



Ministério da Saúde

Fundação Oswaldo Cruz
Programa de Pós-Graduação *Strictu Sensu*
Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas

DANIEL DAL'ASTA COIMBRA

MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS EM INDIVÍDUOS
INFECTADOS PELO HIV APÓS 10 ANOS DA
INTRODUÇÃO DA TERAPIA ANTI-RETROVIRAL
POTENTE: EXPERIÊNCIA DE TRÊS CENTROS DE
ATENDIMENTO DERMATOLÓGICOS NO RIO DE
JANEIRO

RIO DE JANEIRO
2009

MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS EM INDIVÍDUOS
INFECTADOS PELO HIV APÓS 10 ANOS DA
INTRODUÇÃO DA TERAPIA ANTI-RETROVIRAL
POTENTE: EXPERIÊNCIA DE TRÊS CENTROS DE
ATENDIMENTO DERMATOLÓGICOS NO RIO DE
JANEIRO

DANIEL DAL'ASTA COIMBRA

Dissertação apresentada ao Curso
de Pós-Graduação do
IPEC/FIOCRUZ para obtenção do
grau de mestre em Pesquisa
Clínica em Doenças Infecciosas.

Orientadores: Dra. Maria Clara
Gutierrez Galhardo e Dr. Antônio
Carlos Francescone do Valle.

RIO DE JANEIRO
2009

DANIEL DAL'ASTA COIMBRA

MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS EM INDIVÍDUOS
INFECTADOS PELO HIV APÓS 10 ANOS DA
INTRODUÇÃO DA TERAPIA ANTI-RETROVIRAL
POTENTE: EXPERIÊNCIA DE TRÊS CENTROS DE
ATENDIMENTO DERMATOLÓGICOS NO RIO DE
JANEIRO

Dissertação apresentada ao Curso
de Pós-Graduação do
IPEC/FIOCRUZ para obtenção do
grau de mestre em Pesquisa
Clínica em Doenças Infecciosas.

Orientador (es): Prof^a Dra. Maria Clara Gutierrez Galhardo
Prof Dr. Antônio Carlos Francescone do Valle

Aprovada em 10/07/2007
N^oCEP: 0042.1.009.000-07

BANCA EXAMINADORA

Prof^a Maria José de Andrada Serpa

Prof. Gerson Oliveira Penna

Prof. Rogério Valls de Souza

Prof. Carlos Augusto Ferreira de Andrade

Prof^a Luna Azulay-Abulafia

Ficha catalográfica elaborada pela
Biblioteca de Ciências Biomédicas/ ICICT / FIOCRUZ - RJ

C679

Coimbra, Daniel Dal'Asta

Manifestações cutâneas em indivíduos infectados pelo HIV após 10 anos da introdução da terapia anti-retroviral potente : experiência de três centros de atendimento dermatológicos no Rio de Janeiro / Daniel Dal'Asta Coimbra. – Rio de Janeiro, 2009.

ix, 72 f. : il. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Pós-graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas, 2009.

Bibliografia: f. 54-65

1. HIV. 2. AIDS. 3. PELE. I. Título.

CDD 614.5993

A Maria Ebone Dal'Asta

AGRADECIMENTOS

1. Ao Dr. Márcio Soares Serra, pela dedicação, ensinamentos e exemplo profissional, pelas orientações e essencial ajuda na elaboração, seguimento e conclusão do trabalho. Um grande mestre da dermatologia.
2. Aos meus orientadores, Dra. Maria Clara Gutierrez Galhardo e Dr. Antônio Carlos Francesconi do Valle, pessoas fundamentais no desenvolvimento do projeto. Sem palavras pra agradecer todos os conhecimentos transmitidos, pela ajuda, paciência e dedicação conferidos a mim durante todo o trabalho.
3. Ao Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, minha família no Rio de Janeiro. A todos os professores, mestres e colegas que tantos ensinamentos me trouxeram nesses quatro anos de convívio. Aos professores Carlos José Martins, Ricardo Barbosa Lima, Denise de Freitas Sarmiento, Osvânia Pessoa, Paulo Roberto Issa e Omar Lupi.
4. Ao Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas/ Fundação Oswaldo Cruz, pela oportunidade e excelente infra-estrutura para a realização do trabalho.
5. Ao Centro de Saúde Escola Germano Sinval, por ter aberto suas portas para a realização do trabalho. Agradecimento especial aos médicos Dr. Ziadir Coutinho e Dra. Celina Santos Boga Marques Porto.
6. A Raquel de Vasconcellos C. de Oliveira e Neilane Bertone, pela excelente e indispensável contribuição na análise estatística dos dados.
7. A Dr. Paula Chicralla e demais pós-graduandos e residentes do Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle pela excelente ajuda no atendimento e agendamento dos pacientes.
8. Aos colegas na dermatologia, Gerson Penna, Fábio Barbosa, Luna Azulay, Joana Cavalheiro, Mariane Bueno, Ana Paula Streck e Daniel da Costa.
9. Aos meus pais, irmãos, familiares e amigos que sempre me apoiaram e sem os quais não teria conseguido chegar nesse estágio da minha formação.
10. A todos que estiveram direta e indiretamente envolvidos no trabalho.
11. Aos pacientes, sem os quais seria impossível a realização do estudo.
12. Por fim, um agradecimento muito especial a Prof^a. Gabriela Lowy, meu maior exemplo no caminho da dermatologia.

LISTA DE ABREVIATURAS

ADN	Ácido desoxiribonucléico
AIDS	Síndrome da imunodeficiência adquirida
ARN	Ácido ribonucléico
C.	<i>Cândida</i>
CBC	Carcinoma basocelular
CEC	Carcinoma espinocelular
CEL	Células
CMV	Citomegalovírus
CSEGSF	Centro de Saúde Escola Germano Sinval Faria
CTL	Células T citotóxicas
DNDS	Divisão Nacional de Dermatologia Sanitária
ELISA	Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
HAART	Terapia anti-retroviral de alta potência
HIV	Vírus da imunodeficiência adquirida
HPV	Papilomavírus
HSV	Herpes vírus humano
HUGG	Hospital Universitário Gaffrée e Guinle
IFN	Interferon
IL	Interleucina
ILA	Índice de lipoatrofia facial
IO	Infecção oportunística
IP	Inibidores da protease
IPEC	Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas
M.	<i>Mycobacterium</i>
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> metilina resistente
MHC	Complexo principal de histocompatibilidade
OMS	Organização Mundial da Saúde
P.	<i>Pneumocystis</i>
PPD	Derivado de proteína purificada
SIRI	Síndrome inflamatória de reconstituição imunológica
SK	Sarcoma de kaposi
T.	<i>Trichophyton</i>
TARV	Terapia anti-retroviral
TNF	Fator de necrose tumoral
UNIRIO	Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Coimbra, D D. Manifestações cutâneas em indivíduos infectados pelo HIV após 10 anos do surgimento da terapia anti-retroviral potente: experiência de três centros de atendimento no Rio de Janeiro. Rio de Janeiro 2008. Dissertação [Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas]. Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas.

RESUMO

A pele é um dos órgãos mais acometidos na infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), podendo as manifestações cutâneas serem o sinal mais precoce e/ou marcador de progressão da infecção. A história natural do HIV modificou-se na era da terapia anti-retroviral, principalmente após 1996 com a introdução terapia anti-retroviral potente, resultando no declínio das infecções oportunistas, melhora na qualidade de vida e aumento na sobrevida. Porém, propiciou o desenvolvimento de novas entidades clínicas, como a lipodistrofia e a síndrome inflamatória de reconstituição imunológica

Com o objetivo de verificar a atual prevalência das afecções cutâneas nos pacientes infectados pelo HIV, foi realizado um estudo descritivo, prospectivo, em 281 pacientes atendidos em três ambulatórios de dermatologia no município do Rio de Janeiro.

No estudo, foram encontradas mudanças nas frequências das dermatoses descritas antes da introdução da terapia anti-retroviral potente (HAART) com, diminuição da quantidade de doenças por pacientes, das infecções oportunistas e neoplasias cutâneas, além de apresentações pouco exuberantes, demonstrado assim, grande mudança no padrão do acometimento cutâneo com o uso contínuo e prolongado da HAART.

A lipodistrofia, normalmente excluída dos trabalhos de prevalência de dermatoses nos pacientes portadores de HIV, mostrou-se uma das principais queixas e a manifestação mais freqüente, estando presente em 51,9% dos pacientes. Após a lipodistrofia, as dermatoses mais freqüentes foram: dermatite seborréica, onicomicose, infecção pelo HPV, erupção pápulo-pruriginosa, xerose cutânea, candidíase, farmacodermia, infecção pelo vírus da herpes e prurido.

Desse modo, as doenças cutâneas, que antigamente eram apenas marcadores de imunodepressão, hoje também são marcadoras da infecção crônica pelo HIV associada ao uso dos anti-retrovirais.

Palavras-chave: HIV, AIDS, PELE.

ABSTRACT

Skin is one of the most affected organs in HIV infection. Skin disorders can be the first sign or a marker of progression of HIV disease. HIV natural history was modified by the anti-retroviral era, especially after the highly active anti-retroviral therapy (HAART), resulting in a decline of opportunistic infection, improve of quality of life and surviving. Beside this, led to the development of new clinical entities, as such as lipodystrophy and immune reconstitution inflammatory syndrome.

Aim of this study was verify and describe the prevalence of cutaneous disorders in HIV infected patients, through a prospective study with 281 patients followed in three dermatology ambulatories' in the city of Rio de Janeiro.

In this study we found changes in the frequency of skin disease from previews publications, with diminishing of the occurrence of opportunistic infections and skin cancers per patient, with character less exuberant of these dermatitis, showing the big change in the pattern of the skin involvement with the long term and continuous use of HAART.

Lipodystrophy usually excluded on the prevalence studies, showed to be the principal complain and most frequent skin disorder, presenting in 51,9% of the patients. Beside lipodystrophy the most common skin diseases were: seborreic dermatitis, onicomycosis, HPV infection, papular and pruritic eruption, xerosis cutis, candidiasis, pharmacodermia, HSV infection, e itching.

In resume, cutaneous manifestations that used to be just markers of immunesupression, today are markers of HIV chronic infection associated with the use on anti-retrovirals.

Key- words: HIV, AIDS, SKIN

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
2	METODOLOGIA	3
3	REVISÃO DA LITERATURA	6
3.1	Agente etiológico	6
3.2	Epidemiologia	8
3.3	Imunopatogenia	10
3.4	Manifestações cutâneas	14
3.5	Terapia anti-retroviral	21
3.6	Síndrome lipodistrófica	23
3.7	Síndrome inflamatória de reconstituição Imunológica	25
4	RESULTADOS	28
5	DISCUSSÃO	40
6	CONCLUSÃO	53
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	54
8	ANEXOS	
8.1	Protocolo de atendimento	66
8.2	Índice de lipoatrofia facial	67
8.3	Fotografias	68

1. INTRODUÇÃO

A pele é um dos órgãos mais acometidos na infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), podendo as manifestações cutâneas serem o sinal mais precoce e/ou marcador de progressão da infecção. Mais de 90% dos pacientes infectados pelo HIV desenvolvem, pelo menos, uma doença cutânea durante o curso da infecção (37, 38, 52, 93, 118). Infecções virais, bacterianas, fúngicas, doenças inflamatórias não infecciosas e alguns tumores têm suas prevalências aumentadas com a diminuição do linfócitos T CD4+ (7, 75, 107). As manifestações dermatológicas nos pacientes com HIV/aids (Síndrome da Imunodeficiência Humana) são, em sua maioria, mais graves, atípicas e menos responsivas aos tratamentos que nos pacientes imunocompetentes (47, 93, 118), por isso, é essencial que os médicos estejam atentos às diferenças e preparados para lidar com essas situações.

A introdução da terapia anti-retroviral (TARV) no início dos anos 90 foi um grande avanço no tratamento desses pacientes, resultando no declínio das infecções oportunistas (IO), melhora na qualidade de vida e aumento na sobrevivência (1, 41, 60). Porém, foi a partir de 1996, com introdução de novas medicações anti-retrovirais, como os inibidores da protease (IP), e a adoção de esquemas de tratamento com múltiplas drogas é que foi dado início a era da terapia anti-retroviral de alta potência (mundialmente conhecida como HAART) é que houve uma expressiva melhora no controle da infecção, levando a um aumento marcante na expectativa de vida desses pacientes, assemelhando-se aos indivíduos sem a infecção pelo HIV. Apesar desse grande avanço no tratamento anti-retroviral, o uso da medicação e a melhora abrupta da imunidade propiciaram o desenvolvimento de novas entidades clínicas, como a lipodistrofia e a síndrome inflamatória de reconstituição imunológica (SIRI) (10, 100, 115).

No Brasil, após a introdução da HAART na rede pública de saúde em 1996 e com a implantação do acesso universal à medicação, ocorreu um melhor controle da doença e um aumento na expectativa de vida num padrão semelhante ao observado nos Estados Unidos e Europa (30). Ao mesmo tempo, porém, propiciou o surgimento de novas manifestações clínicas e recrudescimento de determinadas dermatoses características dos países em desenvolvimento, algumas desencadeadas pela imunodeficiência e outras apenas casualmente associadas (95).

Em razão dessas numerosas modificações nos estádios evolutivos da infecção pelo HIV promovidas pelo uso da HAART (10) e das alterações epidemiológicas ocorridas no Brasil (30, 108), há necessidade de novos estudos que demonstrem a atual prevalência das afecções cutâneas

nesses pacientes, incluindo dados ausentes nos estudos prévios, como a lipodistrofia e as manifestações cutâneas na SIRS.

Baseados nestas possíveis mudanças nos padrões do acometimento cutâneo e pela ausência de dados concretos que traduzam a real prevalência dessas entidades, principalmente em nosso meio, justifica-se a realização de um trabalho para avaliar a frequência atual das afecções cutâneas nos pacientes HIV/aids e as possíveis associações com o uso da TARV.

Assim, o objetivo geral do presente estudo é avaliar a frequência atual das manifestações cutâneas nos pacientes infectados pelo HIV, em três unidades de atendimento no Rio de Janeiro com amostras de conveniências distintas, 10 anos após a disponibilização da TARV no Brasil.

Os objetivos específicos deste trabalho são os seguintes:

1. Determinar a prevalência atual das dermatoses nos pacientes HIV/aids atendidos ambulatorialmente.
2. Relacionar às manifestações cutâneas com o grau de imunodeficiência.
3. Relacionar às manifestações cutâneas com o tempo de diagnóstico da infecção pelo HIV, uso da TARV e tempo de uso da TARV.
4. Avaliar a ocorrência e a gravidade da lipodistrofia nos pacientes em uso de TARV.

Espera-se com este estudo um melhor conhecimento das principais dermatoses associadas à infecção pelo HIV na era da TARV potente, em nosso meio. Os dados levantados nesse trabalho provavelmente poderão auxiliar em trabalhos de prevenção e planejamento de políticas futuras de saúde pública.

2. PACIENTES E MÉTODOS

É um estudo descritivo transversal exploratório, realizado em três ambulatórios de dermatologia na cidade do Rio de Janeiro. Foram recrutados pacientes infectados pelo HIV, maiores de 18 anos, que compareceram para atendimento nos ambulatórios de dermatologia e optaram voluntariamente em participar do estudo.

Este estudo foi aprovado pela comissão de Ética em Pesquisa das instituições (Protocolo 0042.1.009.000-07 e Projeto de número 48/2007) e os pacientes, após serem devidamente orientados, assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

Em todos os indivíduos, o diagnóstico da infecção pelo HIV foi estabelecido por dois exames sorológicos ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) e teste confirmatório através de Western blot ou Imunofluorescência Indireta em duas amostras de sangue coletadas em épocas diferentes.

Após o diagnóstico da infecção pelo HIV, os pacientes são acompanhados pelas instituições seguindo uma rotina periódica de exames, que incluem:

1. Acompanhamento clínico
2. Sorologias para citomegalovírus, sífilis, toxoplasmose, herpes simples e hepatites virais
3. Radiogramas de tórax
4. Teste PPD (derivado de proteína purificada)
5. Exames de hemograma e bioquímica sanguínea
6. Contagem de linfócitos T CD4+ e carga viral do HIV
7. Vacinação para hepatite B, hepatite A, pneumococo e gripe, quando necessário
8. Acompanhamento psicológico e nutricional

A coleta dos dados, ocorreu no ambulatório de dermatologia do Hospital Universitário Gaffreé e Guinle (HUGG-UNIRIO); e na Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), no ambulatório de dermatologia do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC) e no Centro de Saúde Escola Germano Sinval Faria (CSEGSF); todos situados no município do Rio de Janeiro.

A escolha desses locais ocorreu devido:

1. HUGG/UNIRIO: unidade tradicional no tratamento e acompanhamento de pacientes infectados pelo HIV, apresentando lugar de destaque desde o início da epidemia na década de 80. Possui mais de 1.800 pacientes em uso da TARV.

2. IPEC/FIOCRUZ: unidade tradicional no atendimento de pacientes com HIV/aids desde 1986, com um perfil diferenciado, voltado para a pesquisa clínica. Recebe pacientes do Sistema Único de Saúde para pareceres dermatológicos. Possui em torno de 900 pacientes em uso da TARV.

3. CSEGSF/ FIOCRUZ: atende uma população regionalizada, inserida numa comunidade carente da periferia do Rio de Janeiro, cujo atendimento é realizado por clínicos com acompanhamento segundo normas do Ministério da Saúde. Possui em torno de 300 pacientes em uso de TARV.

Realizamos um trabalho prospectivo, onde o recrutamento dos pacientes e coleta dos dados ocorreu de outubro de 2007 a setembro de 2008. Foram incluídos no estudo os pacientes com HIV/aids com queixas dermatológicas, atendidos ambulatorialmente, que optaram por participar do estudo, após serem devidamente informados sobre o mesmo.

Foram excluídos os pacientes HIV/aids sem doença dermatológica, menores de 18 anos e os que se recusaram a participar do estudo. Também excluímos os pacientes nos quais os dados dos prontuários não preencheram 70% da ficha de atendimento, em relação aos exames clínicos laboratoriais referentes à infecção pelo HIV. Como a coleta dos dados é baseada nos pacientes e não nos atendimentos, na avaliação dos indivíduos que retornaram para novas consultas no período do estudo, pela mesma ou nova queixa, apenas a primeira consulta foi incluída no trabalho.

Os procedimentos realizados foram apenas os pertinentes e necessários para o diagnóstico das afecções cutâneas nos pacientes HIV, como exames laboratoriais, radiológicos, micológicos e biópsia cutânea, por exemplo. Não houve acréscimo em exames ou procedimentos, além dos já realizados rotineiramente na investigação diagnóstica desses pacientes em cada uma das instituições. Nos pacientes que concordaram participar do estudo, realizamos exame físico geral, onde todo o tegumento foi examinado, inclusive a cavidade oral, independente da queixa inicial.

Dentre os exames laboratoriais realizados, na investigação pela micologia, o diagnóstico de infecção por fungos dermatófitos foi realizado pelo exame direto do raspado das lesões e quando possível, pela cultura para fungos. Os pacientes atendidos no HUGG/UNIRIO só realizaram exame direto, pois não estava disponível a cultura para fungos durante o período do estudo. A realização de biópsia ocorreu nos casos onde havia dúvida ou para confirmação diagnóstica e para isolamento de agentes infecciosos. Os exames com imagens foram vistos e tiveram laudos emitidos por especialistas em diagnóstico por imagem.

