MÁRCIO AUGUSTO DE OLIVEIRA

**ESTUDO PROSPECTIVO SOBRE O USO DE IMPLANTES
OSSEOINTEGRADOS EM PACIENTES SOROPOSITIVOS PARA O HIV
EM USO DE ANTI-RETROVIRAIS**

São Paulo

2008

Márcio Augusto de Oliveira

**Estudo prospectivo sobre o uso de implantes osseointegrados em
pacientes soropositivos para o HIV em uso de anti-retrovirais**

**Dissertação apresentada à
Faculdade de Odontologia da
Universidade de São Paulo, para
obter o título de Mestre, pelo
Programa de Patologia Bucal.**

**Área de Concentração:
Estomatologia**

**Orientadora: Profa. Dra. Karem
López Ortega**

São Paulo

2008

FOLHA DE APROVAÇÃO

Oliveira MA. Estudo prospectivo sobre o uso de implantes osseointegrados em pacientes soropositivos para o HIV em uso de anti-retrovirais [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Faculdade de Odontologia da USP; 2008.

São Paulo, / /2008

Banca Examinadora

1) Prof(a). Dr(a). _____

Titulação: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

2) Prof(a). Dr(a). _____

Titulação: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

3) Prof(a). Dr(a). _____

Titulação: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

À minha esposa Fabiana, o amor da minha vida. Estou me acostumando a viver sob a luz desta estrela que brilha tão intensa e permanentemente, sabendo que terei que me esforçar muito para ser notado quando da sua presença. Empenhar-me-ei sempre para fazer jus ao seu amor e companhia. Eu te amo!

Aos meus pais, José e Elisabete, pelo amor incondicional e pelos valores de responsabilidade e honestidade que me foram passados e guiaram o meu caminho até aqui.

Ao meu irmão Maurício, sou seu maior fã!

À minha avó Domingas, fonte inesgotável de carinho, sabedoria e cuidado com seus entes queridos.

Aos meus sogros, Walmir e Ilza, que me aceitaram como parte de sua família e servem como exemplo vivo do amor, companheirismo e alegria que quero para mim, para a Fabiana e para nossos filhos que virão. E ao futuro apoio cultural do titio Gustavo.

Ao meu avô Frederico. Sempre me lembrarei de seus ensinamentos e tenho certeza que estaria orgulhoso do neto e homem que ajudou a formar.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Profa. Dra. Karem López Ortega, que acreditou em mim desde o início de minha história no CAPE e que tenho o enorme prazer de chamá-la como amiga. Karem, nunca conseguirei retribuir tudo o que você fez e faz por mim.

À Profa. Dra. Marina Magalhães, que é o exemplo mais intenso de profissionalismo, sabedoria, competência, talento e dedicação que eu conheço. Marina, obrigado por todo o apoio durante a realização deste trabalho.

À Profa. Dra. Nathalie, pela amizade e pelas fantásticas aulas durante o curso de especialização (a definição de Mosaicismo ficará impressa em minha mente para sempre).

Especialmente à Gilmara, Sandra, Jeanne e a Elania Cristina, que odeia ser chamada de Elania, então prometo que será a última vez a chamarei de Elania. Muito obrigado por me auxiliarem em praticamente todas as cirurgias. Muito obrigado! Às funcionárias do CAPE que sempre me ajudaram e tornam o ambiente do CAPE praticamente um lar para pacientes e profissionais.

Aos Professores Paulo Maluf e Pierângelo Angelletti do Instituto Prof. Dr. David Serson, pelo apoio e fornecimento do material para a pesquisa.

À FAPESP pelo auxílio pesquisa

A todos os pacientes que confiaram em nossa proposta de ajudá-los.

Oliveira MA. Estudo prospectivo sobre o uso de implantes osseointegrados em pacientes soropositivos para o HIV em uso de anti-retrovirais [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Faculdade de Odontologia da USP; 2008.

RESUMO

As pesquisas relacionadas ao vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) e a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) visam encontrar formas de proporcionar melhor qualidade de vida e, se possível, o controle e remissão do vírus. Com a expectativa de vida aumentada, em decorrência do uso dos anti-retrovirais (ARV), aumenta também a necessidade de investir em tratamentos reabilitadores eficazes. Os implantes osseointegrados constituem uma alternativa na execução da reabilitação oral de pacientes que perderam dentes. 17 pacientes soropositivos para o HIV e 10 pacientes normorreativos participaram do projeto e foram reabilitados com 36 implantes osseointegrados e foram acompanhados por 12 meses. Os pacientes soropositivos para o HIV apresentaram resposta clínica ao tratamento semelhante aos pacientes normorreativos. Nenhum implante foi perdido durante o período de preservação.

Palavras-chave: HIV, Aids, Implantes osseointegrados

Oliveira MA. Prospective study regarding the use of endosseous dental implants in HIV-positive Patients under Anti-Retroviral Therapy [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Faculdade de Odontologia da USP; 2008.

ABSTRACT

Studies related to human immunodeficiency virus (HIV) and acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) propose to find better ways to improve the quality of life and, if possible, control and remission of the disease. As the life expectancy of HIV-positive individuals increase, esthetic and more functional treatments become more significant, and implants-supported prostheses should be considered. Seventeen HIV-positive patients and ten HIV-negative patients participated in this project and received 36 endosseous oral implants. These implants were followed for 12 months and all HIV-positive and HIV-negative patients showed the same clinical response. All the implants are fully integrated without any single loss.

Keywords: HIV, Aids, Dental implants, Endosseous

LISTA DE TABELAS

Tabela 2.1 - Principais sintomas da infecção aguda pelo HIV.....	21
Tabela 2.2 - Drogas anti-retrovirais inibidoras de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos utilizadas na terapia de pacientes soropositivos para o HIV segundo seu nome comercial, abreviação utilizada, princípio ativo e fabricante.....	24
Tabela 2.3 - Drogas anti-retrovirais inibidoras de transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos utilizadas na terapia de pacientes soropositivos para o HIV segundo seu nome comercial, abreviação utilizada, princípio ativo e fabricante.....	25
Tabela 2.4 - Drogas anti-retrovirais inibidoras de protease utilizadas na terapia de pacientes soropositivos para o HIV segundo seu nome comercial, abreviação utilizada, princípio ativo e fabricante.....	26
Tabela 2.5 - Drogas anti-retrovirais inibidoras de fusão utilizadas na terapia de pacientes soropositivos para o HIV segundo seu nome comercial, abreviação utilizada, princípio ativo e fabricante.....	26
Tabela 4.1 - Critérios de sucesso para a avaliação de implantes osseointegrados.....	52
Tabela 4.2 - Mensuração de tendência de sangramento através do Índice de Tendência de sangramento modificado.....	53
Tabela 4.3 - Avaliação de acúmulo de placa através do Índice de Placa modificado.....	53

Tabela 5.1 - Tipo de associação farmacológica que compunha a terapia anti-retroviral de 1595 pacientes HIV+ do CAPE-FOUSP.....	57
Tabela 5.2 – Pacientes HIV+ do CAPE-FOUSP em uso de TARV, não incluídos na pesquisa por apresentarem um ou mais Critérios de Exclusão (n=121).....	58
Tabela 5.3 - Dados demográficos de Pacientes do Grupo 1 (n=9).....	61
Tabela 5.4 - Dados demográficos de Pacientes do Grupo 2 (n=8).....	61
Tabela 5.5 - Dados demográficos de Pacientes do Grupo 3 (n=10).....	61
Tabela 5.6 - Proporção de indivíduos de acordo com sexo (Teste de Qui-Quadrado e Teste Exato de Fisher)	62
Tabela 5.7 - Estratificação dos pacientes HIV+ (casos) e HIV- (controle) segundo faixa etária.....	62
Tabela 5.8 - Tempo de soropositividade para o HIV relatado pelos pacientes dos grupos de estudo participantes da pesquisa.....	63
Tabela 5.9 - Meio de contaminação dos pacientes pertencentes aos grupos de estudo.....	64
Tabela 5.10 - Associações anti-retrovirais utilizadas pelos pacientes soropositivos para o HIV.....	65

Tabela 5.11 - Tempo de uso de medicação dos ARV pelos pacientes do grupo 1.....	65
Tabela 5.12 - Tempo de uso de medicação dos ARV pelos pacientes do grupo 2.....	65
Tabela 5.13 - Nível de linfócitos T CD4 dos pacientes soropositivos para o HIV.....	66
Tabela 5.14 - Nível de carga viral dos pacientes soropositivos para o HIV.....	67
Tabela 5.15 - Análise descritiva dos parâmetros nos grupos de estudo, assim como a análise estatística correspondente.....	67
Tabela 5.16 – Implantes executados no grupo 1 segundo o sexo, idade, CD4, carga viral, tempo de contaminação pelo HIV, tipo de exposição ao HIV e tempo de uso da medicação ARV.....	68
Tabela 5.17 – Implantes executados no grupo 2 segundo o sexo, idade, CD4, carga viral, tempo de contaminação pelo HIV, tipo de exposição ao HIV e tempo de uso da medicação ARV.....	69
Tabela 5.18 – Implantes executados no grupo 3 segundo o sexo e idade.....	69
Tabela 5.19 - Avaliação do índice de placa e de sangramento 3 semanas após a instalação do cicatrizador.....	70
Tabela 5.20 - Avaliação do índice de placa 6 meses após a instalação da coroa protética.....	71

Tabela 5.21 - Avaliação do índice de sangramento 6 meses após a instalação da coroa protética.....	72
Tabela 5.22 - Avaliação do índice de placa 12 meses após a instalação das coroas protéticas.....	72
Tabela 5.23 - Avaliação do índice de sangramento 12 meses após a instalação das coroas protéticas.....	73
Tabela 5.24 - Valores referentes aos exames de piridinolina e deoxipiridinolina dos pacientes participantes da pesquisa.....	74
Tabela 5.25 - Análise estatística dos níveis laboratoriais de piridinolina e deoxipiridinolina para cada implante realizado nos pacientes dos grupos 1, 2 e controle.....	75
Tabela 5.26 - Valores de perda óssea mesial e distal mensurados nos implantes instalados nos pacientes participantes da pesquisa com o programa ImageLab 2000.....	76
Tabela 5.27 - Análise descritiva dos parâmetros nos grupos de estudo, assim como a análise estatística correspondente ao Teste de Kruskal-Wallis.....	78
Tabela 5.28 - Coeficiente de correlação de Spearman e valores de significância para correlação CD4, CV, Tempo de Contaminação, Medicação e Perda óssea.....	79
Tabela 5.29 - Valores correspondentes ao teste de Kurskal-Wallis aplicado às variáveis perda óssea, piridinolina e deoxipiridinolina com as medicações ART.....	80

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3TC	Lamivudina
AIDS	Síndrome da imunodeficiência adquirida
ALT	Alanina aminotransferase
ANOVA	Teste de Análise de Variância
AST	Aspartato aminotransferase ARV- Anti-retroviral
AZT	Zidovudina
CAPE-FOUSP	Centro de Atendimento a Pacientes Especiais da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo
céls	células
CDC	do ingles: Center for Diseases Control
D4T	Estavudina
DDI	Didanosina
DEXA scans	do ingles: Dual-energy X-Ray Absorptionmetry scans
DST	Doenças sexualmente transmissíveis
FGF	Fator de crescimento de fibroblastos
Gama GT	Gama glutamil transferase
Gp 120	Glicoproteína 120
Gp 41	Glicoproteína 41
Hb1Ac	Hemoglobina glicosilada
HAART	do inglês: Highly Active Anti-Retroviral Therapy
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HPLC	Cromatografia líquida de alta pressão

ICAM-1	Molécula de adesão intracelular-1
IL-1	Interleucina-1
IF	Inibidor de fusão
IFN- γ	Interferon-gama
IGF	Fator de crescimento semelhante à insulina
II	Inibidor de integrase
IP	Inibidor de protease
ITRN	Inibidor de transcriptase reversa análogo de nucleosídeo
ITRNN	Inibidor de transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeo
mg	miligrama
ml	mililitro
mm ³	milímetro cúbico
Ncm	Newtons por centímetro
NF- κ B	Fator nuclear κ -B
nmol/mmol	nanomol por milimol
PDGF	Fator de crescimento derivado de plaquetas
PVPI	Polivinilpirrolidona-iodo
RANKL	Receptor de fator nuclear κ -B ligante
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SPSS	do ingles: Statistical Package for Social Sciences
TARV	Terapia anti-retroviral
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
TGF β	Fator de crescimento transformador- β
TP	Tempo de protrombina
TRAF6	Receptor de fator de necrose tumoral associado ao fator 6

TRAP	Fosfatase ácida tartrato-resistente
TS	Tempo de sangria
TTPa	Tempo de tromboplastina parcial ativada
μm	micrômetro

SUMÁRIO

	p.
1 INTRODUÇÃO.....	17
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	19
2.1 Epidemiologia.....	19
2.2 Etiopatogenia.....	20
2.3 Tratamento anti-retroviral.....	23
2.4 Efeitos adversos dos anti-retrovirais.....	29
2.5 Implantes dentais e a osseointegração.....	36
2.6 Implantes osseointegrados em pacientes com HIV/AIDS.....	39
3 PROPOSIÇÃO.....	43
4 MATERIAL E MÉTODOS.....	44
4.1 Desenho do estudo.....	44
4.2 Critérios de inclusão.....	44
4.3 Critérios de exclusão.....	45
4.4 Determinação dos grupos de estudo e controle.....	46
4.5 Exame clínico.....	46
4.6 Exames complementares.....	47
4.7 Medicação pré-operatória.....	48
4.8 Fase cirúrgica 1.....	48
4.9 Avaliação pós-operatória.....	49
4.10 Fase cirúrgica 2.....	50
4.11 Fase protética.....	50
4.12 Seguimento clínico para avaliação da osseointegração.....	51

4.13 Análise dos resultados.....	54
5 RESULTADOS.....	56
5.1 Planejamento amostral e população-fonte.....	56
5.2 Dados demográficos dos pacientes selecionados.....	60
5.3 Dados relativos à infecção pelo HIV nos grupos de estudo	63
5.4 Avaliação dos implantes.....	67
5.4.1 Avaliação pós-operatória.....	68
5.4.2 Seguimento clínico para avaliação da osseointegração.....	70
5.4.3 Avaliação laboratorial e radiográfica para verificar os níveis de perda óssea.....	73
5.4.4 Diferentes tipos de medicação.....	79
6 DISCUSSÃO.....	81
7 CONCLUSÃO.....	90
REFERÊNCIAS.....	91
ANEXOS.....	100

1 INTRODUÇÃO

Os primeiros casos de infecção pelo vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) foram relatados no início dos anos 80, em 5 pacientes homossexuais previamente saudáveis, que apresentaram pneumonia por *Pneumocystis carinii* (PNEUMOCYSTIS PNEUMONIA, 1981).

Com o tempo ficou evidente de que se tratava de uma doença grave que leva à falência do sistema imunológico predispondo os pacientes a várias patologias secundárias que, em um estágio final, é classificada como síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) (MANN; WILSON, 1993).

O vírus é transmitido de um indivíduo para outro através de relações sexuais, contato direto com sangue e seus derivados e da gestante para o filho (MANN; WILSON, 1993).

Com o passar dos anos houve um avanço no estudo da imunopatogênese da infecção pelo HIV e nos medicamentos anti-retrovirais (ARV). Isso incluiu o aparecimento de novas drogas e novos tratamentos que foram incorporados ao cotidiano desses pacientes (CARR, 2002).

Essas drogas apresentaram resultados animadores como o acréscimo de linfócitos T CD4+ e a diminuição da carga viral circulante (LEDERMAN; VALDEZ, 2000).

Com a expectativa de vida aumentada, em decorrência do uso dos anti-retrovirais, aumenta também a necessidade de investir em tratamentos odontológicos reabilitadores eficazes como o uso de implantes (BARON et al., 2004).

A implantodontia tem evoluído constantemente nos últimos anos, constituindo-se em um meio eficaz e seguro de repor ausências dentárias. Estudos prévios confirmam altos índices de sucesso, que tornam o uso de implantes osseointegrados uma ótima opção para a reabilitação de pacientes que apresentam os pré-requisitos locais e gerais para a instalação do pino de titânio e da prótese sobre o implante (ARDELL; ERIKSSON; LEKLHAN, 1990).

A infecção pelo HIV não é citada na literatura como uma contra-indicação absoluta para a colocação de implantes. Devem ser avaliados fatores locais e sistêmicos para indicar o melhor momento para a colocação dos implantes (DAVARPANA, 2003). Atualmente os cuidados no manejo de um paciente soropositivo para o HIV não se resumem apenas à sua imunossupressão ou a presença de manifestações oportunistas, mas também a presença de manifestações sistêmicas oriundas da terapia anti-retroviral ou da própria infecção pelo HIV.

Com o passar dos anos e o aumento na sobrevivência dos pacientes que fazem uso da terapia anti-retroviral, ficaram evidentes as inúmeras alterações e efeitos adversos causados pelo tratamento, entre eles, alterações de metabolismo ósseo e diminuição da densidade mineral óssea dos pacientes soropositivos para o HIV que podem influenciar o prognóstico de um tratamento reabilitador com implantes osseointegrados.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Epidemiologia

Segundo dados do boletim epidemiológico publicado em junho de 2006, ainda observamos um aumento no número de casos em todas as regiões do Brasil (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO AIDS E DST, 2006).

Dos 433.067 casos notificados de AIDS até junho de 2006, 62,3% (269.910 casos) se concentram na região Sudeste, 17,9% (77.639 casos) na região Sul, 11% (47.751 casos) no Nordeste, 5,6% (24.086 casos) no Centro-Oeste e 3,2% (13.681 casos) no Norte (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO AIDS E DST, 2006).

O maior número de casos encontra-se na faixa etária dos 20 aos 49 anos, representando 85,9% dos casos masculinos e 81,5% dos casos femininos. As taxas de incidência mostram que se mantém a redução entre os casos masculinos de 13 a 34 anos, já que as maiores taxas de incidência foram observadas em 1997 e 1998 e há um ligeiro crescimento entre os casos femininos. Entretanto, nos indivíduos acima de 35 anos, as taxas de incidência continuam crescendo persistentemente, bem mais evidente entre as mulheres de 40 a 49 anos, passando de 17,9 por 100.000 habitantes em 1998 para 27,9 por 100.000 hab. em 2003 (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO AIDS E DST, 2006).

De 1980 a 2005, ocorreram 183.074 óbitos por AIDS no Brasil, sendo 2,4% na região Norte, 4,4% no Centro-Oeste, 9,2% no Nordeste, 15,1% no Sul, e 68,9% na região Sudeste. Mantém-se a redução da taxa de mortalidade entre os homens e

a estabilização da taxa de mortalidade no sexo feminino. A razão de sexos da taxa de mortalidade vem diminuindo desde 1986 (16,5 H:M) e hoje atinge 2,0 H:M (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO AIDS E DST, 2006).

Foram disponibilizados nesse boletim, também, os dados de gestantes soropositivas para o HIV, notificadas no SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação) de 2000 até 30/11/2006. Nesse período foram notificadas 31.921 gestantes soropositivas para o HIV, sendo 7.217 no ano de 2004, distribuídas da seguinte maneira: 3% na região Norte, 5% na região Centro-Oeste, 11% na região Nordeste, 28% na região Sul e 53% na região Sudeste (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO AIDS E DST, 2006).

