



Brazilian Journal of OTORHINOLARYNGOLOGY

www.bjorl.org.br



EDITORIAL

Oral manifestations in AIDS[☆]

Manifestações orais na SIDA

Nos dias de hoje, o paciente com a Síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) pode levar uma vida com qualidade considerável em relação à saúde bucal e são suficientemente saudáveis para tolerar a maioria dos procedimentos cirúrgicos e odontológicos. Além disso, vários estudos têm indicado que pacientes com doença do HIV não são mais suscetíveis a complicações, independentemente da contagem de células CD4.

Não há lesões orais que sejam únicas para portadores do HIV. Todas as lesões encontradas entre os pacientes HIV positivos também ocorrem em outras doenças associadas com a imunossupressão. Concluímos, portanto, que há uma correlação clara entre o aparecimento de lesões bucais e a diminuição do sistema imunitário. Várias lesões, como candidíase oral, leucoplasia pilosa, doença periodontal ulcerativa necrosante, e sarcoma de Kaposi, são fortemente sugestivas de comprometimento da resposta imune com contagens de células CD4 abaixo de 200 células/mm³. Se considerarmos as lesões orais como marcadores de imunossupressão e progressão da SIDA, isso poderá ter impacto nas estratégias de intervenção e tratamento.

Abaixo, listamos as lesões orais que podemos citar como principais do paciente portador de HIV.

Infecções fúngicas

Candidíase: Causado principalmente por *Candida albicans*, é a manifestação bucal mais frequente. Embora não seja, por si só patognomônico da SIDA, a candidíase oral pode ser uma indicação de imunossupressão e progressão da doença.

Queilite angular: Infecção mista envolvendo *C. albicans* e *Staphylococcus aureus*, manifesta-se como fissuras vermelhas provenientes das comissuras labiais da boca e pode es-

tar presente com candidíase intraoral. Secura da boca concomitante também é não é incomum.

O tratamento da candidíase oral inclui antifúngicos tópicos e sistêmicos. Terapias tópicas incluem bochechos com antifúngicos tópicos, pastilhas e gel oral. Essas formulações devem ser utilizadas concomitantemente com drogas sistêmicas, principalmente nos casos de candidíase esofágica. Terapias antifúngicas tópicas são mais eficazes em pacientes com contagem de CD4 acima de 150 a 200 células/mm³. Tratamentos tópicos comuns incluem suspensão oral de nistatina (100.000 unidades/mL); nistatina em pastilhas; e gel em ora base, como 1% clotrimazol, e miconazol. Antifúngicos sistêmicos mais comuns incluem fluconazol (150 mg comprimidos), e itraconazol 100 mg.

A resistência ao fluconazol foi relatada em pacientes com deficiência imunológica grave. O tratamento de pacientes que são resistentes ao fluconazol, com uma combinação de fluconazol e terbinafina têm sido bem-sucedidos.

Infecções profundas

Manifestações intraorais causadas por *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Geotrichum candidum*, e *Aspergillus spp.*, são incomuns e geralmente são uma indicação de imunossupressão importante. Lesões disseminadas intraorais associadas com criptococose, histoplasmose e aspergilose foram relatadas como sendo ulcerativas, nodulares, enquanto as lesões Geotricose são descritas como sendo pseudomembranosas. Como as lesões orais desta categoria são inespecíficas, o diagnóstico definitivo requer a verificação histológica. O tratamento destas lesões é geralmente a administração intravenosa anfotericina B.

Infecções virais

Apesar de não existirem lesões orais específicas causadas pela infecção por HIV, um paciente pode exibir manifestações orais como um sinal precoce de infecção pelo HIV.¹ Tais sinto-

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2014.12.001>

[☆] Como citar este artigo: Hirata CH. Oral manifestations in AIDS. Braz J Otorhinolaryngol. 2015;81:120-3.

mas orais podem incluir ulcerações orais inespecíficas, faringite e candidíase oral durante a fase aguda da infecção.

