



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**Manifestações orais do vírus da hepatite C e cuidados a ter por
parte do médico dentista**

Trabalho submetido por

Guilherme Gonçalves Minhota

para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

outubro de 2016



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**Manifestações orais do vírus da hepatite C e cuidados a ter por
parte do médico dentista**

Trabalho submetido por

Guilherme Gonçalves Minhota

para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

outubro de 2016

DEDICATÓRIA

Quero dedicar este trabalho à minha querida mãe e querido pai, que infelizmente faleceu durante o meu percurso académico e que sei que ficaria orgulhoso por me ver a terminar o curso.

AGRADECIMENTOS

Este trabalho não teria sido possível sem o apoio e contribuição de várias pessoas, a quem sinto devo prestar os meus agradecimentos.

À minha família, devo uma agradecimento muito especial, particularmente aos meus pais, por toda a paciência ao longo destes anos, pela educação e pelo apoio incondicional apesar de todas as dificuldades ao longo de todo o percurso académico, mostrando que todas as soluções estão em frente aos nossos olhos. Um agradecimento especial também aos meus amigos de faculdade Tiago, Bia, Raquel, Sara, Inês, Zé Miguel, João e Ângelo pelo companheirismo, amizade e por me terem proporcionado momentos de descompressão, quando estes mais falta faziam. Por último, gostaria de abranger os meus agradecimentos a todos os meus colegas e restantes amigos de faculdade, pelo conhecimento partilhado e por contribuírem direta ou indiretamente, para este trabalho.

RESUMO

A hepatite C é uma inflamação do fígado, causada por agentes virais, que altera a normal função do fígado, sendo atualmente, das doenças infecto-contagiosas mais prevalentes a nível mundial com uma estimativa de 3% da população infetada. É uma doença assintomática, sendo normalmente diagnosticada já numa fase tardia. Esta infeção pode ter outras manifestações para além do fígado, sendo associada a inúmeras manifestações extra-hepáticas, algumas das quais ainda estão por determinar. As manifestações orais são bastante comuns neste tipo de pacientes sendo que o líquen plano, a síndrome de Sjögren e o cancro oral aquelas que reúnem mais evidência. É da responsabilidade do médico dentista estar informado acerca destas manifestações e encaminhar o paciente a um especialista no caso de suspeitas, assim como estar consciente das medidas de prevenção existentes de forma a assegurar a sua segurança e a do paciente.

Este trabalho teve como objetivo rever o estado atual do conhecimento sobre a hepatite C e a sua relação com a medicina dentária. A elaboração deste trabalho envolveu uma pesquisa de artigos publicados, principalmente, dos últimos 10 anos da Pubmed, Cochrane Library e Google Académico. Foram utilizadas as seguintes palavras-chave: hepatite C, manifestações orais, saúde oral e fatores de risco. A pesquisa deu origem a 92 referências bibliográficas arquivadas numa base de dados Mendeley. Foram recolhidos e avaliados 75 artigos. Foram ainda consultados artigos de datas anteriores com a finalidade de contextualização histórica.

Palavras-chave: hepatite c, manifestações orais, saúde oral e fatores de risco

ABSTRACT

Hepatitis C is a liver inflammation caused by viral agents, which alters the normal function of the liver, being one of the most contagious infectious disease worldwide, with an estimated 3% of the population infected. It is an asymptomatic disease, and usually it's only diagnosed at later stages. This infection can affect other organs besides the liver and it's associated with numerous extrahepatic manifestations, some of them are yet to be determined. Oral manifestations are common in this type of patients, and lichen planus, Sjögren's syndrome and oral cancer are the ones that gather more evidence. The dentist has the responsibility to be informed about these events and refer the patient to a specialist in case of suspicion of disease, as well as be aware of existing prevention measures in order to ensure his safety and the patient's.

This study aimed to review the current state of knowledge about hepatitis C and its relation with dentistry. This study aimed to review the current state of knowledge about hepatitis C and its relation to dentistry. This work preparation involved a research of articles published in the last ten years through Pubmed, Cochrane Library and Google Scholar. The following keywords were used: hepatitis C, oral manifestations, oral health and risk factors. The search yielded 92 stored in a Mendeley database. 75 articles were collected and evaluated. There were also consulted articles of earlier dates for the purpose of historical context.

Keywords: hepatitis C, oral manifestations, oral health and risk factors

ÍNDICE GERAL

1	Introdução.....	13
1.1	Vírus da hepatite C.....	14
1.1.1	Biologia.....	14
1.1.2	Ciclo de vida.....	15
1.1.3	Epidemiologia.....	17
1.1.4	História natural.....	19
1.1.5	Hepatite aguda.....	20
1.1.6	Hepatite crónica e evolução para fibrose ou cirrose.....	21
1.1.7	Fardo económico e social da doença.....	22
1.1.8	Diagnóstico.....	23
1.1.9	Vacinação.....	26
1.1.10	Hepatite C em Portugal.....	27
1.1.11	Manifestações extra-hepáticas.....	30
1.1.12	Manifestações orais.....	31
2	Desenvolvimento.....	33
2.1	Manifestações orais.....	33
2.1.1	Saúde oral.....	33
2.1.2	Xerostomia.....	34
2.1.3	Cárie.....	35
2.1.4	Doença periodontal.....	36
2.1.5	Síndrome de Sjögren.....	37
2.1.6	Liquen Plano.....	41
2.1.7	Cancro Oral.....	44
2.2	Medicina dentária e risco VHC.....	47

2.2.1	Relação da medicina dentária com o VHC.....	47
2.2.2	Risco da medicina dentária.....	48
2.2.3	Cuidados a ter antes de realizar um tratamento.....	49
2.2.4	Medidas de prevenção e controlo da infeção	50
2.2.5	Protocolo em caso de acidente ocupacional através de instrumentos cortantes.....	52
2.2.6	Capacitação dos médicos dentistas a lidar com pacientes infetados por VHC.....	53
3	Conclusão	55
4	Bibliografia.....	57

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.	Estrutura molecular do vírus da hepatite C (Strauss, 2001).....	14
Figura 2.	Genoma e informação relativamente às proteínas do VHC (Saeed, Waheed, & Ashraf, 2014).....	15
Figura 3.	Ciclo de vida do VHC (Strauss, 2001).....	16
Figura 4.	Prevalência do vírus da hepatite C em diferentes países a nível mundial (Gower, Estes, Blach, Razavi-Shearer, & Razavi, 2014).	18
Figura 5.	História natural da doença (adaptado de Anjo et al., 2014).....	19
Figura 6.	Chave para confirmação do diagnóstico de VHC (Strauss, 2001)....	26
Figura 7.	Dentes perdidos, cariados e obturados em pacientes infetados com VHC em relação à restante população do serviço nacional de saúde da Austrália do Sul (adaptado de Coates et al, 2000).....	35
Figura 8.	Dentes perdidos e cariados num paciente infetado com o VHC (Coates et al., 2000).	36
Figura 9.	Formas polimórficas do LPO- queratose reticular, atrófica e ulcerosa a envolver a mucosa bilateralmente (Gerayli et al., 2015)	41
Figura 10.	Carcinoma oral de células escamosas, no bordo lateral esquerdo da língua, apresentado necrose e ulceração central com um aumento exofítico das margens (Shaw, Pace-Balzan, & Butterworth, 2011).	45

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1.	Resultados da genotipagem do VHC (ensaio LiPA 2.2.) (Pádua et al., 2014).	29
Tabela 2.	Estimativa do número de mortes devidas ao VHC, em Portugal (Anjo et al., 2014).	29
Tabela 3.	Manifestações orais possíveis em pacientes infetados com o VHC (adaptado de Grossmann, 2012)	32
Tabela 4.	Índice de incidência da síndrome de Sjögren por cada 100.000 habitantes por ano (Qin et al., 2014).	37
Tabela 5.	Índice de prevalência da síndrome de Sjögren por cada 100.000 habitantes (Qin et al., 2014)	38
Tabela 6.	Insuficiência salivar e lacrimal em pacientes com VHC (Gandolfo, 2003)	39
Tabela 7.	Síndrome de Sjögren associado a hepatite crónica viral (adaptado de Yeh et al., 2016).	40
Tabela 8.	Teste do funcionamento do fígado em pacientes com LPO e pacientes saudáveis (adaptado de A Konidena, 2011)	44
Tabela 9.	Incidência de cancro orofaríngeo e nasofaríngeo em pacientes infetados por VHC (adaptado de Mahale et al., 2015)	47
Tabela 10.	Medidas de controlo de infeção aplicadas em cinco clínicas dentárias em Alexandria (adaptado de Hashish et al., 2012)	52

ABREVIATURAS

AINES- anti-inflamatórios não esteroides

ALP- fosfatase alcalina

ALT- alanina aminotransferase

AST- aspartatoaminotransferase

CD4+- cluster de diferenciação 4

CD8+- cluster de diferenciação 8

CD81- cluster de diferenciação 81

CDC- Centro de Controlo e Prevenção de Doenças

CHX- clorexidina

CIA- exame quimioluminescente

E2- proteína estrutural 2

EIA- exame imunológico enzimático

ELISA- ensaio de imunoabsorção enzimática

HC- hepatite crónica

CHC- carcinoma hepatocelular

HIV- vírus da imunodeficiência humana

HVR1- região hipervariável

IFN- interferão

IL- interleucina

LDLR- receptor de proteínas de baixa densidade

LP- líquen plano

MPCs- cancros primários múltiplos

NAT- teste de ácidos nucleicos

NS4B- proteína não estrutural 4B

LPO- líquen plano oral

OMS- Organização Mundial de Saúde

OSCC- carcinoma de células escamosas oral

PCR- reação em cadeia da polimerase

RNA- ácido ribonucleico

SCCHN- cancro das células escamosas da cabeça e do pescoço

SRB1- receptor scavenger B1

SS- síndrome de Sjögren

TNF-a- fator de necrose tumoral

VHC- vírus da hepatite C

1 INTRODUÇÃO

A hepatite, por definição, é um termo genérico para a inflamação do fígado. Esta condição pode ser auto limitada ou evoluir para fibrose, cirrose ou cancro do fígado. A causa mais comum desta doença é viral, mas outros fatores podem estar na origem da doença como outros agentes infecciosos, substâncias tóxicas como o álcool, algumas drogas ou doenças auto-imunes também podem ser causadores da doença. As hepatites virais situam-se entre os mais comuns e principais problemas de saúde pública em todo o mundo (Webster, Klenerman, & Dusheiko, 2015).

Existem vários tipos de hepatites virais, provocadas por vírus hepatotrópicos referidas como A, B, C, D e E. Em particular, os tipos B, C e D levam a doenças crónicas em centenas de milhões de pessoas e são, em algumas partes do mundo, a maior causa de cirrose e cancro no fígado (Fernandes et al., 2013).

O vírus da hepatite C é uma doença que se transmite principalmente por via parentérica, evoluindo na maior parte dos casos para cronicidade, não existindo, até ao momento, qualquer tipo de vacinação disponível. É uma doença infecto-contagiosa, bastante prevalente em Portugal e no mundo, com consequências tanto para o fígado como para outros órgãos do corpo. As manifestações extra-hepáticas são muito comuns neste tipo de pacientes, sendo que parte delas manifestam-se na cavidade oral (R. T. Marinho & Lavanchy, 2011).

O médico dentista, deve tomar especial atenção a estes pacientes, que se podem encontrar imunologicamente deprimidos e que, de forma geral, necessitam de maiores cuidados de saúde oral, sendo esta essencial para o seu bem-estar geral. Esta doença requer especial atenção da parte dos profissionais de saúde de forma a prevenir infeções cruzadas, sendo que estão estabelecidos uma série de protocolos sobre infeção cruzada com o intuito de prevenir, ou reduzir, o potencial de transmissão de doenças entre os médicos dentistas e os seus pacientes (Ahmed Alaizari et al., 2015).

A elaboração deste trabalho envolveu uma pesquisa de artigos publicados principalmente dos últimos 10 anos através da Pubmed, CochraneLibrary e Google Académico. Foram utilizadas as seguintes palavras-chave: hepatite C, manifestações

orais, saúde oral e fatores de risco. A pesquisa deu origem a 92 referências bibliográficas arquivadas numa base de dados Mendeley. Foram recolhidos e avaliados 75 artigos. Foram ainda consultados artigos de datas anteriores com a finalidade de contextualização histórica.

1.1 Vírus da hepatite C

1.1.1 Biologia

O vírus da hepatite C (VHC) foi referido pela primeira vez como um vírus independente da hepatite A e B, transmitido por via parental, em 1989. Só mais tarde veio a ser classificado na família dos vírus *Flaviviridae* (M. Carrozzo, 2014). O VHC é um vírus de cadeia simples de ácido ribonucleico (RNA) que tem preferência para os hepatócitos e possivelmente linfócitos B (Webster et al., 2015). O genoma do VHC é constituído por aproximadamente 9.600 nucleótidos, que codificam um precursor polipeptídico com cerca de 3011 aminoácidos, que pela ação da proteases virais e celulares é clivado em três proteínas estruturais (núcleo, envelope 1 e 2) e sete não estruturais (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B) (Halliday, Klenerman, & Barnes, 2011).

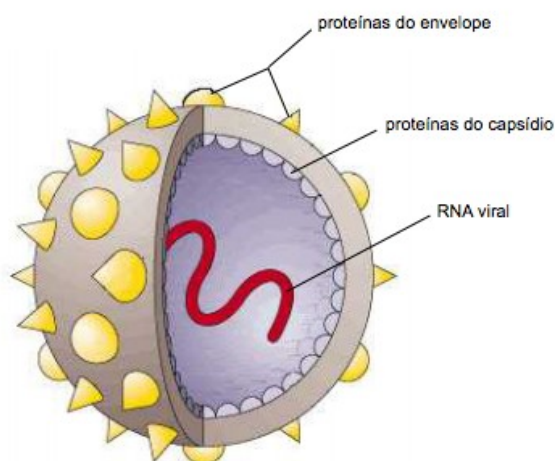


Figura 1. Estrutura molecular do vírus da hepatite C (Strauss, 2001)

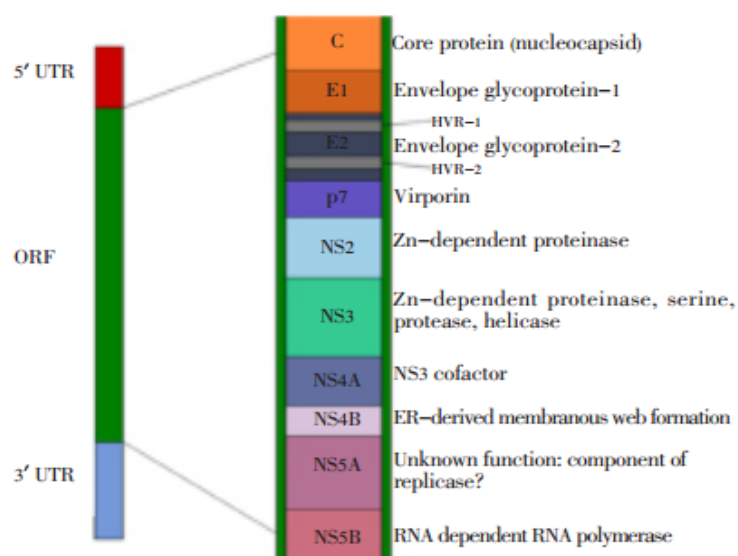


Figura 2. Genoma e informação relativamente às proteínas do VHC (Saeed, Waheed, & Ashraf, 2014)

O VHC dentro da população humana tem uma enorme diversidade genética, pensa-se que devido à longa associação entre o vírus e os seres humanos, que evolutivamente, permitiu a diversificação de novos genótipos (Webster et al., 2015).

