



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

Alessandra Silva Pontes

**DEFEITOS DE DESENVOLVIMENTO DO ESMALTE DENTÁRIO EM  
CRIANÇAS E ADOLESCENTES INFECTADOS PELO HIV: ESTUDO  
CASO-CONTROLE**

TERESINA

2016

Alessandra Silva Pontes

**DEFEITOS DE DESENVOLVIMENTO DO ESMALTE DENTÁRIO EM  
CRIANÇAS E ADOLESCENTES INFECTADOS PELO HIV : ESTUDO  
CASO-CONTROLE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal do Piauí como requisito para obtenção do título de Mestre em Odontologia

Área de Concentração: Clínica Odontológica  
Linha de Pesquisa: Análise de Situação em Saúde em Odontologia

Orientadora: Profa. Dra. Lúcia de Fátima Almeida de Deus Moura

TERESINA

2016

**DEFEITOS DE DESENVOLVIMENTO DO ESMALTE DENTÁRIO EM  
CRIANÇAS E ADOLESCENTES INFECTADOS PELO HIV: ESTUDO  
CASO-CONTROLE**

COMISSÃO EXAMINADORA

1) Profa. Dra. Lúcia de Fátima Almeida de Deus Moura

Titulação: Doutora em Ciências da Saúde

Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

2) Profa. Dra. Dorcas Lamounier Costa

Titulação: Doutora em Infectologia e Medicina Tropical

Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

3) Profa. Dra. Simone Souza Lobão Veras Barros

Titulação: Doutora em Patologia Oral

Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Suplente:

1) Profa. Dra. Marcoeli Silva de Moura

Titulação: Doutora em Odontopediatria

Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

TERESINA

2016

## DEDICATÓRIA

*A minha família,  
pelo apoio incondicional em todos os  
momentos da minha vida.*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por me dar forças para superar os momentos difíceis e galgar mais esta conquista. Confio minha vida a Ele!

A minha família, especialmente aos meus pais, os meus maiores incentivadores, que sempre acreditaram no meu potencial e me fizeram lutar pelos meus objetivos.

Aos meus irmãos, Germana e Genésio Neto por me proporcionarem um ambiente de amor, alegria, diálogo e companheirismo.

A minha orientadora, Professora Dra. Lúcia de Fátima Almeida de Deus Moura, pelos ensinamentos e oportunidades oferecidas durante esses dois anos, além do exemplo de dedicação e responsabilidade com a educação.

A todo o corpo docente do Programa de Pós-Graduação em Odontologia, especialmente a Profa. Dra. Marina de Deus Moura de Lima, pelo incentivo e dedicação.

A Profa. Dra. Dorcas Lamounier Costa e a direção do Instituto de Doenças Tropicais Nathan Portella (IDTNP), pelo apoio e incentivo, tornando possível a realização desse trabalho.

As professoras, Dra. Simone Souza Lobão Veras Barros, Dra. Dorcas Lamounier Costa e Dra. Marcoeli Silva de Moura por terem aceito participar da Banca Examinadora dessa dissertação de mestrado.

Ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia, na pessoa do Coordenador Prof. Dr. Gláuber Campos Vale.

Ao Sr. Plínio José da Paz e Silva e Dona Maria da Esperança Almeida da Silva, por toda a dedicação prestada nesse período.

Aos alunos do PIBIC/ICV (Aila Maria Cipriano Leal, Ingrid Bida Lopes, Helly Karinny Pereira Soares, Helvis Paz e Renara Natália Cerqueira) que foram essenciais na realização da pesquisa, sempre presentes e disponíveis. Obrigada, pela confiança, respeito e dedicação.

Aos meus amigos de curso, especialmente Fabiana Rolim, Thaís Torres, Natália Andrade e Hellen Samia Fortes, que tornaram esse período da minha vida em algo muito mais leve e prazeroso.

As crianças e adolescentes que participaram da pesquisa, assim como seus familiares, agradeço a atenção e a disponibilidade dedicadas. Obrigada!

Aos funcionários do Instituto de Doenças Tropicais Nathan Portella, pela receptividade e respeito.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela concessão de bolsa de estudos.

A todos, muito obrigada!

## LISTA DE ABREVIATURAS

AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
ARV	Antirretroviral
BPN	Baixo Peso ao Nascer
CD 4	Linfócitos CD4
CD 8	Linfócitos CD8
CMO	Conteúdo Mineral Ósseo
DDE	Defeitos de Desenvolvimento do Esmalte
DMO	Densidade Mineral Óssea
EFV	Efavirenz®
HAART	Highly Active Antiretroviral Therapy - Terapia Antirretroviral Altamente Ativa
HIV	Human Immunodeficiency Virus - Vírus da Imunodeficiência Humana
HTLV	Vírus T-linfotrópico Humano
IDTNP	Instituto de Doenças Tropicais Nattan Portela
ITRN	Inibidor Nucleosídeo de Transcriptase Reversa
IP	Inibidor de Protease
ITRNN	Inibidor Não-Nucleosídeo de Transcriptase Reversa

MBP	Muito Baixo Peso
OMS	Organização Mundial da Saúde
TARV	Terapia Antirretroviral



