

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DE SAÚDE
PROGRAMA INTEGRADO DE DOUTORADO EM
ODONTOLOGIA UFPB/UFBA
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM ESTOMATOLOGIA

ALTERAÇÕES ESTOMATOLÓGICAS EM PACIENTES
PORTADORES DE HEPATITE C E SUA CORRELAÇÃO COM
GENOTIPAGEM DO VÍRUS E ESTADO HEMATOLÓGICO

JOÃO PESSOA-PB
2010

AIRTON VIEIRA LEITE SEGUNDO

ALTERAÇÕES ESTOMATOLÓGICAS EM PACIENTES
PORTADORES DE HEPATITE C E SUA CORRELAÇÃO COM
GENOTIPAGEM DO VÍRUS E ESTADO HEMATOLÓGICO

Tese apresentada ao Programa Integrado de
Doutorado em Odontologia UFPB/UFBA – Área
de Concentração Estomatologia, como
requisito para obtenção do título de Doutor em
Odontologia.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Sueli Marques

JOÃO PESSOA-PB
2010

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

L533a Leite Segundo, Airton Vieira.

Alterações estomatológicas em pacientes portadores de hepatite c e sua correlação com genotipagem do vírus e estado hematológico / Airton Vieira Leite Segundo. - João Pessoa, 2010.

61 f. : il.

Orientação: Maria Sueli Marques Soares.
Tese (Doutorado) - UFPB/CCS.

1. Odontologia. 2. Lesões bucais. 3. Estomatologia.
4. Hepatite C. I. Soares, Maria Sueli Marques. II.
Título.

UFPB/BC

CDU 616.314(043)

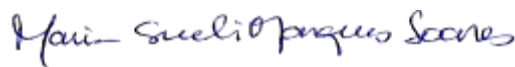
AIRTON VIEIRA LEITE SEGUNDO

ALTERAÇÕES ESTOMATOLÓGICAS EM PACIENTES
PORTADORES DE HEPATITE C E SUA CORRELAÇÃO COM
GENOTIPAGEM DO VÍRUS E ESTADO HEMATOLÓGICO

Tese apresentada ao Programa Integrado de
Doutorado em Odontologia UFPB/UFBA – Área
de Concentração Estomatologia, como requisito
parcial à obtenção do título de Doutor em
Odontologia.

Data de defesa: 30 de agosto de 2010

COMISSÃO EXAMINADORA



Orientadora: Profa. Dra. Maria Sueli M. Soares
Universidade Federal da Paraíba

Prof. Dr. Carlos Augusto G. Barbosa
Universidade Federal do Rio Grande do Norte

Profa. Dra. Pollianna A. Alves
Universidade UNIPÊ

Profa. Dra. Marize Raquel D. da Rosa
Universidade Federal da Paraíba

Prof. Dr. Frederico Barbosa
Universidade Federal da Paraíba

Ata da Reunião da Banca Examinadora do
Doutorando Ailton Vieira Leite segundo do Pro- 42
grama Integrado de Doutorado em Odontologia,
com Área de Concentração em Estomatologia. Aos
trinta (30) dias do mês de agosto de dois mil e
dez (2010), às quatorze horas (14:00h), reuniram-se
no Auditório de Pós-Graduação em Odontologia
do CCS/UFPB, em caráter de solenidade pública,
os membros da comissão designada para examinar
o Trabalho de Tese Final do doutorando acima
mencionado sob o título: "Alterações estomatológicas
em pacientes portadores de Hepatite C e sua correlação
com Genotipagem do vírus e estudos hematológicos. Foram
componentes da banca examinadora os professores
doutores: Maria Sueli Marques Soares, como orientadora
e presidente; Maria do Socorro Aragão, Frederico Bar-
bosa de Sousa; Poliana Muniz Alves e Carlos Augusto
Galvão Barbosa. Em seguida a senhora presidente
leu os nomes para a defesa de Tese aprovada pelo
Colegiado do Curso e convida a banca para assistir
a apresentação do candidato. Após o término da expo-
sição do assunto e arguição dos membros da banca, a
senhora presidente suspendeu a sessão por quinze minutos,
convocando os membros da banca para uma sala anexa,
onde proferiram o julgamento da defesa do trabalho.
Concluído o tempo, reuniu-se a sessão, tendo a senhora
presidente solicitado aos examinadores que proferissem o
veredicto em voz alta: 1º Examinador APROVADO; 2º Exa-
minador APROVADO; 3º Examinador APROVADO; 4º Exami-
nador APROVADO; 5º Examinador APROVADO. O resultado
foi: APROVADO, fazendo jus ao título de DOUTOR em
Odontologia, com Área de Concentração em Estomatologia,
que lhe será conferido após aprovação do parecer da
banca examinadora e homologação pelo Colegiado do
Curso. Nada mais havendo a expor, a senhora
presidente agradeceu a presença de todos e deu por

encerrada a reunião. Eu, Raissa Karam/G. Santos,
lavei a presente Ata que será por mim arquivada,
pela senhora presidente, pelos demais membros
e pelo candidato. São Paulo, 30 de agosto de
2010. Santos. Jairo Sueli D. Soares,

Carlos Augusto Galvão Baúhos
S. Othman Phung
F. de A. de A.
Rajivadasan
Antonio José Leite Segur

Sigo resolutivo, sem desanimar,
dizendo em todos os momentos: HEI
DE VENCER!

À minha mãe Elaine Maria Soares do
Couto (*in memoriam*), exemplo de
dignidade e honestidade.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

À minha orientadora Professora Sueli Marques por seus ensinamentos e orientação tranqüila e determinada durante meus 5 anos na Universidade Federal da Paraíba. Sou imensamente grato pela confiança depositada todo esse tempo. Muito obrigado!

Ao Dr. Josenildo Correia, Médico gastroenterologista, pela contribuição indispensável.

Aos funcionários do Centro de Saúde Amélia da Ponte, em especial a enfermeira Érica, pela boa vontade, simpatia e ajuda na realização desse trabalho.

Aos pacientes que diretamente contribuíram para a realização desta pesquisa.

A todos aqueles, que de uma forma ou outra, contribuíram para a conclusão desse estudo.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter me concebido a vida, pela sabedoria e dádiva de vivê-la.

Aos meus pais, Airton e Elaine (*in memorian*), por me darem amor e educação suficiente para vencer.

Aos meus irmãos, Lairton e Patrícia, companheiros de educação e que sempre torceram por mim.

Ao Professor Uoston Holder da Faculdade de Odontologia de Caruaru, que me iniciou no estudo da Estomatologia.

Aos Professores do Programa de Doutorado/UFPB, pelos ensinamentos científicos e pessoais.

Aos meus colegas de Doutorado, por tudo que caminhamos juntos.

Aos membros da Banca Examinadora, que com boa vontade e atenção atenderam a nosso convite.

Aos funcionários da Universidade Federal da Paraíba, que me acolheram durante os anos do meu Doutorado.

Aos Diretores do Hospital Regional do Agreste pelo apoio oferecido.

LEITE SEGUNDO, Airton Vieira. **Alterações estomatológicas em pacientes portadores de hepatite C e sua correlação com genotipagem do vírus e estado hematológico.** 2010. Tese (Doutorado em Estomatologia) - Universidade Federal da Paraíba, 62p.

RESUMO

Objetivos: O objetivo do presente estudo foi verificar a prevalência de lesões bucais e avaliar o fluxo salivar em pacientes portadores de hepatite C crônica e correlacionar com a genotipagem do vírus e o estado hematológico do paciente. **Metodologia:** Foram avaliados 35 pacientes infectados pelo vírus da hepatite C. A avaliação constou dos dados demográficos, avaliação do subtipo viral, função hepática e estado hematológico. Foi realizado exame físico bucal e determinado o fluxo salivar em repouso e estimulado. **Resultados:** Do total da amostra, 60% dos pacientes eram do gênero masculino, 68,6% pardos, com idade média de 53,9 anos e 74,3% casados. O genótipo de maior incidência foi o 3 seguido do genótipo 1, com tempo de evolução média da doença de 22,4 meses. Noventa e quatro por cento dos pacientes tinham história de comportamento de risco, sendo as cirurgias pregressas e as transfusões sanguíneas as mais frequentes. A anemia foi encontrada em 31,4% dos pacientes, a leucopenia em 28,6% e alterações de função hepática em 54,3%. As lesões bucais foram encontradas em 28,6% dos pacientes, sendo as mais frequentes: petéquias (30%), candidose (20%), ulceração aftosa recorrente (20%), leucoplasia (20%) e glossite (10%). Quanto à avaliação de fluxo salivar, 40% dos pacientes apresentavam hipossalivação. Não houve relação estatística significativa entre o aparecimento de lesões bucais, estado hematológico nem com genótipo do vírus. **Conclusões:** O paciente VHC infectado apresenta percentual de alterações da mucosa bucal similar ao da população em geral e as alterações não apresentam correlação com o estado hematológico ou com o genótipo do vírus.

Descritores: *Hepatite C, Odontologia, manifestações estomatológicas.*

LEITE SEGUNDO, Ailton Vieira. **Stomatological alterations in patients with hepatitis type C and its correlation with the virus genotype and hematological status**. 2010. Thesis (Doctoring in Stomatology) – Paraíba Federal University, 62p.

ABSTRACT

Objectives: The objective of the present work was to verify the prevalence of oral lesions and salivary flow in patients with chronic hepatitis type C and its correlation with the virus genotype and hematological status of the patient. **Methodology:** Thirty five patients infected by hepatitis type C virus were analyzed. The evaluation had demographic data, viral subtype, hepatic function and hematological status. The physical exam of the masticatory system took place at the Viral Hepatitis Department of the Amélia da Ponte Health Center, to identify lesions as well as salivary flow in the patient resting and stimulated. **Results:** The data showed that 60% of the patient were male, 68,8% dun, in the average of 53,9 years old and 74,3% married. The genotype with the greatest incidence was 3 followed by 1, with the period of evolution in the average of 22, 4 months. Ninety four percent of the patients had history of risky behavior. Preexisting surgeries and blood transfusion were the most frequent. Anemia was found in 31, 4% of the patients, leucopenia in 28,6% and alterations in hepatic functions in 54,3% of them. The lesions found were petechias, candidosis, recurrent aphthae ulceration, leukoplakia and glossitis. There was no statistic important relation between the lesion appearance and the hematologic status or the hepatic function. Forty percent of the patients had hyposalivation. **Conclusions:** There is no correlation of the oral lesions found and reduction of salivary flow with the hematologic status and hepatic function.

Key words: Hepatitis type C, Dentistry, stomatological manifestations

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

ASCES	Associação Caruaruense de Ensino Superior
DHC	Doença hepática crônica
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IgG	Imunoglobulina G
LPB	Líquen plano bucal
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PUCRS	Pontifícia Universidade Católica – Rio grande do Sul
RNA	<i>Ribonucleic acid</i>
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
SS	Síndrome de Sjögren
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecimento
TGF- β	<i>Transforming growth factor beta</i>
TGO	Transaminase glutâmica oxalacética
TGP	Transaminase glutâmica pirúvica
VHA	Vírus da hepatite A
VHB	Vírus da hepatite B
VHC	Vírus da hepatite C

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

	Página
Figura 1 - Pesagem pré-coleta em balança de precisão	34
Figura 2 - Coleta de saliva para avaliação de fluxo salivar	35
Figura 3 - Casuística	37
Figura 4 - Distribuição da amostra segundo o genótipo do VHC	38
Figura 4 - Petéquia presente em mucosa labial inferior	42
Figura 5 - Ulceração aftosa em mucosa labial inferior	43
Figura 6 - Distribuição da amostra quanto ao fluxo salivar	44
Quadro 1 - Classificação do grupo étnico	32
Quadro 2 - Avaliação de xerostomia e hipossalivação	33
Tabela 1 - Resultados epidemiológicos e demográficos da amostra estudada	38
Tabela 2 - Características da hepatite e comportamento de risco	40
Tabela 3 - Valores dos exames hematológicos	41
Tabela 4 - Valores das provas de função hepática	41
Tabela 5 - Valores dos exames hematológicos e prova de função hepática	42
Tabela 6 - Distribuição da amostra quanto à presença e tipo de lesões bucais	43
Tabela 7 - Distribuição da amostra segundo a taxa de fluxo salivar	44

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. REVISÃO DA LITERATURA	17
2.1 HEPATITE C	17
2.2 HEPATITE C E ALTERAÇÕES BUCAIS	20
2.2.1 Líquen plano	20
2.2.2 Síndrome de Sjögren	26
3. OBJETIVOS	28
3.1 OBJETIVO GERAL	28
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	28
4. METODOLOGIA	29
4.1 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS DA PESQUISA	29
4.2 DESENHO DO ESTUDO	29
4.3 LOCAL DO ESTUDO	29
4.4 UNIVERSO	29
4.5 AMOSTRA	30
4.6 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	30
4.7 COLETA DOS DADOS	30
4.7.1 Dados do prontuário	31
4.7.2 Exame clínico	31
4.7.3 Determinação do fluxo salivar em repouso e estimulado	33
4.8 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS	36

5. RESULTADOS	37
5.1 EPIDEMIOLOGIA E DEMOGRAFIA	37
5.2 CARACTERÍSTICAS DA HEPATITE	38
5.3 ESTADO HEMATOLÓGICO E FUNÇÃO HEPÁTICA	40
5.4 LESÕES BUCAIS	42
5.5 AVALIAÇÃO DO FLUXO SALIVAR	43
6. DISCUSSÃO	45
7. CONCLUSÕES	49
REFERÊNCIAS	50
ANEXOS	57
APÊNDICES	59

1 INTRODUÇÃO

As hepatites virais são doenças causadas por diferentes tipos virais, apresentando distribuição universal e representam uma das causas mais importantes de disfunção hepática, constituindo importante problema de saúde pública. Clinicamente manifestam-se de forma variada: portador assintomático, hepatite aguda, hepatite crônica, cirrose hepática e hepatocarcinoma (STRAUSS, 2001).

