

Hiperpigmentação oral em pacientes vivendo com HIV: relato de dois casos clínicos

Oral hyperpigmentation in patients living with HIV: report of two clinical cases
Hiperpigmentación oral en pacientes que viven con VIH: informe de dos casos clínicos

Hanna Isa de **OLIVEIRA BEZERRA**
Amanda Katarinny Goes **GONZAGA**
Ana Carolina Macedo da Silva **DIAS**
Moisés Morais de **OLIVEIRA**
Jade Zimmermann e **SILVA**
Patrícia Teixeira de **OLIVEIRA**
Ana Miryam Costa de **MEDEIROS**

Departamento de Odontologia, Centro de Ciências da Saúde, UFRN - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, 59056-000 Natal - RN, Brasil

Resumo

Introdução: As lesões orais estão entre as primeiras manifestações clínicas da infecção por HIV, podendo indicar também sua progressão. Dentre elas, inclui-se a hiperpigmentação oral, que também pode ser oriunda do uso de medicações da terapia antirretroviral (TARV). Objetivo: Relatar dois casos clínicos de hiperpigmentação oral em pacientes vivendo com HIV, sendo um deles submetido à TARV. Relato de caso: Caso 1 - Paciente do sexo masculino, 30 anos, ex-etilista, vivendo com HIV, apresentou manchas amarronzadas assintomáticas no lábio inferior com evolução de cinco meses. Após exame clínico, a TARV foi atribuída como causa das lesões. Caso 2 - Paciente do sexo masculino, 55 anos, vivendo com HIV, ex-tabagista, diagnosticado com tuberculose e v ivendo com HIV, apresentou hiperpigmentações em mucosa jugal bilateralmente, além de candidose eritematosa e pseudomembranosa no palato duro e dorso lingual, respectivamente. Realizou-se biópsia incisional da região pigmentada, confirmando o diagnóstico de hiperpigmentação melânica. O paciente não fazia TARV há 05 anos. Conclusão: Alterações bucais em pacientes vivendo com HIV podem ser decorrentes da própria imunossupressão ou estarem associadas ao uso dos antirretrovirais. É imprescindível que o cirurgião-dentista as conheça para que esteja apto a reconhecer as manifestações clínicas desta infecção ou de sua progressão, oferecendo assim um diagnóstico e conduta clínica corretos frente a esses casos.

Descritores: Manifestações Buciais; HIV; Linfócitos T CD4-Positivos.

Abstract

Introduction: Oral lesions are among the first clinical manifestations of HIV infection, and may also indicate their progression. Among them, oral hyperpigmentation is included, which can also come from the use of antiretroviral therapy (ART) medications. Objective: To report two clinical cases of oral hyperpigmentation in patients living with HIV, one of them undergoing ART and the other without treatment. Case report: Case 1 - Male patient, 30 years old, ex-alcoholic, living with HIV, presented asymptomatic macule on the lower lip with evolution of five months. After clinical examination, ART was attributed as the cause of the injuries. Case 2 - Male patient, 55 years old, living with HIV, ex-smoker, diagnosed with tuberculosis, presented flat pigmentations on the cheek mucosa bilaterally, in addition to erythematous and pseudomembranous candidiasis on the hard palate and lingual dorsum, respectively. Incisional biopsy of the pigmented region was performed, confirming the diagnosis of melanic hyperpigmentation. The patient had not been on ART for 5 years. Conclusion: Oral changes in patients living with HIV may be due to immunosuppression itself or be associated with the use of antiretrovirals. It is essential that the dental surgeon knows them in order to be able to recognize the clinical manifestations of this infection or its progression, thus offering a correct and early diagnosis, as well as correct clinical conduct in these cases.

Descriptors: Oral Manifestations; HIV; CD4-Positive T-Lymphocytes.