Existem atualmente sete genótipos, apesar dos estudos se concentrarem mais em seis. Estes seis genótipos apresentam uma distribuição diferente consoante a região geográfica. Os genótipos 1,2, 4 e 5 são mais encontradas em África e são considerados uma infeção endémica. Já os genótipos 3 e 6 encontram-se mais na Ásia. Na Europa e EUA, 70% das infeções são provocadas pelo genótipo tipo 1 (Chan, 2014; Webster et al., 2015). A nível mundial o genótipo 1 é o mais frequente (60% dos casos), seguido do genótipo 3 (25%), genótipo 4 (7%) e genótipo 2 (2%) (Chan, 2014).

1.1.2 Ciclo de vida

A entrada do vírus na célula hospedeira envolve uma série de interações biológicas. A ligação do vírus aos receptores da célula envolvem uma região hipervariável (HVR1), presente nas proteínas estruturais do vírus (E2), com os receptores LDL (LDLR) da célula, havendo outros receptores que influenciam a

entrada do vírus na célula como os receptores SRB1, CD81 entre outros. Após esta ligação dá-se a endocitose do vírus para dentro da célula, onde se dá a fusão da sua membrana, para libertar o RNA viral no citoplasma. As poliproteínas do vírus, compostas cada uma por 3000 aminoácidos, são então traduzidas no retículo endoplasmático rugoso, acabando por dar origem a 10 proteínas individuais, como o envelope, proteínas estruturais e não estruturais, essenciais para a formação da nova molécula viral. Simultaneamente, existe a replicação da cadeia positiva do RNA viral, em vesículas membranosas, mediada pela proteína NS4B, dando origem a uma nova cadeia negativa do vírus. Dá-se então a formação de uma nova unidade do VHC, que circulará até outras células sãs (Kim & Chang, 2013).

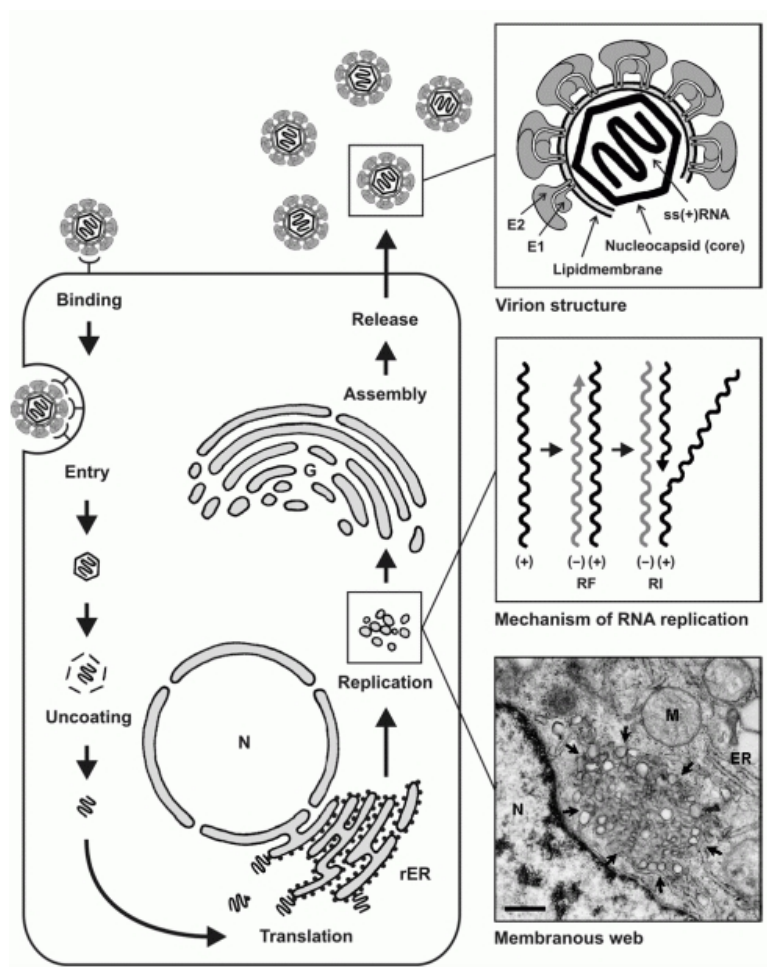


Figura 3. Ciclo de vida do VHC (Strauss, 2001).

1.1.3 Epidemiologia

Atualmente estima-se que existam entre 130 a 150 milhões (cerca de 3% da população mundial) de pacientes com infecção crônica pelo VHC(OMS, 2016),porém este número poderá ser maior devido ao elevado número de pacientes por diagnosticar, uma vez que o VHC é considerada uma “doença silenciosa” que só se manifesta, normalmente, em fases mais tardias (M. Carrozzo, 2014).

O vírus da hepatite C afeta cada vez mais pessoas no mundo, sendo que entre 1990 e 2005, estima-se que o número de pessoas infetadas passou de 122 milhões para 185 milhões e que o número de seropositivos para os anticorpos anti-VHC cresceu de 2,3% para 2,8% no mesmo período (Mohd Hanafiah, Groeger, Flaxman, & Wiersma, 2013).

As zonas mais afetadas são na Ásia Central, Norte de África e Médio Oriente com uma prevalência superior a 3,5%. A Europa tem uma taxa moderada entre 1,5% e 3,5% e na América do Norte é onde se estima ter a menor prevalência (menos de 1,5%) (Mohd Hanafiah et al., 2013).

Nos países ocidentais, a infecção por VHC é mais prevalente na geração “babyboomer” (nascidos entre 1945 e 1965), sendo que a maioria terá sido infetada na década de 70 e 80, devido a um elevado consumo de drogas intravenosas, sem haver troca de agulhas (Alter, 2011).

Este vírus é responsável por cerca de 700.000 mortos anualmente, segundo os últimos dados da OMS (OMS, 2016).

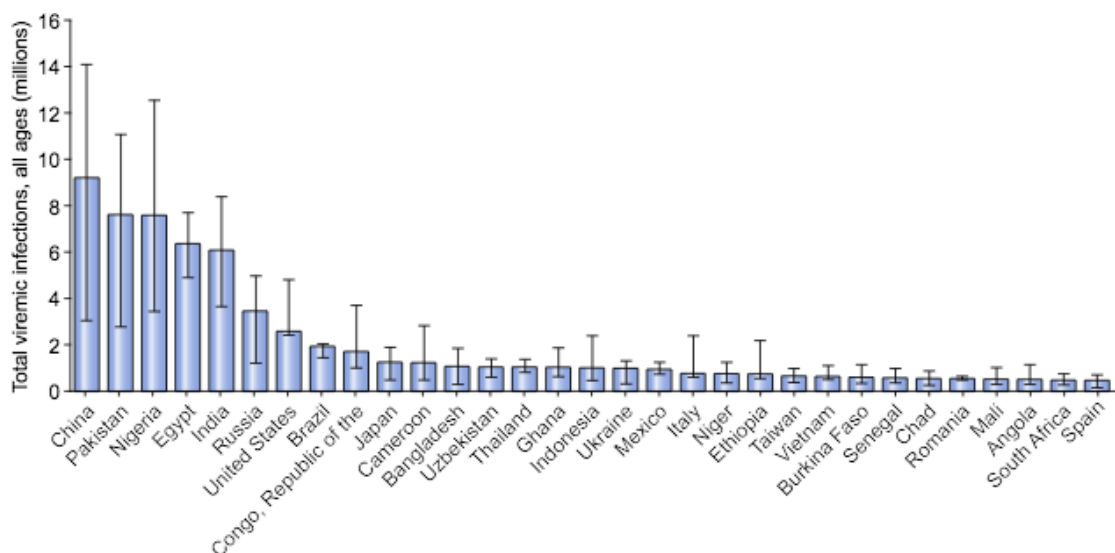


Figura 4. Prevalência do vírus da hepatite C em diferentes países a nível mundial (Gower, Estes, Blach, Razavi-Shearer, & Razavi, 2014).

A via mais comum de transmissão é por via parental. As formas de transmissão mais comuns são o uso de drogas intravenosas, devido à reutilização das agulhas, transfusões sanguíneas, relações sexuais desprotegidas, fatores iatrogénicos, como a hemodiálise, exposição acidental devido a cortes com objetos cortantes contaminados e transmissão de mãe para filho, embora seja pouca comum. No entanto, em grande parte das vezes (30-40% dos casos) não se consegue identificar qual foi a forma de contágio (Alter, 2011).

A partilha de agulhas contaminadas entre toxicodependentes conta com taxas muito elevadas de transmissão: 60% e 80% nos Estados Unidos da América e Austrália, respetivamente e 60-90% na Europa. Pelo contrário, nos países em desenvolvimento, a transmissão do VHC ocorre principalmente através de equipamento médico contaminado e na transfusão de sangue de indivíduos infetados (Lee, Yang, Chen, & Yuan, Yong, 2014).

Nos países em desenvolvimento, principalmente em África e na Ásia, a forma mais comum de transmissão é através de transfusões sanguíneas, devido à falta de controlo dos dadores, de equipamento médico e de profissionais de saúde treinados (Lee et al., 2014).

1.1.4 História natural

Parte da população infetada pelo vírus, na sua fase aguda, elimina espontaneamente o vírus sem qualquer tipo de tratamento, graças ao desenvolvimento e persistência de uma resposta específica ao vírus através de linfócitos T citotóxicos (CD8+) e células T auxiliares (CD4+)(Webster et al., 2015). No entanto, a maior parte dos pacientes acabam por desenvolver cronicidade da doença (55%-85%), levando a situações de cirrose (cerca de 20% dos pacientes que desenvolvem a forma crónica da doença), insuficiência hepática e carcinoma hepatocelular (CHC)(Zaltron, Spinetti, Biasi, Baiguera, & Castelli, 2012). Uma vez instalada a cirrose, a hipótese anual de risco da doença evoluir para CHC é de 1-5% e de 3-6% para insuficiência hepática. Um paciente com insuficiência hepática a probabilidade de morrer no ano seguinte é de 15-20% (Westbrook & Dusheiko, 2014).

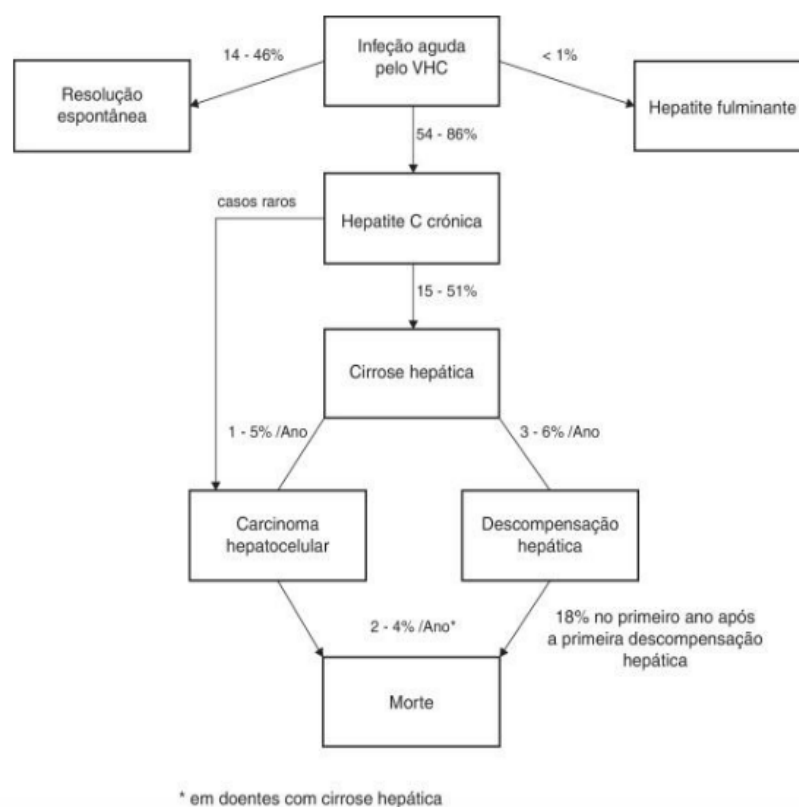


Figura 5. História natural da doença (adaptado de Anjo et al., 2014)

1.1.5 Hepatite aguda

A hepatite aguda é definida como a fase inicial da doença após exposição vírica, sendo tipicamente definida como os primeiros 6 meses da doença. Estima-se que, todos os anos, 4 milhões de novas pessoas são infetadas (Westbrook & Dusheiko, 2014). A infecção pelo VHC tem um período de incubação de 15 a 150 dias. Durante este período pode ser detetado o RNA-VHC através de PCR (Babinski, Maria, Nunes, Edson, & Junior, 2008).

A doença aguda, na maior parte dos casos é assintomática, passando despercebida e só sendo diagnosticada numa fase mais avançada da doença. No entanto, alguns sintomas reportados são: icterícia, urina escura, anorexia, dor abdominal, náusea ou mialgia. A principal complicação, da doença, é o desenvolvimento para cronicidade (Westbrook & Dusheiko, 2014).

A infecção aguda caracteriza-se pela presença de RNA viral no soro e pelo aumento das enzimas hepáticas alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (ASP) e pela seroconversão com o aparecimento de anticorpos anti-VHC (Sharma & Feld, 2014).

A hepatite aguda pode ser dividida por três fases, havendo continuidade entre elas. A primeira fase, ou “pré ramp-up”, tem uma duração média de 7-21 dias, podendo-se estender até aos 2 meses, sendo nesta fase em que a carga viral passa a ser quantificável. Na segunda fase, fase de “ramp-up”, com uma duração média de 8-10 dias, os níveis de RNA viral aumentam exponencialmente. Na terceira e última fase, ou “plateau”, com uma duração de 40-60 dias, há a estabilização da virémia e um aumento das enzimas do fígado, principalmente da ALT. Após esta fase a infecção pode regredir espontaneamente entre 18 a 34% dos casos, havendo alguma discordância, entre estudos, acerca destes valores, ou evoluir para um estado crónico da doença. A ocorrência de hepatite fulminante ou de falência hepática, apesar de já terem sido reportados alguns casos, é bastante raro (Sharma & Feld, 2014).

1.1.6 Hepatite crónica e evolução para fibrose ou cirrose

A hepatite crónica (HC) é uma doença de progressão lenta, comum nos pacientes infectados pelo VHC, caracterizada por uma inflamação hepática persistente, que pode levar a cirrose em aproximadamente 10-20% dos pacientes, ao longo de um período de 20 anos, sendo que alguns estudos apontam para uma taxa de evolução próxima dos 50% (Westbrook & Dusheiko, 2014).

Alguns pacientes podem reportar sintomas como desconforto abdominal, náusea, fadiga, mialgia, artralgia ou perda de peso. No entanto estes sintomas são incaracterísticas de doença hepática e não são associados a tal, sendo que os sintomas relacionados com o fígado só aparecem, tipicamente, quando a doença evolui para cirrose (Massard et al., 2006).