A coleta de dados dos pacientes incluídos no estudo foi realizada através da ficha de atendimento preenchida em cada consulta (Anexo 1), a qual abordou as afecções dermatológicas e dados que possam estar relacionados a essas dermatoses, como a contagem de células T CD4, uso de TARV, início do tratamento, número de drogas utilizadas, tempo de infecção pelo HIV, por exemplo. Ao completar as fichas, todas as afecções encontradas foram relatadas, com exceção de nevus, os quais só foram incluídos no estudo quando representavam a queixa do paciente ou quando havia modificação na morfologia ou sintomatologia das lesões.

Na definição da lipodistrofia facial e corporal, foram levados em consideração a avaliação médica juntamente com a impressão do paciente. Assim, pacientes com algum critério que pudesse ser confundido com a lipodistrofia decorrente da infecção pelo HIV ou uso da TARV foram considerados sem lipodistrofia. Nesse contexto, alguns pacientes idosos, onde o envelhecimento pode levar a perda da gordura corporal, indivíduos com emagrecimento recente pós-infecção oportunística como a tuberculose, ou pacientes que relatassem não apresentar modificação nas proporções corporais foram incluídos como não apresentando manifestações de lipodistrofia.

Para uma melhor definição da gravidade da lipoatrofia facial, utilizamos um índice de avaliação denominado Índice de Lipoatrofia Facial (ILA), conforme orientação do Ministério da Saúde (77). Esse parâmetro baseia-se na avaliação da profundidade e tamanho da área acometida, dividindo-se a face em três regiões principais (anexo 2): regiões malares (representando 70% do valor final), regiões pré-auriculares (20% do valor) e regiões temporais (10% do valor). Apesar de se tratar de um índice em parte subjetivo e avaliador dependente, o ILA é uma maneira razoável para determinar o grau de progressão da lipoatrofia facial.

Os dados coletados foram armazenados num banco de dados SPSS (pacote estatístico para as ciências sociais) versão 15. As variáveis de interesse foram analisadas estratificando-se as prevalências das amostras dos três centros de atendimento em gênero, idade, tempo de diagnóstico de infecção pelo HIV, uso ou não da TARV, medicamentos anti-retrovirais utilizados e o tempo de uso desse tratamento, e contagem de linfócitos T CD4+.

3. REVISÃO LITERATURA

3.1 AGENTE ETIOLÓGICO

Os primeiros relatos de de pacientes homossexuais/bissexuais que contraíram doenças consideradas raras, como a pneumonia por *pneumocystis* e o sarcoma de Kaposi, foram publicados em maio de 1981 (17, 18). Logo após, foram relatados casos semelhantes em usuários de drogas intravenosas e pacientes que receberam transfusões sanguíneas, principalmente os hemofílicos (19, 20, 21, 22, 23). Com isso, tornou-se claro que a nova doença afetava outros grupos da população (24, 25, 26). No entanto, apenas em 1983, o vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1) foi identificado e definido como a causa da síndrome de imunodeficiência adquirida (5, 11, 46).

O HIV é um vírus do gênero lentivírus pertencente à família dos retrovírus, formado por um dímero de ácido ribonucléico (RNA) que possui a capacidade de transcrição desse RNA em ácido desoxiribonucléico (DNA), por possuir a transcriptase reversa, enzima que caracteriza esta família de vírus. As lentiviroses são caracteristicamente responsáveis por doenças de longa duração.

Existem dois tipos de HIV, o HIV-1 e o HIV-2, os quais apresentam homologia em 40-60% de seus aminoácidos. O HIV-1 é o vírus que foi descoberto inicialmente, e representa a forma mais virulenta, sendo transmitido de forma relativamente fácil. A maioria das infecções por HIV no mundo são devidas ao tipo 1. O HIV-2 é menos transmissível, apresenta curso de infecção mais longo e é pandêmico em algumas regiões, como a África Ocidental (99).

O HIV-1 é dividido em subtipos. Existem cerca de 10 subtipos virais (A-J) pertencentes ao grupo M (majoritário), além do grupo ‘O’ e do grupo ‘N’. No Brasil são identificados três subtipos: B, F e C, com predominância do subtipo B.

A morfologia do HIV é bastante característica, sendo sua estrutura diferente dos outros retrovírus. Apresenta forma aproximadamente esférica, de tamanho relativamente grande para um vírus (diâmetro de 120 nm), possuindo um envelope e um nucleocapsídeo denso. Uma matriz composta de proteínas virais (p17) reveste o material genético assegurando a integridade do vírion. Por volta desta, há o envelope composto por uma camada dupla de fosfolipídeos, derivada da membrana celular infectada, contendo as glicoproteínas de membrana codificadas pelo ácido nucléico do vírus. O nucleocapsídeo é constituído por proteínas estruturais, da enzima

transcriptase reversa e de duas moléculas do genoma RNA de fita simples do vírus. Os genes do HIV estão localizados na região central do DNA proviral, e inclui pelo menos nove proteínas. Essas proteínas estão divididas em três classes: proteínas estruturais maiores (Gag, Pol e Env), proteínas regulatórias (Tat e Ver) e proteínas acessórias (Vpu, Vpr, Vif e Nef).

As proteínas estruturais (Pol), enzimas polimerase (Gag) e proteínas de envelope (Env) contêm as informações necessárias para sintetizar e clivar proteínas internas e de envelope nas células infectadas. Além da codificação para estes três grupos de proteínas, o genoma possui genes complementares que codificam para proteínas regulatórias e acessórias, as quais são responsáveis pela regulação da expressão de proteínas virais e pela replicação do vírus nas células alvo, controlando assim, a capacidade do HIV de infectar as células, a produção de novas cópias virais e capacidade de causar doença (50).

As principais etapas do ciclo replicativo do HIV são comuns a todos os retrovírus. A primeira etapa consiste na adsorção de glicoproteínas da superfície viral a receptores das células alvo promovendo a penetração do vírus dentro da célula, após a fusão do envelope viral com a membrana celular. Além do RNA viral, várias enzimas, incluindo a transcriptase reversa, a integrase, a ribonuclease e a protease são injetadas na célula infectada. Após essa etapa, ocorre a síntese do DNA proviral resultante da cópia do RNA viral, devido a transcriptase reversa, e a integração do DNA viral ao genoma da célula por uma enzima integrase. Juntamente com o DNA proviral, co-fatores são integrados ao DNA da célula hospedeira, para que o genoma seja transcrito. Uma vez que o vírus tenha infectado a célula alvo, duas vias são possíveis: ou o vírus torna-se latente e a célula infectada permanece funcionante, ou o vírus torna-se ativo, promovendo a produção de inúmeras repetições, com posterior liberação de um grande número de partículas virais. Somente as células ativadas permitem a incorporação do DNA proviral. Assim, quando a célula infectada é ativada ocorre a incorporação do material genético viral, com a transcrição do DNA proviral, resultando na produção de RNA, processamento e síntese protéica, reunião das partículas virais e brotamento para o meio extracelular, podendo essas partículas virais liberadas infectarem outras células (48).

EPIDEMIOLOGIA

A prevalência e a incidência da infecção pelo HIV variam consideravelmente de uma região para outra. Contrastando áreas em que a infecção apresenta-se com taxa de incidência estável, há regiões onde epidemia se mostra alarmante, como na África sub-Sahariana onde há áreas em que mais de 30% da população está infectada (107, 116).

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2007, estimam-se que 33 milhões de pessoas estejam infectadas pelo HIV no mundo, sendo que aproximadamente três milhões de pessoas morram por ano em decorrência da doença. A grande maioria desses casos ocorre na África, porém há regiões onde o crescimento do número de novas infecções são preocupantes, como o leste europeu, a Índia e o sudeste asiático (116).

No Brasil, onde a identificação do primeiro caso de aids ocorreu em 1980, estima-se que há, segundo dados do Ministério da Saúde, em torno de 600 mil pessoas infectadas pelo vírus. Na década de 80, a epidemia atingia principalmente as regiões metropolitanas de São Paulo e do Rio de Janeiro, e acometia predominantemente pacientes do sexo masculino, com alto nível socioeconômico e por transmissão homossexual/bissexual, além de pacientes usuários de drogas injetáveis e hemoderivados e que recebiam transfusões de sangue. A partir de 1990, iniciou-se uma transição no perfil epidemiológico da doença, resultando num aumento dos casos em homens heterossexuais, mulheres, além da pauperização e interiorização da epidemia (13, 14, 30, 43, 89, 108).

A interiorização da infecção pelo HIV ocorrida no país possibilitou sua sobreposição, em determinadas áreas, com doenças infecciosas endêmicas, como a leishmaniose, micoses profundas, hanseníase e outras micobacterioses. Assim, apesar de não haver dados que apontem a real prevalência da associação dessas entidades com o HIV, observa-se na literatura um número crescente de publicações com descrição de quadros inusitados, atípicos ou exacerbados dessas afecções nos pacientes imunossuprimidos (34, 51, 58, 79, 80, 85, 90, 92).

No Brasil, desde o início da epidemia até junho de 2008 foram identificados de 506.499 casos de aids, sendo 333.485 do sexo masculino e 172.995 do sexo feminino. Em 1985, havia 15 casos da doença em homens para uma mulher infectada. Hoje, a relação é de 1,5:1, sendo que na faixa etária de 13 a 19 anos, houve inversão na razão de sexo a partir de 1998, havendo predomínio no sexo feminino (77).

O primeiro caso de aids em pessoas com 50 anos ou mais de idade no Brasil foi notificado em 1982. Até junho de 2008 foram identificados 47.437 casos nessa faixa etária, o que representa 9% do total de indivíduos. Considerando-se esse período, a taxa de incidência da aids nessa população vem apresentando tendência de crescimento em todas as regiões do país (77).

Até junho de 2008, 205.409 mil óbitos devido a aids foram notificados no país, sendo as taxas de mortalidade crescentes até a metade da década de 90, com estabilização em 11 mil óbitos anuais a partir de 1998 (77).

Dados de 2007, revelaram 33 mil novos casos de aids notificados no Brasil neste ano e, com base no número de pessoas diagnosticadas em 2000, mostraram que 90% das pessoas com aids da região sudeste do Brasil estavam vivas cinco anos após o diagnóstico da doença (77).

3.3 IMUNOPATOGENIA

O CD4 é uma glicoproteína monomérica de 58 kDa que pode ser detectada na superfície celular em cerca de 60% dos linfócitos T, dos precursores das células T na medula óssea e timo, nos monócitos e macrófagos, eosinófilos, células dendríticas e células da micróglia do sistema nervoso central. O HIV, através da ligação de uma glicoproteína de superfície (gp120), infecta principalmente células que possuam a molécula CD4 em sua superfície. A ligação da gp120 ao CD4 não é apenas um passo crucial para a entrada do vírus, mas também interfere com as vias intracelulares de transdução de sinal e promove a apoptose das células T CD4⁺ (9).

O CD4, já tinha sido caracterizado em 1984 como um receptor primário e necessário para o HIV-1 e HIV-2 (33, 63). No entanto, a expressão do CD4 não é suficiente para conferir suscetibilidade a infecção pelo HIV, necessitando de co-receptores para este processo da entrada viral na célula alvo.

Normalmente esses co-receptores são quimiocinas e os seus receptores foram previamente caracterizados tendo atuação na promoção na quimiotaxia dos leucócitos e na sua atividade pró-inflamatória. Os co-receptores CCR5 participa da infecção de linfócitos por cepas monocitrópicas (que não induzem sincício) e o CXCR4 da infecção por cepas linfocitrópicas (indutoras de sincício) (3).

Além do CCR5 e CXCR4, foram identificados outros receptores das quimiocinas, como o CCR3, CCR2, CCR8, CCR9, STRL33, Gpr 15, Gpr 1, APJ e ChemR23, usando linhas celulares transfectadas, e mostrou-se que são utilizados para a entrada de certos isolados de HIV (35, 69). Apesar deste leque de potenciais co-receptores, o CCR5 e CXCR4 parecem representar os co-receptores mais relevantes para o HIV-1 *in vivo*.

Após a fusão com a membrana, o vírus entra no citoplasma da célula alvo. A entrada do HIV nas células T quiescentes é comparável à entrada do HIV nas células T ativadas, mas a síntese de DNA viral permanece incompleta nas células quiescentes (117). A conversão do RNA viral em DNA proviral, mediada pela enzima transcriptase reversa (TR), ocorre no citoplasma da célula hospedeira e é um passo crucial no ciclo de replicação viral. O bloqueamento da TR por um inibidor de nucleósidos, a zidovudina, foi a primeira tentativa de inibir a replicação viral em doentes infectados. Atualmente estão disponíveis inúmeros inibidores da TR, nucleosídeos, nucleotídeos e não-nucleosídeos para uso clínico e o arsenal terapêutico tem aumentado substancialmente desde o início dos anos 90.

Além dos monócitos, macrófagos e células da microglia, as células T CD4⁺ latentes, porém infectadas, representam importantes reservatórios celulares de vida longa para o HIV (29). Uma vez que a infecção natural pelo HIV é caracterizada por ciclos contínuos de replicação viral em células T CD4⁺ ativadas, a latência viral nestas células representa um fenômeno acidental e não parece ser importante na patogênese desta doença. No entanto, este pequeno reservatório de provírus latentes ganha importância em indivíduos tratados com TARV, uma vez que os antivirais são incapazes de afetar os provírus não replicantes, persistindo nessas células e podendo originar novos ciclos de infecção, se a terapêutica for suspensa. Assim, a existência de um reservatório latente não permite que a TARV erradique totalmente os vírus dos indivíduos infectados.

As células dendríticas (CD), macrófagos e células B representam as principais células apresentadoras de antígeno do sistema imunitário. As CD são as mais potentes indutoras das respostas imunitárias específicas e são consideradas essenciais para iniciar as reações primárias antígeno-específicas (70).

As CD imaturas têm a capacidade de recolher e de processar os antígenos mas não têm grande capacidade para estimular as células T. No entanto, as CD maduras demonstram uma capacidade predominantemente imuno-estimuladora. As CD nos tecidos e as células de Langerhans representam um fenótipo mais imaturo e podem recolher o antígeno. Logo que as CD recolhem o antígeno, elas migram para os tecidos linfóides onde desenvolvem um fenótipo maduro (106).

Os linfócitos B e T são as principais células efetoras das respostas imunitárias específicas. No entanto, a sua função está sob o controle das CD, as quais recolherem os antígenos na periferia. Estes antígenos são processados e expressos na superfície da célula, em conjunto com as moléculas de co-estimulação que iniciam a ativação das células T. As células B podem reconhecer o antígeno após a ligação ao receptor das células B. As células T expressam diferentes receptores de célula T, os quais podem ligar-se ao complexo peptídico MHC (Complexo principal de histocompatibilidade) de classe I na superfície das CD para permitirem a ativação das células T CD8⁺, ou do peptídeo MHC de classe II para ativar as células T CD4⁺. Assim, a criação de uma resposta imunitária específica para o HIV é dependente do padrão individual do HLA de cada indivíduo. Poucas CD e pequenas quantidades de antígeno são suficientes para induzir uma potente resposta antígeno-específica de célula T, demonstrando o potencial estimulador das CD (78).

Na fase inicial da infecção HIV, há uma explosão de vírus para o plasma, seguida de um declínio relativo na viremia. Neste período, gera-se uma forte resposta das células T citotóxicas específica para o HIV, a qual coincide com a supressão precoce da viremia plasmática na maioria dos pacientes. Os vírus ficam presos na rede das células foliculares dendríticas no tecido linfóide. Os macrófagos e células T CD4⁺ em repouso e ativadas são os principais alvos da infecção. Os reservatórios permanentes de vírus sobretudo nos macrófagos e nos CD4 infectados em estado de latência estabelecem-se nos estágios precoces da infecção. O tecido linfóide representa o principal local de replicação do HIV devido, principalmente, o estreito contato célula-célula entre as células T CD4⁺ e as células apresentadoras de antígeno, a presença de virions infecciosos na superfície das células foliculares dendríticas e uma produção abundante de citocinas pró-inflamatórias como a Interleucina 1 (IL-1), IL-6 ou o fator de necrose tumoral-beta (TNF-β). A replicação viral no tecido linfático é já extensa nas fases precoces da doença (39, 87).

Os doentes em uso de TARV apresentam um decréscimo dramático do número de células T CD4⁺ infectadas de forma produtiva no tecido linfóide. Durante o curso natural da infecção pelo HIV, o número de células T CD4⁺ vai decrescendo progressivamente enquanto que a viremia plasmática aumenta na maioria dos pacientes. A infecção das células T CD4⁺ circundantes, bem como a iniciação da ativação das células T pelas CD, contribuem para o alastramento do HIV no tecido linfóide (88, 110).

As células T citotóxicas (CTL) são capazes de reconhecer e eliminar células infectadas com o vírus. Vários estudos demonstram claramente que as CTL são cruciais para o controle da replicação do HIV e têm um impacto substancial na progressão da doença uma vez estabelecida a infecção. A presença de reposta CTL não está apenas correlacionada com a supressão da viremia no plasma durante a fase inicial da infecção HIV (2, 36).

A proliferação e activação das CTL são dependentes da ajuda específica das células T, na medida que a iniciação de TARV durante a infecção primária pelo HIV está associada com a persistência da respostas das células T CD4 específicas para o vírus, que não foi detectada em doentes avaliados durante a fase crónica da doença (102). Dependendo do padrão de secreção das citocinas, as células T CD4⁺ podem ser diferenciadas em células T_H1 e T_H2. As células T CD4⁺ T_H1 produzem principalmente IL-2 e Interferon-γ (IFN), as quais representam as citocinas que apoiam as funções efectoras do sistema imunitário (CTL, células NK, macrófagos). As células T_H2 produzem predominantemente IL-4, IL-10, IL-5 e IL-6, as quais

representam as citocinas que favorecem o desenvolvimento de uma resposta imunitária humoral.

Após a infecção inicial, surge nos indivíduos infectados uma resposta imune específica, através dos linfócitos T CD8+ e anticorpos contra diversas proteínas do HIV, e mais tardiamente, neutralizantes (32). Contudo, a resposta imune não é suficiente para eliminar completamente o HIV, resultando num estado crônico de infecção com diminuição e estabilização da carga viral, quatro a 12 meses após a infecção inicial. Instala-se então, um período de latência clínica, porém com replicação viral ativa, principalmente nos tecidos linfóides (88).

Sendo este processo de estabilização, um processo dinâmico, pois cerca de 10^{10} vírus são produzidos e eliminados da corrente sanguínea diariamente. Apesar da capacidade regenerativa do sistema imune, as perdas não conseguem ser totalmente substituídas devido ao binômio replicação viral/destruição de linfócitos T CD4+, com uma exaustão do sistema imune e a evolução para uma grave depleção de linfócitos T CD4+, sendo a aids a manifestação tardia da infecção. Antes da introdução da TARV a sobrevivência após o diagnóstico da aids era de aproximadamente um ano (68).

3.4 MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS

Desde o início da década de 1980, quando o primeiro artigo sobre aids foi publicado na literatura médica, as doenças mucocutâneas representavam um lugar importante no diagnóstico clínico da doença. O desenvolvimento de sarcoma de Kaposi num jovem homossexual foi possivelmente a primeira publicação de uma manifestação da aids (44).

