

## Candidíase oral e leucoplasia pilosa como marcadores de progressão da infecção pelo HIV em pacientes brasileiros

## Oral candidiasis and hairy leukoplakia as progression markers of HIV infection in Brazilian patients

Ivan Dieb Miziara<sup>1</sup>, Adriana da Silva Lima<sup>2</sup>,  
Rodrigo Antonio Cataldo de la Cortina<sup>2</sup>

Palavras-chave: HIV/AIDS, lesões orais, candidíase oral, leucoplasia pilosa.  
Key words: HIV, AIDS, oral candidiasis, hairy leukoplakia.

### Resumo / Summary

**C**andidíase oral (CO) e leucoplasia pilosa (LP) são importantes indicadores da progressão da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) para o quadro de AIDS, principalmente em locais onde exames específicos são inacessíveis. **Objetivo:** Relacionar CO e LP ao número de células CD4<sup>+</sup> e à carga viral (CV) em pacientes brasileiros HIV-positivos, confirmando-as como marcadores clínicos confiáveis de progressão da doença. **Forma de estudo:** Coorte longitudinal. **Casística e Método:** Avaliamos prospectivamente 124 pacientes HIV-positivos, isentos de terapia antiretroviral. Todos foram submetidos a exame ORL, dosagem de células CD4<sup>+</sup> e CV, sendo divididos em dois grupos: P e A, de acordo com a presença ou ausência de CO e LP. Depois de seis meses, os pacientes do grupo A foram subdivididos nos subgrupos P6 (presença de lesões) e A6. Dosamos novamente CD4<sup>+</sup> e carga viral. Os resultados foram analisados estatisticamente. **Resultados:** No grupo P (43 pacientes, 28 CO e 15 LP) a contagem de células CD4<sup>+</sup> foi menor e a carga viral maior em relação ao grupo A (p<0,001). Após 6 meses, 15 dos 81 pacientes do grupo A foram excluídos por iniciarem terapia antiretroviral. Dezoito (11 CO e 7 LP), passaram a compor o grupo P6. Os demais, sem lesões, compuseram o grupo A6. A contagem de células CD4<sup>+</sup> no grupo P6 foi menor (p< 0,001) que no grupo A6. O inverso ocorreu com a carga viral. **Discussão e Conclusão:** CO e LP indicam contagem de células CD4<sup>+</sup> abaixo de 300 cels/mm<sup>3</sup> e carga viral elevada, sendo marcadores clínicos confiáveis da progressão da doença.

**O**ral candidiasis (OC) and hairy leukoplakia (HL) are important markers of HIV (Human Immunodeficiency syndrome) infection progression for AIDS, mainly in locals where specific tests are inaccessible. **Aim:** to intertwine OC and HL to CD4<sup>+</sup> counting and to viral charge (VC) on HIV positive brazilian patients, confirming them as trustworthy clinical markers of the disease progression. **Study design:** Longitudinal cohort. **Material and Method:** we have prospectively evaluated 124 HIV+ patients not in use of antiretroviral therapy. All of them have undertaken otorhinolaryngologic examination and CD4<sup>+</sup> and VC counting, being divided in two groups: P and A, accordingly to presence or absence of OC and HL. After six months, patients belonging to the A group were re-divided on groups P6 (presence of lesions) and A6 (absence of lesions). Again, CD4<sup>+</sup> and VC were counted. The results were statistically evaluated. **Results:** on the P group, (43 patients, 28 OC, 15 HL) the CD4<sup>+</sup> counting was smaller with greater viral charge when compared to A group (P<0.001). After 6 months, 15 of the 81 patients from the A group were excluded as they have initiated antiretroviral therapy. Eighteen patients (11 OC and 7 HL) were included on the P6 group. The others, who were free of lesions, were allocated on the A6 group. Again, CD4<sup>+</sup> counting on the P6 group was smaller compared to the A6 group (P<0.001). The opposite occurred to the viral charge. **Discussion and Conclusions:** OC and HL indicate CD4<sup>+</sup> counting below 300 cells/mm<sup>3</sup> and increased VC, thus being trustable clinical markers of the disease progression.

<sup>1</sup> Professor Colaborador da Disciplina de Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina da USP.

<sup>2</sup> Doutorandos da Disciplina de Otorrinolaringologia da Faculdade de medicina da USP.