2.2 Etiopatogenia

A doença causada pelo HIV pode ser dividida em 3 estágios diferentes: infecção aguda (sintomática ou assintomática), infecção crônica assintomática e infecção crônica sintomática (HOFFMANN; KAMPS, 2003).

A infecção aguda sintomática pelo HIV está presente em 40-90% dos casos como um mal-estar transitório e com sintomas inespecíficos (Tabela 2.1), associados aos altos níveis de replicação viral e uma resposta imune crescente em virtude da presença do vírus. O diagnóstico da infecção aguda pelo HIV é perdido na maioria dos casos, confundido com outras infecções virais que apresentam sintomas parecidos e por não existirem anticorpos específicos anti-HIV 1 detectáveis no início da doença (HOFFMANN; KAMPS, 2003).

Depois de um período de incubação de poucos dias, a maioria dos casos apresenta uma sintomatologia semelhante à gripe. Os sintomas mais freqüentes são febre, rash cutâneo maculo-papular, náuseas, úlceras orais, linfadenopatias generalizadas, atralgia, faringite, perda de peso, perda de apetite, meningite asséptica, sudorese noturna e mialgia (HOFFMANN; KAMPS, 2003).

A fase sintomática da infecção aguda pelo HIV dura de 7-10 dias, raramente ultrapassando 2 semanas. A severidade e duração dos sintomas têm implicações no prognóstico, uma vez que, sintomas prolongados e severos indicam uma progressão mais rápida da doença. Durante a infecção aguda pelo HIV, freqüentemente observamos um decréscimo na contagem de linfócitos T CD4. Em contraste, os linfócitos T CD8+ aumentam inicialmente, resultando em uma proporção de células CD4+/CD8+ menor que 1 (HOFFMANN; KAMPS, 2003).

Tabela 2.1 - Principais sintomas da infecção aguda pelo HIV-1

Sintomas	Freqüência	Odds ratio (95% CI)
Febre	80%	5.2 (2.3-11.7)
Rash	51%	4.8 (2.4-9.8)
Úlceras orais	37%	3.1 (1.5-6.6)
Atralgia	54%	2.6 (1.3-5.1)
Faringite	44%	2.6 (1.3-5.1)
Perda de apetite	54%	2.5 (1.2-4.8)
Perda de peso > 2.5 kg	32%	2.8 (1.3-6.0)
Náusea	68%	2.2 (1.1-4.5)
Mialgia	49%	2.1 (1.1-4.2)
Febre e rash	46%	8.3 (3.6-19.3)

Fonte: Hecht FM et al. Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection. AIDS 2002,16:1119-29.

Após a infecção aguda (sintomática ou assintomática), o paciente entra em uma fase de infecção crônica assintomática, marcada inicialmente por uma produção acentuada de anticorpos anti-HIV (STAPRANS; FEINBERG, 1994).

A fase de infecção crônica assintomática pode estender-se de vários meses a anos. Com o controle da replicação viral e da manutenção de seus níveis séricos de linfócitos T CD4+ em níveis normais, o paciente torna-se um portador saudável, mas, ainda assim, infectante (STAPRANS; FEINBERG, 1994).

Com o passar do tempo o sistema imune começa a dar sinais de fragilidade frente à infecção pelo HIV. A replicação viral torna-se mais acentuada e a produção de anticorpos não é suficiente para impedir que mais linfócitos T CD4+ sejam infectados e destruídos (SCHOOLEY, 1995).

A evolução da doença e a diminuição da imunidade circulante fazem com que o paciente apresente vários tipos de infecções oportunistas e alterações sistêmicas. Entre as condições que podem ser encontradas, podemos citar a linfadenopatia persistente generalizada, angiomatose bacilar, candidíase pseudomembranosa orofaríngea, candidíase vulvovaginal (persistente, freqüente ou respondendo pobremente à terapia), leucoplasia pilosa oral, displasia cervical (moderada ou severa), carcinoma *in situ* cervical, herpes zóster, neuropatia periférica, candidíase bronquial, traqueal, pulmonar ou esofágica, câncer cervical invasivo, herpes simples, úlceras crônicas, perda de peso relacionada ao HIV (CENTER FOR DISEASES CONTROL, 1993) [Anexo B].

Com contagem de linfócitos T CD4+ abaixo de 200 céls/mm³, ou doenças listadas na categoria C do sistema de classificação do Center for Diseases Control (CDC) [ANEXO B], o paciente desenvolve definitivamente a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) (COHEN; SANDE; VOLBERDING, 1994).

2.3 Tratamento anti-retroviral

As pesquisas relacionadas ao HIV e a AIDS visam encontrar formas de proporcionar melhor qualidade de vida e, se possível, o controle e remissão do vírus.

Com o passar dos anos houve um avanço no estudo da imunopatogênese da infecção pelo HIV e nos medicamentos anti-retrovirais (ARV). Isso inclui o aparecimento de novas drogas e novos tratamentos que são incorporados ao cotidiano desses pacientes (CARR, 2002).

Essas drogas apresentaram resultados iniciais animadores tomando como base o acréscimo de linfócitos T CD4+ e a diminuição da carga viral circulante (LEDERMAN; VALDEZ, 2000).

Os objetivos da terapêutica anti-retroviral, na infecção pelo HIV, são reduzir o número de células infectadas, preservar a resposta imuno específica e reduzir a carga viral. As medicações utilizadas atuam sobre algumas fases da replicação viral (TREATMENTS FOR HIV AND AIDS, 2005a).

A indicação da terapia anti-retroviral é baseada nas manifestações clínicas da doença, contagem de células T CD4+ e a contagem da carga viral (LYLES et al., 2000).

A classificação farmacológica dessas drogas leva em consideração sua ação sobre algumas proteínas que participam da replicação viral. Assim temos os inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos/nucleotídeos (ITRN), inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos (ITRNN), inibidores de protease (IP); e inibidores de fusão (IF) (TREATMENTS FOR HIV AND AIDS, 2005d).

Os inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos atuam como substratos alternativos competindo com os nucleosídeos fisiológicos do paciente. A incorporação dos análogos aborta a síntese de DNA viral, impossibilitando a estabilização da dupla cadeia por impedir a formação das pontes de fosfodiesterases. Os análogos de nucleotídeos têm ação semelhante aos análogos de nucleosídeos, com a diferença de que são quimicamente ativos, ao contrário dos análogos de nucleosídeos, que necessitam de uma fosforilação para tornarem-se ativos (Tabela 2.2) (TREATMENTS FOR HIV AND AIDS, 2005b).

Tabela 2.2 - Drogas anti-retrovirais inibidoras de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos utilizadas na terapia de pacientes soropositivos para o HIV segundo seu nome comercial, abreviação utilizada, princípio ativo e fabricante

Marca comercial	Abreviação	Princípio ativo	Fabricante
Ziagen	ABC	Abacavir	GSK
Combivir	CBV	AZT + 3TC	GSK
Emtriva	FTC	Emtricitabina	Gilead
Epivir	3TC	Lamivudina	GSK
HIVID	ddC	Zalcitabine	Roche
Kivexa/Epzicom	KVX	3TC + ABC	GSK
Retrovir	AZT	Zidovudina	GSK
Trizivir	TZV	AZT + 3TC + ABC	GSK
Truvada	TVD	FTC + TDF	Gilead
Videx	DDI	Didanosina	BMS
Viread	TDF	Tenofovir	Gilead

Os inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos se ligam diretamente à enzima, não de forma competitiva como os ITRNs. Os complexos resultantes bloqueiam o local de ativação da catalisação da transcriptase reversa, aos quais se ligam assim menos nucleosídeos e reduzem significativamente a polimerização. Os ITRNNs não requerem ativação intracelular (TREATMENTS FOR HIV AND AIDS, 2005c) [Tabela 2.3].

Tabela 2.3 - Drogas anti-retrovirais inibidoras de transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos utilizadas na terapia de pacientes soropositivos para o HIV segundo seu nome comercial, abreviação utilizada, princípio ativo e fabricante

Marca comercial	Abreviação	Princípio ativo	Fabricante
Rescriptor	DLV	Delavurdina	Pfizer
Estocrin	EFV	Efavirenz	BMS/MSD
Viramune	NVP	Nevirapine	Boehringer Ingelheim

Os inibidores de protease impedem a protease viral de dividir a poliproteína viral gag-pol em subunidades funcionais. A inibição da protease, prevenindo a fragmentação proteolítica e a maturação viral, leva à liberação de partículas virais que são incapazes de infectar novas células (TREATMENTS FOR HIV AND AIDS, 2005d) [Tabela 2.4].

Tabela 2.4 - Drogas anti-retrovirais inibidoras de protease utilizadas na terapia de pacientes soropositivos para o HIV segundo seu nome comercial, abreviação utilizada, princípio ativo e fabricante

Marca comercial	Abreviação	Princípio ativo	Fabricante
Aptivus	TPV	Tipranavir	Boehringer- Ingelhein
Agenerase	APV	Amprenavir	GSK
Crixivan	IDV	Indinavir	MSD
Invirase 500	SQV	Saquinavir	Roche
Kaletra	LPV	Lopinavir/Ritonavir	Abbott
Norvir	RTV	Ritonavir	Abbott
Reyataz	ATV	Atazanavir	BMS
Telzir/Lexiva	FPV	Fosamprevir	GSK
Viracept	NFV	Nelfinavir	Roche/Pfizer

Os inibidores de fusão evitam que o vírus penetre nas células do hospedeiro, ligando-se às proteínas na superfície das células CD4+ ou à superfície do vírus e impedindo a união da capa externa do HIV com as proteínas das células hospedeiras (TREATMENTS FOR HIV AND AIDS, 2005e) [Tabela 2.5]. Os compostos concebidos são capazes de bloquear três tipos de interação: bloquear a interação da glicoproteína 120 (gp 120) com o CD4, bloquear a interação da gp 120 com os co-receptores e inibir as interações com a glicoproteína 41 (gp 41) (SOUZA; ALMEIDA, 2003).

Tabela 2.5 - Drogas anti-retrovirais inibidoras de fusão utilizadas na terapia de pacientes soropositivos para o HIV segundo seu nome comercial, abreviação utilizada, princípio ativo e fabricante

Marca comercial	Abreviação	Princípio ativo	Fabricante
Celsentri		Maraviroc	Pfizer
Fuseon	T-20	Efurvitida	Roche

A zidovudina foi a primeira droga anti-retroviral aprovada como tratamento para a infecção pelo HIV em março de 1987 criando grandes expectativas, não apresentando resultados iniciais animadores. O mesmo ocorreu após o lançamento de outros ITRN como a zalcitabina, didanosina e estavudina entre 1991 e 1994. Ficou claro que a monoterapia anti-retroviral não apresentava resultados satisfatórios. Em setembro de 1995 durante a análise dos resultados preliminares do estudo europeu-australiano DELTA, demonstrou-se que a combinação de 2 análogos de nucleosídeos era mais eficaz do que a monoterapia ou utilização das drogas em seqüência (DELTA, 1996).

No final de 1995 e começo de 1996 foram liberadas para utilização no tratamento do HIV as drogas inibidoras de protease: saquinavir, ritonavir e indinavir. A utilização destas drogas em conjunto com os inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos diminuiu sensivelmente a mortalidade e a morbidade causada pela infecção pelo HIV (CAMERON et al., 1998).

O melhor momento para se iniciar o tratamento anti-retroviral ainda gera controvérsias. O risco da evolução da doença e desenvolvimento da AIDS deve ser mensurado e comparado com o risco de ocorrer toxicidade em longo prazo e resistência viral. Todos os protocolos existentes concordam que pacientes sintomáticos e pacientes com contagem de células T CD4+ abaixo de 200 céls/ μ l devem iniciar o tratamento anti-retroviral. (GUIDELINES FOR THE USE OF ANTIRETROVIRAL AGENTS IN HIV-1 INFECTED ADULTS AND ADOLESCENTS, DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, 2005).

Vários estudos evidenciam a diminuição das manifestações oportunistas após a introdução da Terapia anti-retroviral altamente ativa (Highly Active Antiretroviral Therapy - HAART) como tratamento para o HIV (CAMERON et al.,

1998; DETELS et al., 2001; IVES; GAZZARD; EASTERBROOK, 2001; KAPLAN et al., 2000; LEDERGERBER et al., 1999; MOORE; CHAISSON, 1999; PALELLA et al., 1998; SOH et al., 2003).

A HAART foi instituída a partir de 1996 e é definida como a combinação de pelo menos 3 medicamentos diferentes sendo que estes devem pertencer a 2 ou três classes farmacológicas diferentes de drogas anti-retrovirais (DE BOER et al., 2003).

Estudos recentes mostraram uma menor prevalência de lesões bucais associadas ao HIV e uma mudança nos padrões de lesões predominantes com a introdução da HAART. Estas lesões ainda hoje são diagnosticadas, mas são mais prevalentes em pacientes com doença avançada, sem terapia anti-retroviral e nos pacientes com falha terapêutica, seja por falta de eficácia ou por falta de adesão. A falha é indicada por uma baixa contagem de células CD4+ e alta carga viral. (EYESON et al., 2002).

Um grande estudo avaliando pacientes soropositivos para o HIV antes e após a ampla distribuição da HAART chegou à conclusão que as doenças oportunistas relacionadas à infecção pelo HIV diminuíram drasticamente, mas ressalta que as mortes causadas por infecções oportunistas, apesar da grande diminuição, continuam sendo a principal causa da morte dos pacientes soropositivos para o HIV (CASCADE COLLABORATION, 2006).

O tratamento de pacientes soropositivos para HIV passa atualmente por um grande dilema. As drogas anti-retrovirais que têm apresentado bons resultados aumentando a taxa de linfócitos T CD4+ e diminuindo a carga viral circulante em níveis indetectáveis, têm causado também severos efeitos adversos (A PRACTICAL GUIDE TO HIV DRUG SIDE EFFECTS, 2002; SMITH, 2001).

2.4 Efeitos adversos dos anti-retrovirais

Os pacientes que fazem uso de terapia anti-retroviral têm apresentado diversos efeitos colaterais, entre eles podemos citar náusea, diarreia, hiperlipidemia/dislipidemia, lipodistrofia, neuropatia, reações alérgicas, cardiopatias, diabetes, mialgia, acidose láctica, alterações hepáticas e renais e alterações de metabolismo ósseo (BRUNO et al., 2006; COLEMAN; WHITE, 2007; HOFMAN; NELSON, 2006; ROLING et al., 2006; SMITH, 2001).

Os inibidores de protease, especificamente, têm sido identificados como responsáveis pelo aparecimento de resistência à insulina, diarreia, parestesia oral, diminuição da libido, cálculo renal, osteopenia e osteoporose entre outros (SADLER et al., 2001; SALTEL et al., 2000; SCHROOTEN et al., 2001).

Alterações ósseas, como a osteopenia, osteoporose e osteonecrose têm sido relatadas em pacientes soropositivos para o HIV, mas a sua etiologia e evolução não são totalmente conhecidas. A prevalência estimada varia entre os estudos e pode ser influenciada pela presença ou ausência de terapia anti-retroviral, presença de lipodistrofia, estágio da doença e outros fatores de risco para perda óssea (QAQISH; SIMS, 2005). Os pacientes soropositivos para o HIV apresentam perda de massa óssea quando tratados com HAART, especialmente quando recebem inibidores de protease e mais ainda quando afetados por lipodistrofia (MADEDDU; SPANU; SOLINAS et al., 2001; TEBAS et al., 2000).

Segundo Hoffmann e Kamps (2003) pacientes infectados pelo HIV apresentam densidade mineral menor que pacientes normorreativos (HOFFMANN; KAMPS, 2003). Mas até a introdução da HAART, pacientes adultos soropositivos

saudáveis tinham densidade mineral normal que se mantinha com o tempo. Esse fato foi demonstrado por Paton et al. (1997) em um estudo com pacientes soropositivos para o HIV, antes da introdução da HAART. O estudo verificou que a perda óssea raramente alcançava valores associados com o diagnóstico de osteoporose. Os resultados de Paton foram confirmado por McGowan et al. (2001), em um estudo com pacientes soropositivos para o HIV virgens de tratamento, no qual que foram encontrados 1-2% de casos de osteoporose (MCGOWAN et al., 2001, PATON et al., 1997).

Estudos recentes confirmam estudos prévios que encontraram a osteopenia como efeito adverso comum em pacientes que fazem uso da terapia anti-retroviral, mesmo com o ajuste da dosagem em decorrência da idade (CARR et al., 2001).

Segundo Seminari, em um estudo com 68 pacientes tratados com altas doses de medicações anti-retrovirais, por no mínimo 82 meses, foi verificada a incidência de 40% dos pacientes apresentando baixa densidade óssea e 56% dos pacientes apresentando alto metabolismo ósseo com alto índice de ativação osteoclástica (SEMINARI et al., 2005).

A alta incidência de osteopenia/osteoporose tem sido associada tanto ao uso de inibidores de protease quanto de inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos. Tebas et al, relataram que 50% dos pacientes recebendo inibidores de protease tinham osteopenia e 21% tinham osteoporose. Esta incidência é significativamente aumentada quando comparada com pacientes sem terapia ou controles normorreativos. Moore et al, confirmaram que 71% dos pacientes soropositivos fazendo uso de inibidores de protease apresentam densidade mineral óssea reduzida (MOORE; CHAISSON, 1999).

Os trabalhos relacionando alterações na densidade e no metabolismo ósseo em pacientes soropositivos para o HIV têm utilizado como padrão para comparação alguns dos seguintes exames: DEXA SCAN em coluna lombar e cabeça de fêmur, fosfatase alcalina, osteocalcina sérica, cálcio, vitamina D, paratormônio (BOLLAND et al., 2006; CHEONIS, 2001; MADEDDU; SPANU; SOLINAS, 2004).

Fernandez-Rivera et al., avaliaram a densidade mineral óssea (BMD) através de Dual-energy X-Ray Absorptionmetry (DEXA scans) da coluna lombar e colo femoral de pacientes soropositivos que haviam recebido previamente HAART como primeiro esquema anti-retroviral e pacientes infectados virgens de tratamento anti-retroviral. A densidade óssea é determinada pela mensuração da absorção de raios-X ou ondas de ultra-som. Os resultados são comparados com o número de variação padrão obtido em indivíduos jovens e saudáveis. Valores entre 1 e 2.5 são classificados como osteopenia e acima de 2.5 como osteoporose (HOFFMANN; KAMPS, 2003). Chegaram à conclusão que 42% dos pacientes apresentaram osteopenia em alguma localização. A prevalência de osteopenia em pacientes que faziam uso de inibidores de protease foi de 49% contra 23% entre indivíduos que não fizeram uso de inibidores de protease. A frequência de osteopenia em homens foi significativamente maior do que entre mulheres [50% contra 17%] (FERNANDEZ-RIVERA et al., 2003).

Outros testes laboratoriais podem ser úteis para a verificação do metabolismo ósseo em pacientes soropositivos para o HIV. Entre eles podemos citar a verificação da deoxipiridinolina e piridinolina na urina, fosfatase alcalina específica para osso, C-telopeptídeo, osteocalcina, interleucina-1 e interleucina 6 (BROWN et al., 2004; MORA et al., 2001).

