

MANIFESTACIONES BUCALES EN PACIENTES VIH POSITIVOS Y SU RELACION CON VALORES DE LINFOCITOS CD4

Recibido para arbitraje: 13/05/2005

Aceptado para publicación: 06/12/2005

Od. Benito Urdaneta Mariluz^{1*}; Od. Benito Urdaneta Marisol²; Dra. Bernardoni de Socorro Cecilia³; Dra. Arteaga de Vizcaíno Melvis⁴; Dra. Sotolongo Miriam⁶; Dra. Benito Maria Teresa⁵; Dr. Pereira Granadillo Saúl⁷; Dra. Morón Alexis⁸

1,2,5 Área de atención a pacientes con enfermedades sistémicas, Servicio de Odontología Hospital Universitario de Maracaibo.

3,7 Cátedra de Medicina Bucal, Facultad de Odontología, Universidad del Zulia.

4 Instituto de Investigaciones Clínicas Facultad de Medicina, Universidad del Zulia.

6 Coordinación ITS-SIDA. Maracaibo Estado Zulia.

8 Instituto de Investigaciones Odontológicas. Facultad de Odontología.

* Autor de Correspondencia: Od Mariluz Benito U. Correo electrónico mariluzbenito@cantv.net. Av 80 a N° 79D-90 Sector ayacucho La Limpia. Maracaibo Estado Zulia. Telf : 0414-6360421.

Resumen

Objetivo: Identificar las manifestaciones bucales en pacientes VIH + y establecer la asociación con el conteo de linfocitos T CD4. **Material y Método:** Se estudiaron 96 pacientes VIH +, atendidos en la consulta del Servicio de Odontología del Hospital Universitario de Maracaibo, en el Occidente de Venezuela. En cada paciente se realizó examen clínico bucal y se investigaron los valores de CD4. **Resultados:** El 87,5% fueron varones; la edad promedio fue de 33,97±8,82 años. Las lesiones bucales se presentaron en el 65,62% de los pacientes, de los cuales el 60,42% estaban bajo tratamiento antirretroviral. Se observó que los pacientes con manifestaciones bucales tenían valores de CD4 más bajos que los que no la presentaron; además al comparar los CD4 de los pacientes con y sin manifestación bucal que recibían tratamiento, se encontraron que los primeros mostraron valores más bajos que los segundos (P<0.05). **Conclusiones:** Los pacientes con VIH con lesiones bucales presentaron valores de CD4 menores a los pacientes VIH + sin lesiones bucales, independientemente del tratamiento antirretroviral.

Palabras Claves: VIH, CD4, Tratamiento antirretroviral y Manifestaciones Bucles.

Abstract:

Objective: To identify the oral manifestation in HIV+ patients and to establish the association with the CD4 cells. **Material and Method:** It have been studied 96 HIV+ patients, attended in the consulting room of the Odontology Service in the University Hospital of Maracaibo. In each patient it was made an oral examination and the CD4 values were taken. **Results:** The 87.5% were male, the average age was 33.97±8.82 years. The oral manifestation were present in the 65.62% of the patients, 60.42% were under medical treatment. It was observed that the patients with oral manifestations had lower values of CD4 cells than the ones that didn't have them; in addition when the number of CD4 cells of the patients with and without oral manifestations under medical treatment were compared, it was founded that the first ones showed lower values than the second ones (P<0.05). **Conclusion:** The patients with HIV with oral manifestations presented lower CD4 values than the HIV patients without oral manifestations independently of the antiretroviral treatment.

Key words: HIV, CD4 cells, antiretroviral, oral manifestations

Introducción

Entre el 70 a 90% de los pacientes con VIH/SIDA muestran manifestaciones en cabeza y cuello (1) en algún estadio de la enfermedad (2-6), en el 70% se observan en forma de lesiones bucales² y con frecuencia son signos tempranos (5-6). Las manifestaciones bucales incluyen: leucoplasia Velloso, eritema gingival lineal, gingivitis y periodontitis ulceronecrosante y candidiasis oral⁶, asociadas a la reducción de CD4 (4,7-12) y cargas virales altas y medias (6,13-14).

Algunos autores (15) señalan que el 20,4% de los pacientes seropositivos para el VIH, presentan leucoplasia velloso, siendo más frecuente en los homosexuales (28,4%) (16).