Resumen

Introducción: Las lesiones bucales se encuentran entre las primeras manifestaciones clínicas de la infección por VIH y también pueden indicar su progresión. Entre ellas, se incluye la hiperpigmentación oral, que también puede originarse del uso de medicamentos de Terapia Antirretroviral (TARV). Objetivo: Informar dos casos clínicos de hiperpigmentación oral en pacientes que viven con VIH, uno de ellos sometido a TARV y el otro sin tratamiento. Informe de caso: Caso 1 - Paciente masculino, de 30 años de edad, ex alcohólico, que vive con VIH, presentaba mácula marrón asintomática en el labio inferior con evolución de cinco meses. Después del examen clínico, el TARV fue atribuido como la causa de las lesiones. Caso 2 - Paciente masculino, de 55 años, que vive con VIH, exfumador, diagnosticado con tuberculosis, presentaba mácula marrón en la mucosa de la yugal bilateralmente, además de candidiasis eritematosa y pseudomembranosa en el paladar duro y el dorso lingual, respectivamente. Se realizó una biopsia incisional de la región pigmentada, confirmando el diagnóstico de hiperpigmentación melánica. El paciente no había estado en TARV durante 5 años. Conclusión: Las alteraciones bucales en pacientes que viven con VIH pueden ser causadas por la misma inmunosupresión o estar asociadas al uso de antirretrovirales. Es imprescindible que el cirujano dentista las conozca para que esté apto en reconocer las manifestaciones clínicas de esta infección o de su progresión, ofreciendo así un diagnóstico correcto y precoz, así como una conducta clínica correcta en estos casos.

Descriptores: Manifestaciones Buciales; VIH; Linfocitos T CD4-Positivos.

INTRODUÇÃO

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) é causada por infecção do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), que ataca o sistema imunológico provocando uma diminuição acentuada no número de linfócitos T CD4+. O paciente com AIDS torna-se suscetível a várias infecções, tumores e outras manifestações orais, como xerostomia, candidose, eritema linear gengival, gengivite e periodontite necrosante, leucoplasia, sarcoma

de Kaposi, carcinomas e hiperpigmentação da mucosa oral^{1,2}.

De etiologia ainda incerta, a literatura traz possíveis causas para a hiperpigmentação oral em pacientes que vivem com HIV. Segundo Feller et al.³ (2014), além do próprio processo infeccioso, o uso de drogas comumente utilizadas na terapia antirretroviral (TARV) ou hipofunção da glândula adrenal, observada em alguns destes pacientes, pode levar ao

aparecimento da hiperpigmentação. Além desses fatores, tal condição pode ter origem idiopática.

É fundamental que o cirurgião-dentista conheça as principais lesões orais associadas ao HIV, uma vez que esse profissional pode participar do diagnóstico precoce desta infecção, bem como suspeitar de sua progressão, oferecendo assim um diagnóstico e conduta clínica corretos frente a esses casos. Diante disso, o objetivo deste artigo é relatar dois casos clínicos de hiperpigmentação oral em pacientes vivendo com HIV, discutindo as prováveis etiologias para essa condição e a conduta adotada.

CASO CLÍNICO

o Caso 1

Paciente do sexo masculino, 30 anos de idade, pardo, ex-etilista, vivendo com HIV, foi encaminhado por seu infectologista à Clínica de Estomatologia do Serviço de Diagnóstico Oral do Departamento de Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (DOD-UFRN). O paciente queixava-se de comprometimento estético devido à presença de manchas escurecidas em lábio inferior com duração de cinco meses. Quanto à sintomatologia, relatou prurido e ardência. O paciente fazia uso de TARV com os fármacos Tenofovir 300 mg/dia, Lamivudina 300 mg/dia, Atazanavir 300 mg/dia e Ritonavir 100 mg/dia. Os últimos exames laboratoriais realizados constavam carga viral mínima (menor que 40 cópias/ml) e contagem de 1074 células/mm³ para as células T CD4⁺. Ao exame físico extraoral, foram observadas duas úlceras em processo de cicatrização em lábio inferior, já diagnosticadas anteriormente como herpes simples e tratadas com Aciclovir®; além de máculas amarronzadas em toda a semimucosa do lábio (Figura 1A). O exame físico intraoral revelou também a presença de glossite migratória benigna, língua fissurada (Figura 1B), e abscesso periapical no elemento dentário 16. Sem nenhuma outra evidência clínica que justificasse o aparecimento das lesões em lábio, estas foram atribuídas como reacionais aos medicamentos utilizados na TARV, descartando a necessidade de realização da biópsia. Ainda, foram solicitados exames laboratoriais complementares para avaliação das taxas de cortisol sérico, com intuito de descartar um possível envolvimento da glândula adrenal, e verificou-se que as taxas se encontravam normais. Diante disso, foi realizada uma contrarreferência ao médico infectologista informando que a causa da hiperpigmentação

seria reacional ao medicamento da TARV, sendo, então, sugerida a possibilidade de troca da medicação visando à resolução da queixa estética do paciente.