São conhecidos, sete tipos de vírus causadores da hepatite infecciosa, que são identificados por letras do alfabeto, sendo denominados vírus das hepatites A, B, C, D, E, G e TT (FERREIRA; SILVEIRA, 2004; ANDERS; FABIANO; THINES, 2000). Embora apresentem semelhanças clínicas, os diferentes tipos de hepatites diferem, na etiologia, nos aspectos epidemiológicos e na evolução clínica (FOCACCIA, 2003).

Os vírus A, B e C são os responsáveis pela grande maioria das formas agudas de hepatites (BRUGUERA; TAPIAS, 2000). Apenas 30% dos pacientes com hepatites virais apresentam a forma icterica, a qual é facilmente reconhecida clinicamente. Aproximadamente 5 a 10 % dos indivíduos adultos apresentam as formas crônicas e entre 20 a 25% destes casos podem evoluir para a cirrose e/ou hepatocarcinoma (FOCACCIA, 2003).

O Vírus da Hepatite C (VHC) foi identificado por Choo *et al.* em 1989, no plasma de chimpanzés com hepatite então denominada não A-não B. Pertence ao gênero *Hepacivirus* da família *Flaviviridae* e seu genoma é constituído por uma fita simples de ácido ribonucléico (RNA) (SIMMONDS *et al.*, 1994).

A transmissão do VHC ocorre principalmente através da exposição à hemoderivados contaminados nas mais diversas formas como transfusões, acidentes percutâneos, compartilhamento de instrumentos contaminados (seringas, agulhas, alicates de unhas), transmissão vertical e contato sexual. Não se pode deixar de salientar o potencial infectante de tintas contaminadas usadas durante a confecção de tatuagens, bem como materiais odontológicos não esterilizados (TAN; LOK, 2007; FOCACCIA *et al.*, 2003; STRAUSS, 2001).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) cerca de 3% da população mundial, ou seja, mais de 170 milhões de indivíduos estão infectados pelo VHC, o que constitui uma verdadeira pandemia viral. Baixas prevalências de anticorpos anti-VHC (0.01–0.1%) na população do Reino Unido e Escandinávia são relatados, porém índices elevados têm sido identificados em países como o Egito (15–20%) (ALTER, 2007). No Brasil, há relatos em diversas regiões que sugerem média entre 1% a 2% de infectados na população em geral (ALVARIZ, 2004). Segundo o Ministério da Saúde (2006), em Pernambuco esse índice chega a 2,3% da população infectada pelo VHC, sendo o Estado de maior incidência da doença no Nordeste.

Além das degenerações hepáticas, a infecção pelo VHC pode causar manifestações extra-hepáticas como criglobulinemia, glomerulonefrite membranoproliferativa, trombocitopênica idiopática, fibrose pulmonar, alterações da tireóide e artrite reumatóide (GERBER, 1995), líquen plano (BARROSO *et al.*, 2010), síndrome de Sjögren (GALOSSO *et al.*, 2007), doenças linfoproliferativas (ALI; ZEIN, 2005) e eritema multiforme (POLJACKI *et al.*, 2000). Autores levantam a hipótese do VHC invadir as células de diversos tecidos como células mononucleadas do sangue, pâncreas, rins, pulmões, baço, estômago, cérebro e mucosa bucal resultando nas possíveis manifestações extra-hepáticas (De RE *et al.*, 2000; LASKUS *et al.*, 2000; NAGAO *et al.*, 2000).

Observa-se na literatura que há controvérsia quanto à possibilidade de correlação entre manifestações bucais e a infecção pelo VHC (GROSSMAN *et al.*, 2006). Acredita-se que essa relação entre as duas condições pode ser influenciada por alguns determinantes geográficos, étnicos e distribuição da infecção. Também, se supõe a possibilidade das alterações bucais dos pacientes VHC positivos terem relação com o estado hematológico, bem como ao genótipo do vírus. Outra hipótese é da possibilidade do VHC predispor o organismo ao aumento de processos autoimunes e hematológicos, resultando em doenças com repercussão na cavidade bucal (CARROZO, 2007).

Considerando que a relação entre a infecção pelo VHC e as manifestações bucais ainda não está claramente entendida, nos propusemos a determinar a prevalência de alterações bucais em pacientes portadores de hepatite C,

correlacionando-as com a genotipagem do vírus, estado hematológico e função hepática no Centro de Saúde Amélia da Ponte, Caruaru-PE.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 HEPATITE C

No final da década de 80 do século XX foi identificada uma partícula viral responsável por aproximadamente 90% das hepatites não relacionadas com os agentes então conhecidos, os vírus da hepatite A (VHA) e vírus da hepatite B (VHB), sendo denominado Vírus da Hepatite C (VHC) (SÃO PAULO, 2002).

O conhecimento da Hepatite C vem se desenvolvendo num fluxo contínuo de informações mais objetiva desde 1989. Nessa época o vírus foi totalmente seqüenciado e determinado pelo isolamento de vários clones (SIMMONDS *et al.*, 1994). A análise filogenética das seqüências genômicas permitiu a caracterização do VHC com 6 genótipos (1 a 6) que são subdivididos em grupos (a, b, c). Isso é possível devido à replicação imperfeita do vírus, com o surgimento de pequenas e constantes mutações (Le GUILLOU-GUILLEMETTE *et al.*, 2007). Isso significa que há cerca de 80 subtipos, que se designam por uma letra seguida por um número que corresponde e que difere, em média, 20% na seqüência nucleotídea. Os genótipos têm uma distribuição geográfica variável nas diferentes regiões da terra, refletindo, provavelmente, a história epidemiológica do vírus (Mc OMICH *et al.*, 1994).

Os tipos um, dois e três são responsáveis por quase a totalidade das infecções na Europa; o tipo quatro é prevalente no Egito e Zaire; o tipo cinco na África do Sul e o tipo seis, em Hong Kong e Ásia (ZEIN *et al.*, 2000).

As populações mais atingidas pelo VHC são indivíduos submetidos a transfusões sanguíneas, principalmente aqueles que realizaram antes de 1993 quanto então não eram realizados exames anti-VHC de rotina em doadores, usuários de drogas injetáveis que compartilham agulhas e seringas, portadores de tatuagens ou “*piercings*”. Esses são considerados comportamentos de risco para a infecção do vírus do tipo C, embora em um percentual significativo de casos não se pode identificar a via de infecção (HEINTGES; WANDS, 1997). Outras formas de contaminação são a transmissão sexual, bem como os procedimentos médicos, odontológicos e de

acupunturistas. Portanto, qualquer material perfurante ou cortante pode ser veículo transmissor do vírus de uma pessoa para outra (STRAUSS, 2001).

Trooskin *et al.* (2007) em estudo epidemiológico americano constataram dentre os 447 pacientes estudados, 20% eram usuários de drogas intravenosas, 5% tinham se contaminado por transfusão e os 75% restantes não conheciam o provável modo de infecção.

No Brasil, ainda não se conhece com precisão a prevalência de infecção pelo VHC. Há relatos em diversas regiões que sugerem média entre 1% a 2% de infectados na população em geral (ALVARIZ, 2004). Um relatório epidemiológico do Ministério da Saúde (2006) publicou dados sobre prevalência de doenças transmissíveis no Estado de Pernambuco. De acordo com o relatório, em 2004 ocorreram 2.540 casos confirmados de hepatites virais, sendo o primeiro Estado da Região Nordeste em números de casos. Desses casos, 64% foram de hepatite A, 11% de B, e 7% de C. O estudo determina uma estimativa de incidência na população de 3,3% para hepatite B e 2,3 % para hepatite C. Também chama a atenção para o fato da mortalidade por hepatite C em Pernambuco, foi a maior da Região, enfatizando um agravo que merece maior atenção.

O Projeto VigiVírus (2003), que analisou retrospectivamente 4.996 prontuários de pacientes anti-VHC positivos, de serviços de saúde públicos e consultórios privados de profissionais brasileiros, revelou que 61% desses pacientes eram do sexo masculino, 81% eram atendidos em instituições públicas, e 7% eram também infectados pelo HIV. Em relação aos genótipos, apenas 27% dos pacientes (1.348) dispunham dessa informação: 64% eram genótipo 1, 33% eram genótipo 3 e 3% genótipos 2 e 4. Na Região Sul do Brasil, o genótipo 3 foi o mais prevalente (44%), quando comparado com as outras regiões (Sudeste=26% e Nordeste=27%).

Os mecanismos responsáveis pela persistência da infecção pelo VHC não foram ainda bem elucidados. A hipótese ainda aceita é que a existência dos subtipos virais resultantes da grande capacidade mutagênica do vírus propicia o constante escape à intensa resposta imunológica desenvolvida pelo hospedeiro. Portanto, cerca de 85% dos indivíduos infectados evoluem para a forma crônica lentamente em anos ou décadas, apresentando um amplo aspecto clínico, desde formas assintomáticas

com enzimas normais até a hepatite crônica ativa, cirrose e hepatocarcinoma (STRAUSS, 2001).

Segundo Choo e Pinho, qualquer população de vírus RNA é formada por quasispécies. Estas desempenham importante papel no desenvolvimento da infecção viral, permitindo a seleção das variantes mais resistentes, sob pressão da resposta imunológica do hospedeiro (CHOO; PINHO, 2003).

A lesão hepática se faz pelo reconhecimento imunológico da célula infectada e sua destruição. A dinâmica desse processo mostra-se extremamente variável, fazendo com que a reação inflamatória resulte em necrose do fígado em diferentes intensidades. Admite-se que o processo inflamatório contínuo e ineficiente, em termo de eliminação total do vírus, constitui o responsável pela fibrinogênese. Outros fatores como sexo, idade, etilismo e estado imunológico são coadjuvantes na evolução da doença (STRAUSS, 2001).

O tempo de incubação do VHC é bastante variado, entre 1 a 13 meses, com média de 8 meses. Logo após a contaminação, o melhor marcador, e único disponível é a identificação do RNA-VHC através da reação da cadeia de polimerase (PCR), já que os anticorpos somente surgem apenas 4 a 20 semanas após o contágio (STRAUSS, 2001).

O diagnóstico da hepatite C se baseia em métodos laboratoriais sorológicos e em técnicas de biologia molecular. A sorologia por meio de teste ELISA consiste na identificação de anticorpos contra VHC, sendo o exame sorológico mais utilizado (ROY *et al.*, 2005; BRANDÃO *et al.*, 2001; CHACÓN; APONTE, 2000).

As técnicas de biologia molecular, para detecção direta do RNA do VHC, embora menos acessíveis, mais complexas e onerosas, ganharam espaço e se firmaram como necessárias para confirmação diagnóstica. Tais técnicas são particularmente úteis para confirmação do vírus nas exposições recentes, fases iniciais da hepatite aguda, nos imunossuprimidos, assim como em pacientes de risco com reatividade para anti-VHC normal. A PCR é uma das técnicas de biologia molecular mais utilizada que amplifica o genoma do vírus, sendo extremamente sensível (STRAUSS, 2001).