Endereço para correspondência: Rua Cristiano Viana, 450 -121 Jd. América São Paulo SP 05411-000

Tel: (0xx11) 3085-1703 – E-mail: miz@uol.com.br

Prêmio de melhor trabalho na área de laringologia no III Congresso Triológico de Otorrinolaringologia, Rio de Janeiro, 2003.

Artigo recebido em 08 de março de 2004. Artigo aceito em 11 de maio de 2004.

---

## INTRODUÇÃO

---

As lesões orais mais fortemente associadas com a infecção pelo HIV são: candidíase oral (eritematosa e pseudomembranosa), leucoplasia pilosa, sarcoma de Kaposi, linfoma não-Hodgkin, eritema gengival linear, gengivite ulcerativa necrotizante e periodontite ulcerativa necrotizante. Aproximadamente 60% dos indivíduos infectados pelo HIV e 80% daqueles com AIDS apresentam manifestações orais<sup>1</sup>.

Lesões orais, tais como a candidíase oral (CO) e a leucoplasia pilosa (LP), também são importantes indicadores prognósticos da progressão da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)<sup>2</sup>. A presença destas lesões não só sugerem a infecção pelo HIV, mas talvez seja um dos primeiros sinais de evolução do indivíduo HIV infectado para o desenvolvimento da síndrome adquirida da imunodeficiência humana (AIDS)<sup>3</sup>.

Além disso, como em um círculo vicioso, a candidíase oral e a leucoplasia pilosa aumentam a prevalência de imunossupressão e têm sido associadas com a disfunção imune e quantidade reduzida de linfócitos CD4<sup>+</sup>. São marcadores da progressão clínica da AIDS e estão presentes geralmente quando a contagem de células CD4<sup>+</sup> é menor que 200 cel/mm<sup>3</sup> e um alto nível da carga viral<sup>4,5,6</sup>.

Tais fatores são importantes, principalmente em países em desenvolvimento como o Brasil, onde em locais distantes dos grandes centros urbanos torna-se difícil a realização de exames laboratoriais específicos, a fim de realizar um controle clínico mais preciso da evolução da infecção pelo HIV.

Desse modo, os objetivos deste estudo são:

1. Avaliar a relação entre candidíase oral e leucoplasia pilosa com o número de células CD4<sup>+</sup> e carga viral (CV) em pacientes brasileiros infectados pelo HIV infectados
2. Confirmar se a presença destas infecções oportunistas são marcadores clínicos confiáveis para a progressão da doença na população brasileira.

---

## CASUÍSTICA E MÉTODO

---

### *Primeiro Exame*

Foram atendidos no Grupo de Estomatologia da divisão de Clínica Otorrinolaringológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, no período de janeiro 1998 a dezembro de 2001, um total de 124 pacientes com sorologia positiva para o HIV, com ou sem diagnóstico de AIDS (critérios CDC-93).

Todos os pacientes assinaram termo de consentimento prévio, bem como o protocolo de estudo foi submetido à comissão de ética da Clínica ORL/HCFMUSP.

Foram incluídos no estudo apenas pacientes que não estavam em uso de qualquer tipo de terapia antiviral, incluindo HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy). O diagnóstico de candidíase oral e leucoplasia pilosa foram rea-

lizados por dois examinadores segundo os critérios do EC Clearinghouse on Oral Problems Related to HIV infection<sup>7</sup>.

Após a primeira consulta (que denominamos “momento basal”), os pacientes foram divididos em dois grupos denominados P (determinados pela presença de candidíase oral e/ou leucoplasia pilosa) e A (quando estas lesões estavam ausentes).

A seguir, todos os pacientes foram submetidos a testes laboratoriais, para contagem de células CD4<sup>+</sup> e o nível de a carga viral. A dosagem de células CD4<sup>+</sup> foi feita por meio de citometria de fluxo, usando aparelho FACS Calibur (Becton-Dickinson, San José, CA). A dosagem de RNA do HIV foi realizada por técnica de PCR (Roche Diagnostic Systems) com limite inferior de detecção em 50 cópias/ml.

Procedemos a análise estatística entre os dois grupos, comparando-se a contagem de células CD4<sup>+</sup> e nível de carga viral entre os grupos afetado e não afetado. Em seguida realizamos a comparação estatística entre contagem de células CD4<sup>+</sup> e nível de carga viral entre os pacientes portadores de candidíase oral e leucoplasia pilosa. Para ambas as análises utilizamos programa SPSS 10 realizando-se o teste não paramétrico do Mann-Whitney e considerando p de 5% (p<0,05).