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Caracterização de variáveis socioeconômicas e presença de DDE na população de estudo .....	56
Tabela 2. Frequência e tipo de defeitos de desenvolvimento do esmalte na dentição decídua e permanente.....	57
Tabela 3. Associação entre fatores pré e perinatais e DDE em crianças e adolescentes infectados pelo HIV e grupo controle. ....	58
Tabela 4. Associação entre fatores pós-natais e DDE na dentição permanente em crianças e adolescentes infectados pelo HIV e grupo controle .....	60
Tabela 5. Associação entre aspectos relacionados à infecção e terapia antirretroviral nas crianças e a presença de DDE .....	62
Tabela 6. Associações entre DDE e fatores pré-natais.....	63
Tabela 7. Associação entre DDE e o Esquema Antirretroviral .....	63

# DEFEITOS DE DESENVOLVIMENTO DO ESMALTE DENTÁRIO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES INFECTADOS PELO HIV : ESTUDO CASO-CONTROLE

## SUMÁRIO

<b>REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>12</b>
DEFEITOS DE DESENVOLVIMENTO DO ESMALTE.....	12
INFECÇÃO PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA .....	21
<b>ARTIGO .....</b>	<b>32</b>
INTRODUÇÃO.....	35
MATERIAIS E MÉTODOS.....	37
RESULTADOS .....	41
DISCUSSÃO.....	43
CONCLUSÃO.....	47
REFERÊNCIAS .....	48
TABELAS.....	54
<b>APÊNDICES .....</b>	<b>61</b>
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	62
TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO .....	64
QUESTIONÁRIO SÓCIO-DEMOGRÁFICO.....	65
FICHA INDIVIDUAL DA CRIANÇA .....	67
<b>ANEXOS .....</b>	<b>68</b>
NORMAS PARA SUBMISSÃO DO ARTIGO .....	69

## RESUMO

Durante a odontogênese, diversos fatores podem afetar a função ameloblástica e interferir no processo de formação do órgão do esmalte, desencadeando Defeitos de Desenvolvimento do Esmalte (DDE). A infecção pelo HIV compromete o sistema imunológico e provoca repercussões sistêmicas com possíveis interferências no desenvolvimento do esmalte dentário. O objetivo deste estudo caso-controle foi determinar a frequência de DDE em crianças e adolescentes infectados pelo HIV e identificar fatores associados à condição. O grupo de casos foi constituído por pacientes infectados pelo HIV, na faixa etária de três a 15 anos, e o grupo de controles formado por pré-escolares e escolares da rede pública de ensino, alocados de forma aleatória e pareados segundo gênero, idade e renda familiar. Dados relativos à história médica, condições neonatais e maternas foram obtidos por meio de questionário aplicado aos pais ou responsáveis. Para diagnóstico de DDE, utilizou-se Índice DDE Modificado. Foi realizada análise descritiva, bivariada e regressão logística multivariada pelo método Stepwise. A frequência de DDE encontrada foi de 61,5% no grupo caso (n=52) e de 58,7% no grupo controle (n=104) ( $p=0,569$ ). Infecção do trato genitourinário e hemorragia maternas foram fatores associados à DDE nos grupos caso e controle, respectivamente. Associação foi observada entre uso de esquemas antirretrovirais com inibidores de protease ou efavirenz e DDE na dentição permanente. Concluiu-se que crianças e adolescentes infectados pelo HIV apresentaram frequência de DDE semelhante a pacientes saudáveis, contudo fatores associados a essa condição foram diferentes entre os grupos. Palavras-Chave: Criança, Adolescente, Esmalte Dentário, HIV.

## REVISÃO DA LITERATURA

Como norma do Programa de Pós-graduação em Odontologia da UFPI, a revisão da Literatura será descrita na ordem cronológica em que os artigos foram publicados. Nesse capítulo constam artigos pesquisados na base eletrônica de dados *PubMed/Medline*. Os seguintes descritores foram utilizados: *children, adolescent, HIV, antiretroviral agents, developmental enamel defects, deciduous tooth, permanent dentition e etiology*.

### 1. Defeitos de Desenvolvimento do Esmalte

#### 1.1. Aspectos Gerais dos Defeitos de Desenvolvimento do Esmalte

Suckling (1989) caracterizou os defeitos de desenvolvimento do esmalte (DDE) como alterações visíveis da aparência do esmalte dentário resultante de disfunção do órgão do esmalte. O autor afirma que a ocorrência, o tipo e a gravidade do DDE estão diretamente relacionados à fase da amelogênese afetada, duração e gravidade do distúrbio, ocasionando inatividade temporária ou permanente dos ameloblastos, determinando a aparência dos defeitos<sup>1</sup>.

Em 1992, a Federação Dentária Internacional (FDI) propôs o Índice DDE Modificado para diagnóstico dos defeitos de desenvolvimento do esmalte. Esse índice foi apresentado como alteração ao proposto inicialmente em 1989 e passou a ser a classificação mais recomendada para diagnóstico de defeitos de esmalte. A partir desses critérios, os defeitos de esmalte são classificados, segundo o seu

aspecto macroscópico, em opacidades demarcadas e/ou difusas, hipoplasia do esmalte e combinações, além de registrar a extensão e a localização dos defeitos<sup>2</sup>.

Segundo Bartlett (2013), distúrbios durante a fase secretora fazem com que a camada de esmalte seja mais fina (hipoplásica), em decorrência da interrupção do crescimento dos cristais de esmalte. A espessura da camada de esmalte é determinada pelo comprimento dos cristais por meio de crescimento por aposição. Quando a agressão incide sobre fase de maturação da matriz, pode ocorrer hipomineralização do esmalte, devido alterações sobre a degradação da matriz orgânica e deposição mineral, ocasionando defeito caracterizado por alterações na cor e translucidez do esmalte dentário, que exibe espessura normal<sup>3</sup>.