A piridinolina e a deoxipiridinolina constituem as ligações cruzadas da estrutura helicoidal do colágeno tipo 1. A quantidade de piridinolina e deoxipiridinolina urinária reflete a reabsorção óssea (atividade osteoclástica), sendo excretadas na proporção de 3:1 (piridinolina/deoxipiridinolina). A deoxipiridinolina é mais sensível que a piridinolina, não sendo influenciada pela dieta. Para monitoração de resposta terapêutica, estes marcadores permitem a detecção de alterações de forma mais rápida que a densitometria óssea. Em casos de osteoporose, Doença de Paget, metástases ósseas, hiperparatireoidismo e hipertireoidismo estes marcadores encontram-se aumentados (GARNERO; DELMAS, 1998).

Reverendo as propriedades desses exames bioquímicos da urina verificamos que a piridinolina e deoxipiridinolina são moléculas interligadoras do colágeno, sendo liberadas durante o processo de reabsorção, sem sofrer metabolização, e excretadas pelo rim, portanto bons marcadores de reabsorção óssea. Durante a maturação do colágeno, as fibrilas colágenas recém depositadas na matriz extracelular são estabilizadas pela interligação entre radicais lisina e hidroxilisina de diferentes cadeias. Assim, por ação da enzima lisil oxidase, moléculas de lisina e hidroxilisina da porção terminal (telopeptídeos) das moléculas de colágeno formam aldeídos e se condensam com o resíduo de molécula adjacente formando uma estrutura interligadora composta de três radicais hidroxilisina (piridinolina) ou uma lisina e duas hidroxilisinias (deoxipiridinolina). As piridinolinas atuam como interligadores (cross-links) nos colágenos tipo I, II e III, os principais de todos os tecidos, com exceção da pele. As proporções piridinolina:deoxipiridinolina variam de acordo com o tipo de colágeno, sendo menores no colágeno tipo I. As quantidade

urinárias desses metabólitos refletem a reabsorção óssea (atividade osteoclástica), sendo excretadas na proporção de 3:1 (VIEIRA, 1999).

Esses interligadores entre as fibrilas de colágeno e a quebra de colágeno são liberados sem modificação na urina. A piridinolina é a principal interligadora entre o colágeno tipo II e III e é a mais abundante no osso, em contrapartida a deoxipiridinolina é específica de osso, sendo derivada somente do colágeno tipo I (GARNERO; DELMAS, 1998). O colágeno tipo I é o tipo mais abundante em mamíferos, e é o tipo presente no osso mineralizado, mas, durante o desenvolvimento e reparo ósseo, os colágenos tipo II e III também estão expressos (DOUGLAS et al., 2008).

A fosfatase alcalina específica óssea é um marcador de neoformação óssea. A isoforma óssea da fosfatase alcalina localiza-se na membrana plasmática dos osteoblastos, estando envolvida no processo de formação e mineralização óssea. Sua determinação apresenta vantagens sobre a osteocalcina por ter meia-vida maior (1 a 2 dias), não ser afetada por variações diurnas e por ter menos interferentes pré-analíticos (GARNERO; DELMAS, 1998).

O C-telopeptídeo é um produto da degradação do colágeno agindo como marcador de reabsorção óssea. O colágeno do tipo 1 é sintetizado a partir de seu precursor (pró-colágeno tipo 1) que contém as extensões N-terminal e C-terminal. O pró-colágeno é convertido em colágeno através de um complexo processo, no qual ocorre a remoção enzimática do N-pró-peptídeo e do C-pró-peptídeo, sendo estes fragmentos denominados telopeptídeos. Níveis elevados são encontrados em pacientes com osteoporose, osteomalácia, osteodistrofia renal, em uso de corticóides, doença de Paget, hiperparatireoidismo e hipertireoidismo (GARNERO; DELMAS, 1998).

A osteocalcina (OC) é uma proteína da matriz óssea produzida pelos osteoblastos. Na formação da matriz óssea, 10% a 40% da osteocalcina formada são liberadas na circulação. Apresenta meia-vida de 5 minutos, sofrendo hidrólise no fígado e depuração renal. Ensaio para sua detecção não são padronizados e diferentes anticorpos reconhecem diferentes fragmentos da osteocalcina. Na osteoporose pós-menopausa encontramos valores iguais, elevados ou reduzidos em relação aos controles normais, mas ocorre a diminuição dos valores durante o tratamento da osteoporose (GARNERO; DELMAS, 1998).

Além dos estudos direcionados para o diagnóstico e mensuração das alterações de densidade e metabolismo ósseo, alguns trabalhos têm estudado os possíveis mecanismos fisiológicos que estariam envolvidos com as alterações de metabolismo ósseo presentes nesses pacientes.

Madeddu, Spanu e Solinas (2004) sugerem que a HAART poderia afetar diretamente o remodelamento ósseo e/ou indiretamente afetar o metabolismo da vitamina D. A vitamina D é transformada no fígado e no rim, por hidroxilação, em um hormônio calcitrófico, 1,25-dihidroxicolecalciferol ou 1,25-dihidroxitamina D3 ou calciferol, que é o fator biologicamente ativo no metabolismo do cálcio e do fósforo, como na fisiologia dos tecidos mineralizados. Como o fígado e o rim podem ser comprometidos pela toxicidade dos ARV é possível que a hidroxilação da vitamina D também seja comprometida (BRUNO et al., 2006; MADEDDU; SPANU; SOLINAS, 2004; ROLING et al., 2006).

Alguns autores propõem que as alterações metabólicas encontradas *in vivo* em pacientes soropositivos para o HIV poderiam ocorrer devido às alterações no metabolismo protéico seguido de modificações sistêmicas e locais de certas citocinas

pró-inflamatórias que podem ser lançadas em grande quantidade de células ativadas, estimulando diretamente a ação osteoclástica (SERRANO et al., 1995).

Osteoclastos são células multinucleadas que são formadas pela fusão de precursores osteoclásticos de origem hemopoiética. A reabsorção óssea é regulada *in vivo* por muitos fatores celulares e hormonais que afetam a formação e atividade osteoclástica. A descoberta de novos membros da família dos receptores de fator de necrose tumoral (TNF) ligados tem enfatizado o papel crucial do RANKL, que é expresso por osteoblastos/células do estroma e seu receptor RANK, que é expresso por células osteoclásticas, na diferenciação e ativação osteoclástica (ROUX; ORCEL, 2000).

Foi demonstrado que certos regimes de HAART aumentam a atividade do RANKL na osteoclastogênese através de citocinas presentes na infecção pelo HIV. O interferon- γ (IFN- γ) produziria um bloqueio fisiológico ao RANKL através do aumento de degradação de TRAF6, mas a produção de IFN- γ é diminuída em uma infecção pelo HIV. Isto deveria limitar a capacidade do IFN- γ de suprimir o RANKL, resultando em uma maior ativação osteoclástica e reabsorção óssea (FAKRUDDIN; LAURENCE, 2004).

Autores verificaram *in vitro* e *in vivo* (14) que a zidovudina (AZT) aumenta a osteoclastogênese em células RAW 264.7 e precursores osteoclásticos primários de ratos na presença de RANKL. Esta osteoclastogênese está associada com um aumento na atividade do promotor da fosfatase ácida tartrato-resistente (TRAP) e transcrição do fator NF- κ B. O efeito osteoclastogênico da zidovudina foi dependente da concentração e a expressão de TRAP e receptor de calcitonina estavam aumentados pela ação da zidovudina em conjunto com o RANKL (PAN et al., 2006).

2.5 Implantes dentais e a osseointegração

Segundo Zarb, a osseointegração é um processo em que uma fixação rígida, clinicamente assintomática, de material aloplástico é conseguida e mantida no osso durante o uso de uma carga funcional (ZARB; ALBREKTSSON, 1991).

Para que ocorra a osseointegração é necessário que ocorra um remodelamento ósseo levando a uma osteoindução e a osteocondução. A osteocondução é caracterizada pelo crescimento ósseo em uma superfície. O crescimento ósseo na superfície de um implante depende da ação de células ósseas diferenciadas que podem ser originadas da pré-existência de pré-osteoblastos/osteoblastos que são ativados pelo trauma ou por células recrutadas do mesênquima primitivo por osteoindução (FROST, 1989). A osteoindução é responsável pela reparação e cicatrização óssea e é caracterizada por células pluripotentes e indiferenciadas, que são estimuladas a se desenvolverem em linhas de células formadoras de osso (WILSON-HENCH, 1987).

No caso dos implantes, a osteocondução depende do reparo ósseo e do biomaterial utilizado. Certos materiais, como o cobre e a prata, não apresentam condução óssea (ALBREKTSSON, 1995). Alguns materiais apresentam condução óssea, mas não são considerados ideais do ponto de vista da biocompatibilidade. Outros materiais apresentaram alta biocompatibilidade como o titânio comercialmente puro (JOHANSSON; ALBREKTSSON; ROOS, 1992). Os estudos de Branemark foram decisivos para definir o titânio como material de escolha para os implantes, conseguindo desta forma a osseointegração (ALBREKTSSON; WENNERBERG, 2005).

Além das células ósseas diferenciadas, isto é, osteoblastos, osteoclastos e osteócitos, o osso e o tecido adjacente contêm certo número de células indiferenciadas. Com o estímulo apropriado, estas células são transformadas em pré-osteoblastos, no processo que constitui a indução óssea (ALBREKTSSON; JOHANSSON, 2001).

Os osteoblastos são responsáveis pela formação de osso através da síntese de várias matrizes protéicas ósseas e regulam a maturação dos osteoclastos através de fatores solúveis e uma interação cognata. A maturação osteoclástica requer estimulação pelo receptor de fator nuclear κ -B ligante ativado (RANKL) expresso em osteoblastos e a interação cognata mediada por uma firme adesão via molécula de adesão intracelular-1 (ICAM-1) (TANAKA; NAKAYANADA; OKADA, 2005).

Durante o processo, citocinas pró-inflamatórias como a interleucina-1 (IL-1) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) podem causar uma alteração no metabolismo ósseo favorecendo a reabsorção óssea através da indução de RANKL e ICAM-1 nos osteoblastos. Estes sinais inflamatórios originados do sistema imune são transmitidos primeiramente via osteoblastos para induzir maturação osteoclástica, resultando secundariamente em osteopenia e osteoporose (TANAKA; NAKAYANADA; OKADA, 2005).

Osteoclastos são células multinucleadas que são formadas pela fusão de precursores osteoclásticos de origem hemopoiética. A reabsorção óssea é regulada *in vivo* por muitos fatores celulares e hormonais que afetam a formação e atividade osteoclástica. A descoberta de novos membros da família dos receptores de fator de necrose tumoral (TNF) ligados tem enfatizado o papel crucial do RANKL, que é expresso por osteoblastos/células do estroma e seu receptor RANK, que é expresso

por células osteoclásticas, na diferenciação e ativação osteoclástica (ROUX; ORCEL, 2000).

Vários tipos de fatores de crescimento são necessários para a formação óssea, mas para que isso ocorra, é necessário um suporte sanguíneo adequado. Não é surpresa que a principal função de vários fatores de crescimento seja tanto mitogênica quanto angiogênica. Os fatores de crescimento que regulam o tecido ósseo de uma maneira ou de outra incluem, o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF I, II), fator de crescimento de fibroblastos (FGF), fator de crescimento transformador- β (TGF β) e fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) (TRIPPEL et al., 1996).

Na implantodontia as contra indicações relativas e absolutas estão relacionadas a doenças na presença das quais o ato cirúrgico é arriscado ou interfere na cicatrização tecidual, sendo necessário dar especial atenção às alterações do metabolismo ósseo (DAVARPANA, 2003).

Os índices de sucesso em implantes de pacientes acompanhados por no mínimo 05 anos estão entre 79% e 99% (ALBREKTSSON et al., 1986; ARDELL; ERIKSSON; LEKLHAN, 1990; BUSER et al., 1997). Os critérios de sucesso utilizados para avaliação de implantes osseointegrados são: ausência ou persistência de queixas subjetivas, como por exemplo, dor, sensação de corpo estranho e/ou disestesia, ausência de infecção periimplantar com supuração, ausência de mobilidade e ausência de radiolusência contínua em torno do implante (BUSER et al., 1997; MOBELLI; LANG, 1994; ROMEO et al., 2002; SALVI; LANG, 2004).

Os implantes desenvolveram-se rapidamente após terem o seu uso confirmado com altas taxas de sucesso. O período de espera para ativação de próteses, que antes era de meses, tem sido substituído por ativação imediata ou de

até 6 semanas após a cirurgia. Apenas quando o implante é colocado em um osso com baixa quantidade e qualidade óssea, a espera de vários meses é recomendada. Antigamente os implantes eram praticamente lisos ou muito ásperos, como os implantes com tratamento de superfície com spray de plasma. Atualmente os implantes são moderadamente ásperos, isto é, a aspereza de superfície é de 1-2 μ m (ALBREKTSSON; WENNERBERG, 2005).

2.6 Implantes osseointegrados em pacientes com HIV/AIDS

O planejamento de uma reabilitação oral com o uso de implantes osseointegrados em pacientes soropositivos para o HIV, deve ser feito avaliando as alterações locais e sistêmicas que esses pacientes podem apresentar devido à infecção pelo HIV e às reações adversas causadas pela medicação anti-retroviral, tendo em vista os pré-requisitos necessários para a instalação do implante.

Estudos feitos com pacientes soropositivos para o HIV, que passaram por procedimentos dentais invasivos e que apresentavam uma imunodepressão substancial abaixo de 200 céls/mm³, demonstraram baixo índice de complicações pós-operatórias, na ordem de 0,9% (GLICK et al., 1994a).

Ainda assim, a imunodepressão causada pelo HIV deve ser avaliada, já que pacientes que apresentam contagem de células CD4+ abaixo de 200 céls/mm³ e carga viral detectável, podem apresentar manifestações orais que podem contraindicar temporariamente procedimentos invasivos (EYESON et al., 2002).

Além da deficiência imunológica, os pacientes soropositivos para o HIV também podem apresentar alterações hematológicas, renais e hepáticas que podem levar à hemorragia trans e pós-operatória e dificultar a reparação tecidual (PATTON; SHUGARS; BONITO, 2002).

Existem trabalhos publicados relacionando o uso de implantes osseointegrados e pacientes soropositivos para o HIV, mas que se baseiam em relatos de casos clínicos isolados e que não avaliam a possível interferência das alterações metabólicas causadas pela medicação anti-retroviral sobre a osseointegração dos implantes (ACHONG et AL., 2006; BARON et al., 2004; RAJNAY; HOCHSTETTER, 1998).

O primeiro trabalho relacionando o uso de implantes osseointegrados a pacientes soropositivos para o HIV foi publicado em 1998 por Rajnay e Hochstetter. Trata-se do relato de um caso clínico, no qual foi planejado e instalado um implante imediato após uma extração dentária. O paciente apresentava contagem de células CD4+ entre 150 e 200 céls/mm³ e carga viral variando de 600 a 35.000 cópias por mililitro. O dente 41 foi substituído por um implante de 3,25 x 15mm “screw-type” e o espaço entre o implante e a parede óssea foi preenchido com osso autógeno colhido durante a cirurgia e uma barreira de colágeno foi utilizada para manter o enxerto em posição. Seis meses após a cirurgia, foi feito o descobrimento do implante e semanas depois, a instalação da prótese. O acompanhamento foi de 18 meses, sem que fossem evidenciadas alterações clínicas e radiográficas, demonstrando sucesso no procedimento (RAJNAY; HOCHSTETTER, 1998).

Em 2004, Baron et al. publicaram outro relato de caso clínico de reabilitação oral em paciente soropositivo para o HIV. O paciente apresentava contagem de células CD4+ entre 200 e 440 céls/mm³ e carga viral indetectável. Foram instalados

12 implantes, reabilitando as ausências dentárias presentes na maxila e na mandíbula do paciente. Os implantes foram expostos sete meses após a cirurgia e o tratamento protético executado 2 semanas após a cirurgia (BARON et al., 2004). O acompanhamento foi executado 6, 12 e 24 meses após a instalação da prótese. Na última avaliação, o tecido mole periimplantar permanecia saudável sem sinais de infecção e sangramento (BARON et al., 2004).

Estes trabalhos afirmam que esse tipo de cirurgia não acarreta riscos extras para o paciente soropositivo para o HIV, se ele estiver bem controlado sem a presença de manifestações oportunistas e alterações metabólicas (BARON et al., 2004; RAJNAY; HOCHSTETTER, 1998).

Em 2007 foi publicado o primeiro trabalho avaliando implantes osseointegrados em um grupo de pacientes soropositivos para o HIV. Foram utilizados 2 implantes osseointegrados na região anterior da mandíbula de pacientes soropositivos para o HIV e normorreativos totalmente edentados para suportar uma overdenture (prótese total suportada por implantes). Os pacientes selecionados deveriam apresentar boa quantidade e qualidade óssea na mandíbula (STEVENSON et al., 2007).

Os implantes foram avaliados clinicamente e radiograficamente para verificar a presença de alterações na osseointegração e avaliar o sucesso ou fracasso do tratamento segundo as diretrizes criadas por Albrektsson e Zarb (ALBREKTSSON et al., 1986). Radiograficamente a perda óssea foi avaliada através do uso de negatoscópio, régua milimetrada e lupa de 3x de aumento (STEVENSON et al., 2007).

A amostra inicial do grupo de estudo foi de 20 pacientes soropositivos sendo que 2 pacientes faleceram e 3 pacientes desistiram do estudo. A amostra final

utilizada foi de 15 pacientes soropositivos para o HIV e 9 pacientes como grupo controle que completaram o período de 6 meses de acompanhamento. Não foi verificada a presença de dor, infecção, mobilidade, sangramento e radiolusência ao redor dos implantes. Os 2 grupos apresentaram taxa de sucesso de 100% em curto prazo de preservação [6 meses] (STEVENSON et al., 2007).

3 PROPOSIÇÃO

Avaliar as possíveis alterações que a medicação anti-retroviral pode causar na osseointegração de implantes de titânio instalados em pacientes soropositivos para o HIV.

4 MATERIAL E MÉTODOS

A pesquisa foi realizada no Centro de Atendimento a Pacientes Especiais da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo (CAPE-FOUSP).

4.1 Desenho do estudo

Estudo analítico (experimental) de caso-controle que compara 2 grupos de pacientes soropositivos para o HIV com 1 grupo controle de pacientes soronegativos para o HIV aprovado pelo Comitê de Ética da FOUSP (Anexo A).

O estudo caso-controle é um estudo epidemiológico observacional, longitudinal, geralmente retrospectivo, analítico, em que um grupo de casos, (por exemplo; indivíduos com a doença) é comparado, quanto a exposição a um ou mais fatores, a grupo de indivíduos semelhante ao grupo de casos, chamado de controle (sem a doença).

4.2 Critérios de Inclusão

Foram convidados a participar do estudo pacientes soropositivos e soronegativos para o HIV, de ambos os sexos, com idade entre 21 e 65 anos. Os

pacientes soropositivos eram egressos do CAPE-FOUSP. Os pacientes soronegativos para o HIV eram egressos de consultório particular.