Herpesvírus

A presença de intraoral de lesões por herpesvírus (HSV) é geralmente o resultado da reativação de vírus latente, e entre indivíduos imunocomprometidos pode ser mais grave e manifesta de forma diferente. Embora ulcerações causadas por HSV-1 e HSV-2 sejam clinicamente indistinguíveis. HSV na cavidade oral manifesta-se como vesículas com ulceração e cicatrização subsequente. As úlceras são pequenas, rasas e tendem a cicatrizar em 7-10 dias, embora isso possa ser estendido em imunocomprometidos. Os pacientes podem apresentar sinais clínicos e sintomas que se assemelham aos de uma infecção primária por HSV tais como mal-estar, linfadenopatia cervical e intensamente dolorosa.

O diagnóstico diferencial se faz com outras infecções virais, como citomegalovírus, vírus varicella-zóster, e úlceras aftosas. O diagnóstico definitivo deve ser realizado com base na história clínica e nos testes laboratoriais (coloração citológica para células Tzanck, a cultura viral da úlcera, biópsia ou presença do anticorpo). Tratamento: aciclovir, famciclovir (pode causar efeitos secundários em pacientes imunocomprometidos). Foscarnet pode ser utilizado para infecções resistentes.

Citomegalovírus

Manifestação oral de citomegalovírus (CMV) é observada apenas em pacientes com contagem de CD4 abaixo de 100 células/mm³ na doença disseminada. As lesões associadas à CMV são ulcerações inespecíficas em qualquer área da mucosa oral. O diagnóstico diferencial deve incluir úlceras aftosas recorrentes e HSV. Um diagnóstico definitivo deve incluir uma biópsia que mostra inclusões intranucleares basófilas de CMV, ou identificação através de ensaio de anticorpo monoclonal. Como esquema terapêutico pode ser utilizado aciclovir em altas doses (800 mg 5 vezes/dia, via oral) durante um período mínimo de duas semanas.

Vírus de Epstein-Barr

Várias manifestações podem estar relacionadas ao vírus de Epstein-Barr (EBV) como: mononucleose, linfoma de Burkitt, carcinoma de nasofaringe e leucoplasia pilosa oral. A leucoplasia pilosa oral foi inicialmente descrita como uma lesão patognomônica da SIDA, mas tem sido encontrada em muitas outras doenças. A leucoplasia pilosa pode estar presente em todas as fases da doença HIV, mas é mais comumente encontrada em indivíduos com células CD4 com contagem abaixo de 200 células/mm³. Manifesta-se como uma lesão branca, como estrias verticais hiperqueratóticas nas bordas laterais da língua.

O tratamento dessa lesão normalmente não é necessário, salvo se o paciente se queixa, tanto esteticamente ou com algum comprometimento funcional. A terapia antiviral (aciclovir 800 mg por via oral, 5 vezes/dia) é eficaz para se conseguir a resolução.

Varicela-Zoster

Há relatos de aumento da incidência de vírus da varicela-zóster humana (HZV) entre pacientes infectados pelo HIV. São comuns e podem ser graves, especialmente para aqueles indivíduos com contagem de células CD4 inferior a 200 células/mm³. Clinicamente, a lesão oral apresenta-se como vesículas que se rompem rapidamente, formando ulcerações múltiplas rasas com base eritematosa, distribuída ao longo de uma divisão unilateral do quinto nervo craniano. Os pacientes frequentemente queixam-se de dor importante. Exames laboratoriais: coloração histológica para células gigantes multinucleadas com inclusões intranucleares, imunofluorescência direta e citologia. O tratamento geralmente é de suporte e prevenção da neuralgia pós-herpética. Altas doses de aciclovir por via oral (800 mg por via oral, 5 vezes/dia), famciclovir (500 mg por via oral, 3 vezes/dia), ou valaciclovir (500 mg por via oral, 3 vezes/dia).

Papilomavírus humano

Manifestações orais com papilomavírus podem apresentar diferentes aparências, incluindo: verruga vulgar, hiperplasia epitelial focal e condiloma acuminado. A presença de lesões pelo papilomavírus humano (HPV) não é patognomônico de infecção por HIV.²

Tratamentos cosméticos para o HPV incluem a remoção cirúrgica, ablação a laser, crioterapia, e aplicação tópica de agentes queratinolíticos. A utilização de injeção intralesional de agentes antivirais. Interferon- α em injeções intralesionais 1.000.000 UI/cm², 1 vez/semana) e injeções subcutâneas (3.000.000 UI/cm², 2 vezes/semana), demonstrou-se eficaz na resolução a longo prazo.