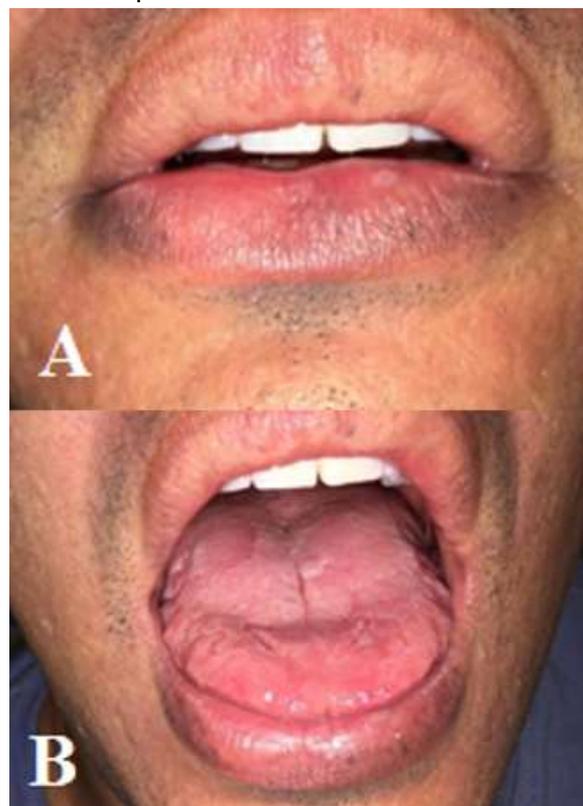


Figura 1: (A) - Aspecto extraoral evidenciando comprometimento estético decorrente da presença de manchas amarronzadas e difusas em lábio inferior; (B) - Lesões hiperpigmentadas intraorais.

o Caso 2

Paciente do sexo masculino, 55 anos, melanoderma, ex-tabagista (tendo abandonado o hábito há 06 anos), com coinfeção por tuberculose, vivia com HIV há 10 anos, estando sem TARV há aproximadamente 05 anos. Compareceu à Clínica de Estomatologia do Serviço de Diagnóstico Oral do DOD-UFRN após ser encaminhado pelo médico do hospital em que se encontrava internado, devido à suspeita de sarcoma de Kaposi em mucosa jugal direita. Os últimos exames laboratoriais realizados apontavam uma carga viral de 116.991 cópias/ml e contagem de 430 células/mm³ para os linfócitos T CD4⁺. Ao exame físico intraoral, observou-se mancha de coloração marrom-arroxeadada, com aproximadamente 03 cm em mucosa jugal direita (Figura 2A) e máculas dispersas em mucosa jugal esquerda; além de candidose eritematosa em palato duro (Figura 2B) e candidose pseudomembranosa em dorso lingual (Figura 2C). Foi realizada biópsia incisiva da região de mucosa jugal direita, sendo observadas no exame histopatológico pigmentações melânicas dispostas em toda extensão da lâmina própria. Assim, o

diagnóstico foi de hiperpigmentação oral. O paciente recebeu tratamento para a candidose através do bochecho com solução de Nistatina 1.000.000 UI e foi enviada uma contrarreferência ao médico informando o diagnóstico da lesão em mucosa jugal e a conduta de tratamento adotada.