No Brasil, o Ministério da Saúde instituiu em 1985, dentro da Divisão Nacional de Dermatologia Sanitária (DNDS), o Programa Nacional de DST & AIDS. Este programa foi proposto por dois dermatologistas, devido aos numerosos relatos de doenças cutâneas nos pacientes com aids. Em 1987, pela necessidade e complexidade da abordagem desses pacientes exigir uma equipe de multiespecialidades e multiprofissional, o Programa foi tornado independente da DNDS, como existe até hoje.

As manifestações dermatológicas nos pacientes imunossuprimidos pela infecção pelo HIV são, em sua maioria, mais graves, atípicas e menos responsivas aos tratamentos que nos pacientes imunocompetentes (47, 93, 118), sendo bastante comum na era pré-HAART a ocorrência de quadros clínicos exuberantes causados por microorganismos de baixo potencial patogênico para os indivíduos sem a doença (4).

O espectro das manifestações cutâneas relacionadas ao HIV incluem uma variedade de doenças, sendo as mais freqüentes na era pré-HAART a dermatite seborréica, as dermatofitoses, as foliculites, o prurigo relacionado ao HIV, a infecção pelo herpesvírus e varicela zoster e a escabiose (37, 38). O sarcoma de Kaposi (SK) é a neoplasia mais comum nesses pacientes, sendo alta sua incidência no início da epidemia, porém, sua ocorrência vem diminuindo com o desenvolvimento dos novos medicamentos anti-retrovirais (57).

Em 40 a 90% dos doentes infectados com o HIV-1 ocorre um quadro de exantema agudo desencadeado pelo próprio vírus uma a três semanas após a transmissão, acompanhado de sintomas constitucionais agudos, como febre e linfadenopatia. O exantema macular ocorre mais comumente na região superior do tronco e caracteriza-se por ser levemente pruriginoso. Podem aparecer erupções morbiliformes ou tipo rubéola e, menos frequentemente, eczema hiperqueratósito palmo-plantar. Podem ocorrer úlceras aftosas orais e/ou genitais concomitantemente (55, 94).

As manifestações orais mais freqüentes nos pacientes infectados pelo HIV na era pré-HAART eram a candidíase oral, a leucoplasia oral pilosa, o herpes simples labial, gengivite-periodontite e o sarcoma de Kaposi. Com a disponibilização do tratamento mais eficiente,

ocorreu uma diminuição maior que 30% da manifestação de lesões nesta localização, porém a ocorrência da infecção pelo herpesvírus, de doença das glândulas salivares, de verrugas orais e da candidíase oral, mostra-se persistente mesmo na era pós-HAART (98).

A estomatite aftosa recorrente se apresenta como umas ou várias úlceras dolorosas, de causa desconhecida, habitualmente localizadas no vestíbulo da cavidade oral, principalmente em locais de trauma mecânico. A possibilidade do próprio HIV ser responsável pela estomatite aftosa recorrente é interrogada por alguns autores (98). Em alguns casos, sobretudo quando há várias pequenas úlceras poder-se-á estar presente infecção pelo herpes simples (HSV). As úlceras de grandes dimensões nos doentes com alto grau de imunossupressão podem ser causadas pelo citomegalovírus (CMV). Além disso, a aftose envolvendo as mucosas oral e anogenital pode ser um sintoma clínico importante da infecção aguda por HIV ou da doença de Behçet.

Ainda que as infecções bacterianas da pele geralmente apresentem-se da mesma forma que nos pacientes imunocompetentes, como impetigo, celulite, ectima, abscessos e foliculites, os indivíduos HIV positivos apresentam maiores taxas de infecções cutâneas por esses agentes. O *Staphylococcus aureus* é o patógeno mais comumente relacionado às infecções cutâneas nos pacientes com HIV/aids, e sua incidência tem aumentado nos últimos anos paralelamente à diminuição da necessidade do uso de profilaxia com Sulfametoxazol/Trimetropim ou outros antibióticos pela reconstituição da imunidade decorrente do uso da HAART (112). A grande frequência de infecções cutâneas por este agente também pode ser atribuída a um maior percentual de portadores nasais crônicos do *Staphylococcus aureus*, incluindo organismos metilina-resistentes (MRSA), na população HIV. O risco de ser portador nasal persistente dessa bactéria e conseqüente infecção cutânea, aumenta com a queda das células CD4+. Fatores de risco para colonização por MRSA, como uso de drogas injetáveis, hospitalização, também são mais comuns nessa população. Além das manifestações clássicas, observam-se quadros de foliculites atípicas, piomiosites e botriomicoses (7, 52).

De um modo geral, a sífilis nos pacientes HIV apresenta comportamento clínico semelhante ao hospedeiro imunocompetente (45). Porém, em alguns doentes quadros clínicos e laboratoriais atípicos podem complicar o diagnóstico e o tratamento desta infecção. Na sífilis primária, podem surgir úlceras dolorosas na região anal e orofaringe, presença de múltiplos cancos, além da concomitância do cancro com lesões do secundarismo. Na sífilis secundária as sífilides podem ulcerar e formar crostas espessas, que se acompanham de sintomatologia sistêmica. Este curso clínico se denomina sífilis maligna e surge em até 10% dos pacientes com

HIV. Além disso, a neurosífilis pode ser precoce, em parte devido ao aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica nos pacientes HIV e seu tratamento dificultado pela reduzida capacidade de penetração no líquido da penicilina benzatina.

Descrita inicialmente nos pacientes infectados pelo HIV, a angiomatose bacilar é causada pelas bactérias *Bartonella henselae* e *Bartonella quintana*. Considerada característica desses pacientes, principalmente quando CD4+ está abaixo de 100 células/uL, teve sua incidência diminuída drasticamente com a HAART e a profilaxia para *Pneumocystis* com sulfametoxazol-trimetoprim. As lesões são pápulas vasculares friáveis, placas e nódulos subcutâneos, com coloração eritemato-violácea, podendo acometer qualquer área do tegumento (7).

O sinergismo entre as infecções por HIV e vírus da herpes simples (HSV) continua crescendo em importância, já que numerosos estudos apontam correlação entre a soropositividade para HSV tipo 2 e a infecção pelo HIV (16, 61, 105). Pesquisadores propõem que mesmo durante períodos de reativação subclínica do HSV, micro-ulcerações e um maior número de células CD4+ estão presentes, o que aumenta o risco de contágio do HIV. O HSV tipo 2 também aumenta a carga viral, promovendo a progressão da infecção pelo HIV. O número de células CD4+ não interfere nas taxas de recorrência, não sendo a reconstituição da imunidade celular um fator protetor do aparecimento das lesões herpéticas. Os sintomas da infecção herpética diferem substancialmente de acordo com o estado imunitário do paciente, sendo o aspecto clínico típico, eritema e vesiculação em agregados que surgem e cicatrizam em poucos dias, encontrado nos indivíduos com imunidade celular preservada. Ao contrário, nos doentes com imunossupressão avançada devido à infecção por HIV o quadro clínico pode apresentar-se com úlceras normalmente muito dolorosas, que podem atingir grandes dimensões e profundidade, na região anogenital, face e outras áreas do corpo. A presença de lesões verrucosas decorrentes da infecção pelo HSV é mais frequente nesses pacientes.

O vírus da varicela zoster pode causar doença vesicular como na infecção primária (varicela) ou reativação de infecção latente nos linfonodos dorsais (zoster). Como a maioria dos indivíduos HIV já apresentou varicela, a manifestação de zoster é mais frequente nessa população. Ocorre com qualquer contagem de células CD4+, porém pode ser um indício de progressão para aids. Casos de zoster relacionados a SÍRI tem sido relatados, com desenvolvimento das lesões paralelamente ao aumento da imunidade e supressão da carga viral (109). Apresentações não usuais podem ocorrer, como zoster folicular, verrucoso, ectimatoso, ulcerado, além de varicela generalizada podendo inclusive ser fatal por acometimento multissistêmico.

Nos pacientes HIV, o vírus *Epstein-Barr* está relacionado com o surgimento da leucoplasia pilosa oral e de alguns linfomas. A replicação viral não citolítica no epitélio leva ao aparecimento nos bordos laterais da língua de placas brancas verrugosas que não se destacam após serem esfregadas. O diagnóstico é realizado pela clínica e localização das lesões. A leucoplasia pilosa oral é um dos marcadores cutâneos de progressão para aids, e sua incidência tem diminuído com o a reconstituição imunológica ocasionada pela HAART (97, 117).

Lesões cutâneas pelo CMV não apresentam um padrão clínico definido, podendo apresentar-se de diversas formas, como úlceras, lesões verrucosas, placas hiperpigmentadas, erupções morbiliformes e purpúricas. Ainda que sua incidência tenha diminuído com a HAART, pois constitui uma doença indicativa de imunossupressão grave ($CD4+ < 100$ cel/uL), e o acometimento de órgãos internos seja mais freqüente, o CMV ainda é isolado em muitas lesões cutâneas nos pacientes HIV (52).

O surgimento de molusco contagioso nos pacientes HIV está relacionado com uma contagem de células $CD4+$ menor que 200 cél/uL. Podem atingir grandes dimensões ou se tornar confluentes, sendo geralmente nesses pacientes refratárias ao tratamento e recorrentes. A cicatrização espontânea é rara e a maioria dos doentes tem um número muito elevado de lesões que ocorrem tipicamente na face e pescoço. A presença de múltiplas lesões de molusco na face é um sinal habitual de imunodeficiência celular avançada (104). O crescimento das lesões nas pessoas imunossuprimidas nem sempre é exofítico podendo ocorrer lesões com crescimento endofítico. Deve-se estar atento para o diagnóstico diferencial devido a outras infecções como a criptococose, penicilose e a histoplasmose, por exemplo, poderem se apresentar de forma clínica semelhante.

O Papiloma Vírus Humano (HPV) frequentemente causa lesões cutâneo-mucosas nos pacientes infectados pelo HIV, apresentando-se como verrugas virais, condiloma acuminado e epidermodisplasia verruciforme. Em geral, as manifestações clínicas habituais das verrugas genitais nos doentes imunossuprimidos não diferem das dos doentes imunocompetentes. Entretanto, há uma tendência nesses pacientes a apresentar múltiplos subtipos de HPV, sendo mais comuns que na população em geral a ocorrência de subtipos relacionados a alto risco de transformação displásica, como os HPV 16 e 18. O mais preocupante achado da co-infecção HIV-HPV é a maior freqüência de câncer anogenital nesses indivíduos (86), sendo o risco relativo de desenvolver câncer anal 37 em homens e 6,8 em mulheres infectados pelo HIV. A introdução da HAART não tem demonstrado claramente redução da incidência de neoplasia

anal, também há estudos demonstrando aumento de papilomas orais relacionados ao HPV em pacientes HIV em uso da terapia (28).

A candidíase oral e a vulvovaginite recorrente por cândida, são as doenças fúngicas mais freqüentes nos indivíduos HIV, sendo muitas vezes o primeiro sinal da infecção e/ou preditores da evolução para aids (7, 52). Ainda que a candidíase seja menos comum devido à restauração imunológica decorrente da HAART, ela ainda é muito freqüente nos países onde o acesso à medicação é restrito e nos pacientes que não iniciaram a terapia. Além das formas oral e vulvovaginite, a candidíase pode se manifestar na pele como doença cutânea disseminada, paroníquia crônica, onicodistrofia e infecções intertriginosas persistentes.

As manifestações clínicas das dermatofitoses, na maioria das vezes, não apresentam diferenças significativas entre a população infectada com o HIV e os não infectados, estando sua prevalência mais relacionada com o clima, profissão, vestuário e hábitos (4). Entretanto, infecções por fungos dermatófitos, mais comumente o *Trichophyton rubrum*, são freqüentes nos pacientes HIV, ainda que sua incidência tenha diminuído após a introdução da HAART e com o uso dos azóis para tratamento da candidíase. As lesões nessa população podem apresentar aspecto ceratósico, ser mais descamativas e sem tendência à cura central, além de atingir locais não habituais simulando dermatite seborréica e psoríase. O acometimento ungueal por dermatófitos é freqüente, mesmo em pacientes em uso de terapia, sendo a onicomicose branca superficial causada pelo *T. rubrum* clássica dos indivíduos HIV com imunossupressão.

Das micoses sistêmicas mais encontradas em nosso país, a criptococose e a histoplasmose são as mais freqüentes causadoras de lesões muco-cutâneas nos indivíduos HIV, principalmente com CD4+ menor que 150 cel/uL (7, 52). Com a introdução da HAART houve um declínio em suas incidências, porém permanecem como importantes causas de mortes nessa população, geralmente relacionadas ao não uso da terapia. Cerca de 10 a 20% apresentam lesões cutâneas, as quais são indicativas de acometimento sistêmico que, se não tratadas, evoluirão certamente para o óbito. Casos de criptococose como manifestação da SIRS são relatados, frequentemente relacionados com meningite, nódulos pulmonares e linfadenopatia. Apesar de não possuir sua incidência aumentada nessa população, a esporotricose, possui inúmeros casos relatados em pacientes HIV. Por se tratar de micose subcutânea endêmica em algumas regiões do planeta, provavelmente está ocorrendo sobreposição epidemiológica entre as duas doenças, com desenvolvimento de formas oportunistas nesses pacientes. Recentemente foi descrito SIRS relacionado à esporotricose (49).

O desenvolvimento de tuberculose extrapulmonar acontece predominantemente nos pacientes co-infectados com contagens de CD4+ abaixo das 200 células/ μ L, sendo característico nesses pacientes o manifestação de linfadenopatia cervical. Podem ocorrer a formação de abscessos e de fístulas de drenagem para a pele, principalmente na região cervical (7, 52, 58). O surgimento de lesões cutâneas primárias é incomum, mesmo nesses indivíduos.

A incidência de hanseníase não está aumentada nos pacientes HIV, porém, observam-se um maior número de reações reversas nesses indivíduos, principalmente como manifestação da SIRI em pacientes com a forma tuberculóide da doença (84, 92).

A escabiose, infestação pelo *Sarcoptes scabiei*, geralmente apresenta-se como nos indivíduos imunocompetentes, porém, quando CD4+ está menor que 150 cel/uL há uma tendência ao desenvolvimento de lesões crostosas, devido a proliferação intensa do parasita, decorrentes principalmente da diminuição do prurido e coçadura.

Dentre as doenças inflamatórias não-infecciosas que tem seu curso alterado pelo HIV podemos citar a psoríase, que apesar de não ter sua incidência aumentada, apresenta-se com quadros clínicos atípicos e de difícil tratamento nos pacientes infectados. Porém, com a melhora da imunidade provocada pela HAART na última década, a psoríase nesses pacientes pode ser mais facilmente controlada (112).

Estima-se que a prevalência da dermatite seborreica na população em geral seja de 3-5%. Nos indivíduos HIV 15 a 60% são atingidos por esta doença, dependendo do seu estado imunitário (42, 47, 93, 118). O aparecimento de novo, ou agravamento da dermatite seborreica pode significar uma piora imunológica nesses indivíduos (59). Na maioria dos doentes o quadro clínico é típico, porém nos pacientes HIV podem ocorrer casos mais graves, extensos, de difícil tratamento, recidivantes e por vezes, difíceis de diferenciar da psoríase.

A xerose cutânea é uma queixa frequente em qualquer tipo de imunodeficiência, estando presente em cerca de um terço dos pacientes HIV na era pré-HAART (37, 38). Paralelamente, esta queixa dermatológica é muito semelhante à da dermatite atópica, podendo culminar com o desenvolvimento de ictiose adquirida.

O prurido crônico é um dos sintomas cutâneos mais frequentes da infecção por HIV. A etiologia na maioria das situações não é clara, podendo estar associado a doença infecciosa viral, fúngica ou bacteriana, infestação, picadas de insetos, xerose cutânea, exantemas papulares, farmacodermias, linfomas sistêmicos, insuficiência renal e doença hepática, dentre outras causas (119).

O desenvolvimento de erupções pápulo-pruriginosas é comum nos pacientes HIV, havendo surgimento ou exacerbação das lesões com a evolução para a imunossupressão (47, 118). Pode acometer qualquer região do corpo, sendo mais frequente seu desenvolvimento nas áreas expostas. A etiologia das erupções papulares é heterogênea, tendo sido identificadas, dentre outras causas, reações autoimunes contra antígenos foliculares (40), reações de hipersensibilidade a fármacos, agentes microbianos (escabiose, *Pitysporum ovale*, por exemplo), reação ao próprio HIV, pós picadas de insetos e após coçadura em área com prurido crônico. De acordo com a apresentação clínica e achados laboratoriais podem assemelhar-se à dermatite atópica dos adultos.

O SK é uma doença maligna multissistêmica, originada a partir do endotélio vascular, decorrente da infecção pelo o vírus herpes humano 8. As manifestações mais frequentes da doença são lesões na pele, nas membranas mucosas, no sistema linfático e órgãos internos, particularmente no pulmão e no trato gastrointestinal. Nos pacientes infectados pelo HIV o SK é uma doença definidora de aids, sendo uma das primeiras manifestações descritas da epidemia no início da década de 80 (44). Antes da introdução da HAART em 1996, o tempo médio de sobrevivência após o diagnóstico do SK era menor de um ano (31). Com a reconstituição imunológica decorrente do uso da HAART a frequência de SK em doentes infectados pelo HIV vem diminuindo drasticamente e o curso clínico da doença melhorou significativamente (47).

Apesar de maior chance para o desenvolvimento de linfomas e SK, um aumento no risco de desenvolver neoplasias cutâneas primárias, como o carcinoma basocelular (CBC), o carcinoma espinocelular (CEC) e o melanoma, ainda não foi comprovado nos pacientes HIV (54, 57). Porém, é evidente que o sistema imunitário celular tem um papel importante na proteção contra esses tumores, de modo que o desenvolvimento desses carcinomas pode estar relacionado com o tempo de sobrevivência das pessoas imunossuprimidas pelo HIV. Como hoje, os indivíduos infectados sobrevivem mais que na era pré-HAART, esses pacientes precisam ser monitorados em relação ao desenvolvimento dessas neoplasias.

As manifestações dermatológicas associadas a TARV ou aos medicamentos utilizados na profilaxia das IO são frequentes, sendo relatadas desde o início da epidemia. As mais frequentes farmacodermias relatadas são exantemas maculares, urticárias, casos de eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, erupções pigmentares, ulcerações orais, prurido, xerostomia, fotosensibilidade, hipertricose, hiperpigmentação das mucosas, vasculites, hiperhidrose, melanoníquias, foliculite, paroníquia, onicocriptose, alopecia, lipodistrofia, entre outros (8, 64).

3.5 TERAPIA ANTI-RETROVIRAL

O desenvolvimento da TARV representou um dos mais maiores avanços na história da medicina. Em 1987 a zidovudina foi disponibilizada para o tratamento da infecção pelo HIV, dando início a era dos anti-retrovirais (114). No início dos anos 90 outras drogas da classe dos inibidores da transcriptase reversa análogos dos nucleosídeos foram aprovados para o tratamento da infecção pelo HIV, dando início à terapia combinada. Apesar disso, uma grande proporção dos pacientes ainda apresentavam deterioração imunológica e o surgimento de cepas resistentes ao tratamento era bastante frequente.

A história natural do HIV se modificou na era da TARV, principalmente após a introdução dos inibidores da protease e dos inibidores da transcriptase reversa não análogos dos nucleosídeos nos regimes terapêuticos anti-retrovirais em 1996, fato que deu início a era HAART (12). Isto resultou num decréscimo marcante na incidência das IO associadas à infecção pelo HIV e das mortes relacionadas a aids (31, 112). Porém, apesar de todas as vantagens terapêuticas conseguidas na última década, após a aquisição da infecção, a erradicação do vírus permanece impossível.