Todos os pacientes deveriam apresentar boa indicação para a colocação de implantes osseointegrados na mandíbula em região posterior. Os fatores considerados para a colocação de implantes osseointegrados são os propostos por Branemark: qualidade do osso, posição do feixe neurovascular, relação comprimento dos implantes que serão utilizados e o tamanho do espaço edentado e tipo das cargas oclusais propostas.

Todos os pacientes foram esclarecidos verbalmente e por escrito, com relação aos métodos, benefícios e possíveis riscos do estudo, e concordaram com sua participação na pesquisa assinando o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (Anexo C).

4.3 Critérios de exclusão

Foram excluídos pacientes que faziam uso contínuo de antiinflamatórios esteroidais, antibióticos, tabaco, drogas ilícitas, pacientes sob quimioterapia e/ou radioterapia, pacientes soropositivos para hepatites B e/ou C, diabetes, doença crônica renal ou hepática e discrasias sanguíneas. As mulheres envolvidas no estudo não estavam grávidas, no climatério, fazendo terapia de reposição hormonal ou terapia de reposição estrogênica.

4.4 Determinação dos grupos de estudo e controle

GRUPO ESTUDO

Os pacientes foram alocados em 2 grupos de acordo com a utilização de inibidores de protease em sua terapia anti-retroviral.

Grupo 1 - Pacientes soropositivos para o HIV que utilizavam terapia anti-retroviral com inibidores de protease.

Grupo 2 - Pacientes soropositivos para o HIV que utilizavam terapia anti-retroviral sem inibidores de protease.

Grupo 3 - Pacientes normorreativos (GRUPO CONTROLE).

.

4.5 Exame clínico

Todos os pacientes foram submetidos a Exame Clínico completo executado pelo mesmo profissional, constando de anamnese, exame físico e exames complementares. Os dados foram transferidos para ficha clínica específica, desenvolvida para o estudo (Anexo D).

O exame físico intra-bucal e a solicitação de exames complementares foram executados previamente à anamnese para que se pudesse verificar a adequação do paciente à pesquisa.

Na anamnese foram colhidos os seguintes dados demográficos: nome, endereço e telefone para contato, profissão, escolaridade, sexo, cor da pele e idade.

Aos grupos de estudo (1 e 2) foram acrescentadas as seguintes informações: data do primeiro anti-HIV, valores absolutos recentes (menos de 3 meses) de linfócitos T CD4+ e carga viral, medicação anti-retroviral em uso e tempo de uso da medicação anti-retroviral.

No exame físico foram avaliados os fatores para a colocação de implantes osseointegrados propostos por Branemark.

4.6 Exames complementares

O planejamento cirúrgico e protético foi executado com exame clínico, radiografias periapicais e panorâmicas, confecção de guias cirúrgicos e montagem de modelos de estudo em articulador.

Foram executados os seguintes exames pré-operatórios: hemograma completo, contagem de plaquetas, tempo de sangria (TS), tempo de protrombina (TP), tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), creatinina, uréia, fosfatase alcalina, alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), gama glutamil transferase (gama GT), glicemia de jejum, hemoglobina glicosilada (Hb1Ac) e sorologia para hepatites B e C.

Ao grupo 3 foi solicitado também sorologia anti-HIV.

Posteriormente à colocação da prótese, foram efetuados exames laboratoriais para verificar atividade de reabsorção óssea (atividade osteoclástica). Foram contabilizados os valores de piridinolina e deoxipiridinolina através de coleta de urina de 24 horas e analisados através de cromatografia líquida de alta pressão (HPLC).

4.7 Medicação pré-operatória

Todos os pacientes foram submetidos à medicação pré-operatória e pós-operatória preventiva de:

- a) Amoxicilina – 2 gramas, via oral, 1 hora antes da cirurgia e 500mg, via oral, de 8 em 8 horas, durante 07 dias.
- b) Piroxican - 20 mg, via oral, 1 hora antes da cirurgia e 20 mg, via oral, uma vez ao dia, durante 05 dias.

4.8 Fase cirúrgica 1

Os implantes utilizados neste estudo são do sistema SERSON, do tipo IMPLUS (de titânio puro, em embalagem tripla esterilizada com raios gama, sextavado interno, anti-rotacional com inserto vedante e pré-montado com mount) com diâmetro de 3,5mm e comprimento variando de 10 a 16mm, de acordo com a disponibilidade óssea.

O ato cirúrgico seguiu as recomendações do fabricante dos implantes, sendo executado como descrito a seguir:

- Antissepsia do paciente com solução de polivinilpirrolidona-iodo (PVPI) ou clorexidina 2%.
- Assepsia intra-oral com digluconato de clorexidina 0,12%.

- Montagem do campo operatório e colocação do campo fenestrado estéril no paciente.
- Anestesia local com mepivacaína 2% com adrenalina.
- Incisão e descolamento do retalho muco-periostal.
- Marcação do ponto de escolha para a colocação do implante com broca do tipo lança.
- Obtenção do alvéolo artificial com broca de aço cilíndrica de 2,0mm até o comprimento escolhido.
- Alargamento do alvéolo com broca de aço cilíndrica de 2,5mm.
- Alargamento do alvéolo com broca de aço cilíndrica de 3,0mm.
- Obtenção do ombro para o assentamento do implante com broca Pilot $\frac{3}{4}$.
- Colocação do implante.
- Vedamento do implante com o inserto.
- Sutura do retalho muco-periostal com fio de seda agulhado 3-0
- Recomendações pós-operatórias.
- Todas as perfurações foram feitas com irrigação externa de soro fisiológico estéril.
- Execução de radiografias periapicais, com uso de posicionador, para verificação da localização do implante.

4.9 Avaliação pós-operatória

Os retornos do pós-operatório para remoção de sutura e avaliação foram executados com 7 e 15 dias.

O paciente foi submetido à avaliação clínica dos seguintes requisitos: cicatrização do retalho (completa ou incompleta) e presença de dor, edema, deiscência, fenestração e infecção.

4.10 Fase cirúrgica 2

O descobrimento e a colocação dos cicatrizadores foram executados após 4 meses da instalação dos implantes e a remoção da sutura dos cicatrizadores feita após 7 dias.

4.11 Fase protética

A confecção da prótese foi executada da seguinte maneira:

- Moldagem do arco superior e do arco inferior para confecção da moldeira individual, utilizada para fazer a moldagem de transferência.
- A moldagem de transferência: remoção do cicatrizador, colocação do transfer em posição verificando a sua adaptação, moldagem do arco utilizando-se da moldeira individual preenchida com silicone, após a presa do material remove-se o parafuso que une o transfer ao implante e remove-se o molde.

- Confecção do modelo de trabalho colocando-se o análogo de implante IMPLUS adaptado ao transfer, confecção da gengiva artificial com o Gingifast® e vazamento do modelo com gesso. Após a presa do gesso, o modelo é removido.
- O modelo de trabalho foi utilizado pelo protético para a confecção do coping que era adaptado sobre o abutment.
- Prova da adaptação do coping ao abutment e avaliação da presença de interferências oclusais.
- Confecção da coroa fazendo a aplicação do revestimento estético e funcional em resina.
- Ajuste oclusal da coroa.
- Polimento e glaze da coroa.
- Instalação da coroa.

4.12 Seguimento clínico para avaliação da osseointegração

A saúde periimplantar e sistêmica dos pacientes foram avaliadas durante o período de 3 semanas, 6 meses e 12 meses após o descobrimento.

O monitoramento da saúde periimplantar foi executado através de avaliação clínica de sintomas, avaliação visual de sinais, radiografias periapicais padronizadas com posicionador, índice de placa e índice de sangramento, segundo os parâmetros clínicos para a avaliação de implantes dentais preconizados por Mobelli e Lang (1994) (Tabela 4.1).

Tabela 4.1 – Critérios de sucesso para a avaliação de implantes osseointegrados

-
1. Ausência ou persistência de queixas subjetivas: dor, sensação de corpo estranho e/ou disestesia
 2. Ausência de infecção periimplantar com supuração
 3. Ausência de mobilidade
 4. Ausência de radiolusência contínua em torno do implante
-

Fonte: Buser et al., 1997, Mobelli e Lang, 1994, Romeo et al., 2002 e Salvi e Lang, 2004

As radiografias periapicais avaliaram o nível ósseo em torno do implante, sendo comparadas com a primeira radiografia executada no pós-operatório imediato (fase cirúrgica 1). Com o auxílio de um programa de computador, o Imagelab 2000, foi executada a mensuração de perda óssea em duas regiões (mesial e distal). Para obtenção de uma medida da perda óssea real é necessário saber uma medida real na radiografia digitalizada para que o programa possa calibrar as distâncias através da quantidade de pixels presentes na imagem. A medida real utilizada foi o tamanho do implante que era sabido em todos os pacientes com 100% de precisão. Cada medida foi calibrada e feita individualmente.

O índice de sangramento demonstra as alterações inflamatórias dos tecidos moles circunjacentes aos implantes osseointegráveis. Os valores instituídos estão presentes na tabela 4.2 (MOBELLI; LANG, 1994).

Tabela 4.2 - Mensuração de tendência de sangramento através do Índice de Tendência de sangramento modificado

Score 0	Sem sangramento quando uma sonda periodontal é passada pela margem gengival adjacente ao implante
Score 1	Sangramento isolado, pontos visíveis
Score 2	O sangue forma uma linha vermelha confluyente na margem
Score 3	Sangramento abundante ou profuso

Fonte: Buser et al., 1997, Mobelli e Lang, 1994, Romeo et al., 2002 e Salvi e Lang, 2004

O índice de placa foi verificado pelo método de Sillness e Løe modificado, proposto por Mobelli e Lang (1994), no qual os valores tabulados para o índice de placa devem ser coletados nas mesmas faces, adequadas à profundidade de sondagem, como sendo mésio-vestibular, vestibular, disto-vestibular, mésio-lingual, lingual e disto-lingual. Para cada face serão designados os valores presentes na tabela 4.3:

Tabela 4.3 - Avaliação de acúmulo de placa através do Índice de Placa modificado

Score 0	Ausência de placa
Score 1	Presença de placa detectável apenas pela passagem da sonda pela superfície marginal mole do implante
Score 2	Presença de placa visualmente detectável
Score 3	Abundância de matéria Alba

Fonte: Buser et al., 1997, Mobelli e Lang, 1994, Romeo et al., 2002 e Salvi e Lang, 2004

Os valores obtidos no índice de placa denotaram a capacidade de higienização do paciente.

4.13 Análise dos resultados

Os dados obtidos na análise clínica foram registrados em um banco de dados elaborado em programa Excel (versão 7.0, Windows, Microsoft®) para posterior realização de análise estatística:

As análises dos dados obtidos foram realizadas utilizando o programa Epi Info™, versão 3.3.2 (CENTERS FOR DISEASE CONTROL & PREVENTION & WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2005) e o pacote estatístico SPSS – Statistical Package for Social Sciences (v16.0); o teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para testar a normalidade dos dados. Para variáveis com distribuição normal, foi aplicado o Teste de Análise de Variância (ANOVA). Para variáveis sem distribuição normal foi aplicado o Teste de Kruskal-Wallis, seguido do Teste de Mann-Whitney, quando necessário. Para comparação entre as médias de 6 meses e 12 meses após ativação dos implantes foi utilizado o Teste de Wilcoxon Signed Ranks. Para comparação entre frequências e proporções, foi utilizado o Teste de Qui-Quadrado e o Teste Exato de Fisher. O nível de significância foi estabelecido como 0,05 ou 5%.

Os seguintes dados foram avaliados:

- 1) Dados demográficos de todos os pacientes: sexo e idade.
- 2) Dados clínicos relativos à infecção pelo HIV (nos grupos de estudo – 1 e 2)
 - a. Tempo de soropositividade para o HIV

- b. Categoria de exposição ao HIV
- c. Medicação anti-retroviral utilizada
- d. Tempo do uso da medicação anti-retroviral
- e. Carga viral
- f. Níveis de CD4

3) Seguimento clínico para a avaliação da osseointegração

- a. Pós-operatório com 7 e 15 dias após a instalação do implante.
- b. Presença de placa bacteriana e sangramento 3 semanas após a instalação do cicatrizador, 6 meses e 12 meses após a ativação do implante.
- c. Níveis radiográficos de perda óssea 6 e 12 meses após a ativação do implante.
- d. Níveis de piridinolina e deoxipiridinolina.

5 RESULTADOS

5.1 Planejamento amostral e população-fonte

A população-fonte é definida como o conjunto de elementos de onde serão selecionados aqueles que farão parte da investigação, representando, portanto, os potenciais elementos para constituir a amostra (ou população de estudo). O Centro de Atendimento a Pacientes Especiais da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo (CAPE-FOUSP) possui 1595 pacientes soropositivos para o HIV.

Entre 1998 e 2000, como parte de uma tese de doutorado, foi criado um banco de dados no EPIINFO 6.04 no qual foram inseridas as fichas clínicas de todos os pacientes soropositivos para o HIV em tratamento no Centro desde sua fundação. Entre 2006 e 2007 os dados foram atualizados, como parte de uma pesquisa de iniciação científica. Utilizamos esse banco de dados criado e atualizado para selecionar os pacientes para esta pesquisa.

Dentre os 1595 pacientes, 591 não utilizavam nenhum tipo de terapia anti-retroviral (TARV). As terapias utilizadas eram divididas, de acordo com o tipo de associação farmacológica das drogas utilizadas na TARV, em (Tabela 5.1):

- 1) Terapia contendo 1 ou mais inibidores de transcriptase reversa nucleosídeos (ITRN);
- 2) Terapia contendo 1 ou mais inibidores de transcriptase reversa nucleosídeos (ITRN) e 1 ou mais inibidores de protease (IP);

- 3) Terapia contendo 1 ou mais inibidores de transcriptase reversa nucleosídeos (ITRN) e 1 ou mais inibidores de transcriptase reversa não nucleosídeos (ITRNN);

Tabela 5.1 - Tipo de associação farmacológica que compunha a terapia anti-retroviral de 1595 pacientes HIV+ do CAPE-FOUSP

Terapia ARV	N	%
Nenhuma medicação	591	37
Somente ITRN	399	25
ITRN+IP	294	18,6
ITRN+ITRNN	121	7,5
Sem dados	190	11,9

Cabe salientar que desde 1996 a recomendação do Ministério da Saúde para o tratamento anti-retroviral de pacientes HIV+ indica a utilização de terapia anti-retroviral altamente ativa (HAART). Todos os pacientes, atualmente em tratamento no Centro, encontram-se sob esquemas terapêuticos que incluem pelo menos 2 tipos de drogas farmacologicamente diferentes e em todos os esquemas terapêuticos identificados há a inclusão de ITRNs. Assim a divisão entre os diferentes esquemas terapêuticos pode ser feita entre os pacientes que utilizavam IPs ou ITRNNs, ou simplesmente entre pacientes que utilizavam ou não IPs.

Como a menor população em uso de TARV era composta por pacientes em uso da combinação ITRN+ITRNN, esse grupo foi selecionado para avaliação inicial de enquadramento nos critérios de exclusão/inclusão da pesquisa. A seleção foi executada utilizando o mesmo banco de dados e 83 pacientes foram excluídos (Tabela 5.2). Em seguida foram avaliados os pacientes em uso de ITRN+IP e 266 foram excluídos.

Os critérios de exclusão foram propostos com a finalidade de eliminar fatores que pudessem influenciar a osseointegração, propiciando um grupo de estudo que possuisse apenas pacientes com 2 fatores que poderiam modificar a osseointegração (o próprio HIV e a medicação anti-retroviral). Esses 2 fatores far-se-iam representativos frente a um grupo controle de pacientes HIV- e, portanto, sem uso de medicação ARV. A determinação de 2 grupos de pacientes soropositivos para o HIV que possuissem como única diferença entre si o tipo de TARV utilizada, estimaria como único fator modificador a terapia utilizada na comparação entre esses grupos.

Tabela 5.2 – Pacientes HIV+ do CAPE-FOUSP em uso de TARV, não incluídos na pesquisa por apresentarem um ou mais Critérios de Exclusão (n=121)

Critérios de Exclusão	Tipo de TARV			
	ITRN+ITRNN (n=121)		ITRN+IP (n=294)	
	N	%	N	%
Antiinflamatórios esteroidais	0	0	2	0,6
Antibióticos	10	8,2	34	11,5
Tabagismo, etilismo e drogas ilícitas	48	39,6	154	52,3
Quimioterapia e/ou radioterapia	0	0	0	0
Hepatites B e/ou C	46	38	64	21,7
Diabetes	2	1,6	4	1,3
Nefropatia e/ou hepatopatia crônicas	19	15,7	10	3,4
Discrasias sanguíneas	6	4,9	13	4,4
Mulheres no climatério e/ou em terapia de reposição hormonal	0	0	0	0

Entre os pacientes soropositivos para o HIV atendidos no CAPE-FOUSP, 66 pacientes foram avaliados clinicamente, dos quais 46 foram excluídos por não apresentarem boa indicação para a colocação de implantes osseointegrados unitários na mandíbula em região de molares ou por não apresentarem exames complementares compatíveis com os critérios de exclusão propostos na pesquisa. Concomitantemente foram selecionados os pacientes normorreativos (HIV-).

Dentre os pacientes HIV+ selecionados alguns apresentavam indicação de colocação de mais de um implante unitário.

Com critérios de exclusão muito rigorosos, a seleção dos pacientes do grupo de estudo para a pesquisa foi dificultada. A solução encontrada foi executar mais de um implante em alguns pacientes e executar a avaliação dos casos com relação à osseointegração.

Os pacientes foram classificados quanto à sua sorologia para o HIV, sendo os pacientes soropositivos para o HIV incluídos no grupo de estudo e os pacientes normorreativos incluídos no grupo controle. 17 pacientes soropositivos formaram os grupos de estudo e 10 pacientes normorreativos formaram o grupo controle.

Os pacientes do grupo de estudo foram divididos de acordo com o tipo de HAART que utilizavam. O grupo 1 foi formado por pacientes que utilizavam inibidores de protease em sua terapia anti-retroviral e o grupo 2 foi formado por pacientes que não utilizavam inibidores de protease em sua terapia anti-retroviral.

No total, 27 pacientes participaram desta pesquisa e 36 implantes foram instalados, divididos da seguinte forma:

Grupo 1 (Estudo) - 12 implantes em 9 pacientes HIV+ em uso de terapia anti-retroviral com inibidores de protease (ITRN+IP)

Grupo 2 (Estudo) - 12 implantes em 8 pacientes HIV+ em uso de terapia anti-retroviral sem inibidores de protease (ITRN+ITRNN)

O Grupo 3 (Controle) - 12 implantes em 10 pacientes normorreativos.

As análises dos dados obtidos foram realizadas utilizando o programa Epi InfoTM e o pacote estatístico SPSS – Statistical Package for Social Sciences (v16.0); o teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para testar a normalidade dos dados. Para variáveis com distribuição normal, foi aplicado o Teste de Análise de Variância (ANOVA). Para variáveis sem distribuição normal foi aplicado o Teste de Kruskal-Wallis, seguido do Teste de Mann-Whitney, quando necessário. Para comparação entre as médias de 6 meses e 12 meses após ativação dos implantes foi utilizado o Teste de Wilcoxon Signed Ranks. Para comparação entre frequências e proporções, foi utilizado o Teste de Qui-Quadrado e o Teste Exato de Fisher. O nível de significância foi estabelecido como 0,05 ou 5%.