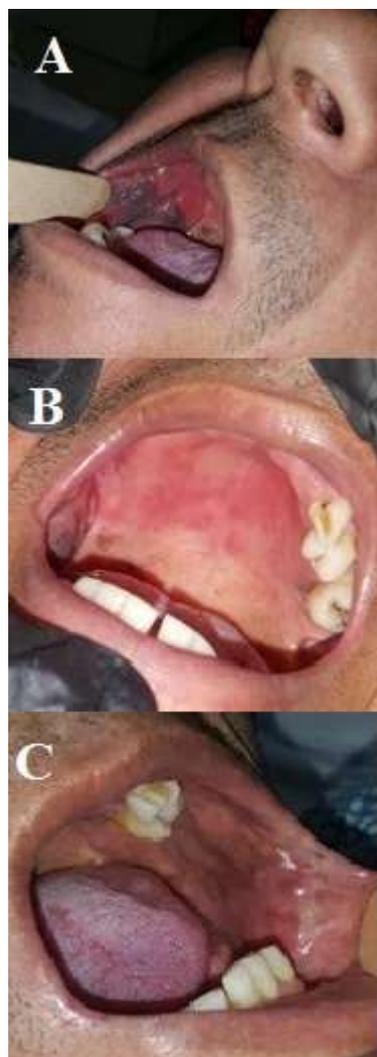


Figura 2: (A) – Hiperpigmentação em mucosa jugal direita; (B) – Candidose eritematosa em palato duro; (C) – Hiperpigmentação em mucosa jugal esquerda e candidose pseudomembranosa em dorso lingual.

DISCUSSÃO

Desde 1980, a hiperpigmentação oral tem sido relacionada a pacientes vivendo com HIV, sendo descrita como Hiperpigmentação Melânica Oral associada ao HIV (HMO-HIV). De acordo com a literatura, a HMO-HIV afeta homens e mulheres igualmente, sendo mais frequentemente associada a indivíduos melanodermas. Normalmente assintomática, a lesão pode ser única, multifocal e/ou bilateral, de tamanhos variados³⁻⁵. No caso 1 deste relato, o paciente apresentava sintomatologia de prurido e ardência. Entretanto, essa sintomatologia não foi atribuída à hiperpigmentação, uma vez que ele apresentava herpes labial e estes são sintomas

prodromáticos dessas lesões.

Com relação à localização, as pigmentações induzidas por drogas, de uma forma geral, acometem mais a região de palato duro, gengiva e mucosa jugal⁶, sendo esta última a localização mais comum para a HMO-HIV⁵. No caso 1, todavia, foram observadas pigmentações difusas apenas na região de lábio inferior, localização pouco comum para a HMO-HIV. Por outro lado, no caso 2, os achados corroboram a literatura no que diz respeito à localização da lesão, ao fato de ser comumente assintomática e de acometer predominantemente indivíduos melanodermas.

Segundo Chandran et al.⁴, a HMO-HIV, isoladamente, não causa nenhum efeito prejudicial à saúde bucal ou qualidade de vida do paciente. Entretanto, quando localizada em uma região visível, pode trazer desconforto estético, como observado no relato de caso 1.

O diagnóstico diferencial da HMO-HIV inclui outras lesões pigmentadas, como a mácula melanótica, melanoacantoma e, em alguns casos, o melanoma. De acordo com Rosebush et al.⁶, a biópsia é sempre indicada para os casos em que a causa da pigmentação não pode ser identificada ou quando há necessidade de descartar outras condições. Como o paciente do caso 1 fazia uso de TARV e a pigmentação induzida por esses fármacos já é amplamente relatada na literatura, não foi necessária a realização de biópsia. Por outro lado, no caso 2, tendo em vista que o paciente estava sem TARV há 05 anos, foi realizada a biópsia incisiva.

Howati e Tappuni⁷, em revisão sistemática de 97 estudos sobre as manifestações orais do HIV, concluíram que as hiperpigmentações em cavidade oral estão descritas em um terço dos trabalhos analisados de 2001 a 2015, além de observar aumento na prevalência destas lesões com relação às décadas anteriores. Tais fatos podem ser atribuídos ao advento e crescente uso da TARV, associada como possível agente etiológico dessa alteração.

Mediante o surgimento de novos casos nos últimos anos, muitos estudos estão sendo desenvolvidos para melhor investigar a etiopatogenia da HMO-HIV, ainda incerta. As razões mais abordadas na literatura são fatores que podem modular a melanogênese, tais como efeitos diretos do próprio HIV ao induzir desregulação de citocinas, efeitos da baixa contagem de células T CD4+, drogas utilizadas na TARV e disfunção adrenal, além de também poder ser originada de forma idiopática^{4,5}.