Sarcoma de Kaposi

Lesões do sarcoma de Kaposi (KS) são encontradas no palato mole, como máculas vermelho-azul ou roxo-azuis ou nódulos. As lesões são inicialmente assintomáticas, mas devido a trauma e ulcerações secundárias, elas podem tornar-se sintomáticas para falar e mastigar. Lesões na gengiva e língua também são comuns. As lesões extrapalatais estão associadas com uma rápida progressão da SIDA. Geralmente ocorre em pacientes com contagem de CD4 abaixo de 200 células/mm³, mas podem ser vistas em todas as fases da doença. Diagnóstico diferencial é feito com pigmentação fisiológica; angiomatose bacilar, linfoma e trauma. O diagnóstico definitivo requer a biópsia. O tratamento para KS inclui radiação, excisão cirúrgica e injeções intralesionais com quimioterápico. É importante perceber que a maior parte desses tratamentos não cura, mas reduz o tamanho e o número. Estudos recentes mostram alguma eficácia com agentes antiangiogênese, tais como talidomida e ácido retinoico.

Infecção bacteriana: doença periodontal

As manifestações orais de origem bacteriana são associadas com condições periodontais e podem ser classificadas como:

Eritema Gengival Linear (LGE), Gengivite Ulcerativa Necrosante (NUG) e Periodontite Necrosante Ulcerativa (NUP).

Também foi observado que os pacientes soropositivos para o HIV com doença periodontal anterior podem apresentar taxas mais rápidas de deterioração periodontal.

O diagnóstico diferencial deve incluir um eritema devido à mucosa seca associada à respiração bucal, líquen plano, penfigoide da membrana mucosa ou uma reação alérgica.

Pode estar associada à candidíase subgengival como uma possível causa. Os tratamentos incluem a melhoria de cuidados bucais e uso de antifúngicos tópicos.

Manifestações de NUG e NUP são desencadeadas por alterações no estado imunitário, mais provavelmente agravado por bactérias, estresse, ansiedade, má nutrição e tabagismo.

O diagnóstico definitivo é baseado na avaliação clínica e na avaliação radiológica com radiografias panorâmicas ou radiografias periapicais. Exames laboratoriais específicos podem ser necessários para descartar condições e lesões como: lesões bolhosas do penfigoide benigno de mucosa, eritema multiforme, formas agudas de leucemia e úlceras aftosas do tipo major.

O tratamento para ambos consiste em desbridamento de tecidos moles e duros necróticos, a antibioticoterapia.

Tuberculose

Lesões intraorais associadas com tuberculose (TB) podem se apresentar como úlceras granulomatosas dolorosas principalmente na língua e no palato. Diagnóstico clínico é difícil sendo necessária a pesquisa do bacilo da tuberculose e avaliação das vias aéreas (pulmão e laringe).

Sífilis

A apresentação clínica da sífilis inclui cancros, úlceras e placas. Cancros são úlceras endurecidas na sua maioria assintomáticas normalmente vistos nos lábios, mucosa oral, língua, palato e na parede posterior da faringe. A lesão secundária é caracterizada por úlceras mucosas ou placas com uma aparência de lesões brancas opalescentes. O diagnóstico diferencial deve incluir feridas herpéticas, infecções fúngicas profundas, úlcera associada à micobactérias, úlceras malignas e trauma. O diagnóstico definitivo é feito por microscopia de campo escuro que demonstra o agente *Treponema pallidum*. O tratamento é a antibioticoterapia sistêmica.

Úlceras inespecíficas

Estomatite necrosante é uma lesão ulcerativa dolorosa aguda localizada em superfícies mucosas e leva à necrose do tecido e à exposição óssea subsequente. Nenhum agente microbiano ou mecanismo específico tem sido associado a sua etiologia. Esta condição é vista em pacientes com contagem de células CD4 abaixo de 100 células/mm³. O diagnóstico diferencial inclui úlcera aftosa e NUP. O tratamento consiste em desbridamento cuidadoso e terapia com esteróides e antibióticos.