As manifestações clínicas do HIV afetam numerosos órgãos e tecidos. A gravidade de cada manifestação depende da replicação viral no órgão atingido, da presença de IO concomitante e dos efeitos da terapia. Antes da introdução da HAART, praticamente todos os órgãos eram acometidos, sendo as manifestações mais comuns pulmonares (pneumonia pelo *P. jiroveci* e *M. tuberculosis*), cerebrais (toxoplasmose e encefalite pelo HIV), cardíacas (pericardite), afecções das mucosas (*C. albicans* e CMV), renais (glomerulonefrite focal), da pele (SK) e do tecido linfóide (linfoma não-Hodgkin). Dentre essas, muitas eram preditoras de morte, representando pouco tempo de sobrevida após o diagnóstico.

Apesar da HAART proporcionar diminuições marcantes na incidência de algumas dessas manifestações como a pneumonia pelo *P. carinii* e o *M. avium*, outras não tiveram suas frequências diminuídas, como o linfoma não-Hodgkin, algumas infecções virais e o câncer cervical (31, 112).

O sarcoma de kaposi, que possuía alta incidência nos pacientes HIV antes da introdução da HAART, apresentou diminuição drástica de sua incidência nos pacientes em uso da HAART, e esse declínio tende a ser mais intenso com a introdução de drogas mais potentes no tratamento do HIV (31, 118). Não se sabe ao certo se é ação na replicação do HIV ou diretamente sobre o vírus herpes tipo 8.

Um estudo avaliou as IO relacionadas a aids em 2410 pacientes, demonstrando variações na ocorrência após a introdução da HAART, sendo que o risco de desenvolver IO foi maior nos primeiros meses após a introdução da terapia (66). Algumas manifestações como a infecção pelo CMV, candidíase esofagiana, linfomas não-hodgkin e infecções por micobactérias não-tuberculose diminuíram drasticamente, apenas após três meses de uso da TARV, enquanto outras IO como pneumonia pelo *Pneumocystis*, toxoplasmose e SK diminuíram antes de três meses de terapia. Isso demonstrou que algumas manifestações podem continuar ocorrendo apesar da queda virológica, enquanto outras ocorrem primordialmente em pacientes que não tem acesso a terapia ou que apresentam falha no tratamento.

Apesar do impacto positivo da HAART, além dessas mudanças nos padrões clínicos e epidemiológicos da infecção, ela também propiciou o desenvolvimento de novas entidades clínicas, como a lipodistrofia e a síndrome de reconstituição imunológica (81, 82, 100, 103).

Ainda que novos medicamentos estejam em estudo, a infecção pelo HIV deve ser considerada uma doença crônica que, apesar de incurável, é controlável com a terapêutica ao longo da vida. Novas classes de fármacos estão surgindo, como os antagonistas dos co-receptores para o HIV, os inibidores de ligação, da integrase e da maturação das partículas virais, aumentando as possibilidades terapêuticas e possivelmente, reduzindo os efeitos colaterais da terapia. É possível que nos próximos anos essas drogas venham a substituir inteiramente, ou pelo menos parcialmente, a terapêutica atual.

3.6 SÍNDROME LIPODISTRÓFICA

A síndrome lipodistrófica ou lipodistrofia é uma manifestação recentemente descrita no curso da infecção pelo HIV (1, 15) que inclui complicações metabólicas e alterações na distribuição da gordura corporal. As alterações metabólicas podem albergar um risco significativo de se desenvolver uma doença cardiovascular, com consequências ainda desconhecidas. Aliado a isso, estudos registam uma diminuição da qualidade de vida dos doentes com alterações fisiológicas o que pode levar à redução na aderência à HAART (6, 76) . Apesar do impacto da lipodistrofia no curso da infecção pelo HIV, ainda se conhece pouco sobre sua patogênese, prevenção, diagnóstico e tratamento. Dados atuais indicam uma patogênese multifatorial onde a infecção pelo HIV, o uso prolongado da HAART (10), a qual promove alterações no metabolismo lipídico e aumenta a resistência à insulina, acarretando numa redistribuição da gordura corporal, e os fatores relacionados ao próprio doente provavelmente são os mais relacionados. A falta de uma definição clara reflete a heterogeneidade clínica, limita um diagnóstico claro e prejudica a comparação dos resultados dos estudos clínicos.

A hiperlipidemia pode acometer 70-80% dos pacientes em uso de IP no tratamento e é frequentemente associada com a síndrome de redistribuição de gordura corporal (81, 103). Como consequência dessa síndrome ocorre uma diminuição no tecido adiposo visceral, e na pele podem-se encontrar áreas com aumento da gordura subcutânea, como no abdome e na região cervical posterior, contrastando com áreas de lipoatrofia, as quais comumente estão presentes nos membros, tórax e principalmente na face desses indivíduos. Essa redistribuição da gordura ocorre em diferentes proporções nessas regiões do corpo e, quando muito intensas, podem representar um impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes, gerando diminuição da auto-estima, por vezes fazendo-os evitar o convívio social, devido ao estigma gerado pela modificação da sua aparência decorrente da doença (91).

Um estudo demonstrou um aumento inicial da gordura nos membros durante os primeiros meses da HAART, seguido de uma diminuição progressiva nos anos seguintes, já a gordura no tronco aumentou inicialmente, porém permaneceu estável com a continuação do tratamento (72). A ginecomastia nos doentes do sexo masculino é um componente da síndrome, também o aumento doloroso das mamas que ocorre em algumas mulheres infectadas pelo HIV pode estar relacionado com a lipodistrofia.

A prevalência da síndrome lipodistrófica é estimada entre os 30 e 50% dos pacientes em uso de HAART (6, 76, 81, 100, 103). Um estudo prospectivo realizado durante o período de 18

meses após o início da HAART demonstrou uma prevalência de 17% de lipodistrofia (73). A lipodistrofia e em particular a lipoatrofia tem sido observada mais frequentemente em pacientes que fizeram uso de uma combinação de análogos dos nucleosídeos e IP, apesar da maior parte das combinações entre os anti-retrovirais poderem estar associados à redistribuição da gordura. O risco do desenvolvimento da síndrome aumenta com a duração do tratamento, a idade dos pacientes e o estado de imunodeficiência.

Devido à ocorrência tardia da síndrome lipodistrófica no curso da infecção pelo HIV e à sub-notificação dos casos iniciais, não há dados na literatura sobre a real prevalência de lipoatrofia nos usuários crônicos da HAART no Brasil.

3.7 SÍNDROME INFLAMATÓRIA DE RECONSTITUIÇÃO IMUNOLÓGICA

O uso da HAART passou a promover, na maioria dos casos, uma grande diminuição da carga viral e um aumento do número de linfócitos T (41, 60). Devido a essa melhora abrupta na imunidade, começaram a ser descritos numerosos casos de SIRI no período de dias a meses após o início da terapia (34, 62, 65, 84, 90, 92). Na síndrome ocorre uma piora clínica e/ou laboratorial, apesar de resultados favoráveis no controle da replicação viral e de uma melhora na imunidade celular, variando de manifestações clínicas mínimas, podendo até ser fatal.

A SIRI caracteriza-se por sinais ou sintomas consistentes com inflamação e/ou apresentação atípica de IO ou tumor que ocorreu após o início, reintrodução ou mudança da HAART, em paciente com evidência de supressão da carga viral e não é efeito colateral da medicação. O quadro clínico também não pode ser explicado por uma nova infecção adquirida, ou ser o curso natural de uma infecção já diagnosticada (56).

Ocorre por um reconhecimento imune-patológico específico, de antígenos associados a uma infecção conhecida ou à persistência de antígenos não replicantes de uma infecção prévia, devido à restauração do sistema imunológico patógeno-específica (71).

Quando surgiram as primeiras descrições acreditavam tratar-se de reações semelhantes a Jarisch-Herxheimer ou lepra-símile. Após foi constatado tratar-se de reação de hipersensibilidade a um micróbio ou antígeno presente no corpo.

Sua incidência varia de 10-25% nos pacientes que recebem HAART, chegando a acometer 45% dos indivíduos que apresentam IO já diagnosticada quando do início da terapia (56, 67, 83).

Sua ocorrência é mais frequente nos primeiros três meses após a introdução, mudança ou reintrodução da HAART, mas há descrições tardias de mais de três anos (56).

Os fatores de risco relacionados com a manifestação da SIRI são: a magnitude e rapidez da diminuição da carga viral com o uso da HAART, tendo sua frequência aumentada quando há diminuição maior que 1 log do valor pré-tratamento; a contagem de linfócitos T CD4+ menor que 100 cél/ul antes do início da HAART; a presença indetectada de antígenos e/ou microorganismos não viáveis; infecção subclínica ou oportunista ativa; iniciar a HAART próxima ao diagnóstico e início do tratamento de IO; o número de IO prévias; o uso da HAART, sobretudo com regimes contendo IP associados; uma relação linfócitos T CD4+/CD8+ baixa, o que indica presença de uma maior ativação imune nesse indivíduo. Outros fatores também foram

associados ao desenvolvimento da SIRI, porém são de pouca relevância ou permanecem controversos, como: o aumento do pacientes do sexo masculino; indivíduos jovens; baixas contagens de hemoglobina pré-HAART (56, 67, 83).

Apesar do aumento do número de linfócitos T CD4+ ser utilizado como principal critério diagnóstico de SIRI em muitas publicações, estudos e relatos recentes têm demonstrado que ele não está presente em alguns casos, pois seu valor não reflete necessariamente a função imune. Aproximadamente dez por cento dos casos de SIRI relacionados à infecção pelo *Mycobacterium avium complex* (MAC) não apresentam aumento na contagem dessas células, indicando que a restauração imunológica patógeno-específica pode ocorrer antes do aumento plasmático do número absoluto de linfócitos T CD4+ (71).

Os mecanismos imunológicos responsáveis pelo desencadeamento da SIRI ainda são incertos. Na literatura, estão descritos aumentos nas contagens de linfócitos T CD4+ e CD8+, IL-2 e INF- α , essenciais na formação de granulomas, e de IL-6, nos indivíduos que desenvolvem SIRI (83).

Estudos têm demonstrado que contagens elevadas da carga viral, estão relacionadas com o aumento dos níveis de INF- α dos monócitos, o que ocasiona a supressão na produção de algumas citocinas, como a IL-6. Contrastando a isso, níveis elevados de IL-6 estão relacionados com a queda da viremia após a introdução da HAART. Também há relatos de aumento dos níveis circulantes de IL-6 nos pacientes que desenvolvem SIRI, indicando uma possível associação entre a supressão da viremia, a presença dessa citocina e o desenvolvimento da SIRI (56, 83).

Publicação recente demonstrou que o uso de regimes potentes, incluindo IP, no tratamento anti-retroviral foi, na análise de multivariáveis, fator de risco independente da magnitude da diminuição na carga viral para o desenvolvimento de SIRI. Os autores relacionam os efeitos imunomoduladores dessas drogas, como a indução à linfoproliferação, os efeitos anti-apoptóticos e o aumento dos níveis de citocinas inflamatórias dos macrófagos (como a IL-6 e o TNF- α), como prováveis responsáveis pelo aumento de SIRI nesses pacientes (71).

Os agentes desencadeadores da SIRI podem ser classificados em infecciosos e não-infecciosos, podendo acometer a pele ou não. No Quadro 1 estão presentes os agentes de SIRI com lesões cutâneas.

O acometimento cutâneo pode estar associado com manifestações sistêmicas da SIRI. Dentre os agentes infecciosos mais frequentemente implicados com as manifestações cutâneas estão o herpesvírus, o varicela zoster, o citomegalovírus, o *Cryptococcus neoformans* e as

micobactérias, sendo o *Mycobacterium tuberculosis* o mais freqüente patógeno relacionado com a síndrome (82). As causas não-infecciosas mais relatadas como manifestações da SIRI na pele estão geralmente relacionadas a doenças auto-imunes ou por hipersensibilidade não associada a agentes infecciosos.

Quadro 1. Agentes relacionados com SIRI

AGENTES INFECCIOSOS	AGENTES NÃO-INFECCIOSOS
Bartonelose	Acne
Candidíase	Alopécia universal
Citomegalovírus	Dermatofibromas
Criptococose	Desidrose
Foliculite ptirospórica	Doença de Peyronie
Herpes Simples	Granuloma corpo estranho
Histoplasmose	Lúpus
Leishmaniose	Sarcoidose
Micobactérias	Síndrome de Reiter
Molusco contagioso	Síndrome de Sweet
Papiloma Vírus	Urticária Papulosa
Sarcoma de Kaposi	
Tinha do Corpo - T. rubrum	
Varicela Zoster	

4. RESULTADOS

No período de outubro de 2007 a setembro de 2008 foram atendidos 291 pacientes nos três ambulatórios de dermatologia onde realizamos a pesquisa. Dentre eles, foram excluídos três indivíduos por apresentarem dados clínico-laboratoriais que não completavam 70% da ficha de atendimento e sete pacientes por serem menores de 18 anos. Assim, na avaliação dos dados da frequência simples das dermatoses utilizamos os dados de 281 pacientes.

Como não conseguimos ter acesso a alguns prontuários, e havia dados ausentes ou incompletos em outros, utilizamos na análise das variáveis CD4 e TARV (uso ou não, tempo de uso da medicação e drogas utilizadas), apenas as fichas dos pacientes que apresentavam os dados completos referentes à variável em questão, sendo as demais excluídas da análise estatística.

Foram diagnosticadas 714 dermatoses nos 281 pacientes incluídos no estudo. Mais de 60% dos indivíduos apresentavam até 2 dermatoses, sendo a média de 2,5 por paciente.

Instituições:

Quadro 2. Aspectos clínicos, epidemiológicos e laboratoriais dos pacientes incluídos no estudo de acordo com a instituição de origem.

	IPEC/FIOCRUZ	HUGG/UNIRIO	CSEGSF/FIOCRUZ	Total
Sexo				
Masculino	89	71	11	171
Feminino	56	38	16	110
Idade média (anos)	42,2 (9,7)	44,7 (9,8)	40,9 (12,9)	42,6
Categoria Exposição				
Heterossexual	68	53	18	139
Homo/Bissexual	65	47	7	119
Sangue/derivados	5	4	1	10
Drogas injetáveis	2	2	-	4
Vertical	1	-	1	2
CD4 médio (cel/mm3)*	432,9 (259,4)	488,8 (286,7)	357,5 (299,9)	446,2 (275,6)
Tempo HIV (anos)	8,0 (5,6)	9,6 (4,9)	5,1 (4,5)	8,8 (5,4)
Tempo TARV (anos)	7,5 (4,7)	7,5 (4,0)	4,2 (3,5)	7,3 (4,4)

* data de coleta mais próxima a consulta.

() desvio padrão

Foram atendidos 145 pacientes no IPEC, 109 no HUGG e 27 no CSEGSF. A idade média foi respectivamente, 42,2, 44,7, e 40,9 anos. O sexo masculino predominou nas duas instituições com maior número de atendimentos e mais de 90% do total de indivíduos adquiriu a infecção através do contágio sexual.

O CD4 médio dos pacientes foi 432,9 cel/mm³ no IPEC, 488,8 cel/mm³ no HUGG e 357,5 cel/mm³ no CSEGSF. O tempo médio de evolução da doença foi de 8,0 anos, 9,6 anos e 5,1 anos, respectivamente. A porcentagem de pacientes com diagnóstico da infecção pelo HIV há menos de um ano foi 16,0% no IPEC, 6,5% no HUGG e 23,0% no CSEGSF.

O tempo médio de uso da TARV foi de 7,5 anos para o IPEC e o HUGG e 4,2 anos para o CSEGSF.

Na avaliação do grau de imunossupressão dos pacientes nas instituições com maior número de atendimentos, 79,2% no IPEC e 83,8% no HUGG apresentavam CD4+ maior que 200,0 cel/mm³.

Por ordem de frequência, as manifestações cutâneas foram:

Quadro 3. Manifestações cutâneas mais frequentes nos ambulatórios de dermatologia.

Dermatoses	% Pacientes (n)	CD4+ médio (m)	TARV % (m)	Tempo médio de HIV- anos (m)	Tempo médio de TARV- anos (m)
Lipodistrofia	51,9 (146)	486,7 (138)	98,0 (279)	11,5 (137)	9,4 (134)
Dermatite Seborreica	22,4 (63)	403,4 (59)	77,8 (63)	7,5 (59)	6,2 (44)
Onicomiose	19,9 (56)	478,2 (51)	81,8 (55)	10,6 (51)	9,3 (42)
Infecção pelo HPV	18,5 (52)	400,5 (42)	86,7 (45)	9,5 (42)	8,8 (35)
Erupção pápulo- pruriginosa	17,8 (50)	294,2 (47)	76,0 (50)	5,8 (47)	5,3 (35)
Xerose cutânea	14,9 (42)	415,6 (40)	78,6 (42)	8,1 (39)	7,6 (28)
Candidíase	9,2 (26)	258,7 (22)	61,5 (26)	6,0 (22)	5,6 (13)
Farmacodermia	7,5 (21)	454,7 (18)	81,0 (21)	9,0 (19)	8,4 (16)
Infecção pelo Herpes vírus	7,1 (20)	373,1 (20)	80,0 (20)	9,8 (18)	9,1 (15)
Prurido	7,1 (20)	441,0 (20)	60,0 (20)	8,2 (20)	8,5 (10)
Piodermites	6,7 (19)	458,0 (17)	63,1 (19)	6,5 (17)	5,0 (11)
Dermatofitose	6,4 (18)	476,1 (17)	83,3 (18)	6,9 (17)	6,4 (14)
Líquen simples Crônico	5,3 (15)	425,0 (15)	73,3 (15)	10,1 (15)	8,6 (10)
Sarcoma de Kaposi	4,6 (13)	177,1 (10)	46,1 (13)	4,2 (11)	5,2 (4)

n- número de pacientes que apresentaram a dermatose, referente aos 281 atendimentos

m- número de pacientes com dados completos sobre a variável

4.1 LIPODISTROFIA

Do total de 281 pacientes, 146 indivíduos apresentavam alguma alteração de lipodistrofia em pelo menos uma região do corpo, representando uma frequência de 51,9%, configurando a manifestação cutânea mais prevalente nos ambulatorios onde a pesquisa foi realizada.

Devido a lipodistrofia ser uma manifestação decorrente do uso da HAART na quase totalidade dos casos (apenas três casos em pacientes sem uso de HAART no estudo), sua análise será realizada em relação aos pacientes em uso de terapia.

Desse modo, analisando apenas os pacientes em uso de TARV, 63,7% dos pacientes apresentavam lipodistrofia.

Quadro 4. Avaliação da lipodistrofia.

	Lipodistrofia	
	Sim % (n)	Não % (n)
TARV		
Sim	63,7 (142)	36,3 (81)
Não	5,3 (3)	94,7 (53)
Tempo HIV (anos)		
Até 2	1,5 (2)	42,0 (50)
2 a 5	3,6 (5)	21,0 (25)
5 a 10	30,7 (42)	20,2 (24)
Mais de 10	64,2 (88)	16,8 (20)
Tempo TARV (anos)		
Até 2	3,7 (5)	51,3 (38)
2 a 5	6,7 (9)	17,6 (13)
5 a 10	41,8 (56)	24,3 (18)
Mais de 10	47,8 (64)	6,8 (5)
Número drogas		
Até 4	11,6 (16)	77,9 (60)
5 a 8	52,9 (73)	20,8 (16)
Mais de 9	35,5 (49)	1,3 (1)
Estavudina		
Sim	76,6 (105)	14,3 (11)
Não	23,4 (32)	85,7 (66)
Inibidor de Protease		
Sim	80,3 (110)	33,8 (26)
Não	19,7 (27)	66,2 (51)

n- número de pacientes

As localizações mais frequentes da lipodistrofia foram facial e corporal em 74,0% dos pacientes, apenas facial em 18,5% e apenas corporal em 7,5 %. Dessa maneira, o acometimento da face esteve presente em 92,5% dos pacientes.

A ocorrência de giba esteve presente em 13 pacientes e de ginecomastia em quatro, representando, respectivamente, 8,4% e 2,7% dos indivíduos com lipodistrofia. Todos os pacientes com essas apresentações de redistribuição da gordura corporal faziam uso de TARV há mais de cinco anos.

O tempo médio de infecção pelo HIV nos pacientes com lipodistrofia foi de 11,4 anos e nos pacientes em que essa manifestação estava ausente foi 4,6 anos. O tempo médio de uso da TARV foi de 9,4 anos nos indivíduos com lipodistrofia e 3,6 anos nos que não apresentavam.

Do total de pacientes com lipodistrofia, 63,7% apresentavam CD4 maior que 350cel/mm³. A média foi 486,7 cel/mm³, com desvio padrão de 286,4.

De um total de 138 indivíduos com lipodistrofia e os dados completos sobre todas as medicações anti-retrovirais já utilizadas, 88,4% dos pacientes já fizeram uso de mais de 5 anti-retrovirais. A estavudina foi utilizada em algum momento do tratamento por 76,6% dos pacientes e alguma droga da classe dos IP por 80,3%.

Os pacientes que possuíam dados sobre tempo de uso de TARV foram 256. Na análise da ocorrência de lipodistrofia, observa-se que mais de 90,0% dos pacientes faziam uso da TARV há mais de cinco anos. Dentre os indivíduos em uso de TARV há menos de três anos apenas 2,9% apresentavam algum grau de lipodistrofia.

A análise do ILA foi realizada em 81 pacientes com lipodistrofia, sendo a média encontrada de 10,15 e desvio padrão de 4,37. O valor mínimo de 2,0 e máximo de 19,2. Aproximadamente 50% dos pacientes foram classificados como ILA grave ou muito grave, e essa gravidade foi proporcional ao tempo médio de infecção pelo HIV e tempo médio de TARV.

4.2 DERMATITE SEBORRÉICA

Esteve presente em 63 pacientes (22,4%) do estudo, configurando a segunda manifestação cutânea mais prevalente.

O valor médio da contagem de linfócitos T CD4+ nesses pacientes foi de 403,4 células, com desvio padrão de 243,4. Não houve diferença estatística entre os pacientes que

apresentavam CD4 maior ou menor que 350 células/mm³. Dentre os pacientes com dermatite seborréica, 77,8% utilizavam TARV.

A apresentação clínica predominante foi no couro cabeludo, seguido da face. A grande maioria dos casos eram formas leves da doença.

4.3 ONICOMICOSE

A terceira manifestação mais encontrada no estudo foi a onicomicose, estando presente em 56 pacientes (19,9%). O valor médio da contagem de linfócitos T CD4⁺ nesses pacientes foi de 478,2 células, com desvio padrão de 313,3, 58,8% apresentavam CD4 > 350 cél/mm³ e 81,8% utilizavam TARV. Entre os pacientes que estavam em uso da terapia, 90,5% utilizavam há mais de 5 anos.

Em oito pacientes, nos quais realizamos a cultura para fungos, o *Trichophyton rubrum* foi identificado como o agente causador da onicomicose. Os demais casos foram diagnosticados pelo exame micológico direto. O padrão de acometimento ungueal branco superficial foi identificado em 10 pacientes.

4.4 INFECÇÃO PELO HPV

A infecção pelo papiloma vírus foi encontrada em 52 pacientes (18,5%), constituindo a quarta manifestação cutânea mais prevalente no estudo. O valor médio da contagem de linfócitos T CD4⁺ nesses pacientes foi de 400,5 cel/mm³, com desvio padrão de 264,2. Não houve diferença estatística entre os pacientes que apresentavam CD4 maior ou menor que 350 células/mm³.

As apresentações clínicas por ordem de frequência foram verruga vulgar (48,0%), condiloma anogenital (34,6%), papulose bowenóide (9,6%), verruga plana (5,7%) e condiloma oral (2,0%).

Os cinco casos de papulose bowenóide foram confirmados pela realização de biópsia das lesões. Quatro indivíduos apresentavam mais de dez anos de evolução do HIV e um tinha diagnóstico há dois anos. Todos apresentavam CD4+ menor que 250,0 cel/mm³.

Dentre os pacientes com condiloma anogenital 56,2% possuíam CD4+ menor que 350 cel/mm³.

4.5 ERUPÇÕES PÁPULO-PRURIGINOSAS

Representaram a quinta dermatose mais freqüente, com ocorrência em 50 pacientes (17,8%). O CD4 médio desses indivíduos foi de 294,2 cel/mm³, com desvio padrão de 257,3. Apesar de 76,0% dos pacientes estar em uso de TARV, em 74,5% a contagem de linfócitos CD4+ foi inferior a 350 cel/mm³.

Dentre os nove pacientes em uso de TARV há mais de 10 anos, quatro apresentavam CD4+ menor que 200,0 cel/mm³.

4.6 XEROSE CUTÂNEA

Foi a sexta manifestação mais freqüente, estando presente em 42 pacientes (14,9%). Destes pacientes, 78,6% faziam uso de TARV. O CD4 médio era 415,6 cel/mm³ e o tempo médio de infecção pelo HIV 8,1 anos.

4.7 CANDIDÍASE

A infecção fúngica pela *Cândida sp.* foi a sétima manifestação cutânea mais freqüente, estando presente em 26 indivíduos (9,2%), dos quais 61,5% faziam uso de TARV. A infecção se instalou na cavidade oral em 38,5% dos pacientes, periungueal em 23,0% e acometendo a região anogenital e intertriginosa em 19,2% cada uma. O CD4 médio foi 258,7 cel/mm³ e o tempo médio do diagnóstico do HIV 6,0 anos.

4.8 FARMACODERMIA

A oitava manifestação mais encontrada foram as dermatoses secundárias à ingestão de fármacos, com ocorrência em 21 pacientes (7,5%). Em 54,5% desses pacientes ocorreram hiperpigmentações ungueais, em 27,2% erupção cutânea difusa, 9,0% apresentou hiperpigmentação da língua, dois casos com eritema pigmentar fixo e um caso de pigmentação amarelada das mucosas. Estavam utilizando TARV 80,9% dos pacientes, sendo em uso há mais de cinco anos 87,5%. Todos os pacientes com hiperpigmentação das unhas e da língua fizeram ou fizeram uso de zidovudina. Em dois pacientes com erupção cutânea difusa, a farmacodermia ocorreu após o uso de sulfametoxazol-trimetropim.

4.9 INFECÇÃO PELO VÍRUS HERPES SIMPLES

Com 20 pacientes acometidos, a infecção pelo vírus herpes simples foi a nona mais freqüente, estando presente em 7,12% dos pacientes. Dentre eles, 55,0% apresentaram a infecção na região anogenital, 30,0% na região labial e 15,0% no tronco. Faziam uso de TARV 80,0% dos pacientes e o tempo médio da infecção pelo HIV era de 9,8 anos. O CD4+ médio foi 373,1 cel/mm³. Apenas dois pacientes apresentavam a forma crônica verrucosa da doença, localizada na região anogenital.

4.9 PRURIDO

Também com 20 pacientes acometidos, o prurido esteve presente em 7,12% dos pacientes. Estavam em uso de TARV 60% dos pacientes com queixa de prurido. O CD4 médio era de 441,0 cel/mm³ e o tempo médio do diagnóstico do HIV era de 8,2 anos.

4.11 PIODERMITES

Estavam presentes em 19 pacientes (6,7%), sendo a décima primeira manifestação mais freqüente. Estavam utilizando TARV 63,1% dos pacientes. As formas de apresentação cutâneas encontradas foram foliculite, furúnculo, erisipela e celulite. O CD4 médio desses pacientes era 458,0 cel/mm³.

4.12 DERMATOFITOSE

A dermatofite cutânea ocorreu em 18 pacientes (6,4%), destes 83,3% estavam em uso de TARV. O CD4 médio dos pacientes era 476,1 cel/mm³ e o tempo médio de infecção 10,1 anos. Se levamos em consideração que as onicomicoses também foram causadas por fungos dermatófilos, a infecção por estes microorganismos estava presente em 26,3% dos indivíduos do estudo.

4.13 LÍQUEN SIMPLES CRÔNICO

Líquen simples crônico estava presente em 15 pacientes (5,3%), sendo que 73,3% estavam em uso de TARV. Destes em uso de terapia 81,8% a utilizavam a mais de 5 anos. A localização principal foi nos membros superiores e inferiores.

4.14 SARCOMA DE KAPOSÍ

Décima-quarta manifestação cutânea no estudo, sendo encontrado em 13 pacientes (4,6%). Desses 13 indivíduos, obtivemos a contagem das células CD4⁺ em onze casos, estando

em oito deles (72,7%) abaixo de 200 cél/mm³. O CD4⁺ médio foi de 177,1 cel/mm³ e o tempo médio de infecção pelo HIV de 4,2 anos.

Apenas seis pacientes estavam em uso de HAART, sendo quatro há menos de dois anos e dois indivíduos há mais de cinco anos, sendo que os dois apresentavam CD4⁺ de 340,0 cel/mm³ e 335,0 cel/mm³.

As manifestações cutâneas menos frequentes estão relatadas abaixo:

Manifestação dermatológica	Frequência (%) (nº pacientes)
Escabiose	4,3 (12)
Pitiríase Versicolor	4,3 (12)
Molusco Contagioso	3,9 (11)
Melasma	3,5 (10)
Psoríase	3,2 (9)
Eczema Desidrótico	3,2 (9)
Eczema de Contato	3,2 (9)
Alopecia	3,2 (9)
Cisto Epidérmico	2,8 (8)
Neoplasias malignas epidérmicas	2,1 (6)
Sífilis	2,1 (6)
Acne	2,1 (6)
Varicela Zoster	1,4 (4)
Hanseníase	1,4 (4)
Hiperkeratose Palmo-Plantar	1,4 (4)

As demais dermatoses encontradas foram: Ceratose Seborréica; Nevos; Vitiligo; Estomatite Aftosa; Pitiríase Alba; Esporotricose; Rosácea; Líquen Plano; Ceratose Pilar; Eczema Numular; Hirsutismo; Tuberculose; Lipoma; Dermatofibroma; Parapsoríase; Doença de Bowen; Ceratose Actínica; Pitiríase rósea.

Considerando algumas doenças como marcadoras da progressão para a imunodeficiência e outras relacionadas com a infecção pelo HIV, tanto pelo modo de contágio, por manifestações atípicas, valor histórico ou por alterações no tratamento ou evolução da enfermidade, faremos descrições de alguns grupos de doenças ou de alguma dermatose em particular.

Analisando por agrupamento de doenças infecciosas podemos observar que:

A) As doenças fúngicas foram as mais frequentes, com 16,0% do total de dermatoses encontradas. Destes pacientes, 60,5% apresentavam CD4 maior que 350cel/mm³. Por ordem de frequência as doenças mais encontradas foram onicomicose (19,9%), candidíase (9,2%), dermatofitose (6,4%), pitiríase versicolor (4,3%) e dois casos de esporotricose (0,7%).

B) As manifestações decorrentes da infecção por vírus representaram 12,7% do total de manifestações cutâneas, sendo que 55,5% possuíam CD4 menor que 350 cel/mm³. As doenças mais encontradas foram HPV (16,0%), HSV (7,1%), sarcoma de Kaposi (4,6%), molusco contagioso (3,9%) e varicela zoster (1,4%).

Quatro pacientes apresentaram varicela zoster durante a realização do estudo, sendo que três estavam utilizando TARV e possuíam CD4 acima de 200 cél/mm³ e o quarto, que não fazia uso de terapia, possuía CD4 de 429 cél/mm³. O tempo de evolução da infecção pelo HIV era de dois anos em três pacientes e seis anos no outro.

C) Dermatoses causadas por bactérias foram encontradas em 25 pacientes, representando 3,5% das dermatoses encontradas, sendo as piодermites responsáveis por 19 casos (6,7%) e a sífilis por seis (2,2%). A contagem de CD4 maior que 350cel/mm³ estava presente em 60,0% dos casos.

Foram encontrados seis casos de sífilis no estudo, sendo quatro casos com lesões cutâneas disseminadas, um destes apresentava concomitância do cancro com as lesões do secundarismo, um caso com lesão na mucosa oral e um paciente apresentando alopecia em clareira. Todos os pacientes apresentavam CD4+ maior que 350 cel/mm³.

D) Infecções cutâneas por micobactérias estavam presentes em cinco pacientes (1,8%), sendo um caso de tuberculose e quatro casos de hanseníase. O paciente com tuberculose apresentava a forma escrofuloderma localizada na região do pescoço e havia começado a TARV 30 dias antes da consulta. Dos pacientes com hanseníase, três apresentaram a forma tuberculóide e um a forma dimorfa-virchowiana da doença. Com exceção de um paciente com a forma tuberculóide, os demais apresentavam reação reversa. Os quatro pacientes com hanseníase haviam iniciado a TARV há menos de três anos e apenas um apresentava CD4 maior que 350 cél/mm³.

Considerando-se as neoplasias epiteliais malignas, encontramos no estudo seis pacientes com câncer de pele, sendo quatro casos de carcinomas basocelulares (CBC), um espinocelular (CEC) e um melanoma.

Dentre os pacientes com CBC, a idade média foi de 50 anos, todos faziam uso de TARV e apresentavam CD4 maior que 300 cél/mm³. Três possuíam tempo de evolução da infecção pelo HIV maior que cinco anos. A localização das lesões foi em dois casos na face e nos outros dois no tronco superior.

O CEC ocorreu em um paciente masculino de 68 anos de idade, com 14 anos de evolução da infecção pelo HIV, em uso de TARV há 11 anos e com contagem de linfócitos T CD4+ de 655 cél/mm³. A lesão localizava-se no tronco superior.

O diagnóstico do melanoma in situ foi realizado em um dos pacientes com CBC concomitante. Tratava-se de homem, 54 anos, com seis anos do diagnóstico de HIV, em uso de TARV há cinco anos e contagem de linfócitos T CD4+ era de 529 cél/mm³. A lesão estava localizada no dorso superior.

5. DISCUSSÃO

Desde o primeiro caso publicado, na década de 80, muitas modificações tem ocorrido no curso da infecção pelo HIV diretamente relacionadas com a melhora na qualidade de vida e aumento da sobrevida advindos de um melhor entendimento da doença e do uso da HAART.

A idealização deste estudo iniciou pela dificuldade de encontrar na literatura publicações com dados atuais sobre as manifestações cutâneas relacionadas à infecção pelo HIV após mais de dez anos da introdução da HAART no tratamento dos doentes e as conseqüências direta ou indiretamente relacionadas ao seu uso. Também, verificávamos que a lipodistrofia estava representando uma das principais queixas no ambulatório de dermatologia, indo de encontro as publicações que mostravam dados conflitantes ou que não refletiam nossa realidade sobre o tema.

A escolha dos locais para realização da pesquisa baseou-se inicialmente em dois centros de atendimento (IPEC/FIOCRUZ e HUGG/UNIRIO) que são referência no tratamento desses pacientes desde o início da epidemia, os quais possuem experiência no atendimento e grandes coortes em acompanhamento. Os dois locais funcionam como hospitais públicos, recebendo pacientes do Sistema Único de Saúde, sendo o HUGG um hospital escola da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro e o IPEC um centro de pesquisas clínicas em doenças infecciosas da Fundação Oswaldo Cruz. Nestes dois ambulatórios de dermatologia, desde 2007 são realizados tratamentos para correção da lipoatrofia facial através de preenchimentos cutâneos com poli-metil-metacrilato (PMMA), segundo as normas do Ministério da Saúde.

Na tentativa de aumentar a abrangência do estudo o CSEGSF/FIOCRUZ foi incluído entre os locais da pesquisa, por atender uma população regionalizada, inserida numa comunidade carente da periferia do Rio de Janeiro, cujo atendimento é realizado por clínicos com acompanhamento segundo normas do Ministério da Saúde. Neste local, os pacientes infectados pelo HIV com queixas dermatológicas foram direcionados para um ambulatório de dermatologia, já estruturado no local, onde realizamos a pesquisa.

Estimamos inicialmente realizar 300 atendimentos entre os três centros. Ao final do estudo, 291 pacientes foram atendidos, mas apenas 281 preencheram os critérios de inclusão. Esperávamos um maior número de atendimentos no CSEGSF, porém muitos pacientes faltaram às consultas nesta unidade. Além disso, como o HUGG possui um ambulatório geral de dermatologia, apesar de os pacientes infectados pelo HIV serem direcionados para as terças e

quintas feiras, provavelmente alguns foram atendidos nos dias em que os dados da pesquisa não estavam sendo coletados, o que pode ter ocasionado um menor número de pacientes dessa instituição.

Podemos observar pelo estudo que as características das coortes do IPEC e HUGG são muito semelhantes, tanto sócio-demograficamente, como pelos exames laboratoriais e dados da infecção. Não houve diferença estatística por sexo, categoria de exposição, idade média dos pacientes, contagem de células CD4+ e tempo médio de TARV. Apenas o tempo médio do diagnóstico foi um pouco maior no HUGG (9,6 versus 8,0 anos). Devido sua estrutura estar voltada para a pesquisa clínica, o IPEC vem recebendo muitos pacientes com diagnóstico recente da infecção pelo HIV, fato que pode ter contribuído para uma média mais baixa de tempo de infecção nessa instituição.

Como o CSEGSF atende uma população regionalizada, voltada para diversas comunidades da área, com menor nível sócio-econômico, é natural que existam diferenças em relação as outras unidades de atendimento, como um maior número de casos diagnosticados recentemente, uma menor aderência ao tratamento anti-retroviral com conseqüente menor média de linfócitos T CD4+ e uma predominância de mulheres infectadas. Isso reflete as mudanças no perfil epidemiológico da doença, resultando num aumento dos casos em mulheres, além da pauperização da epidemia. Como o IPEC e o HUGG possuem pacientes em acompanhamento desde o período inicial da epidemia, muitos indivíduos foram encaminhados a esses serviços de referencia por falha ou dificuldade terapêutica, era esperado um maior tempo de diagnóstico e tratamento, além de maior contágio da doença por homens que fazem sexo com outros homens.

Como o IPEC e o HUGG são centros de referência no Rio de Janeiro para a correção da lipoatrofia facial com PMMA, muitos pacientes procuraram espontaneamente ou foram encaminhados aos ambulatórios de dermatologia por esta razão. Em alguns casos a lipodistrofia foi a única manifestação cutânea encontrada. Isso provavelmente reflete a mudança ocorrida após a introdução da HAART em 1996, ocasionando uma redução significativa no número de doenças oportunistas e conseqüentemente, de doenças dermatológicas. Porém, a redistribuição da gordura corporal tornou-se uma realidade cada vez mais freqüente nesses pacientes e constitui hoje uma das queixas mais freqüentes dos pacientes em uso de HAART.