A relação direta entre o HIV e a

hiperpigmentação está baseada na possibilidade de que o próprio vírus induz, através da infecção, uma produção desregulada e excessiva de IL-1, IL-6 e TNF- α . Estas citocinas estimulam os melanócitos e ceratinócitos basais a produzirem excessivamente o hormônio estimulante de α -melanócitos (α -MSH), de modo que à medida que os melanócitos expressem o receptor MC1R, ocorra a síntese de mais melanossomos^{3,5}. No que diz respeito à quantidade de células T CD4+, sabe-se que a sobrerregulação de citocinas induzida pelo HIV é inversamente proporcional ao número de células T CD4+ e que a HMO-HIV é mais observada em pacientes com contagem menor que 200 células/mm³⁵.

No presente relato, o paciente do caso 2 apresentou alta carga viral e contagem de células T CD4+ abaixo de 500 células/mm³, sendo a causa da hiperpigmentação atribuída a estas duas características. Por outro lado, como o paciente do caso 1 fazia uso de TARV, apresentando carga viral mínima e contagem de células T CD4+ superior a 1000 células/mm³, foi descartada a associação do quadro de hiperpigmentação por fatores relacionados diretamente ao vírus ou com a quantidade de células T CD4+, e atribuído o aparecimento das lesões como reacional aos fármacos utilizados na terapia^{3,8}. Dos fármacos disponíveis para o controle da infecção por HIV, os mais associados à hiperpigmentação são Zidovudina e Clofazimina³.

A relação entre a Zidovudina e a hiperpigmentação está baseada no aumento do número de melanócitos da camada basal e suprabasal, ou devido à estimulação da melanogênese dos melanócitos pré-existentes. Já foi descrito que a HMO-HIV induzida por Zidovudina aparece cerca de um mês após este fármaco ser incluído na terapia. O paciente do primeiro caso relatado utiliza Lamivudina, que é bastante similar à Zidovudina em seu mecanismo de ação, ambos inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos³.

Outra possível causa para a hiperpigmentação oral em pacientes vivendo com HIV é a presença de alguma disfunção na glândula adrenal^{3,9}. O HIV pode alterar a função e secreção desta glândula e esta alteração pode ser o primeiro sinal de uma infecção por HIV, ou mesmo sinal de progressão da infecção. Por este motivo, foi solicitado aos pacientes deste relato exames do nível sérico de ACTH e cortisol, sendo, em ambos os casos, encontradas taxas normais.

No Brasil, em 2018, foram diagnosticados 43.941 novos casos de HIV e 37.161 casos de AIDS¹⁰. No intuito de reduzir essa prevalência, o país distribui, de forma gratuita e universal, as medicações antirretrovirais a todas as pessoas vivendo com HIV/AIDS¹¹. No sentido de prevenir novos casos de infecção pelo vírus, atualmente, são preconizadas novas estratégias de prevenção, destacando-se a Profilaxia Pós-exposição (PEP) e Profilaxia Pré-exposição (PrEP).

A PEP consiste no uso da TARV por uma pessoa que não vive com HIV após situações de risco de contato com o vírus, sejam elas ocupacionais ou não. As medicações agem impedindo que o vírus se estabeleça no organismo, devendo ser iniciada o mais rápido possível após o contato e seguida por 28 dias^{12,13}.

A PrEP, por sua vez, é o uso do medicamento antirretroviral por indivíduos não infectados, mas em situação de risco de infecção, de modo que, caso haja contato com o vírus, o HIV não se replique e a infecção não se estabeleça no organismo^{12,13}.

Evidências científicas demonstram que pessoas vivendo com HIV e que iniciam o tratamento precocemente apresentam melhor prognóstico a médio e longo prazo, com menos complicações, menos infecções oportunistas e maior expectativa de vida, se comparadas com pessoas que iniciam o tratamento mais tardiamente^{14,15}. Além disso, estudos também mostram que pessoas vivendo com HIV que possuem carga viral indetectável – graças ao tratamento antirretroviral – têm uma chance insignificante de transmitir o vírus à outra pessoa, além de melhorar significativamente sua qualidade de vida, o que reforça a importância de se difundir o conhecimento a respeito de estratégias terapêuticas atualmente disponíveis e da adesão ao tratamento¹⁶.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O paciente vivendo com HIV deve ser acompanhado de forma multiprofissional e, uma vez que muitas alterações orais podem surgir antes mesmo de outras condições sistêmicas, é imprescindível que o cirurgião-dentista tenha conhecimento destas condições para que seja capaz de fazer um diagnóstico precoce e correto, inclusive estando apto a reconhecer uma possível infecção por HIV ou sua progressão em pacientes já infectados. Assim, é garantida aos pacientes uma intervenção mais precisa.