A história natural da HC constitui o reflexo do estágio da fibrose e da velocidade da sua evolução para cirrose. A fibrose é um processo lento, muito dinâmico, heterogéneo e variável. Caracteriza-se pela deposição de matriz extracelular que altera a estrutura e microcirculação hepáticas, levando à falência do órgão (Massard et al., 2006).

O estado crónico da doença muitas vezes passa despercebido, sendo uma transição, de infeção aguda para crónica, subclínica, mesmo quando evolui para cirrose, sendo apenas diagnosticado numa fase tardia da doença como, descompensação hepática, ou quando a doença já evolui para carcinoma hepatocelular (HCC) (Westbrook & Dusheiko, 2014).

O diagnóstico, passa pela detecção de anticorpos anti-VHC e RNA do VHC, pela presença de sinais de HC, enzimas hepáticas elevadas, ou alterações histológicas (Webster et al., 2015).

A cirrose é a lesão histológica mais avançada do fígado, a principal e mais temida complicação do VHC, que antecede a insuficiência hepática e o CHC (Massard et al., 2006).

A cirrose hepática apresenta duas fases: uma fase de doença compensada e outra mais tardia, de doença descompensada, onde surgem as complicações da doença

hepática (ascite, rotura de varizes esofágicas, icterícia, peritonite bacteriana espontânea, encefalopatia hepática e CHC) (Webster et al., 2015).

O risco de cirrose aumenta no caso de pacientes que ingerem regularmente bebidas alcoólicas, naqueles que adquirem a doença numa idade mais avançada, obesidade, no sexo masculino, em pacientes infetados concomitantemente com HIV e com diabetes tipo 2 (Webster et al., 2015).

Uma meta-análise de 111 estudos conduzida por Thein, em 2008, mostrou uma prevalência de cirrose de 16% e de 41% após 20 e 30 anos de infeção, respetivamente (Thein, Yi, Dore, & Krahn, 2008).

Uma vez instalado um quadro de cirrose, o risco anual de evoluir para uma descompensação hepática é de 3-6% e o risco de evoluir para CHC é de 1-5%. No caso de descompensação hepática o risco de morte dentro de um ano aumenta para 15-20% (Westbrook & Dusheiko, 2014).

O carcinoma hepatocelular é o principal tipo de carcinoma primário do fígado e constitui a quinta neoplasia mais frequente do mundo (Saeed et al., 2014). A incidência de CHC tem vindo a aumentar nos últimos 30 anos, nos países desenvolvidos. Nos Estados Unidos, por exemplo, a prevalência de CHC triplicou, desde 1975 (Altekruse, McGlynn, & Reichman, 2009).

Os fatores que contribuem para o aumento do risco de desenvolver CHC, são muito similares aqueles que contribuem para o risco de cirrose (álcool, obesidade, idade, sexo masculino, imunodepressão) (Maasoumy, Fellow, & Wedemeyer, 2012).

Segundo a OMS, uma vez estabelecida a cirrose, a incidência anual de CHC é de 2-4%. Os estudos sugerem que o CHC se desenvolva 25 a 30 anos após a infeção e pode ser a primeira manifestação de cirrose (OMS, 2016). O risco de morte no primeiro ano após o diagnóstico de CHC é de 33% (Anjo et al., 2014).

1.1.7 Fardo económico e social da doença

Estima-se que o número de casos com VHC nos países desenvolvidos esteja a diminuir, mas o mesmo não se passa em algumas regiões onde o vírus se encontra

disseminado. No entanto tem-se vindo a observar em todas as regiões um aumento do número de casos de hepatite crónica, nomeadamente, de casos com descompensação hepática, cirrose e carcinoma hepatocelular (Myers et al., 2014).

O diagnóstico precoce é um dos objetivos principais, de forma a iniciar a terapêutica o quanto antes, permitindo reduzir a morbilidade e mortalidade associadas ao vírus. A realização de rastreios e triagens a populações, assim como a distribuição de seringa e agulhas entre toxicod dependentes são medidas que permitem uma redução do fardo da doença (Hajarizadeh et al., 2016). No entanto, a principal medida passa por educar a população acerca dos comportamentos de risco assim como medidas de prevenção. Os fundos dirigidos na prevenção do VHC são ainda muito insuficientes, sendo que estes fundos correspondem apenas a 2% aqueles que são dirigidos à investigação e tratamento médico para o HIV (M. Carrozzo, 2014).

A nível mundial existem poucos dados disponíveis acerca do impacto financeiro da VHC, limitando-se apenas a estudos realizados nalguns países. Um artigo realizado nos Estados Unidos, relata que o custo anual com o vírus, a nível nacional, ronda os 24.000\$ por paciente, sendo que este valor é superior para os pacientes com um estado da doença mais avançado (M. Carrozzo, 2014). No Canadá estima-se que o custo com a doença ronda os 64.694\$, por pessoa, ao longo da sua vida. Estes valores estimam-se que venham a aumentar até 60% nos próximos anos, devido em maior parte ao aumento do número de casos com cirrose e as suas complicações (Myers et al., 2014).

1.1.8 Diagnóstico

Todos os indivíduos que têm ou tiveram algum comportamento de risco, ou forma de exposição, mesmo mostrando-se assintomáticos deveriam realizar um teste de rotina para avaliar a presença de anticorpos anti-VHC (Webster et al., 2015).

O diagnóstico para o VHC passa por detetar anticorpos virais assim como RNA viral, tendo a sensibilidade e fiabilidade dos exames evoluído consideravelmente desde que os primeiros exames para a detecção do vírus foram pela primeira vez aprovados em 1990 (Webster et al., 2015).

Após o indivíduo ter sido infetado o RNA-VHC só é detetado após 2-3 semanas e é o primeiro indicador passível de ser testado, seguido dos anti-VHC que são detetados no sangue após 4-10 semanas. O exame de primeira linha para diagnóstico de VHC passa por identificar a presença de anticorpos anti-VHC, através de um exame imunológico enzimático (EIA) ou de um exame quimioluminescente (CIA) (Webster et al., 2015).

Se os valores forem positivos é sinal que o indivíduo está ou esteve infetado pela doença. Para detetar se o indivíduo está presentemente infetado é mais fiável avaliar a presença de RNA-VHC através do teste de ácidos nucleicos (NAT). Independentemente do resultado para detetar a presença de anticorpos anti-VHC, se o indivíduo estiver imunodeprimido ou suspeitar que tenha sido exposto ao vírus nos últimos 6 meses deve reavaliar a sua condição (Chan, 2014).

A maioria dos indivíduos são assintomáticos (80%), mas nalguns casos é possível observar anorexia, náusea, icterícia. Estes sintomas costumam aparecer após a fase de seroconversão que equivale, em média, às 4-12 semanas após infeção. Outro fator indicativo de que o fígado está a ser sujeito a algum tipo de dano ou infeção é quando se deteta um nível elevado da enzima ALT (Chan, 2014).

Também é de extrema importância identificar o genótipo, uma vez que este vai determinar que tipo de tratamento pode ser aplicado assim como a sua duração. O genótipo tipo 1, por exemplo, é o mais frequente, sendo aquele que apresenta maiores dificuldades em tratar, comparando com o genótipo tipo 2 e 3 (Chan, 2014).

Um meio de diagnóstico essencial para avaliar o grau de evolução da fibrose ou o grau de inflamação, principalmente em fases mais avançadas da doença, consiste em realizar uma biópsia ao fígado, permitindo ao médico tomar decisões acerca da terapia a realizar e avaliar o prognóstico da doença. No entanto, apesar de ser ainda hoje o exame de referência para a avaliação de fibrose hepática, a biópsia deve ser muito bem ponderada e só em caso de necessidade, uma vez que se trata de um procedimento bastante invasivo e que acarreta elevados custos e algum risco para o paciente. Outros exames menos invasivos, para avaliar o grau de inflamação do fígado, passam por análises ao sangue, como contagem de plaquetas, albumina e tempo de protrombina (Chan, 2014).

Mais recentemente, surgiu um novo método não invasivo, que usa um sistema de ultrasons para quantificar o grau de fibrose hepática que é a elastografia hepática transitória (fibroscan®). Tem como principais vantagens ser um exame indolor, rápido, reprodutível e independente do operador, sendo mais facilmente aceite pelos pacientes que a biopsia (R. Marinho & Serejo, 2007).

A elastografia transitória consegue uma muito boa acuidade, podendo substituir a biopsia em muitos casos, no entanto, nem sempre pode ser confiável. Um estudo comprovou que existem diferenças nos resultados apresentados entre o fibroscan® e a biopsia, que devem ser levadas em consideração. No estudo, foram incluídos 116 pacientes com hepatite C. Todos realizaram o fibroscan® e em seguida uma biopsia, para efeito de comparação dos resultados. Todas as amostras das biopsias eram consideradas grandes, com mais de 25 milímetros. Fatores independentes, como sexo, idade, massa corporal, ingestão de álcool, níveis das transaminases, contagem de plaquetas, carga viral e genótipo também foram considerados na análise dos dados. Os resultados mostram que quando o estágio de fibrose é igual ou maior que F2, em 76% dos infectados com hepatite C os dois métodos, fibroscan® e biopsia, apresentam resultados iguais. Na fibrose igual ou maior que F3 a segurança nos resultados foi de 87% e na presença de cirrose (F4) a segurança dos resultados foi de 91%. Com este estudo concluiu-se que para o diagnóstico de estágios de fibrose inferiores a F2, o resultado apresentado pelo fibroscan® pode ser maior que a realidade, induzido pela inflamação. Para graus de fibrose iguais ou maiores que F3 o desempenho do fibroscan® é considerado válido e fiável na avaliação da fibrose hepática (Verveer et al., 2012).

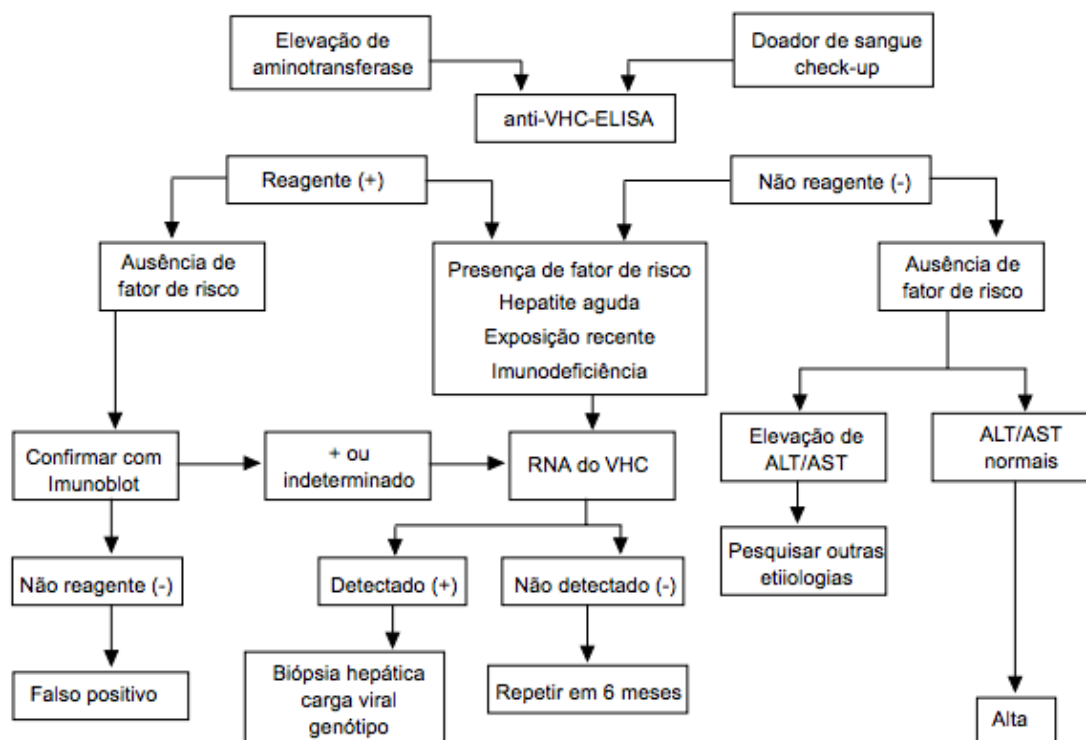


Figura 6. Chave para confirmação do diagnóstico de VHC (Strauss, 2001).

1.1.9 Vacinação

Atualmente, ainda não existe uma vacina eficaz para o VHC, à semelhança da que existe para o VHB. As terapias atuais apesar de já apresentarem excelentes resultados, com taxas de sucesso acima dos 90%, são demasiado caras para a maior parte da população, caso não tenham nenhum tipo de apoio financeiro. A descoberta de uma vacina torna-se assim essencial, que permita curar ou ajudar no tratamento da doença (Halliday et al., 2011).

A investigação para encontrar uma vacina para o VHC já dura à vários anos. Os mecanismos biológicos durante a eliminação espontânea do vírus em pacientes infetados com hepatite aguda tornou-se um foco de pesquisa, assim como os mecanismos inerentes à evolução da doença para crónica. Apesar de ainda não se ter entendido os mecanismos exatos, parece que está relacionado com a resposta inata e adaptativa do sistema imunitário do hospedeiro, envolvendo a resposta das células T. As maiores dificuldades em encontrar a vacina certa prendem-se com o fato da

variedade genética do VHC, que dificulta a eliminação imunológica pelo organismo e com os obstáculos práticos, financeiros e éticos ligados com a investigação (Halliday et al., 2011).

Várias vacinas já foram testadas em animais, com pouco sucesso, com o objetivo de entender que antígeno do VHC a vacina deve ter como alvo. Alguns estudos tiveram como alvo o envelope e outras o núcleo da molécula do vírus, ambos sem sucesso. Mais recentemente está-se a estudar o efeito de uma vacina em proteínas não estruturais do envelope do vírus ainda sem resultados publicados, mas já em fase de ensaios clínicos em seres humanos (Halliday et al., 2011).

1.1.10 Hepatite C em Portugal

Em Portugal, existe pouca evidência científica e poucos dados acerca do estado do vírus da hepatite C na população, estando os números dependentes de notificações efetuadas pelos hospitais ou clínicas (Anjo et al., 2014).

Um artigo, realizado por J. Anjo et al, em 2014, avaliou o impacto do VHC, em Portugal e concluiu que a incidência é de 1/100.000, correspondendo a 100 novos casos por ano e a prevalência varia entre 1-1,5%, ou seja, estima-se que existem cerca de 100.000 a 150.000 pacientes infetados pelo vírus, sendo que este representa cerca de 45% de todas as hepatites virais no nosso país (Anjo et al., 2014; Pádua et al., 2014).

A partir dos dados disponíveis, conclui-se que tem havido uma tendência decrescente do número de novos pacientes com VHC, segundo dados de um estudo realizado em 1998 e outro em 2010, uma vez que os valores indicam um valor máximo de 6,9/100.000 casos novos por ano em 1998 e diminuiu para 0,37/100.000 em 2010 (Anjo et al., 2014).

A doença, à semelhança de outros países, dificilmente é diagnosticada em estados primários, sendo que apenas 30% dos pacientes estão diagnosticados (Anjo et al., 2014).

Os vários genótipos e subtipos estão diretamente relacionados com a terapia

escolhida para cada caso, sendo a genotipagem do vírus essencial para a determinação da dosagem e duração do tratamento assim como para a avaliação do prognóstico da doença. Assim torna-se essencial determinar os tipos mais prevalentes em Portugal de forma a haver uma melhor estruturação e organização da qualidade dos serviços de saúde prestados a nível nacional (Pádua et al., 2014).