Foram diagnosticadas 714 dermatoses nos 281 pacientes incluídos no estudo. Mais de sessenta por cento dos indivíduos apresentavam até duas dermatoses, sendo a média de 2,5 por paciente. Isso difere em muito do que ocorria no início da infecção pelo HIV, quando o mesmo paciente apresentava numerosas dermatoses (37, 38). O uso da HAART, com conseqüente

restauração imunológica, é o principal fator implicado nessa diminuição da frequência das doenças oportunistas, e conseqüentemente das dermatoses, nos pacientes infectados pelo HIV, na medida que os torna menos suscetíveis aos agentes infecciosos.

A lipodistrofia foi a manifestação cutânea mais freqüente em nosso estudo, sendo encontrada em 51,9% dos pacientes. Estudos prévios (6, 76, 81, 100, 103) estimavam uma prevalência de 30 a 50% entre os indivíduos em uso de HAART, porém encontramos pelo menos alguma alteração cutânea de lipodistrofia em 63,7% dos pacientes em uso de HAART.

Como a avaliação da lipodistrofia apresenta componentes subjetivos e objetivos, levamos em consideração a avaliação médica e a opinião do paciente quando essa não estava entre as queixas iniciais. Só consideramos a presença dessa manifestação se o paciente estivesse de acordo que haviam ocorrido modificações significativas de acúmulo ou diminuição da gordura na face e/ou no corpo.

Assim como a HAART ocasiona uma redistribuição da gordura corporal, a infecção pelo HIV também promove alterações no metabolismo dos lipídeos, devendo essa ser a causa das alterações de lipodistrofia nos três pacientes que não faziam uso de terapia. Todos possuíam mais de 10 anos de evolução da infecção.

As localizações mais freqüentes da lipodistrofia foram facial e corporal em 74,0% dos pacientes, apenas facial em 18,5% e apenas corporal em 7,5%. Dessa maneira, o acometimento da face esteve presente em 92,5% dos pacientes. Esses resultados contrariam algumas publicações, que estimavam uma ocorrência de lipodistrofia da gordura na região abdominal em 30,0%, nos membros em 27,0% e na face em 18,0% dos pacientes (6, 76, 81, 91). Como a avaliação do contorno facial é subjetiva e o formato do rosto varia entre as raças, esses valores podem se modificar em diferentes populações.

A ocorrência de giba em 8,4% e de ginecomastia em 2,7% dos indivíduos com lipodistrofia, sendo que todos faziam uso de TARV há mais de cinco anos, demonstrou uma elevada taxa da primeira apresentação, o que pode ter ocorrido por estarmos realizando o estudo em uma população com muitos anos de infecção e uso de terapia. Isso deve alertar, pois como a expectativa de vida desses pacientes está aumentando, possivelmente um maior número de indivíduos poderá desenvolver essas apresentações da síndrome lipodistrófica.

Comparando-se o tempo médio de infecção e o tempo médio de TARV, podemos constatar que a ocorrência de lipodistrofia foi proporcional aos anos de evolução da doença e do tratamento. Provavelmente esse aumento relacionado com os anos da infecção se confunde com o tempo de uso da HAART, pois a maioria dos pacientes com diagnóstico há mais de cinco anos,

também faz uso da terapia. Na análise da ocorrência de lipodistrofia, observa-se que mais de 90,0% dos pacientes faziam uso da HAART há mais de cinco anos. Dentre os indivíduos em uso de HAART há menos de três anos apenas 2,9% apresentavam algum grau de lipodistrofia. Dentre os pacientes que faziam uso de HAART e não apresentavam essa manifestação apenas 6,8% a utilizavam há mais de 10 anos, mostrando que o tempo de tratamento é provavelmente um dos maiores fatores de risco para desenvolvimento da lipodistrofia.

O número de drogas utilizadas no tratamento também foi maior nos pacientes com lipodistrofia, sendo que 88,4% dos pacientes já fizeram uso de mais de cinco anti-retrovirais. Dentre os pacientes em uso de HAART sem lipodistrofia quase 77,9% já haviam utilizado até quatro drogas no tratamento.

A estavudina, um dos medicamentos mais relacionados com a síndrome lipodistrófica (103), está sendo menos utilizada no tratamento do HIV. O uso dessa droga é considerado um dos critérios de exclusão para a realização do preenchimento facial, devendo-se fazer a troca do esquema terapêutico antes da realização do procedimento. A estavudina foi utilizada em algum momento do tratamento por 76,6% dos pacientes com lipodistrofia e apenas 14,3% dos pacientes que não apresentavam essa alteração cutânea a utilizaram.

A introdução dos IP no tratamento do HIV promoveu uma expressiva melhora no controle da infecção, levando a um aumento marcante da expectativa de vida desses pacientes, assemelhando-se aos indivíduos sem a infecção. Apesar do grande avanço no tratamento anti-retroviral promovido por essa classe de medicamentos, muitas dessas drogas foram relacionadas com o desenvolvimento da síndrome lipodistrófica (81). Os IP foram utilizados por 80,2% dos pacientes com lipodistrofia incluídos no estudo. Dentre os pacientes sem essa alteração, 33,8% fizeram uso de pelo menos uma medicação dessa classe.

Dessa forma, um maior número de drogas utilizadas no tratamento e o uso de estavudina ou algum IP foram relacionados com uma maior chance de desenvolver lipodistrofia, o que está de acordo com o que está descrito na literatura.

O ILA constitui uma importante ferramenta para avaliar a magnitude da lipoatrofia facial, apesar de possuir uma conotação em parte subjetiva e avaliador dependente. A média de 10,1 dos 81 pacientes avaliados, demonstrou que a população estudada já apresenta um grau avançado de lipoatrofia facial. Aproximadamente cinquenta por cento dos pacientes foram classificados como ILA grave ou muito grave, e essa gravidade foi relacionada ao tempo médio de infecção pelo HIV e tempo médio de terapia. Esse valor elevado pode ser devido uma maior preocupação, por parte dos pacientes, com a estética facial, um aumento marcante da lipoatrofia facial com o

aumento da sobrevivência dos pacientes, além de um aumento da procura pelos centros de atendimento onde é realizada a correção dessa forma de lipoatrofia.

A dermatite seborréica foi a segunda manifestação cutânea mais freqüente, estando presente em 22,4% dos pacientes. Em comparação com a prevalência estimada dessa doença na população em geral (3 a 5%), observamos que a ocorrência nos pacientes HIV foi muito mais freqüente. Estudos prévios demonstraram que 15 a 60% dos indivíduos HIV são atingidos por esta patologia e sua presença ou gravidade estavam correlacionados com o estado imunitário (42, 47, 59, 93, 118). Nossos dados estão de acordo com a literatura, porém não observamos quadros clínicos exuberantes ou piora de doença pré-existente relacionados com o estado imunitário. A quase totalidade dos casos eram formas leves da doença. Mais da metade dos pacientes apresentavam CD4 maior que 350 células/mm³. Dentre os pacientes com dermatite seborréica, 77,8% estavam em uso de HAART. A apresentação clínica predominante foi no couro cabeludo, seguido da face, da mesma forma que na população em geral.

A terceira manifestação mais encontrada no estudo foi a onicomicose, estando presente em 19,9% dos pacientes. A maioria dos pacientes eram indivíduos com longa evolução da infecção pelo HIV, estando 81,8% em uso de HAART. O acometimento ungueal por dermatófitos é freqüente em nosso meio, principalmente, em indivíduos idosos, sendo uma das principais queixas nos ambulatórios gerais de dermatologia. Esse aumento na expectativa de vida dos pacientes com o uso da HAART pode ser o principal fator responsável por essa grande prevalência de onicomicose no estudo. O valor médio da contagem de linfócitos T CD4⁺ nesses pacientes foi de 478,2 células e não houve maior freqüência dessa dermatose nos pacientes com imunodepressão. A onicomicose branca superficial, considerada clássica dos indivíduos HIV e podendo ser um marcador de imunossupressão, foi encontrada em 17,8% desses pacientes, e nos oito casos em que realizamos a cultura para fungos, o *Trichophyton rubrum* foi identificado como o agente causador da doença, o que está de acordo com a literatura (4, 37, 38).

A infecção pelo papiloma vírus foi encontrada em 18,5% dos pacientes, constituindo a quarta manifestação cutânea mais prevalente no estudo. O HPV frequentemente causa lesões cutâneo-mucosas nos pacientes infectados pelo HIV, sendo em geral, suas apresentações clínicas semelhantes aos imunocompetentes. Porém, como a evolução para a aids, há uma tendência ao aumento do número e tamanho das lesões, além de maior dificuldade terapêutica (37, 38, 86). Apesar da introdução da HAART ocasionar uma diminuição na sua incidência, estudos não tem demonstrado uma redução drástica das lesões pelo HPV, como era esperado com a melhora do estado imunitário (52, 118). Assim, o presente estudo corrobora esses dados devido à alta

freqüência encontrada. As apresentações clínicas por ordem de freqüência foram verruga vulgar (48,0%), condiloma anogenital (34,6%), papulose bowenóide (9,6%), verruga plana (5,7%) e condiloma oral (2,0%), sendo a grande maioria das lesões de formas típicas. O valor médio da contagem de linfócitos T CD4+ nesses pacientes foi de 400,5 cel/mm³ e não houve diferença no número de pacientes com HPV que apresentavam CD4 maior ou menor que 350 células/mm³. Dentre os pacientes com condiloma anogenital 56,2% possuíam CD4+ menor que 350 cel/mm³, mostrando um discreto aumento dessa forma de apresentação entre os pacientes mais imunossuprimidos. Dentre os cinco casos de papulose bowenóide, quatro indivíduos apresentavam mais de dez anos de evolução do HIV e um tinha diagnóstico recente. Todos apresentavam CD4+ menor que 250,0 cel/mm³, demonstrando que essa forma de apresentação pode estar relacionada com a piora do estado imunológico.

As erupções pápulo-pruriginosas representaram a quinta dermatose mais freqüente, com ocorrência em 17,8% dos indivíduos. Constitui uma das manifestações cutâneas mais freqüente em alguns estudos de prevalência e seu surgimento ou exacerbação das lesões é relacionado com a evolução para a imunodepressão (31, 93, 118). No presente estudo, o CD4 médio dos pacientes foi de 294,2 cel/mm³, sendo em 74,5% inferior a 350 cel/mm³. Apesar de 76,0% dos pacientes estar em uso de HAART, os indivíduos que apresentavam essa manifestação, principalmente os casos mais exacerbados, possuíam CD4+ abaixo do 200,0 cel/mm³, conforme descrito em outras publicações. Isto pôde ser constatado pelos os nove pacientes em uso de terapia há mais de 10 anos, em que quatro apresentavam falha terapêutica.

A xerose cutânea, que é uma queixa freqüente em qualquer tipo de imunodeficiência, representou a sexta manifestação mais freqüente no estudo, com 42 pacientes acometidos (14,9%). Apesar de cerca de um terço dos pacientes HIV na era pré-HAART apresentarem xerose cutânea sua prevalência permanece alta. No estudo, 78,6% faziam uso de HAART, o CD4 médio foi 415,6 cel/mm³ e o tempo médio de infecção pelo HIV 8,1 anos. Apesar dessa ser um queixa comum na população em geral, observamos tratar-se de um problema ainda freqüente entre os pacientes HIV, podendo ser explicada pela xerodermia relacionada a infecção e pelo aumento da idade média dos pacientes com o uso da HAART, à medida que ocorre uma diminuição da barreira lipídica na pele.

A candidíase oral e a anogenital são comumente descritas como as doenças fúngicas mais freqüentes nos indivíduos HIV, sendo muitas vezes o primeiro sinal da infecção ou preditores da evolução para aids (42). A infecção fúngica pela *Cândida sp.* foi a sétima manifestação cutânea mais freqüente, estando presente em 9,2% dos pacientes incluídos no estudo. A infecção se

instalou na cavidade oral em 38,5% dos pacientes, periungueal em 23,0% e acometendo a região anogenital e intertriginosa em 19,2% cada uma. O CD4 médio foi 258,7 cel/mm³, 61,5% faziam uso de HAART e o tempo médio do diagnóstico do HIV 6,0 anos. Esses dados demonstram que a média do CD4 foi muito inferior, comparando com a casuística total e o tempo de evolução reflete um maior número de pacientes desenvolvendo essa dermatose nas fases iniciais da infecção. A apresentação na cavidade oral foi praticamente exclusiva dos pacientes sem uso do tratamento anti-retroviral, que estavam evoluindo para a imunossupressão. Assim, ainda que a candidíase seja menos comum devido à restauração imunológica decorrente da HAART, ela ainda é freqüente nos países onde o acesso a medicação é restrito e nos pacientes que não iniciaram a HAART ou que apresentaram falha terapêutica.

A oitava manifestação mais encontrada foram as dermatoses secundárias a ingestão de fármacos, com ocorrência em 7,5% dos pacientes. Em 54,5% desses pacientes as manifestações de farmacodermia foram ungueais, em 27,2% erupção cutânea difusa e em 9,0% ocorreram na língua, dois casos na forma de eritema pigmentar fixo e caso de pigmentação das mucosas. A zidovudina foi a primeira droga aprovada para o tratamento do HIV e, no decorrer de 20 anos, muitos de seus efeitos secundários são conhecidos, dentre eles a hiperpigmentação da língua e das unhas (115). Como quase todos os pacientes do estudo já fizeram uso dessa medicação e muitos a utilizam há mais de 10 anos, a ocorrência dessas manifestações já era esperada. Do total de pacientes com farmacodermia, 80,9% já estavam em uso da HAART, sendo em uso há mais de cinco anos 87,5% desses indivíduos. Devido a grande quantidade de medicações, tanto para o tratamento da infecção pelo HIV como para tratamento ou profilaxia de infecções oportunistas, a identificação de qual medicação está causando uma dermatose pode ser muito difícil. Conseguimos realizar a identificação em apenas dois pacientes com erupção cutânea difusa, onde o sulfametoxazol-trimetropim foi o agente desencadeante. Desde o início da epidemia do HIV o sulfametoxazol-trimetropim, utilizado no tratamento das manifestações decorrentes da imunossupressão, é uma das drogas mais associadas com o desenvolvimento de reações cutâneas (111).

Com 20 pacientes acometidos por cada enfermidade, a infecção pelo vírus herpes simples e o prurido estiveram presentes em 7,12% dos pacientes.

Dentre os pacientes com infecção pelo HSV, 55,0% apresentaram a infecção na região anogenital, 30,0% na região labial e 15,0% no tronco. Faziam uso de HAART 80,0% dos pacientes e o tempo médio da infecção pelo HIV era de 9,8 anos. A grande maioria das lesões foram lesões típicas, com vesículas e bolhas sobre base eritematosa. Publicações relatam que o

número de células CD4+ não interfere nas taxas de recorrência, não sendo a reconstituição da imunidade celular um fator protetor do aparecimento das lesões herpéticas (16, 61, 105). No estudo o CD4 médio foi 373,1 cel/mm³ e, assim como na literatura, o estado imunológico dos pacientes não alterou o número de recorrências. Porém, assim como na era pré-HAART, os poucos pacientes que apresentaram úlceras de grandes dimensões e difícil cicatrização e um com lesões herpéticas verrucosas na região anogenital foram os doentes com imunossupressão avançada.

O prurido é um dos sintomas cutâneos mais frequentes na infecção por HIV, podendo ser decorrente de inúmeros fatores (119). No estudo, o CD4 médio dos 20 pacientes que apresentaram esta queixa era de 441,0 cel/mm³, e o tempo médio do diagnóstico do HIV de 8,2 anos. Muitos dos pacientes com essa queixa, também apresentavam xerose cutânea ou erupção pápulo-pruriginosa, os quais podem estar relacionados com esse sintoma. O uso de medicações e as modificações na pele decorrentes do envelhecimento também podem ser responsáveis pelo desenvolvimento do prurido. O grau de imunossupressão não foi determinante no agravamento ou desenvolvimento desse sintoma.

As piодermites cutâneas estiveram presentes em 19 pacientes (6,7%), sendo a décima primeira manifestação mais frequente. Ainda que as infecções bacterianas da pele geralmente se apresentem como nos pacientes imunocompetentes, como impetigo, celulite, ectima, abscessos e foliculites, são descritos quadros de foliculites atípicas, piомiosite e botriomicoses nos pacientes imunossuprimidos. As manifestações cutâneas encontradas no estudo foram foliculite, furúnculo, erisipela e celulite, não sendo encontradas apresentações atípicas ou exuberantes causadas por esses microorganismos. Estavam utilizando HAART 63,1% dos pacientes e o CD4+ médio foi 458,0 cel/mm³, indicando haver pouca relação entre o grau de imunidade celular e o desenvolvimento de infecções bacterianas na pele. Os diagnósticos das infecções foram todos clínicos pois não é rotina dos serviços de dermatologia o isolamento do agente quando as lesões se apresentam de maneira típica.

A dermatofitose cutânea ocorreu em 18 pacientes (6,4%), destes 83,3% estavam em uso de HAART. Publicações referem que as manifestações clínicas das dermatofitoses não apresentam diferenças significativas entre a população infectada pelo HIV e os não infectados, estando sua prevalência mais relacionada com o clima, profissão, vestuário e hábitos (4). Se levarmos em consideração que as onicomicoses também foram causadas por fungos dermatófilos, a infecção por estes microorganismos estava presente em 26,3% dos indivíduos do estudo, o que representa uma frequência extremamente alta. Todas as lesões cutâneas causadas

por estes agentes se apresentaram de forma típica, o que pode refletir o estado imune dos pacientes, que apresentavam CD4+ médio de 476,1 cel/mm³ e um tempo médio de infecção 10,1 anos.

Líquen simples crônico esteve presente em 15 pacientes do estudo, sendo que 73,3% estavam em uso de HAART. A localização principal foi nos membros superiores e inferiores, o que está de acordo com a literatura, por se tratarem áreas mais expostas a alérgenos.

O Sarcoma de Kaposi foi uma das primeiras doenças descritas no curso da infecção pelo HIV, sendo a forma epidêmica, característica desses pacientes e definidora de condição oportunística. Nos estudos sobre a frequência das manifestações cutâneas antes da disponibilização da HAART, o SK era uma das dermatoses mais frequentes e sua ocorrência estava relacionada a uma sobrevida menor que um ano (42). No estudo, o SK foi a décima-quarta manifestação cutânea, sendo encontrado em 13 pacientes (4,6%). Desses 13 indivíduos, obtivemos a contagem das células CD4+ em onze casos, estando em oito deles (72,7%) abaixo de 200 cél/mm³. O CD4+ médio foi de 177,1 cel/mm³ e o tempo médio de infecção pelo HIV de 4,2 anos. Esses dados corroboram o que está descrito, estando a ocorrência do SK relacionada com estados de imunossupressão avançados, principalmente em pacientes que não iniciaram ou que estão fazendo uso da terapia há pouco tempo. Apenas seis pacientes estavam em uso de HAART, sendo quatro há menos de dois anos e dois indivíduos há mais de cinco anos, os quais apresentavam CD4+ de 340,0 cel/mm³ e 335,0 cel/mm³. Esses pacientes com CD4+ mais elevado, haviam realizado a troca da medicação há pouco tempo devido falha terapêutica, o que deve ter sido o motivo pelo qual o SK se manifestou.

A escabiose, doença comum nos ambulatórios gerais de dermatologia, esteve presente em doze indivíduos no estudo. Todos apresentaram a forma clássica da doença, demonstrando que sua incidência e apresentação provavelmente são similares as manifestadas pelos indivíduos sem a infecção pelo HIV.