5.2 Dados demográficos dos pacientes selecionados

O grupo 1 foi formado por 9 pacientes, sendo eles 7 homens e 2 mulheres, o grupo 2 foi formado por 8 pacientes, sendo eles 1 mulher e 7 homens e o grupo controle foi formado por 10 pacientes, sendo eles 5 mulheres e 5 homens.

A maioria da população estudada era composta por homens [19/27 (70,3%)].

As tabelas 5.3, 5.4, e 5.5 contêm os dados referentes à idade e ao sexo dos pacientes.

Tabela 5.3 - Dados demográficos de Pacientes do Grupo 1 (n=9)

Pacientes	Idade	Sexo
A. R.S.	43	M
C. A. S.	44	M
C. A.S.V.	38	F
J. I..A.A.	44	M
I. R.	58	M
M. C. C.A.	50	F
F. P.F.P.	52	M
N. M.R.	43	M
C. A. S.B.	47	M

Tabela 5.4 - Dados demográficos de Pacientes do Grupo 2 (n=8)

Pacientes	Idade	Sexo
V. M.A.	41	M
M. U.	51	M
J. S. S.S.	50	M
D. S.P.	54	M
O. F.P.	42	M
A. E. R. S.	42	F
N. P.	52	M
R. L.P	41	M

Tabela 5.5 - Dados demográficos de Pacientes do Grupo 3 (n=10)

Pacientes	Idade	Sexo
V. B.C.	33	F
M. S.S.	45	M
M. C.M.P.	50	F
F. N.P.	43	M
E. L.M.	30	M
M. A. P.C.	40	F
B. R.R.	58	M
E. C.G.P.	33	F
M. B. O.	46	F
A. D.	44	M

Não foi observada diferença estatística entre os grupos para a variável sexo ($X^2 = 3,35$; $p = 0,19$; Teste Exato de Fisher: $p = 0,24$) (Tabela 5.6).

Tabela 5.6 - Proporção de indivíduos de acordo com sexo (Teste de Qui-Quadrado e Teste Exato de Fisher)

Sexo								
Grupos	Feminino		Masculino		Total	X ²	p	p*
1	2	22,2%	7	77,8%	9	3,35	0,19	0,24
2	1	12,5%	7	87,5%	8			
3	5	50,0%	5	50,0%	10			

* p referente ao teste Exato de Fisher

Observou-se que a maior parte dos indivíduos, em relação à faixa etária, situava-se entre 41 e 60 anos de idade [21/27 (77,7%)] (Tabela 5.7).

Tabela 5.7 - Estratificação dos pacientes HIV+ (casos) e HIV- (controle) segundo faixa etária

Faixa etária	Grupo Caso (1) N (%)	Grupo Caso (2) N (%)	Controle (3) N (%)	TOTAL N (%)
31-40	1 (11,1)	0 (0)	4 (40)	5 (18,5)
41-50	6 (66,6)	5 (62,5)	5 (50)	16 (59,25)
51-60	1 (11,1)	3 (37,5)	1 (10)	5 (18,5)
>61	1 (11,1)	0 (0)	0 (0)	1 (3,7)
Total	9 (100)	8 (100)	10 (100)	27 (100)

A idade média dos pacientes participantes da pesquisa foi de 44,9 anos, mínimo de 30 anos, máximo de 58 anos (mediana 44 e desvio padrão de 7,030). A idade média dos pacientes do grupo 1 foi de 46,5 anos, mínimo de 38 anos e máximo de 58 anos (mediana 44 e desvio padrão de 5,960). A idade média dos pacientes do grupo 2 foi de 46,6 anos, mínimo de 41 anos e máximo de 54 anos (mediana 46 e desvio padrão de 5,604). A idade de média dos pacientes do grupo controle foi de 42,2 anos, mínimo de 30 anos e máximo de 58 anos (mediana 43,5 e desvio padrão 8,560).

5.3 Dados relativos à infecção pelo HIV nos grupos de estudo

Nos grupos de estudo (1 e 2) foram avaliados o tempo de soropositividade, a categoria de exposição ao HIV, os medicamentos ARV utilizados, o tempo que a medicação ARV era utilizada, a carga viral (CV) e os níveis de linfócitos T CD4+.

Com relação à época do descobrimento da soropositividade para o HIV, 1 paciente fez o primeiro teste anti-HIV em 1989, 2 pacientes em 1990, 1 paciente em 1992, 2 pacientes em 1993, 5 pacientes em 1995, 2 pacientes em 1996, 2 pacientes em 1997 e 2 pacientes em 1998 (Tabela 5.8).

Tabela 5.8 - Tempo de soropositividade para o HIV relatado pelos pacientes dos grupos de estudo participantes da pesquisa

Tempo de soropositividade (em anos)	Frequência (n)			Percentual (%)		
	Grupo 1	Grupo 2	TOTAL	Grupo 1	Grupo 2	TOTAL
10	1	1	2	5,9%	5,9%	11,8%
11	1	1	2	5,9%	5,9%	11,8%
12	1	1	2	5,9%	5,9%	11,8%
13	3	2	5	17,6%	11,8%	29,4%
15	2	0	2	11,8%	0	11,4%
16	0	1	1	0	5,9%	5,9%
18	1	1	2	5,9%	5,9%	11,8%
19	0	1	1	0	5,9%	5,9%

A única categoria de exposição ao HIV relatada foi a via sexual. Dos 17 pacientes que compõem o grupo de estudo, 7 declararam ter contraído o HIV através de relação heterossexual e 10 pacientes através de relação homossexual.

O tempo médio de contaminação dos pacientes que contraíram o HIV através de relação heterossexual é de 13.8 anos, com tempo mínimo de 10 anos e máximo de 19 anos (Mediana 13 e desvio padrão 3.579). O tempo médio de contaminação dos pacientes que contraíram o HIV através de relação homossexual é de 13.5 anos, com tempo mínimo de 10 anos e máximo de 18 anos (Mediana 13 e desvio padrão 2.273) (Tabela 5.9).

Tabela 5.9 - Meio de contaminação dos pacientes pertencentes aos grupos de estudo

Tempo de soropositividade para o HIV (em anos)	Heterossexual N (%)			Homossexual N (%)		
	Grupo 1	Grupo 2	TOTAL	Grupo 1	Grupo 2	TOTAL
10	1	0	1 (14,3%)	0	1	1 (10%)
11	1	1	2 (28,5%)	0	0	0
12	0	0	0	1	1	2 (20%)
13	1	0	1 (14,3%)	2	2	4 (40%)
15	1	0	1 (14,3%)	1	0	1 (10%)
16	0	0	0	0	1	1 (10%)
18	1	0	1 (14,3%)	0	1	1 (10%)
19	0	1	1 (14,3%)	0	0	0
Total	5	2	7 (100%)	4	6	10 (100%)

A tabela 5.10 evidencia os tipos de associações utilizadas nos esquemas terapêuticos ARV pelos 17 pacientes soropositivos para o HIV.

Tabela 5.10 - Associações anti-retrovirais utilizadas pelos pacientes soropositivos para o HIV

Pacientes	Grupo	medicação utilizada
A. R.S.	1	DDI,D4T,lopinavir,ritonavir
C. A. S.	1	DDI,D4T,lopinavir,ritonavir
C. A.S.V.	1	AZT,3TC,nelfinavir
J. I..A.A.	1	3TC,indinavir
I. R.	1	AZT,3TC,lopinavir,ritonavir
M. C. C.A.	1	AZT,3TC,atazanavir
F. P.F.P.	1	Efavirenz,lopinavir,ritonavir
N. M.R.	1	AZT,3TC,atazanavir,ritonavir
C. A. S.B.	1	AZT,3TC,lopinavir,ritonavir
V. M.A.	2	AZT,3TC,efavirenz
M. U.	2	AZT,3TC,efavirenz
J. S. S.S.	2	DDI,3TC,nevirapina
D. S.P.	2	AZT,DDI
O. F.P.	2	AZT,3TC,efavirenz
N. P.	2	DDI,D4T,efavirenz
R. L.P	2	3TC,D4T,nevirapina
A. E.R.S.	2	AZT,DDI

As tabelas 5.11 e 5.12 evidenciam o tempo de utilização da atual terapia ARV dos 17 pacientes soropositivos para o HIV.

Tabela 5.11 - Tempo de uso de medicação dos ARV pelos pacientes do grupo 1

Tempo de uso da medicação (anos)	Frequência	Percentual
3	2	22,2%
4	2	22,2%
5	4	44,4%
11	1	11,1%
Total	9	100,0%

Tabela 5.12 - Tempo de uso de medicação dos ARV pelos pacientes do grupo 2

Tempo de uso da medicação (anos)	Frequência	Percentual
5	2	25,0%
6	3	37,5%
7	2	25,0%
8	1	12,5%
Total	8	100,0%

A taxa média de células T CD4+ foi de 512,2 céls/mm³ (mínimo de 132 céls/mm³ e máximo de 1000 céls/mm³, com mediana 579 e desvio padrão de 236,6). A taxa média de células T CD4+ dos pacientes do grupo 1 foi de 418,6 céls/mm³, (mediana 350 e desvio padrão 224,2). A taxa média de células T CD4+ dos pacientes do grupo 2 foi de 617,6 céls/mm³ (mediana 586,5 e desvio padrão de 215,9) (Tabela 5.13).

Tabela 5.13 - Nível de linfócitos T CD4 dos pacientes soropositivos para o HIV

Contagem de células T CD4+	Grupo 1		Grupo 2		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
< 200 cels/mm ³	1	11,11%	0	0	1	5,8%
>200<500	4	44,44%	2	25%	6	35,4%
>500	4	44,44%	6	75%	10	58,8%

Considerando todos os pacientes soropositivos para o HIV, 90% apresentavam carga viral < 10.000 cópias/ml. Dos pacientes que compõem o grupo 1, seis pacientes apresentaram carga viral indetectável e três pacientes apresentam carga viral detectável com valor médio de 9411,1 cópias/ml (2.000 - 52.700 cópias/ml). Dos pacientes que compõem o grupo 2, cinco pacientes apresentam carga viral indetectável e três pacientes apresentam carga viral detectável com valor médio de 1697,5 cópias/ml (1.870 - 6.490 cópias/ml) (Tabela 5.14).

Tabela 5.14 - Nível de carga viral dos pacientes soropositivos para o HIV

Nível de carga viral	Grupo 1		Grupo 2		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
< 50 cópias/ml	6	66,7%	5	62,5%	11	64,7
>50<10.000 cópias/ml	1	11,1%	3	37,5%	4	23,6
>10.000	2	22,2%	0	0	2	11,7

Foi feita a comparação entre os parâmetros quantitativos dos grupos de estudo. Não foi observada diferença estatística entre os grupos para as variáveis em estudo ($p>0,05$), com exceção da variável tempo de medicação, para a qual os pacientes do grupo 2 foram submetidos a um tempo de medicação ARV significativamente maior que os pacientes do grupo 1 ($X^2=5,62$; $p=0,02$) (Tabela 5.15).

Tabela 5.15 - Análise descritiva dos parâmetros nos grupos de estudo, assim como a análise estatística correspondente

	Grupo	N	Média	Desvio Padrão	Mediana	Mínimo	Máximo	F/ X2	P
CD4	1	9	418,67	224,27	350,00	132,00	690,00	3,45	0,08
	2	8	617,63	215,92	586,50	376,00	1000,00		
Tempo Contaminação	1	9	13,33	2,40	13,00	10,00	18,00	0,23	0,64
	2	8	14,00	3,30	13,00	10,00	19,00		
CV	1	9	9411,11	18987,39	0,00	0,00	52700,00	0,01*	0,91
	2	8	1697,50	2667,62	0,00	0,00	6490,00		
Tempo Medicação	1	9	5,00	2,40	5	3	11	5,62*	0,02
	2	8	6,25	1,04	6	5	8		

*Resultado referente ao Teste de Kruskal-Wallis (X^2). O restante dos resultados são referentes ao teste de Análise de Variância (ANOVA).

5.4 Avaliação dos implantes

5.4.1 Avaliação pós-operatória

Foram instalados 36 implantes do tipo IMPLUS, fornecidos pela empresa Serson Implant, nos pacientes participantes da pesquisa. Foram instalados 12 implantes nos pacientes do grupo 1, 12 implantes nos pacientes do grupo 2 e 12 implantes nos pacientes do grupo controle (Tabelas 5.16, 5.17 e 5.18). Os pacientes foram seguidos por um período de 12 meses.

Tabela 5.16 – Implantes executados no grupo 1 segundo o sexo, idade, CD4, carga viral, tempo de contaminação pelo HIV, tipo de exposição ao HIV e tempo de uso da medicação ARV

IMPLANTES	idade	Sexo	CD4	CV	Tempo de HIV	Contaminação	Tempo medicação
1	43	M	300	30000	15	Homossexual	5
2	43	M	300	30000	15	Homossexual	5
3	44	M	202	52700	12	Homossexual	5
4	44	M	202	52700	12	Homossexual	5
5	38	F	620	2000	18	Heterossexual	5
6	44	M	690	0	15	Heterossexual	11
7	58	M	208	0	13	Homossexual	3
8	50	F	678	0	10	Heterossexual	4
9	52	M	350	0	13	Homossexual	4
10	43	M	588	0	11	Heterossexual	3
11	47	M	132	0	13	Heterossexual	5
12	47	M	132	0	13	Heterossexual	5

Tabela 5.17 – Implantes executados no grupo 2 segundo o sexo, idade, CD4, carga viral, tempo de contaminação pelo HIV, tipo de exposição ao HIV e tempo de uso da medicação ARV

IMPLANTES	idade	Sexo	CD4	CV	Tempo de HIV	Contaminação	Tempo medicação
1	41	M	1000	0	10	Homossexual	6
2	51	M	620	0	11	Heterossexual	5
3	51	M	620	0	11	Heterossexual	5
4	51	M	620	0	11	Heterossexual	5
5	50	M	594	1870	13	Homossexual	6
6	54	M	390	0	16	Homossexual	7
7	54	M	390	0	16	Homossexual	7
8	54	M	390	0	16	Homossexual	7
9	42	M	579	0	13	Homossexual	6
10	52	M	522	0	18	Homossexual	7
11	41	M	860	6490	12	Homossexual	5
12	42	F	376	5220	19	Heterossexual	8

Tabela 5.18 – Implantes executados no grupo 3 segundo o sexo e idade

IMPLANTES	idade	Sexo
1	33	F
2	45	M
3	50	F
4	43	M
5	30	M
6	40	F
7	40	F
8	58	M
9	33	F
10	46	F
11	44	M
12	44	M

Os retornos pós-operatórios, para remoção de sutura e avaliação, foram feitos com 7 e 15 dias. Os pacientes foram submetidos à avaliação clínica dos seguintes requisitos: cicatrização do retalho (completa ou incompleta), presença de dor, edema, deiscência, fenestração e infecção.

Não houve complicações pós-operatórias no período de 7 e 15 dias após a instalação dos implantes em nenhum paciente dos grupos 1, 2 e controle. Não

observamos a presença de processos infecciosos, parestesia, sintomatologia dolorosa e distúrbios hemorrágicos em nenhum paciente participante da pesquisa.

5.4.2 Seguimento clínico para avaliação da osseointegração

A saúde periimplantar dos pacientes foi avaliada nos períodos de 3 semanas, 6 meses e 12 meses após o descobrimento.

O índice de placa foi verificado pelo método de Sillness e Løe modificado, proposto por Mobelli e Lang, 1994. A mensuração da tendência de sangramento foi realizada através do Índice de Tendência de Sangramento modificado por Mobelli e Lang, 1994.

Três semanas após a instalação do cicatrizador 35 implantes (97,2%) não apresentaram placa bacteriana visível e apenas 1 implante do grupo 2 (2,8%) apresentava placa bacteriana visível aderida ao cicatrizador (grupo 2). Nenhum paciente apresentou sangramento à sondagem (Tabela 5.19).

Tabela 5.19 - Avaliação do índice de placa e de sangramento 3 semanas após a instalação do cicatrizador

3 semanas após o cicatrizador - Placa	Frequência	Percentual
Score 0	35	97,2%
Score 1	1	2,8%
Total	36	100,0%
3 semanas após o cicatrizador - sangramento	Frequência	Percentual
Score 0	36	100,0%
Total	36	100,0%

Seis meses após a instalação dos implantes os índices de placa e sangramento foram verificados. No grupo 1, 9 implantes (75%) apresentavam-se livres de placa bacteriana visível e 3 implantes (25%) apresentavam placa bacteriana visível (score 1). No grupo 2, 11 implantes (91,7%) apresentavam-se livres de placa bacteriana visível e 1 implante (8,3%) apresentava placa bacteriana visível (score 1). No grupo 3, 11 implantes (91,7%) apresentavam-se livres de placa bacteriana visível e 1 implante (8,3%) apresentava placa bacteriana visível (score 1). Com relação ao índice de sangramento, em todos os grupos foi verificado que apenas um dos implantes (8,3%) apresentava sangramento à sondagem (Tabelas 5.20 e 5.21).

Tabela 5.20 - Avaliação do índice de placa 6 meses após a instalação da coroa protética

Índice de placa 6 meses GRUPO 1	Frequência	Percentual
Score 0	9	75,0%
Score 1	3	25,0%
Total	12	100,0%
Índice de placa 6 meses GRUPO 2	Frequência	Percentual
Score 0	11	91,7%
Score 1	1	8,3%
Total	12	100,0%
Índice de placa 6 meses GRUPO 3	Frequência	Percentual
Score 0	11	91,7%
Score 1	1	8,3%
Total	12	100,0%

Tabela 5.21 - Avaliação do índice de sangramento 6 meses após a instalação da coroa protética

Índice de Sangramento 6 meses	GRUPO 1	Frequência	Percentual
Score 0		11	91,7%
Score 1		1	8,3%
Total		12	100,0%
Índice de Sangramento 6 meses	GRUPO 2	Frequência	Percentual
Score 0		11	91,7%
Score 1		1	8,3%
Total		12	100,0%
Índice de Sangramento 6 meses	GRUPO 3	Frequência	Percentual
Score 0		11	91,7%
Score 1		1	8,3%
Total		12	100,0%

Doze meses após a instalação dos implantes, os índices de placa e de sangramento foram verificados novamente. Todos os implantes dos 3 grupos (100%) apresentavam-se livres de placa bacteriana visível (score 0) e nenhum apresentou sangramento (Tabelas 5.22 e 5.23).