### *Segundo Exame*

Após 6 meses (ou a qualquer momento antes desse período, desde que apresentassem lesões orais), os pacientes do grupo A inicial foram submetidos a um novo exame clínico para verificar o aparecimento ou não de lesões bucais durante este intervalo de tempo. Foram realizados novos testes laboratoriais (contagem de células CD4<sup>+</sup> e carga viral), a fim de verificar o estado imunitário destes pacientes à época do segundo exame.

Foram excluídos do estudo todos os pacientes que iniciaram o tratamento com HAART no período entre o primeiro e o segundo exame.

Desse modo, subdividimos os pacientes restantes em dois novos subgrupos que denominamos de A6 e P6, dependendo da ausência ou presença de lesões orais, respectivamente.

Foi feita a análise estatística entre os dois grupos, comparando-se a contagem de células CD4<sup>+</sup> e nível de carga viral entre os novos grupos afetado (P6) e não afetado (A6). Em seguida realizamos nova comparação estatística entre contagem de células CD4<sup>+</sup> e nível de carga viral entre os pacientes portadores de candidíase oral e leucoplasia pilosa. Para ambas as análises utilizamos programa SPSS 10 realizando-se o teste não paramétrico do Mann-Whitney e considerando p de 5% (p<0,05).

---

## RESULTADOS

---

### *Primeiro Exame*

Dos 124 pacientes que iniciaram o estudo, 52 eram do sexo feminino e 72 do sexo masculino com idade média

de 37 anos (18-62). A forma de transmissão mais comum foi a relação sexual (87% no sexo masculino e 97% no sexo feminino).

Observamos no grupo afetado (P) 43 pacientes com lesões orais, sendo 28 com candidíase oral e 15 com leucoplasia pilosa. O grupo não afetado (A) foi composto por 81 pacientes.

Não encontramos nos grupos estudados nenhum paciente que fosse portador de candidíase oral e leucoplasia pilosa concomitantemente.

No grupo (P) constatou-se contagem de células CD4<sup>+</sup> bastante diminuídas e um nível de carga viral aumentada, quando comparado com o grupo não afetado (A), mostrando diferença estatística significativa ( $p < 0,001$ ), como pode ser vista na Tabela 1.

Nota-se que, dentro do grupo afetado, os pacientes com candidíase oral apresentavam contagem de células CD4<sup>+</sup> significativamente menores ( $p = 0,0003$ ) e o nível de carga viral significativamente maiores ( $p = 0,0009$ ) em relação aos pacientes com leucoplasia pilosa, como pode ser visto na Tabela 2.

### Segundo Exame

Não encontramos nos grupos estudados nenhum paciente que fosse portador de candidíase oral e leucoplasia pilosa concomitantemente. Dos 81 pacientes do grupo A, foram excluídos 15 que iniciaram o uso de HAART.

Observamos que 18 pacientes desenvolveram lesões orais, sendo 11 com candidíase oral e 7 com leucoplasia pilosa, passando a compor o grupo P6. Os demais pacientes ( $n = 48$ ) permaneciam sem lesões, compondo o grupo A6. Houve diferença estatística significativa tanto na contagem de células CD4<sup>+</sup> como na carga viral, conforme mostra a Tabela 3.

Os pacientes com candidíase oral do grupo P6 apresentaram valores médios significativamente menores do número de células CD4<sup>+</sup> em relação os pacientes com leucoplasia pilosa do mesmo grupo ( $p = 0,03$ ). Porém, o nível médio de carga viral não demonstrou diferença estatística entre ambos ( $p = 0,85$ ) como pode ser visto na Tabela 4.

## DISCUSSÃO

Os dois marcadores clínicos mais utilizados para avaliar o grau de imunodepressão são o número de linfócitos CD4<sup>+</sup> e a carga viral. Este último está mais associado à progressão da doença e morte, podendo variar durante quadros de infecções aguda, e não está associado ao risco de infecções oportunistas.

Conseqüentemente, os valores de CD4<sup>+</sup> são o teste mais utilizado para avaliar o risco de infecções oportunistas relacionados a imunodepressão, assim como definir um caso como AIDS, bem como sendo fator de extrema importância na avaliação para introdução de terapia antiretroviral, com (HAART) ou sem a inclusão de inibidores de protease<sup>9</sup>.

Este é um fator de suma importância, principalmente em países em desenvolvimento (leia-se pobres), onde a insuficiência de recursos ou as grandes distâncias dos maiores centros urbanos (como no Brasil) não permitem que esses exames sejam realizados rotineiramente, no momento em que são necessários. Ainda mais se considerarmos que o diagnóstico tanto da CO quanto da LP são razoavelmente fáceis de fazer pelo otorrinolaringologista ou clínico experiente e não requer custo elevado.

Em nosso estudo, quanto ao número de células CD4<sup>+</sup>, observamos no momento basal que os pacientes que apresentavam lesão oral (CO ou LP) tinham em média a contagem de células CD4<sup>+</sup> significativamente menores que os

**Tabela 1.** Comparação entre contagem média de células CD4<sup>+</sup> e nível médio de carga viral (CV) entre os grupos afetado (P) e não afetado (A) no momento basal

	Grupo Afetado (P) N=43	Grupo Não Afetado (A) N=81	p
CD4(média)	164.9 cels/mm <sup>3</sup>	542.6 cels/mm <sup>3</sup>	0,001
CV(média)	84745 cópias/ml	2504 cópias/ml	0,001

**Tabela 2.** Comparação entre contagem média de células CD4<sup>+</sup> e o nível médio de carga viral (CV) entre os pacientes com candidíase oral e leucoplasia pilosa no momento basal

	Candidíase Oral N=28	Leucoplasia Pilosa N=15	p
CD4(média)	128.4 cels/mm <sup>3</sup>	232.9 cels/mm <sup>3</sup>	0.0003
CV(média)	105193 cópias/ml	46574 cópias/ml	0.0009

**Tabela 3.** Comparação entre contagem média de células CD4<sup>+</sup> e nível médio de carga viral (CV) dos pacientes afetados (P6) e não afetados (A6) após 6 meses.

	Grupo Afetado (P6)	Grupo Não Afetado (A6)	p
CD4(média)	231.9 cels/mm <sup>3</sup>	510 cels/mm <sup>3</sup>	$p < 0,001$
CV(média)	40256 cópias/ml	2296 cópias/ml	$P < 0,001$

**Tabela 4.** Comparação entre contagem média de células CD4<sup>+</sup> e o nível médio de carga viral (CV) entre os pacientes com candidíase oral e leucoplasia pilosa após seis meses.

	Cadidíase Oral (CO) N=11	Leucoplasia Pilosa (LP) N=7	p
CD4(média)	193.4 cels/mm <sup>3</sup>	292 cels/mm <sup>3</sup>	0.03
CV(média)	40657 cópias/ml	39626	0.85

pacientes sem lesão oral. Este dado comprova que esses dois tipos de lesão podem ser utilizados como uma inferência indireta do grau de imunossupressão em que o paciente se encontra.

Especificamente em relação à candidíase oral, notamos que: em ambos os grupos afetados (P e P6) os pacientes apresentavam contagens de células CD4<sup>+</sup> abaixo de 300 células/uL. Esta forte associação entre presença de candidíase oral com uma diminuição significativa do número de CD4<sup>+</sup>, principalmente em níveis abaixo de 200 cels/uL têm sido observado em outros estudos<sup>10-14</sup>. Vale ressaltar, porém, que nossos achados não estão completamente de acordo com os de Crowe et al. (1991), os quais afirmam que a presença de candidíase oral pode estar presente quando o número de CD4<sup>+</sup> está abaixo de 500 cels/mm<sup>3-15</sup>.

De qualquer maneira, como os pacientes do grupo não afetado inicial (A) apresentavam contagem média de células CD4<sup>+</sup> acima de 500 cels/mm<sup>3</sup> e, aqueles que após seis meses evoluíram com CO, apresentavam redução média acentuada deste número (193,4 células/mm<sup>3</sup>), acreditamos ser este dado um indicador razoavelmente preciso de que a CO seja um marcador confiável da evolução do grau de imunossupressão, mormente entre a população brasileira.

Alguns estudos também relacionam a presença de leucoplasia pilosa com o nível de CD4<sup>+</sup> abaixo de 200 cels/mm<sup>3-16,17</sup>. Entretanto, segundo Itin (1993), a LP não estaria claramente associada ao número de CD4<sup>+</sup>, mas o autor admite que a lesão seria um marcador importante para a progressão da doença<sup>18</sup>.

Em nosso estudo, os portadores de LP, ao contrário, apresentaram contagens médias de CD4<sup>+</sup> acima de 200 células/mm<sup>3</sup>, em ambos os períodos analisados, estando de acordo com os achados de Homberg et al. (1995)<sup>19</sup>.

No entanto, como os pacientes do grupo não afetado (A) no momento basal apresentavam contagem média de células CD4<sup>+</sup> de 542,6 e, seis meses após, aqueles que faziam parte desse grupo (e apresentaram LP, passando portanto para o grupo P6) tinham contagem média de células CD4<sup>+</sup> de 292 células/mm<sup>3</sup>, acreditamos que a doença também seja um marcador, embora não tão preciso, mas ainda assim confiável, da evolução do grau de imunossupressão desses pacientes.

A maior precisão da CO como marcador do grau de imunossupressão é ressaltada quando comparada diretamente aos portadores de LP: notamos que a diminuição de número das células CD4<sup>+</sup> foi maior nos pacientes com CO, tanto no momento basal como depois de seis meses (CD4<sup>+</sup> < 200cels/mm<sup>3</sup>). Os pacientes com LP apresentaram em média o nível de CD4<sup>+</sup> entre 200-292 cels/mm<sup>3</sup> nos dois momentos.

Os nossos achados estão de acordo com os referidos por Kolokotronis et al. (1994), que observaram maior presença de candidíase oral em indivíduos com CD4<sup>+</sup> em nível abaixo daqueles com leucoplasia pilosa<sup>20</sup>.

Em relação à contagem da carga viral no momento de início deste estudo, notamos um número elevado nos pacientes com lesão oral (84.745 cópias/ml em média), quando comparados com os indivíduos não afetados (2504 cópias/ml em média), com significância estatística. Os valores eram maiores (105.193 cópias/ml em média) nos pacientes com CO em relação aos pacientes com LP (46.574 cópias/ml) sendo esta diferença também estatisticamente significante.

Nossos estudos estão parcialmente de acordo com Patton (1999), para quem os indivíduos HIV-positivos com presença de leucoplasia pilosa apresentam carga viral acima ou em torno de 20000 cópias/ml, independentemente do nível de CD4<sup>+</sup>, e também com os de Campo et al. (2002), para quem a candidíase oral está fortemente relacionada com carga viral acima de 10000 cópias/ml<sup>6</sup>.

Ainda segundo estes autores, os pacientes portadores de LP costumam apresentar CV média em valores maiores que os portadores de CO<sup>6,21</sup>. Nossos resultados foram exatamente contrários. A explicação para este fato, possivelmente, foi o fato dos portadores de CO encontrarem-se em estado de imunossupressão mais acentuado, favorecendo a maior replicação viral.

Após 6 meses, os pacientes que começaram a apresentar lesões orais (LP ou CO) mostraram um acréscimo significativo da carga viral, passando de 2504 cópias/ml em média para 40256 cópias/ml em média.

No entanto, diferentemente dos grupos estudados no momento basal, não houve diferença estatística entre a carga viral média dos pacientes com CO e aqueles com LP, o que é um fato intrigante. A possível explicação para isso pode ser o pequeno número de casos (apenas 18 pacientes).

Depreende-se do que foi dito acima que tanto a contagem de células CD4<sup>+</sup> quanto a carga viral infectante estão fortemente relacionadas com o aparecimento de LP e CO, diferentemente do que acreditam alguns autores. Patton (1999), por exemplo, afirma que a LP não está claramente relacionada com a contagem de células CD4<sup>+</sup> e sim com a replicação viral, embora o autor acredite que a LP também seja um marcador da progressão da doença<sup>21</sup>.

---

## CONCLUSÃO

---

Baseados em nossos resultados, podemos concluir que:

1. A presença de lesões orais, i.e, candidíase oral e leucoplasia pilosa, em pacientes infectados pelo HIV é um forte indicativo de que a contagem de células CD4<sup>+</sup> desses pacientes esteja em níveis abaixo de 300 cels/mm<sup>3</sup>
2. A presença de CO e LP em pacientes infectados pelo HIV está relacionado com o aumento da carga viral, e, portanto,
3. A presença de CO e LP é um marcador clínico confiável da progressão da doença na população brasileira.

---

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. Robinson PG. The oral manifestations of HIV infection. *Int J STD AIDS* 1997; 8(11):668-74.
2. Patton LL, McKaig RG, Rogers D, Strauss RP, Eron JJ Jr. The role oral manifestations of HIV and body signs in suspicion of possible HIV infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 85(4):416.
3. Ditchel WJ. Oral manifestations of human immunodeficiency virus infection. *Otolaryngol Clinics of North America* 1992; 25(6):1211-25.
4. Ravina A, Ficarra G, Chiodo M, Mazzetti M, Romagnani S. Relationship of circulating CD4+ T-Lymphocytes and p24 antigenemia to the risk of developing AIDS in HIV-infected subjects with oral leukoplakia. *Journal of Oral Pathology & Medicine* 1996; 25(3):108-11.
5. Margiotta V, Campisi G, Mancuso S, Accurso V, Abbadessa V. HIV infection: oral lesions, CD4+ cells count and viral load in an Italian study population. *Journal of Oral Pathology & Medicine* 1999; 28(4):173-7.
6. Campo J, Del Romero J, Castilha J, Garcia S, Rodriguez C, Bascones A. Oral candidiasis as a clinical marker related to viral load, CD4 lymphocyte count and CD4 lymphocyte percentage in HIV-infected patients. *Journal Oral Pathology & Medicine* 2002; 31(1):5-10.
7. Centers for disease control and prevention (CDC). 1993 revised classification and expanded surveillance case definition for aids among adolescents and adults. *MMWR* 1992; 41(17):1-19.
8. Williams DM. Classification and diagnostic criteria for oral lesions in HIV infection. *J Oral Pathol Med* 1993; 22:289-91.
9. Jung AC, Paauw DS. Diagnosing HIV-related disease: Using the CD4 count as a guide. *J Gen Intern Med* 1998; 13(2): 131-6.
10. Klein RS et al. Oral Candidiasis in high-risk patients as the initial manifestation of the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1984; 311:354-8.
11. Moniaci D, Greco D, Flecchia G, Raiteri R, Sinicco A. Epidemiology: clinical features and prognostic value of HIV-1 related oral lesion. *J Oral Pathol Med* 1990; 477-81.
12. Katz MH et al. Progression to AIDS in HIV-infected homosexual and bisexual men with hairy leukoplakia and oral candidiasis. *AIDS* 1992; 6:95-100.
13. Barr CE et al. HIV-associated oral lesions: immunologic, virologic and salivary parameters. *J Oral Pathol Med* 1992; 21:295-8.
14. Phair S et al. The risk of pneumocystis carinii pneumonia among men infected with human immunodeficiency virus type-1. *N Engl J Med* 1990; 322:161-5.
15. Crowe SM, Carlin JB, Stewart KI, Lucas CR, Hoy JF. Predictive value of CD4 lymphocyte numbers for the development of opportunistic infections and malignancies in HIV-infected persons. *J Acquired Immune Defic Syndr* 1991; 4:770-6.
16. Fahey JL, Taylor JMG, Detels R et al. The prognostic value of cellular and serologic markers in infection with human immunodeficiency virus type 1. *M Engl J Med* 1990; 322:166-72.
17. Glick M, Muzyka BC, Lurie D, Salkin LM. Oral Manifestations associated with HIV-related disease as markers for immune suppression and AIDS. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 77: 344-9.
18. Itin PH, Lautenschlager S, Fluckiger R, Ruffi T. Oral manifestations in HIV-infected patients: Diagnosis and management. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29:749-60.
19. Holmberg SD, Buchbinder SP, Conley LJ et al. The spectrum of medical conditions and symptoms before acquired immunodeficiency syndrome in homosexual and bisexual men infected with the human immunodeficiency virus. *Am J Epidemiol* 1995; 141:395-404.
20. Kolotronis A et al. Immunologic status in patients infected with HIV with oral candidiasis and hairy leukoplakia. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology* 1994; 78(1): 41-6.
21. Patton LL et al. Oral hairy leukoplakia and oral candidiasis as predictors of HIV viral load. *AIDS* 1999; 13(15): 2174-6.