Úlceras aftosas

As úlceras aftosas recorrentes (RAUs) são úlceras orais idiopáticas. Apresentações clínicas: minor, major e herpetiforme. É um diagnóstico de exclusão. A sua duração é cerca de uma a duas semanas, e a cura ocorre sem deixar cicatrizes. Úlceras aftosas menores são igualmente prevalentes em populações não infectadas e as populações infectadas pelo HIV. Grandes úlceras aftosas podem ocorrer em qualquer área da mucosa oral e tendem a persistir por mais de três semanas e se curar com uma formação de cicatriz. Em pacientes com HIV, úlceras aftosas têm sido associadas com grave imunossupressão, com contagens de células CD4 abaixo de 100 células/mm³, e são marcadores para progressão da doença HIV. O tratamento para grandes úlceras aftosas inclui corticosteróides sistêmicos. As formulações tópicas de clobetasol ou dexametasona elixir (0,5 mg/5 mL), e administração sistêmica de 60 a 80 mg de prednisona por dia durante 10 dias foram utilizados com sucesso. Para pacientes resistentes a corticóides, terapia alternativa de 100 a 200 mg de talidomida pode ser eficaz. Colchicina ou levamisole são alternativas.

Úlceras induzidas por drogas

Vários medicamentos frequentemente usados para pacientes infectados pelo HIV têm sido associados com o desenvolvimento de úlceras: zidovudina, zalcitabina, foscarnet, interferon, e ganciclovir. Certas terapias antirretrovirais podem induzir neutropenia e consequente ocorrência de úlceras orais.

Xerostomia

Xerostomia ou boca seca é um sintoma frequentemente observado pelos HIV infectados. Tem sido relatado que a redução do fluxo salivar ocorre em 2%-30% dos indivíduos. A causa mais comum do fluxo salivar diminuído é devido aos efeitos colaterais dos medicamentos, tais como medicamentos antirretrovirais (incluindo inibidores da transcriptase nucleosídeos, inibidores de protease), bem como anti-histamínicos, anticolinérgicos, anti-hipertensivos, descongestionantes, analgésicos narcóticos e antidepressivos tricíclicos. Além disso, a xerostomia pode ser um resultado de doença da glândula salivar associada ao HIV.

As glândulas parótidas são mais frequentemente afetadas, no entanto, glândulas salivares menores também podem ser afetadas por uma infecção viral, tal como com CMV.

Tratamento para xerostomia se concentra em alívio sintomático por hidratação, minimizar o consumo de álcool e cafeína e usar saliva artificial. A utilização de pilocarpina para estimular o fluxo de saliva pode ser útil.

Considerações finais

É importante o reconhecimento das lesões orais do paciente HIV tanto por otorrinolaringologistas como pelos nossos residentes que não tiveram contato com esses pacientes nos anos 1980 a 1990, quando o diagnóstico da doença muitas

vezes foi realizado por essas lesões. Ainda hoje, apesar dos programas de tratamento e da eficácia dos medicamentos, existe um número grande de indivíduos que não sabem que estão infectados e assim, podem desenvolver a doença a qualquer momento. Além disso, nos ambulatorios, temos encontrado pacientes que abandonam ou recusam o tratamento e voltam a apresentar essas lesões sem revelar serem portadores.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Zhang X, Reichart PA, Song Y. Oral manifestations of HIV/AIDS in China: a review. *Oral Maxillofac Surg.* 2009;13:63-8.

2. Castro TPP, Bussoloti Filho I. Prevalência do papilomavírus humano (HPV) na cavidade oral e na orofaringe. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2008;72:272-82.

Cleonice Hitomi Watashi Hirata^{a,b}

^a Departamento de Otorrinolaringologia, Cabeça e Pescoço, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

^b Centro de Otorrino e Fonoaudiologia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

E-mail: profacleohirata@gmail.com