O tratamento da hepatite C visa deter a progressão da doença hepática pela inibição da replicação viral. A redução da atividade inflamatória costuma impedir a evolução para cirrose e hepatocarcinoma. Os medicamentos utilizados são o Interferon e Ribavirina, que provocam efeitos colaterais importantes e devem ser administrados por longos períodos, exigindo monitoração médica especializada (STRAUSS, 2001).

2.2 HEPATITE C E ALTERAÇÕES BUCAIS

Além das degenerações hepáticas, de acordo com alguns autores a infecção pelo VHC pode causar manifestações extra-hepáticas, dentre essas, possíveis manifestações bucais como periodontite, candidose, glossites, icterícia gengival, xerostomia, lesões liquenóides, gengivites, lesões herpética e telangiectasias (SOUZA *et al.*, 2002), petéquias e melanoplacas (SULKA *et al.*, 2006).

2.2.1 Líquen plano

A possível relação entre o Líquen plano bucal (LPB) e o VHC tem sido relatada em alguns estudos, principalmente na Espanha, Itália e Japão (LODI; PORTER, 1997). Concordando com essa informação, altas dosagens séricas de anticorpos anti-VHC foram encontrados em grupos de pacientes não selecionados com líquen plano na Europa Mediterrânea (34,8%) (MIGNOGNA *et al.*, 2001) e no Japão (62%) (NAGAO *et al.*, 1995).

Sugerman *et al.* (2002) acreditam que mecanismos específicos e não-específicos podem estar envolvidos na etiopatogenia do líquen plano bucal. Os primeiros incluem apresentação de antígenos por queratinócitos da camada basal e morte de queratinócitos antígeno-específicos por linfócitos T citotóxicos, enquanto que os últimos incluem degranulação dos mastócitos e ativação de metaloproteinase da matriz. Estes mecanismos combinados levariam então ao acúmulo de linfócitos T na lâmina própria subjacente ao epitélio, rompimento da membrana basal, migração de linfócitos T intra-epitelial e apoptose dos queratinócitos, achados histológicos das lesões bucais do líquen plano. Além disso, a cronicidade da doença pode ser explicada

em parte por uma deficiência nos mecanismos de imunossupressão mediada pelo fator transformador de crescimento beta (TGF- β).

Estudo prospectivo sobre prevalência do VHC envolvendo três grupos em que 41 pacientes com líquen plano e doença hepática crônica (DHC) formavam o grupo 1; 128 pacientes com líquen plano formavam o grupo 2, e 98 pacientes com DHC formavam o grupo 3. A soropositividade para o VHC foi mais freqüente no grupo 1 (78%), seguida pelo grupo 3 (42,8%) e pelo grupo 2 (3,1%). Os autores concluíram que a infecção pelo VHC age como importante fator etiopatogênico na associação entre DHC e LPB. Entretanto, de acordo com esses achados, a maioria dos pacientes com LPB não está infectada pelo VHC (DEL OLMO *et al.*, 2000).

A relação entre o VHC e LPB foi investigada numa área hiperendêmica para a infecção. Foi constatado em 190 adultos com lesões bucais, que 12 (6,3%) apresentavam LPB e 40 (21,1%) eram anti-VHC positivos. A prevalência de LPB foi significativamente maior nos pacientes com exame RNA-VHC positivo (16,1%) quando comparados com o grupo RNA-VHC negativo. A partir das tentativas de elucidação de uma relação direta entre LPB e infecção pelo VHC, a investigação do vírus nas lesões de LPB passou a ser necessária e o autor utilizou Reação de Polimerização em Cadeia em tempo real (RT-PCR) para tecidos bucais de pacientes portadores de líquen plano, com ou sem infecção pelo VHC e demonstraram RNA do vírus nas lesões bucais de 13 dos 14 pacientes anti-VHC positivos. Entretanto, não foi detectada RNA do VHC em tecidos bucais de pacientes anti-VHC negativos. Os pesquisadores sugerem que o vírus persista e replique nas lesões de LPB (DEL OLMO *et al.*, 2000).

A respeito da implicação do VHC na patogênese do LPB, as células infectadas são o alvo para a resposta imunológica do hospedeiro, poderia ser esperada uma infiltração linfocítica cercando as células infectadas pelo VHC. Contudo, nenhuma infiltração mononuclear envolvendo as células epiteliais VHC-positivas pôde ser observada em qualquer biópsia de mucosa bucal (ARRIETA *et al.*, 2000).

Todos esses achados, associados ao fato de que a replicação do VHC foi detectada por PCR com hibridização *in situ* em células epiteliais da mucosa bucal de pacientes com ou sem LPB contradizem a noção de que o VHC seja o agente causal direto do LPB. Contudo, não pode ser descartado que esse vírus, junto a outros

fatores, tanto a ele relacionados quanto ao hospedeiro, seja responsável por alguns casos da doença (ARRIETA *et al.*, 2000).

A associação entre líquen plano e a infecção pelo VHC foi investigada na região de Gaziantep, na Turquia. A amostra foi composta por 73 pacientes com líquen plano e o grupo controle foi composto por 73 pacientes com distúrbios dermatológicos. Todos os pacientes foram examinados para a infecção de VHC usando uma terceira geração do teste ELISA. Neste estudo, foi encontrada uma sorologia positiva para VHC em cinco dos pacientes com líquen plano (6.84%) e em apenas um paciente do grupo controle (1.36%) (KIRTAK *et al.*, 2000).

Erkek, Bozdogan e Olut (2001) pesquisaram a presença de anticorpos de anti-VHC pelo exame ELISA, que foi realizado em 54 pacientes com líquen plano e em 54 pacientes com distúrbios dermatológicos menores. Sete dos pacientes com líquen plano (12.9%) e dois dos pacientes do grupo controle (3.7%) eram positivos para anticorpos de anti-VHC. Cinco dos sete pacientes com anticorpos de anti-VHC tiveram o RNA-VHC demonstrado na biópsia de tecido não lesional. O RNA viral estava ausente em três dos pacientes com líquen plano cuja amostra sorológica era positiva para RNA-VHC de acordo com a biópsia de tecido da lesão. Os autores concluíram que a prevalência da infecção pelo VHC não é elevada em pacientes com líquen plano. Entretanto os achados do estudo sugerem que o vírus pode ter um papel patogênico potencial na replicação no tecido cutâneo, provocando o líquen plano em pacientes geneticamente suscetíveis a infecção pelo VHC.

Prabhu, Pavithran e Sobhanadevi (2002) testaram 65 pacientes com LPB, clinicamente ou histologicamente diagnosticados, para anticorpos anti-VHC. Destes, 48 eram mulheres (75.4%), 15 eram homens (52.3%) e 2 eram crianças com idade abaixo de 12 anos (uma do sexo masculino e uma do sexo feminino). Testes de sangue, incluindo testes de função do fígado e análise de urina, foram feitos em todos os casos. Os autores não encontram nenhuma associação entre o líquen plano (bucal e não-bucal) e a infecção pelo VHC nos pacientes testados. Dos 65 pacientes testados, nenhum foi positivo de VHC.

Figueiredo *et al.* (2002) estudaram a correlação entre a infecção pelo VHC e o líquen plano, em indivíduos anti-VHC positivos e a população em geral. Os autores

observaram que entre os indivíduos anti-VHC positivos a prevalência de líquen plano foi de 8%, enquanto que na população em geral foi de apenas 1,4%. Concluíram que os portadores do VHC são mais propensos a desenvolverem o líquen plano bucal.

García e Castrillón (2003) realizaram um estudo para avaliar a prevalência de anticorpos de VHC em um grupo de pacientes com líquen plano e avaliar as características clínicas do subgrupo com o líquen plano associado com o VHC. A amostra foi composta por 101 pacientes, 57 (56.4%) mulheres e 44 (43.5%) homens com idade média de 48 anos, diagnosticados consecutivamente com o líquen plano cutâneo e/ou mucoso, entre janeiro 1992 e dezembro 2000. O grupo controle foi composto por 99 pessoas com idade e gênero semelhante ao grupo de estudo. Os anticorpos de anti-VHC foram detectados em nove casos (8.9%) do grupo do líquen plano, mas em apenas dois (2.02%) do grupo controle. Os autores encontraram uma associação estatística significativa somente entre o líquen plano erosivo e a infecção por VHC.

Mahboob *et al.* (2003) realizaram um estudo prospectivo, no departamento de dermatologia do Hospital de Shaikh Zayed, Lahore no período de outubro de 1999 a setembro de 2001. Foram selecionados para o estudo, 184 casos clinicamente diagnosticados de líquen plano. Os resultados mostraram que dos 184 pacientes com líquen plano, 43 (23.4%) apresentavam sorologia positiva para o VHC. As mulheres eram predominantemente afetadas, na proporção homens/mulheres era 1:5.1. A positividade mais elevada para anti-VHC foi observada no grupo de idade na faixa entre 31-40 anos (39.53%) seguidos pelos da faixa entre 41-50 anos (25.58%).

Zechin e Yurgel (2003) realizaram um estudo epidemiológico para estabelecer a prevalência de portadores do VHC em 101 pacientes sem líquen plano oral e em 139 pacientes com LPB atendidos no Serviço de Estomatologia e Prevenção do Câncer Bucomaxilofacial do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica – Rio grande do Sul (PUCRS). Dos 101 pacientes sem LPB, 12 (11,9%) apresentaram resultado reagente para o anti-VHC e 89 (88,1%) apresentaram anti-VHC não-reagente. Entre os 139 pacientes com líquen plano bucal, 16 (11,5%) apresentaram resultado reagente para o anti-VHC e 123 (88,5%) apresentaram anti-VHC não-

reagente. Quando comparadas às porcentagens de pessoas anti-VHC reagentes entre os dois grupos, não foi constatada diferença estatisticamente significativa.

Harman *et al.* (2004) investigaram a prevalência da infecção pelo VHC nos pacientes com líquen plano, na região de Diyarbakir, na Turquia. Um total de 128 pacientes com líquen plano e 128 controles, saudáveis, foram detectados para a infecção de VHC. Oito dos 128 pacientes (6.25%) com líquen plano apresentaram anticorpos de anti-VHC, e em somente um paciente (0.78%) do grupo controle foi encontrado anticorpos de anti-VHC. Os autores acreditam na associação da infecção pelo VHC e o líquen plano.

Lodi *et al.* (2004) investigaram a associação entre líquen plano e a infecção pelo VHC em um estudo de seção transversal no qual 303 pacientes, com diagnóstico de líquen plano recente, comprovado histologicamente foram testados, em três centros italianos para a presença de anti-VHC imunoglobulina G (IgG). Um grupo controle comparável foi testado também. No estudo, quase um em cada cinco (19.1%) pacientes do grupo do líquen plano era VHC positivo, enquanto uma prevalência muito mais baixa da infecção foi encontrada no grupo controle (3.2%).

Asaad e Samdani (2005) estudaram a frequência de anticorpos anti-VHC e sua associação com vários tipos clínicos de líquen plano em Mekkah, Arábia Saudita. Um total de 114 casos de pacientes com líquen plano foram selecionados para o estudo. Estes foram divididos em quatro categorias, incluindo pacientes com lesões de pele, lesões de pele e bucais, e lesões bucais ou lesões genitais apenas. Estes pacientes foram testados para anticorpos de anti-VHC por meio de uma terceira geração ELISA. Um grupo de 65 voluntários serviu como grupo controle. Os resultados mostraram que dos 114 pacientes com líquen plano, 30 apresentaram os anticorpos de anti-VHC (26.3%). Entre os 65 voluntários do grupo controle foram observados anticorpos de anti-VHC em 3 voluntários (4.6%). Houve uma diferença significativa entre os dois grupos. Os autores verificaram uma prevalência elevada da infecção pelo VHC nos pacientes com líquen plano e concluíram que estes resultados suportam uma possível associação entre o líquen plano e a hepatite C.

Montoya, Franco e Memije (2005) estudaram a prevalência de infecção do VHC em 36 pacientes com diagnóstico clínico e histológico de líquen plano, o grupo controle

foi composto por 60 doadores consecutivos do Banco de Sangue do Hospital Geral Dr. Manuel Gea González. A prevalência de infecção pelo VHC encontrada foi de 2,77% em pacientes com líquen plano e 0% no grupo controle, encontrando uma baixa prevalência de sorologia positiva para o VHC que o relatado na literatura. Os autores consideram que existem outros fatores na patogênese dessa dermatose que precisam ser estudados.