## **1.2. Fatores etiológicos associados aos Defeitos de Desenvolvimento do Esmalte**

Rugg-Gunnet *al.* (1998) avaliaram a associação entre desnutrição em crianças e a presença de DDE. Participaram do estudo 39 crianças com idade entre dois e seis anos de Riyadh, Arábia Saudita. Defeitos de esmalte foram registrados pelo exame clínico das superfícies vestibulares de todos os dentes decíduos, utilizando o índice DDE. Dados socioeconômicos, história médica materna e da criança, alimentação infantil e hábitos de higiene bucal foram investigados por meio de questionário aplicado aos pais. Registro alimentar e coleta de urina foram obtidos para cada criança. Estado nutricional foi calculado a partir da altura para a idade usando métodos da OMS. Desnutrição ( $p < 0,001$ ), baixo peso ao nascer ( $p < 0,001$ ), doenças da infância ( $p < 0,001$ ) e ingestão de creme dental ( $p < 0,001$ ) estiveram relacionados com a prevalência de DDE. Esse estudo indicou que diversas variáveis, além da

desnutrição, podem estar relacionadas à prevalência de defeitos de esmalte nos dentes decíduos<sup>4</sup>.

Lunardelli e Peres (2005) avaliaram a associação entre DDE na dentição decídua e baixo peso ao nascer ou prematuridade. O estudo caso-controle foi realizado em Itajaí, Sul do Brasil, envolvendo crianças de três a cinco anos de idade. O grupo caso foi composto por 102 crianças que apresentaram pelo menos uma superfície dental com DDE. O grupo controle foi composto de 113 crianças sem DDE pareados por sexo e idade e inscritos nas mesmas creches. Todos os dentes foram clinicamente examinados por meio do Índice DDE modificado. Crianças prematuras (OR=2.6; 95% CI=1.0-6.4) e que não foram amamentados apresentaram maior risco de apresentar DDE (OR=3.2; 95% CI=1.2-8.4). Condições como prematuridade e ausência de amamentação foram associadas ao desenvolvimento de DDE em dentes decíduos, independentemente de outras variáveis, como peso ao nascimento, idade, sexo da criança e escolaridade materna<sup>5</sup>.

Franco *et al.* (2007) investigaram a possível influência de variáveis pré e neonatais na prevalência de hipoplasia do esmalte dentário em crianças prematuras e com baixo peso ao nascer (BPN) em um Centro Integrado de Atenção à Saúde da Mulher, Campinas, Brasil. A amostra foi composta de 61 crianças nascidas prematuramente e com baixo peso ao nascer na faixa etária entre 18 e 34 meses. O grupo controle foi formado por 61 crianças nascidas a termo e com BPN examinadas entre 31 e 35 meses de idade. Dados médicos foram coletados retrospectivamente a partir de registros hospitalares. A prevalência de DDE no grupo caso foi de 57,4% e no grupo controle de 24,6% ( $p < 0,001$ ). Entre os pacientes prematuros, 32(52,5%) apresentaram opacidades e 13(21,3%) apresentavam hipoplasia. Entre as crianças

a termo, 15(24,6%) apresentaram opacidades e 5(3,3%) tiveram hipoplasia. Não houve associação significativa com variáveis pré-natais. Entre as variáveis neonatais, associação significativa foi observada entre presença de DDE e síndrome do desconforto respiratório ( $p=0,002$ ). Prematuridade e BPN foram considerados fatores associados a ocorrência de hipoplasia do esmalte dentário<sup>6</sup>.

Massoni *et al.*, (2009) determinaram a prevalência de DDE em crianças pertencentes à população desfavorecida social e economicamente do nordeste do Brasil, e a possível associação entre DDE e distúrbios pré, peri e pós-natal. A amostra foi constituída por 117 crianças com idade entre 16 e 18 meses. Os dados foram coletados em consulta a registros médicos e realização de exame dentário. Os defeitos de esmalte foram registrados de acordo com o Índice DDE modificado. A prevalência de DDE foi de 49,6%. Modelo de regressão logística mostrou que baixa escolaridade e idade gestacional, crescimento intrauterino retardado e ausência de amamentação, estão associados a maior ocorrência de DDE. Associação entre defeitos de esmalte e os fatores etiológicos demonstrados sugere a influência de condições socioeconômicas sobre o desenvolvimento do esmalte dentário<sup>7</sup>.

Velló *et al.* (2010) estudaram os fatores de risco pré e neonatais associados a DDE em bebês com baixo peso ao nascer (BPN) nascidos em Hospital Universitário de Valencia, Espanha. O estudo incluiu crianças entre quatro e cinco anos, classificadas em dois grupos de acordo com o peso ao nascimento, baixo peso (<2,500g) e peso normal (>2,500g). História médica, condições gestacionais e neonatais foram coletadas. Para diagnóstico de defeitos de esmalte foi utilizado o índice DDE modificado. A prevalência de hipoplasia ( $p=0,023$ ) e a média do número de dentes afetados ( $p=0,000$ ) foram significativamente maiores nas crianças com

BPN em relação ao grupo de crianças com peso normal. Baixa idade gestacional (média de 34 semanas), tabagismo na gravidez, parto múltiplo e fatores de risco neonatal (baixos índices de Apgar, nutrição parenteral, intubação orotraqueal e ventilação mecânica) foram associados a maior frequência de DDE. Sugere-se que a prevalência de defeitos de esmalte na dentição decídua é significativamente influenciada pelo peso ao nascimento, idade gestacional e vários fatores sistêmicos e locais<sup>8</sup>.