Um estudo que teve início em 2008 e uma duração de 5 anos, teve como objetivo determinar os genótipos e subtipos mais prevalentes na população, com uma amostra de 1004 indivíduos infetados por VHC. Os resultados do estudo revelaram uma maior frequência de infeções pelo genótipo tipo 1 com uma média de 55% variando entre 50,7% e 57,9%. O segundo mais frequente foi o genótipo tipo 3 com uma média de 28,2% e variando entre 21% e 35,5%, seguido do genótipo tipo 4 (13,9%) e do genótipo tipo 2 (1,5%). A nível Europeu os mais comuns são o genótipo tipo 1, seguido do 2 e do 3. O tipo 4 é um genótipo mais comum em regiões como o Médio Oriente ou o Norte de África (Pádua et al., 2014).

Em relação aos subtipos do vírus, observou-se que, do total dos casos identificados como genótipo 1, cerca de 78,3% (432/552) pertenciam ao subtipo 1a e 18,1% (100/552) ao subtipo 1b. O segundo mais frequente foi o subtipo 3a (28,2%). Estes valores divergem com os da Europa uma vez que o mais comum corresponde ao subtipo 1b, sendo mais prevalente entre indivíduos de idade mais avançada e que adquiriram a infeção por transfusões sanguíneas. No entanto, a maioria da amostra, neste estudo, foi composta por reclusos de uma faixa etária mais jovem, podendo este fator ter influenciado os valores (Pádua et al., 2014).

Ano	Genotipo 1 % (n)	Genotipo 2 % (n)	¹ Genotipo 3 % (n)	² Genotipo 4 % (n)	Inconclusivo % (n)
2013	50,7% (71)	0,71% (1)	33,6% (47)	14,3% (20)	0,7% (1)
2012	51,4% (71)	0	35,5% (49)	12,3% (17)	0,7% (1)
2011	57,7% (41)	0	21,1% (15)	15,5% (11)	5,6% (4)
2010	57,9% (124)	2,3% (5)	21,0% (45)	15,9% (34)	2,8% (6)
2009	52,3% (134)	1,8% (4)	27,4% (62)	11% (25)	0,4% (1)
2008	51,6% (111)	2,3% (5)	30,7% (66)	14,9% (32)	0,5% (1)
Total	55% (552)	1,5% (15)	28,2% (283)	13,9% (140)	1,4% (14)

¹ Todos os casos foram classificados de subtipo 3a

² Identificados casos não subtipados de genótipo 4 e casos de subtipo indiscriminado 4a/4c/4d

Tabela 1. Resultados da genotipagem do VHC (ensaio LiPA 2.2.) (Pádua et al., 2014).

A maioria dos pacientes são diagnosticados com hepatite crónica, correspondendo a 60%, 30% são diagnosticados com cirrose hepática compensada, 6% com cirrose hepática descontrolada e 4% com carcinoma hepatocelular (Anjo et al., 2014).

Segundo este último estudo a número de mortes estima-se que esteja entre 600 a 984 mortes/ano, devendo-se 20% das mortes a cirrose hepática e 50% a carcinoma hepatocelular (Anjo et al., 2014).

Causas de morte	Mortalidade		Mortes devidas ao VHC	
	N.º de mortes ^b	Mortes/100.000 hab	%	N.º de mortes
Hepatite C ^a	51	0,47	100 ^b	51
Cirrose hepática	1.537	14,4	20 ^c	307
CHC	893	8,34	50 ^c	447
VIH	894	8,37	20 ^c	179
Total	3.375	31,61	30	984

^a Excluindo as mortes devidas a cirrose hepática e CHC.

^b Dados OMS 2008.

^c Dados do painel de peritos.

Tabela 2. Estimativa do número de mortes devidas ao VHC, em Portugal (Anjo et al., 2014).

Em Portugal, os gastos anuais com este tipo de pacientes, consistem na terceira maior despesa para o Estado, a nível de gastos com tratamento de doenças, sendo

apenas precedido por doenças cérebro-vasculares e problemas cardíacos(R. T. Marinho & Lavanchy, 2011).

Em 2008, foram gastos cerca de 63 milhões de euros, ou 599.530€por cada 100.000 habitantes, sendo que dados mais recentes indicam que a despesa ascende aos 71 milhões de euros (Anjo et al., 2014; R. T. Marinho & Lavanchy, 2011). Estes valores incluem um gasto de 32 milhões de euros para a abordagem a pacientes com cirrose e um gasto de 9 milhões de euros com o HCC. O tempo médio de internamento destes pacientes são 10 dias, que é superior à média nacional que são 6 (R. T. Marinho & Lavanchy, 2011).

Trata-se de uma necessidade apostar na prevenção, na sensibilização e rastreios da população, assim como realizar programas de trocas de seringas entre toxicodependentes, um grupo de risco onde a prevalência de infeção por VHC situa-se entre 60-70% (R. T. Marinho & Lavanchy, 2011).

1.1.11 Manifestações extra-hepáticas

Desde que o VHC foi identificado, que foi associado a outras manifestações para além do fígado, como disfunções renais, dermatológicas, endócrinas, neuromusculares, hematológicas, reumatológicas e doenças auto-imunes(S. de M. C. Grossmann, 2012).

As manifestações extra-hepáticas podem ocorrer em 40-75% dos doentes com HC. Elas podem-se apresentar como a única manifestação clínica nestes doentes e podem determinar o prognóstico(Massard et al., 2006).

Para além da elevada morbidade, o vírus causa uma diminuição na qualidade de vida nas pessoas infetadas, uma vez que estas manifestações extra-hepáticas podem interferir com a normalidade(Zaltron et al., 2012).

A crioglobulinemia mista é a principal manifestação extra-hepática na HC, encontrada em 19-55% dos doentes. Define-se como a presença de imunoglobulinas circulantes que precipitam a temperaturas inferiores a 37°C (Massard et al., 2006).

Outras manifestações podem incluir a síndrome sicca, diabetes tipo 2, linfoma

não-Hodgkin e diversas manifestações orais. Destes pacientes entre 5-25% podem desenvolver ainda, vasculite sistêmica, neuropatia periférica e fenômeno de Raynaud. (Westbrook & Dusheiko, 2014).

O reconhecimento destas manifestações em pacientes com hepatite C, é de extrema importância, uma vez que muitas vezes são estes sinais que permitem um diagnóstico precoce (Westbrook & Dusheiko, 2014).

1.1.12 Manifestações orais

Dentro das manifestações orais destacam-se a síndrome de Sjögren, o líquen plano, o cancro oral, e uma saúde oral geral mais debilitada devido ao aumento da probabilidade de ocorrência tanto de cáries dentárias como de periodontite, sendo estas doenças abordadas, mais aprofundadamente, posteriormente (Seyed-Moayed, Mahboobi, Porter, Karayiannis, & Alavian, 2013).

Outras manifestações também recorrentes, em pacientes com VHC incluem lesões ulcerosas, petéquias, candidíases e leucoplasias. Para além destas manifestações, continua-se a estudar a relação com outro tipo de alterações e doenças que possam estar relacionadas com o vírus.

Um estudo realizado no Brasil, com uma amostra de 215 pacientes infetados com VHC, observou que 96,% dos pacientes apresentava uma ou mais alterações na cavidade oral (S. de M. C. Grossmann, Teixeira, Aguiar, Moura, & Carmo, 2009).

As condições mais frequentes foram úlceras/petéquias (19,5%), candidíases (18,1%), como estomatite, queilite angular e candidíase pseudomembranosa e ainda leucoplasias (13,0%). Todas estas condições demonstram uma prevalência maior em pacientes infetados com VHC que na população geral (S. de M. C. Grossmann et al., 2009)

A candidíase é das infeções fúngicas mais comuns, mundialmente, causando desconforto, alteração do paladar e disfagia, estando a sua etiologia associada a uma série de condições como a diabetes, xerostomia, imunossupressão sistêmica e uso de antibióticos de largo espectro ou em fumadores. A cândida foi também associada ao

líquen plano oral em 37,0% a 76,7% dos casos, assim como aos pacientes sob tratamento com fármacos anti-virais, sendo o VHC um fator exponencial para o risco de candidíases(Nagao, Hashimoto, & Sata, 2012).

Muitas destas manifestações podem estar direta ou indiretamente relacionadas como vírus. Este pode atuar diretamente na etiopatogenia de algumas doenças, assim como a sua terapia através de fármacos, que influencia o aparecimento de outras manifestações (Carrozo, 2008).

Também foram reportados casos de doença de Behçet e de eritema multiforme, porém estes dados ainda carecem de comprovação por novos estudos (S. de M. C. Grossmann, 2012).

Doenças dermatológicas	Outras doenças da cavidade oral
- Líquen Plano - Eritema Multiforme - Doença de Behçet	- Carcinoma de células escamosas - Úlceras bucais - Candidíase - Pigmentação da mucosa jugal - Petéquias - Hiperqueratosefriccional
Glândulas salivares	Doenças dentárias e periodontais
- Xerostomia - Sialodenite - Síndrome de Sjögren	- Cárie dentária - Genvivite

Tabela 3. Manifestaçõesorais possíveis em pacientes infetados com o VHC
(adaptado de Grossmann, 2012)

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 Manifestações orais

2.1.1 Saúde oral

Os indivíduos portadores do VHC têm, de maneira geral, um maior risco de virem a desenvolver complicações na cavidade oral, como cárie ou doença periodontal, sendo pacientes com maior perda de peças dentárias em relação à restante população (Seyed-Moayed et al., 2013). Além disso, é mais frequente o aparecimento de outras manifestações orais nos pacientes com VHC, como úlceras, candidíases, pigmentação da mucosa jugal, petéquias e hiperqueratose folicular (L. Henderson et al., 2001).

Vários fatores influenciam o detrimento da saúde oral como, por exemplo, a medicação a que estes pacientes estão sujeitos. Um elevado número está sob tratamento de um ou mais fármacos como é o caso de metadona e anti-depressivos, que podem exponenciar o risco para uma má saúde oral (Coates et al., 2000).

As más condições de saúde oral destes pacientes estarão também relacionadas com o fator psicológico e caráter social da doença, que provoca uma maior dificuldade em relaxar, depressão, uma baixa autoestima e exclusão social, podendo haver maior dificuldade em encontrar tratamento dentário (Susan O. Griffin, Barker, Griffin, Cleveland, & Kohn, 2009).

A dificuldade em encontrar relação direta entre uma má saúde oral com a doença resulta de se desconhecer se os achados destes estudos, estarão relacionado à negligência dos próprios pacientes quanto aos cuidados de higiene oral, ou à própria influência viral ligada a um quadro de saúde oral menos favorável. Nestes pacientes, torna-se essencial manter uma boa higiene oral e um maior cuidado em procurar tratamento dentário, permitindo manter uma melhor qualidade de vida (Susan O. Griffin et al., 2009).

É recomendado que estes pacientes tenham prioridade no acesso regular ao médico dentista, de forma a alcançar uma boa saúde oral com o objetivo de, a longo prazo, alcançar um melhor estado de saúde geral, assim como prevenir futuras doenças relacionadas com o VHC(Seyed-Moayed et al., 2013).

2.1.2 Xerostomia

Acredita-se que doenças crônicas como o VHC afetam a saúde oral direta e/ou indiretamente(Seyed-Moayed et al., 2013).Vários estudos realizados comprovam que o VHC está presente na saliva, sendo que alguns deles relatam a presença de RNA-VHC na saliva em cerca de 39% a 52% dos pacientes infetados (Shafique et al., 2009).

A saliva tem diversas funções, entre elas a lubrificação da cavidade oral, remineralização, capacidade tampão, de defesa e tem ainda um papel fundamental na digestão. O seu déficit tem como consequências: alteração do paladar, sensação de boca seca, dificuldade em engolir, mastigar e falar e pode ainda aumentar o risco para o aparecimento de cáries, doença periodontal, candidíases e halitose(Panov, 2013).

O VHC está associado a xerostomia, havendo autores que relatam um índice de xerostomia de 10 a 50% dos pacientes infetados com o vírus. Este fato deve-se à alteração que o vírus provoca nas glândulas salivares, assim como à medicação que estes pacientes tomam regularmente, como terapias com interferão e ribavirina, assim como antidepressivos ou metadona(Panov, 2013).

Um estudo que reuniu uma amostra de 136 indivíduos com VHC, identificou a presença de xerostomia em 35,3% destes e 19,1% apresentavam hipossalivação. Este estudo conclui que estes sintomas não estão diretamente associados à presença do vírus na saliva, estando relacionado com a alteração provocada nas glândulas salivares (S. Grossmann, Rosângela, De Oliveira, & Do Carmo, 2010).

2.1.3 Cárie

Segundo a evidência os pacientes infectados com VHC também estão mais sujeitos a desenvolver cárie dentária, sendo que a maior parte deles tem pelo menos uma cárie para tratar (Panov, 2013).

Um dos estudos realizados por Coates et al, relata um maior índice de cáries, dentes obturados e perdidos em pacientes infectados por VHC em relação à média da restante população. No mesmo estudo foi relatado um elevado índice de gengivite (cerca de 69%), maior que nos casos controlo (Coates et al., 2000).

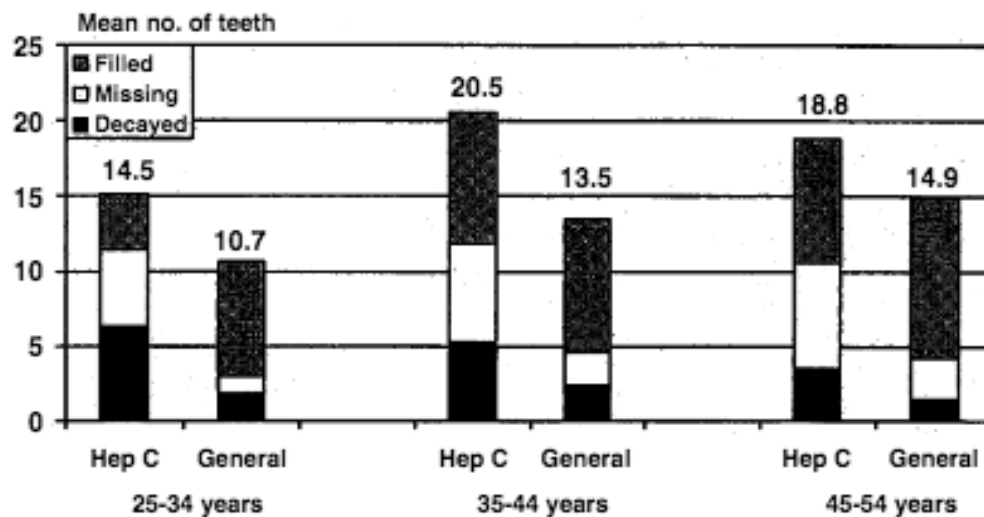


Figura 7. Dentes perdidos, cariados e obturados em pacientes infectados com VHC em relação à restante população do serviço nacional de saúde da Austrália do Sul (adaptado de Coates et al, 2000)

O maior índice de cárie neste tipo de pacientes está principalmente relacionado com a falta de higiene oral, com o elevado grau de xerostomia e medicação associada a este tipo de pacientes (Coates et al., 2000).