A pitiríase versicolor também acometeu doze pacientes, e não foram evidenciadas formas extensas ou de difícil tratamento, refletindo o que ocorre na população em geral.

O surgimento de molusco contagioso nos pacientes HIV positivo está relacionado com uma baixa contagem de células CD4+ (104). Onze pacientes apresentaram molusco contagioso no estudo, sendo todos com lesões típicas e de pequenas dimensões. A maioria dos pacientes nunca havia utilizado HAART e nove destes pacientes apresentavam CD4+ menor que 350 cel/mm³ (dados não demonstrados), o que está de acordo com o esperado.

Dentre as demais dermatoses com frequências menores que 3,5%, vale destacar algumas doenças por serem marcadoras da progressão para a imunodeficiência e outras por estarem relacionadas com a infecção pelo HIV, tanto pelo modo de contágio, por manifestações atípicas, valor histórico ou por alterações no tratamento ou evolução da enfermidade.

De um modo geral, a sífilis nos pacientes HIV apresenta comportamento clínico semelhante ao hospedeiro imunocompetente. Foram encontrados seis casos de sífilis no estudo, sendo quatro casos com lesões cutâneas disseminadas, um destes apresentava concomitância do cancro com as lesões do secundarismo, um caso com lesão na mucosa oral e um paciente apresentando alopecia em clareira. A concomitância do cancro com as lesões da sífilis secundária, como apresentado pelo paciente, apesar de também ocorrer nos pacientes imunocompetentes, é mais freqüente nos pacientes com HIV (45). A ocorrência da alopecia em clareira como sintoma inicial da lues, pode ter representado uma forma de evolução mais rápida da doença devido a co-infecção com o HIV. A sífilis maligna, descrita no curso da infecção pelo HIV, não foi encontrada no estudo.

Infecções cutâneas por micobactérias estiveram presentes em cinco pacientes, sendo um caso de tuberculose e quatro casos de hanseníase. A tuberculose já era associada à infecção pelo HIV desde o início da epidemia, sendo uma das principais causas de óbitos nesses pacientes na era pré-HAART. A hanseníase não possui sua incidência aumentada nos pacientes infectados pelo HIV, havendo provavelmente sobreposição epidemiológica das duas doenças.

O paciente com aids e tuberculose apresentava a forma escrofuloderma localizada na região cervical e havia começado a HAART 30 dias antes da consulta. Essa é uma forma de apresentação comum nos pacientes imunossuprimidos e, pela maneira e tempo em que se manifestou, pode estar relacionada com a restauração imunológica promovida pela HAART nesse paciente.

Dos pacientes com hanseníase, três apresentaram a forma tuberculóide e um a forma dimorfa-virchowiana da doença. Com exceção de um paciente com a forma tuberculóide, os demais apresentavam reação reversa. Os quatro pacientes com hanseníase haviam iniciado a HAART há menos de três anos e apenas um apresentava CD4 maior que 350 cél/mm³. Apesar da incidência de hanseníase não estar aumentada nos pacientes HIV, observam-se um maior número de reações reversas nesses indivíduos, principalmente como manifestação da SIRS em pacientes com a forma tuberculóide da doença (84, 90). É difícil definir se esses pacientes apresentaram SIRS ou não, pela ausência de critérios definidores da síndrome e por serem vistos apenas em um atendimento, porém, pode-se afirmar que a restauração imunológica promovida

pela HAART provavelmente está relacionada com a ocorrência de reação reversa nos três pacientes com a forma tuberculóide da doença. Como as reações reversas possuem bom prognóstico quando relacionadas a SIRS, possivelmente esses pacientes deverão controlar a reação assim atingirem sua restauração imune (28).

A manifestação da varicela zoster em algum momento no curso da infecção pelo HIV é freqüente. Pode ocorrer com qualquer contagem de células CD4+, porém pode ser um indício de progressão para AIDS (37, 38). No estudo, apenas quatro pacientes apresentaram varicela zoster, sendo que três estavam utilizando HAART e possuíam CD4+ acima de 200 cél/mm³ e o quarto, que não fazia uso de terapia, possuía CD4+ de 429 cél/mm³. Assim, nenhum dos casos foi relacionado com evolução para imunossupressão, devendo apenas ter ocorrido concomitantemente com o HIV.

Apesar da infecção pelo HIV não aumentar a incidência de esporotricose, devido a sobreposição epidemiológica no Rio de Janeiro, cada vez mais casos da co-infecção são descritos, podendo inclusive como manifestação da SIRS (49). Um dos paciente do estudo com aids e esporotricose apresentava uma forma atípica da doença localizada nas orelhas, com destruição da cartilagem nas bordas. As lesões simulavam uma infecção por *Pseudomonas*, devido caráter purulento de aspecto esverdeado e por serem extremamente dolorosas. Provavelmente a imunossupressão deve estar relacionada com essa apresentação atípica da doença. O outro paciente apresentava uma forma cutânea fixa da doença.

O aumento no risco de desenvolver neoplasias cutâneas primárias, como o carcinoma basocelular, o carcinoma espinocelular e o melanoma, ainda não foi comprovado nos pacientes HIV (54, 57). Foram encontrados no estudo seis pacientes com câncer de pele, sendo quatro casos de CBC, um CEC e um melanoma.

Dentre os pacientes com CBC, que é a neoplasia maligna mais freqüente na população brasileira, a idade média foi de 50 anos, todos faziam uso de HAART e apresentavam CD4 maior que 300 cél/mm³. Três possuíam tempo de evolução da infecção pelo HIV maior que cinco anos. Esses dados demonstram que a neoplasia ocorreu na mesma faixa de idade que ocorre na população em geral, em pacientes sem imunossupressão avançada, sendo provavelmente decorrente do aumento da expectativa de vida desses pacientes. Como hoje, os indivíduos infectados sobrevivem mais que na era pré-HAART, esses pacientes precisam de ser monitorados em relação ao desenvolvimento dessas neoplasias. A localização das lesões foi em dois casos na face e nos outros dois no tronco superior, todos locais habituais de desenvolvimento do CBC.

O CEC ocorreu em um paciente masculino de 68 anos de idade, com 14 anos de evolução da infecção pelo HIV, em uso de terapia há 11 anos e com contagem de linfócitos T CD4+ de 655 cél/mm³. Provavelmente trata-se de associação fortuita, em um paciente idoso, não imunossuprimido, devido aumento da expectativa de vida pelo uso da HAART. A lesão localizou-se no tronco superior, o que pode ocorrer em qualquer paciente com CEC, apesar da face ser mais acometida.

O diagnóstico do melanoma in situ foi realizado em um dos pacientes com CBC concomitante. Tratava-se de homem, 54 anos, com seis anos do diagnóstico de HIV, em uso de HAART há 5 anos e contagem de linfócitos T CD4+ era de 529 cél/mm³. A lesão de melanoma estava em estágio inicial e o paciente não a havia notado. Ele queixava apenas o CBC no ombro, mas durante o exame físico de toda a pele observamos a lesão e realizamos a exérese no mesmo momento. A lesão estava localizada no dorso superior. Por se tratar de uma lesão típica, em paciente com CD4+ maior de 500 cel/mm³, e nesta localização, em nada diferiu dos melanomas que encontramos na população em geral. Porém, é evidente que o sistema imunitário celular deva exercer um papel importante na protecção contra o desenvolvimento de tumores, de modo que o desenvolvimento dessas neoplasias pode estar relacionado com o tempo de sobrevivência das pessoas imunossuprimidas pelo HIV, sendo mais frequentes a medida que essa população envelheça.

Por fim, vale ressaltar dois grupamentos de doenças que tiveram freqüências extremamente altas no estudo, que foram as infecções fúngicas e as virais.

As doenças fúngicas foram as mais freqüentes, com 16,0% do total de dermatoses encontradas. Destes pacientes, 60,5% apresentavam CD4 maior que 350cel/mm³. Por ordem de freqüência as doenças mais encontradas foram onicomicose (19,9%), candidíase (9,2%), dermatofitose (6,4%), pitiríase versicolor (4,3%) e dois casos de esporotricose (0,7%). O valor encontrado foi extremamente alto, apesar de a maioria dos pacientes não apresentar imunossupressão avançada. Possivelmente o clima tropical, a não preocupação com o tratamento das onicomicoses e o aumento de sobrevida tenham contribuído para essa freqüência elevada.

Do total de 714 dermatoses encontradas, as manifestações decorrentes ou associadas à infecção por vírus representaram 12,7%, sendo que 55,5% possuíam CD4 menor que 350 cel/mm³. As doenças mais encontradas foram HPV (16,0%), HSV (7,1%), sarcoma de Kaposi (4,6%), molusco contagioso (3,9%) e varicela zoster (1,4%). O valor do CD4+ médio desses pacientes possivelmente foi mais baixo em decorrência dos pacientes com SK, papulose Bowenóide e molusco contagioso. Com a introdução da HAART houve um entusiasmo inicial,

onde acreditava-se que o restabelecimento da imunidade celular, poderia controlar as manifestações das doenças virais. Apesar de diminuir drasticamente a incidência de algumas doenças, como o SK e a leucoplasia oral pilosa, o mesmo não foi demonstrado para as infecções pelo HSV e o HPV, havendo estudos que demonstram inclusive aumento, em algumas regiões dos EUA, de papilomas orais relacionados ao HPV em pacientes HIV em uso da HAART (52, 86). Os resultados desse estudo confirmam esses dados, mostrando que a ocorrência de dermatoses decorrentes da infecção pelos HPV e HSV permanecem altas e representam queixas comuns nos ambulatórios de dermatologia que fazem acompanhamento e tratamento dos pacientes infectados pelo HIV.

Como a infecção pelo HIV é crônica e controlada pela HAART, observamos que existem modificações nos padrões das doenças dermatológicas com o passar dos anos, havendo diminuição das doenças oportunistas e um número crescente de pacientes com lipodistrofia.

O monitoramento das dermatoses nesses pacientes é muito importante, pois antigamente a pele era, através de suas manifestações cutâneas, apenas um marcador do grau de imunodepressão. Hoje, o padrão de dermatoses tem se aproximado dos ambulatórios gerais de dermatologia, sendo a manifestação na pele marcadora de infecção crônica associada ao uso dos anti-retrovirais.

Assim, a realização freqüente de estudos é fundamental para avaliar a evolução das manifestações cutâneas nos pacientes infectados pelo HIV.

6. CONCLUSÃO

1 - Nesse estudo observamos mudanças nas frequências das dermatoses nos pacientes infectados pelo HIV, diminuição da quantidade de doenças por pacientes, das IO e neoplasias cutâneas, além de apresentações pouco exuberantes das dermatoses encontradas, demonstrado assim, a grande mudança ocorrida no padrão do acometimento cutâneo com o uso contínuo e prolongado da HAART.

Por ordem de frequência as dez manifestações mais frequentes foram: lipodistrofia, dermatite seborréica, onicomicose, infecção pelo HPV, erupção pápulo-pruriginosa, xerose cutânea, candidíase, farmacodermia, infecção pelo HSV e prurido.

2- As manifestações que estiveram associadas à imunodeficiência foram erupções pápulo-pruriginosas, candidíase, molusco contagioso e sarcoma de kaposi. Estas, apresentaram CD4+ médio mais baixo que as demais (<350 cel/mm³).

3- O sarcoma de kaposi, as erupções pápulo-pruriginosas e a candidíase ocorreram no pacientes com menor tempo médio de evolução da doença. Por outro lado, a lipodistrofia foi maior quanto maior foi o tempo de uso de terapia e conseqüentemente de infecção pelo HIV.

4- A lipodistrofia, normalmente excluída dos trabalhos de prevalência, mostrou-se uma das principais queixas e a dermatose mais freqüente (51,9%). O acometimento facial foi superior ao corporal e sua gravidade esteve relacionada com o tempo de tratamento, número de drogas utilizadas, uso de estavudina e de inibidores de protease.

Assim, esse estudo demonstra que os pacientes infectados pelo HIV estão apresentando comportamento clínico cada vez mais semelhante aos indivíduos sem a infecção, com o desenvolvimento de dermatoses comuns aos ambulatórios gerais de dermatologia, decorrente da restauração imunológica promovida pela HAART. Porém, apesar dessa mudança da frequência das doenças apresentar um aspecto favorável, novas entidades clínicas estão se tornando queixas frequentes desses pacientes, principalmente relacionadas com os efeitos secundários ao tratamento, como a lipodistrofia.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aftergut K, Cockerell CJ. Update on the cutaneous manifestations of HIV infection. Clinical and pathologic features. *Dermatol Clin*. 1999 Jul;17(3):445-71, vii. Review.
2. Altfeld M, Allen TM, Yu XG, et al. HIV-1 superinfection despite broad CD8+ T-cell responses containing replication of the primary virus. *Nature*. 2002; 420: 434-9.
3. Alkhatib G, Combadiere C, Broder CC, Feng Y, Kennedy PE, Murphy PM, Berger EA. CC CKR5: a RANTES, MIP-1alpha, MIP-1beta receptor as a fusion cofactor for macrophage-tropic HIV-1. *Science*. 1996 Jun 28;272(5270):1955-8.
4. Aly R, Berger T. Common superficial fungal infections in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1996; Suppl 2: S128-32
5. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for AIDS. *Science* 1983, 220: 868-71.
6. Behrens GM, Stoll M, Schmidt RE. Lipodystrophy syndrome in HIV infection: what is it, what causes it and how can it be managed? *Drug Saf* 2000; 23:57-76.
7. Berger TG, Greene I. Bacterial, viral, fungal, and parasitic infections in HIV disease and AIDS. *Dermatol Clin*. 1991 Jul;9(3):465-92. Review.
8. Bigby M. Rates of cutaneous reactions to drugs. *Arch Dermatol* 2001; 137:765-70.
9. Bour S, Geleziunas R, Wainberg MA. The HIV type 1 (HIV-1) CD4 receptor and its central role in promotion of HIV-1 infection. *Microbiol Rev* 1995, 59: 63-93.
10. Boyd M, Reiss P. The long-term consequences of antiretroviral therapy: a review. *J HIV Ther*. 2006 Jun;11(2):26-35. Review.
11. Broder S, Gallo RC. A pathogenic retrovirus (HTLV-III) linked to AIDS. *N Engl J Med* 1984, 311:1292-7.

12. Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S, et al. Randomised placebo-controlled trial of zidovudine in advanced HIV-1 disease. *Lancet* 1998, 351:543-9.
13. Castilho EA, Chequer P. A epidemia da aids no Brasil. *In: A epidemia da aids no Brasil: situação e tendências*. Coordenação Nacional de DST e Aids, Brasília, Ministério da Saúde, p.9-12, 1997.
14. Castilho EA, Chequer P, Szwarcwald CL. A aids no Brasil. *In: Rouquayrol E, Almeida N (eds) Epidemiologia & Saúde*. Editora Médica e Científica, Rio de Janeiro, p.271-284, 1999.
15. Cattelan AM, Bauer U, Trevenzoli M, Sasset L, Campostrini S, Facchin C, Pagiario E, Gerzeli S, Cadrobbi P, Chiarelli A. Use of polylactic acid implants to correct facial lipoatrophy in human immunodeficiency virus 1-positive individuals receiving combination antiretroviral therapy. *Arch Dermatol*. 2006 Mar;142(3):329-34.
16. Celum CL. The interaction between herpes simplex virus and human immunodeficiency virus. *Herpes* 2004; Suppl 1:36A-45A
17. Centers for Disease Control (1981b). Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men--New York City and California. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1981, 30: 305-8.
18. Centers for Disease Control (1981c). Follow-up on Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1981, 30: 409-10.
19. Centers for Disease Control (1982b). epidemiologic notes and reports update on kaposi's sarcoma and opportunistic infections in previously healthy persons -- United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1982, 31: 294.
20. Centers for Disease Control (1982c). A Cluster of Kaposi's Sarcoma and Pneumocystis carinii Pneumonia among Homosexual Male Residents of Los Angeles and range Counties, California. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1982, 31: 305.

21. Centers for Disease Control (1982e). Epidemiologic Notes and Reports Pneumocystis carinii Pneumonia among Persons with Hemophilia A. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1982, 31: 365.
22. Centers for Disease Control (1982f). Update on Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) among Patients with Hemophilia A. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1982, 31: 644.
23. Centers for Disease Control (1982g). Epidemiologic Notes and Reports Possible Transfusion- Associated Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) – California. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1982, 31, 652.
24. Centers for Disease Control (1982h). Unexplained Immunodeficiency and Opportunistic Infections in Infants -- New York, New Jersey, California. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1982, 31: 665.
25. Centers for Disease Control (1982i). Epidemiologic Notes and Reports Immunodeficiency among Female Sexual Partners of Males with Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) -- New York. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1982, 31, 697.
26. Centers for Disease Control (1982j). Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) in Prison Inmates -- New York, New Jersey. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1982, 31: 700.
27. Centers for Disease Control (1983). Current Trends Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) Update. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1983, 33: 309-11.
28. Cherry-Peppers G, Daniels CO, Meeks V et al. Oral manifestations in the era of HAART. J Natl Med Assoc 2003; 95(2 Suppl 2):21S-32S.
29. Chun TW, Carruth L, Finzi D, et al. Quantification of latent tissue reservoirs and total body viral load in HIV-1 infection. Nature 1997, 387:183-8.
30. Coordenação Nacional de DST e Aids. Boletim Epidemiológico. Ministério da Saúde, Brasil, XIII, 2000.
31. Costner M, Cockerell CJ. The changing spectrum of the cutaneous manifestations of HIV disease. Arch Dermatol. 1998 Oct;134(10):1290-2.

32. Daar ES, Moudgil T, Meyer RD, Ho DD. Transient high levels of viremia in patients with primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med.* 1991 Apr 4;324(14):961-4.
33. Dalgleish AG, Beverley PC, Clapham PR, et al. The CD4 (T4) antigen is an essential component of the receptor for the AIDS retrovirus. *Nature* 1984, 312: 763-7.
34. del Giudice P, Durant J, Counillon E, Mondain V, Bernard E, Roger PM, Dellamonica P. Mycobacterial cutaneous manifestations: a new sign of immune restoration syndrome in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Dermatol.* 1999 Sep;135(9):1129-30.
35. Deng HK, Unutmaz D, Kewalramani VN, Littman DR. Expression cloning of new receptors used by simian and human immunodeficiency viruses. *Nature* 1997, 388: 296-300.
- 36 82. Douek DC, Brenchley JM, Betts MR et al. HIV preferentially infects HIV-specific CD4 T cells. *Nature* 2002; 417: 95-98
37. Dover JS, Johnson RA. Cutaneous manifestations of human immunodeficiency virus infection. Part I. *Arch Dermatol.* 1991 Sep;127(9):1383-91. Review.
38. Dover JS, Johnson RA. Cutaneous manifestations of human immunodeficiency virus infection. Part II. *Arch Dermatol.* 1991 Oct;127(10):1549-58. Review.
39. Embretson J, Zupancic M, Ribas JL, et al. Massive covert infection of helper T lymphocytes and macrophages by HIV during the incubation period of AIDS. *Nature* 1993, 362: 359-62.
40. Fearfield LA, Rowe A, Francis N, Bunker CB, Staughton RC. Itchy folliculitis and HIV infection: clinicopathological and immunological features, pathogenesis and treatment. *Br J Dermatol* 1999; 141:3-11.
41. Flexner C. HIV-protease inhibitors. *N Engl J Med.* 1998 Apr 30;338(18):1281-92. Review.
42. Fisher BK, Warner LC. Cutaneous manifestations of the acquired immunodeficiency syndrome. Update 1987. *Int J Dermatol.* 1987 Dec;26(10):615-30. Review.