Casanova-Rosado *et al.*, (2011) avaliaram a presença de DDE na dentição decídua como indicador de risco para a presença de DDE na dentição permanente, por meio de estudo transversal em Capenche, México. A amostra foi constituída por 1296 escolares na faixa etária de seis a 12 anos em fase de dentição mista. Os defeitos de esmalte foram diagnosticados por meio do Índice DDE modificado. A prevalência de DDE foi de 7,5% na dentição permanente e 10,0% na dentição decídua. Crianças com um dente decíduo com DDE apresentaram 1,38 mais chances de possuir DDE na dentição permanente [IC95% = 1,17-1,64;  $p < 0,001$ ]. Os autores sugerem que a presença de DDE em dentes decíduos pode ser um fator associado a ocorrência de DDE na dentição permanente, entretanto estudos longitudinais são necessários para confirmar essa relação<sup>9</sup>.

Cruvinel *et al.* (2011) determinaram a prevalência de defeitos de esmalte e seus fatores de risco nas dentições decídua e permanente de crianças prematuras e a termo nascidas no Hospital da Asa Sul, Brasília, Brasil. Oitenta crianças de cinco a 10 anos de idade foram examinadas, sendo 40 nascidas prematuramente (Grupo 1) e 40 nascidos a termo (Grupo 2). Variáveis demográficas, história médica e comportamentos de saúde bucal foram coletados por meio de questionário. Exame



dentário foi realizado para diagnóstico de defeitos de esmalte de acordo com o Índice DDE modificado. Das crianças examinadas, 68(75%) apresentava defeitos de esmalte. Frequência de hipoplasia do esmalte em dentes decíduos no Grupo 1 foi estatisticamente superior a encontrada no Grupo 2 ( $p < 0,001$ ). Associação significativa entre baixo peso ao nascer e presença de alterações no esmalte no Grupo 1 na dentição decídua foi observada. O modelo de regressão logística mostrou que os outros fatores de risco, tais como renda mensal familiar per capita, escolaridade, hábitos alimentares e de higiene, exposição ao flúor e trauma não foram associados com defeitos de esmalte na dentição permanente em nenhum dos grupos. Isto sugere que o parto prematuro pode ser um forte fator predisponente para a ocorrência de hipoplasia do esmalte somente na dentição decídua<sup>10</sup>.

Masumo *et al.* (2013) avaliaram a frequência de defeitos de esmalte na dentição decídua e a influência de fatores pré e perinatais. Estudo transversal realizado na Manyara, norte da Tanzânia, incluiu 1221 crianças entre três e 36 meses. Os participantes foram submetidos a exame clínico bucal, utilizando-se o índice DDE modificado. A prevalência de defeitos de esmalte foi de 33,3%. Opacidades difusas foram os defeitos mais comumente identificados (23,1%), seguidos por hipoplasia (7,6%) e opacidades demarcadas (5,0%). Os dentes mais acometidos foram os incisivos centrais superiores (30,5%), ao passo que incisivos centrais inferiores (4,5%) foram os menos afetados. A análise de regressão logística múltipla revelou que peso normal ao nascimento (igual ou superior a 2.500 g) está associado a menor chance de ter hipoplasia do esmalte [OR de 0,2 (IC 95% 0,1-0,7)]. Nenhuma associação ocorreu entre peso ao nascer e opacidades difusas, opacidades demarcadas ou combinações de DDE. Os resultados sugerem que as

crianças com histórico de baixo peso ao nascer foram mais propensas que as de peso normal para apresentar dentes com hipoplasia do esmalte<sup>11</sup>.

Jacobsen *et al.* (2013) realizaram revisão sistemática com objetivo de analisar criticamente evidências científicas quanto à associação de DDE, prematuridade e BPN. A partir dos estudos analisados pode-se verificar associação entre BPN (<2.500 g) e aumento do risco de opacidades do esmalte em dentes decíduos. Associação entre prematuridade e o risco de desenvolvimento de hipoplasia do esmalte na dentição decídua também foi observada. Embora, o nascimento prematuro e BPN sejam identificados como fatores associado a ocorrência de DDE em dentes decíduos, os autores sugerem quemais estudos precisam ser realizados para consolidar a relação entre esses fatores e a ocorrência de DDE em dentes permanentes<sup>12</sup>.

Salanitri e Seow (2013) constataram por meio de revisão de literatura que existem inúmeros fatores etiológicos associados a DDE. Condições hereditárias e adquiridas como infecções, deficiências nutricionais, baixo peso ao nascer, prematuridade, comprometimento imunológico foram reportados como agentes causais de DDE na dentição decídua. A elevada prevalência de DDE na dentição decídua demonstra a vulnerabilidade do processo de formação do esmalte a alterações hereditárias e ambientais nos períodos pré- e pós-natal<sup>13</sup>.