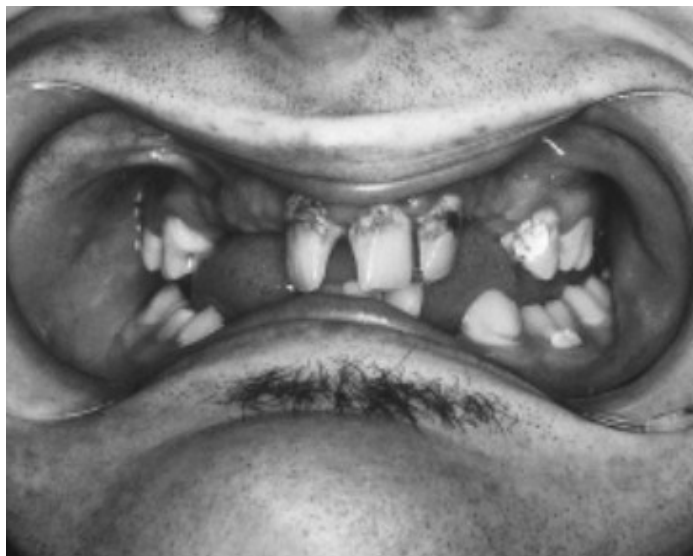


Figura 8. Dentes perdidos e cariados num paciente infetado com o VHC (Coates et al., 2000).

2.1.4 Doença periodontal

A doença periodontal é uma doença inflamatória crónica e é das doenças mais frequentes na cavidade oral, estando principalmente associada a infeção bacteriana. A evidência relata que existe uma relação direta ou indireta entre a doença periodontal e inúmeras condições como obesidade, hipertensão, parto prematuro, diabetes mellitus, síndromes metabólicas e artrite reumatoide. A associação da doença periodontal com a infeção viral do VHC torna-se assim uma hipótese plausível (Mahboobi & Moayed Alavian, 2014).

Foi relatado, em diversos estudos, que os pacientes com VHC têm um maior índice de doença periodontal que os pacientes sem o vírus. Um estudo recente afirma que a doença periodontal pode estar relacionada com o avanço de fibrose em pacientes com hepatite viral, sendo necessário vigiar e controlar estes pacientes para prevenir o avanço da doença. No entanto são necessários mais estudos uniformizados uma vez que os estudos epidemiológicos realizados, tendem a variar os critérios e conceitos do que é a doença periodontal, não permitindo a comparação de dados (Mahboobi & Moayed Alavian, 2014).

2.1.5 Síndrome de Sjögren

A síndrome de Sjögren(SS) é uma condição crónica autoimune, que afeta principalmente as glândulas exócrinas. Esta doença resulta da infiltração linfocitária e da ativação das células B policlonais(Yeh et al., 2016).

Em relação à epidemiologia da doença, esta ainda não está bem definida, uma vez que foram realizados poucos estudos epidemiológicos acerca da incidência e prevalência da doença. Uma meta-análise, realizada por Baodong Qin et al., reuniu 21 artigos elegíveis para estudo, acerca da prevalência e incidência da doença. Destes artigos, conclui-se que a incidência da doença tem uma média de 6,92 novos casos por 100.000 habitantes por ano. A prevalência da doença foi estabelecida uma média de 60,82 casos por cada 100.000 habitantes, que equivale a uma média de 0,06% da população (Qin et al., 2014).

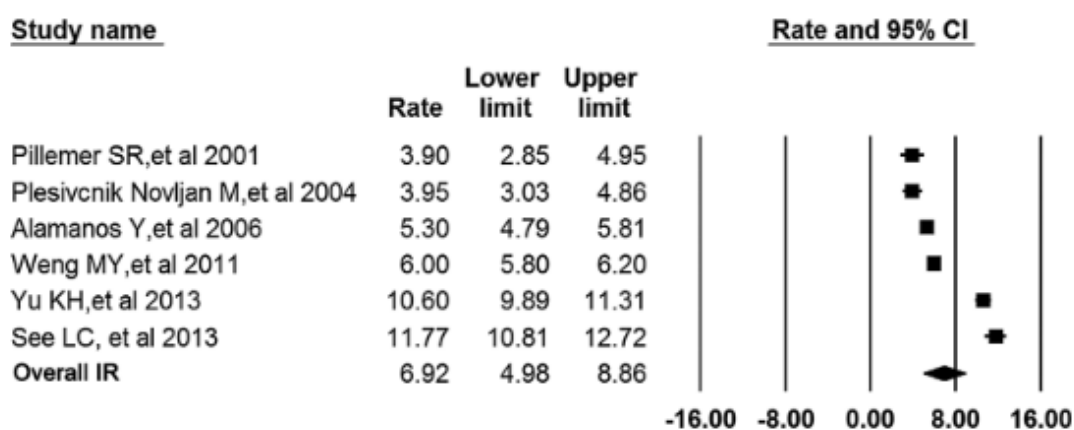


Tabela 4. Índice de incidência da síndrome de Sjögren por cada 100.000 habitantes por ano (Qin et al., 2014).

A doença afeta maioritariamente as mulheres, entre a quarta e a sexta década de vida, num rácio que pode ir desde 8:1 a 14:1 dependendo da localização geográfica (Qin et al., 2014; Yeh et al., 2016).

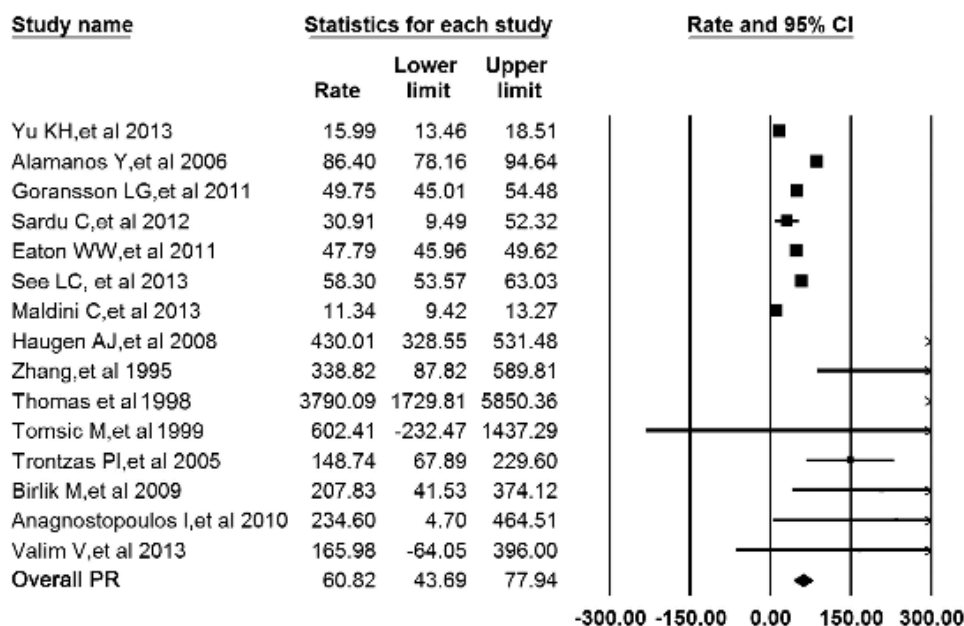


Tabela 5. Índice de prevalência da síndrome de Sjögren por cada 100.000 habitantes (Qin et al., 2014)

Etiologicamente o SS surge de uma combinação de fatores ambientais com uma forte componente genética. O VHC, atualmente, é considerado como um fator extrínseco da doença. Contudo a sua patogénese ainda não foi totalmente estabelecida (Yeh et al., 2016).

As manifestações clínicas mais comuns incluem uma secura anormal das mucosas como boca e olhos, devido ao deficiente funcionamento das glândulas salivares e lacrimais(Ramos-Casals et al., 2005).

O SS pode causar ainda o aumento do índice de cáries, xerostomia, aumento de infeções bacterianas e fúngicas na cavidade oral, alteração das propriedades da saliva (mais espessa e opaca) e aumento das glândulas salivares(Marco Carrozzo & Scally, 2014).

A terapêutica para esta doença ainda é controversa e não há nenhum tratamento específico aprovado. Isto prende-se ao fato da etiopatogenia ainda não estar bem definida. No entanto, nos últimos anos têm sido estudadas moléculas biológicas, utilizadas na artrite reumatoide, para o tratamento da síndrome de Sjögren, tendo em

conta a ação do papel das IL-6, IL-1 e TNF- α (Sambataro, Sambataro, Bosco, & Polosa, 2016).

Com o aparecimento de casos de VHC associados a crioglobulinemia e com sinais de SS foi sugerido que poderiam estar relacionados. Isto foi reforçado por um estudo piloto francês, em que 57% dos pacientes, que participaram no estudo, com VHC exibiam um grau elevado de sialodenite(Haddad et al., 1992).

Estudos posteriores demonstraram que até 80% dos pacientes infetados com VHC podem desenvolver um distúrbio na função salivar ou lacrimal, mais frequentemente detetado pelo despiste de sialodenite através de testes histológicos(Gandolfo, 2003).

Reference	n	Country	Xerostomia (%)	Hyposalivation (%)	Histological Evidence of Sialadenitis (%)	Lacrimal Abnormality (%)
Haddad <i>et al.</i> , 1992	28	France	35.7	-	100	10.3 ^a
Almasio <i>et al.</i> , 1992	22	Italy	-	-	-	14 ^{a,b}
Guisset <i>et al.</i> , 1993	50	France	-	-	-	50 ^c
Pawlotsky <i>et al.</i> , 1994a	61	France	-	-	49	26 ^a
Poet <i>et al.</i> , 1994	22	France	0	-	20	-
Pirisi <i>et al.</i> , 1994	32	Italy	0	-	77	0 ^a
Boscagli <i>et al.</i> , 1996	23	France	30.7	13.4 ^d	60.8	-
Taliani <i>et al.</i> , 1997	20	Italy	5	-	0	-
Verbaan <i>et al.</i> , 1999	21	Sweden	5	33 ^d	11	57 ^a
Cacoub <i>et al.</i> , 1999	1614	France	11	-	-	11 ^e
Cacoub <i>et al.</i> , 2000	321	France	12	-	-	12 ^e
Coates <i>et al.</i> , 2000	87	Australia	18.4	50 ^f	-	-
Henderson <i>et al.</i> , 2001	40	UK	8	NA ^g	-	-
Loustaud-Ratti <i>et al.</i> , 2001	45	France	62	-	80	31 ^e
Ferreiro <i>et al.</i> , 2002	74	Spain	8	16.6 ^h	-	-

^a Positive Schirmer test.

^b 45% of the patients had not further defined "lacrimal dysfunctions".

^c Detail of the test used not available.

^d Unstimulated whole sialometry.

^e Xerophthalmia.

^f Unstimulated and stimulated whole sialometry.

^g Percentage of patients with hyposalivation measured by mean of the Salivette system not available; however, the salivary flow rates in HCV+ve patients were significantly lower than those in healthy controls.

^h Stimulated whole sialometry; not significantly altered compared with healthy controls.

Tabela 6. Insuficiência salivar e lacrimal em pacientes com VHC(Gandolfo, 2003)

Um estudo realizado em Espanha, por Pilar Brito-Zéron et al, comprova esta associação. Dos 783 pacientes, que foram selecionados com SS foram encontrados anticorpos anti-VHC em 105 (13,4%), sendo que 88 são mulheres e 17 homens(Brito-Zerón et al., 2015).

Outro estudo foi realizado no Taiwan por Chih-Ching Yeh et al, com o objetivo de associar o SS ao VHC e VHB, utilizando para isso, um estudo a nível nacional. Foram recolhidas amostras da base de dados do serviço nacional de saúde do Taiwan entre 2000 e 2011. Foram selecionados 9629 pacientes com SS e 38516 amostras para controlo sem a doença. Entre os pacientes com SS, 397 (4,1%) também estão infetados com VHC, enquanto entre a grupo de controlo se registaram 547 (1,4%) com o vírus. Foi encontrado valor estatístico significativo para a associação entre o VHC e o SS, enquanto o mesmo não se verificou para o VHB(Yeh et al., 2016).

	Sjögren's syndrome				Crude OR (95% CI)	OR (95% CI) ^a
	No (N = 38,516)		Yes (N = 9,629)			
	N	(%)	N	(%)		
Viral hepatitis B & C						
No	36,342	(94.4)	8,743	(90.8)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
HBV	1,378	(3.6)	415	(4.3)	1.25 (1.12-1.40) [†]	1.10 (0.98-1.24)
HCV	547	(1.4)	397	(4.1)	3.01 (2.65-3.44) [†]	2.49 (2.16-2.86) [†]
HBV+HCV	249	(0.7)	74	(0.8)	1.24 (0.95-1.60) [†]	0.97 (0.74-1.28)

Tabela 7. Síndrome de Sjögren associado a hepatite crónica viral (adaptado de Yeh et al., 2016)

A relação entre o SS e o VHC, no entanto, ainda é controversa; se o VHC está diretamente relacionado com o aparecimento de SS primário ou se apenas mimetiza os sinais do SS primário, como a sialodinite(Marco Carrozzo & Scally, 2014).

Ramos-Casals et al. Sugere que o SS e o SS-VHC são duas condições diferentes. Propõe então o termo SS “secundário ao VHC” para definir os pacientes que manifestam SS concomitante com VHC(Ramos-Casals et al., 2005).

É considerado necessário a realização de mais estudos em outras regiões geográficas, com um número maior de amostras, de forma a confirmar e a clarificar os mecanismos biológicos inerentes a esta associação(Yeh et al., 2016).

2.1.6 Líquen Plano

O líquen plano é uma inflamação crônica muco-cutânea mediada por células T que histologicamente afeta o epitélio escamoso estratificado (Seyed-Moayed et al., 2013). Este pode afetar diversas regiões como a cavidade oral, a mucosa nasal, unhas, laringe, esôfago e genitais. A área mais afetada do corpo desta doença é a cavidade oral (50-70%), podendo estar presente, simultaneamente, noutras partes do corpo (Fouzia, Saliha, Elfaydi, & Wafae, 2012).

A doença é muitas vezes assintomática, tornando difícil o seu diagnóstico precoce, apresentando-se histologicamente por uma hiperqueratinização do epitélio, sendo que na sua forma atrófica e erosiva pode causar desde um ligeiro desconforto até dor severa (Gheorghe et al., 2014).

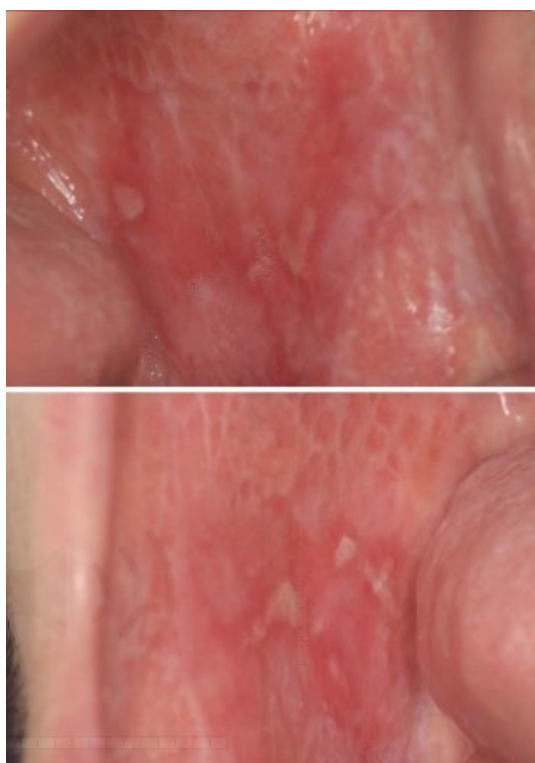


Figura 9. Formas polimórficas do LPO- queratose reticular, atrófica e ulcerosa a envolver a mucosa bilateralmente (Gerayli et al., 2015)

O líquen plano oral (LPO) pode apresentar-se de 6 formas separadamente ou combinadas sendo elas: reticulada, papular, como placa, atrófica, erosiva ou bulhosa. O tipo de LPO mais frequentemente associado ao VHC é o tipo ulcerativo-erosivo e é

normalmente acompanhado por sintomas agudos, que afetam a qualidade de vida do paciente (Gheorghe et al., 2014).