REFERÊNCIAS

1. Menezes TOA, Rodrigues MC, Nogueira BML, Menezes SAF, Silva SHM, Vallinoto ACR. Oral

- and systemic manifestations in HIV-1 patients. Rev Soc Bras Med Trop. 2015;48(1):83-6.
2. Pakfetrat A, Falaki F, Delavarian Z, Dalirsani Z, Sanatkhani M, Zabihi MM. Oral Manifestations of Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients. Iran J Otorhinolaryngol. 2015;27(78): 43-54.
 3. Feller L, Chandran R, Kramer B, Khammissa RAG, Altini M, Lemmer J. Melanocyte Biology and Function with Reference to Oral Melanin Hyperpigmentation in HIV-Seropositive Subjects. AIDS Res Hum Retroviruses. 2014; 30(9):837-43.
 4. Chandran R, Feller L, Lemmer J, Khammissa RAG. HIV-Associated Oral Mucosal Melanin Hyperpigmentation: A Clinical Study in a South African Population Sample. AIDS Res Treat. 2016;2016:8389214.
 5. Chandran R, Khammissa RAG, Lemmer J, Feller L. Oral medicine case book 63: HIV-associated oral melanin hyperpigmentation. SADJ. 2014;69(8):370-71.
 6. Rosebush MS, Briody AN, Cordell KG. Black and Brown: Non-neoplastic Pigmentation of the Oral Mucosa. Head Neck Pathol.2019;13(1): 47-55.
 7. Howati A, Tappuni A. Systematic review of the changing pattern of the oral manifestations of HIV. J Investig Clin Dent. 2018;9(4):e12351.
 8. Sreeja C, Ramakrishnan K, Vijayalakshmi D, Devi M, Aesha I, Vijayabanu B. Oral pigmentation: A review. J Pharm Bioallied Sci. 2015;7(Suppl 2):403-8.
 9. Aroquiadasse M, Daniel JM, Vasudevan SS, Kumaran JV. Evaluation of oral manifestations and oral health status among pediatric human immunodeficiency virus patients-under anti-retroviral therapy: A cross-sectional study. J Dent Res Rev. 2016;3:124-28.
 10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis-DCCI. Boletim Epidemiológico de HIV e AIDS. Brasília, DF, 2019.
 11. Barros SG; Vieira-da-Siva LG. A terapia antirretroviral combinada, a política de controle da Aids e as transformações do Espaço Aids no Brasil dos anos 1990. Saúde Debate. 2017;41(n.spe3):114-28.
 12. Marfatia YS, Jose SK, Baxi RR, Shah RJ. Pre- and post-sexual exposure prophylaxis of HIV: An update. Indian J Sex Transm Dis AIDS. 2017;38(1):1-9.
 13. Territo H, Justiz Vaillant AA. HIV prophylaxis. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
 14. Oliveira FB, Moura ME, Araújo TM, Andrade EM. Quality of life and associated factors in people living with HIV/AIDS. Acta Paul. Enferm. 2015;28(6):510-16.
 15. Spezia LP, Picarelli MEA, Santos ABR. Avaliação da AIDS e da ocorrência de doenças oportunistas e sexualmente transmissíveis em pacientes infectados pelo HIV residentes na região de Indaiatuba, SP. J Health Sci Inst. 2015;33(4):303-8.
 16. Maksud I, Fernandes NM, Filgueiras SL. Technologies for HIV prevention and care: challenges for health services. Rev Bras Epidemiol. 2015;18(Supl 1):104-19.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflitos de interesse

AUTOR PARA CORRESPONDÊNCIA

Hanna Isa de Oliveira Bezerra

Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Departamento de Odontologia
Avenida Senador Salgado Filho, 1757, Lagoa Nova
59056-000 Natal-RN, Brasil
Fone: + 55 (84) 3215-4138/ + 55 (84) 99818-5476
Fax: + 55 (84) 3215-4138
Email: hannaaisa@hotmail.com

Submetido em 12/07/2020

Aceito em 23/10/2020