Cunha *et al.* (2005) investigaram a prevalência de LPB em pacientes brasileiros, infectados pelo VHC, do estado do Rio de Janeiro. O grupo de estudo constou de 134 pacientes com infecção de VHC e o grupo controle constou de 95 indivíduos. Todos os pacientes foram examinados clinicamente para a evidência de LPB. O diagnóstico foi estabelecido com base nas características clínicas usuais e achados histológicos. Os resultados mostraram que a prevalência de LPB foi de 1,5% nos pacientes com infecção de VHC e 1,1% no grupo controle. Não houve nenhuma diferença estatística significativa entre os dois grupos. Os autores concluíram que não há nenhuma associação entre a infecção de VHC e o LPB em pacientes brasileiros do estado do Rio de Janeiro.

Guerreiro, Machado e Freitas (2005) estudaram uma possível relação causal entre a infecção pelo VHC e o líquen plano. O grupo de estudo foi composto por 66 pacientes com líquen plano, matriculados na Clínica de Dermatologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, no período de 2000 a 2003. O grupo comparativo foi constituído pelos doadores de sangue voluntários do Banco de Sangue da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, durante o período de outubro de 2001 a outubro de 2002. Os resultados mostraram que dos 66 pacientes com líquen plano, cinco apresentaram sorologia positiva para VHC, representando 7,5% em comparação com 0,69% dos doadores de sangue, encontrando um resultado compatível com muitos dados contidos na literatura médica mundial.

De acordo com Grossman *et al.* (2006), embora o líquen plano bucal tenha sido relacionado com a hepatite C, esta relação ainda não está totalmente estabelecida, sendo necessária maiores investigações.

Entretanto, outros trabalhos afirmam que não há correlação entre o líquen plano e a infecção pelo VHC. Em estudo de casos e controles, Llorens *et al.* (2004), não

encontraram associação entre a presença de infecção pelos vírus da hepatites C ou B com líquen plano bucal.

Da mesma forma que Lins *et al.* (2005) avaliaram a condição bucal de 50 pacientes anti-VHC positivos e não observaram nenhuma correlação entre a infecção pelo VHC e a presença de lesões bucais.

2.2.2 Síndrome de Sjögren

A síndrome de Sjögren (SS) é uma doença sistêmica inflamatória crônica, de provável etiologia auto-imune, com distribuição mundial. As glândulas lacrimais e salivares são os principais órgãos afetados pela infiltração linfo-plasmocitária, originando disfunções que desencadeiam quadro clássico de xerofthalmia e xerostomia. Outras glândulas exócrinas também podem ser acometidas como o pâncreas, glândulas sudoríparas, glândulas mucosas dos tratos respiratório, gastrointestinal e uro-genital (REHMAN, 2003).

Embora pessoas de todas as idades possam ser afetadas, a doença tem maior incidência entre indivíduos na quarta e quinta décadas de vida, sendo as mulheres mais acometidas do que os homens (ROZMAN *et al.*, 2004).

As principais manifestações correspondentes à chamada “síndrome sicca” são as manifestações oculares, que são variadas e estão relacionadas à diminuição da secreção lacrimal, e as manifestações orais, representadas pela boca seca, cáries freqüentes, necessidade de umedecer a boca freqüentemente, necessidade da ingestão de líquidos durante a noite com comprometimento da qualidade do sono, dificuldade na deglutição de alimentos sólidos, dor à deglutição, aftas e úlceras na mucosa labial, infecções bucais (principalmente candidíase), aumento no volume da glândula parótida. Outras manifestações também citadas são as músculo-esqueléticas, respiratórias, genito-urinárias, cutâneas, vasculares e psiquiátricas (FELBERG; DANTAS, 2006).

Crioglobulinas são proteínas anormais que se precipitam quando o soro é resfriado abaixo da temperatura corporal central e dissolvem quando reaquecido (DAMMACCO *et al.*, 2001). Elas são detectadas em até 60% dos infectados pelos

pacientes infectados VHC (SAADOUN *et al.*, 2007). Estudo recente mostra que 45% dos pacientes que apresentam a crioglobulinemia relacionada a o VHC apresentam a SS) (MATIGNON *et al.*, 2009).

Dada a forte associação entre a infecção pelo VHC e a crioglobulinemia (FERRI *et al.*, 1991), bem como a alta prevalência da síndrome de Sjögren idiopática em pacientes com crioglobulinemia, uma possível associação entre a infecção pelo VHC e a síndrome de Sjögren tem sido levantada (GUMBER; CHOPRA, 1995).

Trabalhos descrevem manifestações reumatológicas associadas com a infecção crônica pelo VHC. Entre elas a artralgia, mialgia, artrite, vasculite e síndrome da boca seca, essa última seria semelhante a síndrome de Sjögren primária. Outras patologias relacionadas estariam a fibromialgia, lúpus eritematoso sistêmico e síndrome antifosfolípida (LORMEAU *et al.*, 2006).

Madalindki *et al.* (2009) estudaram 104 pacientes com a Síndrome de Sjögren primária, nos quais os marcadores de hepatite C foram investigadas. Todos os pacientes preenchem os critérios do Grupo Europeu de Estudiosos da Síndrome de Sjögren. Os anticorpos anti-VHC foram encontrados em 20 pacientes (19,2%) e VHC-RNA encontrado em 5 pacientes (4,8%).

Galossi *et al.* (2007) descrevem a relação da síndrome de Sjogren com a hepatite C, afirmando ser uma condição presente em 50% dos pacientes infectados pelo VHC. Ainda, relatam que aproximadamente 6% dos pacientes portadores de síndrome de Sjogren são portadores de VHC, enquanto a soro-positividade para a população em geral é de 1%.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Determinar o perfil epidemiológico dos pacientes e a prevalência de alterações bucais em portadores de hepatite C atendidos no Ambulatório de Hepatites Virais do Centro de Saúde Amélia da Ponte, Caruaru-PE.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

3.2.1 Verificar o perfil dos pacientes portadores de hepatite C quanto ao sexo, idade, estado civil e raça, assim como comportamento de risco;

3.2.2 Identificar as lesões bucais existentes nos pacientes da amostra;

3.2.3 Pesquisar a genotipagem do vírus, estado hematológico e função hepática;

3.2.4 Avaliar o fluxo salivar em repouso e estimulado;

3.2.5 Relacionar a presença de alterações bucais com a genotipagem do vírus, o estado hematológico.

4. METODOLOGIA

4.1 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS DA PESQUISA

O projeto submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Associação Caruaruense de Ensino Superior (ASCES) de acordo com a resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e o parecer disponível no Anexo 1.

Os pacientes ou seus responsáveis foram informados sobre a metodologia deste estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecimento (TCLE) (Apêndice 1) para a sua inclusão na pesquisa.

4.2 DESENHO DO ESTUDO

Estudo prospectivo, descritivo, de técnica de pesquisa observacional, tendo como coleta de dados primários o exame clínico e entrevista.

4.3 LOCAL DO ESTUDO

A pesquisa foi realizada no Ambulatório de Hepatites Virais do Centro de Saúde Amélia de Pontes, na cidade de Caruaru, Pernambuco (Anexo 2).

4.4 UNIVERSO

Os indivíduos deste estudo foram selecionados entre àqueles pacientes VHC positivos, cadastrados no arquivo do Ambulatório de Hepatites Virais do Centro de Saúde Amélia de Pontes – Caruaru/PE.

4.5 AMOSTRA

A amostra foi constituída pelos indivíduos VHC positivos crônicos, em qualquer idade, de ambos os sexos que foram atendidos no Ambulatório de Hepatites Virais do Centro de Saúde Amélia de Pontes – Caruaru/PE, no período de janeiro a maio de 2010.

4.6 CRITÉRIO DE ELEGIBILIDADE

Critério de inclusão – Foram incluídos na amostra os pacientes que obedecem aos seguintes critérios:

- Pacientes que estiveram em acompanhamento no Centro de Saúde Amélia de Pontes;
- Pacientes portadores de hepatite C na forma crônica;
- Pacientes que concordaram participar da pesquisa.

Critério de exclusão – Foram desconsiderados para a pesquisa os pacientes que:

- Eram portadores de outras doenças infecciosas (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), hepatite B, ou outras);
- Não dispunham dos dados no prontuário necessários à pesquisa;
- Pacientes curados (PCR negativo para VHC).

4.7 COLETA DE DADOS

Todos os indivíduos da amostra foram examinados pelo pesquisador no Centro de Saúde Amélia de Pontes. Primeiramente o paciente foi examinado pelo médico responsável pelo ambulatório, objetivo pelo qual estarão ali, e em seguida ele foi

encaminhado ao consultório odontológico para participação da pesquisa. Então foi explicado ao paciente como seria a participação na pesquisa além da leitura do TCLE.

A coleta de dados foi realizada por meio de entrevista ao paciente, bem como análise dos prontuários médicos, exame físico estomatológico e avaliação do fluxo salivar.

4.7.1 Dados do prontuário

Os dados obtidos dos prontuários foram: diagnóstico, tempo de evolução da doença, resultados de exames hematológicos (hematimetria e leucometria) e de provas de função hepática, transaminase glutâmica oxalacética (TGO) e transaminase glutâmica pirúvica (TGP), subclassificação do vírus (genotipagem) e protocolo de medicação.

Na avaliação do hemograma, foi denominado estado de anemia no pacientes do gênero masculino com:

- Hematimetria menor que 4,6 milhões de hemácias por mm³ de sangue;
- Hemoglobina menor que 14 g/dL ou
- Hematócrito menor que 42%.

E em mulheres:

- Hematimetria menor que 4,2 milhões de hemácias;
- Hemoglobina menor que 12 g/dL ou
- Hematócrito menor que 36% (LABES, 2010).

Foram considerados valores alterados de TGO aqueles acima de 40 unidades por litro de soro e de TGP, aqueles acima de 56 unidades por litro de soro (HEPATO, 2010).

4.7.2 Exame clínico

Na ficha clínica foram anotados os dados de identificação pessoal do paciente

(nome, data nascimento, gênero, endereço, telefone). Nesta pesquisa foi adotada, para a categorização dos diferentes grupos étnicos, a classificação utilizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), que leva em consideração a autodeclaração do indivíduo, ou seja, será perguntado em que categoria o indivíduo se inclui.

Amarelo	pele branco-amarela; olhos oblíquos, repuxados.
Branco	pele branca; cabelo liso ou ondulado fino (de louro a negro); nariz estreito e proeminente; lábios finos (ou de espessura mediana); gengiva cor rósea (com suas variações normais devidas à queratinização e vascularização).
Indígena	Considera-se, nesta categoria, a pessoa que se declarou indígena ou índia.
Negro	pele castanho-escuro ou negra; cabelo ondulado, encarapinhado ou em anel, geralmente escuro; nariz largo ou achatado; gengiva pigmentada pelo acúmulo de melanina.
Pardo	pele de coloração entre branca e negra (“mulato”, “moreno”); traços evidenciando miscigenação; impossibilidade de incluir o indivíduo nas categorias “branco”, “negro” ou “amarelo”. Inclui-se nesta categoria a pessoa que se declarou mulata, cabocla, cafuza, mameluca ou mestiça de preto com pessoa de outra cor ou raça.
Sem registro	Quando não foi possível determinar o grupo étnico e/ou quando a pessoa não se declarou pertencente a nenhum dos grupos anteriores

Quadro 1 - Grupos étnicos

Fonte: USP/FSP, Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, 1998. IBGE, 2000.

A avaliação odontológica foi realizada por um único avaliador com o paciente sentado em cadeira odontológica sob luz artificial. Para tanto se fez necessária a utilização de equipamentos de proteção individual (luvas, máscara, gorro, óculos de proteção, jaleco), odontoscópio, abaixador de língua e pinça clínica.

No exame extra-bucal foram avaliados: assimetria facial, coloração de pele, condição do vermelhão dos lábios e cadeias linfáticas. Essas foram avaliadas a partir da palpação das cadeias submandibular, submentoniana, pré-auricular, occipital e cervical.

Os pacientes foram entrevistados em relação à presença de sensação de boca seca (xerostomia), conforme quadro abaixo.

1. Tem sensação de boca seca há mais de três meses?
2. Tem inchaço recorrente ou persistente das glândulas salivares, na idade adulta?
3. Sente necessidade de ingerir líquidos para ajudar na deglutição de alimentos sólidos?

Quadro 2 – Avaliação de xerostomia e hipossalivação

Fonte: Grupo de Consenso Americano-Europeu (2002)

No exame intra-bucal foi realizada a inspeção dos lábios, mucosas jugais, gengivas, palato mole e duro, tonsilas, língua e assoalho da boca. Na existência de alterações patológicas nos tecidos da cavidade bucal, estas foram fotografadas. Todos os achados foram transcritos à ficha clínica (Apêndice 2).

4.7.3 Determinação do fluxo salivar em repouso e estimulado

Foi realizada a coleta da saliva para análise da função salivar do paciente. A mensuração do fluxo salivar foi realizada sempre no mesmo horário, entre às 8h e 11h, com e sem estimulação, através da técnica de pesagem, na qual se empregou chumaço de algodão, pote plástico tipo coletor universal, balança de precisão (Gehaka®) e cronômetro. Inicialmente, foram preparados dois potes plásticos com um chumaço de algodão em cada, previamente pesados (Figura 1).



Figura 1 – Pesagem pré-coleta em balança de precisão

Os pacientes foram submetidos a duas sialometrias consecutivas e receberam orientação para não comer, não beber, não mascar chiclete e não escovar os dentes por uma hora antes dos exames.

Na primeira sialometria foi fornecida 10 mL de água mineral para bochecho objetivando a remoção de qualquer resíduo que pudesse influenciar nas mensurações e, em seguida, foi solicitado que o paciente deglutisse toda saliva contida em sua boca e logo após foi depositado o chumaço de algodão no assoalho de boca (Figura 2), permanecendo por dois minutos sem que o paciente deglutisse a saliva produzida no período.



Figura 2 – Coleta de saliva para avaliação de fluxo salivar

Ao fim desse tempo o chumaço foi removido e depositado no mesmo recipiente e o conjunto, então, foi pesado novamente. Os valores obtidos foram divididos pelo tempo de coleta e expressos em ml/minuto, considerando que cada mg corresponde a 1ml de saliva.

Na segunda sialometria, o fluxo salivar foi estimulado com o auxílio de solução de ácido cítrico 2,5g, aspartame 2,5g, fosfato de cálcio tribásico 50mg e água q. s. p. (100mL) (CAMARGO; PUPO; BUSSOLOTI, 2005). Foram colocadas duas gotas da solução no dorso lingual do paciente e após esse procedimento, o paciente foi submetido a uma nova sialometria, conforme descrito anteriormente na primeira mensuração.

O fluxo salivar de cada paciente foi medido em mililitros e a diferença dos pesos foi convertida em mL/min. Foi considerado hipossalivação para as velocidades de secreção não-estimulada iguais ou inferiores a 0,1mL/min e velocidade de secreção estimulada igual ou inferior a 0,5 mL/min (NAUNTOFTE; TENOVUO; LAGERLOF, 2005).

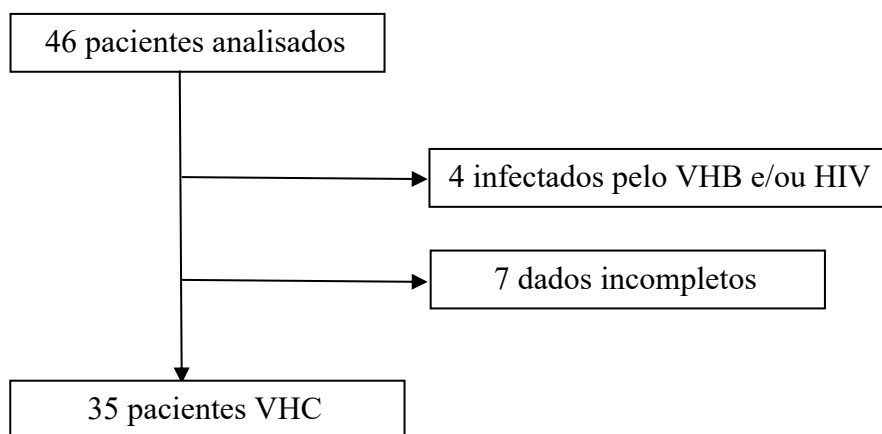
4.8 PROCESSAMENTOS E ANÁLISE DE DADOS

Foram utilizados os Softwares SPSS 13.0 para Windows e o Excel 2003 e todos os testes foram aplicados com 95% de confiança. Os dados estão apresentados em tabelas com suas respectivas freqüências absolutas e relativas. As variáveis quantitativas estão apresentadas através de medidas descritivas, como média e desvio padrão. Foi verificada a existência de associação: Teste Exato de Fisher para as variáveis categóricas e Teste Qui-Quadrado para as variáveis não-categóricas.

5. RESULTADOS

Inicialmente, foram avaliados 46 pacientes. Foram excluídos 11 pacientes devido aos seguintes fatores: 4 estavam infectados pelo VHB e/ou HIV e 7 não dispunham de todos os dados no prontuário (Figura 3).

Figura 3: Casuística



5.1 EPIDEMIOLOGIA E DEMOGRAFIA

Dos 35 pacientes avaliados, 60% eram do gênero masculino (21 pacientes) e 40% feminino (14 pacientes). Observou-se um predomínio de indivíduos pardos, representando 68,6% (24 pacientes), seguido de brancos com 25,8% (9 pacientes) e negros com 5,7% (2 pacientes). A idade variou entre 32 e 70 anos, com média de 53,9 anos. Quanto ao estado civil, 74,3% eram casados (26 pacientes), 22,8% (8 pacientes) eram solteiros, e 2,9% (1 paciente) divorciado. A tabela 1 demonstra os resultados encontrados.

Tabela 1: Resultados epidemiológicos e demográficos da amostra estudada

Variáveis	N	%
Idade		
< 50	10	28,6
50 - 60	16	45,7
≥ 60	9	25,7
Gênero		
Masculino	21	60,0
Feminino	14	40,0
Estado Civil		
Casado	26	74,2
Divorciado	1	2,9
Solteiro	8	22,9
Raça		
Branca	9	25,7
Negra	2	5,7
Parda	24	68,6

5.2 CARACTERÍSTICAS DA HEPATITE

Quanto à genotipagem dos pacientes infectados pelo VHC, foi observado que houve uma predominância de 54,3% do genótipo 3a (19 pacientes), seguido do subtipo 1b com 31,4% (11 pacientes) e o 1a com 14,3% (5 pacientes). A Figura 4 demonstra a proporção quanto os genótipos.

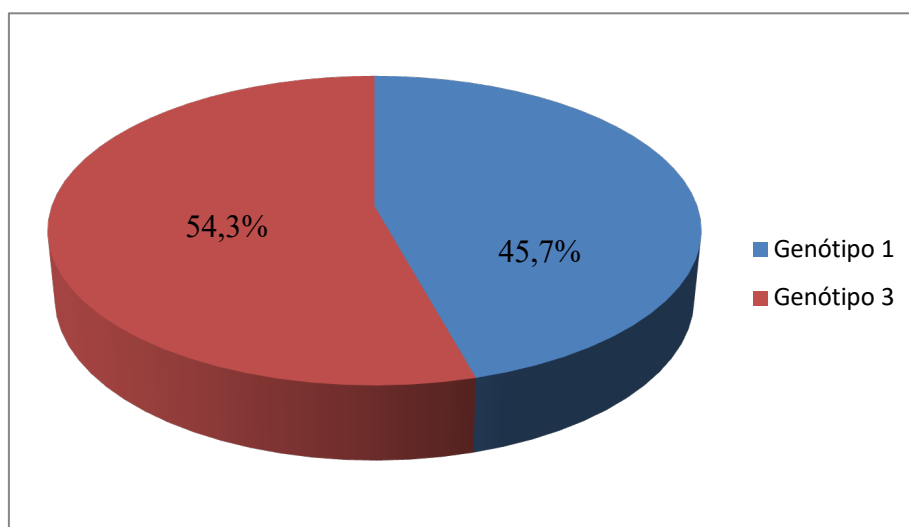


Figura 4 – Distribuição quanto ao genótipo do VHC

O tempo de evolução da doença, considerando a data do diagnóstico, variou entre 2 e 47 meses, com média de 22,4 meses. Na amostra, 31,4% (11 pacientes) ainda não tinham iniciado tratamento medicamentoso, 8,6% (3 pacientes) faziam uso de interferon, 45,7% (16 pacientes) interferon associado à ribavirina e 14,3% (5 16 pacientes) estavam em final de tratamento, ou seja, não mais eram administradas drogas para o tratamento da hepatite. Quanto a pesquisa sobre o comportamento/histórico de risco (cirurgias prévias, tatuagem, *piercing*, transfusão sanguínea, uso de drogas injetáveis), 94,3% (33 pacientes) tiveram pelo menos uma resposta positiva para algum desses itens e 5,7% (2 pacientes) não apresentaram. Setenta e oito por cento (26 paciente) apresentaram história pregressa de cirurgias, 51,8% (17 pacientes) transfusões sanguíneas, 12,1% (4 pacientes) uso de drogas injetáveis e 9,1% (3 pacientes) tatuagens. Quanto ao uso de medicações, 54,3% dos pacientes tomavam alguma medicação para tratamento da hepatite, sendo que 45,7% tomavam a associação de interferon e ribavirina, protocolo padrão no tratamento da hepatite C.

Na presente amostra, 94,3% dos pacientes apresentavam pelo menos um dos riscos para hepatite C. Desses, 51,5% (17 pacientes) apresentavam história pregressa de transfusão sanguínea, 78,8% (26 pacientes) cirurgias prévias, 12,1% (4 pacientes) afirmaram uso de drogas ilícitas injetáveis e 9,1% (3 pacientes) eram portadores de tatuagens. A Tabela 2 mostra os resultados encontrados.

Tabela 2: Características da hepatite e comportamento de risco na amostra estudada

Variáveis	N	%
Genótipo		
1a	5	14,3
1b	11	31,4
3a	19	54,3
Evolução		
< 1 ano	9	25,7
1 - 2	9	25,7
2 - 3	12	34,3
≥ 3	5	14,3
Uso de medicação		
Sim	19	54,3
Não	16	45,7
Início de tratamento	11	31,4
Interferon	3	8,6
Interferon + Ribavirina	16	45,7
Final de tratamento	5	14,3
Comportamento de Risco		
Sim	33	94,3
Não	2	5,7
Tipo de Risco		
TS	17	51,5
CI	26	78,8
DI	4	12,1
TA	3	9,1

TS = transfusão sanguínea, CI= cirurgias, DI = drogas injetáveis, TA = tatuagem

5.3 HEMATOLÓGICO E FUNÇÃO HEPÁTICA

Ao avaliar os dados do eritograma dos pacientes, constatou-se que a eritrometria variou entre 3.000.000 a 5.200.000 hemácias por mm³, com média 4.154.285 hemácias por mm³ e mediana 4.200.000, a taxa de hemoglobina variou entre 8,2 a 16 g/dL com média 12,92 g/dL e mediana 13,4g/dL e o hematócrito variou entre 27 e 47%, com média 36,92% e mediana 36%. Quanto à leucometria, esta variou entre 1.300 a 8.400 leucócitos por mm³, com média de 5.260,29 e mediana 5.500. A tabela 3 demonstra os resultados encontrados.

Tabela 3: Valores dos exames hematológicos

Variáveis	Média	Desvio Padrão	Mediana	1º Quartil	3º Quartil
Hematimetria	4154285,71	588409,05	4200000,00	3800000,00	4500000,00
Hemoglobina	12,92	2,21	13,40	11,50	14,80
Hematócrito	36,92	5,45	36,00	33,00	40,00
Leucometria	5260,29	1818,47	5500,00	4000,00	6900,00

Com relação às provas de função hepática, os valores do TGO variaram entre 19 e 238, com média 61, enquanto o TGP, variação entre 17 e 351 com média 70,71. A tabela 4 demonstra os resultados encontrados.

Tabela 4: Valores das provas de função hepática

Variáveis	Média	Desvio Padrão	1º Quartil	3º Quartil
TGO	61,00	45,79	31,00	73,00
TGP	70,71	61,93	39,00	73,00

Trinta e um por cento dos pacientes (11 pacientes) apresentavam quadro de anemia, enquanto 68,6% (24 pacientes) quadro de eritrócitos dentro dos padrões de normalidade. Quanto à leucometria, 28,6% (10 pacientes) apresentam número de leucócitos abaixo dos padrões de normalidade e 71,4% (25 pacientes) sem alterações de números.

Avaliado o valor do TGO dos pacientes, em 54,3% da amostra (19 pacientes) estava elevado e em 45,7% (16 pacientes) dentro da normalidade, enquanto o TGP, em 51,4% (18 pacientes) alterado e em 48,6% (17 pacientes) com valores normais. A tabela 5 demonstra os resultados da interpretação dos exames encontrados.