Correa-Faria *et al.* (2013) realizaram estudo com objetivo de determinar associações entre DDE na dentição decídua e aspectos maternos em pré-escolares da cidade de Diamantina, Brasil. O estudo caso-controle foi realizado com crianças na faixa etária de três a cinco anos de idade. O grupo caso foi constituído por 104 crianças com pelo menos uma superfície dentária afetada por DDE. O grupo

controle foi composto por 105 crianças sem DDE, pareados por sexo e idade. O diagnóstico de defeitos de esmalte foi realizado utilizando o índice DDE modificado. Dados sobre aspectos pré e peri-natais foram coletados por meio de entrevista com os pais ou responsáveis pelas crianças. Defeitos de esmalte foram mais prevalentes entre as crianças que não foram amamentadas (RP = 1,57; IC 95%: 1,1-2,2) e aqueles cujas mães tinham menos de 24 anos de idade ao nascimento da criança (RP = 1,41; IC 95%: 1,1-1,9). Tais resultados sugerem que amamentação e idade materna são fatores associados a DDE na dentição decídua<sup>14</sup>.

Wong et al. (2014) investigaram fatores de risco associados com a ocorrência de DDE através de um estudo de coorte prospectivo, utilizando amostra aleatória de 514 crianças nascidas em Hong Kong, em 1997. Registros médicos e dentários foram coletados prospectivamente. Exame clínico para identificar defeitos do esmalte foi realizado em 2010, quando os sujeitos possuíam 12 anos de idade. Dos vários possíveis fatores etiológicos considerados, somente experiência de doenças graves durante o período de zero a três anos mostrou associação com a ocorrência de DDE ( $p = 0,017$ ). As crianças com experiência de doenças graves antes dos três anos de idade foram 7,89 vezes mais chances de ser afetados por DDE em comparação com aqueles que não estiveram doentes (OR 7,89; IC 95% 1,07, 58,14;  $p = 0,043$ ). No entanto, após o ajuste para fatores de confusão, a associação não foi comprovada. Dessa forma, nenhuma variável pôde ser identificada como fator de risco para DDE nessa coorte de nascimento de Hong Kong<sup>15</sup>.

Tariq et al.(2014) estudaram a associação entre o uso frequente de penicilina e cefalosporina com DDE em crianças. O estudo foi realizado na Universidade de Ziauddin, Paquistão, com 367 crianças na faixa etária de sete a 14 anos que haviam

utilizado penicilina ou cefalosporina. Informações sobre história médica e uso dos antibióticos foram coletadas por meio de questionário aplicado aos pais. Exame dentário foi realizado para diagnóstico de hipomineralização do esmalte baseado no índice DDE modificado. Das crianças examinadas, 22,6% apresentaram dentes com hipomineralização do esmalte. O tipo de DDE mais frequente foram as opacidades difusas. Associação estatisticamente significativa entre a frequência do uso de antibióticos e hipomineralização foi observada. Exposição a penicilinas ou cefalosporinas na primeira infância mostrou associação significativa com a presença de hipomineralização do esmalte em dentes permanentes ( $p < 0,002$ ). Os autores concluíram que o uso frequente de antibióticos inibidores da síntese de parede celular bacteriana, como penicilinas e cefalosporinas têm associação positiva com hipomineralização do esmalte dentário, principalmente quando utilizados na primeira infância<sup>16</sup>.

## **2. Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Adquirida**

### **2.1. Histórico e Epidemiologia**

Gottlieb *et al.* (1981) descreveram os primeiros casos de infecção pelo HIV e da condição que posteriormente ficaria conhecida como AIDS. Os relatos clínicos eram de jovens com comportamento homossexual previamente saudáveis que contraíram pneumonia por *Pneumocystis carinii*, atualmente denominado *Pneumocystis jirovecii*, apresentaram extensa manifestação de candidíase nas mucosas e múltiplas infecções virais, evidenciando um novo tipo de imunodeficiência celular adquirida<sup>17</sup>.

Em 1983, Barré-Sinoussi *et al.* realizaram isolamento viral de um paciente com sinais e sintomas da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). Constatou-se

que o vírus causador da AIDS apresentava RNA com atividade da transcriptase reversa e antígeno similar ao de outro vírus isolado anteriormente, o vírus T-linfotrófico humano (HTLV). A partir desse estudo, concluiu-se que esse vírus, pertence a uma família de retrovírus e pode estar envolvido em diversas síndromes patológicas, incluindo a AIDS<sup>18</sup>.

No Brasil, 718.230 casos de HIV/AIDS foram registrados de 1980 a junho de 2013, no Brasil. Em grávidas, no mesmo ano, a prevalência da infecção por HIV era de 0,38%, tornando a transmissão vertical um grande desafio à saúde pública, considerando que 80% dos casos de HIV em crianças com menos de 13 anos ocorreram por meio da transmissão vertical (Ministério da Saúde, 2013)<sup>19</sup>.

Segundo a UNAIDS (2015), 36,9 milhões de pessoas viviam com o HIV no ano de 2014. O número crescente de indivíduos infectados pelo HIV deve-se, em grande parte, ao maior acesso a terapia antirretroviral. Até junho de 2015, 15,8 milhões de pessoas tinham acesso ao tratamento no mundo. No entanto, ainda se observa um número elevado de novas infecções e mortes relacionadas com HIV/AIDS. Em 2014, cerca de dois milhões de pessoas foram infectadas pelo HIV e 1,2 milhões de pessoas morreram de doenças relacionadas com a AIDS<sup>20</sup>.