Tabela 5.22 - Avaliação do índice de placa 12 meses após a instalação das coroas protéticas

Índice de placa 12 meses	GRUPO 1	Frequência	Percentual
Score 0		12	100,0%
Total		12	100,0%
Índice de placa 12 meses	GRUPO 2	Frequência	Percentual
Score 0		12	100,0%
Total		12	100,0%
Índice de placa 12 meses	GRUPO 3	Frequência	Percentual
Score 0		12	100,0%
Total		12	100,0%

Tabela 5.23 - Avaliação do índice de sangramento 12 após a instalação das coroas protéticas

Índice de sangramento 12 meses GRUPO 1	Frequência	Percentual
Score 0	12	100,0%
Total	12	100,0%
Índice de sangramento 12 meses GRUPO 2	Frequência	Percentual
Score 0	12	100,0%
Total	12	100,0%
Índice de sangramento 12 meses GRUPO 3	Frequência	Percentual
Score 0	12	100,0%
Total	12	100,0%

5.4.3 Avaliação laboratorial e radiográfica para verificar os níveis de perda óssea

Com a finalidade de identificar pacientes que poderiam apresentar alterações de densidade mineral óssea, foram mensurados os níveis de piridinolina e deoxipiridinolina dos pacientes participantes da pesquisa após a instalação dos implantes entre os controles de 6 meses e 12 meses (Tabela 5.24). Os valores de referência são: Piridinolina <89 nmol/mmol de creatinina e deoxipiridinolina < 21 nmol/mmol de creatinina.

Tabela 5.24 - Valores referentes aos exames de piridinolina e deoxipiridinolina dos pacientes participantes da pesquisa

		Exames	
IMPLANTES		Piridinolina (nmol/mmol creatinina)	Deoxipiridinolina (nmol/mmol creatinina)
GRUPO 1			
	1	155,20	23,80
	2	155,20	23,80
	3	121,20	89,20
	4	121,20	89,20
	5	98,00	25,30
	6	92,30	28,20
	7	180,80	33,00
	8	44,10	21,10
	9	49,00	17,10
	10	37,70	16,80
	11	115,10	21,10
	12	115,10	21,10
GRUPO 2			
	1	163,20	34,80
	2	178,20	29,80
	3	178,20	29,80
	4	178,20	29,80
	5	161,40	40,00
	6	58,90	15,00
	7	58,90	15,00
	8	58,90	15,00
	9	52,20	18,00
	10	169,90	18,00
	11	150,80	31,80
	12	171,40	36,60
GRUPO 3			
	1	65,10	19,20
	2	86,40	23,10
	3	55,00	21,10
	4	47,90	15,20
	5	39,00	14,20
	6	122,00	45,80
	7	122,00	45,80
	8	37,20	21,70
	9	187,30	45,20
	10	60,10	29,20
	11	47,10	22,10
	12	47,10	22,10

Os níveis de piridinolina atingiram no grupo 1; média de 107,0 nmol/mmol de creatinina (desvio padrão 45,77 e mediana de 115,1), no grupo 2; média de 131,6 nmol/mmol de creatinina (desvio padrão 55,58 e mediana de 162,30), e no grupo 3; média de 76,3 nmol/mmol de creatinina (desvio padrão 45,60 e mediana de 57,55) (Tabela 5.25).

Os níveis de deoxipiridinolina atingiram, no grupo 1; média de 34,14 nmol/mmol de creatinina (desvio padrão 26,09 e mediana de 23,80), no grupo 2; média de 26,13 nmol/mmol de creatinina (desvio padrão 9,31 e mediana de 29,80), e no grupo 3; média de 27,05 nmol/mmol de creatinina (desvio padrão 11,80 e mediana de 22,10) (Tabela 5.25).

Tabela 5.25 – Análise estatística dos níveis laboratoriais de piridinolina e deoxipiridinolina para cada implante realizado nos pacientes dos grupos 1, 2 e controle

	Grupo	N	Média	Desvio padrão	Mediana	Mínimo	Máximo	F/X2	p
Piridinolina	1	9	107,0	45,77	115,1	37,70	180,80	5,16*	0,08
	2	8	131,6	55,58	162,30	52,20	178,20		
	3	10	76,3	45,60	57,55	37,20	187,30		
Deoxipiridinolina	1	9	34,14	26,09	23,80	16,80	89,20	0,40*	0,82
	2	8	26,13	9,31	29,80	15,00	40,00		
	3	10	27,05	11,80	22,10	14,2	45,8		

O grupo estudo 1 apresentou níveis de piridinolina 1,4 vezes mais altos que o grupo controle e o grupo 2 níveis 1,7 mais altos que o grupo controle. Com relação aos níveis de deoxipiridinolina, o grupo estudo 1 apresentou-os levemente elevados em relação ao grupo controle (1,26 vezes mais altos), já o grupo 2 apresentou média levemente menor não demonstrando diferenças significativas em relação ao grupo controle.

Foram mensurados os níveis de perda óssea mesial e distal dos implantes instalados na pesquisa com o programa ImageLab 2000 (Tabela 5.26).

Tabela 5.26 Valores de perda óssea mesial e distal mensurados nos implantes instalados nos pacientes participantes da pesquisa com o programa ImageLab 2000

		Perda óssea 6 meses (mm)			Perda óssea 12 meses (mm)		
IMPLANTES		Mesial	Distal	Média	Mesial	Distal	Média
GRUPO 1							
	1	0,07	0,06	0,07	0,20	0,09	0,15
	2	0,17	0,18	0,18	0,26	0,65	0,46
	3	0,18	0,27	0,23	0,18	0,46	0,32
	4	0,80	0,84	0,82	0,84	0,98	0,91
	5	1,14	0,65	0,90	1,21	1,09	1,15
	6	0,05	0,41	0,23	0,06	0,65	0,36
	7	0,02	0,19	0,11	0,18	0,36	0,27
	8	0,40	0,11	0,26	0,45	0,26	0,36
	9	0,10	0,22	0,16	0,32	0,32	0,32
	10	0,38	0,61	0,50	0,59	0,82	0,71
	11	0,63	1,06	0,85	0,65	1,38	1,02
	12	0,11	0,00	0,06	0,25	0,12	0,19
GRUPO 2							
	1	0,14	0,08	0,11	0,38	0,43	0,41
	2	0,23	0,00	0,12	0,25	0,08	0,17
	3	0,06	0,06	0,06	0,19	0,19	0,19
	4	0,56	0,24	0,40	0,62	0,37	0,50
	5	0,31	0,17	0,24	0,52	0,21	0,37
	6	0,32	0,07	0,20	0,38	0,17	0,28
	7	0,14	0,08	0,11	0,14	0,16	0,15
	8	0,45	0,14	0,30	0,56	0,29	0,43
	9	0,38	0,16	0,27	0,73	0,56	0,65
	10	0,31	0,53	0,42	0,53	0,64	0,59
	11	0,37	0,30	0,34	0,45	0,37	0,41
	12	0,33	0,09	0,21	0,38	0,46	0,42
GRUPO 3							
	1	0,36	0,60	0,48	0,46	0,72	0,59
	2	0,38	0,16	0,27	0,70	0,27	0,49
	3	0,21	0,21	0,21	0,42	0,40	0,41
	4	0,14	0,11	0,13	0,25	0,25	0,25
	5	0,90	1,02	0,96	1,20	1,34	1,27
	6	0,66	0,99	0,83	0,42	1,17	0,80
	7	0,76	0,89	0,83	0,40	1,19	0,80
	8	0,66	0,55	0,61	0,68	0,59	0,64
	9	0,23	0,37	0,30	0,50	0,63	0,57
	10	0,10	0,13	0,12	0,15	0,25	0,20
	11	0,35	0,47	0,41	0,22	0,68	0,45
	12	0,42	0,40	0,41	0,24	0,66	0,45

Nos 6 primeiros meses a perda óssea média aferida nos pacientes do grupo 1 foi de 0,36mm (desvio padrão 0,32; mediana 0,23mm), no grupo 2 foi de 0,23mm (desvio padrão de 0,12 e mediana de 0,23mm) e no grupo 3 foi de 0,43mm (desvio padrão de 0,29 e mediana de 0,41mm) (Tabela 5.27).

Após 12 meses a perda óssea média dos pacientes do grupo 1 era de 0,52mm (desvio padrão 0,34, mediana de 0,36mm), no grupo 2 era de 0,38mm (desvio padrão de 0,16 e mediana de 0,41mm) e no grupo 3 era de 0,58mm (desvio padrão 0,29 e mediana de 0,53mm) (Tabela 5.27). Avaliando numericamente, observamos que a média de perda óssea dos pacientes do grupo 1 no segundo semestre de avaliação foi de 0,16mm, do grupo 2 de 0,15mm e do grupo controle foi 0,15mm. Ao compararmos as médias de perdas ósseas de 6 e 12 meses verificamos que o grupo 1 apresentou um aumento de perda óssea da ordem de 47% (entre as duas mensurações), o grupo 2 de 62% e o grupo 3 de 33%.

Tabela 5.27 - Análise descritiva dos parâmetros nos grupos de estudo, assim como a análise estatística correspondente ao Teste de Kruskal-Wallis

Grupo	N	Média	Desvio Padrão	Mediana	Mínimo	Máximo	X2	p
Perda óssea 6 meses								
Mesial								
1	12	0,34	0,35	0,18	0,02	1,14	1,81	0,40
2	12	0,30	0,14	0,32	0,06	0,56		
3	12	0,42	0,25	0,36	0,10	0,90		
Perda óssea 6 meses								
Distal								
1	12	0,38	0,33	0,25	0,00	1,06	8,23	0,02
2	12	0,16	0,14	0,12	0,00	0,53		
3	12	0,51	0,34	0,47	0,11	1,02		
Média 6 meses								
1	12	0,36	0,32	0,23	0,06	0,90	4,31	0,12
2	12	0,23	0,12	0,23	0,06	0,42		
3	12	0,46	0,29	0,41	0,12	0,96		
Perda óssea 12 meses								
Mesial								
1	12	0,43	0,34	0,29	0,06	1,21	0,35	0,84
2	12	0,43	0,18	0,42	0,14	0,73		
3	12	0,47	0,29	0,42	0,15	1,20		
Perda óssea 12 meses								
Distal								
1	12	0,60	0,41	0,56	0,09	1,38	6,54	0,04
2	12	0,33	0,17	0,33	0,08	0,64		
3	12	0,68	0,37	0,66	0,25	1,34		
Média 12 meses								
1	12	0,52	0,34	0,36	0,15	1,15	3,19	0,20
2	12	0,38	0,16	0,41	0,15	0,65		
3	12	0,58	0,29	0,53	0,20	1,27		

Como a literatura avanta a hipótese de que a densidade mineral óssea poderia ser afetada por alterações de imunidade, quantidade de vírus na corrente sanguínea, o tempo de infecção pelo HIV e pelo tempo de uso da medicação ARV, executamos uma avaliação para verificar a existência de correlação entre essas variáveis quantitativas abaixo apenas no grupo de casos (Tabela 5.28).

Tabela 5.28 - Coeficiente de correlação de Spearman e valores de significância para correlação CD4, CV, Tempo de Contaminação, Medicação e Perda óssea

		Perda óssea 6 meses mesial	Perda óssea 6 meses distal	Média 6 meses	Perda óssea 6 meses mesial	Perda óssea 6 meses distal	Média 12 meses
CD4	Spearman's rho	0,07	-0,06	0,11	0,09	-0,05	0,05
	p	0,74	0,77	0,61	0,67	0,81	0,82
CV	Spearman's rho	0,14	0,22	0,15	0,05	0,23	0,15
	p	0,50	0,29	0,49	0,81	0,27	0,50
Tempo Contaminação	Spearman's rho	-0,01	0,06	0,06	-0,02	0,10	0,07
	p	0,95	0,79	0,77	0,91	0,63	0,73
Tempo Medicação	Spearman's rho	-0,01	-0,18	-0,01	-0,06	-0,02	0,01
	p	0,96	0,41	0,96	0,78	0,93	0,95

Não foi observada correlação significativa para nenhuma das variáveis analisadas ($p > 0,05$).

5.4.4 Diferentes tipos de medicação

Foram comparadas a perda óssea e os níveis de piridinolina e deoxipiridinolina entre os pacientes que usaram diferentes medicamentos em sua terapia anti-retroviral.

Os medicamentos: nelfinavir; indinavir; nevirapina e atazanavir foram utilizados em no máximo 2 pacientes, assim não foram incluídos nas análises abaixo. A tabela 5.29 mostra os resultados dos testes estatísticos.

Tabela 5.29 - Valores correspondentes ao teste de Kurskal-Wallis aplicado às variáveis perda óssea, piridinolina e deoxipiridinolina com as medicações ART

	Perdaossea 6 meses mesial	Perdaossea 6 meses distal	Média 6 meses	Perdaossea 12 meses mesial	Perdaossea 12 meses distal	Média 12 meses	Piridinolina implante	Deoxipiridinoli naimplante
AZT								
X ²	1,22	2,79	0,15	0,56	0,65	0,00	0,07	1,89
p	0,27	0,09	0,70	0,46	0,42	1,00	0,79	0,17
DDI								
X ²	0,02	0,17	0,01	0,15	0,19	0,10	0,09	0,00
p	0,88	0,68	0,93	0,70	0,66	0,75	0,77	0,98
3TC								
X ²	0,09	0,05	0,19	0,54	0,07	0,28	0,28	0,94
p	0,77	0,81	0,66	0,46	0,79	0,60	0,60	0,33
D4T								
X ²	0,00	1,69	0,40	0,02	0,94	0,19	0,88	1,70
p	0,97	0,19	0,53	0,89	0,33	0,66	0,35	0,19
EFAVIRENZ								
X ²	0,40	0,79	0,49	0,15	0,33	0,00	2,05	0,01
p	0,53	0,37	0,48	0,70	0,57	0,95	0,15	0,92
LOPINAVIR								
X ²	1,50	0,45	0,96	1,02	0,18	0,30	0,06	0,54
p	0,22	0,50	0,33	0,31	0,67	0,58	0,81	0,46
RITONAVIR								
X ²	0,80	1,35	0,20	0,36	0,86	0,00	0,20	0,04
p	0,37	0,24	0,65	0,55	0,36	0,98	0,65	0,83

Não foi observada diferença estatística entre os grupos para as variáveis em estudo ($p > 0,05$). Não há evidência para a relação entre determinado medicamento e perda óssea ou níveis de deoxipiridinolina.

6 DISCUSSÃO

A literatura ainda é muito pobre ao relacionar pacientes soropositivos para o HIV e as possíveis alterações decorrentes da medicação anti-retroviral e da própria infecção pelo HIV na osseointegração. Apenas relatos de casos clínicos isolados e um estudo prospectivo com acompanhamento de 6 meses estão disponíveis na literatura sobre o assunto (ACHONG et al., 2006; BARON et al., 2004; STEVENSON et al., 2007).

Apesar da quantidade considerável de pacientes soropositivos que são atendidos no Centro de Atendimento a Pacientes Especiais (CAPE-FOUSP), tivemos dificuldade em selecionar pacientes que estivessem dentro do protocolo pré-estabelecido para os critérios de exclusão. Os critérios de exclusão foram firmados com o objetivo de minimizar ao máximo a interferência de fatores externos que pudessem influenciar a osseointegração.

A maior preocupação do cirurgião-dentista em reabilitar pacientes imunossuprimidos pelo HIV é prevenir a possibilidade de ocorrência de processos infecciosos locais e generalizados e avaliar a possível interferência da infecção pelo HIV, co-morbidades e das medicações anti-retrovirais na osseointegração de implantes de titânio.

Em nossa pesquisa foram instalados 36 implantes osseointegrados em 17 pacientes soropositivos para o HIV e 10 pacientes normorreativos e os mesmos foram acompanhados por um período de 12 meses seguindo o mesmo protocolo pré-estabelecido.

Ao verificar o perfil da população soropositiva para o HIV estudada, constatamos que essa população era predominantemente do sexo masculino (14 homens e 3 mulheres), estava infectados pelo vírus há mais de 10 anos e havia sido contaminada pela via sexual (10 por relação homossexual e 7 por relação heterossexual). Com relação à faixa etária, observou-se que a maioria dos pacientes situava-se entre 41 e 60 anos (77,7%). A idade média dos pacientes participantes da pesquisa foi de 44,9 anos. A idade média dos pacientes do grupo 1 foi de 46,5 anos, a idade média dos pacientes do grupo 2 foi de 46,6 anos e a idade média dos pacientes do grupo controle foi de 42,2 anos. Ainda que o grupo 3 apresentasse uma quantidade maior de mulheres, não foi observada diferença estatística entre os grupos para a variável sexo ($X^2 = 3,35$; $p = 0,19$; Teste Exato de Fisher: $p = 0,24$) (Tabela 5.6).

Todos os pacientes utilizavam medicação ARV há mais de 3 anos, mas os pacientes do grupo 2 apresentaram um tempo maior de uso da medicação ARV. Os parâmetros imunológico e virológicos revelaram que apenas 1 paciente apresentou taxa de linfócitos T CD4 abaixo de 200cels/mm^3 e 6 pacientes apresentaram carga viral detectável. Não foi observada diferença estatística entre os grupos 1 e 2 para as variáveis em estudo, com exceção da variável tempo de medicação apresentando os pacientes do grupo 2 um tempo de medicação ARV significativamente maior que os pacientes do grupo 1.

Observamos na primeira avaliação pós-operatória realizada com 7 e 15 dias após a instalação dos implantes que a resposta dos pacientes soropositivos para o HIV ao procedimento cirúrgico para a instalação dos implantes era semelhante à resposta dos pacientes normorreativos. A cicatrização do retalho foi normal em todos

os casos e não verificamos a presença de dor, edema, deiscência, fenestração e infecção.

Nossos resultados são compatíveis com a literatura com relação ao índice de complicações pós-operatórias após procedimentos invasivos em pacientes soropositivos para o HIV como foi demonstrado por Glick et al., 1994a, Martinez-Gimeno et al., 1992 e Patton, Shugars e Bonito, 2002.

Todos os pacientes, inclusive os pacientes com os menores valores de contagem de linfócitos T CD4+, demonstraram sinais de cicatrização e sintomatologia semelhante aos pacientes normorreativos.

A primeira avaliação periimplantar foi feita 3 semanas após a instalação do cicatrizador através de avaliação clínica, índice de placa e índice de sangramento. Apenas 1 paciente apresentava placa bacteriana aderida ao cicatrizador neste momento, mas o mesmo não apresentava sangramento à sondagem.

Após a ativação do implante com a instalação das coroas foi feita a primeira radiografia periapical para futura análise e comparação com os controles de 6 e 12 meses.

No primeiro controle de 6 meses, observamos que 5 implantes (13,8%) apresentavam Score 1 para a presença de placa bacteriana e 3 implantes (8,3%) apresentavam sangramento à sondagem.

No segundo controle de 12 meses, observamos que todos os implantes apresentavam-se livres de placa bacteriana e nenhum implante apresentou sangramento à sondagem. Após o controle de 6 meses todos os pacientes foram novamente orientados quanto à correta técnica de higienização dos implantes ficando evidente a melhora no segundo controle de 12 meses.

As alterações no metabolismo ósseo dos pacientes soropositivos para o HIV ainda não são totalmente compreendidas, sendo necessários novos estudos para identificar os agentes e mecanismos que levam à perda de densidade mineral óssea, levando à osteopenia e osteoporose nesses pacientes.

O fato é que a literatura recente aponta para alterações metabólicas vinculadas ao uso crônico de ARVs. Essas alterações poderiam influenciar a densidade mineral óssea dos pacientes soropositivos para o HIV e comprometer a reparação óssea de qualquer procedimento cirúrgico.