La disminución de la carga viral, inducida por la terapia antirretroviral de alta eficacia (HAART) (17), puede contribuir a la reducción de algunas de las manifestaciones orales asociadas al VIH (18). La disminución de la prevalencia de leucoplasia velloso aunque está ampliamente mediada por la reducción de la carga viral y la mejor respuesta inmunitaria, puede ser parcialmente debida al efecto de los antirretrovirales (19).

Por lo tanto, es importante que el odontólogo conozca las manifestaciones bucales de la infección por VIH, ya que puede ser el primer profesional de la salud en sospechar de la enfermedad, por que muestra lesiones orales como primeros signos de la enfermedad y relacionarla con el estado inmunitario del paciente; prediciendo la efectividad del tratamiento y la aparición de otras infecciones oportunistas. De lo antes expuesto, este estudio tiene como objetivo identificar la manifestaciones bucales en pacientes VIH positivos y establecer la relación con los linfocitos T CD4.

Materiales y Métodos

Se estudiaron 96 pacientes VIH +; el 87,5% fueron hombres y 12,5% mujeres. El promedio de edad fue de $33,97 \pm 8,82$ años (29 a 39) y el 90.6% se encontraban bajo tratamiento antirretroviral. Los pacientes con VIH fueron confirmados con ELISA y Western Blot, todos atendidos en la consulta de odontología del Servicio Autónomo Hospital Universitario de Maracaibo, en el Occidente de Venezuela. A todos ellos se les informó sobre los propósitos y objetivos del estudio y aceptaron participar de forma voluntaria. De igual manera se contó con la aprobación del comité de ética de dicho Servicio.

Los datos de cada paciente se recogieron siguiendo un protocolo diseñado a tal efecto, basándose en las recomendaciones de la OMS (20), el cual recoge: el número de historia clínica, edad, sexo, el tiempo de diagnóstico de la enfermedad y la terapia antirretroviral. También se clasificó de acuerdo a los siguientes parámetros: El conteo normal de CD4 se encuentra en un rango entre 600 y 1600cel/mm³, con una media de 1000celulas/mm³, hay inmunosupresión inicial cuando el conteo de CD4 es menor de 500cel/mm³ e inmunosupresión severa cuando el conteo de CD4 es menor de 200cel/mm³ (21).

En cada uno de los pacientes se realizó una exhaustiva exploración oral bajo luz artificial para buscar las lesiones y su localización y se clasificaron según Scully y colaboradores 3-4. Los criterios para distinguir entre gingivitis y periodontitis fueron clínicos. Se consideró: gingivitis asociada al VIH la presencia de edema, bandas de color rojo intenso y 2 a 4mm de ancho, necrosis de los tejidos blandos con mayor tendencia al sangrado; periodontitis asociada al VIH a la inflamación de la encía libre y adherida, con sangrado, dolor agudo y necrosis, aparición de bolsas periodontales y destrucción severa del hueso alveolar, así como también movilidad dental (20).

Los enfermos se agruparon en dos categorías según la cifra de linfocitos CD4/mm³ en sangre periférica, siendo esta mayores o menor de 500, siguiendo las indicaciones de los CDC de 1993. (21)

Análisis estadístico: Los datos fueron analizados a través de test de Student, considerando significativo aquellos valores de $p < 0.05$.

Resultados

El promedio de edad de los pacientes estudiados fue de $33,97 \pm 8,82$ años (29 y 39 años). El 87,5% fueron hombres y el 12,5% mujeres. 87 pacientes (90,62%) se encontraban bajo terapia antirretroviral, mientras que 65,62% mostraban manifestaciones bucales, de los cuales 60,42% tomaban tratamiento antirretroviral. Cuando se discriminó según el sexo se observó que los valores promedios de los linfocitos CD4 en los hombres fueron ligeramente mayores que en las mujeres ($400,17 \pm 27,32$ y $335,08 \pm 35,26$ por mm³ de sangre, respectivamente), sin diferencia estadísticamente significativa.

En la tabla 1 se muestra el porcentaje de manifestaciones bucales presentes en los pacientes VIH + en relación al promedio y desviación estándar de los linfocitos CD4, se evidencia que las manifestaciones se presentaron como única manifestación o acompañada de otras lesiones, pudiéndose apreciar que la gingivitis asociada a placa (38,05%), fue la manifestación mas frecuente encontrada en los pacientes estudiados, seguida por la candidiasis bucal (22,22%), además se muestra que la enfermedad periodontal (65,2%) en sus distintas formas es la patología bucal mas frecuente en nuestros pacientes.

TABLA 1
Porcentaje de manifestaciones bucales y el conteo de linfocitos CD4 (célula/mm³ de sangre)

| Manifestación Bucal | Numero de casos | % | X±DE CD4 |
|-------------------------------|-----------------|-------------|-------------------|
| Gingivitis * | 24 | 38.05% | 338,5±218,71 |
| Candidiasis * | 14 | 22,22% | 271,21±184,48 |
| Periodontitis * | 9 | 14.28% | 423,5±278,51 |
| Eritema Gingival | 6 | 9.52% | 361,16±194,80 |
| Leucoplasia Velloso | 3 | 4.76% | 390±132,03 |
| Gingivitis ulceronecrosante * | 2 | 3.17% | 219±41.71 |
| A. Parotideo | 2 | 3.17% | 408,5±2.12 |
| Aftas bucales * | 2 | 3.16% | 323±41,01 |
| Herpes | 1 | 1.58% | 704 |
| Total | 63 | 100% | 349±207,88 |

* El paciente presentaban una o más manifestaciones asociadas al VIH.

En relación a los CD4, la candidiasis se presentó con valores promedios y desviación estándar similares (271,21±184,48 células/mm³) a los pacientes con gingivitis (338,5±218,71 células/mm³).

Además las manifestaciones bucales se presentaron con valores promedios de los CD4 menores a 500 células/mm³.

En la Tabla 2 se evidencian los valores promedios de los linfocitos CD4 en los pacientes con VIH con y sin lesión bucal se pudo notar que los valores fueron menores para aquellos que presentaron manifestación bucal y no se observó diferencia estadísticamente significativa entre los grupos.

TABLA 2
Valores promedios y desviación estándar de los CD4 (célula/mm³ de sangre) de los pacientes infectados con el VIH, con respecto a la presencia y ausencia de manifestación bucal

| Parámetro | Casos n=96 | CD4 X ± DE |
|-------------------------|---------------|---------------|
| Con manifestación Bucal | 63 | 349±207,88 |
| Sin Manifestación Bucal | 33 | 470,36±275,58 |
| P | | NS |

La Tabla 3 muestra el porcentaje de pacientes VIH + con o sin manifestación bucal con respecto al grado de inmunosupresión determinado por el conteo de células CD4. El 57,14% de los pacientes con manifestación bucal presentaban rangos de CD4 que los ubicaban en estado inmunosupresión inicial, mientras que los pacientes sin manifestación bucal; el 36,36% presentaban CD4 mayores a 500.

TABLA 3
Porcentaje de pacientes VIH positivos con manifestación bucal y sin manifestación bucal respecto al conteo de CD4 (célula/mm³ de sangre)

| CD4 | < 200 | 200-500 | > 500 | Total |
|-------------------------|----------------|----------------|----------------|--------------|
| Con manifestación Bucal | 23.80% (15) | 57.14% (36) | 19.05% (12) | 100% (63) |
| Sin Manifestación Bucal | 15.15% (5) | 48.48% (16) | 36.36% (12) | 100% (33) |

*Las cifras entre paréntesis representa el número de casos.

Discusión

En el presente estudio se encontró que los pacientes infectados con el VIH remitidos de la Coordinación de Vigilancia Epidemiológica VIH/SIDA en el Ambulatorio Urbano tipo III Dr. Francisco Gómez Padrón del municipio Maracaibo y atendidos en el Servicio de Odontología del Hospital Universitario; tenían edades entre 18 y 62 años, encontrándose un 52,08% entre 29 y 39 años, similar a las cifras proporcionadas por la Coordinación de Vigilancia Epidemiológica VIH-SIDA del Estado Zulia²², en donde se señala que para diciembre del año 2000 la edad de la mayoría de los individuos estaba entre 20 y 39 años. Sin embargo, no coinciden con los datos aportados por el programa conjunto de la Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA, que estima que a nivel mundial cerca de la tercera parte de las personas que viven con el VIH/SIDA, tienen entre 15-24 años de edad (23).

Campisi y colaboradores (24), Patton y colaboradores (11) y Ceballos y colaboradores (9), encontraron que la mayoría de los pacientes estudiados fueron del sexo masculino, coincidiendo con los resultados obtenidos en esta investigación, donde se observó el 87,5% eran hombres.

El 65,62% de pacientes con VIH mostraban manifestaciones bucales, valores menores que los reportados por Arendorf y colaboradores (2) y Ceballos y colaboradores (9), quienes refieren estas manifestaciones en el 70 y 90% de los pacientes respectivamente; y mayores que los señalados por Campisi y colaboradores (24) quienes describen una población italiana con una frecuencia del 47% de lesiones en boca asociadas al VIH. Al respecto, se reporta que la mayoría de los pacientes VIH+ tienen manifestaciones en cabeza y cuello¹ en algún momento durante la enfermedad²⁻⁶ y las lesiones orales con frecuencia son signos tempranos (5-6).

La efectividad de la terapia antirretroviral en los pacientes con VIH es medida a través del conteo de los CD4 y el ARN viral, que proveen información del grado de inmunosupresión, estima el potencial para responder efectivamente contra los patógenos de la cavidad oral y predicen el riesgo de padecer infecciones asociadas al VIH²⁴⁻²⁵. En este trabajo se encontró que los marcadores de la progresión de la enfermedad fueron similares, tanto para hombres como mujeres, siendo ligeramente más bajos para las mujeres, sin embargo, no fue estadísticamente significativo; por el contrario, se ha descrito que la prevalencia de las lesiones orales es significativamente mayor en mujeres con VIH que en hombres (14). De igual manera, se señala que en el sexo femenino se observa la ocurrencia de enfermedades como la candidiasis oral asociada a un conteo menor de CD4 (4,7-12, 24,26) y una carga viral mayor (24). Algunos autores (26) indican que la infección por cándida está caracterizada por la presencia de candidiasis en otras regiones del cuerpo como vagina y no muestran reducción significativa de los CD4, pero presentan manifestación en la mucosa orofaríngea con un alto grado de inmunodeficiencia y conteos de CD4 menor de 100x10⁶L.

Debido a la naturaleza severa de su deficiencia inmunológica los pacientes VIH + pueden desarrollar infección periodontal (27-28); esto se ve demostrado debido a que las lesiones periodontales se presentaron en el 65,02% lo que pudiera sugerir una gran cantidad especies bacterianas oportunistas, hongos y virus asociadas a la necrosis de los tejidos, presentes en las formas atípicas de enfermedad periodontal necrosante (27-28). Sin embargo, se sugirió que la gingivitis ulceronecrosante ocurría en menos del 10 % de los individuos infectados con VIH, mientras que la periodontitis ulceronecrosante aparecía en menos del 5% de los individuos infectados (29); de las cuales solo la gingivitis ulceronecrosante se observó en el 3,17% de los casos estudiados, constituyendo una de las lesiones menos frecuentes en esta investigación.

Para Ceballos y colaboradores (9) las lesiones periodontales han sido las más prevalentes, afectando al 67,4% de los enfermos cifras similares a esta investigación (65,02%). No obstante, el investigador considera que esta alta incidencia estuvo relacionada a una baja cultura sanitaria y mala higiene oral; él encontró lesiones periodontales en el 40% de los pacientes que presentaban valores de linfocitos mayores de 500 células/mm³ de sangre; y el 90,76% en aquellos con conteos menores de 499 en 510 pacientes estudiados, coincidiendo con lo reportado en esta investigación.

Patton y colaboradores (12) encontraron que la leucoplasia vellosa y la candidiasis oral estuvieron ampliamente asociadas con conteos de CD4 menor a 200cel/mm³. Este aspecto no coincide con nuestro estudio, puesto que se presentó manifestación bucal en pacientes con CD4 mayores a los descritos por dichos investigadores (12) pero menores a los observados en los pacientes que no tenían lesiones orales como candidiasis oral y leucoplasia velluda que han sido asociadas a cargas virales mayores de 20.000copias/mL, independientemente del conteo de CD4 y la terapia antirretroviral (25).

Del 90,62% de los pacientes recibían medicamentos antirretrovirales; el 60,41% presentó lesiones orales, mientras que 30,21% no las tenían; al comparar el grupo de pacientes VIH positivos con manifestación bucal y sin manifestación bucal, no se encontró diferencias estadísticamente significativas; esto pudo ser debido a que se incluyeron pacientes con diversos tipos de tratamiento, tiempo de enfermedad y tratamiento variable e independientemente del tipo de manifestación bucal. Con respecto a este argumento, Margiotta y colaboradores (19) observaron una asociación no significativa entre la candidiasis oral y la aplicación de un régimen combinado de antirretrovirales. Este hallazgo es consistente con estudios previos que muestran la presencia de las principales lesiones relacionadas al VIH, asociadas al fallo del tratamiento antirretroviral más que la combinación del régimen terapéutico. En contraste, se ha demostrado que la terapia con inhibidores de proteasa es eficaz en la disminución de la frecuencia y recurrencia de la candidiasis oral en pacientes VIH (18,30), sin embargo, en el presente estudio no se discriminó el tipo de tratamiento antirretroviral recibido por el paciente.

La terapia antirretroviral de alta eficacia produce in vitro la mejora de la función de los linfocitos y de la respuesta

linfoproliferativa específica para ciertos antígenos microbianos (32-33). Las lesiones orales asociadas al VIH, tales como leucoplasia vellosa, candidiasis oral, sarcoma de kaposi y enfermedad periodontal necrotizante se han asociado a la reducción del conteo de CD4 (19) y la prevalencia de estas, debido a la indicación de la terapia antirretroviral que puede restaurar el conteo de CD4; tal como se observó en nuestro estudio donde el 30,21% de los pacientes no presentaron lesiones orales asociadas al VIH, mostrando conteos de mayores a los descritos por distintos investigadores (12), aspecto importante de considerar particularmente en la defensa contra microorganismos oportunistas tales como el virus del Epstein Barr agente etiológico de la LV33 y especies de *cándida* (18).

En conclusión, los presentes resultados muestran una alta frecuencia de lesiones orales en pacientes VIH +, asociadas mayormente a un bajo conteo de CD4, independientemente de la terapia antirretroviral, se recomienda por ello el control odontológico periódico ya que, un sistema inmune deprimido predispone al paciente al desarrollo de patología bucales por la infecciones oportunistas; y así su detección temprana para aplicar tratamiento odontológico oportuno.

Bibliografía

1. Schiodt M, Greenspan D, Daniels Te, Nelson J, Leggott PJ, Wara DW, et al. Parotid gland enlargement and xerostomia associated labial sialadenitis in HIV-infected patients. *J Autoimmune* 1989; 2: 415-25.
2. Arendorf TM, Bredekamp B, Cloete CA, Sauer G. Oral manifestations of HIV infection in 600 South African patients. *J Oral Pathol Med* 1998; 27: 176-9.
3. Scully C, Laskaris G, Pindborg J, Porter S, Reichart P. Oral manifestations of HIV infection and their management. I. More common lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 71: 158-66.
4. Scully C, Laskaris G, Pindborg J, Porter SR, Reichart P. Oral manifestations of HIV infection and their management. II. Less common lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 71: 167-71.
5. Porter SR, Scully C. HIV: The surgeon's perspective. Part 2. Diagnosis and management of non-malignant oral manifestations. *Brit J Oral Maxillofacial Surg* 1994; 32: 231-40.
6. Porter SR, Scully C. HIV: The surgeon's perspective. Part 3. Diagnosis and management of malignant neoplasm. *Brit J Oral Maxillofac Surg* 1994; 32: 241-7.
7. Milzman D, Milzman J. Clínicas odontológicas de Norteamérica. Tratamiento de pacientes con trastornos médicos y sus complicaciones. En: Bordon E, Bordon J, eds. Problemas relacionados con las enfermedades infecciosas y sus posibles complicaciones en el paciente dental. Mexico DF: McGraw-Hill Interamericana Editores; 1999. p.481-504.
8. Patton L, Shugars DC. Immunologic and viral markers of HIV-1 disease progression: implications for dentistry. *JADA* 1999; 130: 1313-22.
9. Ceballos A, Antunez JM, Aguirre JM, Bagan JV, Ceballos L. Lesiones orales asociadas a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en una población de 510 enfermos. *Medicina Oral* 1998; 3: 199-206.
10. Mascarenhas AK, Smith S, Hill S. Factors associated with utilization of care for oral lesions in HIV disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; 87: 708-13.
11. Patton L. Hematologic abnormalities among HIV- infected patients. Associations of significance for dentistry. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; 88: 561-7.
12. Patton LL, McKaig RG, Strauss RP, Eron JJ Jr. Oral Manifestations of HIV in a southeast USA population. *Oral Dis* 1998; 4: 164-9.
13. Mellors JW, Alvaromunoz, Giorgi JV, Margokick JB, Tassoni CJ, Gupta P, et al. Plasma viral load and CD4 + lymphocytes as prognostic markers of HIV infection. *Ann Int Med* 1997; 126: 946-54.

