTAYANANTA, W.; CHANOWANNA, N.; SRIPATANAKUL, S.; WINN, T. Risk factors associated with oral lesions in HIV-infected heterosexual people and intravenous drug users in Thailand. **J. Oral Pathol. Med.**, Copenhagen, v. 30, p. 224-230, 2001.
- 87 NORMAN, G. R.; STREINER, D. L. **Biostatistics: the bare essentials**. St. Louis: Mosby, 1994. 260 p.
- 88 PATEL, A. S. H.; GLICK, M. Oral manifestations associated with HIV infection: evaluation, assessment, and significance. **Gen. Dent.**, Chicago, v. 51, n. 2, p. 153-156, Mar./Apr. 2003.
- 89 PATTON, L. L. Hematologic abnormalities among HIV-infected patients: associations of significance for dentistry. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.**, St. Louis, v. 88, n. 5, p. 561-567, 1999.
- 90 PATTON, L. L.; McKAIG, R. G.; ERON, J. J. Jr.; LAWRENCE, H. P.; STRAUSS, R. P. Oral hairy leukoplakia and oral candidiasis as predictors of HIV viral load. **AIDS**, Philadelphia, v. 13, n. 15, p. 2174-2176, Oct. 1999.
- 91 PATTON, L. L.; McKAIG, R. G.; STRAUSS, R. P.; ERON, J. J. Jr. Oral manifestations of HIV in a southeast USA population. **Oral Dis.**, Houndmills, v. 4, p. 164-169, 1998.
- 92 PATTON, L. L.; McKAIG, R.; STRAUSS, R.; ROGERS, D.; ERON, J. J. Jr. Changing prevalence of oral manifestation of human immunodeficiency virus in the era of protease inhibitor therapy. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.**, St. Louis, v. 89, n. 3, p. 299-304, Mar. 2000.
- 93 PATTON, L. L. Sensitivity, specificity, and positive predictive value of oral opportunistic infections in adults with HIV/AIDS as markers of immune suppression and viral burden. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.**, St. Louis, v. 90, n. 2, p. 182-188, Aug. 2000.
- 94 PHELAN, J. A.; KLEIN, R. S. Resolution of oral hairy leukoplakia during treatment with azidothymidine. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, St. Louis, v. 65, n. 6, p. 717-720, June 1988.

- 95 PINHEIRO, A.; MARCENES, W.; ZAKRZEWSKA, J. M.; ROBINSON, P. G. Dental and oral lesions in HIV infected patients: a study in Brazil. **International Dental Journal**, London, v. 54, p. 131-137, 2004.
- 96 PODZAMCZER, D.; BOLAO, F.; GUDIOL, F. Oral hairy leukoplakia and zidovudine therapy (Letter). **Arch. Intern. Med.**, Chicago, v. 150, p. 689, Mar.1990.
- 97 PORTELA, M. B.; CASTRO, G. F.; COSTA, E. M.; JÚNIOR, A. S.; DIAS, E. P.; SOUZA, I. P. R. Case report on a rare lesion in an HIV-infected child: hairy leukoplakia. **J. Clin. Pediatr. Dent.**, Birmingham AL, v. 26, n.4, p. 405-408, 2002.
- 98 PORTER, S. R.; SCULLY, C.; HEGARTY, A. M. An update of the etiology and management of xerostomia. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.**, St. Louis, v. 97, n. 1, p. 28-46, Jan. 2004.
- 99 RACHID, M.; SCHECHTER, M. **Manual de HIV/AIDS**. 8. ed. São Paulo: Editora Revinter Ltda, 2005. 224p.
- 100 RAMIREZ-AMADOR, V.; ESQUIVEL-PEDRAZA, L.; PONCE DE LEÓN, S.; PONCE DE LEÓN, S. Prognostic value of oral candidosis and hairy leukoplakia in 111 mexican HIV-infected patients. **J. Oral Pathol. Med.**, Copenhagen, v. 25, p. 206-211, 1996.
- 101 RAMIREZ-AMADOR, V.; ESQUIVEL-PEDRAZA, L.; SIERRA-MADERO, J.; PONCE-DE-LEON, S.; PONCE-DE-LEON, S. Oral manifestations of HIV infection by gender and transmission category in Mexico City. **J. Oral Pathol. Med.**, Copenhagen, v. 27, n. 3, p. 135-140, 1998.
- 102 RAMOS-GOMEZ, F. J.; FLAITZ, C.; CATAPANO, P.; MURRAY, P.; MILNES, A. R.; DORENBAUM, A. Classification, diagnostic criteria, and treatment recommendations for orofacial manifestarions in HIV-infected pediatric patients. **J. Clin. Pediatr. Dent.**, Birmingham AL, v. 23, n. 2, p. 85-96, 1999.
- 103 RASTOGI, N.; GOH, K. S.; HORGEN, L.; BARROW, W. W. Synergistic activities of antituberculous drugs with cerulenin and trans-cinnamic acid against Mycobacterium tuberculosis. **FEMS Immunol. Med. Microbiol.**, Amsterdam, v. 21, n. 2, p. 149-157, June 1998.
- 104 RAVINA, A.; FICARRA, G.; CHIODO, M.; MAZZETTI, M.; ROMAGNANI, S. Relationship of circulating CD4+ T-lymphocytes and p24 antigenemia to the risk of developing AIDS in HIV-infected subjects with oral hairy leukoplakia. **J. Oral**

Pathol. Med., Copenhagen, v. 25, p. 108-111, 1996.

- 105 REICHART, P. A.; GELDERBLOM, H. R.; BECKER, J.; KUNTZ, A. AIDS and the oral cavity: the HIV-infection – virology, etiology, origin, immunology, precautions and clinical observations in 110 patients. **Int. J. Oral Maxillofac. Surg.**, Copenhagen, v. 16, p. 129-153, 1987.
- 106 RESNICK, L.; HERBST, J. S.; ABLASHI, D. V.; ATHERTON, S.; FRANK, B.; ROSEN, L.; HORWITZ, S. N. Regression of oral hairy leukoplakia after orally administered acyclovir therapy. **JAMA**, Chicago, v. 259, n. 3, p. 384-388, 1988.
- 107 SANCHEZ, M.; SPIELMAN, T.; EPSTEIN, W.; MOY, J. Treatment of oral hairy leukoplakia with podophylin. **Arch. Dermatol.**, Chicago, v. 128, n. 12, p. 1659, Dec. 1992.
- 108 SCHIODT, M.; DODD, C. L.; GREENSPAN, D.; DANIELS, T. E.; CHERNOFF, D.; HOLLANDER, H.; WARA, D.; GREENSPAN, J. S. Natural history of HIV-associated salivary gland disease. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, St. Louis, v. 74, n. 3, p. 326-331, Sept. 1992.
- 109 SCHIODT, M.; GREENSPAN, D.; DANIELS, T. E.; GREENSPAN, J. S. Clinical and histologic spectrum of oral hairy leukoplakia. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, St. Louis, v. 64, n. 6, p. 716-720, Dec. 1987.
- 110 SCHIODT, M.; PINDBORG, J. J. AIDS and the oral cavity: epidemiology and clinical oral manifestations of human immune deficiency virus infection – a review. **Int. J. Oral Maxillofac. Surg.**, Copenhagen, v. 16, p. 1-14, 1987.
- 111 SCHMIDT-WESTHAUSEN, A.M.; PRIEPKE, F.; BERGMANN, F. J.; REICHART, P. A. Decline in the rate of oral opportunistic infections following introduction of highly active antiretroviral therapy. **J. Oral Pathol. Med.**, Copenhagen, v. 29, p. 336-341, 2000.
- 112 SCHOFER, H.; OCHSENDORF, F. R.; HELM, E. B.; MILBRADT, R. Treatment of oral hairy leukoplakia in AIDS patients with vitamin A acid (topically) or acyclovir (systemically) (Letter). **Dermatologica**, Basel, v. 174, p. 150-153, 1987.
- 113 SCHULTEN, E. A. J. M.; SNIJDERS, P. J. F.; Ten KATE, R. W.; MULLINK, H.; WALBOOMERS, J. M. M.; MEIJER, C. J. L.; VAN DER WAAL, I. Oral hairy leukoplakia in HIV infection: a diagnostic pitfall. **Oral Surg. Oral Med. Oral**