Tabela 5: Valores dos exames hematológicos e prova de função hepática – normal x alterado

Variáveis	N	%
Eritrograma		
Anemia	11	31,4
Normal	24	68,6
Leucograma		
Leucopenia	10	28,6
Normal	25	71,4
TGO		
Elevado	19	54,3
Normal	16	45,7
TGP		
Elevado	18	51,4
Normal	17	48,6

5.4 LESÕES BUCAIS

No que tange às lesões bucais, 28,6% (10 dos pacientes) apresentaram alterações, sendo as petéquias a lesão mais freqüente com 30%, seguida da candidose (20%), ulceração aftosa recorrente (20%), leucoplasia (20%) e glossite (10%). As Figuras 4 e 5 são exemplos das lesões identificadas na amostra. A tabela 6 se refere à distribuição de lesões.



Figura 4 - Petéquia presente em mucosa labial inferior



Figura 5 - Ulceração aftosa recorrente em mucosa labial inferior

Tabela 6: Distribuição da amostra quanto à presença e tipo de lesões bucais

Variáveis	N	%
Lesão		
Sim	10	28,6
Não	25	71,4
Tipo de Lesão		
Candidose	2	20,0
Glossite	1	10,0
Leucoplasia	2	20,0
Petéquias	3	30,0
Ulceração Aftosa	2	20,0

6.5 AVALIAÇÃO DO FLUXO SALIVAR

Quanto à avaliação de fluxo salivar, 37,1% (13 dos pacientes) da amostra apresentara diminuição do fluxo salivar em repouso e 40% (14 dos pacientes) diminuição do fluxo salivar estimulado. A média em mL do fluxo salivar em repouso foi de 0,18 mL/s (desvio padrão 0,16mL) e estimulado 0,41mL/s (desvio padrão 0,28mL). Na tabela 7 mostra os valores das taxas de fluxo salivar. A Figura 6 mostra a distribuição quanto ao valor do fluxo salivar encontrado.

Tabela 7: Distribuição da amostra segundo a taxa de fluxo salivar

Variáveis	Média	Desvio Padrão
Fluxo repouso	0,18 mL	0,16 mL
Fluxo estimulado	0,41 mL	0,28 mL

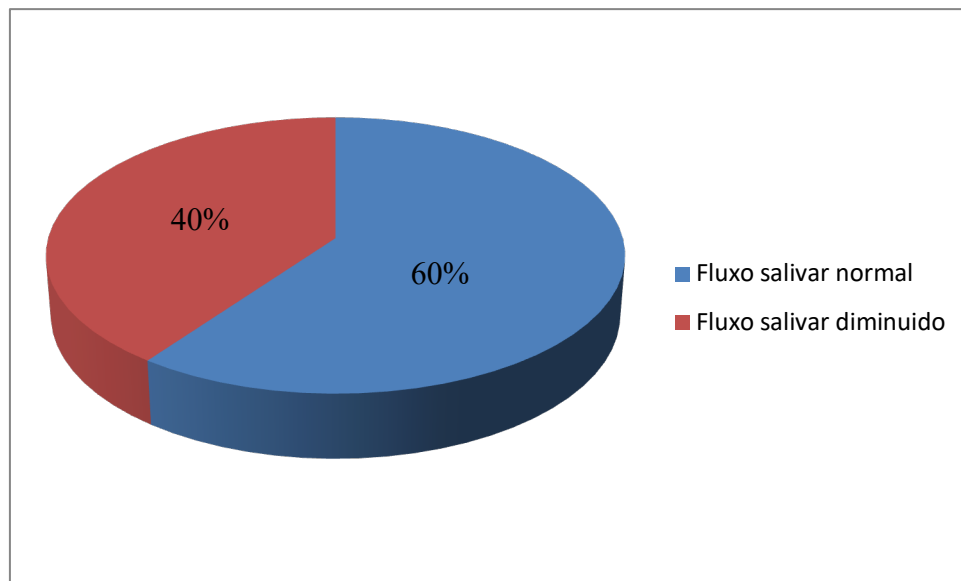


Figura 6 – Distribuição quanto ao fluxo salivar

6. DISCUSSÃO

Os resultados mostram que o perfil do paciente portador de hepatite C na amostra estuda foi indivíduo do gênero masculino, pardo, casado, na sexta década de vida, com história de comportamento de risco, principalmente cirurgias pregressas e transfusões sanguíneas.

Focaccia *et al.* (1998) estudaram a prevalência do VHC numa população residente na cidade de São Paulo, chegando a conclusão que a prevalência atingia um pico no grupo etário de 50 a 59 anos. Os dados aqui apresentados concordam com o dos autores acima, haja vista 45,7% serem da sexta década de vida.

Número significativo da amostra relatou história de transfusão sanguínea. Esse dado é bem abordado na literatura como freqüente associação como a infecção pelo VHC, principalmente naqueles submetidos a transfusões antes de 1993 quanto então não eram realizados exames anti-VHC de rotina em doadores (HEINTGES; WANDS, 1997). Com o controle mais rigoroso nos Centros de Hematologia com relação à pesquisa de VHC nas doações de sangue e derivados, espera-se que esta seja uma causa cada vez menor de contaminação, enquanto o uso crescente de usuários de drogas injetáveis, fato também constatado por diferentes autores na literatura, podem alcançar até 60% dos casos novos nos países desenvolvidos (LAI *et al.*, 2007; TROOSKIN *et al.*, 2007).

A literatura levanta a hipótese de uma variedade de manifestações extra-hepáticas associadas à infecção pelo VHC, que envolvem as estruturas bucais e anexas. A associação entre LPB e a infecção pelo VHC tem sido questionada. Os autores argumentam que, embora casos de LPB associados à infecção pelo VHC tenham sido descritos, a ligação entre as duas doenças não tem sido estabelecida devido ao fato de que a presença de anticorpos anti-VHC não é suficiente para determinar se o vírus está envolvido no desenvolvimento das lesões de LPB e, ainda, a demonstração do RNA viral no soro desses pacientes não promove uma explicação satisfatória da fisiopatogenia da associação entre as duas doenças (VAN DER MEIJ; VAN DER WAAL, 2000).

Quanto ao genótipo viral, a Figura 4 e Tabela 2 demonstram que o genótipo 3 foi o mais encontrado seguido pelo genótipo 1. Zein *et al.* (2000) notificaram que os genótipos 1 (1a e 1b) e genótipo 2 (2a, 2b, 2c) estavam disseminando pelos países ocidentais, e nesse mesmo ano Paraná *et al.* detectaram alta prevalência do genótipo 3a nas infecções pelo VHC no Nordeste brasileiro. Porém os índices de frequência de genotipagem encontrados na amostra esses dados vão de encontro à pesquisa realizada no Sudeste brasileiro (CRIVELLO, 2008), onde a maior incidência foi do subtipo 1, seguido dos genótipos 3 e 2.

Com relação às lesões bucais, a amostra apresentou número significativo de alterações sendo as mais frequentes as petéquias, candidose e ulceração aftosa recorrente. São inúmeras as lesões bucais relatadas em pacientes portadores de hepatite C descritas na literatura (SULKA *et al.*, 2006; SOUZA *et al.*, 2002). Com relação as lesões ulceradas, a literatura aponta claramente que alterações conhecidas das mucosas bucais, iniciadas geralmente por lesões ulceradas, são muito frequentes em doentes que são expostos a medicamentos e que têm como reação adversa, alterações hematológicas (JANUS; ZOBAIR, 2004; WANG *et al.*, 2004). A neutropenia transitória, frequente nos pacientes que estão sob tratamento medicamentoso contra o VHC, pode ser uma condição que potencialize o aparecimento de lesões na mucosa bucal, como infecções fúngicas, lesões ulceradas e despapilamento lingual. As enfermidades autoimunes podem, independentemente, causar neutropenia e vasculite bucal associada a ulcerações significativas e doenças gengivais. Nesses casos as lesões bucais podem ser secundárias a neutropenia (CRIVELLO, 2008).

No que tange o LPO, tema altamente polêmico e população-dependente, entre as inúmeras publicações sobre esse tema, é frequentemente encontrado em áreas hiperendêmicas como algumas cidades do Japão e Itália (NAGAO *et al.*, 2004). A associação entre líquen plano e a infecção pelo VHC tem sido questionado em pesquisas em que não foram encontradas relações estatísticas significativas entre ambas. Os autores afirmam que, embora casos de líquen plano associado à infecção pelo VHC tenham sido descritos, a ligação entre as duas patologias não tem sido estabelecida devido ao fato de que a presença de anticorpos anti-VHC não é suficiente para determinar se o vírus está envolvido no desenvolvimento das lesões de líquen

plano. A demonstração do RNA viral no soro desses pacientes não promove uma explicação satisfatória da fisiopatogenia da associação entre as duas doenças (VAN DER MEIJ; VAN DER WAAL, 2000). Os resultados aqui obtidos, concordam com os de Cunha *et al.* (2005), Lins *et al.* (2005) e Llorens *et al.* (2004) em q se afirma que não há relação direta entre o líquen plano e a infecção pelo VHC. Ainda com relação às lesões da mucosa bucal, não se observou predomínio de especificidade em genótipos específicos, concordando com dados existentes no trabalho de Crivello (2008).

ARRIETA *et al.* (2000) encontrou resultados que contradizem que o VHC seja o agente causal direto do LPB corroborando VAN DER MEIJ; VAN DER WALL (2000). MONTOYA; FRANCO; MEMIJE (2005) encontraram uma baixa prevalência de infecção pelo VHC entre pacientes com líquen plano oral (2,77%) e também acreditam que outros fatores na patogênese dessa dermatose precisam ser estudados.

PRABHU; PAVITHRAN; SOBHANADEVI (2002) ao testarem 65 pacientes com líquen plano, não encontraram nenhuma associação entre o líquen plano (bucal e não bucal) e a infecção pelo VHC. Dos pacientes testados nenhum foi positivo de VHC. LLORENS *et al.* (2004) em estudo transversal para verificar a prevalência de LPB em pacientes infectados pelo vírus da hepatite B e/ou C, também não encontraram uma associação entre elas, visto que, não foi encontrado em nenhum dos 100 pacientes avaliados casos de LPB. O estudo de CUNHA *et al.* (2005) concorda que não há nenhuma associação entre LPB e hepatite C, corroborando os dados aqui encontrados.

Quanto à avaliação de fluxo salivar, a Tabela 7 e Figura 6 demonstram claramente a ocorrência de hipossalivacao na amostra. Diante da importância da saliva para a manutenção da homeostase bucal, alterações relacionadas ao fluxo salivar podem ocasionar vários problemas, especialmente se a xerostomia for acompanhada por hipossalivacao. Entre estes problemas, destacam-se as mudanças nos hábitos alimentares, na condição nutricional, na deglutição, na mastigação, na fonação, na percepção gustativa, dificuldade no uso de prótese, desconforto bucal noturno, aumento do risco de infecções oportunistas como a candidose e também o aumento de carie e doenças periodontais (GUPTA; EPSTEIN; SROUSSI, 2006).

A literatura corrobora em relação à etiologia da xerostomia e da hipossalivação. Ambas estão associadas principalmente a medicações que reduzem o fluxo salivar, a doenças auto-imunes e a radioterapia da cabeça e pescoço (GUGGENHEIMER; MOORE, 2003). Everson (2008) considera que além de aproximadamente 400 medicações, a sarcoidose, a AIDS e a desidratação podem estar associadas à hipossalivação ou xerostomia. Com relação a diminuição do fluxo salivar, os índices são compatíveis com os achados por Crivello (2008) que demonstram quadro de diminuição da saliva.

Em 2002, Ramos-Casals *et al.* investigaram o perfil imunológico delineado pelos níveis circulantes de citocinas TH1 e TH2 e auto-anticorpos nas manifestações extrahepáticas nos portadores de SS, chegando à conclusão que nos pacientes com síndrome seca e diminuição salivar mimetizam clínica, imunológica e histologicamente os pacientes com SS primária. Porém, os portadores de VHC diferenciam daqueles porque tinham mais citocinas TH2, alta frequência de criglobulinemias e hipocomplementemia. Os autores também postulam sobre o importante infiltrado linfocitário nas glândulas parótidas assim como em todas as glândulas exócrinas onde ocorre a replicação viral. A resposta imunológica do hospedeiro com predomínio das citocinas TH2 mimetizaria a SS primária em nível histológico e imunológico e, como consequência direta, provocaria a diminuição da salivagem, levando à secura bucal, descamação da mucosa bucal e ao despapilamento lingual, acarretando sintomatologia semelhante à síndrome da ardência bucal; porém tal enfermidade é caracterizada por não haver presença clínica de lesões.