14. Tetali S, Bakshi S, Pahwa S, Abrams E, Romano J, Pahwa SG. Plasma virus load evaluation in relation to disease progression in HIV-infected children. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1998; 14:571-7.
15. Feigal DW, Katz MH, Greenspan D, Westenhouse J, Winkelstein W, Lang W, et al. The prevalence of oral lesions in HIV-infected homosexual and bisexual men: three San Francisco epidemiological cohorts. *AIDS* 1991; 5: 519-525.
16. Lamster IB, Begg MD, Mitchell-Lewis D, Fine JB, Grbic JT, Todak GG, et al. Oral manifestations of HIV infection in homosexual men and intravenous drug users. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 78:163-74.
17. Meiller TF, Jabra-Rizk MA, Baqui A, Kelley JI, Meeks VI, Merz WG et al. Oral *Candida dubliniensis* as a clinically important species in HIV-seropositive patients in the United States. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1999; 88:573-80.
18. Patton LL, Mckaig R, Strauss R, Rogers D, Eron JJ Jr, Hill C. Changing prevalence of oral manifestations of human immunodeficiency virus in the era of protease inhibitor therapy. *Oral Surg oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000; 89: 299-304.
19. Margiotta V, Campisi G, Mancuso S, Accurso V, Abbadessa V. HIV infection: oral lesions, CD4+ cell count and viral load in an Italian study population. *J Oral Pathol Med* 1999; 28:173-7.
20. EEC Clearinghouse on Oral problems Related to HIV infection and WHO Collaborating Centre on Oral Manifestations of the Immunodeficiency Virus. Classification and diagnostic criteria for oral lesions in HIV infection. *J Oral Pathol med* 1993; 22: 289-91.
21. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. *N Engl J Med* 1997; 337: 725-33.
22. C.V.E. VIH/SIDA. ZULIA - VENEZUELA. Estudio Epidemiológico VIH-SIDA en la Entidad. M.S.D.S Zulia-Venezuela. Diciembre 2000.
23. UNAIDS/WHO Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. Global summary of the HIV/AIDS epidemic. December 2004. December 2004: 1-25. Available at: www.unaids.org/bangkok2004/GAR20004.html. Accessed Enero 28, 2005.
24. Campisi G, Pizzo G, Mancuso S, Margiotta V. Gender differences in human immunodeficiency virus-related oral lesions: An Italian study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 91:546-51.
25. Patton LL, Mckaig RG, Eron JJ Jr, Lawrence HP, Strauss RP. Oral hairy leukoplakia and oral candidiasis as predictors of HIV viral load. *AIDS* 1999; 15:2174-6.
26. Schuman P, Sobel JD, Ohmit SE, Mayer KH, Carpenter CC, Rompalo A, et al. Mucosal candidal colonization and candidiasis in women with or at risk for human immunodeficiency virus infection. HIV Epidemiology Research Study (HERS) Group. *Clin Infect Dis* 1998;27: 1161-7.
27. De Souza-Goncalves L, Ferreira S, Silva A, Villoria G, Costinha L, Souto R et al. Association of tCD4 lymphocyte levels and subgingival microbiota of chronic periodontitis in HIV-infected Brazilians under HAART. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol oral Radiol Endod* 2004; 97:196-203.
28. Ryder MI. An Update on HIV and Periodontal disease. *J Periodontal* 2002; 73:1071-8.
29. Lamster I, Grbic J, Fine J. A critical review of periodontal disease as a manifestations of HIV infection. In: Greenspan JS, Greenspan D, eds. *oral Manifestations of HIV Infection*. Chicago: Quintessence Publishing Company; 1995: 247-256.

30. Diz Dios P, Ocampo A, Miralles C. Frequency of oropharyngeal candidiasis in HIV-infected patients on protease inhibitor therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; 87:437-41.
31. Pakker Ng, Roos Mt, Van Leeuwen R, De Jong Md, Koot M, Reiss P, et al. Patterns of T-cell repopulation, virus load reduction, and restoration of T-cell function in HIV-infected persons during therapy with different antiretroviral agents. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997;16:318-26.
32. Foudraine NA, Hovenkamp E, Notermans DW, Meenhorst PL, Klein MR, Lange JM, et al. Immunopathology as result of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infected patients. *AIDS* 1999;13:177-84.
33. Greenspan JS, Greenspan D, Lennette ET, Abrams KI, Conant MA, Petersen V, et al. Replication of Epstein-Barr virus within the epithelial cells of oral hairy leucoplakia, an AIDS-associated lesion. *N Engl J Med* 1985; 313:1564-71.