Na tentativa de identificar possíveis alterações na densidade mineral óssea, que pudessem influenciar negativamente a osseointegração dos implantes, instituímos avaliações bioquímicas de urina através da mensuração dos níveis de piridinolina e deoxipiridinolina por cromatografia líquida de alta pressão (HPLC). Esse tipo de avaliação foi escolhido por apresentar uma sensibilidade maior do que os exames convencionais de densitometria óssea. A densitometria óssea identificaria alterações somente após 1 ano, em contrapartida, avaliações bioquímicas da urina seriam suficientemente sensíveis para detectar mudanças com apenas 1 mês (VIEIRA, 1999).

Os grupos de estudo apresentaram níveis de piridinolina (valor de referência <89) expressivamente mais elevados que o grupo controle. O grupo estudo 1 apresentou níveis de piridinolina 1,4 vezes mais altos que o grupo controle e o grupo 2 níveis 1,7 mais altos que o grupo controle.

As diferenças entre os grupos de estudo e o controle estavam vinculadas basicamente, à ingestão de ARVs, já que os níveis de linfócitos T CD4+, não se apresentavam, em nenhum dos grupos de estudo, significantes. É possível que a

elevada taxa de piridinolina possa estar vinculada ao tempo maior de uso de medicação ARV do grupo 2.

Já com relação aos níveis de deoxipiridinolina (valor de referência <21), todos os grupos apresentaram valores mais elevados que o valor de referência. Mas quando comparamos os grupos de estudo ao grupo controle notamos que o grupo 1 apresentou níveis médios mais elevados quando comparados ao grupo 2 e o grupo controle, destacando-se o fato de que esses dados não se apresentaram estatisticamente significantes (Tabela 5.25).

Quando avaliamos individualmente os resultados obtidos, observamos que nos três grupos havia pacientes com sinais de alteração metabólica indicando perda de densidade mineral óssea através de reabsorção óssea sistêmica.

Quando avaliamos os níveis de piridinolina e deoxipiridinolina sob a luz da reparação tecidual após a instalação de implantes osseointegrados, os níveis de piridinolina passam a ser mais interessantes nessa avaliação que os de deoxipiridinolina. A piridinolina aponta para alterações nos colágenos tipo II e III, que são os principais fatores ativos na reparação e crescimento ósseo, enquanto a deoxipiridinolina aponta para atividade osteoclástica. Durante a formação do osso, a produção da matriz colágena precede a mineralização. A matriz óssea ao redor de implantes com carga imediata possui uma maior quantidade de fibras colágenas e apresenta níveis maiores de mineralização (TRAINI et al., 2008). Assim uma maior quantidade de piridinolina encontrada na urina poderia significar uma diminuição na atuação de interligação dos colágenos tipo II e III.

Essas condições poderiam indicar uma osseointegração menos facilitada nesses pacientes.

Outro fator a ser avaliado é a razão entre os níveis de piridinolina e deoxipiridinolina, que nos pacientes do grupo 2 atinge níveis de 4,93:1 enquanto no grupo 1 e no grupo 3 esses níveis estão próximos da normalidade (3,2:1 e 2,9:1, respectivamente).

Com esses resultados dos exames bioquímicos seria de se esperar que pudesse ser encontrada alguma alteração radiográfica na região periimplantar de pacientes soropositivos para o HIV, particularmente no grupo 2.

Assim, sob essa ótica, foram avaliados os níveis de perda óssea mesial e distal dos implantes instalados na pesquisa, com o programa Imagelab 2000 (Tabela 5.26). Na primeira mensuração executada, o grupo 3 apresentou-se com os maiores níveis de perda óssea, seguido pelo grupo 1, sendo que o grupo 2 apresentou os menores níveis. Esses números avaliados isoladamente, inicialmente, suscitam surpresa, visto os níveis de piridinolina e deoxipiridinolina encontrados nos pacientes do grupo 2. Na segunda mensuração, executada após 12 meses, notamos o mesmo padrão, apresentando o grupo 3, mais uma vez, números absolutos maiores que os evidenciados pelos grupos de estudo. Mas ao compararmos a progressão percentual de perda óssea radiográfica verificada entre 6 e 12 meses, verificamos que o grupo 2 apresentava uma progressão maior dessa perda, apresentando um incremento da ordem de 62% contra 47% do grupo 1 e 33% do grupo 3.

A diferença entre os 3 grupos é o uso de ARVs, e a razão entre os níveis de piridinolina e deoxipiridinolina. Com relação ao tempo de uso de terapia ARV, este mostrou-se significativamente maior no grupo 2 (Tabela 5.15), ainda assim isso não pôde ser relacionado estatisticamente aos níveis de perda óssea encontrados (Tabela 5.28). Uma progressão maior de perda óssea também poderia estar vinculada a alteração da saúde periimplantar com maior acúmulo de placa

bacteriana, mas após a avaliação de 6 meses, notamos que todos os pacientes apresentaram melhoras no controle da placa bacteriana excluindo este fator como possível contribuinte para perda óssea.

Também não pudemos evidenciar associação estatisticamente significativa entre os níveis de perda óssea e CD4, CV ou drogas ARVs (Tabela 5.28). Com relação às drogas ARVs utilizadas, verificamos que nenhuma medicação anti-retroviral específica interferiu nos níveis de perda óssea (Tabela 5.29), mas é possível que o tipo de associação de drogas possa ter um papel nessa reparação óssea após a instalação do implante. Como os pacientes deste estudo apresentaram uma variação muito grande de associações de ARVs (Tabela 5.10), não é possível verificar esta hipótese, sendo necessários estudos posteriores para confirmá-la.

A análise estatística também deixou claro não haver uma associação entre os níveis de perda óssea apresentados pelos pacientes em 6 ou em 12 meses com o tempo de terapia ARV que esses pacientes apresentavam (Tabela 5.28). Mas, visto que os pacientes do grupo 2 eram os que apresentavam uma razão maior de piridinolina/deoxipiridinolina (4,93:1) e também foram os mesmos a apresentarem uma progressão mais acelerada de perda óssea (aumento de 62%), aventa-se a hipótese de que o tipo de associação de classes medicamentosas utilizadas na terapia ARV (ITRN+ITRNN) e o tempo de uso da mesma, possam influenciar, a longo prazo, a remodelação óssea periimplantar nesses pacientes. Seria necessário um acompanhamento maior para confirmar essa hipótese.

Apenas 3 implantes apresentaram perda de torque no parafuso de união da prótese com o implante, sugerindo algum tipo de desajuste oclusal, mas os mesmos receberam torque de 20Ncm e passaram por novo ajuste oclusal. Nenhum destes

implantes apresentou perda óssea maior do que 1mm durante 12 meses de preservação.

Verificamos que os três grupos apresentam médias de perda óssea com valores menores do que 1mm nos primeiros 12 meses após a ativação. Os padrões internacionalmente aceitos para o controle da osseointegração indicam que os níveis de perda óssea não devem ultrapassar 1mm em 12 meses. Dois implantes do grupo 1 e 1 implante do grupo controle apresentaram média de perda óssea acima de 1mm.

Mesmo os implantes que apresentam perda óssea maior do que 1mm após 12 meses de preservação continuam assintomáticos e estáveis.

Quando bem planejada, a reabilitação oral com implantes pode melhorar significativamente a fonação, mastigação, a estética e conseqüentemente a qualidade de vida dos nossos pacientes. Apesar da soropositividade dos pacientes e do uso da terapia anti-retroviral, a indicação do uso de implantes osseointegrados pode ser feita baseando-se em claros critérios e fatores. A presença de manifestações oportunistas causadas por uma imunossupressão severa pode levar ao adiamento da instalação de implantes. O aparecimento de uma neoplasia maligna oportunista em cavidade oral poderia contra-indicar a instalação de implantes em um paciente soropositivo para o HIV.

A comunidade científica necessita de dados comprovando a taxa de sucesso deste tipo de procedimento para que sua utilização seja difundida para os clínicos que ainda encontram-se inseguros ao discutir esta possibilidade de tratamento com seus pacientes. O número de pacientes imunossuprimidos que irão se beneficiar desta técnica continua a aumentar, apesar dos esforços feitos na área de prevenção e educação, então o profissional deve proporcionar ao paciente com doenças

sistêmicas crônicas todas as alternativas viáveis para melhorar sua qualidade de vida e ser reabilitado.

7 CONCLUSÃO

Todos os implantes instalados nesta pesquisa estão osseointegrados, estáveis, assintomáticos, com ausência de infecção periimplantar e ausência de radiolucência contínua ao redor dos mesmos, ainda que nossos dados apontem diferenças na progressão da perda óssea alveolar periimplantar entre os grupos de estudo e controle.

REFERÊNCIAS¹

A practical guide to HIV drug side effects. CATIE. 2002. Disponível em: URL: http://www.catie.ca/sideeffects_e.nsf [2005 oct 20].

Achong RM, Shetty K, Arribas A, Block MS. Implants in HIV-Positive Patients: 3 Case Reports J Oral Maxillofac Surg 2006;64:1199-203.

Albrektsson T. Principles of osseointegration. In: Hobkirk JA, Watson K. Dental and maxillofacial implantology. London: Mosby-Wolfe; 1995; p. 9-19.

Albrektsson T, Johansson C. Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration. Eur Spine J 2001;10:S96-S101.

Albrektsson T, Wennerberg A. The impact of oral implants - past and future, 1966-2042. J Can Dent Assoc 2005;71(5):327a-27e.

Albrektsson T, Zarb G, Worthington P, Eriksson AR. The long-term efficacy of currently used dental implants: a review and proposed criteria of success. Int J Oral and Maxillofac Implants 1986;1:11-25.

Ardell R, Eriksson B, Lekhman V. A long-term follow-up, study of osseointegrated implants: treatment of totally edentulous jaws. Int J Maxillofacial Implants 1990;5:347-59.

Baron M, Gritsch F, Hansy AM, Haas R. Implants in an HIV-positive patient: a case report. Int J Oral Maxillofac Implants 2004;19(3):425-30.

Boletim Epidemiológico AIDS e DST. ano III, nº. 1. Disponível em: URL:http://www.aids.gov.br/final/dados/bol_aids1.htm [2006 jan 11]

¹ De acordo com o Estilo Vancouver. Abreviatura de periódicos segundo base de dados MEDLINE.

Bolland MJ; Grey AB; Home AM; Briggs SE; Thomas MG; Ellis-Pegler RB et al. Bone mineral density is not reduced in HIV-infected Caucasian men treated with highly active antiretroviral therapy. *Clinical Endocrinology* 2006;**65**;191–197.

Bonacini M, Puoti M. Hepatitis C in patients with human immunodeficiency virus infection: diagnosis, natural history, meta-analysis of sexual and vertical transmission and therapeutic issues. *Arch Intern Med* 2000;160:3365-73.

Brown TT; Ruppe MD; Kassner R; Kumar P; Kehoe T; Dobs AS et al. Reduced bone mineral density in human immunodeficiency virus-infected patients and its association with increased central adiposity and postload hyperglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(3):1200-6.

Bruno R, Sacchi P, Maiocchi L, Patruno S, Filice G. Hepatotoxicity and antiretroviral therapy with protease inhibitors: A review. *Dig Liver Dis* 2006 Jun;38(6):363-73.

Buser D, Mericske-Stern R, Bernard JP, Behneke N, Hirt HP, Belser UC. Long-term evaluation of non-submerged ITI implants. *Clin Oral Impl Res* 1997;8:161-72.

Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S, Cohen C; Kravcik S; Maurath C, et al. Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. *Lancet* 1998, 351:543-9. Disponível em: URL: <http://amedeo.com/lit.php?id=9492772>.

Carr A. Improvement of analysis and reporting of adverse events associated with antiretroviral therapy. *Lancet* 2002;360:81-5.

Carr A, Miller J, Eisman JA, Cooper DA. Osteopenia in infected men: association with asymptomatic lactic acidemia and lower-weight pre-antiretroviral therapy. *AIDS* 2001;15(6):703-9.

Cascade Collaboration. Effective therapy has altered the spectrum of cause specific mortality following HIV seroconversion. *AIDS* 2006;20:741–9.

Center for Diseases Control. 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults. *MMWR* 1993;41(RR17):1-19.

Centers for Disease Control & Prevention & World Health Organization. 2005 – Epi Info™, versão 3.3.2.

Cheonis N. Osteoporosis and HIV disease. BETA 2001; Summer-Fall;14(2):26-34.

Cohen PT, Sande MA, Volberding PA. The AIDS knowledge base: a textbook on HIV disease from the University of California, San Francisco, and the San Francisco General Hospital. New York: Little Brown, 1994.

Coleman CI, White CM. A comparison of different protease inhibitors on coronary heart disease risk. Conn Med 2007 Jan;71(1):15-7.

Davarpanah M. Manual de Implantodontia Clínica. Porto Alegre: Artmed, 2003.

De Boer MG, Kroon FP, Kauffmann RH, Vriesendorp R, Zwinderman K, van Dissel JT. Immune restoration disease in HIV-infected individuals receiving highly active antiretroviral therapy: clinical and immunological characteristics. Neth J Med 2003;61:408-12

Delta: a randomised double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. Lancet 1996, 348:283-91. Disponível em: URL: <http://amedeo.com/lit.php?id=8709686>.

Detels R, Tartwater P, Phair JP, Margolick J, Riddler SA, Munoz A. Multicenter AIDS Cohort Study. Effectiveness of potent antiretroviral therapies on the incidence of opportunistic infections before and after AIDS diagnosis. AIDS. 2001;15:347-55.

Douglas T, Hempel U, Mietrach C, Viola M, Vigetti D, Heinemann S, Bierbaum S, et al. Influence of collagen-fibril-based coatings containing decorin and biglycan on osteoblast behavior. J Biomed Mater Res A 2008 Mar 1;84(3):805-16

Eyeson JD, Tenant-Flowers M, Cooper DJ, Johnson NW, Warnakulasuriya KA. Oral manifestations of a HIV positive cohort in the era of highly active anti-retroviral therapy (HAART) in South London. J Oral Pathol Med 2002;31:169-74.

Fakruddin JM, Laurence J. Interactions among human immunodeficiency virus (HIV)-1, interferon- γ and receptor of activated NF- κ B ligand (RANKL): implications for HIV pathogenesis. Clin Exp Immunol 2004;137:538-45.

Fernandez-Rivera J, Garcia R, Losano F, Macias J, Garcia-Garcia JA, Mira JA, et al. Relationship between low bone mineral density and highly active antiretroviral therapy including protease inhibitors in HIV-infected patients. HIV Clin Trials 2003;4(5):337-46.

Frost HM. The biology of fracture healing. An overview for clinicians, part I. Clin Orthop Rel Res 1989;248:283-93.

Garnero P, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover: applications for osteoporosis. Endocrinol Metab Clin North Am 1998;27:303–23.

Glick M, Abel SN, Muzyka BC, De Lorenzo M. Dental complications after treating patients with AIDS. J Am Dent Assoc 1994a;125:296-301.

Glick M, Muzyka BC, Lurie D, Salkin LM. Oral manifestations associated with HIV-related disease as markers for immunosuppression and AIDS. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1994b;77:344-9.

Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1 Infected Adults and Adolescents, Department of Health and Human Services. Disponível em: URL: <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf> [06 Oct 2005].

Hofman P, Nelson AM. The pathology induced by highly active antiretroviral therapy against human immunodeficiency virus: an update. Curr Med Chem 2006;13(26):3121-32.

Hoffmann C, Kamps BS. HIV Medicine 2003. Disponível em: URL: <http://www.hivmedicine.com/>. [2005 oct 20].

Ives NJ, Gazzard BG, Easterbrook PJ. The changing pattern of AIDS-defining illnesses with the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART) in a London clinic. J Infect 2001;42:134-9.

Johansson C, Albrektsson T, Roos A. A biomechanical and histomorphometric comparison between different types of bone implants evaluated in a rabbit model. Eur J Exp Musculoskel Research 1992;1:51-61.

Kaplan JE, Hanson D, Dworkin MS, Frederick T, Bertolli J, Lindegren ML, et al. Epidemiology of human immunodeficiency virus-associated opportunistic infections in the United States in the era of highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2000;30(suppl 1):S5-S14.

Ledergerber B, Egger M, Erard V, Rainer W, Bernard H, Hansjakob F, et al. AIDS-related opportunistic illnesses occurring after initiation of potent antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study. *JAMA* 1999;282:2220-6.

Lederman MM, Valdez H. Immune restoration with antiretroviral therapies: Implications for clinical management. *J Amer Med Assoc* 2000;284(2):223-8.

Lind M. Growth factors: possible new clinical tools. *Acta Orthop Scand* 1996;67:407-17.

Lyles RH; Muñoz A; Yamashita TE; Bazmi H; Detels R; Rinaldo CR, et al. Natural history of HIV type 1 viremia after seroconversion and proximal to AIDS in a large cohort of homosexual men. *J Infect Dis* 2000, 181:872-880. Disponible en: URL: <http://amedeo.com/lit.php?id=10720507> [2005 october 25].

Madeddu G, Spanu A, Solinas P. Bone mass loss and vitamin D metabolism impairment in HIV patients receiving highly active antiretroviral therapy. *QJ Nucl Méd Mol Imaging* 2004;48(1):39-48.

Madeddu GR, Spanu A, Solinas P, Calia GM, Lovigu C, Mannazzu M, et al. Bone mass loss risk in HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy including protease inhibitors. *Antiviral Ther* 2001;6(4):56.

Mann J, Wilson ME. AIDS: Global lessons from a global epidemic. *BMJ* 1993;307(6919):1574-5.

Martinez-Gimeno C, Acero-Sanz J, Martin-Sastre R, Navarro-Vila C. Maxillofacial Trauma: Influence of HIV infection. *J Craniomaxillofac Surg* 1992; 20:297.

McGowan I, Cheng A, Coleman S, Jonhson A, Genant H. Assessment of bone mineral density (BMD) in HIV-infected anti-retroviral naive patients. In: Eight Conference on retroviruses and Opportunistic Infections. Conference Report; 2001 Feb 4-8, Chicago, USA.

Mobelli A, Lang NP. Clinical parameters for the evaluation of dental implants. *Periodontol* 2000. 1994 Feb;4:81-6.

Moore RD, Chaisson RE. Natural history of HIV infection in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS* 1999;13:1933-42.

Mora S, Sala N, Bricalli D, Chiumello GG, Vigano A. Bone mineral loss through increased bone turnover HIV-infected children treated with highly active antiretroviral therapy AIDS 2001;15:1823-9.

Nacher M, Serrano S, Gonzalez A, Hernandez A, Marinoso ML, Vilella R, et al. Osteoblast in HIV-infected patients: HIV-1 infection and cell function. AIDS 2001;15:2239-43.

Nolan D, Upton R, McKinnon E, John M, James I, Adler B. Stable or increasing bone mineral density in HIV-infected patients treated with nelfinavir or indinavir. AIDS 2001;15:1275-80.

Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. HIV Outpatient Study Investigators. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med. 1998;338:853-60.

Pan G, Yang Z, Ballinger SW, McDonald JM. Pathogenesis of osteopenia/osteoporosis induced by highly active anti-retroviral therapy for AIDS. Ann N Y Acad Sci 2006 Apr;1068:297-308

Paton NIJ, Macallan DC, Griffin GE, Pazianas M. Bone mineral density in patients with human immunodeficiency virus infection. Calcif Tissue Int 1997;61:30-2.