Os dados aqui encontrados foram convergentes com os dados dos trabalhos de CRIVELLO (2008) e DOFFOËL-HANTZ *et. al.* (2005), onde a amostra de paciente apresentou aumento do quadro de síndrome seca à medida que foi instituída a terapia contra infecção do VHC.

7. CONCLUSÕES

De acordo com os resultados obtidos na amostra do presente estudo pode-se concluir que:

- 1- O perfil do paciente portador de hepatite C foi indivíduo do gênero masculino, pardo, casado, na sexta década de vida, com história de comportamento de risco, sendo as principais cirurgias pregressas e transfusões sanguíneas.
- 2- Houve importante prevalência de lesões bucais nos pacientes VHC positivos, sendo as petéquias, candidose, ulceração aftosa recorrente, leucoplasia e glossite as encontradas.
- 3- A presença de lesões bucais e a redução do fluxo salivar não apresentaram correlação com o genótipo viral, nem com o estado hematológico e função hepática dos pacientes estudados.
- 4- Houve predominância do genótipo 3, elevado percentual de hipossalivação, bem como elevada prevalência de anemia, leucopenia e aumento do TGO e TGP dos pacientes.

REFERÊNCIAS

- ALI, A.; ZEIN, N. N. Hepatitis C infection: a systemic disease with extrahepatic manifestations. *Cleve Clin J Med.*, v.72, n.11, p.1005-1008, Nov, 2005.
- ALTER, M. J. Healthcare should not be a vehicle for transmission of hepatitis C virus. *J Hepatol*, v.48, n.1, p.2-4, Jan, 2008.
- ALVARIZ, F. G. Hepatite C crônica: aspectos clínicos e evolutivos. *Moderna Hepatologia*, v. 30, edição especial, p.20-32, 2004.
- ANDERS, P. L.; FABIANO, J. A.; THINES, T. J. Hepatitis: still a concern? *Spec Care Dentist*, v.20, n.5, p.209-213, Chicago, Sep-Oct, 2000.
- ARRIETA, J. J.; RODRIGUEZ-INIGO, E.; CASQUEIRO, M.; BARTOLOMÉ, J.; MANZARBEITIA, F.; HERRERO, M.; PARDO, M.; CARRENO, V. Detection of hepatitis C virus replication by in situ hybridization in epithelial cells of anti-hepatitis C virus-positive patients with and without oral lichen planus. *Hepatology*, Baltimore, v.32, n.1, p.97-103, jul. 2000.
- ASAAD, T.; SAMDANI, A. J. Association of lichen planus with hepatitis C virus infection. *Ann. Saudi Med.*, Riyadh, v.25, n.3, p.243-246, maio/jun. 2005.
- BARROSO, K. M. B.; DANTAS, J. F. C.; CARVALHO, S. H. G.; SAMENTO, V. A.; FIGUEIREDO, R. L. Q. Associação entre o líquen plano bucal e infecção pelo vírus da hepatite C. *Odonto*, v.18, n.35, p.117-127, Jan-Jun, 2010.
- BRANDÃO, A. B. M.; FUCHS, S. C.; SILVA, M. A. A. S.; EMER, L. F. Diagnóstico da hepatite C na prática médica: revisão da literatura. *Rev Panam Salud Publica*, v.9, n.3, p.161-168, Washington, Mar, 2001.
- BRUGUERA, M.; SANCHEZ TAPIAS, J. M. What are cryptogenic hepatic disease? *Med Clin*, v.114, n.1, p.31-6, Barcelona, Jan, 2000.
- CAMARGO, A. C. K.; PUPO, D.; BUSSOLOTI, I. F. Sialometria. *Acta ORL/ Técnicas em otorrinolaringologia*. V.23, n.3, p.14-18, Sep., 2005.
- CARROZZO, M.; DARMETTO, E.; FASANO, M. E.; ARDUINO, P.; BERTOLUSSO, G.; UBOLDI DE CAPEI, F.; RENDINE, S.; AMOROSO, A. Cytokine gene polymorphisms in hepatitis C virus-related oral lichen planus. *Exp Dermatol*, v.16, n.9, p.730-736, Set., 2007.
- CHACÓN, P.; APONTE, C. Marcadores serológicos en las hepatitis virales. *Acta cient. Soc. Venez. Bionalista Esp*, v.6, n.1/2, p.53-65, Caracas, Jan.-Dez., 2006.

CHOO, Q. L.; PINHO, J. R. R. Virologia molecular. Variabilidade Viral. In Focaccia, R. Tratado de Hepatites Virais: Editora Atheneu, 4a edição, p.195-2-4, 2003.

CRIVELLO, S. M. A. C. Avaliação de manifestações estomatológicas em pacientes portadores de hepatite C crônica antes, durante e após o tratamento antiviral. Dissertação – Mestrado. Secretaria de Estado da Saúde. São Paulo, 2008.

GUMBER, S. C.; CHOPRA, S. Hepatitis C: a multifaceted disease. Review of extrahepatic manifestations. Ann Intern Med. V.123, n.8, p.615-620, Out., 1995.

CUNHA, K.S.; MANSO, A.C.; CARDOSO, A.S.; PAIXÃO, J.B.; COELHO, H.S.; TORRES, S.R. Prevalence of oral lichen planus in Brazilian patients with HCV infection. Oral Surg. oral med. oral pathol. oral radiol. endod., St. Louis, v.100, n.3, p.330-333, set. 2005.

DAMMACCO, F.; SANSONNO, D.; PICCOLI, C.; TUCCI, F. A.; RACANELLI, V. The cryoglobulins: an overview. Eur J Clin Invest. V.31, n.7, p.628-38, Jul, 2001.

DARAMOLA, O.O.; GEORGE, A.O.; OGUNBIYI, A.O. Hepatitis C virus and lichen planus in Nigerians: any relationship? Int. j. dermatol., Philadelphia, v.41, n.4, p.217-219, abr. 2002.

DEL OLMO, J.A.; PASCUAL, I.; BAGÁN, J. V.; SERRA, M. A.; ESCUDERO, A.; RODRIGUEZ, F.; RODRIGO, J. M. Prevalence of Hepatitis C Virus in Patients with Lichen Planus of the Oral Cavity and Chronic Liver Disease. Eur. J. of oral sci., Copenhagen, v.108, n.5, p.378-382, out. 2000.

De RE, V.; De VITA, S.; MARZOTTO, A.; RUPOLO, M.; GLOSHINI, A.; PIVETTA, B.; GASPAROTTO, D.; CARBONE, A.; BOIOCCHI, M. Sequence analysis of the immunoglobulin antigen receptor of hepatitis C virus-associated non-Hodgkin lymphomas suggests that the malignant cells are derived from the rheumatoid factor-producing cells that occur mainly in type II cryoglobulinemia. Blood, v.96, n.10, p.3578-3584, Nov., 2000.

ERKEK, E.; BOZDOGAN, O.; OLUT, A.I. Hepatitis C virus infection prevalence in lichen planus: examination of lesional and normal skin of hepatitis C virus-infected patients with lichen planus for the presence of hepatitis C virus RNA. Clin. exp. dermatol., Oxford, v.26, n.6, p.540-544, set. 2001.

EVERSON, J. W. Xerostomy. Periodontology. V.48, p.85-91, 2008.

FELBERG, S.; DANTAS, P. E. Síndrome de Sjögren: diagnóstico e tratamento. Arq Bras Oftalmol. V.69, n.6, p.959-963, Nov-Dez, 2006.

FERREIRA, C. T.; SILVEIRA, T. R. Hepatites virais: aspectos da epidemiologia e da prevenção. Rev. bras. epidemiol., v.7, n.4, p.473-487, São Paulo, Dez., 2004.

FIGUEIREDO, L.C.; CARRILHO, F.J.; DE ANDRAGE, H. F.; MIGLIARI, D. A. Oral lichen planus and hepatitis C virus infection. Oral Dis v.8, n.1, p.42-46, Jan., 2002.

FOCACCIA, R. Tratado de Hepatites virais. São Paulo, Atheneu, 1ª edição, 854p., 2003.

GARCÍA, R.G; CASTRILLÓN, J.L.P. Lichen planus and hepatitis C virus infection. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol., Amsterdam, v.17, n.3, p.291-295, maio, 2003.

GALOSI, A.; GUARISCO, R.; BELLIS, L.; PUOTI, C. Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection. J Gastrointestin Liver Dis, v.16, n.1, p.65-73, Mar, 2007.

GERBER, M. A. Pathobiologic effects of hepatitis C. J Hepatol, v.22, Suppl.1, p.83-86, Amsterdam, 1995.

GROSSMANN, S. M. C.; AGUIAR, M. C. F.; TEIXEIRA, R.; CARMO, M. A. V. Líquen plano bucal e hapatite C. Arq. Odontol. V.42, n.1, p.47-56, 2006.

GUERREIRO, T.D.T.; MACHADO, M.M.; FREITAS, T.H.P. de. Associação entre líquen plano e infecção pelo vírus da hepatite C: um estudo prospectivo envolvendo 66 pacientes da clínica de dermatologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. An. Bras. Dermatol. Sifilogr, Rio de Janeiro, v.80, n.5, p.475-480, set./out. 2005.

GUGGENHEIMER, J.; MOORE, P. A. Xerostomy – Etiology, recognition and treatment. JADA. v.134, p.61-69, 2003.

GUPTA, A.; EPSTEIN, J. B.; SROUSSI, H. Hyposalivation in elderly patients. J Can Dent Assoc. v.72, n.9, p.841-846, Nov., 2006.

HARMAN, M.; AKDENIZ, S.; DURSUN, M.; AKPOLAT, N.; ATMACA, S. Lichen planus and hepatitis C virus infection: an epidemiologic study. Int. j. clin. pract., Surrey, v.58, n.12, p.1118-1119, dez. 2004.

HEINTGES, T.; WANDS, J. R. Hepatitis C virus: epidemiology and transmission. Hepatology, v.26, n.3, p.521-526, Baltimore, Sep, 1997.

HEPATO. Disponível no endereço: http://hepato.com/p_transaminases/transaminases_20010512.html. Acesso em 2 de janeiro de 2010.

JANU, P. O.; ZOBAIR, M. Y. Managing the hematologic side effects of antiviral therapy for chronic hepatitis C: anemia, neutropenia and thrombocytopenia. Cleveland Clinic Journal of Medicine. V.71, n.3, p.17-21, May, 2004.

KIRTAK, N.; INALÖZ, H. S.; OZGÖZTASI; ERBAGCI, Z. The prevalence of hepatitis C virus infection in patients with lichen planus in Gaziantep region of Turkey. Eur. J. epidemiol., Rome, v.16, n.12, p.1159-1161, dez, 2000.

LABES. Disponível no endereço: http://www.labes.com.br/hemograma_completo.htm
Acesso em 2 de janeiro de 2010.

LAI, S. W.; CHANG, W. L.; PENG, C. Y.; LIAO, K. F. Viral hepatitis among male amphetamine-inhaling abusers. Intern Med. J. v.37, n.7, p.472-477, Jul., 2007.

LASKUS, T.; RADKOWSKI, M.; PIASEK, A.; NOWICKI, M.; HORBAN, A.; CIANCIARA, J.; RAKELA, J. Hepatitis C virus in lymphoid cells of patients coinfectd with human immunodeficiency virus type 1: evidence of active replication in monocytes/macrophages and lymphocytes. J Infect Dis, v.181, n.2, p.442-448, Fev., 2000.

Le GUILLOU-GUILLEMETTE, H.; VALLET, S.; GAUDY-GRAFFIN, C.; PAYAN, C.; PIVERT, A.; GOUDEAU, A.; LUNEL-FABIANI, F. Genetic diversity of the hepatitis C virus: impact and issues in the antiviral therapy. World J Gastroenterol, v.13, n.17, p.2416-2426, Maio, 2007.

LINS, L.; ALMEIDA, H.; VITVISK, L.; PARANÁ, R.; REIS, M. G. Detection of hepatitis C vírus RNA in saliva is not related to oral health status or viral load. J Med Virol, v.77, n.2, p.216-220, Out., 2005.

LLORENS, J. M. M.; MOLINA, E. D.; COMELLAS, C. B.; AYTÉS, L. B.; ESCODA, C. G. Relación entre la hepatitis crónica vírica B y/o C y el liquen plano bucal. Med. oral patol. oral cir. bucal., Valencia, v.9, n.3, p.183-190, maio/jul., 2004.

LODI, G.; PORTER, S. R. Hepatitis C vírus infection and lichen planus: a short review. Oral Dis, v.3, n.2, p.77-81, Jun, 1997.

