



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA**

Gonçalo Junior Pereira Martins

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PACIENTES COM  
HEPATITE C E LÍQUEN PLANO BUCAL DO AMBULATÓRIO  
DE HEPATOLOGIA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do Grau de Mestre em Odontologia, área de concentração em Diagnóstico Bucal.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Liliane Janete Grando

Coorientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Maria Inês Meurer

Florianópolis  
2012

Catálogo na fonte elaborada pela biblioteca da  
Universidade Federal de Santa Catarina

Martins, Gonçalo Junior Pereira

Características clínicas dos pacientes com Hepatite C e  
Líquen Plano Bucal do Ambulatório de Hepatologia do Hospital  
Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina  
[dissertação] / Gonçalo Junior Pereira Martins;  
orientadora, Liliane Janete Grando; co-orientadora, Maria  
Inês Meurer. - Florianópolis, SC, 2012.

130 p.; 21 cm

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa  
Catarina, Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-  
Graduação em Odontologia.

Inclui referências

1. Odontologia. 2. Líquen Plano Bucal. 3. Hepatite C.  
4. Manifestação Extra-hepática. I. Grando, Liliane Janete.  
II. Meurer, Maria Inês. III. Universidade Federal de Santa  
Catarina. Programa de Pós-Graduação em Odontologia. IV.  
Título.

Gonçalo Junior Pereira Martins

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PACIENTES COM  
HEPATITE C E LÍQUEN PLANO BUCAL DO AMBULATÓRIO  
DE HEPATOLOGIA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA**

Esta Dissertação foi julgada adequada para obtenção do Título de Mestre em Odontologia, na área de concentração em Diagnóstico Bucal e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal de Santa Catarina.

Florianópolis, 15 de Junho de 2012.

---

**Prof. Dr. Ricardo de Souza Magini**

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Odontologia da UFSC

**Banca Examinadora:**

---

**Profª. Drª. Liliane Janete Grando**

Orientadora

Universidade Federal de Santa Catarina

---

**Profª. Drª. Esther Buzaglo Dantas Corrêa**

Universidade Federal de Santa Catarina

---

**Profª. Drª. Ângela Fernandes**

Universidade Federal do Paraná



À Deus.  
À Família.  
Aos Professores.  
Aos Amigos.  
Aos Inimigos (acho que não tenho  
nenhum!).



## **AGRADECIMENTOS**

É muito difícil alguém conseguir fazer algo só, sem ajuda. Por isso, agradecer e reconhecer aqueles que, mesmo que indiretamente, nos ajudaram é necessário. Assim, aqui vão os meus sinceros agradecimentos.

### ✓ **À minha família:**

A família em primeiro lugar.

Meus queridos, obrigado pelos sonhos realizados.

- Aos meus pais, Gonçalo e Maria Aparecida, pelos maiores ensinamentos que recebi até hoje, a base de tudo.
- À minha esposa, Rosângela, pela compreensão, dedicação, apoio, e pelo suporte nas horas difíceis.
- Às minhas filhas, Manuela e Júlia, pelo carinho e amor.
- Às minhas irmãs e suas famílias pelo apoio e incentivo.
- Aos meus sogros e meus cunhados, também pelo apoio e incentivo.

### ✓ **Aos Mestres:**

Profissionais com grande dedicação, responsabilidade, amor e respeito (pelos alunos e pacientes), e com quem pude contar em todos os momentos.

Muito obrigado!

- Em primeiro lugar à minha orientadora, Prof<sup>ª</sup>. Dra. Liliane Janete Grando, pela oportunidade de realizar esse trabalho, pela efetiva orientação, pelos ensinamentos, pela gentileza, mesmo nas horas mais difíceis. Foi realmente um privilégio tê-la como Orientadora.

- À Prof<sup>ª</sup>. Maria Inês Meurer, que soube ensinar, mesmo sem as palavras, lições para a vida.
- À Prof<sup>ª</sup>. Esther Buzaglo Dantas Correa, que tão gentil e prontamente permitiu a realização do trabalho no Ambulatório de Hepatites Virais, e que trouxe valiosa contribuição em muitas etapas desta pesquisa.
- Aos professores da área de Concentração em Diagnóstico Bucal do Programa de Pós-Graduação em Odontologia: Liliane Janete Grando; Maria Inês Meurer; Elena Riet Correa Rivero; Filipe Modolo Siqueira.
- Aos professores do Ambulatório de Estomatologia do Hospital Universitário da UFSC: Sônia Maria Lückman Fabro; Liliane Janete Grando; Maria Inês Meurer; Inês Beatriz da Silva Rath; Aira Maria Bonfim Santos; Filipe Ivan Daniel.
- Aos professores do Laboratório de Patologia Bucal da UFSC: Elena Riet Correa Rivero; Filipe Modolo Siqueira. Pela seriedade com a qual conduzem seus trabalhos.
- À Prof<sup>ª</sup>. Maria Cristina Calvo, pelo apoio e pela colaboração na análise dos dados dessa dissertação e pela contribuição dada à melhoria da mesma.
- A todos os demais professores do mestrado, pelo apoio e pelo aprendizado proporcionado.

✓ **Aos amigos:**

- Às minhas amigas Sarah e Grasieli, grandes companheiras nesse trajeto, pela boa convivência, amizade e importantes contribuições pessoais. Obrigado por tudo!
- Aos demais amigos de mestrado, que estiveram presentes nesse período, e que contribuíram nesta caminhada.
- Aos estagiários e profissionais voluntários do Ambulatório de Estomatologia do Hospital Universitário da UFSC.
- Aos demais amigos, pela compreensão nas ausências nestes dois anos e pelo apoio.



✓ **Aos funcionários** (que sem o trabalho deles tudo se torna mais difícil):

Não somente pelo auxílio na realização deste trabalho, mas por tudo em que me ajudaram ao longo dos últimos anos:

- Da Pós-Graduação em odontologia, principalmente à Ana Maria Vieira Frandolozo, secretária, pelas orientações e ajudas necessárias.
- Do Departamento de Patologia, especialmente à Vânia Regina Cardoso da Silva e ao Sergio José Sena, pela atenção e ajuda dispensadas e, em particular, pela nova amizade conquistada.
- Do Ambulatório de Hepatites Virais do Serviço de Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva do HU/UFSC: pela boa vontade e grande ajuda no recrutamento e avaliação dos pacientes. Aos médicos Dr. Leonardo de Lucca Schiavon e Dra. Janaína Luz Narciso Schiavon; Aos médicos residentes em Gastroenterologia Maria da Graça Ferronato, Cesar Lazzarotto e Leonardo Fayad; e aos demais residentes e alunos de Medicina que ajudaram durante o processo de coleta de dados.
- Dos ambulatórios das Alas A e C do Hospital Universitário da UFSC, sobretudo à Nil, ao Manoel, à Rosi e demais colegas da Ala C, pela atenção e reciprocidade recebida durante esse tempo que tenho aprendido no Ambulatório de Estomatologia.
- Do setor de prontuários, pela gentileza e presteza sempre que precisei, durante o processo de análise dos prontuários e após.

✓ **Institucional:**

- Ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia, na pessoa do prof. Ricardo de Souza Magini, pela oportunidade de realizar um sonho.
- Ao Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina, instituição na qual tenho o prazer de trabalhar, na pessoa do Dr. Felício Felipe,

diretor-geral, pela permissão para o desenvolvimento da pesquisa no Ambulatório de Hepatites Virais.

- Ao Ambulatório de Estomatologia do Hospital Universitário da UFSC, nas pessoas das Prof<sup>as</sup>. Liliane Janete Grando, chefe do serviço, e Sônia Maria Lückman Fabro, por muito tempo chefe do serviço e, hoje, aposentada, continua como professora voluntária.
- Ao Ambulatório de Hepatites Virais do Serviço de Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva do Hospital Universitário da UFSC, na pessoa da Dra. Esther Buzaglo Dantas Correa.

✓ **Aos pacientes:**

- Que contribuíram voluntariosamente participando da pesquisa, e com os quais tanto aprendi.

- ✓ **Por fim**, agradeço a todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho, facilitando os caminhos, dando dicas ou simplesmente com um sorriso.

*“Benditos sejam os amigos que acreditam na tua verdade  
ou te apontam a realidade.  
Porque amigo é a direção.  
Amigo é a base quando falta o chão!”*

Machado de Assis

*Muito Obrigado!!!*

*“Pensar sem aprender torna-nos caprichosos, e aprender sem pensar é um desastre”.*

Confúcio

(Filósofo chinês, 551 a.C. - 479 a.C.)



## RESUMO

A relação entre o Líquen Plano Bucal (LPB) e o vírus da Hepatite C (VHC) não está totalmente elucidado na literatura. Paira a dúvida se o LPB seria uma manifestação extra-hepática do VHC. Esta pesquisa teve por objetivo estudar como as condições clínicas dos pacientes com Hepatite C afetam na apresentação do LPB. A pesquisa foi realizada no Ambulatório de Hepatites Virais do Serviço de Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva do Hospital Universitário/Universidade Federal de Santa Catarina. Um cirurgião-dentista, previamente treinado, avaliou a cavidade bucal de pacientes infectados pelo VHC, atendidos no referido serviço, no período de janeiro a outubro de 2011. Imediatamente após a consulta médica de rotina, os pacientes tiveram sua cavidade oral examinada, com o auxílio de espátula de madeira e iluminação artificial. Os dados foram registrados em ficha clínica própria, bem como as informações de interesse contidas nos prontuários. Dos 186 pacientes avaliados, 15 apresentaram LPB (8,06%). A amostra ficou dividida em dois grupos: G1 (**COM** LPB) (n=15) e G2 (**SEM** LPB) (n=171). Foram características da amostra: 53,76% eram do gênero masculino; 53,15 anos foi a idade média; 46,77% afirmaram que não tinham histórico de tabagismo ou alcoolismo. No G1, 72,73% dos pacientes apresentavam genótipo 1 do VHC; 9,9% o 2 e 18,18% o 3; no G2, 52,58% apresentavam genótipo 1, nenhum o 2 e 46,39% o 3. Quanto aos indicadores da condição de saúde, a Alanina Aminotransferase estava alterada em 53,33% dos casos do G1 e em 52,10% do G2; a cirrose hepática estava presente em 40,67% dos pacientes do G1 e em 29,42% do G2. O tratamento contra o VHC foi ou estava sendo realizado em 66,66% dos pacientes do G1 e em 29,24% do G2. No G1, o LPB do tipo reticular foi encontrado em 66,66% da amostra e do tipo ulcerado em 33,33%. A mucosa jugal foi o sítio mais afetado, seguido da língua, mucosa labial e mucosa de revestimento alveolar. Piores condições clínicas, a necessidade de esquemas de tratamento mais complexos para o VHC e a presença de comorbidades parece desencadear formas mais exacerbadas do LPB.

**Palavras-chave:** Líquen Plano Bucal. Hepatite C.



## ABSTRACT

The relationship between Oral Lichen Planus (OLP) and hepatitis C virus (HCV) not been clearly elucidated in the literature. However, doubt if the OLP is an extra hepatic manifestation of HCV. This research aimed to study how the clinical conditions of patients infected by HCV affect the presentation of OLP. This research was done in the Hepatology Clinic of the University Hospital/Federal University of Santa Catarina State. A dentist, previously trained, evaluated the oral cavity of patients infected with HCV seen at aforementioned service, in the period from January to October 2011. Immediately after the routine medical examination, the patients had their oral cavity examined with the aid of wooden spatulas and artificial lighting. Data were recorded in own clinical record, as well as the information of interest contained in the patient file. Of the 186 patients evaluated, 15 had OLP (8.06%). The sample has been divided into two groups: G1 (with OLP) (n = 15) and G2 (without OLP) (n = 171). Sample characteristics were: 53.76% were male, 53.15 years was the average age and 46.77% said didn't have any history of smoking or alcoholism. In G1, 72.73% of patients had genotype 1 HCV; 9.9% had genotype 2 and 18.18% had genotype 3. In G2, 52.58% of patients had genotype 1; none were type 2 and 46.39% had genotype 3. Against those benchmarks of health status, Alanina Aminotransferase was altered in 53.33% of cases of G1 and 52.10% of G2; cirrhosis was present in 40.67% of the patients in G1 and 29.42% of G2. The treatment for HCV has been or was being carried out in 66.66% of the patients in G1 and 29.24% of the patients in G2. In G1, OLP reticular type was found in 66,66% of the sample and OLP ulcerated in 33.33% of cases. The buccal mucosa was the most commonly affected site, followed by the tongue, labial and alveolar mucosa. Bad health status caused by infection, most complex treatment for HCV needed, and the presence of co-morbidities appears to trigger exacerbated forms of OLP.

**Keywords:** Oral Lichen Planus. Hepatitis C.





## LISTA de FIGURAS

- Figura 1:** Cortes histológicas de LPB. Observa-se, em (A), epitélio pavimentoso estratificado exibindo hiperqueratose (colchete) e acantose (barra) e interface epitélio-conjuntivo em forma de dentes de serra (barra); em (B), lâmina própria com intenso infiltrado inflamatório linfocitário em banda justa epitelial (barra); em (C), degeneração da camada basal do epitélio e presença de exocitose dos linfócitos; e em (D), corpúsculos de Civatte (setas). 45
- Figura 2:** Esquema da sequência do exame clínico da mucosa bucal (Extraído e adaptado de Grossmann, 2005). 59
- Figura 3:** Lesões brancas de aspecto reticular, com Estrias de Wickham, simétricas, distribuídas em mucosa jugal bilateral (A e C) e em dorso de língua (B). Percebe-se formação de estruturas anelares (setas). O paciente referia algum desconforto bucal, com sensação de queimação. Foi portadora do genótipo 2 do VHC, com resposta virológica sustentada ao tratamento para Hepatite C, realizado em 2006. Encontra-se em acompanhamento para o dano hepático. Com relação às lesões bucais, a paciente encontra-se em preservação. 81
- Figura 4:** Lesões ulceradas em mucosa jugal bilateral (A e F) e em mucosa de revestimento alveolar superior parcialmente edêntulo (C); gengivite descamativa (B, D e G); em lábio inferior, lesão em forma de estrias esbranquiçadas (E). Paciente referia dor, dificuldade em alimentar-se e perda de peso. As lesões bucais foram de difícil controle. Paciente é portador do HIV e do genótipo 1 do VHC, apresenta cirrose hepática e encontra-se na lista de espera para transplante hepático. No momento da avaliação estomatológica encontrava-se em tratamento para o VHC a qual, posteriormente, verificou-se que não houve resposta a este tratamento. Atualmente, encontra-se em acompanhamento, com períodos de exacerbação e de remissão. 82
- Figura 5:** Lesões de aspecto reticulares intercaladas por regiões de erosão e ulceração em mucosa jugal bilateral (A e C); gengivite descamativa (B) e lesão reticular em mucosa (D) e semi-mucosa labial inferior (E); lesão em placa em bordo lateral

de língua, com extensão para ventre (F). O diagnóstico da hepatite C foi realizado a partir do LPB. Paciente portador do genótipo 1 do VHC, referindo sintomatologia dolorosa e dificuldade para alimentar-se. Atualmente, o paciente está em tratamento para a Hepatite C, com as lesões bucais sendo acompanhadas periodicamente, com episódios de exacerbação e de remissão.

## LISTA de QUADRO e TABELAS

<b>Quadro 1:</b> Casos de Hepatite C Confirmados no Estado de Santa Catarina e Notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação.	35
<b>Quadro 2:</b> Classificação das MEH da infecção pelo VHC.	42
<b>Tabela 1:</b> Distribuição da amostra segundo gênero, idade e hábitos de tabagismo e etilismo. Ambulatório de Hepatites Virais, HU/UFSC, Florianópolis, SC, 2012.	65
<b>Tabela 2:</b> Distribuição da amostra segundo o genótipo do vírus da hepatite C e os valores de ALT. Ambulatório de Hepatites Virais, HU/UFSC, Florianópolis, SC, 2012.	67
<b>Tabela 3:</b> Distribuição da amostra segundo a condição hepática e o tratamento para VHC. Ambulatório de Hepatites Virais, HU/UFSC, Florianópolis, SC, 2012.	71
<b>Tabela 4:</b> Condições sistêmicas correlacionadas: Manifestações extra-hepáticas e complicações decorrentes do dano hepático. Ambulatório de Hepatites Virais, HU/UFSC, Florianópolis, SC, 2012.	74
<b>Tabela 5:</b> Características dos pacientes do Grupo 1. Ambulatório de Hepatites Virais, HU/UFSC, Florianópolis, SC, 2012.	77
<b>Tabela 6:</b> Características clínicas do LPB nos pacientes da amostra. Ambulatório de Hepatites Virais, HU/UFSC, Florianópolis, SC, 2012.	78
<b>Tabela 7:</b> Demais lesões bucais presentes nos pacientes da amostra. Ambulatório de Hepatites Virais, HU/UFSC, Florianópolis, SC, 2012.	87



## LISTA de ABREVIATURAS e SIGLAS

ALT	-	Alanina Aminotransferase
CHC	-	Carcinoma Hepatocelular
CH	-	Cirrose Hepática
DM	-	Diabetes Mellitus
HIV	-	Vírus da Imunodeficiência Humana
HU/UFSC	-	Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina, Brasil
INF	-	Interferon
LP	-	Líquen Plano
LPB	-	Líquen Plano Bucal
MEH	-	Manifestações Extra-Hepáticas
PCR	-	Reação em Cadeia da Polimerase
PCT	-	Porfiria Cutânea Tarda
PEGINF		Interferon Peguilado
QV	-	Qualidade de Vida
RBV	-	Ribavirina
RNA	-	Ácido Ribonucleico
RNI	-	Razão Normatizada Internacional
RVS	-	Resposta Viroológica Sustentada
TAP	-	Tempo de Atividade da Protrombina
TP	-	Tempo de Protrombina
TTPA	-	Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada
UF		Unidade Federativa
VHB	-	Vírus da Hepatite B
VHC	-	Vírus da Hepatite C



# SUMÁRIO

<b>AGRADECIMENTOS</b>	<b>5</b>
<b>RESUMO</b>	<b>11</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>13</b>
<b>LISTA de FIGURAS</b>	<b>15</b>
<b>LISTA de QUADRO e TABELAS</b>	<b>17</b>
<b>LISTA de ABREVIATURAS e SIGLAS</b>	<b>19</b>
<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>25</b>
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA</b>	<b>29</b>
<b>2.1. O FÍGADO</b>	<b>31</b>
<b>2.2. HEPATITE</b>	<b>31</b>
<b>2.2.1. Hepatite C</b>	<b>32</b>
<b>2.2.2. Coinfecções e Comorbidades</b>	<b>37</b>
<b>2.2.3. Avaliação Clínica dos Pacientes Infectados pelo VHC</b>	<b>38</b>
<b>2.2.3.1. Alanina Aminotransferase (ALT)</b>	<b>38</b>
<b>2.2.3.2. Condição Hepática</b>	<b>39</b>
<b>2.2.4. Manifestações Extra-Hepáticas (MEH)</b>	<b>40</b>
<b>2.2.4.1. Manifestações Extra-hepáticas de Interesse Estomatológico</b>	<b>41</b>
<b>2.3. LÍQUEN PLANO BUCAL (LPB)</b>	<b>43</b>
<b>2.4. A ASSOCIAÇÃO ENTRE LÍQUEN PLANO BUCAL E A INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C</b>	<b>44</b>
<b>3. PROPOSIÇÃO</b>	<b>49</b>
<b>3.1. OBJETIVO GERAL</b>	<b>51</b>
<b>3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b>	<b>51</b>
<b>4. METODOLOGIA</b>	<b>53</b>
<b>4.1. DELINEAMENTO DO ESTUDO</b>	<b>55</b>
<b>4.2. POPULAÇÃO DE ESTUDO</b>	<b>55</b>
<b>4.3. SELEÇÃO DA AMOSTRA</b>	<b>55</b>

<b>4.3.1.</b>	<b>Critérios de Inclusão</b>	<b>55</b>
<b>4.3.2.</b>	<b>Critérios de Exclusão</b>	<b>55</b>
<b>4.4.</b>	<b>AMOSTRA</b>	<b>56</b>
<b>4.5.</b>	<b>ASPECTOS ÉTICOS E LEGAIS</b>	<b>56</b>
<b>4.6.</b>	<b>CAPACITAÇÃO DO AVALIADOR</b>	<b>57</b>
<b>4.7.</b>	<b>PROCEDIMENTOS CLÍNICOS</b>	<b>57</b>
<b>4.8.</b>	<b>ANÁLISE DOS PRONTUÁRIOS DOS PACIENTES:</b>	<b>58</b>
<b>4.9.</b>	<b>CRITERIOS CLÍNICOS AVALIADOS</b>	<b>58</b>
<b>4.9.1.</b>	<b>Alanina Aminotransferase (ALT)</b>	<b>58</b>
<b>4.9.2.</b>	<b>Condição Hepática</b>	<b>60</b>
<b>4.10.</b>	<b>ANÁLISE DOS DADOS OBTIDOS:</b>	<b>60</b>
<b>5.</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	<b>61</b>
<b>5.1.</b>	<b>DISTRIBUIÇÃO DA AMOSTRA</b>	<b>63</b>
<b>5.2.</b>	<b>CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA REFERENTE AO GÊNERO, IDADE E HÁBITOS</b>	<b>63</b>
<b>5.3.</b>	<b>CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA REFERENTE À CONDIÇÃO DE SAÚDE DOS PACIENTES</b>	<b>66</b>
<b>5.3.1.</b>	<b>Níveis Séricos da ALT:</b>	<b>68</b>
<b>5.3.2.</b>	<b>Análise da condição hepática por meio de biópsia hepática e/ou do diagnóstico clínico/imagiológico:</b>	<b>69</b>
<b>5.4.</b>	<b>CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA REFERENTE AO TRATAMENTO CONTRA O VHC</b>	<b>70</b>
<b>5.5.</b>	<b>CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA REFERENTE ÀS MANIFESTAÇÕES EXTRA-HEPÁTICAS</b>	<b>72</b>
<b>5.6.</b>	<b>CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA REFERENTE AO GRUPO DE PACIENTES COM LÍQUEN PLANO BUCAL</b>	<b>75</b>
<b>5.7.</b>	<b>CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA REFERENTE ÀS DEMAIS LESÕES BUCAIS ENCONTRADAS E A REPERCUSSÃO NA SAÚDE DOS PACIENTES</b>	<b>84</b>
<b>5.8.</b>	<b>CONSIDERAÇÕES ACERCA DA ANÁLISE ESTATÍSTICA</b>	<b>89</b>



<b>6. CONCLUSÕES</b>	<b>91</b>
<b>PERSPECTIVAS DE NOVOS ESTUDOS</b>	<b>95</b>
<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>99</b>
<b>APÊNDICES</b>	<b>119</b>
<b>Apêndice 1: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido</b>	<b>121</b>
<b>Apêndice 2: Ficha Clínica Elaborada para este Estudo.</b>	<b>125</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>127</b>



## 1. INTRODUÇÃO



# 1. INTRODUÇÃO

O fígado é o maior órgão interno do corpo humano, e um dos mais importantes. Participa diretamente do metabolismo de diversos tecidos corpóreos, realizando importantes funções. Dentre elas, regular as taxas de açúcar no sangue, sintetizar diversas enzimas e ajudar a filtrar o sangue, degradando substâncias tóxicas absorvidas do intestino ou produzidas em outras áreas do corpo e, em seguida, excretá-las pela bile ou pelo sangue como subprodutos inofensivos (SCHINONI, 2006).

Uma inflamação neste órgão é chamada de hepatite. Em geral, essa doença se caracteriza por ter curso silencioso, ou seja, o paciente não refere dor ou quaisquer outros sinais ou sintomas desta inflamação até que um estágio mais avançado seja atingido (FERREIRA; SILVEIRA, 2004; OLIVEIRA; PRETTO; KUPSKI, 2009).

As hepatites podem ter causas distintas (vírus, substâncias químicas, acúmulo de gorduras no fígado, traumas ou processos autoimunes), podendo ter manifestações clínicas agudas ou crônicas (FONSECA, 2001).

Além do dano hepático direto, as hepatites podem ter algumas características ou sinais e sintomas que são expressos em outras partes do corpo - chamadas de manifestações extra-hepáticas (MEH). Pelo fato de a maioria das hepatites terem curso assintomático, o reconhecimento de uma MEH pode levar a um diagnóstico precoce da hepatite e, assim, tratar e prevenir danos maiores ao fígado e, conseqüentemente, à função vital que este órgão desempenha no organismo humano (ZIGNEGO *et al.*, 2007).

Muitos autores têm estudado as MEH. Tem sido proposta uma associação entre hepatites virais, sobretudo a provocada pelo vírus da Hepatite C (VHC), com doenças que possam ter manifestações na cavidade bucal, mas não exclusivamente, como o Líquen Plano (LP), Síndrome de Sjögren e Doença de Behçet. (ZIGNEGO *et al.*, 2007; CARROZZO, 2008a; CARROZZO, 2008b; LODI; PELLICANO; CARROZZO, 2010).

O Líquen Plano Bucal (LPB) é uma doença autoimune, de distribuição universal, que acomete aproximadamente 0,5% a 2,0% da população (CARROZZO; THORPE, 2009; SCIUBBA, 2011). Consiste em uma inflamação crônica da mucosa oral caracterizada por remissões e agudizações. Apresenta-se clinicamente sob a forma reticular, eritematosa, atrófica ou em placa. O tipo mais comum do LPB é a forma reticular, caracterizada pela presença de numerosas linhas ou estrias

ceratóticas que se entrelaçam produzindo um padrão rendilhado. As lesões bucais, de maneira geral, são múltiplas, bilaterais, estriadas ou como placas esbranquiçadas, podendo haver áreas erodidas e, neste caso, o paciente apresenta queixa de ardência/sensibilidade na região. A área mais envolvida é a mucosa jugal. O padrão eritematoso ou erosivo apresenta-se geralmente na mucosa jugal ou língua. (SCULLY; CARROZZO, 2008; FARHI; DUPIN, 2010).

A relação entre a condição geral de saúde do paciente e o surgimento e/ou exacerbação do LPB não está bem esclarecida na literatura. Vários trabalhos têm estudado esse tema, e o LPB têm sido descrito como uma MEH da infecção pelo VHC, apesar de isto ser controverso (RANDAZZO; AMORMINO; MARTINS, 2005; NAGAO *et al.*, 2000b). Shengyuan *et al.* (2009) e Lodi; Pellicano; Carrozzo (2010) realizaram estudos em meta-análise para verificar tal relação, e concluíram que os pacientes com LP têm o risco aumentado de estarem infectados pelo VHC, assim como os pacientes que tem hepatite C tem maiores propensões a desenvolver o LP, quando comparados com o grupo controle. A frequência de LPB em pacientes VHC+ variou entre 1,42% e 7,43% nos trabalhos utilizados por Lodi; Pellicano; Carrozzo (2010) e o resultado da meta-análise realizada por estes autores foi 4,47% (estatisticamente significativa).

Nesse sentido, o trabalho aqui apresentado se propôs a estudar a condição estomatológica dos pacientes portadores de hepatite C, atendidos no Ambulatório de Hepatites Virais do Serviço de Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva do Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina, Brasil (HU/UFSC). Particularmente no que se refere ao LPB, bem como relacioná-la com as condições clínicas gerais, sobretudo a relação entre a presença de LPB com o estado de saúde destes pacientes.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA





## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1. O FÍGADO

O fígado é um órgão humano de extrema importância, desempenhando importantes funções no metabolismo humano. É um reservatório natural de sangue, assim, uma das principais funções deste órgão é auxiliar no processo de filtragem do sangue, degradando as substâncias tóxicas absorvidas do intestino ou produzidas em outras áreas do corpo para, em seguida, excretá-las pela bile ou pelo próprio sangue como subprodutos inofensivos (SCHINONI, 2006). Além disso, segundo o autor, o fígado é responsável também por:

- ✓ reter algumas vitaminas e armazená-las;
- ✓ participar diretamente do metabolismo de diversos tecidos corpóreos;
- ✓ sintetizar o colesterol e diversas enzimas, dentre elas alguns dos fatores de coagulação;
- ✓ armazenar o glicogênio, auxiliando a regular as taxas de açúcar no sangue;
- ✓ produzir a bile, além de auxiliar no processo digestório;

Uma desordem neste órgão pode ocasionar um desequilíbrio nas funções orgânicas por ele desempenhadas e afetar o estado geral de saúde do indivíduo portador de doenças hepáticas (SCHINONI, 2006).

### 2.2. HEPATITE

Hepatite é a inflamação das células hepáticas, os hepatócitos. A doença hepática envolve alterações necróticas ou degenerativas dos hepatócitos (NARCISO-SCHIAVON, 2012).

De acordo com o tempo de infecção, as hepatites podem ser classificadas em agudas ou crônicas, cujas manifestações sintomatológicas são diversas.

A manifestação das hepatites agudas, em muitos casos, é assintomática ou leva a sintomas inespecíficos como febre, mal estar, desânimo e dores musculares. Em casos mais graves podem levar a sintomas mais específicos, onde a icterícia é o sinal mais evidente. Podem ocorrer, ainda, colúria e acolia fecal (alteração de cor e consistência nas fezes, em decorrência do não derramamento da bile no

intestino). E, nos casos muito severos da hepatite aguda, pode evoluir para insuficiência hepática, culminando com a encefalopatia hepática e óbito (ENGEL *et al*, 2007; FERREIRA *et al*, 2011).

As hepatites crônicas são assintomáticas, na maioria dos casos. O dano é lento, porém progressivo, podendo evoluir para Cirrose Hepática (CH). (FERREIRA; SILVEIRA, 2004; OLIVEIRA; PRETTO; KUPSKI, 2009).

As hepatites podem ter várias causas. As principais são:

- ✓ determinados vírus que apresentam tropismo primário pelo tecido hepático;
- ✓ substâncias químicas (entre elas o álcool);
- ✓ medicamentos (entre eles paracetamol, eritromicina, tetraciclina, anabolizantes, amiodarona);
- ✓ acúmulo de gorduras no fígado;
- ✓ traumas;
- ✓ processos autoimunes.

O fígado é particularmente susceptível aos danos provocados pelo álcool, pois é o principal sítio de sua metabolização (NIAAA, 2005). Contudo, as hepatites mais frequentes são as provocadas por vírus, dos quais sete já foram distinguidos: A, B, C, D, E, G e H (FERREIRA; SILVEIRA, 2004). Desses, os cinco primeiros têm maior importância clínica (OLIVEIRA; PRETTO; KUPSKI, 2009; FONSECA, 2001).

As hepatites virais podem ser reunidas segundo a maneira preferencial de transmissão em fecal-oral (vírus A e E) e parenteral (vírus B, C e D) (FERREIRA; SILVEIRA, 2004; FONSECA, 2001).

### 2.2.1. Hepatite C

O Vírus da Hepatite C (VHC) pertence ao gênero *Hepacivirus* da família *Flaviridae*. Seu genoma é constituído por uma fita simples de Ácido Ribonucleico (RNA) (FERREIRA, SILVEIRA, 2004; SIMMONDS *et al.*, 2005) sendo descoberto e clonado pela primeira vez em 1989 por Choo *et al*.

Há uma grande variedade na sequência genômica do VHC, incluindo vários subtipos (1a, 1b, 1c 1a, 1b, 1c, 2a, 2b, 2c, 3a, 3b, 4a, 4b, 4c, 4d, 4e, 5, 6, 7a, 7b, 8a, 8b, 9, 10 e 11) (STRAUSS, 2001). Simmonds *et al.* (2005) asseguram que os genótipos e subtipos já

confirmados podem ser classificados em 1 (1a, 1b e 1c), 2 (2a, 2b, 2c e 2k), 3 (3a, 3b e 3k), 4 (4a), 5 (5a) e 6 (6a, 6b, 6d, 6g, 6h e 6k).

Ao infectar os seres humanos, o VHC sofre transformação e, assim, persiste como uma coleção de quasiespécies virais. A existência de quasiespécies e a grande capacidade mutagênica do vírus propiciam o constante escape à intensa resposta imunológica desenvolvida pelo hospedeiro. Além disso, distintos genótipos variam em sua capacidade de resposta à terapia (FERREIRA; SILVEIRA, 2004).

A detecção do anticorpo contra o VHC (anti-VHC), em 1989, e do RNA do VHC (RNA – VHC), em 1990, possibilitou grandes conhecimentos relacionados à hepatite C (SIMMONDS *et al.*, 2005; MINCIS; MINCIS, 2010). O Anti-VHC detecta a presença do anticorpo contra o VHC no soro, enquanto o RNA-VHC é um exame confirmatório da infecção pelo VHC e para qualificação do subtipo viral (BRASIL, 2002a; FERREIRA; SILVEIRA, 2004; BRASIL, 2010; MINCIS; MINCIS, 2010).

O genótipo do vírus é desnecessário para o diagnóstico da infecção, mas é extremamente importante na tomada de decisões quanto ao tratamento a ser utilizado, pois a chance de cura do paciente, com resposta virológica sustentada, está diretamente relacionada com genótipo do VHC (CONTE, 2000).

A análise genotípica é realizada principalmente pela técnica da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR). Os testes qualitativos são de alta sensibilidade e especificidade e informam a presença do RNA viral, além de permitir a identificação do vírus duas semanas após a infecção. A positividade deste teste indica habitualmente doença ativa. O exame quantitativo é menos sensível, detectando apenas valores acima de 1.000 cópias/mL. No entanto, este é o que dá uma estimativa da quantidade do vírus circulante (BRANDÃO *et al.*, 2001; SCAVASSA, 2009; MINCIS; MINCIS, 2010).

Além da detecção e da quantificação do genoma viral, pode-se realizar ainda a sua caracterização, o que permite a classificação dos diferentes genótipos e subtipos do VHC. Isso é importante para se definir o tratamento a ser utilizado. Além disso, a presença de RNA do VHC em circulação serve como um marcador de replicação viral, assim, este teste tem relevância na avaliação da eficácia do tratamento (BRANDÃO *et al.*, 2001; SCAVASSA, 2009; MINCIS; MINCIS, 2010).

No Brasil, dois estudos multicêntricos foram realizados para verificar a frequência dos genótipos do VHC. No primeiro, Focaccia *et al.* (2004) verificaram a presença do genótipo 1 em 64% dos portadores

do VHC, genótipo 2 em 1,3%, e o genótipo 3 em 33% destes pacientes. Considerando apenas a região sul do Brasil, 51% dos pacientes portadores do VHC apresentaram o genótipo 1, 44% o genótipo 3, e 5% outros genótipos (2 e 4). Campiotto *et al.* (2006) verificaram 64,9% para o genótipo 1, 4,6% no 2, 30,2% para o 3, 0,2% no 4, e 0,1% para o 5. No entanto, nesse estudo houve diferença significativa entre as regiões. Considerando o estado de Santa Catarina, foram encontrados 50% dos pacientes com o genótipo 1 e 50% com o 3.

A hepatite C é responsável por 20% das hepatites agudas, 70% das hepatites crônicas, 40% das CH em fase terminal e 60% dos Carcinomas Hepatocelular (CHC) (MINCIS; MINCIS, 2010).

São considerados pacientes de risco para a hepatite C aqueles que receberam transfusões de sangue e/ou hemoderivados antes de 1992, usuários de drogas intravenosas, pessoas com tatuagens e piercings, alcoólatras, portadores do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), transplantados, hemodialisados, hemofílicos, presidiários e sexualmente promíscuos (FERREIRA; SILVEIRA, 2004; MARTINS; NARCISO-SCHIAVON; SCHIAVON, 2011).

A prevalência global, segundo o que apontam as estimativas, está em torno de 2% a 3%, ou seja, entre 123 milhões e 170 milhões de pessoas estão infectadas pelo VHC em todo o mundo. No Brasil, embora não existam números exatos quanto à prevalência, estima-se que 1,5-2% da população possuam anticorpos para o VHC. A Organização Mundial da Saúde projeta algo em torno de 2,6% de pessoas infectadas na população brasileira (MARTINS; NARCISO-SCHIAVON; SCHIAVON, 2011).

Em Santa Catarina, o número de casos confirmados de hepatite C não tem mostrado redução nos últimos anos (**Quadro 1**). A identificação do agente etiológico, por meio do exame sorológico específico, possibilita a implantação de medidas de prevenção e controle adequadas (BRASIL, MS/Sinan Net. Disponível em <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/index.php>. Acesso em: 08/05/2012).

O **Quadro 1** apresenta os casos confirmados de Hepatite Vírus C, segundo Notificação por Unidade Federativa (Santa Catarina).

Aproximadamente 15% a 20% dos indivíduos que desenvolvem a fase aguda da infecção têm cura espontânea; 80% a 85% serão portadores da infecção crônica do VHC, que se caracteriza pela manutenção do RNA-VHC por mais de seis meses. A maioria dos pacientes desenvolverá uma inflamação hepática leve e assintomática (FERREIRA; SILVEIRA, 2004; MINCIS; MINCIS, 2010).

**Quadro 1:** Casos de Hepatite C Confirmados no Estado de Santa Catarina e Notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação.

Período	Nº. de Novos Casos de Hepatite C Confirmados no Estado de Santa Catarina
2008	834
2009	859
2010	892
2011	844

**Fonte:** Ministério da Saúde/Secretaria de Vigilância em Saúde - Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Sinan Net. Disponível em: <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/index.php>. Acesso em: 08/05/2012.

Apesar das múltiplas tentativas, ainda não existe uma vacina contra o VHC nem uma profilaxia eficaz pós-exposição ao vírus. Desta forma, a vigilância sanitária para hepatite C é fundamental. A identificação de um portador do VHC aguda deve desencadear um processo de busca epidemiológica para evidenciar a fonte de infecção (FERREIRA; SILVEIRA, 2004; OLIVEIRA; PRETTO; KUPSKI, 2009).

A prevenção deve focar no aconselhamento de pessoas que usam ou que estão em risco de usar drogas e também aquelas com práticas sexuais consideradas de risco. O alvo é a diminuição da incidência da infecção pelo VHC. As atividades de prevenção secundária e terciária exigem a identificação dos indivíduos infectados, visando reduzir o risco de transmissão da doença e sua evolução para a hepatopatia crônica (FERREIRA; SILVEIRA, 2004; OLIVEIRA; PRETTO; KUPSKI, 2009; FONSECA, 2001).

Nem todos os pacientes infectados pelo VHC têm indicação de tratamento medicamentoso e a história natural pode interferir na tomada da decisão do médico por tratar ou não. Os principais objetivos do tratamento são erradicar o vírus, interromper o processo inflamatório e fibrótico no fígado e prevenir o desenvolvimento de CH e CHC (FONSECA, 2001; KLENERMAN; GUPTA, 2012).

Segundo o consenso da Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI, 2008) e da Associação Europeia para o Estudo do Fígado (EASL, 2011) para o manuseio e terapia da hepatite C, pacientes com hepatite C crônica, com mais de 18 anos de idade, são considerados aptos ao tratamento se:

- não houver alguma contraindicação ao uso dos medicamentos;
- apresentarem RNA-VHC detectável no soro;
- apresentarem evidência de hepatite, através da detecção histopatológica de atividade necroinflamatória moderada a grave, expansão fibrosa portal e/ou estadiamento igual ou superior a F2, independentemente do grau de atividade.

Indicações para a introdução da terapia medicamentosa nestes pacientes incluem a detecção do RNA viral (por técnicas moleculares), elevação das transaminases hepáticas e provas histológicas de fibrose hepática e inflamação moderada (escores A e/ou F da escala METAVIR maior ou igual a 2) (NIH, 2002; SBI, 2008; VISO, 2008; MOORE; GEORGE; VAN THIEL, 2011).

As drogas disponíveis para tratamento são o Interferon (INF), o Interferon Peguilado (PegINF), a Ribavirina (RBV) e os inibidores de protease (Boceprevir e Telaprevir) (EASL, 2011).

A terapia combinada com a RBV mais o INF ou o PegINF tem sido muito utilizada e, no Brasil, em julho de 2011, a “ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária - aprovou o registro de um novo medicamento para o tratamento da hepatite C. Trata-se do Boceprevir, um antivirótico que aumenta de 40% para 60% as chances de cura para o genótipo 1 do VHC. O novo medicamento deve ser administrado em associação com outros dois medicamentos que já são utilizados no tratamento da hepatite C, o INF e a RBV, para que alcance o resultado esperado” (BRASIL, 27 de Julho de 2011. Disponível em: <http://s.anvisa.gov.br/wps/s/r/r/HL>, acesso em 26 de Fevereiro de 2012).

A monitoração da diminuição da carga viral no trans e pós-tratamento é importante, principalmente para evitar tratar aqueles que não têm prognóstico de RVS. (NIH, 2002; ZEUZEM *et al.*, 2006; SBI, 2008; VISO, 2008; MOORE; GEORGE; VAN THIEL, 2011).

Com relação à resposta ao tratamento para a hepatite C, apesar de os números variarem entre os trabalhos, há um consenso que o genótipo 1 é menos responsivo que o 3. Segundo Conte (2000), os pacientes com genótipo 2 e 3 tiveram uma resposta positiva ao tratamento em 65% dos casos versus 35% para aqueles que tinham o genótipo 1. De acordo com Vieira *et al.* (2007), esse índice aproxima-se de 40% dos casos para o genótipo 1, enquanto que para o genótipo 3, a RVS pode chegar a 85%, dependendo da terapia utilizada.

A resposta ao tratamento ainda é influenciada por algumas particularidades relacionadas ao paciente e ao vírus. São fatores

preditivos da RVS: sexo feminino, idade inferior a 40 anos, baixo índice de massa corporal, ausência de fibrose em ponte ou CH, genótipos 2 e 3, baixa carga viral (< 800000 IU/mL) e uma resposta virológica precoce (VIEIRA *et al.*, 2007).

Deve-se relatar também que, além da baixa eficiência, têm-se os diversos efeitos colaterais que, em alguns casos, podem determinar a suspensão do tratamento. Dentre eles, destacam-se a fadiga, sintomas gripais, efeitos hematológicos, gastrointestinais, dermatológicos, respiratórios, na glândula tireoide, no sistema nervoso, dificuldade no controle do *Diabetes Mellitus* (DM) e teratogênias (FERREIRA; SILVEIRA, 2004).

A eficácia do tratamento deve ser definida bioquimicamente com a normalização das transaminases, o desaparecimento do antígeno viral no soro e a manutenção desses parâmetros por, no mínimo, seis meses após o término do tratamento (FONSECA, 2001; NIH, 2002; BRASIL, 2002a, FERREIRA; SILVEIRA, 2004; SBI, 2008; VISO, 2008; OLIVEIRA; PRETTO; KUPSKI, 2009; BRASIL, 2010; MOORE; GEORGE; VAN THIEL, 2011; KLENERMAN; GUPTA, 2012). Assim, diz-se que o paciente obteve resposta virológica sustentada (RVS).

### 2.2.2. Coinfecções e Comorbidades

As principais complicações da infecção crônica pelo VHC são a CH, o CHC e a insuficiência hepática (VIEIRA *et al.*, 2007). Estas complicações surgem em 55-85% dos casos e desenvolvem-se em 20% dos casos em um período de 20 a 30 anos (NASH; BENTLEY; HIRSCHFIELD, 2009).

Almeida *et al.* (1999) verificaram que 80% dos infectados pelo VHC, após serem submetidos à biopsia hepática por agulha, apresentaram hepatopatia crônica em graus variáveis, a maioria com lesões mínimas ou leves. No entanto, em 8,33% dos casos, a CH já estava presente.

A ocorrência de coinfecção, superinfecção aguda por outros agentes virais (exemplo: VHA, VHB e/ou HIV) e a associação com outras comorbidades (como o consumo de álcool, DM, esteatose hepática e obesidade) pode influir na história natural da doença. Nesses casos, um curso mais severo ou fulminante na hepatite aguda ou, ainda, um curso com maior gravidade ou de rápida progressão da hepatite

crônica para CH e CHC pode ocorrer (NASH; BENTLEY; HIRSCHFIELD, 2009; MINCIS; MINCIS, 2010).

Outra recomendação importante para os pacientes com hepatites é evitar o consumo de bebidas alcoólicas. O fígado é um órgão particularmente susceptível aos danos provocados pelo álcool, pois ele é o principal sítio de metabolização desta substância no organismo. Em indivíduos que fazem uso abusivo do álcool as doenças hepáticas mais encontradas são a esteatose alcoólica, a hepatite alcoólica e a CH alcoólica (NIAAA, 2005; DUARTE, 2010).

Há muitos mecanismos pelos quais o álcool lesiona o fígado. A maior parte das lesões hepáticas causadas pelo álcool é atribuída ao metabolismo e aos subprodutos de metabolização. As alterações se iniciam dentro do fígado como uma inflamação e progridem para um acúmulo de gordura no fígado e, finalmente, em um processo contínuo de fibrose, evoluem para a CH (NIAAA, 2007).

### **2.2.3. Avaliação Clínica dos Pacientes Infectados pelo VHC**

Pode-se avaliar clinicamente a condição de saúde do paciente infectado pelo VHC através de exames clínicos, laboratoriais e por imagem. Neste trabalho, foram utilizados na avaliação clínica dos pacientes com Hepatite C os seguintes critérios:

#### **2.2.3.1. Alanina Aminotransferase (ALT)**

As transaminases são enzimas que podem ser encontradas em vários tecidos do organismo, podendo estar elevadas em diversas doenças. Embora essas enzimas não sejam órgão-específicas (estão presentes em vários tecidos do organismo), elevam-se mais frequentemente em pacientes com doença hepática, podendo refletir um dano ao fígado, razão pela qual vários autores as denominam enzimas hepáticas (MINCIS; MINCIS, 2006).

A ALT, anteriormente conhecida como transaminase glutâmico pirúvica (TGP), está presente no soro em níveis baixos. Nas lesões hepatocelulares (como nas hepatites), ela pode estar elevada. Os níveis mais elevados de ALT são encontrados no fígado, podendo ser considerada um marcador específico para o dano hepático. Para quantificar o quanto o valor de ALT está elevado, alguns autores fazem uma relação de quantas vezes o resultado de ALT apresentou-se maior



que o valor normal máximo. Vale salientar, contudo, que há pouca correlação entre a intensidade de dano hepático e níveis de transaminases (MINCIS; MINCIS, 2006).

Almeida *et al.* (1999) determinaram a prevalência da infecção pelo VHC em doadores de sangue, assim como avaliaram o grau de comprometimento hepático nessa população. Dos 37.335 doadores pesquisados, 1,74% apresentaram sorologia positiva para o VHC. Neste estudo, os autores observaram uma forte associação entre elevação de ALT e presença de hepatopatia crônica, embora a intensidade desta elevação não se correlacione com a gravidade da lesão histológica.

Por fim, segundo Janeiro (2009), em 60 a 70 % dos indivíduos infectados pelo VHC ocorre uma elevação dos níveis de aminotransferases.

### 2.2.3.2. Condição Hepática

Nas doenças crônicas do fígado, há, em geral, uma correlação significativa entre gravidade da doença e a intensidade da fibrose dos tecidos hepáticos. O exame histopatológico é realizado em uma amostra colhida por meio de uma biópsia por agulha, guiada ou não por ultrassonografia. Este é o exame considerado padrão áureo para estadiamento da fibrose hepática, pois possibilita estabelecer um diagnóstico preciso, fornecendo dados sobre a extensão da fibrose e a graduação da intensidade necroinflamatória presente nos espaços periportais do fígado (MINCIS; MINCIS, 2009).

Para análise da biópsia hepática foram desenvolvidos sistemas de classificação.

Um dos mais usados baseia-se na escala METAVIR, que inclui tanto o grau de fibrose como o grau de atividade necroinflamatória presentes na amostra biopsiada do fígado e visualizada na lâmina. Segundo tal escala, a fibrose hepática pode variar entre os graus F0, F1, F2, F3 e F4, sendo F0 considerado ausência de sinais de fibrose hepática e F4 considerado presença histológica de CH. Além disso, o grau F3 pode ser considerado uma fase de progressão acentuada para a CH.

Contudo, nem todo pode ou quer realizar um procedimento invasivo como a biópsia. Para estes casos, testes não invasivos estão sendo criados, mas, até o momento, não se tem um que está sendo em grande escala no Brasil. Assim, a avaliação clínica pelo médico, associada a exames laboratoriais, exames por imagem e/ou por uma endoscopia digestiva, fornece subsídio ao profissional que, embasado

nestas informações levantadas acerca do estado do fígado, permite chegar ao diagnóstico de cirrose hepática e estabelecer um prognóstico para o paciente.

#### **2.2.4. Manifestações Extra-Hepáticas (MEH)**

Além dos sintomas relacionados diretamente à doença hepática, o VHC pode desencadear o surgimento de doenças em outras partes do corpo através de estimulação do sistema imunológico (ZIGNEGO *et al.*, 2007; CARAMEZ *et al.*, 2010).

Além disso, os tecidos extra-hepáticos afetados podem atuar como reservatório para o vírus, e isso pode ter efeito profundo sobre a transmissão do VHC, morbidade e tratamento.

Alguns autores sugerem que, em parte, as MEH podem ser explicadas pelo fato de o VHC apresentar um triplo tropismo tecidual: hepatotropismo, linfotropismo e sialotropismo (RAMOS-CASALS *et al.*, 2001). Segundo estes autores, isto explicaria a grande prevalência de Síndrome Sicca, Crioglobulinemia e Desordens Linfoproliferativas observadas nos pacientes com hepatite C crônica.

Há duas características imunológicas da infecção pelo VHC que podem predispor a manifestações da doença extra-hepáticas. A primeira é que o vírus escapa da resposta imune, levando à infecção crônica, ao acúmulo de complexos imunes circulantes e a fenômenos autoimunes associados com infecções virais crônicas. A segunda é que o vírus estimula a produção de fatores reumatoides monoclonais, fazendo com que a crioglobulinemia associada com a infecção pelo VHC seja responsável pela maior parte sintomatologia nesses pacientes, provocando aumento da morbidade e mortalidade (AGNELLO; De ROSA, 2004).

Cacoub *et al.* (1999) sugeriram que os principais fatores de risco para MEH seriam a idade avançada, o sexo feminino e a fibrose hepática extensa. Contudo, a patogênese das MEH que incidem nesse grupo de pacientes não está bem estabelecida.

As MEH podem ser divididas em hematológicas, glandulares, renais e dermatológicas (HAJJAR; ROSA; VEIGA, 1999). Caramez *et al.* (2010) citam as MEH relacionadas à infecção pelo vírus da hepatite C como:

- endócrinas (hipertireoidismo, hipotireoidismo, doença de Hashimoto e DM);

- hematológicas e linfoides (crioglobulinemia mista, vasculites, anemia aplásica, trombocitopenia idiopática e linfoma de Hodgkin);
- renais (glomerulonefrite);
- neuromusculares (fraqueza muscular e neuropatia periférica);
- dermatológicas (vasculite cutânea necrotizante, porfíria cutânea tardia (PCT), **líquen plano (LP)**, eritema multiforme, eritema nodoso, urticária, prurido e poliarterite nodosa);
- autoimunes e miscelânea (fibrose pulmonar, síndrome do anticorpo anti-fosfolípido, granulomas e hepatites autoimunes tipos 1 e 2).