Esta doença estima-se que afete entre 0,2 a 2,3% da população mundial e representa cerca de 0,6% do total das doenças encontradas por médicos dentistas no consultório. Afeta mais as mulheres numa proporção de 2:1 e as idades com maior incidência são entre 40 e 70 anos (Gheorghe et al., 2014).

As causas possíveis para esta condição, têm como hipóteses a presença de agentes virais, alterações imunológicas, neurológicas e stress. Há várias teorias que tentam explicar a associação entre o LPO e o VHC. Mega et al. propõe que há uma maior infiltração de linfócitos na lâmina própria e um aumento significativo nas células CD-8 em casos de pacientes com VHC e LP do que paciente só com LP, o que sugere que o VHC atua na modulação da resposta imunológica (Mega, Jiang, & Takagi, 2001). Uma das teorias mais recentes propõe uma resposta auto-imune, que leva à alteração dos antígenos na epiderme, induzido pela infecção por VHC, o que leva à proliferação de queratinócitos (A Konidena, 2011)..

O tratamento mais comum da doença passa pela aplicação tópica diretamente na lesão. No entanto, existem poucas substâncias tópicas específicas para a cavidade oral, uma vez que devido às condições adversas, como a temperatura e a constante humidade, decorrente da salivagem, provocam a eliminação rápida do medicamento da zona afetada. Outras terapêuticas passam pelo uso de medicação sistémica, sendo que os corticoides são aqueles que têm obtido melhores resultados, apesar de poderem ter alguns efeitos secundários como candidoses, náusea, boca seca e inchaço da garganta. Quando estes medicamentos de primeira linha falham, há estudos que têm obtido bons resultados com o uso de administração tópica de aloé vera e ácido hialurónico (Fouzia et al., 2012).

O líquen plano tem sido muito associado, por investigadores, a agentes virais como o VHC há já vários anos (Seyed-Moayed et al., 2013). A sua prevalência entre pacientes com VHC estima-se que esteja entre 0,5 a 35%, baseado em estudos que têm sido realizados desde 1990 até à atualidade, nas mais diversas regiões geográficas (Gheorghe et al., 2014).

Um grande estudo desenvolvido por Mignona et al em 1998, reuniu uma amostra de 263 pacientes com LPO (157 mulheres e 107 homens, com idade média de

55,5 anos) e 100 pacientes como grupo controlo (58 mulheres e 42 homens, com idade média de 55,3 anos). 76 pacientes (28,8%) deram positivo para anticorpos VHC através do teste Elisa II, enquanto apenas 3 foram encontrados no grupo controlo (3%)(Gheorghe et al., 2014).Um estudo realizado, na mesma altura, por Michele D. etal procurou encontrar anticorpos VHC em pacientes com LPO, numa amostra de 263 pacientes (156 mulheres e 107 homens, com idade média de 55,5 anos) com uma amostra controlo. Destes pacientes 76 (28,8%) tiveram resultados positivos para anticorpos VHC. Em 61 casos (23,1%) foi detetado elevados níveis de transaminases(Mignogna et al., 1998).

Um estudo de 2004 realizado em Itália por Lodi et al. agrupou 303 pacientes diagnosticados com líquen plano e outros 278 como controlo, com o objectivo de relacionar os doentes com LPO que estivessem infetados com VHC. Observou-se que 19,1% dos pacientes diagnosticados com LPO, estavam também infetados com VHC, enquanto no grupo controlo apenas 3,2% estavam infetados com o vírus (Lodi, Pellicano, & Carrozzo, 2010).

Outro estudo, realizado na Índia, cujo objectivo era relacionar o VHC com o LPO e ainda avaliar alterações da função hepática em pacientes com LPO. Este estudo teve um período de 6 meses entre Janeiro e Junho de 2005 e seleccionou uma amostra de 25 pacientes recentemente diagnosticados com LPO e o mesmo número de pacientes saudáveis como amostra de controlo. Dos 25 pacientes com LPO 15 eram mulheres e 10 homens, com idades compreendidas entre os 9 e os 65 anos. A idade média entre homens e mulheres era 33,1 e 47,1 anos, respectivamente. Foram recolhidas amostras de sangue para detetar a presença de RNA-VHC, soro de bilirrubina e enzimas do fígado como ALT, AST e fosfatase alcalina (ALP). Neste estudo foi detectado em 3 dos 25 pacientes (12%) com LPO, positivo para infeção com VHC, sendo que na amostra de controlo não foi encontrado nenhum paciente com VHC. Quando correlacionado com a amostra controlo, 44% dos pacientes apresentavam alteração da função hepática. O soro de bilirrubina, a ALT e AST teve uma aumento significativo relativamente ao controlo, enquanto a ALP não teve uma alteração significativa (A Konidena, 2011).

Parâmetros	Pacientes (N=25)	Controlo (N=25)	Valor P
S.bilirrubina ($\mu\text{mol/l}$)	14,19 \pm 3,42	11,8 \pm 2,22	0,006
AST (IU/l)	73,8 \pm 36,7	53 \pm 12,8	0,01
ALT (IU/l)	55,12 \pm 19,2	45,7 \pm 9,8	0,033
ALP ($\mu\text{kat/l}$)	1.18 \pm 0,58	0,97 \pm 0,23	0,266

Tabela 8. Teste do funcionamento do fígado em pacientes com LPO e pacientes saudáveis(adaptado de A Konidena, 2011)

Este estudo sugere a possível associação entre LPO e VHC, no entanto o tamanho da amostra era muito limitado, assim como evidentes alterações na função hepática na amostra com LPO relativamente ao controlo(A Konidena, 2011).

Um estudo mais recente de 2015 realizado no Irão, por Sina Gerayli et al. agrupou uma amostra de 134 pacientes com LPO, com idade média de 51,6 e outros 134 pacientes saudáveis como grupo controlo, com idade média de sendo que apenas 3 pacientes (2,23%) deram positivo para RNA-VHC, enquanto no grupo controlo não houve qualquer paciente positivo para VHC. Apesar de haver maior número de pacientes infetados com VHC nos pacientes com LPO não foi estatisticamente significativa (P=0,08%) para o estudo(Gerayli et al., 2015).

É recomendado a realização de mais estudos com maior número de amostras em diversas localizações geográficas de forma a comprovar esta relação mas o que a evidência nos diz, baseado em todos os estudos já realizados é que de fato esta relação existe (Gerayli et al., 2015).

2.1.7 Cancro Oral

O cancro oral é uma doença crónica multifatorial, que afeta os mecanismos de controlo da proliferação e crescimento celular (Jamile Marinho Bezerra de Oliveira, Pinto, & Nara Grazieli Martins Lima, 2013)



Figura 10. Carcinoma oral de células escamosas, no bordo lateral esquerdo da língua, apresentado necrose e ulceração central com um aumento exofítico das margens(Shaw, Pace-Balzan, & Butterworth, 2011).

O carcinoma de células escamosas oral (OSCC) é o tumor maligno mais frequente e com mais consequências, sendo responsável por 95% de todas as lesões malignas a nível da cavidade oral. A localização mais comum deste é na língua e no pavimento da boca e apresenta-se normalmente sob a forma de úlcera com margens elevadas (Seyed-Moayed et al., 2013).

O cancro oral é considerado um dos cancros mais frequentes a nível mundial. Por ano, são diagnosticados cerca de 400.000 novos casos da doença, representando 2 a 3% de todas as lesões malignas, e esta é responsável por cerca de 200.000 mortes anualmente, sendo que o número de novos casos e o nível de mortalidade tem vindo a aumentar(Seyed-Moayed et al., 2013).

A etiologia da doença está fortemente associada aos hábitos e comportamentos individuais para a doença incluem o consumo de tabaco, álcool, tabaco de mascar, baixo nível económico, a dieta, a higiene oral e agentes virais(Marco Carrozzo & Scally, 2014; Gondivkar et al., 2011).

A International Agency for Research on Cancer, considera seis vírus como potencialmente carcinogénicos, baseado na evidência. Entre eles encontram-se o VHC, o vírus de Epstein-Barr, o papilomovírus humano, o vírus humano tipo 1 linfotrópico das células T, o sarcoma de Kaposi e o VHB(Marco Carrozzo & Scally, 2014)

Doenças como o LPO, lesões pré malignas, também estão associadas, ao possível desenvolvimento de OSCC, estando estimado que 1-2% dos pacientes com LPO possam vir a desenvolver um tumor maligno, o que pressupõe a existência de um mecanismo patogénico em comum(Gondivkar et al., 2011).

Várias terapias têm sido utilizadas para controlar a doença sendo as mais comuns radioterapia, quimioterapia, crioterapia e cirurgia(Shaw et al., 2011).

Até ao momento, foram apenas realizados um reduzido número de estudos, em apenas algumas localizações geográficas, que comprovam a relação entre o VHC com o cancro oral, mas a evidência sugere uma forte relação entre os dois(Mahale, Sturgis, Twardy, Ariza-Heredia, & Torres, 2015).

Um estudo piloto realizado nos Estados Unidos, obteve como resultados uma amostra de 21 pacientes seropositivos para o VHC (21%), que apresentavam cancro das células escamosas da cabeça e pescoço (SCCHN) (Nobles, Wold, Fazekas-May, Gilbert, & Friedlander, 2004).

No Japão foram realizados diversos estudos acerca desta temática, onde se estima, que a nível nacional, existam entre 16,7-24% de pacientes com OSCC infetados também com VHC. Também,durante as investigações, deduziu-se que a prevalência de VHC em pacientes com cancros primários múltiplos (MPCs), aumentava o risco para OSCC. Em 327 pacientes com OSCC, 59 (18%) apresentavam também MPCs. Nos pacientes com OSCC que também apresentavam MPCs, foi detetado um elevado nível de anticorpos, anti-VHC e de RNA-VHC (36 e 28%, respetivamente) (Nagao, 2016).

Outros estudo realizado no Taiwan, a nível nacional, reportou uma incidência de cancro oral 2,28 vezes superior em pacientes com VHC do que em pacientes sem o vírus(Su et al., 2012).

Um estudo mais recente, realizado nos Estados Unidos, que reuniu 409 pacientes com cancro orofaríngeo e nasofaríngeo e 698 pacientes como caso controlo, com cancro pulmonar, do esófago e rim, concluiu que a incidência de cancro nasofaríngeo e orofaríngeo é mais de duas vezes superior do que na amostra controlo(Mahale et al., 2015).

Characteristic	Control subjects (n = 694)	Patients with oropharyngeal cancers (n = 164)	Univariate P*	Patients with nonoropharyngeal cancers (n = 245)	Univariate P*
Hepatitis C virus antibody, No. (%)			.001		<.001
Negative	649 (93.5)	141 (86.0)		196 (80.0)	
Positive	45 (6.5)	23 (14.0)		49 (20.0)	
Hepatitis C virus RNA, No. (%)†			<.001		<.001
Negative	649 (96.6)	141 (89.3)		196 (84.5)	
Positive	23 (3.4)	17 (10.7)		36 (15.5)	

Tabela 9. Incidência de cancro orofaríngeo e nasofaríngeo em pacientes infetados por VHC (adaptado deMahale et al., 2015)

É da responsabilidade do médico dentista estar alerta, perante um paciente infetado com VHC de forma a identificar este tipo de lesões na sua fase inicial. É necessária a realização de mais estudos acerca dos mecanismos imunológicos e de desenvolvimento da doença(Seyed-Moayed et al., 2013).

2.2 Medicina dentária e risco VHC

2.2.1 Relação da medicina dentária com o VHC

Os médicos dentistas são profissionais, que prestam serviços qualificados de saúde, promovendo a saúde oral, restaurando a função e melhorando a estética dos dentes e da cavidade oral. São profissionais de saúde que contactam diariamente com uma enorme quantidade de pacientes, sendo que por vezes são o único contato médico que alguns pacientes tem. Muitos destes pacientes desconhecem ou omitem, as suas condições de saúde, sendo da responsabilidade do médico dentista estar atento para possíveis manifestações orais e doenças sistémicas que possam comprometer tanto a sua segurança, como a do paciente(Reznik, 2012).

Os médicos dentistas são um grupo de risco, uma vez que estão sujeitos, no dia a dia, a lidar com pacientes que podem ser portadores de um vasto número de microrganismos como *Mycobacterium tuberculosis*, hepatite B e hepatite C, *streptococcus*, *staphylococcus*, herpes simplex, HIV, *influenza* e rubéola(Dahiya,

Kamal, Sharma, & Kaur, 2015).

2.2.2 Risco da medicina dentária

O risco de um profissional de saúde, ficar infetado com o vírus após perfuração depende de vários fatores, como a forma como foi exposto ao vírus (corte com algum instrumento ou aerossóis), a parte do corpo que foi perfurada, a profundidade do golpe, a quantidade de material inoculado, e a resposta imunológica do hospedeiro. No entanto, mesmo quando existe algum acidente, a infeção não é inevitável (Thomas, Jarboe, & Frazer, 2008).

A estimativa de risco de transmissão percutânea durante a cirurgia, de um paciente para o cirurgião é de 0,001 a 0,032% ao ano e de 0,035 a 1,12% ao final de 35 anos de carreira, segundo um estudo publicado na Escócia (Thorburn et al., 2003).

Investigadores do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), nos Estados Unidos, estimam que existam cerca de 380.000 acidentes por cortes com instrumentos, equivalendo a 1 em 10 profissionais afetados, anualmente. Torna-se assim essencial, não só conhecer as medidas de prevenção, como também o protocolo a realizar em caso de acidente (D. K. Henderson, 2012).

Muitos investigadores chegaram à conclusão que o vírus se transmite, em meio hospital ou no consultório, através de cortes ou perfurações com os instrumentos utilizados, normalmente, com pontas cortantes e que possam estar contaminados com sangue ou saliva do paciente. Uma vez que o vírus também está presente nas secreções nasofaríngeas, os investigadores também consideram um possível risco a contaminação através de aerossóis apesar de esta possibilidade ser mais remota (Dahiya et al., 2015).

A realização de alguns procedimentos dentários como cirurgia geral, tratamentos dentários e curetagem, são considerados procedimentos com um certo grau de risco para médicos dentistas em pacientes infetados com VHC (Mahboobi, Porter, Karayiannis, & Alavian, 2011).

O tamanho de partículas inoculadas é um fator de risco determinante para a contaminação. A transmissão do vírus através de uma agulha de anestesia é muito maior, devido ao lúmen da agulha, que é capaz de transportar uma maior quantidade de material patogénico que, por exemplo, através de uma agulha de sutura(Thomas et al., 2008).

Os pacientes com doença periodontal apresentam um maior índice de anticorpos anti-VHC na saliva, no entanto não são conhecidos casos de transmissão do vírus pela saliva. A maior parte dos pacientes (77%), apresentam também maiores níveis de RNA-VHC no sulco gengival, assim como também é detetado na escova de dentes pelo que a partilha deste objecto não é recomendável, uma vez que constitui um baixo, mas possível foco de infeção. Se ainda assim for necessário realizar determinado ato clínico nestes pacientes existe uma série de cuidados recomendados, antes, durante e depois do tratamento(Dahiya et al., 2015).

2.2.3 Cuidados a ter antes de realizar um tratamento

Antes de tratar o paciente infetado por VHC é importante ter a informação acerca do estado atual da doença, o mais detalhadamente possível, a partir do médico de família, ou gastroenterologista que acompanha o paciente. A realização de uma história clínica completa, também é recomendada antes do início de cada consulta. Esta deve incluir os dados pessoais, motivo da consulta, doenças atuais, antecedentes pessoais e familiares e hábitos pessoais (se é fumador, ingere bebidas alcoólicas ou consumidor de estupefacientes), de forma ao médico dentista estar o mais informado e capacitado possível, antes de iniciar qualquer tipo de tratamento(Dahiya et al., 2015).

Se o tratamento implicar hemorragia é importante realizar testes de coagulação, tempo de protrombina e contagem de plaquetas e avaliar estes valores antes do tratamento uma vez que a hepatite pode alterar a coagulação. O tempo normal de protrombina varia entre 11 e 14 segundos. Caso este seja maior que 28 segundos há um risco elevado de hemorragia pós-operatória. Para comprovar a função plaquetária avalia-se o tempo de hemorragia. Os valores normais encontram-se abaixo de 7 minutos. Se este se encontrar superior a 20 minutos é necessário uma reposição plaquetária antes da cirurgia, através de uma transfusão concentrada em plaquetas(Rocha et al., 2009)..

Muitas vezes é necessária a suplementação com vitamina K para efetuar procedimentos cirúrgicos. Outro cuidado a ter passa por reavaliar a farmacoterapia do paciente, uma vez que a função hepática se encontra alterada (Rocha et al., 2009).

Nalguns medicamentos é necessário ajustar a dosagem, enquanto outros como a eritromicina, tetraciclina e metronidazol devem ser evitados. O uso de paracetamol, por ser hepatotóxico, também deve ser evitado uma vez que este medicamento agrava o funcionamento hepático. Medicamentos como sedativos (barbitúricos e diazepam) e anestésicos gerais são potencialmente perigosos devendo também ser evitados. No caso dos AINES, existe o aumento do risco de causar hemorragia gastro-intestinal. Os anestésicos locais, essenciais na prática de inúmeros tratamentos, são na sua maioria do tipo amida, sofrendo biotransformação no fígado, devendo a sua dosagem ser reduzida (Rocha et al., 2009).

2.2.4 Medidas de prevenção e controlo da infeção

Uma das medidas mais simples e eficazes de controlo de infeções consiste em higienizar as mãos regularmente, de forma a prevenir infeções cruzadas. A forma mais recomendada de higienização consiste em lavar com sabão por água corrente, seguido de um antisséptico, como por exemplo clorexidina 4% ou uma solução de álcool. Em caso de uma cirurgia deve-se ter um especial cuidado, lavando as mãos durante 2-6 min, com CHX ou uma solução de álcool (Thomas et al., 2008).

O uso de luvas, máscara e óculos de proteção estão sempre indicados em qualquer tipo de pacientes, para prevenir o contato. No caso de pacientes infetados com VHC o uso de um par de luvas extra está indicado, uma vez que está provado que diminui o risco de perfurações com objetos cortantes. As luvas e máscara devem ser sempre substituídas entre pacientes, ou no caso desta última deve ser substituída sempre que esta se encontra húmida, ou contaminada e os óculos devem ser desinfetados regularmente. Uma roupa protetora descartável ou passível de ser esterilizada também deve ser usada. A cobertura de superfícies como a pega da luz da cadeira, de gavetas, com material descartável é recomendado, assim como a utilização de gazes, fio dentário, aspiradores de saliva, máscaras, luvas e óculos, tudo descartável também de forma a prevenir infeções cruzadas (Thomas et al., 2008).

É importante ter um contentor especial para descartar este tipo de materiais contaminados e estar devidamente identificado, assim como ter um contentor só para agulhas, anestubos e outros materiais perfurantes(Dahiya et al., 2015).

Um bom método de prevenção que permite eliminar até 94,1% dos contaminantes sob a forma de aerossóis, provenientes da boca do paciente, consiste em pedir para o paciente bochechar com um antisséptico oral, como a clorexidina, no início de cada consulta. Outra forma de prevenção de contaminação por aerossóis, passa por ter, no consultório, um bom sistema de aspiração com um poder de sucção elevado. Também é importante ter cuidado ao usar instrumentos de alta rotação, instrumentos ultra-sónicos e sani-tips, que produzem uma elevada quantidade de aerossóis (Dahiya et al., 2015).

A esterilização dos instrumentos é também crucial para a prevenção de infeções, no consultório, sendo importante esterilizar todos os materiais que não sejam descartáveis, em autoclave, após o tratamento (Dahiya et al., 2015).

A limpeza de superfícies, em redor do consultório, tais como, o chão, paredes, bancadas, portas, pegas e lavatórios, devem ser lavados com água e lixívia ou desinfetantes próprios de meio hospital, regularmente (Thomas et al., 2008).

Outro cuidado importante a ter consiste em desinfetar todos os trabalhos realizados para laboratório como moldeiras, próteses, aparelhos ortodônticos e registos oclusais com soluções antissépticas como o glutaraldeído 2% (Thomas et al., 2008).

Um estudo realizado em 5 clínicas em Alexandria, no Egito (um dos países com maior taxa de incidência de VHC), que incluiu um total de 100 amostras, de material dentário, utilizado no consultório, com o objetivo de detetar a presença de VHC após diferentes métodos de desinfeção e esterilização. Neste estudo, encontrou-se vestígios de RNA-VHC em 18% dos instrumentos, após estarem esterilizados, 2 deles provenientes da clínica B e outros 16 da clínica D. A primeira utilizou como método de esterilização autoclave e um forno de ar quente, enquanto a segunda apenas utilizou glutaraldeído como forma de esterilização química. Pode-se concluir deste estudo, que o método mais eficaz para esterilizar os instrumentos passa sempre por uma desinfeção inicial, seguido de esterilização, sendo a forma mais eficaz, em autoclave, para minimizar o risco de haver qualquer vestígio de VHC, sendo no

entanto um método por vezes falível (Hashish, Selim, Elshazly, Diab, & Elsayed, 2012).

Infection control measures	Dental clinics				
	A	B	C	D	E
Method of sterilization	Autoclave	Autoclave and hot-air oven	Autoclave and hot-air oven	Glutaraldehyde	Autoclave
Method of disinfection	50% Sodium hypochlorite Present	50% Sodium hypochlorite Absent	50% Sodium hypochlorite Present	50% Sodium hypochlorite Absent	50% Sodium hypochlorite Present
Presence of an instrument-processing area					
Washing	Applied (during the entire day)	Applied (during the entire day)	Applied (during the entire day)	Applied (only in the morning)	Applied (during the entire day)
Wrapping of dental unit between patients	No	No	No	No	No
Gloves	Latex	Latex	Latex	Latex	Latex

Tabela 10. Medidas de controlo de infeção aplicadas em cinco clínicas dentárias em Alexandria (adaptado de Hashish et al., 2012)

Para prevenir perfurações ou cortes com instrumentos é importante ter em conta os seguintes cuidados: utilizar sempre um instrumento que auxilie a reintrodução da cápsula de uma seringa, ter cuidado ao dobrar ou retirar a agulha da carpul, evitar passar a carpul sem estar com a tampa, remover as brocas antes de retirar a turbina ou contra-ângulo da cadeira (Dahiya et al., 2015).

2.2.5 Protocolo em caso de acidente ocupacional através de instrumentos cortantes

No caso de acidente, o médico dentista, deve parar o tratamento, assegurar a segurança do paciente e então lavar o local de exposição com água e sabão, abundantemente e notificar a instituição ou supervisor, onde trabalha. O paciente deve ser encorajado a ir ao hospital, juntamente com o médico para fazer exames para despistar doenças infecciosas, não sendo obrigado a fazê-lo, no caso de se desconhecer alguma doença da parte deste. No caso do VHC os testes mais comuns que se realizam são para detetar anticorpos anti-VHC e RNA-VHC através de PCR. Caso a infeção se confirme aguarda-se um período para verificar se há eliminação espontânea do vírus (D. K. Henderson, 2012). Não há indicação para profilaxia no caso de infeção por VHC, administrando imunoglobulinas, imunomoduladores ou

agentes anti-virais, uma vez que, segundo a evidência, esta não traz melhorias significativas no controlo ou velocidade da evolução da doença(Leao, Teo, & Porter, 2006). O médico deve então comparecer no hospital de dois em dois meses durante um período de seis meses para verificar a sua situação. Caso a infeção persista, inicia-se então o tratamento indicado para hepatite aguda (D. K. Henderson, 2012).

Não reportar um acidente, entre pessoal médico, podendo constituir um grave problema de negligência, tanto para a sua saúde como para os seus pacientes, familiares, amigos e restantes pessoas à sua volta. Este tipo de ocasiões acaba por se tornar frequente, devido ao receio de ser considerado inapto, de ser afastado da sua profissão, ou de se desvalorizar as consequências que advém deste tipo de acidentes (D. K. Henderson, 2012).

2.2.6 Capacitação dos médicos dentistas a lidar com pacientes infectados por VHC

Vários estudos indicam que ainda existem médicos dentistas que recusam tratamento ou que encaminham estes pacientes a outros colegas, ou ao hospital, na maior parte dos casos por receio de contágio ou desconhecimento da doença.No entanto, todos os médicos dentistas deveriam estar capacitados a tratar este tipo de pacientes, uma vez que nem sempre os pacientes comunicam que são portadores de VHC ou de outra doença infecto-contagiosa, porque preferem omitir oupor desconhecem o seu estado de saúde, seja pela doença se apresentar assintomática ou por ainda não terem sido diagnosticados. Uma medida para capacitar melhor os profissionais para esta temática passa pela instrução dos futuros profissionais nos estabelecimentos de ensino (Brailo et al., 2011).

Um questionário realizado na Croácia a 384 estudantes de medicina dentária de diferentes anos, demonstrou que os alunos em final de curso têm um maior conhecimento e à vontade para lidar com estes pacientes, que os alunos de anos anteriores. No entanto, ainda se encontra algumas falhas e insegurança entre os

alunos, uma vez que a maioria (55,2%) ainda acredita que as medidas de proteção pessoal (máscara, luvas, óculos, bata) são insuficientes para prevenir infecção. Para além disso uma larga maioria (84,4%), acredita que deveria existir uma disciplina, à parte, que desse informação teórica e prática sobre como lidar com pacientes infetados com VHC/HIV. Outro dado que demonstra que se deveria dar mais atenção em educar os estudantes, prende-se no fato de apenas 58,1% dos alunos estarem dispostos a tratar estes pacientes (Brailo et al., 2011).

Outro estudo, realizado no Brasil, vem confirmar o que o estudo anterior sugere, que é a necessidade de educar melhor os estudantes de medicina dentária, uma vez que 46,1% dos estudantes ainda demonstraram alguma falta de conhecimentos em relação à doença. À semelhança do estudo anterior os alunos do último ano estão mais qualificados a tratar este tipo de pacientes, sendo que neste caso 81,2% dos alunos estão dispostos a tratar pacientes infetados com VHC (Souza et al., 2016).

3 CONCLUSÃO

A infecção pelo vírus da hepatite C, continua a ser um sério problema de saúde pública, uma vez que mantém ainda uma elevada prevalência e incidência à escala global, sendo que no futuro estima-se que estes números continuem a aumentar. O fato desta ser uma doença silenciosa constitui um grave problema, porque acarreta um acrescento de riscos para o paciente uma vez que dá espaço à doença para evoluir para cronicidade sem ter por detrás nenhuma terapia, sendo diagnosticada já numa fase muito tardia.

É relevante mencionar que o VHC está direta e/ou indiretamente relacionado com a saúde oral destes pacientes, estando, geralmente, mais comprometidos e sujeitos a desenvolver cárie dentária e doença periodontal que a restante população. Por estes motivos são indivíduos com maior necessidade de tratamento dentário, sendo considerados prioritários no atendimento médico.

As manifestações orais mais comuns, em pacientes infetados com VHC são o líquen plano, a síndrome de Sjögren e o cancro oral, sendo estas muitas vezes o primeiro sinal visível de doença. A relação destas manifestações com o vírus ainda carecem de alguma investigação, nomeadamente de estudos com uma maior amostra e maior diversidade geográfica. A influência que o VHC nestas doenças ainda necessitam também de um maior desenvolvimento.

Dada a gravidade da doença, e sendo estes pacientes considerados prioritários no atendimento médico, torna-se indispensável para o médico dentista conhecer as suas principais características, principalmente as suas manifestações orais de forma a poder lidar com este tipo de pacientes, passíveis de aparecer no consultório, o mais informado possível, com maior capacidade de despiste, controlo e segurança nos mais variados procedimentos clínicos.

O médico dentista tem uma responsabilidade acrescida por ser dos profissionais de saúde que mais contato tem com pacientes que não estão a receber qualquer tipo de atendimento hospitalar, tendo que ter a capacidade para identificar alterações da normalidade, na cavidade oral e atuar consoante as necessidades do paciente.

O profissional deve entender que nem todos os pacientes podem estar cientes de sua condição serológica e estando ele preparado, no caso de surgir alguma suspeita de doença infecciosa, tem o dever de encaminhá-lo a um centro hospital para que seja avaliado e realizado o seu diagnóstico.

Deve-se apostar cada vez mais na educação do médico dentista para este tipo de pacientes, para que se evitem situações recorrentes em Portugal e no mundo, em que um médico dentista se recusa a tratar um paciente ou encaminha para outro colega, devendo o médico dentista à partida, estar capacitado a tratar qualquer tipo de paciente no seu consultório, ainda para mais aqueles que são considerados prioritários no atendimento médico.

O conhecimento das medidas de prevenção e segurança tornam-se indispensáveis, assim como a sua prática no dia-a-dia, independentemente se o paciente é saudável ou portador de uma infeção contagiosa, devendo estar sempre presente o uso de máscara, luvas e óculos de proteção e ter em atenção o tipo de materiais que são utilizados, tendo especial atenção àqueles que têm pontas cortantes.

Dentro do consultório é necessário ter em atenção se os materiais utilizados são ou não reutilizáveis, se estão devidamente esterilizados e equipa-lo com contentores próprios para agulhas, anestubos, outros objetos cortantes e outro para materiais contaminados com sangue e saliva.

A educação para esta e outras doenças infeto contagiosas, nas universidades, ou em workshops é de grande importância para formar e capacitar os estudantes/médicos dentistas acerca desta problemática, de como abordar estes pacientes, medidas de prevenção e garantir maior confiança aos clínicos na altura de realizar um tratamento dentário.

É ainda relevante mencionar que ainda são necessários bastantes estudos nesta área, nomeadamente em relação à terapêutica, que ainda é bastante ineficaz, assim como na concentração de esforços para encontrar uma vacinação à semelhança do que já ocorre com o vírus da hepatite B. É também necessário que exista mais investimento financeiro tanto na investigação como na prevenção da doença, através da realização de rastreios, entrega de agulhas a toxicod dependentes, apoio a pacientes infetados.

4 BIBLIOGRAFIA

- A Konidena, B. P. (2011). Hepatitis C virus infection in patients with oral lichen planus.
- Ahmed Alaizari, N., Ali Al-Maweri, S., Motahir Al-Shamiri, H., Tarakji, B., Shugaa-Addin, B., & Alaizari, N. A. (2015). Hepatitis c virus infections in oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis.
- Altekruse, S. F., McGlynn, K. A., & Reichman, M. E. (2009). Hepatocellular carcinoma incidence, mortality, and survival trends in the United States from 1975 to 2005. *Journal of Clinical Oncology*, 27(9), 1485–1491.
- Alter, M. J. (2011). HCV routes of transmission: What goes around comes around. *Seminars in Liver Disease*, 31(4), 340–346.
- Anjo, J., Café, A., Carvalho, A., Doroana, M., Fraga, J., Gíria, J., ... Velosa, J. (2014). O impacto da hepatite C em Portugal. *GE Jornal Português de Gastreenterologia*, 21(2), 44–54.
- Babinski, C. E., Maria, E., Nunes, A., Edson, S., & Junior, M. (2008). Prevalência de Infecção pelo Vírus da Hepatite A , Hepatite B e Hepatite C , no município de Maringá , Norte do Paraná , no período de 2001 a 2004.
- Brailo, V., Pelivan, I., Škariči, J., Vuleti, M., Dulči, N., & Cerjan-Letica, G. (2011). Treating Patients with HIV and Hepatitis B and C Infections: Croatian Dental Students' Knowledge, Attitudes, and Risk Perceptions. *Journal of Dental Education*.
- Brito-Zerón, P., Gheitasi, H., Retamozo, S., Bové, A., Londoño, M., Sánchez-Tapias, J.-M., ... Ramos-Casals, M. (2015). How hepatitis C virus modifies the immunological profile of Sjögren syndrome: analysis of 783 patients.
- Carrozzo, M. (2014). Hepatitis C virus: A silent killer relevant to dentistry. *Oral Diseases*.
- Carrozzo, M., & Scally, K. (2014). Oral manifestations of hepatitis C virus infection. *World Journal of Gastroenterology*.
- Chan, J. (2014). Hepatitis C. *Disease-a-Month*.

- Coates, E. A., Brennan, D., Logan, R. M., N.Goss, A., Scopacasa, B., Spencer, A. J., & E.Gorkic. (2000). Hepatitis C infection and associated oral health problems.
- Dahiya, P., Kamal, R., Sharma, V., & Kaur, S. (2015). “Hepatitis” – Prevention and management in dental practice.
- Fernandes, T., Sousa Macedo, D., Souza, N., Silva, E., Nakaoka, V. Y., Da Silva, E., ... Kashiwabara, B. (2013). Hepatites Virais – Uma Revisão De Literatura. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research -BJSCR*, 5(1), 55–58.
- Fouzia, H., Saliha, C., Elfaydi, E., & Wafae, E. W. (2012). Oral Lichen Planus and Hepatitis C virus Infection: an Epidemiological Study of 149 Cases. *Int. J. Odontostomat.*, 6(2), 163–168.
- Gandolfo, M. C. S. (2003). Oral diseases Hepatitis.
- Gerayli, S., Meshkat, Z., Pasdar, A., Pegah, ;, Mozafari, M., Banihashemi, E., ... Rasekhi, J. (2015). The Association Between Oral Lichen Planus and Hepatitis C Virus Infection; A Report From Northeast of Iran, 8(4).
- Gheorghe, C., Mihai, L., Parlatescu, I., Tovar, S., Gheorghe, C. L., & Street, E. (2014). Association of Oral Lichen Planus with Chronic C Hepatitis. Review of the Data in Literature. *Maedica -a Journal of Clinical Medicine Maedica A Journal of Clinical Medicine Journal of Clinical Medicine*, 9(91), 98–103.
- Gondivkar, S. M., Parikh, R. V, Gadbail, A. R., Solanke, V., Chole, R., Mankar, M., & Balsaraf, S. (2011). Involvement of viral factors with head and neck cancers.
- Gower, E., Estes, C., Blach, S., Razavi-Shearer, K., & Razavi, H. (2014). Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology*.
- Grossmann, S. de M. C. (2012). Pacientes com hepatite C crônica: Manifestações bucais, (1), 265–274.
- Grossmann, S. de M. C., Teixeira, R., Aguiar, M. C. F. de, Moura, M. D. G. de, & Carmo, M. A. V. (2009). Oral mucosal conditions in chronic hepatitis c Brazilian patients: A cross-sectional study. *Journal of Public Health Dentistry*.
- Grossmann, S., Rosângela, T., De Oliveira, G., & Do Carmo, M. (2010). Detection of HCV RNA in saliva does not correlate with salivary flow or xerostomia in

- patients with chronic hepatitis C. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*, 109(6), 851–856.
- Haddad, J., Deny, P., Munz-Gotheil, C., Ambrosini, J.-C., Pateron, D., Mal, F., ... Beaugrand, M. (1992). Lymphocytic Sialadenitis of Sjogren's Syndrome Associated with Chronic Hepatitis C Virus Liver Disease, 321–323.
- Hajarizadeh, B., Razavi-Shearer, D., Merat, S., Alavian, S. M., Malekzadeh, R., & Razavi, H. (2016). Liver Disease Burden of Hepatitis C Virus Infection in Iran and the Potential Impact of Various Treatment Strategies on the Disease Burden, 16(7).
- Halliday, J., Klenerman, P., & Barnes, E. (2011). Vaccination for hepatitis C virus: closing in on an evasive target.
- Hashish, M. H., Selim, H. S., Elshazly, S. A., Diab, H. H., & Elsayed, N. M. (2012). Screening for the hepatitis C virus in some dental clinics in Alexandria, Egypt. *Journal of the Egyptian Public Health Association J Egypt Public Health Assoc Egyptian Public Health Association*, 87(87).
- Henderson, D. K. (2012). Management of Needlestick Injuries A House Officer Who Has a Needlestick.
- Henderson, L., Muir, M., Mills, P., Spence, E., Fox, R., Mccruden, E., & Bagg, J. (2001). Oral health of patients with hepatitis C virus infection: a pilot study.
- Jamile Marinho Bezerra de Oliveira, Pinto, L. O., & Nara Grazieli Martins Lima, G. C. M. de A. (2013). Enfermería en cuanto a los Factores de Riesgo y Procedimientos Diagnósticos. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 59(2), 211–218.
- Kim, C. W., & Chang, K.-M. (2013). Hepatitis C virus: virology and life cycle Chang.
- Leao, J. C., Teo, C. G., & Porter, S. R. (2006). HCV infection: Aspects of epidemiology and transmission relevant to oral health care workers. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*.
- Lee, M.-H., Yang, H.-I., Chen, C.-J., & Yuan, Yong, G. (2014). Epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection WJG 20 th Anniversary Special Issues (2): Hepatitis C virus. *World J Gastroenterol*, 20(28), 9270–9280.

- Lodi, G., Pellicano, R., & Carrozzo, M. (2010). Hepatitis C virus infection and lichen planus: A systematic review with meta-analysis. *Oral Diseases*, *16*(7), 601–612.
- Maasoumy, B., Fellow, R., & Wedemeyer, H. (2012). Natural history of acute and chronic hepatitis C.
- Mahale, P., Sturgis, E. M., Tweardy, D. J., Ariza-Heredia, E. J., & Torres, H. A. (2015). Association Between Hepatitis C Virus and Head and Neck Cancers.
- Mahboobi, N., & Moayed Alavian, S. (2014). Oral Conditions Might Cause Severe Outcomes in Patients With Viral Hepatitis Infection, *14*(12).
- Mahboobi, N., Porter, S. R., Karayiannis, P., & Alavian, S. M. (2011). Oral fluid and hepatitis A, B and C: A literature review. *J Oral Pathol Med*.
- Marinho, R., & Serejo, F. (2007). Utilidade da elastografia hepática transitória (fibroscan ®) na cirrose hepática *. *J Port Gastroenterol*, *14*(9), 16–21.
- Marinho, R. T., & Lavanchy, D. (2011). Viral Hepatitis, *19*(2).
- Massard, J., Ratziu, V., Thabut, D., Moussalli, J., Lebray, P., Benhamou, Y., & Poynard, T. (2006). Natural history and predictors of disease severity in chronic hepatitis C. *Journal of Hepatology*, *44*(SUPPL. 1), 42–47.
- Mega, H., Jiang, W. W., & Takagi, M. (2001). Immunohistochemical study of oral lichen planus associated with hepatitis C virus infection, oral lichenoid contact sensitivity reaction and idiopathic oral lichen planus. *Oral Dis*, *7*(5), 296–305.
- Mignogna, M. D., Muzio, L. Lo, Favia, G., Mignogna, R. E., Carbone, R., & Bucci, E. (1998). Oral lichen planus and HCV infection: a clinical evaluation of 263 cases.
- Mohd Hanafiah, K., Groeger, J., Flaxman, A. D., & Wiersma, S. T. (2013). Global epidemiology of hepatitis C virus infection: New estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*, *57*(4), 1333–1342.
- Myers, R. P., Krajden, M., Bilodeau, M., Kaita, K., Marotta, P., Peltekian, K., ... Sherman, M. (2014). Burden of disease and cost of chronic hepatitis c virus infection in canada. *Can J Gastroenterol Hepatol*, *28*(5).
- Nagao, Y. (2016). Hepatitis C Virus and Oral Cancer - Extrahepatic Manifestations.
- Nagao, Y., Hashimoto, K., & Sata, M. (2012). Candidiasis and other oral mucosal

- lesions during and after interferon therapy for HCV-related chronic liver diseases. *BMC Gastroenterology*, 12, 1.
- Nobles, J., Wold, C., Fazekas-May, M., Gilbert, J., & Friedlander, P. L. (2004). Prevalence and Epidemiology of Hepatitis C Virus in Patients with Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck.
- OMS. (2016). Hepatitis C. Retrieved from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>
- Pádua, E., Avó, A. P., Doce, I. Á., Almeida, C., Martins, H. C., Jorge, D. R., ... Jorge, R. (2014). Subtipagem do vírus da Hepatite C por sequenciação: um contributo para o conhecimento da diversidade genética.
- Panov, V. E. (2013). Oral Manifestations of Hepatitis C Virus. *Journal of IMAB - Annual Proceeding (Scientific Papers)*, 19(4), 377–379.
- Qin, B., Wang, J., Yang, Z., Yang, M., Ma, N., Huang, F., & Zhong, R. (2014). Epidemiology of primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis.
- Ramos-Casals, M., Loustaud-Ratti, V., De Vita, S., Zeher, M., Bosch, J.-A., Toussirot, E., ... Anaya, J.-M. (2005). Sjögren Syndrome Associated With Hepatitis C Virus A Multicenter Analysis of 137 Cases. *Medicine*, 84, 81–89.
- Reznik, D. A. (2012). Screening for Infectious Diseases in the Dental Setting. *Dental Clinics of North America*.
- Rocha, C. T., Teixeira, I., Peixoto, A., Fernandes, P. M., Nelson-Filho, P., & Mussolino De Queiroz, A. (2009). Hepatite C Na Odontologia: Riscos E Cuidados, 21(1), 56–62.
- Saeed, U., Waheed, Y., & Ashraf, M. (2014). Hepatitis B and hepatitis C viruses: A review of viral genomes, viral induced host immune responses, genotypic distributions and worldwide epidemiology. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 4(2), 88–96.
- Sambataro, D., Sambataro, G., Bosco, Y. D., & Polosa, R. (2016). Present and future of biologic drugs in primary Sjögren's syndrome.
- Seyed-Moayed, Mahboobi, N., Porter, S. R., Karayiannis, P., & Alavian, S.-M.

- (2013). Dental Treatment as a Risk Factor for Hepatitis B and C Viral Infection. A Review of the Recent Literature. *J Gastrointestin Liver Dis*, 22(1), 79–86.
- Shafique, M., Ahmad, N., Awan, F. R., Mustafa, T., Ullah, M., & Qureshi, J. A. (2009). Investigating the concurrent presence of HCV in serum, oral fluid and urine samples from chronic HCV patients in Faisalabad, Pakistan. *Archives of Virology*, 154(9), 1523–1527.
- Sharma, S. A., & Feld, J. J. (2014). Acute hepatitis C: Management in the rapidly evolving world of HCV. *Current Gastroenterology Reports*.
- Shaw, R. J., Pace-Balzan, A., & Butterworth, C. (2011). Contemporary clinical management of oral squamous cell carcinoma. *Periodontology 2000*.
- Souza, N. P., Villar, L. M., S Moimaz, S. A., I Garbin, A. J., S Garbin, C. A., & Neila Souza, C. P. (2016). Knowledge, attitude and behaviour regarding hepatitis C virus infection amongst Brazilian dental students.
- Strauss, E. (2001). Hepatite C. *Revista Da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*.
- Su, F.-H., Chang, S.-N., Chen, P.-C., Sung, F.-C., Huang, S.-F., Chiou, H.-Y., ... Yeh, C.-C. (2012). Positive Association Between Hepatitis C Infection and Oral Cavity Cancer: A Nationwide Population-Based Cohort Study in Taiwan. *PLoS ONE*, 7(10), 101–111.
- Susan O. Griffin, Barker, L. K., Griffin, P. M., Cleveland, J. L., & Kohn, W. (2009). United States With Chronic Diseases Oral Health Needs Among Adults in the Reaserch. *J Am Dent Assoc 1266 JADA*, 140(140), 1266–1274.
- Thein, H. H., Yi, Q., Dore, G. J., & Krahn, M. D. (2008). Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: A meta-analysis and meta-regression. *Hepatology*, 48(2), 418–431.
- Thomas, M. V., Jarboe, G., & Frazer, R. Q. (2008). Infection Control in the Dental Office. *Dental Clinics of North America*.
- Thorburn, D., Roy, K., Cameron, S. O., Johnston, J., Hutchinson, S., McCrudden, E. A., ... Goldberg, D. J. (2003). Risk of hepatitis C virus transmission from patients to surgeons: model based on an unlinked anonymous study of hepatitis C virus prevalence in hospital patients in Glasgow. *Gut*, 52(9), 1333–1338.

- Verveer, C., Zondervan, P. E., Ten Kate, F. J. W., Hansen, B. E., Janssen, H. L. A., & de Knegt, R. J. (2012). Evaluation of transient elastography for fibrosis assessment compared with large biopsies in chronic hepatitis B and C. *Liver International*, 32(4), 622–628.
- Webster, D. P., Klenerman, P., & Dusheiko, G. M. (2015). Hepatitis C. In *The Lancet*.
- Westbrook, R. H., & Dusheiko, G. (2014). Natural history of hepatitis C. *Journal of Hepatology*.
- Yeh, C.-C., Wang, W.-C., Wu, C.-S., Sung, F.-C., Su, C.-T., Shieh, Y.-H., ... Su, F.-H. (2016). Association of Sjögrens Syndrome in Patients with Chronic Hepatitis Virus Infection: A Population-Based Analysis.
- Zaltron, S., Spinetti, A., Biasi, L., Baiguera, C., & Castelli, F. (2012). Chronic HCV infection: epidemiological and clinical relevance. *BMC Infectious Diseases*, 12 Suppl 2(Suppl 2), S2.