LODI, G.; GIULIANI, M.; MAJORANA, A.; SARDELLA, A.; BEZ, C.; DEMAROSI, F.; CARRASSI, A. Lichen planus and hepatitis C virus: a multicentre study of patients with oral lesions and a systematic review. Br. j. dermatol., v.151, n.6, p.1172-1181, dez. 2004.

LORMEAU, C.; FALGARONE, G.; ROULOT, D.; BOISSIER, M. C. Rheumatologic manifestations of chronic hepatitis C infection. v.73, n.6, p.633-638, Set., 2006.

MADALIŃSKI, K.; GODZIK, P.; ZIMMERMANN-GÓRSKA, I.; PUSZCZEWICZ, M.; DZIERZANOWSKA-FANGRAT, K.; JABŁOŃSKA, J.; ZEROMSKI, J. Anti-HCV and HCV RNA in patients with the primary Sjögren syndrome. Przegl Epidemiol. V.63, n.2, p.299-304, 2009.

MAHBOOB, A.; HAROON, T.S.; IQBAL, Z.; IQBAL, F.; BUTT, A.K. Frequency of anti-HCV antibodies in patients with lichen planus. J. Coll. Physicians Surg. Pak., Karachi, v.13, n.5, p.248-251, maio. 2003.

MATIGNON, M.; CACOUB, P.; COLOMBAT, M.; SAADOUN, D.; BROCHERIOU, I.; MOUGENOT, B.; ROUDOT-THORAVALL, F.; VANHILLE, P.; MORANNE, O.; HACHULLA, E.; HATRON, P. Y.; FERMAND, J. P.; FAKHOURI, F.; RONCO, P.; PLAISIER, E.; GRIMBERT, P. Clinical and morphologic spectrum of renal involvement in patients with mixed cryoglobulinemia without evidence of hepatitis C virus infection. Medicine (Baltimore). v.88, n.6, p.341-348, Nov, 2009.

MCOMISH, F.; YAP, P. I.; DOW, B. C.; FOLLETT, E. A. C.; SEED, C.; KELLER, A. J.; COBAIN, T. J.; KRUSIUS, T.; KOLHO, E.; NAUKKARINEN, R.; LIN, C.; LAI, C.; EONG, S.; MEDGYESI, G. A.; HEJJAS, M.; KIYOKAWA, H.; FUKADA, K.; CUYPER, T.; SAEED, A. A.; AL-RASHEED, A. M.; LIN, M.; SIMMONDS, P. [Geographical distribution of hepatitis C virus genotypes in blood donors: an international collaborative survey](#). J Clin Microbiol. V.32, N.4, P.884-892, Abr., 1994.

MIGNOGNA, M.D.; FEDELE, S.; LO RUSSO, L.; RUOPPO, E.; LO MUZIO, L. [Unexpected low incidence of oral lichen planus in an HCV hyperendemic area of southern Italy](#). Gastroenterology, v.121, n.6, p.1528-1529, Dez., 2001

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Sistema Nacional de Vigilância em Saúde. Relatório de Situação: Pernambuco. 2ª edição, Brasília; 2006, 26p. Disponível no endereço: portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/caderno_pe_2007.pdf. Acesso em 2 de setembro de 2007.

MONTOYA, P. L.; FRANCO, R. C.; MEMIJE, M. E. V. Liqueen plano e infección por vírus de hepatitis C. Existe una asociación? Gac. Méd. Méx., México, v.141, n.1, p.23-25, jan./ fev. 2005.

NAGAO, Y.; SATA, M.; TANIKAWA, K.; ITOH, K.; KAMEYAMA, T. Lichen planus and hepatitis C virus in the Northern Kyushu region of Japan. Eur J Clin Invest, v.25, p. 910-914, 1995.

NAGAO, Y.; SATA, M.; NOGUCHI, S.; SENO'O, T.; KINOSHITA, M.; KAMEYAMA, T.; UENO, T. [Detection of hepatitis C virus RNA in oral lichen planus and oral cancer tissues](#). J Oral Pathol Med, V.29, N.6, P.259-266, Jul., 2000.

NAUNTOFTE, B.; TENOVUO, J.; LAGERLOF, F. Secreção e composição da saliva. In: FEJERSKOV, O.; KIDD, E. Cárie dentária: a doença e seu tratamento clínico. 1ª edição, São Paulo: Santos, cap. 2, p.7-27, 2005.

PARANÁ, R.; VITVITSKI, L.; BERBY, F.; PORTUGAL, M.; COTRIM, H. P.; CAVALCANTE, A., LIRA, L.; TREPO, C. HCV infection in northeastern Brazil: unexpected high prevalence of genotype 3a and absence of African genotype. *Arq Gastroenterol*, v.37, n.4, p.213-216, 2000.

POLJACKI, M.; GAJINOV, Z.; IVKOV, M.; MATIC, M.; GOLUSIN, Z. Skin diseases and hepatitis virus C infection. *Med Pregl*, v.54, n.3-4, p.141-145, Mar-Apr, 2000.

PRABHU, S.; PAVITHRAN, K.; SOBHANADEVI, G. Lichen planus and hepatitis c virus (HCV) - Is there an association? A serological study of 65 cases. *Indian j. dermatol. venereol. leprol.*, Vellore, v.68, n.5, p.273-274, set./out. 2002.

PROJETO VIGIVÍRUS. Boletim Vigi-Hepatite, 2003.

REHMAN, H. U. Sjögren's syndrome. *Yonsei Med J.* v.44, n.6, p.947-954, Dez., 2003.

ROY, K. M.; AHMED, S.; CAMERON, S. O.; SHAW, L.; YIRRELL, D.; GOLDBERG, D. Patient notification exercise following a dentist's admission of the periodic use of unsterilized equipment. *J Hosp Infect.* V.60, n.2, p.163-168, London, Jun, 2005.

ROZMAN, B.; NOVLJAN, M. P.; HOCEVAR, A.; AMBROZIC, A.; ZIGON, P.; KVEDER T.; TOMSIC, M. Epidemiology and diagnostics of primary Sjögren's syndrome. *Reumatizam.* v.51, n.2., p.9-12, 2004.

SAADOUN, D.; LANDAU, D. A.; CALABRESE, L. H.; CACOUB, P. P. Hepatitis C-associated mixer cryoglobulinaemia: a crossroad between autoimmunity and lymphoproliferation. *Rheumatology (Oxford).* V.46, n.8, p.1234-42, Ago, 2007.

SÃO PAULO. Guia de orientações técnicas hepatites B e C, 53p., 2002. Disponível no site: <http://www.cve.saude.sp.gov.br>. Acesso em 3 de setembro de 2007.

SIMMONDS, P.; SMITH, D. B.; McOMISH, F.; YAP, P. L.; KOLBERG, J.; URDEA, M. S.; HOLMES, E. C. Identification of genotypes of hepatitis C virus by sequence comparisons in the core, E1 and NS-5 regions. *J Gen Virol*, v.75, n.5, p.1053-61, Maio, 1994.

SOUZA, M. I. C.; DEBONI, M. C. Z.; POZZANI, V. R. P.; HOMEM, M. C. Z. Manifestações bucais em pacientes portadores de hepatopatias crônicas. *JBC*, v.6, n.34, p.335-339, jul.-ago., 2002.

STRAUSS, E. Hepatite C. *Rev Soc Med Trop*, v.34, n.1, p.69-82, Jan-Fev, 2001.
SULKA, A.; SIMON, K.; PISZKO, P.; KALECINSKA, E.; DOMINIAK, M. Oral mucosa alterations in chronic hepatitis and cirrhosis due to HBV e HCV infection. *Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol*, v.47, n.1, p.6-10, Mar, 2006.

SUGERMAN, P.B.; SAVAGE, N.W.; WALSH, L.J.; ZHAO, Z.Z.; ZHOU, X.J., KHAN, A. SEYMOUR, G. J.; BIGBY, M. The pathogenesis of oral lichen planus. Crit. rev. oral biol. med., Boca Raton, v.13, n.4, p.350-365, 2002.

TAN, J.; LOK, A. S. F. Update on the viral hepatitis. Curr Opin Gastroenterol, v.23, p.263-267, 2007.

TROOSKIN, S. B.; NAVARRO, V. J.; WINN, D. J.; McNEAL, A. S.; VLEZ, M.; HERRINE, S. K.; ROSSI, S. Hepatitis C risk assesement, testing and referral for treatment in urban primary care: role of race and ethnicity. Word J Gatroenterol, v.13, n.7, p. 1074-1078, 2007.

VAN DER MEIJ, E. H.; VAN DER WAAL, I. Hepatitis C Virus Infeccion and Oral Lichen Planus: A report from the Netherlands. J. oral pathol. med., Copenhagen, v.29, n.6, p.255-258, jul. 2000.

ZECHIN, J.G.; YURGEL, L.S. Prevalência de portadores do HCV em uma população com e sem líquen plano oral. Rev. odonto ciênc., Porto Alegre, v.18, n.41, p.260-264, jul. 2003.

ZEIN, N. N. Clinical significance of Hepatitis c vírus genotype. Clinical Microbiology. Reviews, v.13, n.2, p.223-235, Apr, 2000.

WANG, C. S.; YAO, W. J.; WANG, S. T.; CHANG, T. T.; CHOU, P. Storn association of hepatitis C virus (HCV) infection anf thrombocytopenia: implications from a survey of a community with hyperendemic HCV infection. Clin Infect Dis, v.39, n.6, p.790-796, Sep., 2004.

APÊNDICE 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do projeto: AVALIAÇÃO DE ALTERAÇÕES ESTOMATOLÓGICAS EM
PACIENTES PORTADORES DE HEPATITE C

Pesquisador: Airton Vieira Leite Segundo (9104-6887)

Orientadoras: Profa. Dra. Maria Sueli Marques
Profa. Dra. Ana Paula Veras Sobral

Estamos uma pesquisa que tem como objetivo principal a identificação doenças bucais em pacientes portadores de hepatite C. A pesquisa constará de uma apresentação de perguntas sobre a doença, bem como um exame clínico da boca para averiguação de alterações, bem como será coletada a saliva para avaliar a quantidade. Informamos que este exame terá uma duração aproximada de 10 minutos.

Garantimos também o anonimato e sigilo das informações colhidas na entrevista. Há a liberdade do pesquisado de interromper sua participação na pesquisa a qualquer momento, sem prejuízo algum.

Os dados da pesquisa serão utilizados na tese de doutorado do pesquisador o qual poderá ser publicada em revista especializada e apresentado em eventos científicos, preservado a confidencialidade dos dados de identificação.

Sendo assim, autorizo minha participação na pesquisa supracitada, sob responsabilidade do pesquisador e orientadores.

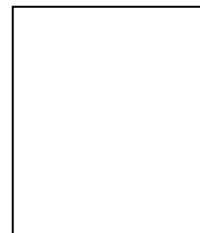
Declaro que concordo voluntariamente em participar

Caruaru, _____ de _____ 2010

(Voluntário)

(Testemunha)

(Pesquisador)



APÊNDICE 2

AVALIAÇÃO DE ALTERAÇÕES ESTOMATOLÓGICAS EM PACIENTES PORTADORES DE HEPATITE C

DADOS DO ENTREVISTADO

Nome: _____ Pront.: _____

Telefone: _____ Idade: _____ Gênero: _____

Estado civil: _____ Raça: _____

Exames para hepatite C:

Anti - VHC: () Positivo () Negativo

PCR: () Positivo () Negativo

Genotipagem: _____ Carga viral: _____

Tempo de evolução da doença: _____

Resultados de exames laboratoriais:

Hematimetria: _____

Taxa de hemoglobina: _____

Hematócrito: _____

Leucócitos: _____

Neutrófilos: _____

Prova de função hepática:

TGO: _____

TGP: _____

Medicações em uso:

Histórico de risco:

() Tatuagem () Pírcing () Transfusão sanguínea () Cirurgias () Drogas injetáveis

Exame físico

Cadeia linfática:

Lábios:

Mucosas:

Gengiva:

Palato:

Amígdalas:

Língua:

Assinalar de boca:

Presença de lesão: () Sim () Não

HD: _____

Exames complementares:

Entrevista de hipossalivação

Tem sensação de boca seca há mais de três meses? () SIM () NÃO

Tem inchaço recorrente ou persistente das glândulas salivares, na idade adulta?

() SIM () NÃO

Sente necessidade de ingerir líquidos para ajudar na deglutição de alimentos sólidos?

() SIM () NÃO

Avaliação de fluxo salivar

Fluxo em repouso: _____

Fluxo estimulado: _____

pH da saliva: _____

_____, ____ de _____ de 2010.

Pesquisador