43. Fonseca MG, Bastos FI, Derrico M, Andrade CLT, Travassos C, Szwarcwald CL. AIDS e grau de escolaridade no Brasil: evolução temporal de 1986 a 1996. *Cadernos de Saúde Pública* 16: 77-87, 2000.
44. Friedman-Kien AE. Disseminated Kaposi's sarcoma syndrome in young homosexual men. *J Am Acad Dermatol*. 1981 Oct;5(4):468-71.
45. Funnyc AS, Akhtar AJ. Syphilis and HIV co-infection. *J Natl Med Assoc* 2003; 95:363-82.
46. Gallo RC, Salahuddin SZ, Popovic M, et al. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. *Science* 1984, 224: 500-3.
47. Garman ME, Tyring SK. The cutaneous manifestations of HIV infection. *Dermatol Clin*. 2002 Apr;20(2):193-208. Review.
48. Greene J. Study: quality process aids integration. *Mod Healthc*. 1991 Oct 28;21(43):8.
49. Gutierrez-Galhardo MC, do Valle AC, Fraga BL, Schubach AO, de Siqueira Hoagland BR, Monteiro PC, de Lima Barros MB. Disseminated sporotrichosis as a manifestation of immune reconstitution inflammatory syndrome. *Mycoses*. 2008 Nov 12.
50. Haseltine WA, Wong-Staal F. The molecular biology of the AIDS virus. *Sci Am*. 1988 Oct;259(4):52-62. Review.
51. High WA, Evans CC, Hoang MP. Cutaneous miliary tuberculosis in two patients with HIV infection. *J Am Acad Dermatol*. 2004 May;50(5 Suppl):S110-3. Review.
52. Hogan MT. Cutaneous Infections Associated with HIV/AIDS. *Dermatol Clin*. 2006 Oct;24(4):473-95.
53. Hogervorst E, Jurriaans S, de Wolf F, et al. Predictors for non-and slow progression in HIV type 1 infection: low viral RNA copy numbers in serum and maintenance of high HIV-1 p24-specific but not V3-specific antibody levels. *J Infect Dis* 1995, 171: 811-21.

54. Honda KS. HIV and skin cancer. *Dermatol Clin*. 2006 Oct;24(4):521-30, vii. Review.
55. Hulsebosch HJ, Claessen FA, van Ginkel CJ, Kuiters GR, Goudsmit J, Lange JM. Human immunodeficiency virus exanthem. *J Am Acad Dermatol*. 1990 Sep;23(3 Pt 1):483-6.
56. Immune reconstitution inflammatory syndrome. Surjushe AU, Jindal SR, Kamath RR, Saple DG. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2006 Nov-Dec;72(6):410-4. Review.
57. International Collaboration on HIV and Cancer. Highly active antiretroviral therapy and incidence of cancer in human immunodeficiency virus-infected adults. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1823–1830.
58. Inwald D, Nelson M, Cramp M, Francis N, Gazzard B. Cutaneous manifestations of mycobacterial infection in patients with AIDS. *Br J Dermatol*. 1994 Jan;130(1):111-4.
59. Ippolito F, Passi S, Di Carlo A. Is seborrhoeic dermatitis a clinical marker of HIV-disease? *Minerva Ginecol* 2000; 52:54-8
60. Jensen BL, Weismann K, Sindrup JH, Sondergaard J, Schmidt K. Incidence and prognostic significance of skin disease in patients with HIV/AIDS: a 5-year observational study. *Acta Derm Venereol*. 2000 Mar-Apr;80(2):140-3.
61. Jonsson MK, Wahren B. Sexually transmitted herpes simplex viruses. *Scand J Infect Dis* 2004; 36:93-101
62. Kerob D, Bouaziz JD, Sarfati C, Pavie J, Vignon-Pennamen MD, Menotti J, Hamane S, Pralong F, Buffet P, Morel P, Lebbe C. First case of cutaneous reconstitution inflammatory syndrome associated with HIV infection and leishmaniasis. *Clin Infect Dis*. 2006 Sep 1;43(5):664-6.
63. Klatzmann D, Champagne E, Chamaret S, et al. T-lymphocyte T4 molecule behaves as the receptor for human retrovirus LAV. *Nature* 1984, 312: 767-8.
64. Kong HH, Myers SA. Cutaneous effects of highly active antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *Dermatol Ther*. 2005 Jan-Feb;18(1):58-66.

65. Lawn SD, Wilkinson RJ. Immune reconstitution disease associated with parasitic infections following antiretroviral treatment. *Parasite Immunol.* 2006 Nov;28(11):625-33.
66. Ledergerber B, Egger M, Erard V, Weber R, Hirschel B, Furrer H, Battegay M, Vernazza P, Bernasconi E, Opravil M, Kaufmann D, Sudre P, Francioli P, Telenti A. AIDS-related opportunistic illnesses occurring after initiation of potent antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study. *JAMA.* 1999 Dec 15;282(23):2220-6.
67. Lehloenya R, Meintjes G. Dermatologic manifestations of the immune reconstitution inflammatory syndrome. *Dermatol Clin.* 2006 Oct;24(4):549-70, vii. Review.
68. Lemp GF, Payne SF, Rutherford GW, Hessel NA, Winkelstein W Jr, Wiley JA, Moss AR, Chaisson RE, Chen RT, Feigal DW Jr, et al. Projections of AIDS morbidity and mortality in San Francisco. *JAMA.* 1990 Mar 16;263(11):1497-501.
69. Liao F, Alkhatib G, Peden KWC, Sharma G, Berger EA, Farber JM. STRL-33, a novel chemokine receptor-like protein, functions as a fusion cofactor for both macrophage-tropic and T cell line-tropic HIV-1. *J Exp Med* 1997, 185: 2015-23.
70. Lu W, Arraes LC, Ferreira WT, Andrieu JM. Therapeutic dendritic-cell vaccine for chronic HIV-1 infection. *Nat Med* 2004; 10: 1359-65. Epub 2004 Nov 28.
71. Manabe YC, Campbell JD, Sydnor E, Moore RD. Immune reconstitution inflammatory syndrome: risk factors and treatment implications. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007 Dec 1;46(4):456-62.
72. Mallon PW, Miller J, Cooper DA, Carr A. Prospective evaluation of the effects of antiretroviral therapy on body composition in HIV-1-infected men starting therapy. *AIDS* 2003; 17:971-9.
73. Martinez E, Mocroft A, Garcia-Viejo MA, Perez-Cuevas JB, Blanco JL, Mallolas J et al. Risk of lipodystrophy in HIV-1-infected patients treated with protease inhibitors: a prospective cohort study. *Lancet.* 2001; 357:592-8.

74. Menezes VM, Sales AM, Illarramendi X, Miranda A, Morgado MG, Gutierrez-Galhardo MC, Sarno EN, Nery JAC. Leprosy reaction as a manifestation of immune reconstitution inflammatory syndrome: A case series from a Brazilian cohort of HIV-*M. leprae* co-infected patients. (Aids in press).
75. Michelim L, Atti JL, Panarotto D, Lovatto L, Boniatti MM. [Dermatological disease among HIV-infected patients with CD4-lymphocyte count] Rev Saude Publica. 2004 Dec;38(6):758-63. Epub 2004 Dec 10.
76. Milinkovic A, Esteban Martinez E. Current perspectives on HIV-associated lipodystrophy syndrome. J Antimicrob Chemother. 2005 Jul;56(1):6-9. Epub 2005 May 19
77. Ministério da Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. www.aids.gov.br
78. Montefiori DC, Pantaleo G, Fink LM, et al. Neutralizing and infection-enhancing antibody responses to HIV type 1 in long-term nonprogressors. J Infect Dis 1996, 173: 60-7.
79. Montejo M, Goicoetxea J, Agesta N, Gil A, Urra E, Jimenez MS. Cutaneous infection by *Mycobacterium lentiflavum* in a patient with HIV. Dermatology. 2006;213(2):173-4.
80. Morgado MG, Barcellos C, Pina Mde F, Bastos FI. Human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome and tropical diseases: a Brazilian perspective. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2000;95 Suppl 1:145-51.
81. Mulligan, K., Grunfeld, C., Tai, V. W. et al. (2000). Hyperlipidemia and insulin resistance are induced by protease inhibitors independent of changes in body composition in patients with HIV infection. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes 23, 35–43.
82. Murdoch DM, Venter WD, Van Rie A, Feldman C. Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS): Review of common infectious manifestations and treatment options. AIDS Res Ther. 2007 May 8;4(1):9

83. Murdoch DM, Venter WD, Feldman C, Van Rie A. Incidence and risk factors for the immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV patients in South Africa: a prospective study. *AIDS*. 2008 Mar 12;22(5):601-10.
84. Nery JA, Sampaio EP, Galhardo MC, Perissé AR, Vieira LM, Salles AM, Sarno EN. M. leprae-HIV co-infection: pattern of immune response in vivo and in vitro. *Indian J Lepr*. 2000 Apr-Jun;72(2):155-67.
85. Niamba P, Traore A, Goumbri-Lompo O, Labreze C, Traore-Barro F, Bonkougou M, Ilboudo L, Gaulier A, Soudre BR. [Cutaneous leishmania in HIV patient in Ouagadougou: clinical and therapeutic aspects] *Ann Dermatol Venereol*. 2006 Jun-Jul;133(6-7):537-42. French.
86. Palefsky JM. Human papillomavirus infection and anogenital neoplasia in human immunodeficiency virus-positive men and women.. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 1998;(23):15-20. Review.
87. Pantaleo G, Graziosi C, Demarest JF, et al. HIV infection is active and progressive in lymphoid tissue during the clinically latent stage of disease. *Nature* 1993, 362: 355-8.
88. Pantaleo G, Graziosi C, Demarest JF, et al. HIV infection is active and progressive in lymphoid tissue during the clinically latent stage of disease. *Nature* 1993, 362: 355-8.
89. Parker R. Na contramão da aids: sexualidade, intervenção, política. ABIA, Rio de Janeiro, Editora 34, São Paulo, 2000.
90. Patki AH. Comment: leprosy, HIV infection and lepra reactions. *Lepr Rev*. 1998 Dec;69(4):401.
91. Peterson S, Martins CR, Cofrancesco J Jr. Lipodystrophy in the patient with HIV: social, psychological, and treatment considerations. *Aesthet Surg J*. 2008 Jul-Aug;28(4):443-51.
92. Pignataro P, Rocha Ada S, Nery JA, Miranda A, Sales AM, Ferreira H, Valentim V, Suffys PN. Leprosy and AIDS: two cases of increasing inflammatory reactions at the start of

highly active antiretroviral therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004 May;23(5):408-11. Epub 2004 Apr 27.

93. Porras B, Costner M, Friedman-Kien AE, Cockerell CJ. Update on cutaneous manifestations of HIV infection. *Med Clin North Am*. 1998 Sep;82(5):1033-80, v. Review.

94. Porras-Luque JI, Valks R, Casal EC, Fernandez-Herrera JM. Generalized exanthem with palmoplantar involvement and genital ulcerations. Acute primary HIV infection. *Arch Dermatol*. 1998 Oct;134(10):1279, 1282.

95. Rabello A, Orsini M, Disch J. Leishmania/HIV co-infection in Brazil: an appraisal. *Ann Trop Med Parasitol*. 2003 Oct;97 Suppl 1:17-28. Review.

96. Raju PV, Rao GR, Ramani TV, Vandana S. Skin disease: clinical indicator of immune status in human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Int J Dermatol*. 2005 Aug;44(8):646-9.

97. Ramirez-Amador V, Esquivel-Pedraza L, Sierra-Madero J, et al. The changing clinical spectrum of HIV-related oral lesions in 1,000 consecutive patients: A 12-Year study in a referral center in Mexico. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82:39-50

98. Ramirez-Amador V, Esquivel-Pedraza L, Sierra-Madero J, Anaya-Saavedra G, Gonzalez-Ramirez I, Ponce de Leon S. The changing clinical spectrum of human immunodeficiency virus (HIV)-related oral lesions in 1,000 consecutive patients: a 12-year study in a referral center in Mexico. *Medicine* 2003; 82: 39–50.

99. Reeves JD, Doms RW. Vírus da imunodeficiência humana tipo 2. *J Gen Virl*. 2002 junho; 83 (Pt6) :1253-65

100. Rodriguez-Carranza SI, Aguilar-Salinas CA. [Metabolic abnormalities in patients with HIV infection] *Rev Invest Clin*. 2004 Mar-Apr;56(2):193-208. Review. Spanish.

101. Rosatelli JB, Machado AA, Roselino AM. Dermatoses among Brazilian HIV-positive patients: correlation with the evolutionary phases of AIDS. *Int J Dermatol*. 1997 Oct;36(10):729-34.
102. Rosenberg ES, Billingsley JM, Caliendo AM, et al. Vigorous HIV-1-specific CD4 T cell responses associated with control of viremia. *Science* 1997, 278: 1447-50.
103. Savès, M., Raffi, F., Capeau, J. et al. (2002). Factors related to lipodystrophy and metabolic alterations in patients with human immunodeficiency virus infection receiving highly active antiretroviral therapy. *Clinical Infectious Diseases* 34, 1396–405.
104. Schwartz, JJ, Myskowski PL. Molluscum contagiosum in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Am Acad Dermatol* 1992;27: 583-588.
105. Solomon L, Cannon MJ, Reyes M et al. Task Force on Herpes Simplex Virus Resistance. Epidemiology of recurrent genital herpes simplex virus types 1 and 2. *Sex Transm Infect*. 2003; 79:456-9
106. Spira AI, Marx PA, Patterson BK, Mahoney J, Koup RA, Wolinsky SM, Ho DD. Cellular targets of infection and route of viral dissemination after an intravaginal inoculation of simian immunodeficiency virus into rhesus macaques. *J Exp Med*. 1996 Jan 1;183(1):215-25.
107. Supanaranond W, Desakorn V, Sitakalin C, Naing N, Chirachankul P. Cutaneous manifestations in HIV positive patients. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2001 Mar;32(1):171-6.
108. Szwarcwald CL, Bastos FI, Andrade CLT, Castilho EA. Aids: o mapa ecológico do Brasil, 1982-1994. *In: A epidemia da aids no Brasil: situação e tendências*. Coordenação Nacional de DST e Aids, Ministério da Saúde, Brasília, p. 27-44, 1997.
109. Tangsinmankong N, Kamchaisatian W, Lujan-Zilbermann J et al. Varicella zoster as a manifestation of immune restoration disease in HIV-infected children. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 113:742-6

110. Tenner-Racz K, Stellbrink HJ, van Lunzen J, et al. The unenlarged lymph nodes of HIV-1-infected, asymptomatic patients with high CD4 T cell counts are sites for virus replication and CD4 T cell proliferation. The impact of HAART. *J Exp Med* 1998, 187: 949-59.
111. Todd G. Adverse Cutaneous Drug Eruptions and HIV: a Clinician's Global Perspective. *Dermatol Clin*. 2006 Oct;24(4):459-72.
112. Torre D, Speranza F, Martegani R. Impact of highly active antiretroviral therapy on organ-specific manifestations of HIV-1 infection. *HIV Med*. 2005 Mar;6(2):66-78. Review.
113. Triantos D, Porter SR, Scully C, Teo CG. Oral hairy leukoplakia: clinicopathologic features, pathogenesis, diagnosis, and clinical significance. *Clin Infect Dis* 1997; 25:1392-96
114. Volberding PA, Lagakos SW, Koch MA, et al. Zidovudine in asymptomatic HIV infection. A controlled trial in persons with fewer than 500 CD4-positive cells per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1990, 322:941-9.
115. Ward HA, Russo GG, Shrum J. Cutaneous manifestations of antiretroviral therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2002 Feb;46(2):284-93. Review.
116. World Health Organization (WHO). <http://www.who.int/hiv/>
117. Zack JA, Arrigo SJ, Weitsman SR, Go AS, Haislip A, Chen ISY. HIV-1 entry into quiescent primary lymphocytes: Molecular analysis reveals a labile, latent viral structure. *Cell* 1990, 61: 213-22.
118. Zancanaro PC, McGirt LY, Mamelak AJ, Nguyen RH, Martins CR. Cutaneous manifestations of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: an institutional urban clinic experience. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Apr;54(4):581-8. Epub 2006 Feb 23.
119. Zingh F, Rudikoff D. HIV-associated pruritus: etiology and management. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4:177-88.

ANEXO 1

FICHA DE ATENDIMENTO Nº: _____

Nome: _____ Data: __/__/____

Procedência: _____ Profissão: _____

Idade: _____ Sexo: _____ Cor: _____ Naturalidade: _____

Local de atendimento: _____ Registro: _____

1. Diagnóstico HIV (mês/ano) _____/____

Classificação do CDC, 1993: A B C 1 2 3

2. Categoria de exposição:

sexual heterossexual homo/bissexual ignorado

parenteral sangue/derivados usuário de drogas vertical

3. Dados laboratoriais:

Data (atual): __/__/____ CD4: _____(____%) CD8: _____(____%) Carga viral: _____(____log)

Data (Nadir): __/__/____ CD4: _____(____%) CD8: _____(____%) Carga viral: _____(____log)

4. Uso de medicação anti-retroviral: não sim

Início (mês/ano): _____/____listar: _____

Atual: _____ Desde: _____/____

Outras: _____

5. Diagnóstico dermatológico _____

Lipodistrofia: facial corporal _____ ILA: _____

7. Comorbidades _____8. Outras medicações: _____

ANEXO 2

ÍNDICE DE LIPOATROFIA FACIAL (ILA)

SCORE PROFUNDIDADE (P)

	0	1	2	3	4
	Nenhum	Leve	Moderado	Grave	Muito grave

ÁREA SCORE

SCORE	0	1	2	3	4	5
AREA	0	< 20	21 < 50	51 < 70	71 < 90	91 < 100

REGIÃO MALAR (M) TEMPORAL (T) PRÉ-AURICULAR (A)

PROFUNDIDADE

ÁREA SCORE

PROF X AREA

x 0,7= x 0,2 = x 0,1 =

M | _____ |

T | _____ |

A | _____ |

M + T + A = TOTAL: | _____ | Examinador _____



Fig 1. Dermatite Seborréica



Fig 2. Onicomucose branca



Fig 3. Erupção pápulo-pruriginosa



Fig 4. Papulose Bowenóide



Fig 5. Sarcoma de Kaposi



Fig 6. Sífilis – alopecia em clareira



Fig 7. Farmacodermia



Fig 8. Melanoma in situ



Fig 9. Lipodistrofia corporal

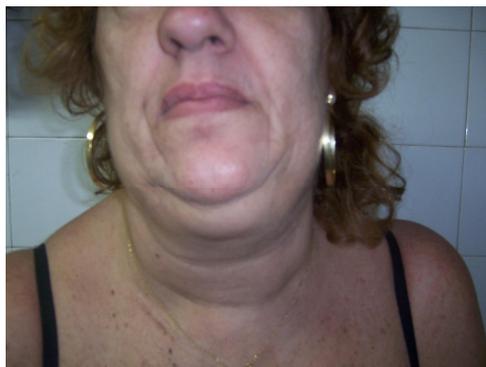


Fig 10. Lipodistrofia facial e do pescoço