- Pathol.**, St. Louis, v. 71, n. 1, p. 32-37, Jan. 1991.
- 114 SCIUBBA, J.; BRANDSMA, J.; SCHWARTZ, M.; BARREZUETA, N. Hairy leukoplakia: an AIDS-associated opportunistic infection. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, St. Louis, v. 67, n. 4, p.404-410, Apr. 1989.
- 115 SHIBOSKI, C. H.; HILTON, J. F.; NEUHAUS, J. M.; CANCHOLA, A.; GREENSPAN, D. Human immunodeficiency virus-related oral manifestations and gender: a longitudinal analysis. **Arch. Intern. Med.**, Chicago, v. 156, n. 19, p 2249-2254, Oct. 1996.
- 116 SIQUEIRA, A. L.; SOARES, J. F. **Introdução à Estatística Médica**. Belo Horizonte: COOPMED, 2002. 300 p.
- 117 SOUZA, L. B.; PEREIRA PINTO, L.; MEDEIROS, A. M. C.; ARAÚJO Jr., R. F.; MESQUITA, O. J. X. Manifestações orais em pacientes com AIDS em uma população brasileira. **Pesqui. Odontol. Bras.**, São Paulo, v. 14, p. 79-85, jan./mar. 2000.
- 118 SPIRE, B.; DURAN, S.; SOUVILLE, M.; LEPORT, C.; RAFFI, F.; MOATTI, J. P. Adherence to highly active antiretroviral therapies (HAART) in HIV-infected patients: from a predictive to a dynamic approach. **Social Science & Medicine**, v. 54, p. 1481-1496, 2002.
- 119 STEINBERG, D.; HELING, I.; DANIEL, I.; GINSBURG, I. Antibacterial synergistic effect of chlorhexidine and hydrogen peroxide against *Streptococcus sobrinus*, *Streptococcus faecalis* and *Staphylococcus aureus*. **J. Oral Rehabil.**, Oxford, v. 26, n. 2, p. 151-156, Feb. 1999.
- 120 STOEHR, G. P.; PETERSON, A. L.; TAYLOR, W. J. Systemic complications of local podophyllin therapy. **Ann. Intern. Med.**, Philadelphia, v. 89, n. 3, p. 362-363, Sept. 1978.
- 121 SYRJANEN, S.; LAINE, P.; HAPPONEN, R-P. ; NIEMELA, M. Oral hairy leukoplakia is not a specific sign of HIV-infection but related to immunosuppression in general. **J. Oral Pathol. Med.**, Copenhagen, v. 18, n. 1, p. 28-31, 1989.
- 122 TAPPUNI, A.R.; FLEMING, G. J. P. The effect of antiretroviral therapy on the prevalence of oral manifestations in HIV-infected patients: a UK study. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.**, St. Louis, v. 92, n. 6, p. 623-628, Dec. 2001.

- 123 TÁRZIA, O. Importância do fluxo salivar com relação à saúde bucal. **CECADE news**, Bauru, v. 1, n. 3/4, p. 13-17, set./ dez. 1993.
- 124 TRIANTOS, D.; PORTER, S. R.; SCULLY, C.; TEO, C. G. Oral hairy leukoplakia: clinicopathologic features, pathogenesis, diagnosis, and clinical significance. **Clin. Infect. Dis.**, Chicago, v. 25, p. 1392-1396, Dec. 1997.
- 125 TRIOLA, M. F. **Introdução à Estatística**. 7. ed. Rio de Janeiro: LTC, 1999. 410 p.
- 126 UNAIDS. AIDS epidemic update. Geneva: UNAIDS, Dec. 2004. Disponível em: http://www.unaids.org/wad2004/EPIupdate2004_html_en/Epi04_02_en.htm.
- 127 WOLFF, A.; FOX, P. C.; SHIP, J. A.; ATKINSON, J. C.; MACYNSKI, A. A.; BAUM, B. J. Oral mucosal status and major salivary gland function. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, St. Louis, v. 70, n. 1, p. 49-54, July 1990.
- 128 WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Oral Health Survey: basic methods**. 4 ed. Geneva: Who Health Organization, 1997. 66 p.
- 129 YONG, A.; JONSKI, G.; ROLLA, G. Combined effect of zinc ions and cationic antibacterial agents on intraoral volatile sulphur compounds (VCS). **Int Dent. J.**, London, v. 53, n. 4, p. 237-242, Aug. 2003.