## **2.2. Crianças e adolescentes infectados verticalmente pelo HIV**

Bodkin *et al.* (2006) realizaram estudo com objetivo de comparar mulheres grávidas HIV positivas e negativas com relação aos desfechos materno e neonatal em hospital do Sul da África. Os dados foram coletados por meio de consulta a 212 prontuários médicos de mulheres HIV positivas e 101 de mulheres grávidas HIV negativas. Infecção pelo HIV associou-se a retardo do crescimento intrauterino (4,72 vs. 0%;  $p = 0,03$ ), a parto prematuro (37,92 vs 38,51 semanas;  $p = 0,03$ ) e a a

menor peso ao nascer (2.969,98 vs. 3138,43 g;  $p = 0,01$ ). Concluiu-se que a infecção pelo HIV pode provocar maior predisposição a problemas relacionados com a gravidez<sup>21</sup>.

Estudo retrospectivo de base populacional realizado na Flórida, EUA, por Salihi *et al.* (2012) investigou associação entre HIV/AIDS durante a gravidez e complicações neonatais, incluindo baixo peso ao nascer (BPN), muito baixo peso (MBP), prematuridade e nascimento muito prematuro. A coleta de dados foi realizada a partir de uma coorte de nascimento. Foram analisados os registros de 1.698.107 nascidos vivos na Flórida, entre os anos de 1998 e 2007. Em comparação com as mulheres não infectadas, as mães com HIV / AIDS apresentaram elevado risco para o BPN, MBP, parto prematuro e muito prematuro. Mulheres com HIV / AIDS têm risco elevado para complicações neonatais<sup>22</sup>.

Dos Reis *et al.* (2015) determinaram o risco de parto prematuro e a restrição de crescimento fetal intrauterino em mulheres de baixa renda infectadas pelo HIV e usuárias de antirretrovirais, atendidas em hospital universitário na cidade de Vitória, estado do Espírito Santo, Brasil. Foram selecionadas 74 gestações únicas para o estudo. Os dados foram extraídos de prontuários clínicos. Prematuridade foi observada em 17,5% e baixo peso ao nascer em 20,2%. O estudo demonstrou que em mulheres HIV positivas as proporções de parto prematuro e baixo peso ao nascer são mais elevadas do que a prevalência local e brasileira, ressaltando que a infecção materna pelo HIV e as morbidades estão relacionadas a consequências notáveis para a saúde fetal<sup>23</sup>.

Shet *et al.* (2015) determinaram a prevalência de anemia entre crianças com HIV. Participaram do estudo 240 crianças infectadas no período perinatal com idade entre dois e 12 anos atendidas em três locais no sul da Índia, e foram acompanhadas por um ano, com avaliações clínicas, recordatório alimentar e antropometria. Deficiência de ferro estava presente em 65,5%, vitamina A e deficiência de vitamina B12 em 26,6% e 8,0%, respectivamente, e anemia de inflamação em 58,4%. Os fatores de risco identificados para a ocorrência de anemia foram o nanismo, número de células CD4 <25%, a carga viral detectável  $\geq 400$  cópias / ml e deficiência de vitamina A. Nesse estudo, crianças que vivem com HIV têm uma alta prevalência de anemia mediada por deficiência de ferro, deficiência de vitamina A e inflamação crônica<sup>24</sup>.

## **2.2. Terapia Antiretroviral em crianças e adolescentes infectados pelo HIV**

Leonard e McComsey (2003) apresentaram por meio de revisão da literatura evidências que comprovam aumento da expectativa de vida de crianças infectadas pelo HIV com a introdução da terapia antirretroviral (TARV). Contudo, os autores ressaltaram a vulnerabilidade desses pacientes aos efeitos colaterais da TARV, em decorrência do seu impacto sobre crescimento e efeito cumulativo da exposição, ocasionando implicações clínicas como lipodistrofia, dislipidemia, resistência à insulina, hiperlactatemia, osteopenia e atraso no crescimento<sup>25</sup>.

Brogly *et al.* (2005), descreveram as alterações no tratamento pediátrico da infecção por HIV nos Estados Unidos ocorridas no período de 1987-2003 por meio de acompanhamento clínico. A população do estudo incluiu 766 crianças infectadas verticalmente pelo HIV, participantes do *Pediatric AIDS Clinical Trials* coorte 219C. Os autores observaram que regimes simples e duplos com inibidores da

transcriptase reversa análogo de nucleosídeo (ITRN) foram usados mais frequentemente até 1997. Em 1998, dois anos após a aprovação dos inibidores de protease (IP) para controle da infecção pelo HIV em adultos, esquemas de terapia antirretroviral incluindo um inibidor da protease tornaram-se mais frequentemente utilizados. A partir de 1998-2003, 22% das crianças iniciaram a TARV com regimes não recomendados por diretrizes pediátricas<sup>26</sup>.

Patel *et al.* (2008) avaliaram o efeito em longo prazo da terapia antirretroviral altamente ativa (HAART) em crianças e adolescentes infectados pelo HIV. O estudo incluiu 1236 crianças e adolescentes infectadas verticalmente pelo HIV, participantes de um estudo prospectivo de coorte nos Estados Unidos (*Pediatric AIDS Clinical Trials Group 219 / 219C*). Das crianças acompanhadas, 70% estavam em HAART. Efetividade da HAART e melhoria das condições de sobrevivência em longo prazo foram observadas, entretanto, diversos efeitos do uso prolongado da terapia foram identificados. As principais alterações foram distúrbios no crescimento, na maturação sexual e baixa qualidade de vida dessa população. O uso de HAART é altamente eficaz na redução da mortalidade entre crianças e adolescentes infectados pelo HIV, no entanto, mais estudos sobre os possíveis efeitos colaterais em decorrência do uso em longo prazo dessa terapia são necessários<sup>27</sup>.

Lima *et al.* (2012) realizaram estudo com objetivo de descrever a densidade mineral óssea (DMO) e conteúdo mineral ósseo (CMO) de crianças e adolescentes infectados pelo HIV e comparar com os dados do *National Health and Nutrition Examination Survey IV* (NHANES IV). Participaram do estudo 48 crianças e adolescentes, na faixa etária de sete a 17 anos, infectados pelo HIV por transmissão vertical. A DMO e o CMO foram mensurados pela absorciometria por dupla emissão



de raios-X. Informações dos parâmetros clínicos e laboratoriais da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana foram obtidas por meio de prontuários médicos. Os resultados mostraram que pacientes soropositivos demonstraram valores inferiores comparados aos dados do NHANES IV. Indivíduos que utilizaram inibidores de protease apresentaram um DMO total inferior, comparado ao grupo que não utilizou. Os autores concluíram que crianças e adolescentes que vivem com HIV possuem baixa massa óssea para idade, e o uso de inibidores de protease parece estar relacionado a tais reduções<sup>28</sup>.

Fortuny *et al.*(2015) descreveram os principais efeitos colaterais das medicações antirretrovirais relatados na literatura. As principais repercussões descritas foram distribuição de gordura corporal anormal, toxicidade renal e alterações metabólicas como toxicidade mitocondrial, dislipidemia, resistência à insulina e baixa densidade mineral óssea. A redução da densidade mineral óssea em crianças e adolescentes infectados verticalmente pelo HIV foi atribuída a prematuridade, puberdade atrasada e crescimento e baixa massa corporal, condições associadas a infecção pelo HIV<sup>29</sup>.

### **1.3. Defeitos de Desenvolvimento do Esmalte em pacientes infectados pelo HIV**

Atar e Körperich (2009) revisaram a literatura com objetivo de destacar a influência de uma série de distúrbios sistêmicos, incluindo a infecção pelo HIV e a Síndrome da Imunodeficiência Humana, sobre o desenvolvimento de tecidos duros dentários, como o esmalte. Os autores consideraram a possibilidade de pacientes com HIV/AIDS ou outras doenças, apresentarem maior predisposição a DDE, tendo

em vista a alta ocorrência de distúrbios sistêmicos nesses indivíduos e as repercussão dessas alterações sobre o processo de formação do esmalte<sup>30</sup>.

Sahana *et al.* (2013) realizaram estudo com 23 pacientes HIV infectados com idade entre dois e 12 anos para avaliação quanto a presença de cárie e DDE. Para diagnóstico dos defeitos de esmalte foi utilizado o Índice DDE modificado. Nenhuma criança ou adolescente apresentou DDE. Os autores não justificaram a ausência de DDE nos pacientes examinados<sup>31</sup>.

Oyedeji *et al.* (2015) examinaram 58 crianças e adolescentes infectados pelo HIV, na faixa etária entre três meses e 13 anos, atendidos em Hospital Universitário na Nigéria para diagnóstico de manifestações bucais. Dentre as lesões encontradas, hipoplasia de esmalte foi observada em 44,8% dos pacientes. Associação entre hipoplasia e HIV não foi estatisticamente significativa. Os autores sugerem que a infecção pelo HIV pode inibir a formação do esmalte, contudo, enfatizam a necessidade da realização de mais estudos para esclarecer essa associação entre infecção pelo HIV e a amelogênese<sup>32</sup>.

## Referências da Revisão: (Normas de Vancouver)

1. Suckling GW. Developmental Defects of Enamel Historical and Presentday Perspectives of Their Pathogenesis. *Adv Dent Res* 1989; 3(2):87-94.
2. Federation Dental International. A review of the developmental defects of enamel index (DDE Index). Commission on Oral Health, Research & Epidemiology. Report of an FDI Working Group. *Int Dent J* 1992; 42:411-26.
3. Bartlett JD. Dental enamel development: proteinases and their enamel matrix substrates. *ISRN Dent* 2013; 16:1-24.
4. Rugg-Gunn AJ, Al-Mohammadi SM, Butler TJ. Malnutrition and developmental defects of enamel in 2- to 6-year-old Saudi boys. *Caries Res.* 1998;32(3):181-92.
5. Lunardelli SE, Peres MA. Prevalence and distribution of developmental enamel defects in the primary dentition of pre-school children. *Brazilian Oral Research* 2005;19:144–9
6. Franco KMD, Line SRP, Ribeiro MVLM. Prenatal and Neonatal Variables Associated with Enamel Hypoplasia in Deciduous Teeth In Low Birth Weight Preterm Infants. *J Appl Oral Sci.* 2007;15(6):518-23.
7. Massoni AC, Chaves AM, Rosenblatt A, Sampaio FC, Oliveira AF. Prevalence of enamel defects related to pre-, peri- and postnatal factors in a Brazilian population. *Community Dent Health.* 2009;26(3):143-9.
8. Velló MA, Martínez-Costa C, Catalá M, Fons J, Brines J, Guijarro-Martínez R. Prenatal and neonatal risk factors the development of enamel defects in low birth weight children. *Oral Disease* 2010;16:257–262.