Patton LL. Hematologic abnormalities among HIV-infected patients associations of significance for dentistry. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1999;88:561-7.

Patton LL, Shugars DA, Bonito AJ. A systematic review of complications risks for HIV-positive patients undergoing invasive dental procedures. J Am Dent Assoc 2002;133:195-203.

Pneumocystis pneumonia. Los Angeles. MMWR Morb Mortal Wkly Report 1981;30(21):250-2.

Qaqish RB, Sims KA. Bone disorders associated with the human immunodeficiency virus: pathogenesis and management. Pharmacotherapy 2005;25(4):632-4.

Rajnay ZW, Hochstetter RL. Immediate placement of an endosseous root-form implant in an HIV-positive patient: Report of a case. J Periodontol 1998;69:1167-71.

Roling J, Schmid H, Fischereder M, Draenert R, Goebel FD. HIV-associated renal diseases and highly active antiretroviral therapy-induced nephropathy. *Clin Infect Dis* 2006 May 15;42(10):1488-95.

Romeo E, Chiapasco M, Ghisolfi M, Vogel G. Long-term clinical effectiveness of oral implants in the treatment of partial edentulism. Seven-year life table analysis of a prospective study with ITI dental implants system used for single-tooth restorations. *Clin Oral Implants Res* 2002 Apr;13(2):133-43.

Roser K, Johansson C, Donath K, Albrektsson T. A new approach to demonstrate cellular activity in bone formation adjacent to implants. *J Biomed Mater Res* 2000;2:103-11.

Roux S, Orcel P. Bone loss. Factors that regulate osteoclast differentiation: an update *Arthritis Res* 2000;2:451-6.

Sadler BM, Piliero PJ, Preston SL, Lloyd PP, Lou Y, Stein DS. Pharmacokinetics and safety of amprenavir and ritonavir following multidose, co-administration to healthy volunteers. *AIDS* 2001;15(8):1009-18.

Saltel E, Angel JB, Futter NG, Walsh WG, O'Rourke K, Mahoney JE. Increased prevalence and analysis of risk factors for indinavir nephrolithiasis. *J Urol* 2000;164:1895-7.

Salvi GE, Lang NP. Diagnostic parameters for monitoring peri-implant conditions. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2004;19 Suppl:116-27.

Schooley RT. Correlation between viral load measurements and outcome in clinical trials of antiviral drugs. *AIDS* 1995;9(5):515-33.

Schrooten W, Colebunders R, Youle M, Molenberghs G, Dedes N, Koitz G, et al. Eurosupport Study Group. Sexual dysfunction associated with protease inhibitor containing highly active antiretroviral treatment. *AIDS* 2001;15(8):1019-23.

Seminari E, Castagna A, Soldarini A, Galli L, Fusetti G, Dorigatti F, et al. Osteoprotegerin and bone turnover markers in heavily pretreated HIV-infected patients *HIV Medicine* 2005; 6:3,145-50.

Serrano S, Marinoso ML, Soriano JC, Rubies-Prat J, Aubia J, Coll J, et al. Bone remodelling in human immunodeficiency virus-1 infected patients. A histomorfometric study. *Bone* 1995;16:185-91.

Smith M. Current drugs no match for AIDS epidemic: Fauci. *Biotechnol Newswatch* 2001 Jul;1.

Soh C, Oleske JM, Brady MT, Spector S, Borkowsky W, Burchett S, et al. Long-term effects of protease-inhibitor based combination therapy on CD4T-cell recovery in HIV-1 infected children and adolescents. *Lancet* 2003;362:2045-51.

Solheim E. Growth factors in cell. *Int Orthop (SICOT)* 1998;22:410-6.

Souza MVN, Almeida MV. Drogas Anti-VIH,: Passado, presente e perspectivas futuras. *Quim. Nova* 2003;26(3):366-72.

Staprans SI, Feinberg MB. Natural history and immunopathogenesis of HIV-1 disease. In: Cohen PT, Sande MA, Volberding PA. *The AIDS knowledge base: a textbook on HIV disease from the University of California, San Francisco, and the San Francisco General Hospital*. New York: Little Brown 1994;p. 4-24.

Stevenson GC, Riano PC, Moretti AJ, Nichols CM, Engelmeier RL, Flaitz CM. Short-term Success of Osseointegrated Dental Implants in HIV-positive Individuals: A Prospective Study *J Contemp Dent Pract* 2007;Jan;8(1):1-10.

Tanaka Y, Nakayanada S, Okada Y. Osteoblasts and osteoclasts in bone remodeling and inflammation. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2005;(3):325-8.

Tebas P, Powderly WG, Claxton S, Martin D, Tantisirirwar W, Teitelbaum SL, et al. Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients potent anti retroviral therapy. *AIDS* 2000;14:F63-7.

Traini T, Neugebauer J, Thams U, Zöller JE, Caputi S, Piattelli A. Peri-Implant Bone Organization under Immediate Loading Conditions: Collagen Fiber Orientation and Mineral Density Analyses in the Minipig Model. *Clin Implant Dent Relat Res* 2008 Jul 23. [Epub ahead of print]

Treatments for HIV and AIDS. Disponível em : URL: <http://www.AIDSmeds.com/> [2005a oct. 20].

Treatments for HIV and AIDS. Disponível em: URL:
<http://www.AIDSmeds.com/NRTIs.htm> [2005b oct. 20].

Treatments for HIV and AIDS. Disponível em: URL:
<http://www.AIDSmeds.com/NNRTIs.htm> [2005c oct. 20].

Treatments for HIV and AIDS. Disponível em: URL:
<http://www.AIDSmeds.com/PIs.htm> [2005d oct. 20].

Treatments for HIV and AIDS. Disponível em: URL:
<http://www.AIDSmeds.com/EIs.htm> [2005e oct. 20].

Trippel SE, Coutts RD, Einhorn TA, Mundy GR, Rosenfeld RG. Growth factors as therapeutic agents. *J Bone Joint Surg [AM]* 1996;78:1272-86.

Urist MR, Mikulski A, Lietze A. A solubilized bone morphogenetic protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979;76:1828-32.

Vieira JGH. Considerações sobre os marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo e sua utilidade prática. *Arq Bras Endocrin Metabol* 1999; 43(6):p.415-22.

Wilson-Hench J. Osteoinduction. In: Willians DF, editor *Progress in biomedical engineering. Definitions in biomaterials*. Amsterdam: Elsevier 1987. p. 4:29.

Zarb GJ, Albrektsson T. Osseointegration – a réquiem for the periodontal ligament? [Guest editorial]. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1991;11(1):88-91.

ANEXO A - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA **UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE ODONTOLOGIA****PARECER DE APROVAÇÃO
Protocolo 130/04
2ª Via**

Com base em parecer de relator, o Comitê de Ética em Pesquisa, APROVOU o protocolo de pesquisa *"Alterações sobre a osseointegração de implantes em pacientes soropositivos para o HIV"*, de responsabilidade do Pesquisador **Márcio Augusto de Oliveira**, sob orientação da Profa. Dra. **Karem Lopez Ortega**.

Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados a este Comitê relatórios anuais referentes ao andamento da pesquisa e ao término cópia do trabalho em "cd". Qualquer emenda do projeto original deve ser apresentada a este CEP para apreciação, de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

São Paulo, 05 de outubro de 2004

Profª Drª **ROSA HELENA MIRANDA GRANDE**
Coordenadora do CEP-FOUSP

ANEXO B – Sistema de classificação revisado para a infecção pelo HIV e expansão da definição dos casos de vigilância de AIDS para adultos e adolescentes acima de 13 anos 1993 (segundo o CDC-Centers for Diseases Control – Atlanta;Geórgia-USA)

^a Categorias A3, B3, C1, C2 e C3 representam a expansão da definição dos casos de vigilância de AIDS. Pessoas com condições indicativas de AIDS (categoria C) assim como as que possuem uma contagem de linfócitos T CD4+ < 200 céls/mm³ (categorias A3 ou B3) tornam-se relatáveis como casos de AIDS nos Estados Unidos e territórios a partir de 1 de janeiro de 1993.

^b LPG = linfadenopatia persistente generalizada. A categoria clínica A inclui a infecção aguda (primária) pelo HIV.

^c Veja as categorias clínicas abaixo listadas.

^d Veja as condições indicadoras de AIDS abaixo listadas.

Para a classificação do paciente deve ser utilizado o nível mais baixo de CD4 encontrado, não necessariamente

CATEGORIAS CLÍNICAS

Categoria A

Consiste em uma ou mais condições listadas abaixo, em adolescentes ou adultos, (> 13 anos) com infecção pelo HIV documentada. As condições listadas nas categorias B e C não devem ter acontecido.

Infecção assintomática pelo HIV.

Linfadenopatia persistente generalizada.

Infecção aguda (primária) pelo HIV acompanhada de doença.

Categoria B

Consiste de condições sintomáticas, em adolescentes ou adultos infectados pelo HIV, que não estão incluídas nas condições listadas na Categoria C e que sigam pelo

menos um dos seguintes critérios: a) as condições são atribuídas à infecção pelo HIV ou são indicativas de falha no sistema de imunidade celular; ou b) as condições são consideradas pelos médicos como tendo um curso clínico, ou requerendo um tratamento, que é complicado pela infecção pelo HIV. Exemplos de condições incluídas na categoria B, mas não limitadas a estas:

Angiomatose bacilar

Candidíase (pseudomembranosa) orofaríngea

Candidíase vulvovaginal; persistente, freqüente, ou respondendo pobremente à terapia

Displasia cervical (moderada ou severa)/ carcinoma *in situ* cervical

Sintomas constitucionais, tais como febre (38,5°C) ou diarreia durando mais de um mês

Leucoplasia pilosa oral

Herpes zóster, envolvendo pelo menos dois episódios distintos ou mais de um dermatomo

Púrpura trombocitopênica idiopática

Listeriosis

Doença inflamatória pélvica, particularmente se complicada por abscesso tubo-ovariano

Neuropatia periférica

Para fins de classificação, as condições da categoria B têm procedência sobre as da categoria A. Exemplificando: alguém tratado previamente de candidíase oral ou

candidíase vaginal persistente (e que não desenvolveu doenças da categoria C), mas que agora se encontra assintomático, deve ser classificado na categoria clínica B.

Categoria C

A categoria C inclui as condições clínicas listadas na definição dos casos de vigilância de AIDS. Para fins de classificação, uma vez que as condições da categoria C tiverem ocorrido, o paciente ficara classificado na categoria C.

O diagnóstico de uma pessoa é feito quando: 1) a contagem de linfócitos CD4+ cai abaixo de 200 células por milímetro cúbico (ou a porcentagem de CD4 cai abaixo de 14) e há confirmação laboratorial de infecção pelo HIV; ou 2) é feito o diagnóstico de uma das condições listadas abaixo. Condições incluídas em 1993 (câncer cervical invasivo, tuberculose pulmonar por mycobacterium, e pneumonia recorrente) necessitam de confirmação laboratorial da infecção pelo HIV.

Candidíase bronquial, traqueal ou pulmonar

Candidíase esofagiana

Câncer cervical invasivo

Coccidioidomicose disseminada ou extrapulmonar

Criptosporidiose intestinal crônica (com mais de um mês de duração)

Doença por citomegalovírus (outras além de fígado, nódulos, baço)

Retinite por citomegalovírus (com perda de visão)

Encefalopatia relacionada ao HIV

Herpes simples; úlceras crônicas (com mais de um mês de duração); ou bronquite, pneumonia ou esofagite

Histoplasmose disseminada ou extrapulmonar

Isosporiasis intestinal crônica (com mais de um mês de duração)

Sarcoma de Kaposi

Linfoma de Burkitt (ou termo equivalente)

Linfoma imunoblástico (ou termo equivalente)

Linfoma primário do cérebro

Infecção por *Mycobacterium tuberculosis* ou *M. kansasii*, disseminada ou extrapulmonar

Mycobacterium tuberculosis, qualquer lugar (pulmonar ou extrapulmonar)

Mycobacterium outras espécies ou espécies não identificadas, disseminado ou extrapulmonar

Pneumonia por *Pneumocystis carinii* (PCP)

Pneumonia recorrente

Leucoencefalopatia progressiva multifocal

Septicemia recorrente por *Salmonella*

Neurotoxoplasmose (Toxoplasmose do cérebro)

Perda de peso relacionada ao HIV

ANEXO C – Termo de livre consentimento esclarecido

Universidade de São Paulo

Faculdade de Odontologia

Departamento de Estomatologia

Disciplina de Patologia Bucal

Centro de Atendimento à Pacientes Especiais (CAPE)

Declaração de livre consentimento esclarecido

Alterações das medicações anti-retrovirais sobre a osseointegração de implantes osseointegrados em pacientes soropositivos para o HIV.

Por este instrumento aceito colaborar com o projeto de pesquisa intitulado “Alterações das medicações anti-retrovirais sobre a osseointegração de implantes de titânio em pacientes soropositivos para o HIV” que tem como principais objetivos:

1-Avaliar a osseointegração de implantes de titânio em pacientes soropositivos em pacientes que fazem uso de medicação anti-retroviral.

2-Fazer o acompanhamento destes implantes após a instalação da prótese.

Declaro que meu consentimento na participação da pesquisa é voluntário, que não sofri qualquer tipo de pressão ou força. Informaram-me do direito de interromper e terminar a pesquisa a qualquer momento, sem prejuízo para o andamento de meu tratamento.

Fui informado e esclarecido que o trabalho consiste na colocação de um pino de titânio dentro do osso em uma cirurgia de baixo risco, comprovada por vários estudos.

Estou ciente que a prótese será feita 03 meses depois da cirurgia dando tempo para o pino de titânio aderir ao osso.

Estou ciente que existe uma pequena chance do implante não aderir ao osso tendo que ser removido. Se isso for necessário, o Dr. Márcio Augusto de Oliveira, responsável pelas cirurgias fará a remoção do pino orientando-me sobre alternativas de tratamento.

Estou ciente que farei várias consultas para avaliar o sucesso ou fracasso do tratamento e todas serão previamente agendadas.

Estou ciente que a cirurgia será feita de graça pelo Dr. Márcio Augusto de Oliveira, no Centro de Atendimento a Pacientes Especiais (CAPE), não sendo cobrado nenhum material ou mão-de-obra.

Estou ciente que na confecção da prótese será cobrado o material e custo do protético. O orçamento total será passado antes da cirurgia e estando de acordo com o valor passado me comprometerei a pagá-lo. A prótese será confeccionada pelo Dr. Márcio Augusto de Oliveira sem nenhuma cobrança de mão-de-obra.

Aceito responder um questionário sobre minha saúde geral e bucal, assim como devo preencher os pré-requisitos do projeto para poder participar do mesmo.

Sei que minha identidade não será revelada sob qualquer circunstância, e que os dados e imagens posteriormente publicados em literatura não possibilitarão minha identificação. Informaram-me que quaisquer dúvidas adicionais sobre a pesquisa, poderiam entrar em contato com as coordenadoras do projeto, (Profa. Dra. Marina Magalhães ou Profa. Dra. Karem López Ortega) pelo telefone 3091 7859 para o esclarecimento das mesmas.

Estou ciente que terei como benefício um tratamento comprovado com altos índices de sucesso, alta aceitação por parte dos pacientes, baixo custo e pequenos riscos.

São Paulo, ___ de _____ de 20__

Nome: _____

Assinatura: _____

ANEXO D – Ficha de avaliação**Ficha de Avaliação****Dados de identificação do sujeito da pesquisa**

Nome do paciente: _____ Nº CAPE _____

Documento de identidade: _____ Sexo() m () f

Data de nascimento: __/__/__ Idade: _____

Endereço: _____

Bairro: _____ Cidade: _____ UF: _____

CEP: _____ Telefones: _____

Protocolo de Pesquisa Informações do paciente

Número do paciente na pesquisa: _____ Grupo: _____

Informações sobre as condições de saúde geral do paciente:

Tipo de medicação usada: _____

Quais medicamentos: _____

Há quanto tempo: _____

CD4+ Atual: _____ Carga viral: _____

Doenças oportunistas: _____

Tabagismo () sim () não

Etilismo () sim () não

Drogas () sim () não Quais: _____

Exame intra-oral

Higiene oral () Boa Regular () Péssima ()

Registro Periodontal Simplificado: _____

Região Edentada: _____

Fase Cirúrgica

Implante utilizado _____

Data da cirurgia: _____

Data prevista para o descobrimento: _____

Cicatrizador utilizado: _____

Avaliação pós-operatória (7 dias): _____

Avaliação pós-operatória (15 dias): _____

Obs: _____

Avaliação Periimplantar

Descobrimento: _____

1º Avaliação (3 semanas após instalação do cicatrizador)

Avaliação Radiográfica: Perda óssea < 1mm ()

Perda óssea > 1mm () Quantos milímetros? ____

Mobilidade: () sim não ()

Sondagem:

Índice de placa: MV ____, V ____, DV ____, ML ____, L ____, DL ____

Índice de sangramento: _____

Fase protética

Moldagem de transferência:_____

Tipo de conector utilizado:_____

Tipo de prótese:_____

Data da instalação:_____

2° Avaliação (6 meses após instalação do cicatrizador)

Avaliação Radiográfica: Perda óssea < 1mm ()

Perda óssea > 1mm () Quantos milímetros? ____

Mobilidade: () sim não ()

Índice de placa: MV____, V____, DV____, ML____, L____, DL____

Índice de sangramento:_____

3° Avaliação (12 meses após instalação do cicatrizador)

Avaliação Radiográfica: Perda óssea < 1mm ()

Perda óssea > 1mm () Quantos milímetros? ____

Mobilidade: () sim não ()

Índice de placa: MV____, V____, DV____, ML____, L____, DL____

Índice de sangramento:_____

ANEXO E – Caso clínico com 12 meses de preservação

Fig 1: Aspecto radiográfico pré-cirúrgico

Fig 2: Aspecto clínico 1 semana pós-operatório

Fig 3: Aspecto radiográfico dos cicatrizadores

Fig 4: 6 meses após a instalação dos implantes

Fig 5: 12 meses após a instalação dos implantes

Fig 6: Aspecto clínico 12 meses após a ativação

CERTIFICADO

Certifico que

Marcio Augusto de Oliveira

participou da **XV**

REUNIÃO DE PESQUISA E XII SEMINÁRIO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA, na qualidade de
APRESENTADOR de Pôster sob o tema "Implantes Osseointegrados em pacientes HIV+ em uso de HAART-
Estudo prospectivo", promovido pela Comissão de Pesquisa da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo,
realizado no período de 13 a 15 de maio de 2008.

Premiado em **1º Lugar**.

Co-Autores: Oliveira MA*, Magalhães M, Angeletti P, Maluf P, Ortega KL

São Paulo, maio de 2008

Prof. Dr. FABIO DAUMAS NUNES
PRESIDENTE DA COMISSÃO DE PESQUISA

Profa. Dra. MARIA LUIZA M. ARANTES FRIGERIO
PRESIDENTE DA XV REUNIÃO DE PESQUISA E
XII SEMINÁRIO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA