



**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**ALTERAÇÕES ORAIS NOS DOENTES PORTADORES DE  
HEPATITES VIRAIS CRÓNICAS**

Trabalho submetido por  
**Vera Lucia Rodrigues da Silva Amaro**  
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

**outubro de 2020**



**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**ALTERAÇÕES ORAIS NOS DOENTES PORTADORES DE  
HEPATITES VIRAIS CRÓNICAS**

Trabalho submetido por  
**Vera Lucia Rodrigues da Silva Amaro**  
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por  
**Prof. Doutor Jorge Celso Dias Correia da Fonseca**

**outubro de 2020**

## **Agradecimentos**

Agradeço ao meu orientador Professor Doutor Jorge Fonseca por ter me aceitado e me presenteado com um tema tão rico e desafiador. Lamento não ter podido usufruir de seus conhecimentos e sabedoria na proposta inicial de pesquisa que se baseava em um estudo observacional. O Covid 19 nos obrigou a apenas fazer uma revisão da literatura. Mas o atraso que provocou nos permitiu ver o quão importante é este tema, uma vez que o Prêmio Nobel da Medicina laureou justamente os pesquisadores que identificaram o vírus da Hepatite C.

Agradeço ao meu companheiro, amigo e conselheiro Manuel Marques Martins por ter me permitido voltar aos bancos escolares, por suas doses elevadas de incentivos, apoio, suporte, dedicação, paciência e mimos, suportando em seus ombros todo o peso desta minha iniciativa, chamando para si toda a responsabilidade para o meu bem estar e meu desenvolvimento profissional. Sem você eu não teria tido a coragem e nada disso seria possível. Obrigada, Manuel!

Agradeço à minha querida filha Gabriela, o elo mais frágil que, sem nunca se rebelar, queixar-se, cobrar ou mesmo exigir, contribuiu imenso para que eu pudesse dar início a esta trajetória, sendo forte e responsável com tão pouca idade. Espero em breve recompensá-la filha querida.

Agradeço à minha amiga Cleide e sua família – que também é minha- pelos cuidados, pelo amor, pelo teto, dedicação e por me substituir no papel de mãe e conselheira.

Agradeço aos meus pais queridos. Saudades eternas.

## **Resumo**

O médico dentista é responsável pelo diagnóstico das mais variadas condições da cavidade oral e o bom conhecimento das patologias e seus sinais e sintomas permite uma identificação precoce. Assim, doenças sistémicas como as hepatites crónicas manifestam características marcantes que podem ser percebidas pelo profissional bem instruído.

Algumas manifestações orais das hepatites crónicas são vistas rotineiramente pelo médico dentista, como é o caso das cáries dentárias e doença periodontal, entretanto, condições menos frequentes como hemorragias, petéquias, mucosa amarela e até mesmo estrias esbranquiçadas características do líquen plano oral podem ser manifestadas concomitantemente ao desenvolvimento da patologia.

Compreender a associação dos sinais e sintomas da cavidade oral com o envolvimento hepático requer um preparo prévio do médico dentista e sua equipa que deve, além de estar preparada, atentar-se aos cuidados com o paciente e todos os demais presentes no gabinete médico-dentário. Portanto, este trabalho visa contribuir com a comunidade médico-dentária de modo a auxiliar na descrição das principais alterações orais em pacientes comprometidos pelas hepatites crónicas.

**Palavras-chave:** “Alterações orais”; “Hepatite”; “Hepatite crónica”, “Hepatites virais”



**Abstract**

The dentist is responsible for the diagnosis of the most varied conditions of the oral cavity and the good knowledge of the pathologies and their signs and symptoms allows an early identification. Thus, systemic diseases such as chronic hepatitis manifest marked characteristics that can be perceived by a well-educated professional.

Some oral manifestations of chronic hepatitis are routinely seen by the dentist, such as dental caries and periodontal disease, however, less frequent conditions such as hemorrhages, petechiae, yellow mucosa and even whitish streaks characteristic of oral lichen planus can be manifested concomitantly to the development of pathology.

Understanding the association of the signs and symptoms of the oral cavity with hepatic involvement requires prior preparation by the dentist and his team that must, in addition to being prepared, pay attention to the care of the patient and everyone else present in the dental-medical office. Therefore, this work aims to contribute to the community of dentists in order to assist in the description of the main oral changes in patients affected by chronic hepatitis.

**Key-words:** "Hepatitis"; "Chronic hepatitis"; "Oral alterations"; "Viral Hepatitis "



## Índice geral

<b>I. Introdução</b> .....	13
<b>II. Desenvolvimento</b> .....	15
1. Fígado e funções.....	15
2. Doenças Hepáticas Virais Crônicas.....	15
2.1. Hepatite B.....	17
2.2. Hepatite C.....	20
2.3. Hepatite D.....	24
3. Alterações Oraís.....	28
3.1. Xerostomia.....	29
3.2. Síndrome de Gougerot-Sjogren.....	32
3.3. Candidíase Oral.....	35
3.4. Cárie Dentária.....	38
3.5. Doença Periondontal.....	43
3.6. Líquen Plano e Líquen Plano Oral.....	46
3.7. Sangramentos, Hemorragia, Anemia, Deficiência de Vitamina K.....	50
3.8. Púrpura, petéquias e mucosa amarela.....	52
3.9. Osteoporose.....	54
3.10. Cancro Oral.....	57
4. Cuidados no Gabinete Médico Dentário.....	59
<b>III. Conclusões</b> .....	63
<b>IV. Bibliografia</b> .....	65



## Índice de figuras

Figura 1 – Representação gráfica do vírus da hepatite B (Retirado de “Diagnóstico de Hepatites virais” – TELELAB/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais Universidade Federal de Santa Catarina).....	19
Figura 2 - Representação gráfica do vírus da hepatite C (Retirado de “Diagnóstico de Hepatites virais”– TELELAB/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais Universidade Federal de Santa Catarina).....	21
Figura 3 – Cálculo do número de doentes elegíveis para tratamento por ano (Retirado de “O impacto da hepatite C em Portugal” Anjo et al., 2014).....	23
Figura 4 - Representação gráfica do vírus da hepatite D (Retirado de “Diagnóstico de Hepatites virais” – TELELAB/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais Universidade Federal de Santa Catarina).....	25
Figura 5 – Prevalência de comorbidades entre pessoas com infecção pelo VHC, incluindo a fração atribuível à infecção pelo HCV (Retirado de: “Guidelines for the Care and Treatment of Persons Diagnosed with Chronic Hepatitis C Virus Infection”, WHO, 2018).....	33
Figura 6 – Candidíase oral. Placas pseudomembranosas na mucosa oral, que podem estar associadas a próteses como nessa imagem (esquerda) ou acometerem a língua (direita) ou a faringe. (Retirado Nevares, “Manual MSD” 2019).....	37
Figura 7 – Candidíase Oral. Manchas brancas cremosas são observadas dentro da boca e podem sangrar quando raspadas. Esse achado é típico da candidíase oral, que é causada pela infecção por <i>Candida</i> (Retirado Nevares, “Manual MSD” 2019).....	38
Figura 8 – Candidíase esofágica (Retirado Nevares, “Manual MSD” 2019).....	38

Figura 9 – Retirado do Diagrama adaptado de Manji & Fejerskov (1990).....	39
Figura 10 - Cáries e dentes perdidos em paciente com infeção pelo VHC (Retirado de “Hepatitis C infection and associated oral health problems”, Coates et al., 2000).....	42
Figura 11 - Vista intraoral com lesões estriadas em mucosa jugal, bilateralmente e no vermelhão do lábio. A: lado direito. B: lado esquerdo (Retirado De Oliveira et al. Associação entre líquen plano oral e hepatite C, 2020).....	47
Figura 12 - Petéquias são pequenos pontos vermelhos como estes vistos na imagem que sugere distúrbio de sangramento (Retirado Nevares, “Manual MSD” 2019).....	52
Figura 13 – Icterícia aparente nos olhos (A) e mucosa amarela na região do palato, mucosa oral e língua (B, C e D) (Retirado de: “Oral Manifestations in Chronic Liver Failure” Suvarna et al., 2017).....	53
Figura 14 – As duas camadas de controlo de infeção (Retirado de: Centers for Disease Control and Prevention, 2017).....	61

**Índice de siglas e abreviaturas**

ADN – Ácido desoxirribonucleico

Anti-VHC – Anticorpo para vírus da hepatite C

Anti-VHD – Anticorpo para vírus da hepatite D

ALT – Alanina aminotransferase

ARN – Ácido ribonucleico

AST – Aspartato aminotransferase

CCE – Carcinoma de células escamosas

DM – Diabetes Mellitus

HBcAg – Antígeno do core do vírus da Hepatite B

HBeAg – Antígeno central do vírus da Hepatite B

HBsAg – Antígeno de superfície do vírus da Hepatite B

HDAg – Antígeno do vírus da Hepatite D

IMC – Índice de Massa Corporal

INF- $\alpha$  – Interferão alfa

LP – Líquen plano

LPO – Líquen Plano Oral

PCR – Reação em cadeia da polimerase (do inglês: “*polymerase chain reaction*”)

SGS – Síndrome de Gougerot-Sjögren

SS – Síndrome de Sjögren

VHB – Vírus da hepatite B

VHC – Vírus da hepatite C

VHD – Vírus da hepatite D

VIH – Vírus da imunodeficiência humana

WHO – World Health Organization – O.M.S Organização Mundial de Saúde



**Índice de tabelas**

Tabela 1 – Características dos vírus da Hepatite B, C e D – (Resumo Adaptado de Merck Sharp & Dohme Corp., subsidiária da Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, EU, 2020).....27

Tabela 2 – Etiologia primária da xerostomia e SGS - No detalhe em vermelho, os destaques relativos ao assunto abordado. (Retirado da tese “Mecanismos da Xerostomia no Idoso”, Sampaio, 2019).....30

Tabela 3 – Etiologia secundária da xerostomia e SGS - No detalhe em vermelho, os destaques relativos ao assunto abordado. (Retirado da tese “Mecanismos da Xerostomia no Idoso”, Sampaio, 2019).....31

Tabela 4 – Síndrome de Sjögren associado a hepatite crónica viral (Adaptado de Yeh et al., 2016).....34

Tabela 5 – Apresentação dos dados coletados. (Retirado de: “Hepatitis C infection and associated oral health problems”, Coates et al., 2000)..... 40

Tabela 6 – Valores de CPOD , IHO-S e Fluxo Salivar. Alteração da saúde bucal de pacientes cirróticos em fila de transplante hepático (Retirado “Avaliação da saúde bucal de pacientes cirróticos na fila para transplante de fígado” Pidhorodeckyj et al., 2018.).....41

Tabela 7 - Categorias CPITN em pacientes com hepatite C nos serviços dentários do sul da Austrália (Retirado de: “Hepatitis C infection and associated oral health problems”, Coates et al., 2000).....44

Tabela 8 - Prevalência do VHC em pacientes com LP oral, em diferentes países (Retirado de:” Lichen Alterações Oraais nos Doentes Portadores de Hepatites Virais Crônicas 55 planus and hepatitis C virus infection”. Grossman et al., 2009).....49



## **I. Introdução**

A função hepática adequada é de grande importância para o bom desenvolvimento do corpo; quando ocorre uma inflamação deste órgão desenvolve-se um quadro denominado de hepatite que pode ser causada por diversos agentes infecciosos, com destaque aos vírus que são subdivididos em grupos. Os vírus da hepatite B, C e D merecem um destaque especial pois podem levar ao desenvolvimento de doença crônica, comprometendo a qualidade de vida do paciente (Ferreira e Silveira, 2004; Nunes et al., 2010; Fonseca, 2010).

O controle do desenvolvimento desta doença requer cuidados rotineiros mas também reforça a necessidade do adequado manejo do paciente frente à consulta médica dentária. Por mais que as hepatites possam estar presentes sem ao menos desenvolver um quadro sintomático, os doentes podem transmitir o vírus às pessoas saudáveis, portanto, deve-se ter atenção aos mínimos detalhes reportados pelo paciente desde a anamnese, exame clínico, até o plano de tratamento.

Os sintomas das hepatites são variáveis e podem levar ao óbito do doente, porém, condições crônicas, principalmente relacionadas ao vírus da hepatite C provocam algumas manifestações orais que merecem atenção e são reportadas na literatura com certa frequência, e vão desde sinais corriqueiros na rotina médico dentária como é o caso das cáries, de doença periodontal, sangramentos, queilite angular, até quadros não tão frequentes e que chamam mais atenção como no caso do líquen plano oral, síndrome de Sjögren, xerostomia, candidíase oral, osteoporose, cancro oral, etc (Grossman, 2012).

O líquen plano oral é a condição mais estudada de entre as alterações orais do vírus da hepatite C e é manifestado através de faixas brancas na mucosa (estrias de Wickham) que podem ser facilmente identificadas. (Garbin et al., 2014). A síndrome de Sjögren também é uma condição bastante reportada na literatura e é relatada uma possível associação quando na presença do VHC (Carrozzo & Scally, 2014; Tang et al., 2016)

Além do cuidado com os sintomas que podem estar aparentes na consulta médica dentária, deve-se estabelecer uma forma de prevenção eficaz contra as possíveis infecções cruzadas, principalmente pelo VHC (Thorburn et al., 2003; Ortega, Medina e De Magalhães, 2004).

Assim, este trabalho tem como objetivo descrever as hepatites virais crónicas, de modo a associá-las com as alterações orais mais debatidas na literatura. Ademais, buscou-se citar cuidados em gabinete médico-dentário na prevenção da infeção cruzada no gabinete médico dentário.

## **II. Desenvolvimento**

### **1. Fígado e funções**

O fígado é a maior glândula e o maior órgão do corpo humano, possuindo mais de 500 funções indispensáveis à vida, dentre elas metabolismo energético (síntese do colesterol, regulação do metabolismo de carboidratos), síntese hepática (síntese e secreção de bile com função digestiva, síntese de proteínas plasmáticas como albumina, fatores de coagulação), solubilização, transporte e armazenamento (transformação e excreção de substâncias nocivas - fármacos, drogas, venenos e excreção pela bilis - absorção e armazenamento de vitaminas lipossolúveis A, D, E e K e hidrossolúveis B12 e folatos; armazenamento de sais minerais como cobre e ferro ), proteção e eliminação (transformação e eliminação de amônia pelo ciclo da ureia, eliminação de bactérias, células danificadas, proteínas, hormônios e antigénios em circulação) (Mc Phee et al, 2003).

É fundamental na hemostase, sintetizando os fatores de coagulação, os inibidores dos fatores de coagulação, proteínas fibrinolíticas e seus inibidores. As proteínas produzidas pelo fígado são dependentes da vitamina K (protrombina, os fatores VII, IX, X, proteína C e proteína S) e independentes da vitamina K (fibrinogénio, fator V, XI, XII e XIII, a ATIII, o plasminogénio e o fator VIII) (McPhee et al, 2003).

Dentro do metabolismo energético, o fígado é um dos maiores estoques e regulador de glicogénio. Esta regulação ocorre por meio de diversos hormónios a fim de manter o nível glicémico constante. Os hepatócitos secretam e sintetizam lipoproteínas de baixa densidade que são fontes de carboidratos e colesterol para diversos tecidos do corpo. Tem importante função imunológica, armazenando e sintetizando componentes de resposta imunológica (Schinoni, 2006).

A avaliação das funções hepáticas se dá através das análises laboratoriais das dosagens séricas de albumina, tempo de protrombina e bilirrubina somadas à avaliação clínica do paciente (Schinoni, 2006).

### **2. Doenças hepáticas virais crónicas**

A inflamação (regenerativa e degenerativa) do fígado recebe o nome generalizado de hepatite. Quando é provocada por vírus apresenta diferentes agentes etiológicos: VHA

(tipo A), VHB (tipo B), VHC (tipo C), VHD (tipo D ou Delta), VHE (tipo E). (Nunes et. al., 2010; Fonseca, 2010).

Embora todos causem doença hepática, diferem quanto ao modo de transmissão, distribuição geográfica, gravidade da doença e métodos de prevenção.

Podemos, com fins de avaliação epidemiológica da doença, agrupar os vírus devido a sua capacidade de provocar infeções crónicas (B, C ou D) ou agudas (A, B ou E), pelo seu potencial de comprometimento sistémico (como a crioglobulinemia pelo VHC ou da glomérulo-nefrite pelo VHB), ou pela contaminação parenteral (vírus B, C e D) ou fecal-oral (vírus A ou E) (Ferreira e Silveira, 2004).

Segundo a Organização Mundial de Saúde, há aproximadamente 325 milhões de pessoas com uma infeção por hepatite B e C e apenas 10% dos contaminados com VHB e 19% dos contaminados com VHC conhecem o seu status de hepatite; as hepatites B e C são a causa mais comum de mortes/1,3 milhões por ano (em particular, os tipos B e C levam a doenças crónicas que são a causa mais comum de cirrose hepática, cancro e mortes relacionadas à hepatite viral); “4,5% milhões de mortes poderiam ser evitadas em países com baixo e médio rendimentos até 2030 por meio de campanhas de vacinação, diagnóstico, medicamentos e educação” (WHO, 2020).

As manifestações clínicas podem apresentar-se como infeções assintomáticas ou com evoluções fulminantes e graves. Na fase “Pré-ictérica”, observa-se elevada titulação viral com níveis séricos de aminotransférases a aumentar, além de sintomas genéricos de dor leve no quadrante direito superior do abdómen, fadiga, anorexia e náuseas (Macedo et al., 2014).

Na fase “Ictérica”, além da permanência dos sintomas anteriores intensificados ou não, observa-se, devido à impregnação de bilirrubina, a mucosa e a pele com coloração amarelada, dor à palpação profunda do hipocôndrio direito, assim como perda de peso (perda ponderal) e perda do paladar (disgeusia). Casos mais graves podem apresentar aminotransférases com níveis muito superiores ao limite normal, elevados níveis séricos de bilirrubina e hepatoesplenomegalia (Macedo et al., 2014).

A preocupação com as hepatites por parte dos profissionais da saúde, inclusive os médicos dentistas, são devidas não somente ao enorme número de pessoas infetadas, mas

estende-se às complicações crônicas e agudas e sua transmissão (Silva et al., 2010), reforçando a importância do diagnóstico precoce para a recuperação com o mínimo de sequelas e comorbidades (Macedo et al., 2014).

Os profissionais da saúde devem atentar-se principalmente aos vírus das hepatites B e C pois são aqueles que tem o maior risco de contaminação pois as vias de transmissão são comumente utilizadas dentro do gabinete médico dentário (Resende et al., 2010).

## 2.1. Hepatite B

A identificação do vírus da hepatite B por Baruch S. Blumberg em 1965 é um dos avanços mais importantes da medicina no último século (Fonseca, 2002; Fonseca 2010).

O vírus VHB pertence à família HepaDNA ou *Hepadnaviridae*, gênero *Orthohepadnavirus* sendo um dos mais pequenos com genoma de DNA, altamente infeccioso, podendo causar doenças agudas e crônicas.

Estruturalmente, possui invólucro lipoproteico que contém HBsAg (Ag de superfície), uma nucleocápside formada pelo HBcAg (Ag do *core*), HBeAg (Ag centrais) e ADN circular de cadeia dupla parcial (Figura 1). A literatura descreve oito genótipos de VHB, de A a H, com diferentes sequências de nucleotídeos que influenciam nas respostas ao tratamento, na cronificação da doença e no risco de carcinogênese (Dienstag, 2008).

A transmissão ocorre por via vertical (mãe-filho no parto), por via horizontal - exposição ao sangue infetado, exposição por lesão com agulha e instrumentos contaminados, piercings, tatuagens, exposição a fluidos sanguíneos e corporais infetados, como fluidos vaginais, menstruais e seminais nas relações sexuais, reaproveitamento de agulhas e seringas seja em ambientes de saúde ou entre pessoas que consomem drogas injetáveis, transfusão sanguínea, procedimentos médico-cirúrgicos sem observar a biossegurança, contactos domiciliares, como lâminas de barbear contaminadas com sangue infetado (WHO, 2020).

O vírus da Hepatite B pode sobreviver fora do corpo por pelo menos 7 dias (podendo infetar uma pessoa não protegida pela vacina) e o período de incubação é de 75 dias em média (podendo variar entre 30 a 180 dias). Os quadros de Hepatite B podem manifestar-se de maneiras distintas como: assintomáticos para a maioria das pessoas, oligossintomáticos e até encaminhar-se para uma insuficiência hepática aguda que pode levar à morte. Em alguns casos, os sintomas são de doença aguda, que duram várias

semanas, com manifestações de icterícia (pele, olhos e mucosa amarelada), fadiga, urina escura. Seus sintomas iniciais podem ser semelhantes àqueles de uma gripe com mal estar, anorexia, astenia, febre baixa, náuseas e vômito por um período de até 10 dias e pode apresentar também sintomas como artrites, mialgias e exantemas cutâneos rubeoliformes ou semelhantes a urticária e icterícia, assim como, dor abdominal e colúria (Silva et al. 2012).

Da idade, do estado imunológico e da via de transmissão dependerá a cronificação da doença. Em adultos, 90% dos casos de infeção pelo vírus B evoluem para a cura. Entre 2% a 6% não eliminam o VHB, evoluindo para infeção crónica. Em crianças com idades entre 1 a 5 anos, a cronificação varia entre 30% e 50% e entre 80% a 90% na transmissão mãe-filho (no parto). A evolução para infeção crónica é determinada por níveis detetáveis de HBsAg por mais de 6 meses (Brasil - Ministério da Saúde, 2010; WHO, 2020).

A distribuição geográfica é variável, existindo grandes diferenças na prevalência de infeção crónica nas diversas regiões geográficas. A WHO definiu graus de endemicidade que variam conforme a prevalência de VHB em portadores crónicos: alta se  $\geq 8\%$  (a transmissão ocorre geralmente durante a infância, via horizontal criança-criança ou precocemente da mãe para o filho no período perinatal com elevado risco de evolução para cronicidade); intermédia entre 2%-8% e baixa se  $< 2\%$  (a transmissão é tardia por via sexual ou parentérica através do uso em comum de objetos contaminados). Em Portugal, a Hepatite B aguda é considerada de baixa endemicidade, porém, os dados referentes à sua incidência são escassos (Rodrigues et. al., 2004; Liaw e Chu, 2009; World Health Organization, 2011; Lavanchy, 2004).

A infeção aguda pelo HBV é caracterizada pela presença de anticorpos HBsAg e imunoglobulina M (IgM) do antígeno HBcAg. HBeAg indica alto nível de replicação do vírus (fluidos sanguíneos e corporais altamente infecciosos). Na infeção crónica a amostra de sangue é caracterizada pela continuação de HBsAg por pelo menos 6 meses e presença de imunoglobulina G (IgG). A persistência de HBsAg é o principal indicador de risco para cronificação da doença hepática (cirrose) e carcinoma hepatocelular.

O tratamento da fase aguda é através da administração de antieméticos e antipiréticos somados à hidratação. Deve-se evitar o uso de fármacos com metabolismo hepático. No quadro fulminante, é necessário suporte respiratório, circulatório e hídrico e manejo das complicações infecciosas, metabólicas, hemorrágicas e neurológicas. A

encefalopatia hepática necessita de acompanhamento e o transplante de fígado é o tratamento elegível devido ao elevado grau de letalidade. Nos casos crônicos o ideal é a busca pela negatização dos marcadores de replicação viral e carga viral nos exames através do uso de fármacos específicos (Silva et al, 2012).

O método de prevenção indicado é o conhecimento sobre a doença, sua frequência, prevenção e vigilância epidemiológica, com acompanhamento dos grupos de risco e exame pré-natal de gestantes e imunização por vacinação.

O protocolo de profilaxia pós-exposição nas primeiras 12-24 horas tem eficácia elevada. Nos casos de resposta negativa à imunização, o uso de Gamaglobulina hiperimune (HBIG) nos primeiros 7 dias pode significar uma proteção de 70 a 90%, além de outros protocolos (Ferreira e Slveira 2004). Outras prevenções consideradas são o uso de óculos de proteção, luvas e correto descarte na manipulação de material biológico, uso de preservativos, em transfusões de sangue e derivados, a procedência tem que ser segura e certificada, não compartilhamento de seringas no uso de drogas injetáveis. (Silva et al, 2012). Portanto, a Hepatite B é uma infecção evitável, com um regime vacinal seguro, disponível e eficaz, oferecendo uma proteção de 98-100% contra o desenvolvimento de complicações incluindo as doenças crônicas e o carcinoma hepatocelular (WHO, 2020).

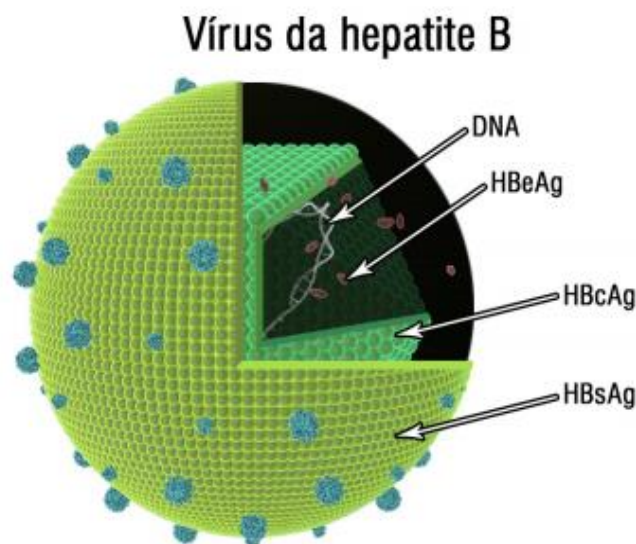


Figura 1 - Representação gráfica do vírus da hepatite B (Retirado de “Diagnóstico de Hepatites virais” – TELELAB/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais Universidade Federal de Santa Catarina.

## 2.2 Hepatite C

No ano de 1989, após sucessivos estudos de biologia molecular, Qui-Lim-Choo, George Kuo, Daniel Bradley e Michael Houghton depois de seis anos de investigação (1982-1988), realizaram a identificação do genoma do agente viral responsável por 80 a 90% das hepatites pós-transfusionais não-A e não-B. Tal agente foi denominado de vírus da hepatite C (Fonseca, 2010).

O vírus VHC pertence ao género *Hepacivirus*, família *Flaviridae*, (Barouch-Bentov et al., 2016), descoberto em 1989, com diâmetro entre 55 a 65nm, cujo genoma viral é uma molécula ARN de cadeia única contida em um capsídeo proteico cercado por um envelope lipídico de origem celular (Figura 2), no qual duas glicoproteínas de envelope viral são ancoradas (Simmonds et al., 2017), podendo causar hepatite aguda e crónica. A literatura descreve pelo menos 6 tipos e 72 subtipos de genótipos, sendo a prevalência influenciada pelas regiões geográficas onde se encontram (Chayama & Hayes, 2011). Portugal apresenta como mais comuns e frequentes os genótipos 1, 2, 3 e 4 (Echeverría et al., 2015; Sharma, 2010).

A transmissão é principalmente parenteral, por meio de sangue contaminado: através do uso de drogas injetáveis, histórico de tatuagens ou acupuntura, transfusões de sangue e produtos sanguíneos não rastreados, procedimentos médico-cirúrgicos sem observar a biossegurança, equipamentos recicláveis com a esterilização incompleta e práticas sexuais que envolvam exposição ao sangue (por exemplo entre homens que se relacionam sexualmente com outros homens). Em crianças a transmissão é mais frequente por via peri-natal (com a probabilidade variando entre 5-6%). A via sexual e da mãe infetada para o bebé são as vias menos comuns. Ela não é transmitida pela amamentação, água, alimentos, ou contactos casuais como abraços, beijos e compartilhamento de comidas e bebidas com pessoas infetadas.

Após a infeção inicial, 80% das pessoas não exibem qualquer sintoma. Os que apresentam sintomas manifestam febre, falta de apetite, cansaço, vômitos, náuseas, dor abdominal, urina escurecida e icterícia. A Hepatite C cronifica em 70% (55-85%) dos pacientes infetados, pois há um complexo mecanismo que se instala contra o sistema imunológico, o que leva a um alto grau de dificuldade de eliminação do vírus; evolui para cirrose entre 15-30% em 20 anos, em 30% (15-45%) evolui espontaneamente para cura dentro de 6 meses, sem qualquer tipo de tratamento e é uma das principais causas de carcinoma hepatocelular.

A WHO estimou em 2015, 1,75 milhões de novas infecções globais e em 2016, 399 mil mortes por Hepatite C, a maioria por cirrose e carcinoma hepatocelular. Cerca de 3% da população mundial tem evidência sorológica de infecção pelo VHC. O tempo de incubação transita entre 4 e 24 semanas (WHO, 2020). Por ser uma doença de progressão silenciosa com alta frequência de cronificação e comumente assintomática é considerada um grande problema de saúde pública.

A confirmação diagnóstica é realizada através de exame de antígeno de 8 a 10 semanas após o contágio e a confirmação feita com a pesquisa do material genético do vírus. Testes sorológicos positivos para anticorpos anti-VHC devem ser confirmados pelo teste do ARN do VHC, que confirma a infecção crônica pois cerca de 30% das pessoas evoluem para cura espontaneamente. Após o diagnóstico de infecção crônica é necessário avaliar o dano hepático (fibrose e cirrose), através de biópsia hepática ou outros testes não invasivos.

Em julho de 2018, a WHO atualizou suas "Diretrizes para o cuidado e tratamento de pessoas diagnosticadas com infecção crônica pelo vírus da hepatite C" determinando terapia com antivirais de ação direta (DAAs) geralmente com duração de 12 a 24 semanas nos casos de cronicidade e dependendo da ausência ou presença de cirrose.

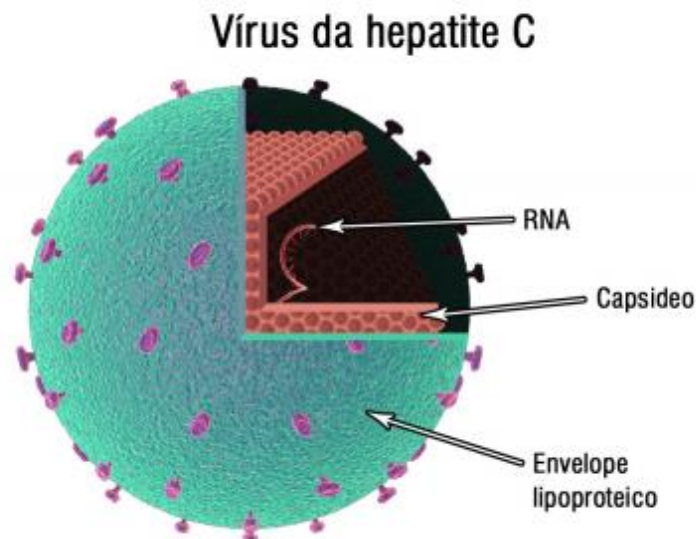


Figura 2 - Representação gráfica do vírus da hepatite C (Retirado de “Diagnóstico de Hepatites virais” – TELELAB/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais Universidade Federal de Santa Catarina.

A hepatite C tem sua distribuição por todos os continentes com amplas prevalências.

Devido a um complexo mecanismo contra o sistema imunológico, o elevado grau de dificuldade de eliminação leva comumente à cronificação da doença, destes estima-se uma prevalência de 14,8% de casos de cirrose hepática após 20 anos de infecção. Em relação à hepatite B, pode se constatar que a hepatite C tem sintomas mais leves e menos graves durante a fase aguda da infecção. É necessário se considerar a elevação das aminotransferases e alterações que são inespecíficas (Silva, et al. 2012). Ao contrário do que acontece com a hepatite B, ter a hepatite C uma vez não significa que se fique imune a uma nova infecção. Também é possível ser-se reinfectado com uma estirpe diferente de vírus da hepatite C.

Existe uma relação entre o álcool e o VHC pois é possível ser observada um aumento da fibrose hepática e conseqüentemente do risco de cirrose e carcinoma hepatocelular, assim como o consumo de etanol pode favorecer a aquisição e replicação da hepatite C, modificando o curso natural da hepatite crônica (Mincis e Mincis, 2011).

Podem ocorrer manifestações extra hepáticas como as alterações cardiovasculares (aterosclerose acelerada, aumento da taxa de incidente cardiovascular, neurovascular, com conseqüente aumento na mortalidade), neurológicas (fadiga, depressão, cognição debilitada, polineuropatia sensorial e motora, mono neurite múltipla), musculoesqueléticas (mialgia e artralgia), glandulares (diabetes mellitus tipo 2, síndrome de Sicca), de tireóide (tireoidite, hipotireoidismo, hipertireoidismo), imunológicas (anticorpos auto-imune: fator reumatóide, antinuclear, antireoidiano, anticardiolipina, anticorpos anti-músculo liso), rins (glomerulonefrite membranoproliferativa, nefropatia membranosa, insuficiência renal), pele (vasculite leucocitoelástica, porfiria cutânea tardia, líquen plano) e do sistema hematopoiético (crioglobulinemia mista essencial, gamopatia monoclonal) (Jukic & Kral, 2017).

O grupo de risco é formado pelos receptores de transfusão de sangue e hemoderivados antes do 1992, pacientes portadores de piercings, tatuagens, transplantados, hemofílicos, hemodialisados, presidiários, sexualmente promíscuos, portadores do vírus da imunodeficiência humana (VIH) e alcoólatras.

Num estudo onde se avaliou o impacto da hepatite C em Portugal, foi analisada a estimativa de indivíduos atingidos pela doença e também os custos do tratamento destes para o país numa perspectiva do ano de 2014. Este, concluiu que há um impacto elevado na perspectiva dos pacientes portadores de VHC e da sociedade, evidenciado a necessidade da prevenção, diagnóstico e tratamento da enfermidade. Assim como, reavaliar a alocação de recursos humanos e económicos para melhorar a taxa de diagnóstico e precoce tratamento, com políticas mais eficientes de rastreio e identificação dos 70% dos portadores já diagnosticados e resultar em tratamentos precoces da doença menos onerosos com uma política nacional de prevenção e diagnóstico (Anjo et al., 2014).

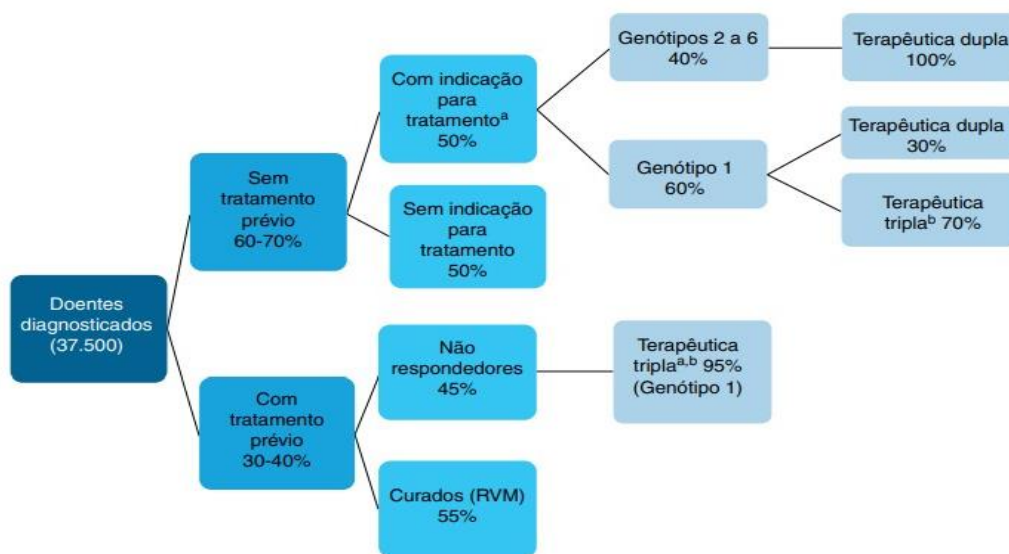


Figura 3 – Cálculo do número de doentes elegíveis para tratamento por ano. Apenas doentes com hepatite C crónica ou cirrose hepática (n = 21.500). Assumindo que a mesma já se encontraria disponível. RVM: Resposta virológica mantida (Retirado de “O impacto da hepatite C em Portugal” Anjo et al., 2014).

Não há ainda vacina para a hepatite C, e o controlo epidemiológico é através da prevenção (Grossmann, 2012). A prevenção primária consiste na diminuição da infeção, a secundária e a terciária necessitam da identificação dos indivíduos infetados e sua prevenção é focada no aconselhamento, educação e testes laboratoriais: a vigilância sanitária é fundamental (Ferreira e Silveira, 2004). A prevenção passa pelo uso seguro e adequado de injeções, de cuidados de saúde; manuseio e descarte seguros de agulhas e resíduos; prestação de serviços abrangentes de redução de danos para pessoas que injetam medicamentos, incluindo equipamentos de injeção estéreis e tratamento eficaz e baseado em evidências de dependência; teste de sangue doado para VHB e VHC (bem como VIH

e sífilis); formação de pessoal de saúde; prevenção da exposição ao sangue durante o sexo; Prevenção secundária que inclui a educação e o aconselhamento para infetados com o vírus, imunização com as vacinas das hepatites A e B para prevenir a coinfeção desses vírus da hepatite e proteger seu fígado; gestão médica precoce e adequada, incluindo terapia antiviral; acompanhamento regular para diagnóstico precoce de doença hepática.

O tratamento consiste em inibir a reprodução viral para melhorar a função hepática e amenizar a evolução das lesões histopatológicas, e reduzir o risco de hepatocarcinoma, cirrose e a necessidade de transplante de órgão, evitando complicações e falência hepática (Silva et al., 2012).

Os profissionais da área de saúde devem estar conscientes dos meios de transmissão, diagnóstico e tratamento da hepatite, no atendimento aos pacientes portadores do VHC para assim realizarem tratamentos completos, fornecer educação na saúde oral, observar alterações orais e adoptar medidas que inibam a transmissão ocupacional, solicitar exames e se houver suspeita: encaminhar ao serviço especializado (Garbin et al., 2014).

### **2.3 Hepatite D**

O vírus da hepatite D, foi descoberto em 1977 por Rizzetto e colaboradores. É o único representante da família Deltaviridae, género Deltavirus, dependente da coinfeção pelo VHB para sua replicação e transmissão (O VHB fornece moléculas do HBsAg ao vírus delta que servem de invólucro e proteção, permitindo desse modo a sua transmissão, infetividade, penetração e replicação nos hepatócitos).

É considerado o mais patogénico entre os vírus hepatotrópicos pois é dominante sobre outros agentes virais, podendo causar doenças hepáticas nas formas agudas e crónicas (Fonseca, 2010).

O homem é o único reservatório conhecido (Silva et al., 2012).

Tem tamanho aproximado de 36nm, é esférico, organizado e envelopado com genoma interno constituído de ácido ribonucleico (VHD-ARN), envolto pelo antigénio da hepatite D (HDAg), revestido externamente pelo HBsAg (Figura 4).

Estudos genéticos e sequenciais do genoma do VHD verificaram alta heterogeneidade, sendo identificados três genótipos diferenciados e denominados tipos I, II (IIa, IIb) e III (Wolters et al., 2000).

Cada genótipo do VHD apresenta uma variabilidade geográfica e uma diferente evolução clínica, sendo o subtipo Ia e o tipo III considerados os mais graves.

A doença está presente em todo o globo terrestre. É necessária a coinfeção do VHB para que o vírus replique e possa ser retransmitido em cadeia, devido a este facto, ocorre em regiões endémicas do vírus B e com maiores prevalências em áreas tropicais (Silva et al., 2012). com maior prevalência nos trópicos da América do Sul e da África Subsaariana.

Estima-se que o VHD afete globalmente quase 5% das pessoas que têm uma infeção crónica pelo vírus da hepatite B e que a coinfeção por VHD poderia explicar cerca de 1 em cada 5 casos de doença hepática e cancro de fígado em pessoas com infeção por VHB (Stockdale et. al., 2020).

A maior probabilidade de coinfeção por VHB e VHD inclui pessoas que injetam drogas, populações indígenas e pacientes submetidos à hemodiálise.. Globalmente, o número geral de infetados por VHD apresenta uma tendência a diminuir , principalmente pelo programa global de vacinação contra VHB (WHO, 2020).

A coinfeção VHD-VHB é considerada a forma mais grave de hepatite viral crónica devido à progressão mais rápida para morte relacionada ao fígado e carcinoma hepatocelular e as taxas de sucesso do tratamento são geralmente baixas (WHO, 2020)

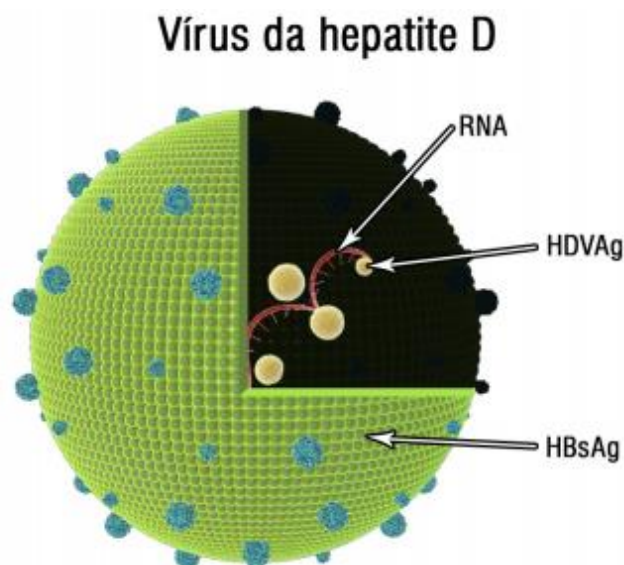


Figura 4 - Representação gráfica do vírus da hepatite D (Retirado de “Diagnóstico de Hepatites virais”– TELELAB/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais Universidade Federal de Santa Catarina

A transmissão é semelhante à infeção pelo VHB. A transmissão ocorre por via vertical (mãe-filho no parto, uma situação rara), por via horizontal - exposição ao sangue infetado, exposição por lesão com agulha e instrumentos contaminados, piercing, tatuagem, exposição a fluidos sanguíneos e corporais infetados, como fluidos vaginais, menstruais e seminais nas relações sexuais, reaproveitamento de agulhas e seringas seja em ambientes de saúde ou entre pessoas que consomem drogas injetáveis, transfusão sanguínea, procedimentos médico-cirúrgicos sem observar a biossegurança, contactos domiciliários, como lâminas de barbear contaminadas com sangue infetado (WHO, 2020).

As diretrizes atuais para o tratamento recomendam o interferon alfa peguilado por pelo menos 48 semanas, independentemente dos padrões de resposta (WHO, 2020).

Para que a transmissão da hepatite B seja controlada é necessário que se desenvolvam mais medicamentos seguros e eficazes e que sejam acessíveis o suficiente para serem implantados em grande escala (WHO, 2020).

No caso da coinfeção, apenas uma pequena parte dos portadores vem a desenvolver hepatite D crónica embora uma pequena percentagem possa sofrer com efeitos fulminantes, insuficiência hepática aguda com alto índice de letalidade. O período de incubação varia entre 15 a 45 dias (Nunes et al., 2010; Silva et al., 2012).

O VHD desenvolve sintomas semelhantes aos demais tipos de hepatites e inicialmente pode manifestar-se como uma hepatite aguda recidivante, porém em 3% dos casos ela pode ser fulminante. (Silva et al., 2012).

É importante ressaltar que pode ocorrer uma superinfeção pelo VHD em pacientes com hepatite B crónica que leva a uma insuficiência hepática aguda com altas taxas de letalidade e que frequentemente faz com que o portador assintomático do VHB desenvolva um quadro de hepatite crónica ativa com uma evolução mais rápida para cirrose e cancro hepático (Silva et al., 2012). No caso de uma superinfeção o prognóstico é pior e pode levar à óbito de maneira fulminante em 10-20% dos casos (Silva et al., 2012).

O diagnóstico da hepatite D é realizado através da investigação sorológica do VHD (Macedo et al., 2014) e podem ser utilizados diversos marcadores sorológicos de modo a verificar se o paciente apresenta um caso de coinfeção, superinfecção ou hepatite D crónica (Silva et al., 2012).

O tratamento objetiva a eliminação precoce do vírus, impedimento da replicação do VHD, minimizar os níveis de aminotransferases e do prejuízo hepático que desenvolve uma inflamação crónica com tratamento da hepatite B crónica (Fonseca, 2010)

<b>Característica</b>	<b>Vírus da hepatite B</b>	<b>Vírus da hepatite C</b>	<b>Vírus da hepatite D</b>
Ácido nucleico	ADN	ARN	RNA incompleto*
Diagnóstico sorológico	HBsAg	Anti-VHC	Anti-VHD
Principal forma de transmissão	Sangue	Sangue	Sangue
Período de incubação (dias)	30–180	20–120	30–180
Epidemia	Não	Não	Não
Cronificação	Sim	Sim	Sim
Cancro de fígado	Sim	Sim	Sim

\*ARN incompleto; requer a presença do vírus da hepatite B para replicação.

---

Anti-VHC = anticorpo para vírus da hepatite C

Anti-VHD = anticorpo para vírus da hepatite D

HBsAg = antígeno de superfície da hepatite B

---

Tabela 1 – Características dos vírus da Hepatite B, C e D - Resumo Adaptado de Merck Sharp & Dohme Corp., subsidiária da Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, EU, 2020

### **3. Alterações orais**

As hepatites são frequentemente debatidas na literatura e podem ser consideradas doenças desafiadoras pois podem levar a um comprometimento relevante da saúde do paciente, com destaque àquelas que cronicam, que é o caso das hepatites B, C e D. O VHC é um vírus requer uma atenção especial por parte da população e dos profissionais da saúde pois ele é considerado o maior responsável pelas taxas de mortalidade e morbidade por conta da ocorrência de comprometimento hepático relevante ao redor do planeta (Grossman, 2012).

A boca pode ser acometida em pacientes com hepatites crónicas e o conhecimento dos possíveis sinais e sintomas é importante por 3 principais motivos (Carrozzo, 2008; Carrozzo & Scally, 2014):

- 1- aumentar a atenção dos profissionais de saúde quando frente a pacientes com tal sintomatologia, o que leva ao diagnóstico e tratamento precoce da doença;
- 2- o diagnóstico precoce permite a utilização de medicações como os antivirais que podem auxiliar no tratamento contra o VHC e
- 3- pacientes com aparente sintomatologia de hepatite C podem ser testados e tratados (Carrozzo, 2008).

O diagnóstico diferencial com outras enfermidades é importante de ser realizado quando encontrada sintomatologia oral que se assemelha às hepatites crónicas, pois muitas destas manifestações orais podem ser vistas noutras doenças sistémicas (Panov, 2013). Portanto, o médico dentista tem papel crucial na deteção das infeções de comprometimento oral bem como o conhecimento das possíveis causas.

### **3.1 Xerostomia**

A saliva é um filtrado do plasma sanguíneo composta por diversos eletrólitos e proteínas plasmáticas. A saliva total é composta por fluidos das glândulas salivares e do fluido crevicular gengival onde existem bactérias orais e resíduos alimentares (Humphrey & Williamson, 2001).

É fundamental na saúde oral, protege a mucosa gengival contra erosões e ulcerações, participa da remineralização dentária através dos iões envolvidos, pela capacidade tampão e manutenção do pH e é responsável pela defesa imunológica por possuir anticorpos (Wiener et al., 2010).

Mantém a limpeza da cavidade oral, é essencial na formação do bolo alimentar, facilitando a mastigação e deglutição, elimina alimentos e bactérias, dilui detritos e lubrifica a mucosa e facilita a fala (Pedersen et al., 2002).

É produzida por três pares de glândulas salivares major (parótida, submandibular e sublingual) e numerosas glândulas salivares minor (palatinas, linguais e labiais). A saliva da parótida, que é predominantemente serosa, é liberada através dos ductos de Stenon, que estão localizados na mucosa jugal próximo aos segundos molares superiores. A saliva secretada pelas glândulas submandibulares e sublingual (cuja saliva produzida é mista) é liberada pelos ductos de Wharton, localizados no soalho da boca.

As glândulas minor, cuja saliva produzida é mucosa, encontram-se espalhadas pela mucosa oral, palato mole e superfícies internas dos lábios. (Humphrey SP & Williamson RT, 2001; A. M. L. Pedersen et al., 2018).

Várias condições de curto e longo prazo podem interromper a secreção salivar resultando em diminuição relevante de excreção de saliva, a Hipossialia, com consequente xerostomia que é a sensação da boca seca (Haning et al, 2013 ; Jensen et al., 2014).

As doenças sistêmicas são relatadas como responsáveis ou associadas à hipofunção da glândula salivar e à xerostomia. A associação entre a xerostomia e as infeções virais é considerada uma causa primária (Tabela 2) e abrange, entre outros, o vírus da hepatite C (Millsop, Wang & Fazel, 2017) por distúrbios da glândula salivar (Porter et al., 2014), sendo comum entre pacientes com VHC crónica, com uma prevalência entre 10 a 35% (Anil et al., 2016). Há relatos de índice de xerostomia 10 a 50% em doentes infetados com VHC (Panov, 2013).

Distúrbios e doenças da glândula salivar	Agenesia das glândulas salivares (com ou sem displasia ectodérmica) Sialoadenite Sialolitíase
Doença autoimune inflamatória crónica	Síndrome de Sjögren Outras doenças reumatológicas: artrite reumatoide, esclerodermia, doença mista do tecido conjuntivo Doença de Crohn, colite ulcerativa Cirrose biliar primária
Infeções	HIV/SIDA HCV Vírus linfotrófico T humano (HTLV-1) Vírus Epstein-Barr Citomegalovírus Actinomicose
Doenças Granulomatosas	Sarcoidose Tuberculose
Doenças endócrinas	Diabetes Mellitus Doença da tireoide Síndrome de Cushing Doença de Addison
Doenças e distúrbios neurológicos	Doença de Parkinson Paralisia de Bell Doença de Alzheimer
Doenças e condições psicogénicas	Estresse Ansiedade e nervosismo Depressão Transtornos alimentares (anorexia nervosa, bulimia)
Outros	Fibrose cística Amiloidose Hemocromatose Hipertensão Fibromialgia Síndrome da fadiga crónica Candidatos a transplante de fígado Displasia ectodérmica Doenças renais e diálise renal Anemia Gastrite atrófica

Tabela 2 - Etiologia primária da xerostomia e SGS. Retirado da tese “Mecanismos da Xerostomia no Idoso”, de Amanda Martines Sampaio, 2019. No detalhe em vermelho, os destaques relativos ao assunto abordado.

Apesar do hepatotropismo preferencial, , vários estudos têm demonstrado a presença VHC em vários outros locais extrahepáticos, nomeadamente nas populações de linfócitos (Baré, 2009).

A associação entre VHC e autoimunidade é atualmente uma condição comprovada pelos estudos científicos realizados até ao momento. Estudos epidemiológicos sugerem que o vírus da hepatite C pode desencadear um mecanismo autoimune nas glândulas

salivares (Mahboobi et al., 2010; Maryam et al., 2012). O mimetismo molecular é atualmente uma hipótese aceita para a explicação da perda de tolerância imunológica nos doentes com VHC.

De acordo com esta hipótese, o indivíduo suscetível adquire a infecção pelo VHC que apresenta sequências de aminoácidos ou conformações de epítomos semelhantes a sequências de aminoácidos de antígenos próprios do hospedeiro. (Strassburg et al., 2003). Esta reação imunológica cruzada desencadeia uma potencial lesão dos tecidos.

Posteriormente a este gatilho inicial, há uma expansão da resposta auto-imune que passa a não depender da permanência do antígeno desencadeador e este pode ou não estar presente quando a doença autoimune se torna clinicamente aparente (Ferri et al., 2008).

A análise do foco linfocítico em sialadenites demonstrou que indivíduos infectados pelo VHC têm predomínio de células CD20 – positivas (Porter et al., 2004).

O termo sialoadenite linfocítica crônica foi proposto para designar o quadro de infecção crônica pelo VHC onde alterações histopatológicas em glândulas salivares foram compatíveis com a sialoadenites linfocíticas encontradas na SS e onde não havia xerofthalmia (Haddad et al., 1992).

Um estudo que reuniu 136 indivíduos com VHC apontou 35,6% com xerostomia e 19,1% com hipossialia, não pela presença do vírus na saliva, mas pela alteração provocada nas glândulas salivares (Grossmam, 2010).

Entre as causas secundárias, o uso de medicações xerogénicas (Han et al., 2015) é a causa mais comum de boca seca como as medicações usadas no tratamento na infecção das VHB e VHC, como nos pacientes que fazem o uso de antidepressivos, anti hipertensores, diuréticos.

Iatrogénica	<b>Medicamentos</b> Irradiação terapêutica Quimioterapia/Imunoterapia Doença crônica do enxerto vs. hospedeiro
Gerais	Envelhecimento Sexo feminino Hábitos (Tabagismo, Abuso de drogas, Respiração bucal, Desidratação, Dieta líquida) Ligadura do ducto salivar Comprometimento da função mastigatória

Tabela 3 - Etiologia secundária da xerostomia e SGS. Retirado de: “Mecanismos da Xerostomia no Idoso”, de Amanda Martines Sampaio, 2019. No detalhe em vermelho, o destaque relativo ao assunto abordado.

Qualquer disfunção da glândula salivar pode resultar em uma diminuição relevante de excreção de saliva, tal como a xerostomia. Esse distúrbio, se caracteriza pela sensação de “boca seca” relatada pelos pacientes e é frequentemente encontrada na rotina da medicina dentária. Pode ser considerado como um distúrbio muito frequente que resulta em implicações não só físicas como também, psicológicas e sociais do indivíduo (Hanning et al., 2013; Jesen et al., 2014).

De acordo com estudos, há um aumento da incidência de xerostomia em pacientes infectados pelo VHC, em especial nos pacientes que fazem o uso de antidepressivos. O fluxo salivar dos portadores do vírus é reduzido em 50% (Coates et al., 2000). Além disso, o esgotamento salivar pode levar a diversos problemas, como: cárie dentária, alteração de sabores, sensação de queimação na boca, candidíase, halitose, dificuldades na mastigação, engolir e falar, dificuldade em usar dentaduras, boca seca e lábios, sialoadenite (Panov, 2013)

Num estudo conduzido por Coates et al. (2000), 50% da amostra de pacientes infectados com o VHC apresentaram xerostomia, predominantemente no sexo feminino. Clinicamente, apenas 5% deles possuíam a sensação de boca seca porém com o fluxo salivar dentro da normalidade.

### **3.2 Síndrome de Gougerot-Sjögren**

A Síndrome de Gougerot-Sjögren um distúrbio inflamatório sistêmico e crônico autoimune, relativamente comum com causa desconhecida. O indivíduo portador da SGS apresenta xeroftalmia, xerostomia, xerose cutânea e secura das mucosas nasal e vaginal. Pode afetar glândulas exócrinas por invasão linfocítica, por exemplo, as glândulas salivares apresentam sialoadenite linfocítica crônica por invasão de linfócitos T CD4+ e alguns linfócitos B (Nevares, 2018). A doença é caracterizada por uma exocrinopatia autoimune e acomete glândulas salivares e lacrimais que ficam com suas respectivas funções comprometidas, causando ressecamento das estruturas em que atuam (Carrozzo & Scally, 2014).

A Síndrome de Gougerot-Sjögren **pode** ser classificada em primária quando é independente ou em secundária, quando uma doença autoimune também está presente. Aproximadamente 20-25% dos pacientes desenvolverão manifestações sistêmicas e

quando é extra glandular pode atingir articulações, pulmões, pele, sistema nervoso, rins e trato gastrointestinal (Guimarães et al., 2019).

Quanto à incidência, atinge principalmente a população feminina – numa proporção de 9:1 em relação ao sexo masculino - com a faixa etária entre 40-60 anos, porém pode afetar também crianças e idosos (Alani, Henty, Thompson, Jury, & Ciurtin, 2018; Patel & Shahane, 2014).

A incidência e prevalência do SGS primário aparentemente varia com a região geográfica. A incidência na Ásia é de 6,5/100.000 habitantes, na Europa é de 4,5 e Estados Unidos é 3,9. A prevalência média, portanto, é de 60/100.000 habitantes (Pelechas, Kaltsonoudis, Voulgari, & Drosos, 2019). Acredita-se que haja subnotificação da doença pois algumas das características da doença não são específicas apenas da SGS (Bunya et al., 2018).

A Síndrome de Gougerot-Sjögren (SGS), está juntamente ao LPO, como uma das condições mais estudadas quando mencionadas as manifestações extra-hepáticas orais e mais recorrentes da hepatite C (Figura 4) (Garbin et al., 2014).

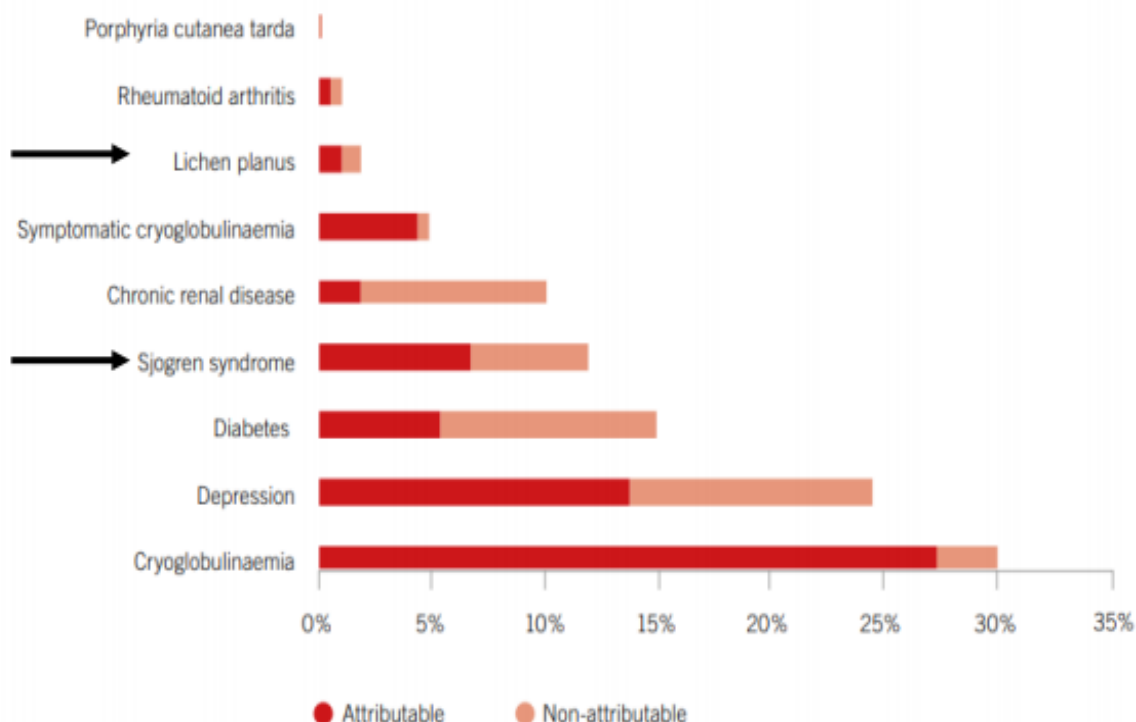


Figura 5: Prevalência de comorbidades entre pessoas com infecção pelo VHC, incluindo a fração atribuível à infecção pelo VHC (calculado com base em Younossi et al. 2016, usando frações atribuíveis entre os expostos) (Retirado de: “Guidelines for the Care and Treatment of Persons Diagnosed with Chronic Hepatitis C Virus Infection”, WHO, 2018).

Etiologicamente, a SS é considerada como uma junção de fatores ambientais com fatores genéticos, sendo o VHC atualmente considerado como um fator extrínseco da doença. Contudo a sua patogénese ainda não foi totalmente estabelecida (Yeh et al., 2016).

Os sintomas clássicos que geralmente acompanham o SS denominam a condição como “síndrome seco” (sicca síndrome) pois causam a secura da cavidade oral e região ocular decorrente do comprometimento glandular (Tang et al.,2016). Na cavidade oral, pacientes acometidos pelo SS apresentam aumento dos índices de cáries, ressecamento da mucosa e mudanças das propriedades salivares além de aumento das infeções, aumento de volume das glândulas salivares e até mesmo desenvolvimento de dor (Fox, 2005). Na SS, as glândulas parótidas apresentam-se com volume aumentado, firmes e doloridas ao toque, lisas e têm suas funções comprometidas, o que causa o ressecamento da boca (Carrozzo & Scally, 2014).

Estudo realizado em Taiwan por Chih-Ching Yeh et al, teve 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 pacientes 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. A associação não se verificou para o VHB (Yeh et al., 2016) (Tabela 4).

	Sjögren's syndrome				Crude OR (95% CI)	OR (95% CI) <sup>a</sup>
	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) <sup>‡</sup>	1.10 (0.98–1.24)
HCV	547	(1.4)	397	(4.1)	3.01 (2.65–3.44) <sup>‡</sup>	2.49 (2.16–2.86) <sup>‡</sup>
HBV+HCV	249	(0.7)	74	(0.8)	1.24 (0.95–1.60) <sup>‡</sup>	0.97 (0.74–1.28)

Tabela 4- Síndrome de Sjögren associado a hepatite crónica viral (adaptado de Yeh et al., 2016)

O tratamento da síndrome de Sjögren é complexo e controverso dependendo do nível de morbidade associado às manifestações oculares, orais e sistêmicas (Vivino et al., 2019). Para a xerostomia relacionada ao SGS o fluxo salivar pode ser estimulado com o uso de sialogogos. Em caso de infecção por candidíase, medicamentos antifúngicos podem ser prescritos.

De um modo mais geral, nos casos sistêmicos, as moléculas biológicas utilizadas no tratamento da artrite reumatóide, como IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$ , são recomendadas para tratar o SGS (Sumida et al., 2018).

Mesmo que muitos estudos comprovem a relação entre hepatite C e o desenvolvimento do SS, há alguns questionamentos na literatura, pois não se sabe ao certo se o VHC é o patógeno responsável pelo aparecimento do SS nestas situações ou se há apenas uma manifestação clínica que se assemelha a síndrome (Carrozzo & Scally, 2014; Tang et al., 2016).

Apesar disso, o tratamento de pacientes com hepatite C e com presença de sintomatologia semelhante ao SS parece ser efetivo para o desaparecimento das marcantes características desta síndrome (Doffoel-Hantz et al., 2005).

Sugere-se a realização de estudos mais aprofundados em regiões geográficas diferentes para que assim seja possível a comparação de amostras miscigenadas, a fim de obter-se um valor estimado mais preciso e para que esta associação, dada ainda como incerta, seja confirmada de modo fidedigno (Yeh et al., 2016).

### **3.3 Candidíase Oral**

A cândida faz parte de um grupo de aproximadamente 150 espécies de leveduras e é responsável por cerca de 70 a 80% de todas as infecções. Fungos potencialmente patogênicos incluem dermatófitos e leveduras. *Candida* é uma levedura de extensa difusão que habita inofensivamente a pele e membranas mucosas até que alterações, entre elas, diminuição das defesas locais ou sistêmicas do indivíduo, proporcionem condições necessárias para o seu desenvolvimento. A candidíase ocorre principalmente através do fungo *Candida albicans*, porém, geralmente o fungo não é um problema em pessoas saudáveis. O fungo pode provocar infecções em várias mucosas, dentre elas a mucosa oral, esôfago e trato digestivo. A candidíase da orofaringe é um sinal comum de imunossupressão local ou sistêmica (Merck Sharp & Dohme Corp, 2020).

Na candidíase assintomática temos os fatores de risco associados que incluem, além da imunossupressão local ou sistêmica; a diabetes, doenças hematológicas, uso de antibióticos de amplo espectro, esteróides, tabagismo, xerostomia, uso de aparelhos ortodônticos e dentaduras (Nagao, Hashimoto e Sata, 2012).

A cândida é comumente cultivada a partir de lesões na mucosa oral, no entanto o crescimento excessivo do fungo pode levar ao desconforto local, uma sensação de paladar alterado assim como disfagia de crescimento esofágico, o que resulta em má nutrição, recuperação lenta e consequente permanência hospitalar prolongada. A candidíase pode manifestar-se em decorrência do comprometimento das glândulas salivares. Uma vez que estas estejam a funcionar de modo inadequado, quadros de xerostomia podem contribuir para o desenvolvimento da candidíase oral (Setia, Gambhir & Kapoor, 2013).

A hipofunção salivar provoca grande suscetibilidade ao desenvolvimento de candidíase na mucosa oral dos pacientes comprometidos, que podem ter o diagnóstico através de achados clínicos, onde é possível ocorrer o aparecimento de uma pseudomembrana, eritema nos tecidos subjacentes e sensação de ardência na língua e noutros tecidos da cavidade oral e a confirmação dá-se através da microscopia pela observação de micélio ou pseudohifas (Abrantes, 2014).

Grossmann et al. (2009) verificaram em seu estudo que 18,1% dos pacientes portadores do VHC apresentaram quadros de candidíase oral e além disso, 84,6% destes doentes eram portadores de próteses dentárias, o que torna esta associação algo estatisticamente significativa e que pode vir a predispor esta condição.

Além do próprio acometimento salivar, a hepatite C promove comprometimentos severos como é o caso da cirrose e do carcinoma hepatocelular (que também fazem parte da evolução da hepatite B). Alguns efeitos colaterais quando do uso de medicações para estes tratamentos e a própria condição sistêmica debilitada, levam à consequente predisposição à candidíase oral e até mesmo a inibição da secreção salivar (Nagao et al., 2012).

A cirrose hepática – uma consequência tanto da hepatite B (associada à coinfeção por VHD ou não) como da hepatite C, constitui num fator de risco importante para o desenvolvimento de doenças infecciosas por bactérias e fungos. Em artigo publicado por Bassetti et al., em 2018, os autores verificaram que 45,2% dos pacientes com cirrose

hepática com recente transplante de fígado, apresentaram, em tempo médio de 5 meses, sinais de candidíase oral e aproximadamente 50% destes doentes ficaram comprometidos de forma invasiva pela *Candida albicans* nos 6 meses após a cirurgia.

No estudo de Nagao et al., em 2012, a redução do fluxo salivar foi observada em 100% dos casos e sabe-se que a saliva não é só importante para lubrificação e limpeza, mas também para o controlo da bacteremia de modo a diminuir riscos de infeções com sangramentos e feridas por trauma de alimentação ou por próteses.

Outra condição importante que pode ser verificada nos pacientes comprometidos pelo VHC é a esofagite por cândida. Num estudo conduzido por Yakoob et al., em 2013 foi avaliada uma paciente jovem que apresentava quadro de esofagite por cândida com hepatite C crónica subjacente; o comprometimento esofágico foi completo e à biópsia foi confirmado o diagnóstico.

O desenvolvimento de esofagite por cândida em um paciente com infeção pelo VHC crónica requer uma avaliação e atenção imediata à debilidade geral e também da imunossupressão como efeitos provenientes do vírus, que levaram à ocorrência de infeção oportunista. Assim, verifica-se que existem vários mecanismos de supressão imunológica associados à infeção por VHC e que devem ser averiguados com detalhes (Yakoob et al., 2013).

A xerostomia (seja primária, associada à infeção por VHC, seja secundária associada ao uso de medicação xerostómica prescrita no tratamento da hepatite crónica) aumenta a vulnerabilidade do paciente às cáries e doenças dos tecidos moles orais, que, em combinação com higiene deficiente, facilitam o desenvolvimento de candidíase (Figuras 6 e 7).

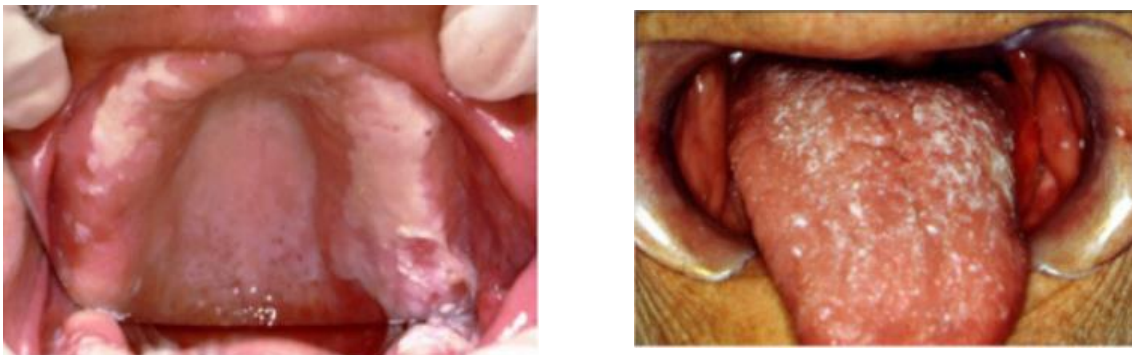


Figura 6 - Candidíase oral. Placas pseudomembranosas na mucosa oral, que podem estar associadas a próteses como nessa imagem (esquerda) ou acometerem a língua (direita) ou a faringe (Retirado Nevares, “Manual MSD” 2019).



Figura 7 - Candidíase Oral. Manchas brancas cremosas são observadas dentro da boca e podem sangrar quando raspadas. Esse achado é típico da candidíase oral, que é causada pela infecção por *Candida* (Retirado Nevares, “Manual MSD” 2019)

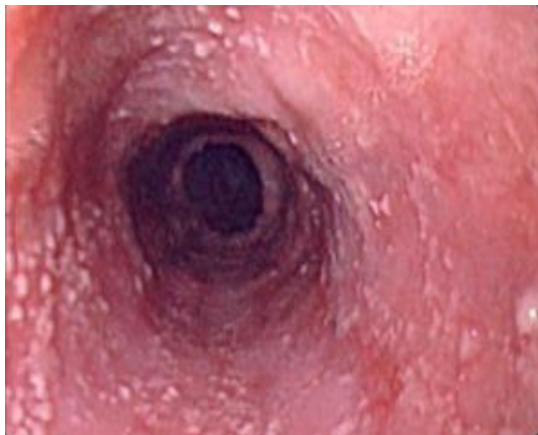


Figura 8 - Candidíase esofágica (Retirado Nevares, “Manual MSD” 2019)

### 3.4 Cárie dentária

A cárie dentária acompanha o ser humano desde a pré-história, em momento que ainda era uma doença de baixo impacto populacional. Atualmente, a cárie dentária é definida como uma doença multifatorial de alta prevalência a nível universal e que depende de diversos fatores inclusive o conhecimento sobre a doença Manji & Fejerskov (1990) (Figura 9). A diminuição no fluxo salivar, a saúde periodontal prejudicada e uma pobre saúde oral, são alguns dos motivos que levam ao desenvolvimento de cáries nos portadores das hepatites.

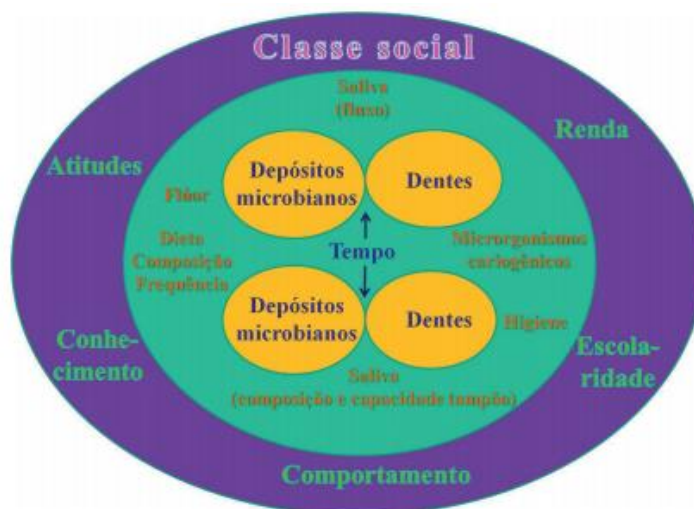


Figura 9 – Diagrama para explicar os fatores etiológicos determinantes (círculo interno) e modificadores (círculo externo) da doença cárie. Adaptado de Manji & Fejerskov (1990).

A saliva desempenha um papel importante na manutenção da saúde oral e dentária portanto alterações na quantidade ou qualidade da saliva podem alterar o estado de saúde oral. A saliva é o principal fator de defesa da boca e a secreção de saliva depende do estado geral de hidratação e é afetada principalmente por doenças sistêmicas e medicamentos (Meurman J.H., et al., 1998).

A capacidade tampão da saliva é diretamente dependente do fluxo salivar. Por ser reguladora do pH, a saliva neutraliza os ácidos, impede a desmineralização, promove a remineralização, recicla o flúor ingerido e protege contra a ação bacteriana. Além dos ácidos liberados por bactérias, a boca passa constantemente por alterações de pH, com a ingestão de alimentos cujo valor de pH difere do pH natural da saliva (6,5-7,5), o que pode afetar os dentes e os tecidos moles. Portanto, se o aumento de fluxo salivar é necessário na prevenção de cáries, a perda de função salivar mostra ser prejudicial e pode ser associada com o desenvolvimento de lesões de cárie (Tenovuo, 1997).

Uma experiência realizada e descrita no artigo “Hepatitis C infection and associated oral health problems” avaliou 87 infetados com o vírus da hepatite C em cuidados médicos assistenciais na Austrália.

A tabela mostra a idade, sexo e detalhes demográficos. Todos os pacientes tinham dentes (Tabela 5). O numero de dentes cariados e perdidos (CPOD) em indivíduos infetados com VHC foi maior entre a faixa etária entre 25 -54 anos. Entre 35-44., os indivíduos com hepatite C e em maior vulnerabilidade tiveram resultados 3 vezes maiores no número de dentes cariados em comparação com pacientes na mesma faixa etária. O número de dentes perdidos também foi substancialmente maior para esses indivíduos (Coates et al., 2000).

		% of patients
Dental status	Dentate	100.0
Sex of patient	Male	48.3
	Female	51.7
Age group of patient	18-24 years	2.3
	25-34 years	13.8
	35-44 years	64.4
	45-54 years	12.6
	55-64 years	2.3
	65+ years	4.6
Language spoken at home	English only	91.7
	Italian	4.8
	Greek	1.2
	Polish	1.2
	Other	1.2
Country of birth	Australia	81.0
	Europe	13.1
	Oceania	2.4
	SE Asia	2.4
	Other	1.2

Tabela 5 - Apresentação dos dados coletados. (Retirado de: “Hepatitis C infection and associated oral health problems”, Coates et al., 2000).

Os resultados sugerem que os pacientes infetados são mais propensos a perdas e cáries dentárias, sendo acometidos com mais frequência a problemas de saúde oral, devido ao pior nível sócio económico.

Num estudo conduzido por Pidhorodecky et al., em 2018, avaliou 103 pacientes cirróticos quanto às características sócio-demográficas e histórico médico da cirrose hepática. A avaliação da saúde oral foi feita através do índice de higiene oral simplificado (IHO-S), do índice de cárie dental (CPOD) e da sialometria. As análises descritivas demonstraram que a população estudada apresentava idade média de 54 anos, com maioria do sexo masculino e apenas 44% concluíram o ensino fundamental. Hepatite C e cirrose alcoólica foram as etiologias que, com mais frequência, levaram os pacientes à necessidade de transplante hepático. O CPOD médio da população estudada foi

considerado alto (23,3) comparado à amostra (16,75) (Pidhorodeckyj et al., 2018) (Tabela 6).

Avaliou-se que entre os prováveis motivos para que este CPOD esteja elevado sejam: 1) baixa situação socioeconômica - a maior parte dos pacientes não tinha bom nível de escolaridade, o que se reflete na pouca informação sobre cuidados orais, 2) a negligência ao atendimento de pacientes com cirrose hepática, devido ao comprometimento sistêmico que eles apresentam e à falta de conhecimento sobre a fisiopatologia da doença por parte dos médicos-dentistas e 3) o efeito colateral da redução do fluxo salivar pela polimedicação o que predispõe ao aumento de cárie. A saliva contém enzimas, entre elas a lactoferrina e a lisozima, que degradam a parede de bactérias como o *Streptococcus* spp. e o *Staphylococcus* spp., o que acaba por proteger os dentes contra as cáries (Tanasiewicz et al., 2016).

	Mínimo	Máximo	Média	DP*
<b>CPOD (n = 76)</b>	5	32	23,3	6,61
Cariados	0	14	3,47	3,47
Perdidos	0	32	12,77	8,73
Obturados	0	21	7,22	5,51
<b>IHO-S (n = 46)</b>	0	6	2,05	1,19
Placa	0	3	1,50	0,81
Cálculo	0	1,5	0,54	0,55
<b>Fluxo Salivar (n=46)</b>	0,3	2,12	1,17	0,49

\* Desvio Padrão

Tabela 6 – Valores de CPOD , IHO-S e Fluxo Salivar. Alteração da saúde bucal de pacientes cirróticos em fila de transplante hepático (Retirado “Avaliação da saúde bucal de pacientes cirróticos na fila para transplante de fígado” Pidhorodeckyj et al., 2018.”)

É conhecido o fato de que algumas medicações podem resultar na sensação de boca seca (xerostomia) e, por vezes, em hipossalivação. Neste estudo, a maioria dos pacientes fazia uso rotineiro de um ou mais medicamentos, entre eles anti-hipertensores e diuréticos. Esses medicamentos podem estar relacionados tanto com hipossalivação

quanto com a xerostomia o que justifica a elevada presença de cáries nestes pacientes (Nonzee et al., 2012).

Nos estudos realizados, nota-se um aumento significativo na perda e deterioração dentária em pacientes com hepatites quando o portador tem menos acesso aos serviços de médicos dentistas e a saúde dentária destes indivíduos é considerada mais frágil (Silva et al., 2010).

Estudos reportam que há um aumento significativo na perda e deterioração dentária em pacientes com hepatites quando o portador tem menos acesso aos serviços de médicos dentistas e a saúde dentária destes indivíduos é considerada mais frágil. Considerando o grande número estimado de pessoas infectadas com hepatite C, isso representa uma preocupação de saúde pública e essas questões precisam ser levantadas com várias agências governamentais e redes e apoio à pacientes infectados. ”, (Coates et al., 2000) (Figura 10).

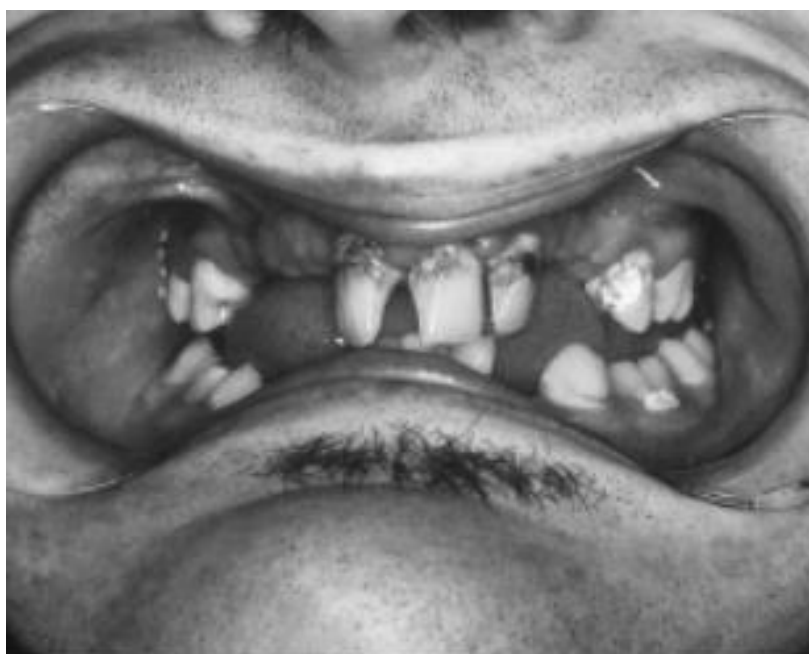


Figura 10 - Cáries e dentes perdidos em paciente com infecção pelo VHC (Retirado de “Hepatitis C infection and associated oral health problems”, Coates et al., 2000).

Além disso, pacientes infectados por VHC e VHB são mais propensos a problemas com a saúde oral devido ao uso de drogas injetáveis, pouco ou nenhum atendimento médico dentário, medicação com metadona e também devido aos efeitos colaterais como

diminuição do fluxo salivar das medicações prescritas para esses pacientes o que aumenta o risco de desenvolverem doenças orais e problemas dentários (Alavian et al., 2013).

Desses estudos conclui-se que aparentemente a infecção pelos VHB e VHC não são diretamente responsáveis pelo desenvolvimento de cáries dentárias, sendo mais um dos componentes que aumentam o risco, seja por diminuição da higiene oral que pode ser presente nestes pacientes, seja por principalmente modificar o efeito protetor da saliva (Deng et al., 2015).

### 3.5 Doença Periodontal

A doença periodontal é uma das doenças mais prevalentes e complexas da cavidade oral e pode ser descrita por um conjunto de condições inflamatórias crônicas de carácter multifactorial que podem levar à perda do dente por comprometer as suas estruturas de suporte e proteção, sendo na sua maioria iniciadas pela presença de biofilme oral com participação de microorganismos anaeróbios. A extensão e gravidade da doença periodontal dependem da suscetibilidade do indivíduo em responder contra essas doenças e dos fatores estudos indicam de risco que o mesmo apresenta, além do tipo de bactérias anaeróbias que participam no biofilme causador da doença (Burt, B., & Research, Science and Therapy Committee of the American Academy of Periodontology, 2005).

As bactérias *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (*A. actinomycetemcomitans*), *Porphyromonas gingivalis* (*P.gingivalis*), *Prevotella intermedia* (*P. intermedia*) e *Tannerella forsythensis* (*T. forsythensis*) estão associadas a instalação e evolução e cronificação da doença periodontal por mecanismo imunopatogénico. A doença periodontal está associada a várias doenças sistémicas como Diabetes Mellitus, artrite reumatóide, nascimento de prematuros com baixo peso, doenças cardiovasculares (Nagao et al, 2014).

Segundo estudos, o mecanismo patológico da DP pode ser alterado por um sistema imunológico deficiente o que ocorre em pacientes cirróticos. A saúde oral comprometida dos pacientes infetados pode estar relacionada a este mau funcionamento do fígado. Outros fatores seriam falta de atendimento médico-dentário, pobre higiene oral, tipo de dieta (Gheorghe et al., 2018).

Coates et al. (2000), avaliaram os problemas de saúde bucal de pessoas infectadas pelo VHC em um estudo com 87 pacientes. O estado periodontal dos pacientes foi avaliado usando o índice CPITN (Índice de Necessidades de Tratamento Periodontal Comunitário), registrando sangramento gengival aumentado para pacientes infectados e bolsas periodontais mais profundas, para as faixas etárias variando entre 25–34 e 35–44 anos. Mesmo com resultados estatisticamente pouco significativos para o número de indivíduos, uma tendência para o estado periodontal prejudicado foi apontada em indivíduos infectados. Os autores afirmam que as características da dieta alimentar e outras particularidades sociais, como a falta de tratamento dentário e periodontal adequado, podem ser a causa dessa tendência (Tabela 7).

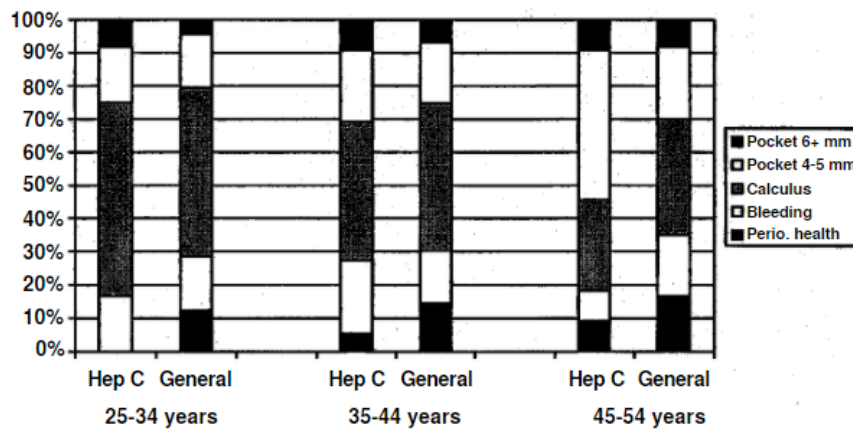


Tabela 7 - Categorias CPITN em pacientes com hepatite C nos serviços dentários do sul da Austrália (Retirado de: “Hepatitis C infection and associated oral health problems”, Coates et al., 2000).

O fígado controla inúmeros aspetos da fisiologia do sistema imunológico, desde a produção de células defensivas até o controlo da atividade imunológica não específica do corpo. Como resultado, a função hepática prejudicada pela inflamação crónica altera todas as habilidades defensivas do organismo.

Um estudo relatado através do artigo de 2014 mostrou que existe uma carga significativa de RNA viral (VHC) na saliva, logo, permite uma hipótese associativa entre a doença periodontal, a hepatite e se estabelecer relações com a deficiência nas defesas imunológicas nesses pacientes (Sosa-Jurado et al., 2014).

O HCV-RNA na saliva foi associado com o nível de carga viral sérica, mas não com a gravidade da doença periodontal ou hepática (Gambarin-Gelwna et al., 2013).

As enzimas AST (aspartato aminotransferase) e ALT (alanina aminotransferase) que avaliam a função hepática têm valores aumentados na hepatite viral e em inflamações. Em amostras do fluido crevicular gengival de pacientes com DP crônica, a enzima AST tem valores aumentados. Os biomarcadores hepáticos (ALT, ASL) diminuem após terapia periodontal eficiente (Gheorghe et al., 2018).

Em pacientes infetados com VHC e VHB o fluido crevicular gengival apresenta moléculas virais significando que os vírus são aptos a passar para a saliva, o que torna o fluido crevicular gengival fonte de contaminação da saliva (Gheorghe et al., 2018).

Estudo de Nagao et al , entre 2010 e 2014, com 351 pacientes, analisou o impacto da saúde oral na doença hepática de pacientes positivos para VHB e VHC com doença periodontal. Houve uma potencial ligação entre doenças periodontais e fibrose hepática relacionadas ao VHC e / ou VHB. Pacientes com doença periodontal mais severa tiveram maiores índices associados ao fígado com progressão da doença (por exemplo, nível elevado de AFP, trombocitopenia, hipoalbuminemia e hiperbilirrubinemia), quando comparados a pacientes sem periodontite ou periodontite leve.

As infecções pelo VHB e VHC causam um declínio na saúde bucal de pacientes infetados (Nagao et al, 2014). Sejam pelas manifestações extra-hepáticas da infecção ou pelas implicações sistêmicas (deficiência do sistema imunológico, deficiências nutricionais) ou devido ao comportamento dos pacientes (má higiene oral e dieta), o comprometimento periodontal de pacientes infetados é responsável por uma redução da qualidade de vida e do bem-estar (Coates et al., 2000).

Esta relação bidirecional entre doença periodontal e hepatite viral traz a necessidade do conhecimento pelo médico dentista destas implicações e na orientação adequada dos pacientes. Algumas das doenças comuns da cavidade oral não podem ser curadas, e suas sequelas influenciam o bem-estar dos pacientes. As suas consequências têm ligação direta com a relação do portador e sua mastigação, autoestima e até mesmo na forma com que se relaciona com o outro (Silva et al., 2010).

As doenças periodontais também representam um grande risco por conta da transmissão dos vírus das hepatites B e C. A gengivite se relaciona com o sangramento

em regiões orais acompanhado por uma secreção aumentada de líquido gengival o que a torna um fator contribuinte também para a transmissão (Sosa-Jurado et al., 2014).

Por diferentes meios, a infecção pelo VHC causa um declínio na saúde bucal de pacientes infetados. Seja considerado por alguns autores estarem ligados à manifestações extra-hepáticas da infecção ou derivado das implicações sistêmicas (mau funcionamento do sistema imunológico) ou causado pelo comportamento dos pacientes (má higiene oral e dieta), o comprometimento periodontal de pacientes infetados com VHC é responsável por uma redução da qualidade de vida e do bem-estar. Esta relação bidirecional entre doença periodontal e infecção por VHC têm longo alcance e implicações para pacientes e profissionais da área da saúde (Gheorghe et al., 2018).

### **3.6 Líquen Plano e Líquen Plano Oral**

O líquen plano (LP) é uma condição crônica inflamatória que pode estar relacionada com diversas doenças sistêmicas como diabetes, hipertensão e também a doença crônica hepática, pois seu desenvolvimento pode estar relacionado a fatores extrínsecos como alguns tipos de vírus como da hepatite B e principalmente da hepatite C (Carrozzo, 2008; Kumar et al., 2013).

Líquen plano apresenta características histopatológicas características, porém podem não ser específicas, pois outras alterações, como reações liquenóides a drogas, podem igualmente apresentar padrões semelhantes. Diferentes graus de ortoceratose e paraceratose apresentam-se na superfície do epitélio. Pode haver variação na espessura da camada espinhosa. As cristas interpapilares podem estar ausentes ou hiperplásicas, mas classicamente são pontudas ou em forma de “dente-de-serra”. A destruição da camada de células basais do epitélio (degeneração hidrópica) também é evidente, sendo acompanhada por um infiltrado intenso e semelhante a uma faixa, principalmente de linfócitos T, imediatamente subjacente ao epitélio (Carli et al., 2011).

Apesar de sua fisiopatologia ser incerta e muitas vezes questionada, sabe-se que o LP compromete células de origem escamosa, afetando diretamente a cavidade oral (Dedania & Wu, 2015) e caracteriza-se por gerar uma resposta autoimune mediada por células T que tentam combater antígenos extrínsecos, auto-antígenos ou superantígenos (Maryam et al., 2012; Carrozzo et al., 2014; Gacovich et al., 2015).

O líquen plano oral (LPO) é um subtipo do LP e se apresenta clinicamente em seis subtipos distintos classificados em 2 grupos: formas atróficas não erosivas (lesões brancas: em placa, reticular e em pápulas); e formas atróficas erosivas (lesões vermelhas: erosivo (ulcerativo), bolhoso, atrófico (eritematoso) (Ismail, 2007). Estas lesões requerem atenção uma vez que são consideradas pré-malignas, assim passíveis de comprometimento ainda maior do paciente com fígado viral (Nagao et al., 2000).

As lesões orais do LP podem se expressar em qualquer região da cavidade bucal, porém a mucosa jugal posterior é onde mais se manifestam, seguida pela borda lateral da língua, mucosa dos lábios e área do vermelhão do lábio inferior e gengiva. São raras no palato, lábio superior e assoalho da boca. Manifestam-se como lesões bilaterais, simétricas ou múltiplas (Carozzo, 2009 ; Ebrahimi, 2011) (Figura 11).

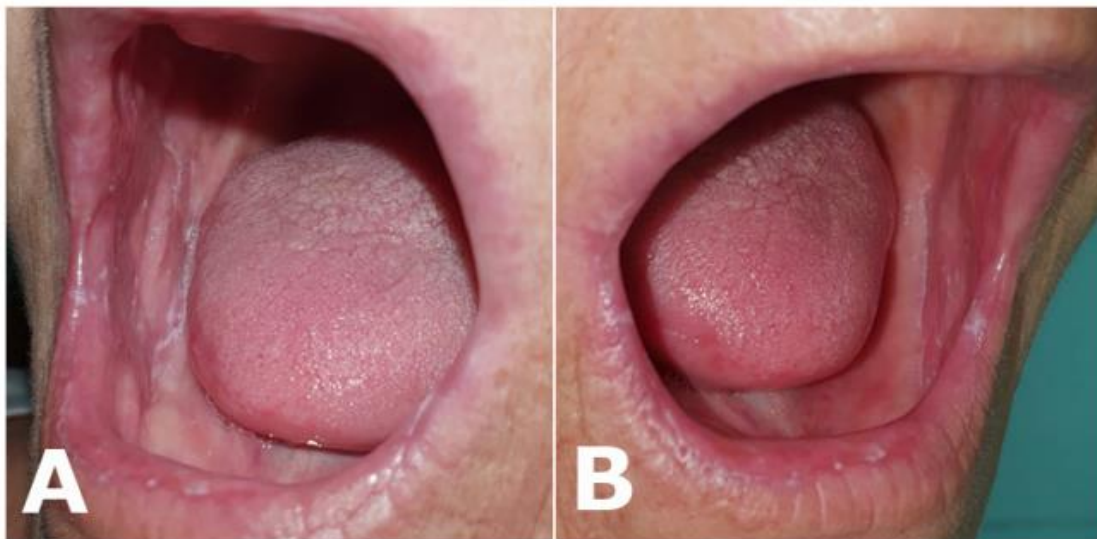


Figura 11 - Vista intraoral com lesões estriadas (estrias de Wickhan) em mucosa jugal, bilateralmente e no vermelhão do lábio. A: lado direito. B: lado esquerdo (Retirado De Oliveira et al. Associação entre líquen plano oral e hepatite C, 2020)

Estudos apontam que o LPO é a condição mais estudada entre as manifestações possíveis relacionadas à infecção crônica pelo VHC – apenas o VHC parece se correlacionar com a manifestação da doença (de Camargo et al., 2019) – e que sua forma mais encontrada e severa é de padrão erosivo (Gimenez-Garcia et al., 2003; Le Cleach et al., 2012; Garcovich et al., 2015) apesar do padrão reticulado também ser comum (Figueiredo et al., 2002).

O VHC parece replicar-se no tecido da mucosa oral de modo a atrair células T específicas, fato este confirmado através de testes de PCR. Suas manifestações são maioritariamente vistas em mucosa oral (1 a 2% da população) mas também podem acometer superfícies cutâneas em menor frequência (< 1%) (Carrozzo et al., 2014).

A infecção com LPO e VHC simultaneamente, varia conforme a região geográfica. Segundo Remmerbach et al, 2015, no sul da Europa e Japão, 20 a 40% dos pacientes com LPO possuem anticorpos anti H11CV; 12,4% nos Estados Unidos e 6,4% no norte da Europa. Segundo estudos de Garcovich et al., em 2015, esta associação pode alcançar 35% dos casos estudados no Egito, Japão e sul da Europa.

Num estudo conduzido por Grossmann et al., em 2009, estudou-se a associação entre o LP e a hepatite C e foi identificada uma prevalência de 96,3% dos pacientes com hepatite C com presença de manifestações em mucosa oral, das quais o LP demonstrou estar presente em grande parte dos casos, confirmando uma associação estatisticamente significativa entre estas condições.

Noutro estudo realizado na cidade de São Paulo no Brasil, pesquisadores encontraram uma relação estatisticamente significativa quando avaliados pacientes com LPO e a presença de infecção pelo VHC. Da população estudada, 7,5% apresentavam quadro de LPO e obtiveram resultado positivo ao VHC, corroborando com resultados da literatura (Guerreiro et al., 2005).

Apesar da associação estar presente, Gimenez-Garcia et al., em 2003, relataram que diferentes regiões geográficas possuem diferentes prevalências de manifestação do LP quando na presença do vírus da Hepatite C e os índices alcançaram até 62% num estudo conduzido em 1995 com 45 pessoas na população japonesa.

Contudo, a grande variação de prevalências entre as mais diversas populações impede com que haja uma conclusão sobre a real prevalência destas lesões em pacientes com hepatite C (Grossman et al., 2009) (Tabela 8).

Autores	Ano	País	n	Prevalência
Bellman <i>et al.</i>	1995	EUA	30	23%
Nagao <i>et al.</i>	1995	Japão	45	62%
Carozzo <i>et al.</i>	1996	Espanha	70	27,1%
Mignona <i>et al.</i>	1996	Itália	178	34,8%
Imhof <i>et al.</i>	1997	Alemanha	84	16%
Chosidow <i>et al.</i>	1997	França	102	4,9%
Grote <i>et al.</i>	1998	Alemanha	24	4,2%
Ingafou <i>et al.</i>	1998	Inglaterra	55	0%
Dupond <i>et al.</i>	1998	França	28	29%
Van der Meij <i>et al.</i>	2000	Holanda	55	0%
Henderson <i>et al.</i>	2001	Inglaterra	40	20%
Daramola <i>et al.</i>	2002	Nigéria	57	15,8%
Eisen <i>et al.</i>	2002	EUA	195	0%
Figueiredo <i>et al.</i>	2002	Brasil	68	8,8%
Gandolfo <i>et al.</i>	2004	Itália	402	19,3%
Grossmann <i>et al.</i>	2007	Brasil	215	2,3%

n= número de pacientes

Tabela 8 - Prevalência do VHC em pacientes com LP oral, em diferentes países (Retirado de: "Lichen Alterações Oraís nos Doentes Portadores de Hepatites Virais Crônicas 55 planus and hepatitis C virus infection" (Grossman et al., 2009).

Outro estudo avaliou a relação entre pacientes iranianos com hepatite C e as manifestações orais da condição como o LP; o resultado demonstrou que a prevalência do LPO foi de 1,4%, contudo, os autores relataram que é possível que o dano às células orais seja proveniente da agressão sofrida pelas células danificadas devido ao VHC, ou seja, há uma vulnerabilidade e o ambiente oral fica suscetível às reações liquenoides (Maryam et al., 2012).

Diversos estudos comprovam a presença de pacientes diagnosticados com hepatite C e a presença de manifestações orais de LP (Gimenez-Garcia et al, 2003; Carozzo, 2007; Grossmann et al., 2009, Kumar et al., 2013; Garcovich et al., 2015), contudo, a prevalência é ainda bastante questionada e assim, é necessário ter atenção às manifestações e conhecimento das possíveis lesões extrahepáticas da hepatite C a fim de permitir um diagnóstico precoce da condição através do exame clínico conduzido pelo médico dentista (Alaizari et al., 2016).

O tratamento para LPO é apenas paliativo pois não há cura e se faz quando há queixas de dor, exacerbações e lesões. Os tratamentos administrados podem ser tópicos, que é a primeira escolha, ou sistêmicos. Em caso de lesão grave, o tratamento sistêmico

será indicado. Se houver envolvimento intra-oral e extra-oral, pode-se indicar a associação de ambos. Os corticosteroides possuem com maior eficácia curativa, em particular o clobetasol, que tem uma taxa de remissão de cerca de 75%. Um agente antifúngico pode ser prescrito em conjunto com a terapia com corticosteróides para limitar a ocorrência de candidíase, que, em alguns estudos, ocorre em 30% dos casos, além de boca seca e náusea (Schenkel et al., 2017). Aloe vera e ácido hialurônico obtiveram bons resultados como medicação para aplicação tópica (Fouzia et al., 2012).

É necessária a correta identificação das lesões de LPO, sendo estas desenvolvidas ou não pelo VHC, pois há a possibilidade de transformação maligna, colocando assim em risco à saúde do paciente (Al-Hashimi et al., 2007).

O LPO é uma doença relativamente comum. Na população mundial a prevalência varia entre 0,22 a 5% e com incidência aproximada de 2,2% (De Rossi & Ciarroca, 2014). A predileção é alta para sexo feminino e o maior risco de desenvolver a doença se encontra entre 30 e 60 anos (Usatine, 2011; Pramod et al., 2015).

Pacientes com LPO podem manifestar a doença apenas oralmente (Alhashimi 2007), porém 25% apresentam lesões na vulva e vagina, além de acometimento de unhas, olhos, couro cabeludo e esófago (Usatine, 2011). Uma pequena parte, cerca de 15%, desenvolve lesões na pele (Carozzo, 2009). Em contrapartida, 60% de pacientes com LP cutâneo, apresentam lesões orais (De Rossi & Ciarroca, 2014).

### **3.7 Sangramentos, Hemorragia, Anemia, Deficiência de Vitamina K**

A trombocitopenia é definida como o número diminuído de plaquetas. Dentre as várias causas mais conhecidas, como SIDA, Lupus Eritematoso Sistêmico, encontram-se as doenças infecciosas como a infecção pelo VHC e VHB (Wang, et al., 2004).

Níveis diferentes de trombocitopenia são comuns em pacientes com doença hepática crônica e são secundárias para hipertensão portal e hiper esplenismo. A hipertensão portal e posterior destruição plaquetária estão associadas ao aumento do baço o que leva à trombocitopenia. Entre os outros mecanismos considerados para a indução de trombocitopenia em pacientes com o VHC, há a diminuição da atividade e nível de trombopoetina (produzida pelo fígado, com função de maturação de megacariócitos e

formação de plaquetas), presença de fibrose, cirrose, hiperesplenismo, disfunção imune (Weksler, 2007).

Além disso, alguns autores descrevem uma ligação direta do VHC aos recetores de membrana das plaquetas, podendo, então, as plaquetas serem disseminadoras do vírus no organismo (Adinolfi, et al., 2001).

Estudos têm sugerido que pacientes infetados pelo VHC podem apresentar trombocitopenia apesar de não apresentarem cirrose e hiperesplenismo e diversos mecanismos patogênicos estão associados a este fenómeno. Wang e colaboradores, em 2004, concluíram que doentes portadores de hepatite C crónica não cirróticos têm maior prevalência de trombocitopenia comparado com pacientes infetados com vírus da hepatite B ou indivíduos saudáveis.

Nas lesões hepatocelulares, além da diminuição da produção de plaquetas em quantidade e qualidade, ou destruição pelo baço aumentado, há também diminuição da produção de fatores pro-coagulantes, anti-coagulantes e deficiência na absorção e armazenamento de vitamina K, com conseqüente aumento do tempo de sangramento (mesmo com contagem normal de plaquetas) (Setia, Gambhir & Kapoor 2013).

Além disso, a anemia ferropriva é comum em doentes com doenças hepáticas, pois o fígado é essencial para manter níveis equilibrados deste mineral. O fígado é o principal órgão que regula a produção do hormónio hepcidina, que se encontra aumentado quando há excesso de ferro (por hemólise), bloqueando a absorção de ferro pelos enterócitos. O papel da hepcidina nas doenças hepáticas ainda não está bem explicado, porém a falta de regulação é considerada um dos fatores que podem influenciar na anemia em hepatites crónicas (Porto et al., 2012).

Em pacientes com cirrose hepática, uma das principais causas da anemia é a perda de sangue que pode ser aguda ou crónica. A hemorragia está associada a complicações da doença como hipertensão portal e rompimento de varizes esofágicas que provocam hemorragia digestiva alta (Ferreira Coelho, 2019).

Os sinais que o médico dentista pode observar são: mucosa pálida, papilas da língua reduzidas ou totalmente ausentes deixando a superfície lisa. O epitélio que reveste a mucosa fica muito fino, causando aumento da sensibilidade. Em alguns pacientes, o canto da boca pode apresentar queilite angular (Mendes et al., 2011; Vinall et al., 2007).

O médico dentista deve pedir avaliação pré operatória (hemograma completo, Tempo de Protrombina - TP, Razão Normalizada Internacional - INR, Tempo Parcial de Tromboplastia Ativada - TTPa, ponderar os fatores de risco, estar atento aos sinais e sintomas para planear o tratamento do paciente comprometido (Grau-Garcia, 2003).

### **3.8 Púrpura, petéquias e mucosa amarela**

Púrpura é um termo que nomeia uma manifestação cutânea de manchas avermelhadas a roxas que aparecem devido ao rompimento de vasos sanguíneos. A púrpura é uma mancha de tamanho variável e quando manifesta-se como pequenos pontos destas manchas chamam-se petéquias que são, em conjunto, caracterizadas como manchas avermelhadas de tamanho bastante pequeno (menos de 2 milímetros) e de aparecimento na região de mucosas e pele. É possível confirmar a presença das petéquias quando aplicada uma pressão sobre a área em questão e verifica-se que não ocorre seu desaparecimento (Johnson, 2019) (Figura 12).



Figura 12 – Petéquias – pequenos pontos vermelhos como estes vistos na imagem que sugerem distúrbio de sangramento (Retirado Nevares, “Manual MSD” 2018).

A associação destas manchas com a infecção pelo VHC é relatada na literatura (Grossmann et al., 2009; Setia, Gambhir & Kapoor, 2013). Pacientes com doença

hepática possuem o processo de hemostasia comprometido e por consequência, manifestam-se como petéquias na cavidade oral em associação ao sangramento gengival (Setia, Gambhir & Kapoor, 2013).

Num estudo conduzido por Grossmann et al., em 2009, 68,4% dos pacientes infectados pelo VHC apresentaram lesões orais e de entre estas manifestações, 19,5% destas eram petéquias associados aos traumas de mucosa oral.

Pacientes portadores do VHC possuem um comprometimento hepático e por consequência não conseguem eliminar um composto denominado bilirrubina e então ocorre o seu acúmulo no sangue. Uma alta produção de bilirrubina em pacientes com hepatite crónica pode provocar o aparecimento de quadros de icterícia que demonstra um aspeto amarelado da pele e mucosas (Johnson, 2019).

Os níveis de bilirrubina aumentam quando ocorre o comprometimento do fígado, o que promove a coloração amarelada característica. Na cavidade oral os lugares de maior manifestação da desta coloração são na junção entre o palato duro e mole, no ventre da língua e também na mucosa das bochechas, isto porque as fibras elásticas possuem grande afinidade pelo composto que está em excesso (Suvarna et al.,2017) (Figura 13).

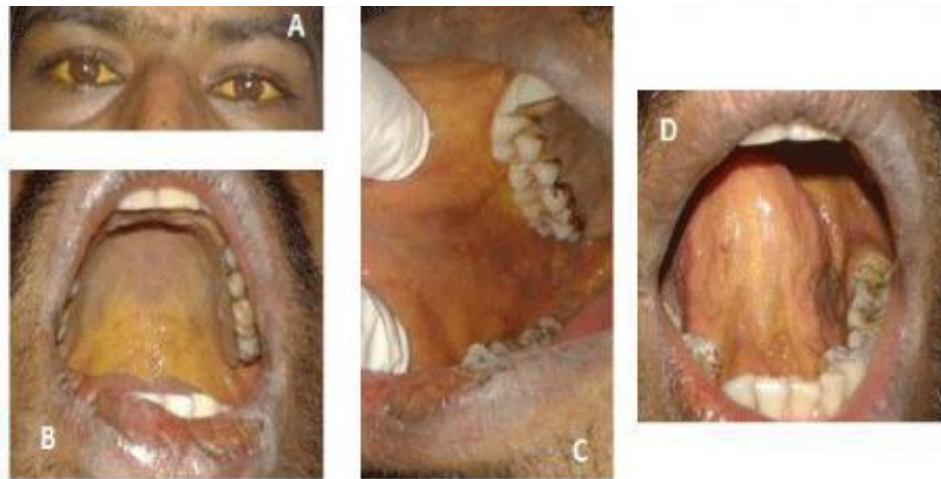


Figura 13: Icterícia aparente nos olhos (A) e mucosa amarela na região do palato, mucosa oral e língua (B, C e D) (Retirado de: “Oral Manifestations in Chronic Liver Failure” Suvarna et al., 2017).

A icterícia manifestada em mucosa oral é, portanto, um sinal de alerta ao médico dentista que deve estar atento aos sinais intra e extra-orais manifestados em pacientes com comprometimento hepático crónico.

### **3.9 Osteoporose**

A osteoporose foi identificada como uma anomalia esquelética caracterizada pela diminuição da resistência óssea que aumenta o risco de fraturas (NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy, 2001).

A osteoporose é um grande problema de saúde pública no mundo todo, definida como uma doença esquelética que compromete a resistência óssea, caracterizada por redução da densidade óssea mineral, deterioração da arquitetura microscópica do esqueleto e aumenta o risco de fraturas. E devido a este facto é uma das causas mais importantes para a mortalidade, morbidade e incapacidade em idosos. Acredita-se que aproximadamente 200 milhões de pessoas no mundo são afetadas por esta patologia. Além de fatores genéticos, a prática de exercício físico, alimentação adequada com alimentos ricos em cálcio e vitamina D e níveis hormonais normais são fundamentais. Fatores como idade acima de 65 anos, sexo feminino, baixo índice massa corporal (IMC), fumo, algumas drogas, álcool e raça branca são fatores de risco comprovados. A prevenção ainda é a melhor opção (Chen et al., 2015; Keeiro et al., 2020).

A osteoporose secundária (causada por deficiência de calcitrol, alterações dos níveis de cálcio e vitamina D, doença hepática, etc.), representa <5% dos casos de osteoporose em mulheres e cerca de 20% em homens e aceleraram ainda mais a perda óssea com maior risco de fratura em pacientes com osteoporose primária (Leslie et al., 2016).

Doentes com doença hepática crónica têm aumento de fraturas que ocorrem espontaneamente ou relacionadas com pequenos traumatismos, aumentando a morbidade e diminuição na qualidade de vida do paciente. Como o fígado tem essencial papel no metabolismo da vitamina D, a osteoporose nestes doentes é a condição mais comumente diagnosticada (Rouillard e Lane, 2001; Collier, 2007).

A osteoporose na cirrose hepática tem grande variedade. Muitos estudos realizados ao longo das últimas décadas estimam que entre 12% a 55% dos doentes com cirrose hepática apresentam osteoporose (Collier, 2007; Leslie et al., 2016). As diferentes prevalências podem ser explicadas pela diferentes etiologias da doença hepática como a idade, a gravidade da hepatologia e nível de nutrição do doente, segundo alguns autores. Grande parte dos pacientes com transplante de fígado apresentam diminuição na

densidade mineral óssea 3 a 6 meses iniciais após o transplante, devido primordialmente às altas doses de imunossupressores nesse período. A densidade e qualidade óssea depende de dois processos opostos: a reabsorção pelos osteoclastos e a formação pelos osteoblastos, remodelação dependente de inúmeros hormônios e fatores de crescimento (Dempster e Lindsey, 1993). Além de fatores genéticos, prática de exercício físico, alimentação com níveis corretos de cálcio e vitamina D e taxas hormonais adequadas são fundamentais. Fatores como idade acima de 65 anos, sexo feminino, baixo IMC e raça branca são fatores de risco comprovados (Chen et al., 2015; Keeiro et al., 2020).

Diversos fatores presentes na doença hepática são associados à patogênese da osteoporose. Como as deficiências nutricionais e de vitamina D, hipogonadismo e hiperbilirrubinemia (o aumento da bilirrubina do fígado doente inibe a proliferação de osteoblastos devido a diminuição dos níveis de osteocalcina no sangue), que têm efeito deletério no metabolismo ósseo (Dempster e Lindsey, 1993; McCaughan e Feller, 1994).

Alguns estudos comprovam que diminuição na formação óssea é o mecanismo mais relevante envolvido na osteoporose em hepatologias. Pacientes cirróticos apresentam redução dos níveis de osteoprotegerina (que controla os osteoclastos) o que leva a uma maior reabsorção óssea (Simonet et al., 1997).

Chen et al., em 2015 avaliaram a associação entre o VHB e o risco de osteoporose devido a falta de evidências do efeito da infecção entre o vírus da hepatite B na densidade mineral óssea em pacientes com doença hepática avançada. Em seu trabalho foram discutidas várias relações entre a fisiologia do paciente e o vírus como a desnutrição, perda de peso em pacientes com VHB crônica que levam a diminuição da densidade óssea, associação entre a cirrose ou o fígado descompensado com a diminuição da densidade óssea, que também pode alterar a produção do fator de crescimento que promove a diferenciação e a proliferação de osteoblastos. Também observaram a diminuição dos níveis dos hormônios estrógeno e testosterona devido ao fígado descompensado, que leva a perda óssea acelerada, outro fator observado na doença de fígado avançada é a queda da hidroxilação das vitaminas D3 a D25 no fígado, assim como a absorção de gordura resulta uma diminuta absorção de vitamina D que acelera a perda óssea e desacelera a neoformação óssea. Também a acidose metabólica do doente hepático em fase terminal direciona um fluxo de cálcio do osso para reduzir essa acidez e consequentemente diminui a densidade óssea.

Os autores concluíram que a infeção de VHB crónica, com base neste estudo, aumenta o risco de desenvolver osteoporose, por outro lado que esta infeção pode ter menor influência quando comparada com outras doenças na causa da fratura óssea (Chen et al., 2015).

Wijarnpreecha et al., em 2017, em uma revisão sistemática e meta-análise, avaliaram a associação entre a infeção pelo vírus da hepatite C e risco de osteoporose. Verificou-se um risco aumentado em 65% em pacientes infetados pelo VHC em comparação com pacientes sem infeção. Os mecanismos exatos dessa ligação necessitam de mais estudos para ficarem elucidados, mas os autores relatam que a relação entre a doença hepática crónica provocada pelo VHC ou a própria infeção em si, sejam responsáveis pela redução da densidade mineral óssea. Outros estudos são necessários para avaliar a abordagem na prática clínica em pacientes infetados por VHC frente aos riscos de osteoporose encontrados.

Uma das principais causas de morbididades nos pacientes portadores de VIH são as fraturas ósseas. Este facto foi observado devido ao aumento da sobrevivência destes e a coinfeção pelo vírus da Hepatite C, que surgiu com um fator contribuinte para o aumento das fraturas. Foi observado relações sugestivas que pacientes infetados com VHC e VIH apresentam risco de fratura três vezes maior, independente do grau da doença hepática. Portanto a infeção crónica por VHC, independente do quadro de cirrose, é um fator de risco para osteoporose e fraturas em pacientes com VIH (Bedimo et al., 2016).

Na relação entre osteoporose e periodontia, resultados significativos foram encontrados na relação entre a densidade óssea e a perda óssea alveolar, principalmente no osso interproximal em mulheres pós-menopausa com osteopenia, observado uma perda elevada do osso da crista alveolar nas pacientes mulheres com osteoporose, assim como, maior perda de dentes em mulheres com histórico de fraturas ósseas. Isto demonstra um maior risco de destruição periodontal e maior necessidade de cuidados do manejo periodontal dos pacientes com perda de densidade óssea (Peroni et al., 2017).

Na prática profissional do médico-dentista existe uma preocupação maior no trato de pacientes com osteoporose, na especialidade da implantologia ainda não há um consenso na taxa de sobrevivência dos implantes instalados nestes pacientes.

Após estudos de revisões sistemáticas não se observou diferença significativa nesta taxa quando comparados pacientes com e sem osteoporose. Mas foi observado diferença sim na perda óssea marginal peri-implantar no grupo com osteoporose (De Medeiros et al., 2017).

Em outra revisão sistemática sobre a osteointegração de implantes em pacientes com osteoporose e osteopenia observaram maior taxa de perda de implantes nestes pacientes, apesar da falta de evidências para sustentar esses resultados e a necessidade de mais estudos para demonstrar os efeitos da osteoporose nos implantes (Giro et al., 2015).

A ortopantomografia é um importante exame auxiliar no diagnóstico de osteoporose nos maxilares. A análise da imagem da cortical mandibular modificada é visualmente simples de ser identificada e é capaz de predizer o diagnóstico de baixa densidade mineral óssea e de osteoporose. Além de possuir caráter sistémico, a osteoporose também apresenta manifestações orais (como a redução acentuada do nível ósseo na maxila e mandíbula) que, quando observadas precocemente, podem ajudar a conter o avanço da doença e evitar o reflexo na cavidade bucal (Taguchi et al., 2006).

### **3.10 Cancro oral**

Uma das consequências graves entre os pacientes com fígado viral é o desenvolvimento de cancro hepático que demora em torno de 20 a 30 anos para se estabelecer (Nagao et al., 2000), dentre eles destacam-se o carcinoma hepatocelular e o linfoma não-Hodgkin (Mahale et al., 2016).

O VHC é reconhecido como um vírus carcinogénico e de acordo com a literatura, os doentes acometidos por este possuem de 15 a 20 vezes mais risco de desenvolverem carcinomas hepatocelulares (El-Serag & Kanwal, 2014). Quando se associa ao VHC com o desenvolvimento de cancros extra-hepáticos, devido a associação deste vírus com quadros de cirrose hepática, ele próprio pode ser considerado um fator de risco independente para o desenvolvimento de cancro oral (Carrozo & Scally, 2014).

Apesar da possível associação do VHC com o aparecimento de cancro na cavidade oral, estudos epidemiológicos ainda são imprecisos sobre a verdadeira relação entre eles, mas,

quando presente, geralmente são manifestados como carcinoma de células escamosas (CCE) ou verrucosos (Gandolfo et al., 2004). Outro local de aparecimento do CCE e que é possivelmente relacionado ao VHC desenvolve-se na região da língua (Nobles et al., 2004).

Em estudo realizado por Nobles et al., em 2004 verificou-se que 21,2% dos pacientes diagnosticados com CCE na região de cabeça e pescoço estavam co-infetados com VHC, demonstrando que a hepatite C pode ser considerada uma condição comórbida ou ainda um cofator para o aparecimento deste tipo de cancro. Além disso, os autores afirmaram que estes pacientes infetados com o VHC demonstraram um desenvolvimento avançado do carcinoma oral.

Já em 2006, Nagao e Sata avaliaram pacientes com CCE na cavidade oral e realizaram teste para verificar quais deles eram anti-VHC positivo; concluíram que 26,7% dos pacientes estavam positivos para o vírus em questão, e nesta população estavam presentes desde doentes assintomáticos até àqueles mais comprometidos com cirrose hepática, que foram a maioria desta amostra avaliada (37,5%).

Um estudo recente do tipo caso-controlo conduzido por Mahale et al., em 2016 avaliou pacientes testados positivos para o VHC num período de 10 anos e foi possível constatar que de facto há uma relação estatisticamente significativa entre pacientes acometidos pela hepatite C e o desenvolvimento de cancros extra-hepáticos, como na região da orofaringe. Outro achado deste estudo apontou que a infeção pelo VHC também se associa a diversos tipos de linfoma não-Hodgkin de células B (Mahale et al., 2016).

Em 2018 foi realizada uma importante pesquisa numa população de quase 300 pacientes acima de 18 anos de idade que apresentavam CCE na região de cabeça e pescoço. Os resultados demonstraram que a prevalência de infeção por VHC foi de 3,8 vezes maior nos pacientes que apresentavam CCE em cabeça e/ou pescoço; além disso, 90,5% dos infetados pelo VHC demonstraram atividade da doença naquele momento e o índice de letalidade também foi maior nestes doentes quando comparados aos não infetados pelo vírus (Rangel, Thuler & Pinto, 2018).

As pesquisas estão a demonstrar cada vez mais a associação presente entre o VHC e o cancro da cavidade oral, principalmente o CCE, fato este demonstrado em estudos

recentes e também naqueles de caso-controlo ao longo dos anos, o que é de grande relevância para o entendimento deste tema controverso e que por vezes é questionado na literatura (Gandolfo et al., 2004). Contudo, autores ainda reforçam a necessidade de aprofundar pesquisas deste tema para avaliar adequadamente esta relação e sua real incidência na população (Nobles et al., 2004).

#### **4. Cuidados no Gabinete Médico Dentário**

O médico dentista está muito vulnerável ao desenvolvimento de doenças provenientes de diversos patogénios encontrados no ambiente do gabinete médico-dentário, a incluir os vírus das hepatites, devido ao seu contato recorrente com a mucosa oral e saliva, sangue e fluidos corporais, portanto, a prevenção consta em tarefa importante para a redução dos riscos (Thomas, Jarboe & Frazer, 2008; Dahiya et al., 2015).

A transmissão de vírus é bastante recorrente entre a equipa de medicina dentária e de entre elas, as hepatites virais são bastante discutidas na literatura. Para a hepatite B há vacina disponível para a população, que pode assim ficar imunizada, no entanto, o VHC tem maior risco de transmissão entre a equipa e infelizmente ainda não há uma vacina disponível para o seu combate (Thorburn et al., 2003; Ortega, Medina e De Magalhães, 2004).

De acordo com autores, o VHB é o agente infeccioso de maior risco ocupacional aos profissionais da saúde, onde os acidentes pérfuro-cortantes contaminados são relatados numa incidência relativamente alta, que varia entre 6 a 30% (Gershon et al., 2005). Já o VHC possui um risco de contaminação muito menor, que fica entre 2 a 3% quando na ocorrência destes acidentes (Deisenhammer et al., 2006).

Por mais que exista uma vacina disponível para o VHB, a taxa de imunização entre os médicos dentistas residentes em países em desenvolvimento é reportada como baixa, o que merece atenção pois a totalidade dos profissionais deveria estar vacinada contra o vírus (Dahiya et al., 2015). Além disso, pesquisadores afirmam que 10% da população normal não consegue produzir anticorpos ao antigénio do HBV e faz-se assim necessário realizar um teste quantitativo para verificar se a imunização ocorreu ou não (Abe, Akbar e Onji, 2006).

Já a hepatite C é uma condição que preocupa médicos dentistas e outros profissionais de saúde pois o desenvolvimento da doença pode trazer consequências graves e levar ao óbito e, além disso, a indisponibilidade de uma vacina deixa a equipa ainda mais vulnerável. Sua transmissão primária ocorre via exposição de grandes ou repetidas quantidades de sangue ou fluidos derivados do sangue, contudo, pequenas exposições, como a contaminação sanguínea em acidentes pérfuro-cortantes, são apontadas como uma das principais formas de contaminação cruzada entre os profissionais de saúde (Garbin et al., 2014).

De acordo com a World Health Organization (WHO) (2012), aproximadamente 3 milhões de médicos dentistas em todo o mundo sofrem acidentes pérfuro-cortantes, dos quais, 0,5% acabam por serem contaminados pelo VHC. Embora o risco de transmissão do VHC do paciente para o cirurgião seja baixo, estima-se que cirurgiões que operam em áreas que utilizam frequentemente as drogas injetáveis estejam frente a pacientes infetados com VHC em 1,4% dos casos (Thorburn et al., 2003).

As rotas ou vias de transmissão podem se dar de diversas formas, por contacto directo (sangue, saliva, fluidos biológicos orais ou secreções respiratórias contaminados), por contacto indirecto (contacto com instrumentos, superfícies, meio ambiente ou equipamentos de trabalho e/ou operatório contaminados) ou contacto das mucosas conjuntival, nasal ou oral (contaminantes presentes no ar, fluidos orais e respiratórios, expelidos por tosse, espirros ou fala) (Manfredi, 2010). Em ambientes de actuação médico-dentária, frequentemente ocorrem acidentes ocupacionais causados por picadas de agulha, corte por instrumentos ou pela inoculação do material em superfícies de mucosa ou lesão de pele (Hyun et al., 2017).

Para o controlo efectivo da contaminação cruzada, alguns critérios devem ser seguidos como a realização de anamnese detalhada com história clínica do doente, vacinação da equipa de saúde oral, adequação do ambiente de trabalho com orientações de higiene rigorosas e uso de equipamentos de protecção individual que incluem máscaras, luvas, óculos e farda (Fry, 2005; New Zealand Dental Association, 2007; Dahiya et al., 2015).

De acordo com o Centers for Disease Control and Prevention (2017), existem duas “camadas” de controlo da infeção que devem ser aplicadas na rotina médico dentária (Figura 14).

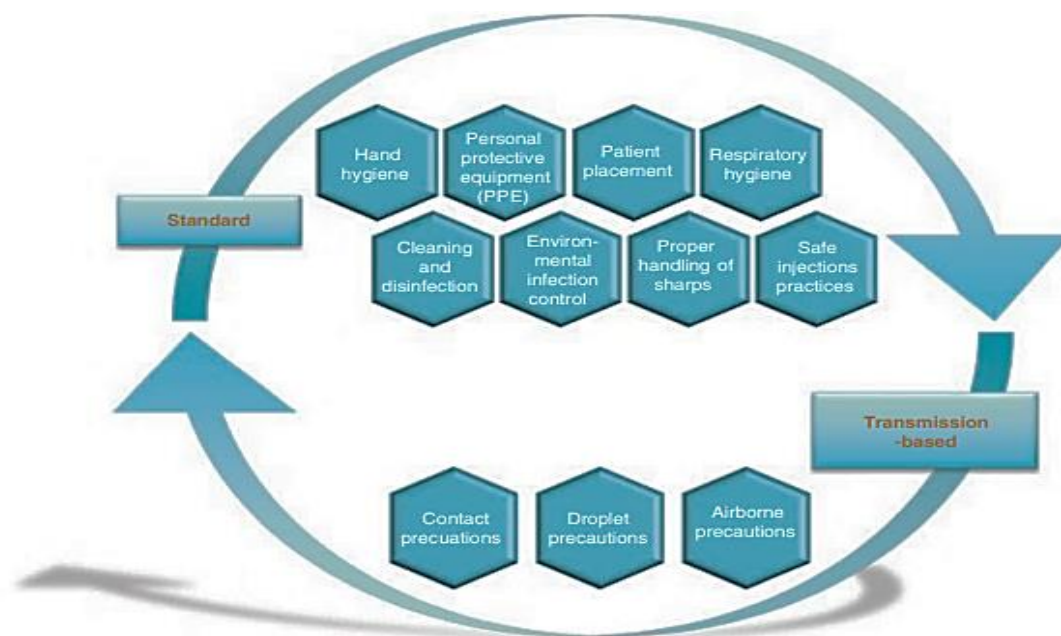


Figura 14 - As duas camadas de controlo de infeção (Retirado de: Centers for Disease Control and Prevention, 2017).

As superfícies do gabinete médico-dentário ficam constantemente contaminadas durante os procedimentos clínicos e, portanto, a inclusão das técnicas de assepsia devem ser aplicadas rigorosamente no dia-a-dia do médico dentista, a fim de minimizar os microrganismos que circulam, principalmente por conta dos aerossóis frequentemente produzidos (Dahiya et al., 2015).

O processo de descontaminação é iniciado com a limpeza do material, que geralmente é feita de forma manual ou mecânica (com banho de ultra-som ou soluções de desinfecção). A desinfecção com soluções, como por exemplo o glutaraldeído, é preconizada para destruir microrganismos, contudo, a eliminação de esporos fica impossibilitada e por isso é necessário que materiais sejam levados ao processo de esterilização (Marques, 2013).

O processo de esterilização através do uso de autoclaves é rotineiro e o último procedimento a ser realizado e consta na utilização deste equipamento que faz com que os materiais sejam submetidos ao calor húmido saturado sob uma determinada pressão.

As autoclaves possuem temperaturas altas e geralmente são utilizadas da seguinte maneira: temperatura de 121° C por 15 a 30 minutos ou 132° C durante 3 a 10 minutos (Marques, 2013).

O método de esterilização é reconhecido como o mais eficaz na rotina dos profissionais da saúde, que inclui os médicos dentistas, isto porque tem um custo relativamente baixo e o processo é confiável. Já a utilização de líquidos degermantes (esterilização a frio) deve ser escolhida como segunda opção, quando não é possível realizar a esterilização por meio de calor húmido ou através de autoclave (Molinari, Harte & Cottone, 2010).

### **III. Conclusões**

As hepatites virais afetam mais de mil milhões de pessoas ao redor do mundo. Apesar disto, a maioria dos infetados não sabe que é portadora e transmissora da doença, devido à sua sintomatologia e progressão silenciosa, tornando estas infeções alvos difíceis de serem identificados e tratados.

Apesar dos avanços na prevenção, como a vacina para a Hepatite B, as infeções por esses vírus são um grande problema de saúde pública.

Devido às características de transmissão por fluidos corporais, como saliva e sangue, além da capacidade do vírus em se manter infeccioso mesmo fora do corpo humano, o paciente com hepatite crónica oferece vários riscos ao ser submetido a tratamentos invasivos no gabinete médico dentário.

Cabe ao médico dentista a responsabilidade de observar os sinais e sintomas da doença quando se depara com as alterações orais por ela provocada, associando a isto uma anamnese detalhada, para identificar os fatores de risco e observando sempre o estado geral de saúde dos pacientes.



#### IV. Bibliografia

- Alani, H., Henty, J.R., Thompson, N.L., Jury, E., Ciurtin, C. (2018). Systematic review and metaanalysis of the epidemiology of polyautoimmunity in Sjögren's syndrome (secondary Sjögren's syndrome) focusing on autoimmune rheumatic diseases. *Scandi Journal of Rheumatology* 47(2), pp. 141-154.
- Alavian, S. M., Mahboobi, N. e Karayiannis, P. (2013). Oral conditions associated with hepatitis C virus infection. *Saudi Journal of Gastroenterology Association*, 19(6), pp. 245-251.
- Abe, M., Akbar, F. & Onji, E.M. (2006). Zinc and hepatitis B vaccination. *Hepatology Research*, 35(1), pp. 1-2.
- Abrantes, J.P.M. (2014). A xerostomia no idoso [dissertação]. Porto: Universidade do Porto.
- Alaizari, N. A., Al-Maweri, S. A., Al-Shamiri, H. M., Tarakji, B., & Shugaa-Addin, B. (2016). Hepatitis C virus infections in oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. *Australian dental journal*, 61(3), 282–287. <https://doi.org/10.1111/adj.12382>
- Anil, S., Vellappally, S., Hashem, M., Preethanath, R. S., Patil, S., & Samaranayake, L. P. (2016). Xerostomia in geriatric patients: a burgeoning global concern. *Journal of Investigative and Clinical Dentistry*, 7(1), pp. 5–12.
- Anjo, J.A., Café, A., Carvalho, M., Doroana., J., Fraga, J., Gíria, R., Marinho, S., Santos e J. Velosa (2014). O impacto da hepatite C em Portugal. *GE Jornal Português de Gastreterologia*, 21(2), pp. 44-54.
- Al-Hashimi, I., Schifter, M., Lockhart, P.B., Wray, D., Brennan, M., Migliorati, C.A., et al. (2007). Oral lichen planus and oral lichenoid lesions: diagnostic and therapeutic considerations. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*, 103 (25).
- Baré, P. (2009). Hepatitis C virus and peripheral blood mononuclear cell reservoirs. *World Journal of Hepatology*, 1(1), pp. 67-71.
- Barouch-Bentov, R., Neveu, G., Xiao, F., Beer, M., Bekerman, E., Schor, S., ... & Jacob, Y. (2016). Hepatitis C virus proteins interact with the endosomal sorting complex

- required for transport (ESCRT) machinery via ubiquitination to facilitate viral envelopment. *MBio*, 7(6), e01456-16.
- Bassetti, M., Peghin, M., Carnelutti, A., Righi, E., Merelli, M., Ansaldi, F., ... Viscoli, C. (2017). Invasive Candida Infections in Liver Transplant Recipients: Clinical Features and Risk Factors for Mortality. *Transplantation direct*, 3(5), pp.156.
- Brasil. Ministério da Saúde. (2010). Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para o tratamento da hepatite viral crônica B e coinfeções. Brasília: Ministério da Saúde, pp. 133.
- Burt, B., & Research, Science and Therapy Committee of the American Academy of Periodontology (2005). Position paper: epidemiology of periodontal diseases. *Journal of periodontology*, 76(8), 1406–1419. <https://doi.org/10.1902/jop.2005.76.8.1406>
- Carrozzo, M. (2008). Oral diseases associated with hepatitis C virus infection. Part 2: Lichen Planus and other diseases. *Oral diseases*, 14, pp. 217-228.
- Carrozzo, M., & Scally, K. (2014). Oral manifestations of hepatitis C virus infection. *World journal of gastroenterology*, 20(24), pp. 7534–7543.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2017). Infection control basics.
- Chayama, K., & Hayes, C. N. (2011). Hepatitis C virus: How genetic variability affects pathobiology of disease. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 26, pp. 83-95.
- Coates, E.A., Brennan, D., Logan, R.M., et al. (2000). Hepatitis C infection and associated oral health problems. *Australian Dental Journal*, 45(2), pp. 108-114.
- Collier J. (2007). Bone disorders in chronic liver disease. *Hepatology*, 46, pp. 1271-1278.
- Dahiya, P., Kamal, R., Sharma, V., & Kaur, S. (2015). “Hepatitis” –Prevention and management in dental practice. *Journal of Education and Health Promotion*, 4 (33).
- Dedania, B., & Wu, G. Y. (2015). Dermatologic Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C. *Journal of clinical and translational hepatology*, 3(2), pp. 127–133.
- Deng, J., Jackson, L., Epstein, J., Migliorati, C., & Murphy, B. (2015). Dental demineralization and caries in patients with head and neck cancer. *Oral Oncology*, 51(9), pp. 824–831. <http://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2015.06.009>.

- Doffoel-Hantz, V., Loustaud-Ratti, V., Ramos-Casals, M., et al. (2005). Evolution of Sjogren syndrome associated with hepatitis C virus when chronic hepatitis C is treated by interferon or the association of interferon and ribavirin. *LaRevue de medecine interne/fondee par la Societe nationale francaise de medecine interne*, 26, pp. 88–94.
- De Camargo, A. R., Tenório, J. R., Martins, F., Grando, L. J., Corrêa, E. B. D., Trierveiler, M., & Ortega, K. L. (2019). Subset of CD8+ and FOXP3+ T cells in lichen planus associated with chronic hepatitis C infection. *Oral diseases*, 25(4), pp. 1100-1106.
- De Rossi, S.S. & Ciarroca, K. (2014). Oral Lichen Planus and Lichenoid Mucositis. *Dental Clinics of North America*, 58, pp. 299-313.
- Deisenhammer, S., Radon, K., Nowak, D., Reichert, J. (2006). Needlestick injuries during medical training. *Journal of Hospital Infection*, 63(3), pp. 263-267.
- Dempster, D.W. & Lindsay, R. (1993). Pathogenesis of osteoporosis. *Lancet*, 341, pp. 791-880.
- Dienstag, J.L. (2008). Drug therapy: hepatitis B virus infection. *New England Journal of Medicine*, 359(14), pp. 1486-500.
- Ebrahimi, M., Nylander, K., Van der Waal, I. (2011). Oral lichen planus and the p53 family: What do we know? *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 40(4), pp. 281-285.
- Echeverría, N., Moratorio, G., Cristina, J., & Moreno, P. (2015). Hepatitis C virus genetic variability and evolution. *World Journal of Hepatology*, 7(6), pp. 831.
- El-Serag, H. B., Kanwal, F., Davila, J. A., Kramer, J., & Richardson, P. (2014). A new laboratory-based algorithm to predict development of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C and cirrhosis. *Gastroenterology*, 146(5), pp. 1249–1255.
- Ferreira, C.T. & Silveira, T.R. da. (2004). Hepatites virais: Aspectos da epidemiologia e da prevenção. *Revista Brasileira de epidemiologia*. 7(4).
- Ferreira Coelho, F., Perini, M.V., Arthur, J., Kruger, P., Fonseca, G.M., Cunha De Araújo, R.L., et al. (2019). Tratamento da hemorragia digestiva alta por varizes esofágicas: conceitos atuais. *ABCD Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva*.

- Ferri, S., Muratori, L., Lenzi, M., Granito, A., Bianchi, F.B., Vergani, D. (2008). HCV and autoimmunity. *Current Pharmaceutical Design*, 14(17), pp. 1678-1685.
- Figueiredo, L.C., Carrilho, F.J., Andrade, J.R.H.F. et al. (2002). Oral lichen planus and hepatitis C virus infection. *Oral Diseases*, 8, pp. 42-46.
- Fonseca, J.C.F. da. (2002). Hepatite D. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 35(2), pp. 181-190.
- Fonseca, J.C.F. da. (2010). Histórico das hepatites virais. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 43(3), pp. 322-330.
- Fox, R.I. (2005) Sjögren's syndrome. *Lancet*, 366, pp. 321-331.
- Fry, D.E. (2005). Occupational blood-borne diseases in surgery. *American Journal of Surgery*, 190, pp. 249–254.
- Fouzia, H., Saliha, C., Elfaydi, E., & Wafae, E. W. (2012). Oral Lichen Planus and Hepatitis C virus Infection: an Epidemiological Study of 149 Cases. *International Journal of Odontostomatology*, 6(2), pp. 163–168.
- Gandolfo, S., Richiardi, L., Carrozzo, M., Broccoletti, R., Carbone, M., Pagano, M., Vestita, C., Rosso, S., Merletti, F. (2004). Risk of oral squamous cell carcinoma in 402 patients with oral lichen planus: a follow-up study in an Italian population. *Oral Oncology*, 40, pp. 77-83.
- Garbin, C. A., de Souza, N. P., de Vasconcelos, R. R., Garbin, A. J., & Villar, L. M. (2014). Hepatitis C virus and dental health workers: an update. *Oral health & preventive dentistry*, 12(4), pp. 313–321. <https://doi.org/10.3290/j.ohpd.a32134>.
- Garcovich, S., Garcovich, M., Capizzi, R., Gasbarrini, A., Zocco, M.A. (2015). Cutaneous manifestations of hepatitis C in the era of new antiviral agents. *World Journal of Hepatology*, 7(27), pp. 2740-2748.
- Gershon, R.R., Mitchell, C., Sherman, M.F., Vlahov, D., Lears, M.K., Felknors, S., Lubelczyk, R.A. (2005). Hepatitis B vaccinati on in correcti onal health care workers. *American Journal of Infection Control*, 33(9), pp. 510-518.
- Gimenez-Garcia, R., & Perez-Castrillon, J. (2003). Lichen planus and hepatitis C virus infection. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 17(3), pp. 291–295.

- Grossmann, S. M.C., Teixeira, R., de Aguiar, M. C., de Moura, M. D., & do Carmo, M. A. (2009). Oral mucosal conditions in chronic hepatitis C Brazilian patients: a cross-sectional study. *Journal of public health dentistry*, 69(3), pp. 168–175.
- 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 59 patients with chronic hepatitis C. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*, 109(6), pp. 851–856.
- Grossmann, S.M.C. (2012). Pacientes com hepatite C crônica: Manifestações bucais. *Revista da Universidade Vale do Rio Verde, Três Corações*, 10(1), pp. 265-274.
- Guimarães, F., Azevedo, S., Rodrigues, J. R., Silva, J. L., Santos-Faria, D., Teixeira, F., ... & Peixoto, D. (2019). Diagnosis and classification difficulties when Sjogren syndrome coexists with hepatitis C-A reported case and literature review. *Acta Reumatológica Portuguesa*.
- Haddad, J. et al. (1992). Lymphocytic sialadenitis of Sjogren's syndrome associated with chronic hepatitis C virus liver disease. *Lancet, London*, 339 (8789), pp.321-323.
- Han, P., Suarez-Durall, P., & Mulligan, R. (2015). Dry mouth: A critical topic for older adult patients. *Journal of Prosthodontic Research*, 59(1), pp. 6–19.
- Hanning, S., Yu, T., Jones, D., Andrews, G., Kieser, J., Medlicott, N. (2013). Lecithin-based emulsions for potential use as saliva substitutes in patients with xerostomia -Viscoelastic properties. *International journal of pharmaceuticals*, 456, pp. 560-568.
- Humphrey, S.P. & Williamson, R.T. (2001). A review of saliva: Normal composition, flow, and function. *The Journal Oh Prosthetic Dentistry*, 17, pp. 109–114.
- Ismail, S.B., Kumar, S.K., Zain, R.B. (2007). Oral lichen planus and lichenoid reactions: etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation. *Journal of Oral Science*, 49(2), pp.89-106.
- Jensen, S. B., Pedersen, A. M., Reibel, J., Nauntofte, B. (2003). Xerostomia and hypofunction of the salivate glands in cancer therapy. *Support Care Cancer*, 11(4), pp. 207-225.
- Jensen, D. H., Oliveri, R. S., Trojahn Kølle, S. F., Fischer-Nielsen, A., Specht, L., Bardow, A., & Buchwald, C. (2014). Mesenchymal stem cell therapy for salivary

- gland dysfunction and xerostomia: a systematic review of preclinical studies. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, 117(3), pp. 335–342.
- Johnson, J. (2019). How to identify a hepatitis C rash. *Medical News Today*.
- Jukić, L.V. & Kral, D. (2017). Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C Virus infection. *Update on Hepatitis C*.
- Kumar, K.P.M., Jois, H. S., Hallikerimath, S., & Kale, A. D. (2013). Oral Lichen Planus as an Extra-Hepatic Manifestation of Viral Hepatitis-Evaluation in Indian Subpopulation. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 7(9), pp. 2068–2069.
- Lavanchy, D. (2004). Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *Journal of Viral Hepatitis*, 11(2), pp. 97-107.
- Le Cleach, L. & Chosidow, O. (2012). Clinical practice. Lichen planus. *New England Journal of Medicine*, 366, pp. 723-732.
- Leslie, W.D., Majumdar, S.R., Morin, S.N., Lix, L.M. (2016). Change in bone mineral density is an indicator of treatment-related antifracture effect in routine clinical practice: A registry-based cohort study. *Annals of International Medicine*, 165(7), pp. 465–472.
- Liaw, Y.F. & Chu, C.M. (2009). Hepatitis B virus infection. *Lancet*, 14(373), pp. 582-592.
- Macedo, T.F. de S., Nayandra Souza E Silva , Vanessa Yuri Nakaoka Elias Da Silva, Tatiliana Geralda Bacelar Kashiwabara. (2014). Viral Hepatitis - A Review Of The Literature - *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research* – 5(1), pp.55-58.
- Mahale, P., Sturgis, E. M., Twardy, D. J., Ariza-Heredia, E. J., & Torres, H. A. (2016). Association Between Hepatitis C Virus and Head and Neck Cancers. *Journal of the National Cancer Institute*, 108(8).
- Mahboobi, N., et al. (2010). Hepatitis C virus and lichen planus: the real association. *Hepatitis Monthly*, 10, pp.161-164.
- Manfredi, R. (2010). Occupational Exposure and Prevention Guidelines in Dental and Stomatological Settings - A Literature Review. *Infection*, 14(1), pp. 68-83.

- Marques, I.A.F. (2013). Protocolos de actuação no controlo do risco associado à infecção cruzada em medicina dentária- um estudo observacional. Dissertação apresentada à Universidade Católica Portuguesa para obtenção do grau de mestre em Medicina Dentária.
- Maryam, R., Fariborz, M. G., Hosein, M. R., & Hadi, G. (2012). Oral conditions in hepatitis C virus-infected Iranian patients: a case-control study. *Journal of investigative and clinical dentistry*, 3(3), pp. 203–207.
- McCaughan, G.W. & Feller, R.B. (1994). Osteoporosis in chronic liver disease: pathogenesis, risk factors and management. *Digestive Diseases*, 12, pp. 223-231.
- McPhee, S., Lingappa, V. e Ganong, W. (2003). *In: Pathophysiology of disease*. 4ª Ed. Lange Medical Books/McGraw-Hill.
- Mendes, P.H.C., Fonseca, N.G., Martelli, D.R.B., Bonan, P.R.F., Almeida, L.K.Y., Melo, L.A., et al. (2011), Orofacial manifestations in patients with sickle cell anemia. *Quintessence*, 42, pp. 701-709.
- Merck Sharp & Dohme Corp., subsidiária da Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, EUA-MSD, 2020.
- Meurman, J.H., Collin, H.L., Niskanen, L., et al. (1998). Saliva in non-insulin –dependent diabetic patients and control subjects. The role of autonomic nervous system. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology* 86(1), pp. 69-76.
- Millsop, J. W., Wang, E. A., & Fazel, N. (2017). Etiology, evaluation, and management of xerostomia. *Clinics in Dermatology*, 35(5), pp. 468–476.
- Mincis, M. & Mincis, R. (2011). Álcool e o Fígado. *GED gastroenterologia endoscopia digestiva*, 30(4), pp. 152-162.
- Molinari, J.A., Harte, J.A., Cottone, J.A. (2010). Cottone's practical infection control in dentistry. 3ed: Lippincott Williams & Wilkins
- Nagao, Y., Sata, M., Noguchi, S., Seno'o, T., Kinoshita, M., Kameyama, T., & Ueno, T. (2000). Detection of hepatitis C virus RNA in oral lichen planus and oral cancer tissues. *Journal of oral pathology & medicine: official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, 29(6), pp. 259–266.

- 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, pp. 155. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-12-155>
- Nagao Y, Kawahigashi Y, Sata M. (2014). Association of Periodontal Diseases and Liver Fibrosis in Patients with HCV and/or HBV infection. *Hepat Mon*, 14(12).
- Nevares, A. (2018). Manual MSD, The University of Vermont Medical Center. consultado em: <https://www.msdmanuals.com/pt-pt/profissional/dist%C3%BArbios-dos-tecidos-conjuntivo-e-musculoesquel%C3%A9tico/doen%C3%A7as-reum%C3%A1ticas-autoimunes/s%C3%ADndrome-de-sj%C3%B6gren-ss>.
- New Zealand Dental Association. (2007). Code of Practice- Control of Cross-Infection in Dental Practice (COP).
- NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy (2001). Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. *JAMA*, 285(6), pp. 785–795.
- 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. *The Laryngoscope*, 114(12), pp. 2119-2122.
- Nonzee, V., Manopatanakul, S., Khovidhunkit, S.O. (2012). Xerostomia, hyposalivation and oral microbiota in patients using antihypertensive medications. *Journal of The Medical Association of Thailand*, 95(1), pp. 96-104.
- Nunes, H.M., Soares, M.C.P, Brito, E.M.F, Alves, M.M., Souza, O.S.C., Borges, A.M., Silva, I.S. da , & Paixão, J.F da. (2010). Prevalência de infecção pelos vírus das hepatites A, B, C e D na demanda de um hospital no Município de Juruti, oeste do Estado do Pará, Brasil. *Revista Pan-Amazônica de Saúde*, 1(2), pp. 105-111.
- Ortega, K.L., Medina, J.B., De Magalhães, M.H.C.G. (2004). Hepatites Virais [Monografia de conclusão de curso de especialização em Odontologia para Pacientes com Necessidades Especiais] FUNDECTO-FOUSP.
- Panov, V.E. (2013). Department of Conservative dentistry and oral pathology, Faculty of Dental Medicine, Medical University, Varna, Bulgaria

- Patel, R. & Shahane, A. (2014). The epidemiology of Sjögren's syndrome. *Clinical Epidemiology*, pp. 247-255. doi: 10.2147/CLEP.S47399. PMID: 25114590.
- Pedersen, A. M., Bardow, A., Jensen, B., & Nauntofte, B. (2002). Saliva and gastrointestinal functions of taste, mastication, swallowing and digestion. *Oral Diseases*, 8, pp. 117–129.
- Pedersen, A. M. L., Sørensen, C. E., Proctor, G. B., Carpenter, G. H., & Ekström, J. (2018). Salivary secretion in health and disease. *Journal of Oral Rehabilitation*, 45(9), pp. 730–746.
- Pelechas, E., Kaltsonoudis, E., Voulgari, P. V., & Drosos, A. A. (2019). Sjögren's Syndrome. *In: Illustrated Handbook of Rheumatic and Musculo-Skeletal Diseases* Springer, Cham, pp. 77-91.
- Pidhorodeckyj, K., Tenório, J.da R., Duarte, N.T., Di Profio, B., Bezinelli, L., Pannuti, C., & Ortega, K.L. (2018). Avaliação da saúde bucal de pacientes cirróticos na fila para transplante de fígado. *Revista Estomatológica Herediana*, 28 (4), pp. 237-244
- Porter, S. R., Scully, C., & Hegarty, A. M. (2004). An update of the etiology and management of xerostomia. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 97(1), pp. 28–46.
- Porto, G., Oliveira, S., Pinto, J. (2012). Hepcidina: A Molécula-Chave na Regulação do Metabolismo do Ferro. *Jornal Português de Gastreenterologia*, 18, pp. 26–32.
- Pramod, G.V., Deepashree, P.G., Sujatha, G.P. (2015). Malignant potential of oral lichen planus. *Journal of Medical Radiology and Pathology Surgery*, 1(6), pp. 22-25.
- Rangel, J. B., Thuler, L., & Pinto, J. (2018). Prevalence of hepatitis C virus infection and its impact on the prognosis of head and neck cancer patients. *Oral oncology*, 87, pp. 138–143.
- Resende, V.L.S, Abreu, M.H.N.G., Teixeira, R., Pordeus, I.A. (2010). Hepatites Virais na Prática Odontológica: Riscos e Prevenção. *Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada*, 10(2), pp. 317-323.

- Reshetnyak, V.I., Karlovich, T.I., Ilchenko, L.U. (2008). Hepatitis G virus. *World Journal of Gastroenterology*, 14(30), pp. 4725-4734.
- Rodrigues L, Manita Ferreira C. (2004). Vírus da hepatite B. *In: Direção-Geral da Saúde*, editor. Avaliação do programa nacional de vacinação e melhoria do seu custo-effectividade: 2º Inquérito Serológico Nacional: Portugal Continental 2001-2002. Lisboa: DGS, pp. 123-46.
- Rouillard, S. & Lane, N.E. (2001). Hepatic Osteodystrophy. *Hepatology*, 33(1), pp. 301-307.
- Schenkel, J. S., Lübbers, H. T., Rostetter, C., & Metzler, P. (2017). Traitement médicamenteux du lichen plan buccal. *Swiss dental journal*, 127(6), pp. 538-539.
- Schinoni, M.I. (2006). Hepatic Physiology, *Gazeta Médica da Bahia da UFBA*; Salvador, BA, Brasil.
- Setia, S., Gambhir, R.S., Kapoor, V. (2013). Hepatitis B and C infection: Clinical implications in dental practice. *European Journal of General Dentistry*, 2, pp. 13-9.
- Sharma, S. D. (2010). Hepatitis C virus: molecular biology & current therapeutic options. *Indian Journal of Medical Research*, 131, pp. 17-34.
- Silva, A.L. da, Rodrigo Roger Vitorino , Vanderson Esperidião-Antonio , Elaine Travaglia Santos , Luiz Alberto Santana , Bruno David Henriques , Andréia Patrícia Gomes. (2012). Hepatites virais: B, C e D: atualização, *Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica*, 10(3), pp. 206-218.
- Simmonds, P., Becher, P., Bukh, J., Gould, E. A., Meyers, G., Monath, T., ... & Stapleton, J. T. (2017). ICTV virus taxonomy profile: Flaviviridae. *The Journal of general virology*, 98(1), pp. 2.
- Sosa-Jurado, F., Hernández-Galindo, V.L., Meléndez-Mena, D., et al. (2014). Detection of hepatitis C virus RNA in saliva of patients with active infection not associated with periodontal or liver disease severity. *BMC Infectious Diseases*, pp. 14-72.
- Stockdale, A.J., Kreuels, B., Henrion, M.Y.R., Giorgi, E., Kyomuhangi, I., de Martel, C., Hutin, Y., Geretti, A.M (2020). A prevalência global da infecção pelo vírus da hepatite D: revisão sistemática e meta-análise. *Journal of Hepatology*.

- Strassburg CP, Vogel A, Manns MP. (2003). Autoimmunity and hepatitis C. *Autoimmunity Reviews*, 2, pp. 322-331.
- Sumida, T., Azuma, N., Moriyama, M., Takahashi, H., Asashima, H., Honda, F., ... & Tanaka, Y. (2018). Clinical practice guideline for Sjögren's syndrome 2017. *Modern rheumatology*, 28(3), pp. 383-408.
- Suvarna, R., Rao, P.K., Kini, R., Bandarkar, G.P., Kashyap, R.R. (2017). Oral Manifestations in Chronic Liver Failure. *Austin Journal of Dentistry*, 4(2), pp. 1066-1086.
- Simonet, W., Lacey, D., Dunstan, C.R. (1997). Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell*, 89, pp. 309-319.
- Tang, L., Marcell, L. & Kottlilil, S. (2016). Systemic manifestations of hepatitis C infection. *Infectious Agents and Cancer*, 11(29), pp. 2-8.
- 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), pp. 1333–1338.
- Taguchi, A., Ohtsuka, M., Nakamoto, T., Tanimoto, K. (2006). Screening for osteoporosis by dental panoramic radiographs. *Clinic Calcium*, 16(2), pp. 291-297.
- Tanasiewicz M, Hildebrandt T, Obersztyń I. (2016). Xerostomia of Various Etiologies: A Review of the Literature. *Advanced Clinical Experiments in Medicine*, 25(1), pp. 199-206. doi: 10.17219/acem/29375. PMID: 26935515.
- Tenovuo, J. (1997). Salivary parameters of relevance for assessing caries activity in individuals and populations. *Community Dent Oral Epidemiology*, 25, pp. 82-86.
- Usatine, R. e Tinitigan, M. (2011). Diagnosis and Treatment of Lichen Planus. *American Family Physician*, 84 (1), pp. 53-60.
- Vinall, C., & Stassen, L.F.A. (2007). Dental management of the anaemic patient. *Journal of the Irish Dental Association*, 53, pp. 191-195.

- Vivino, F., Bunya, V. Y., Massaro-Giordano, G., Johr, C. R., Giattino, S. L., Schorpion, A., ... & Chiorini, J. A. (2019). Sjogren's syndrome: An update on disease pathogenesis, clinical manifestations and treatment. *Clinical immunology*.
- Wang, T., Juecai Chen, Qi Zhang, Xia Huang, Nanzhen Xie, Jinhai Zhang, Tongjian Cai, Yao Zhang & Hongyan Xiong. Prevalence of hepatitis G virus infection among 67,348 blood donors in mainland China. *BMC Public Health*, 19(685).
- Wiener, R. C., Wu, B., Crout, R., Wiener, M., Plassman, B., Kao, E., & McNeil, D. (2010). Hyposalivation and xerostomia in dentate older adults. *Journal of the American Dental Association*, 141(3), pp. 279–284.
- Wijarnpreecha, K., Thongprayoon, C., Panjawatanan, P., Phatharacharukul, P., Ungprasert, P. (2017). Hepatitis C virus infection and risk of osteoporosis: A meta-analysis. *Saudi Journal of Gastroenterology*, 23(4), pp. 216-221.
- Wolters, L.M.M., Van Nunen, A.B., Honkoop, P., Vossen, A.C.T.M., Niesters, H.G.M., Zonderuvan, P.E., Man, R.A. (2000). Lamivudine-high dose interferon combination therapy for chronic hepatitis B patients co-infected with the hepatitis D virus. *Journal of Viral Hepatitis* 7, pp. 428-434.
- World Health Organization (WHO). (2009). WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care - First Global Patient Safety Challenge Clean Care is Safer Care, pp. 1-196
- World Health Organization (WHO). (2012). Hepatitis C. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>. [Acesso em 12 de Julho de 2020].
- World Health Organization (WHO). (2018). Guidelines for the Care and Treatment of Persons Diagnosed with Chronic Hepatitis C Virus Infection [Internet]. Geneva: World Health Organization; Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531733/> [Acesso em 14 de Julho de 2020].
- World Health Organization (WHO). (2020). Hepatitis C. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c> [Acesso em 25 de agosto de 2020].

- Yakoob, J., Jafri, W., & Hussainy, A. S. (2003). Candida oesophagitis with hepatitis C virus: an uncommon association. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 15(6), pp. 701–703. <https://doi.org/10.1097/00042737-200306000-00019>
- Yeh, C. C., Wang, W. C., Wu, C. S., Sung, F. C., Su, C. T., Shieh, Y. H., Chang, S. N., & Su, F. H. (2016). Association of Sjögren's Syndrome in Patients with Chronic Hepatitis Virus Infection: A Population-Based Analysis. *PloS one*, 11(8), e0161958.
- Younossi, Z.M., Birerdinc, A., Henry, L. (2016). Hepatitis C infection: a multifaceted systemic disease with clinical, patient reported and economic consequences. *Journal of Hepatology*, 65(1), pp.109–119.