9. Casanova-Rosado AJ, Medina-Solís CE, Casanova-Rosado JF, Vallejos-Sánchez AA, Martínez-Mier EA, Loyola-Rodríguez JP, Islas-Márquez AJ, Maupomé G. Association between developmental enamel defects in the primary and permanent dentitions. *Eur J Paediatr Dent.* 2011;12(3):155-8
10. Cruvinel VRN, Gravina DBL, Azevedo TDPL, De Rezende CS, Bezerra ACB, De Toledo OA. Prevalence of enamel defects and associated risk factors in both dentitions in preterm and full term born children. *J Appl Oral Sci.* 2012;20(3):310-7.
11. Masumo R, Bårdsen A, Åstrøm AN. Developmental defects of enamel in primary teeth and association with early life course events: a study of 6–36 month old children in Manyara, Tanzania. Masumo et al. *BMC Oral Health* 2013,13(21):2-11.
12. Jacobsen PE, Haubek D, Henriksen TB, Østergaard JR, Poulsen S. Developmental enamel defects in children born preterm: a systematic review. *Eur J Oral Sci.* 2014;122(1):7-14.
13. Salanitri S, Seow WK. Developmental enamel defects in the primary dentition: aetiology and clinical management. *Australian Dental Journal* 2013;58:1–8.
14. Corrêa-Faria P, Martins-Júnior PA, Vieira-Andrade RG, Oliveira-Ferreira F, Marques LS, Ramos-Jorge ML. Developmental defects of enamel in primary teeth: prevalence and associated factors. *International Journal Paediatric Dentistry* 2013;23(3):173-9.
15. Wong HM, Peng S-M, Wen YF, King NM, McGrath CPJ. Risk Factors of Developmental Defects of Enamel-A Prospective Cohort Study. *PLoS ONE* 2014;9(10): e109351.

16. Tariq A, Ansari MA, Ismail MO, Memon Z. Association of the use of bacterial cell wall synthesis Inhibitor drugs in early childhood with the Developmental Defects of Enamel. *Pak J Med Sci* 2014;30(2):393-397.
17. Gottlieb MS, Schroff R, Shankar HM. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N. Engl. J. Med.* 1981;305:1425–31.
18. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, *et al.* Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science.* 1983;20(220):868-71.
19. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Boletim Epidemiológico: Aids e DST 2013;(88)1.
20. Unaid. AIDS epidemic update working group on global HIV/AIDS surveillance. 2015.
21. Bodkin C, Klopper H, and Langley G: A comparison of HIV positive and negative pregnant women at a public sector hospital in South Africa. *J ClinNurs* 2006;15:735–741.
22. Salihu HM, Stanley KM, August EM, Weldeselasse H, Mbah AK, Whiteman VE. The Association Between HIV/AIDS During Pregnancy and Fetal Growth Parameters in Florida: A Population Based Study. *Curr HIV Res.* 2012;10(6):539-45.
23. Reis HLR, Araujo KS, Ribeiro LP, Rocha DR, Rosato DP, Passos MRL, Vargas PRM. Preterm Birth And Fetal Growth Restriction In Hiv-Infected Brazilian Pregnant Women. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo* 2015 57(2):111-120.

24. Shet A, Bhavani PK, Kumarasamy N, Arumugam K, Poongulali S, Elumalai S, Swaminathan S. Anemia, diet and therapeutic iron among children living with HIV: a prospective cohort study. *BMC Pediatrics* (2015) 15:164.
25. Leonard EG, McComsey GA. Metabolic complications of antiretroviral therapy in children. *Pediatr Infect Dis J*, 2003;22:77–84.
26. Brogly S, Williams P, Seage GR, Oleske JM, Van Dyke R, McIntosh K. Antiretroviral Treatment in Pediatric HIV Infection in the United States. *JAMA*. 2005;293(18):2213-2220.
27. Patel K, Hernán MA, Williams PG, Seeger JD, McIntosh K, Van Dyke RB, Seage GR. Long-Term Effectiveness of Highly Active Antiretroviral Therapy on the Survival of Children and Adolescents with HIV Infection: A 10-Year Follow-Up Study. *Clinical Infectious Diseases* 2008; 46:507–15.
28. Lima LRA, Silva RCR, Giuliano ICB, Sakuno T, Brincas SM, Carvalho AP. Bone mass in children and adolescents infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatr* 2013;89(1):91–99.
29. Fortuny C, Martínez AD, Chiappini E, Galli L, Martino M, Noguera-Julian A. Metabolic and Renal Adverse Effects of Antiretroviral Therapy in HIV-infected Children and Adolescents. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2015 34(5):36-43.
30. Atar M, Korperich EJ. Systemic disorders and their influence on the development of dental hard tissues: A literature review. *Journal of dentistry* 2010;38:296-306.
31. Sahana S, Krishnappa SS, Krishnappa VS. Low prevalence of dental caries in children with perinatal HIV infection. *J Oral Maxillofac Pathol* 2013, 17(2): 212–216.

32. Oyedeji OA, Gbolahan OO, Abe EO, Agelebe E. Oral and dental lesions in HIV infected Nigerian children. Pan African Medical Journal 2015; 20:287