Zignego *et al.* (2007) classificaram as MEH do VHC de acordo com a prevalência dessas doenças com a infecção pelo VHC, conforme **Quadro 2**.

#### 2.2.4.1. Manifestações Extra-hepáticas de Interesse Estomatológico

Com relação às MEH de interesse estomatológico, ainda que as condições sistêmicas possam interferir nas condições de saúde bucal e no tratamento odontológico de pacientes portadores de hepatite C, o LPB e a Síndrome de Sjögren são aquelas de especial interesse em odontologia. (CARROZZO, 2008a; 2008b).

Grossmann *et al.* (2009) investigaram a condição bucal de pacientes portadores do VHC e diagnosticaram a presença das seguintes lesões: candidíase, leucoplasia, queilite actínica, hiperplasia papilar, queratose por atrito, lesão vascular, *morsicatio buccarum*, lesões traumáticas, lesões reativas, mácula melanótica, **LPB**, herpes recorrente, tatuagem por amálgama, ulcerações aftosas recorrentes, lesões névicas peribucais, lúpus eritematoso, pênfigo vulgar e mucoccele. Destas, apenas o LP teve uma associação estatisticamente significativa com a infecção pelo VHC. Lesões de LPB foram encontradas em 2,3% dos pacientes do grupo de estudo, sendo considerado estatisticamente significativo ( $p < 0,002$ ), quando comparado ao grupo controle.

**Quadro 2:** Classificação das MEH da infecção pelo VHC.

Tipo de Associação	Manifestação Extra-hepática
Associação definida com base na alta prevalência e patogênese	✓ Crioglobulinemia Mista
Associações definidas com base em prevalências mais elevadas do que nos controles	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Linfoma Não-Hodgkin de Células B</li> <li>✓ Gamopatias Monoclonais</li> <li>✓ Porfíria Cutânea Tardia</li> <li>✓ Líquen Plano</li> </ul>
Associações de ser confirmada/caracterizada	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Tireoidite Autoimune</li> <li>✓ Câncer de Tireoide</li> <li>✓ Síndrome Sicca</li> <li>✓ Fibrose Alveolo-Pulmonar</li> <li>✓ Diabetes Mellitus</li> <li>✓ Neuropatias Não-Crioglobulinêmica</li> <li>✓ Aterosclerose Aórtica</li> </ul>
Observações Casuais	<ul style="list-style-type: none"> <li style="width: 50%;">✓ Psoríase</li> <li style="width: 50%;">✓ Urticária Crônica</li> <li style="width: 50%;">✓ Neuropatias Periféricas / Central</li> <li style="width: 50%;">✓ Prurido Crônico</li> <li style="width: 50%;">✓ Poliartrite Crônica</li> <li style="width: 50%;">✓ Pseudo Sarcoma de Kaposi</li> <li style="width: 50%;">✓ Artrite Reumatoide</li> <li style="width: 50%;">✓ Vitiligo</li> <li style="width: 50%;">✓ Poliarterites Nodosa</li> <li style="width: 50%;">✓ Cardiomiopatias</li> <li style="width: 50%;">✓ Síndrome de Behcet</li> <li style="width: 50%;">✓ Úlcera de Córnea de Mooren</li> <li style="width: 50%;">✓ Poli / Dermatomiosite</li> <li style="width: 50%;">✓ Disfunções Eréteis</li> <li style="width: 50%;">✓ Fibromialgia</li> <li style="width: 50%;">✓ Eritema Acral Necrótico</li> </ul>

**Fonte:** Zignego *et al.* 2007 (Adaptado).

### 2.3. LÍQUEN PLANO BUCAL (LPB)

O LPB é uma doença mucocutânea inflamatória crônica, de caráter imunológico, na qual autoanticorpos são dirigidos contra a camada basal do epitélio, produzindo lesões com aspectos clínicos variados. É relativamente frequente, com distribuição universal. Alguns estudos sugerem que esta doença acomete entre 0,5% a 2,0% da população em geral (CARROZZO; THORPE, 2009; SCIUBBA, 2011).

Consiste em uma inflamação crônica da mucosa bucal sem causa conhecida, caracterizada por remissões e agudizações. Afeta mais as mulheres entre 30 e 60 anos de idade e a relação com fatores psicológicos, como o estresse, é evidente. As lesões bucais são frequentemente múltiplas, bilaterais, estriadas ou em placas esbranquiçadas. Ocasionalmente podem estar erodidas e, neste caso, o paciente apresenta queixa de ardor na região.

Clinicamente, o LPB pode exibir a forma reticular, eritematoso, atrófico, em placa ou bolhosa, sendo esta última a forma de apresentação mais rara. O tipo mais comum é o reticular, caracterizada pela presença de numerosas linhas ou estrias ceratóticas (Estrias de Wickham) que se entrelaçam produzindo um padrão rendilhado. A área mais comumente envolvida é a mucosa jugal bilateral. O padrão eritematoso ou erosivo apresenta-se geralmente na mucosa jugal ou na língua. (SCULLY; CARROZZO, 2008; FARHI; DUPIN, 2010; NICO; FERNANDES; LOURENÇO, 2011).

O diagnóstico é clínico, suportado pela histopatologia.

Ao exame histopatológico, pode-se observar epitélio com acantose e hiperqueratose nas lesões ceratóticas (**Figura 1A**), ou epitélio atrófico, destacado ou ausente nas lesões erosivas. Na camada basal do epitélio ocorre degeneração hidrópica associada à exocitose, além de ser comum o padrão de disposição em dentes de serra (**Figura 1C**) e a presença de corpúsculos coloides eosinofílicos no epitélio, conhecidos como corpos de Civatte (**Figura 1D**). Subjacente ao epitélio, na lâmina própria, observa-se um infiltrado inflamatório predominantemente linfocitário disposto em banda justaepitelial (**Figura 1B**) (SCULLY; CARROZZO, 2008; FARHI; DUPIN, 2010; NICO; FERNANDES; LOURENÇO, 2011).

As biópsias devem ser realizadas, preferencialmente, em áreas não erodidas, pois podem dificultar a interpretação microscópica. Recomenda-se, portanto, que sejam feitas em áreas hiperqueratóticas como nas estrias de Wickham (SCULLY; CARROZZO, 2008; FARHI; DUPIN, 2010; NICO; FERNANDES; LOURENÇO, 2011).

Eventualmente, nem todas as características histopatológicas podem estar presentes nas lâminas e o laudo histopatológico emitido pode ser da presença de uma lesão compatível com o diagnóstico clínico de LPB. Entretanto, segundo Eisen (2002), os aspectos clínicos podem ser suficientes para estabelecer o diagnóstico de LPB se houverem lesões bucais clássicas e que seja descartada uma reação liquenoide a metais de uso odontológico, tais como o amálgama e metais utilizados para a confecção de grampos de retenção de próteses parciais removíveis. Mesmo assim, os autores recomendam que a biópsia, seguida da análise histopatológica, seja realizada, sempre que possível, para a confirmação do diagnóstico clínico.

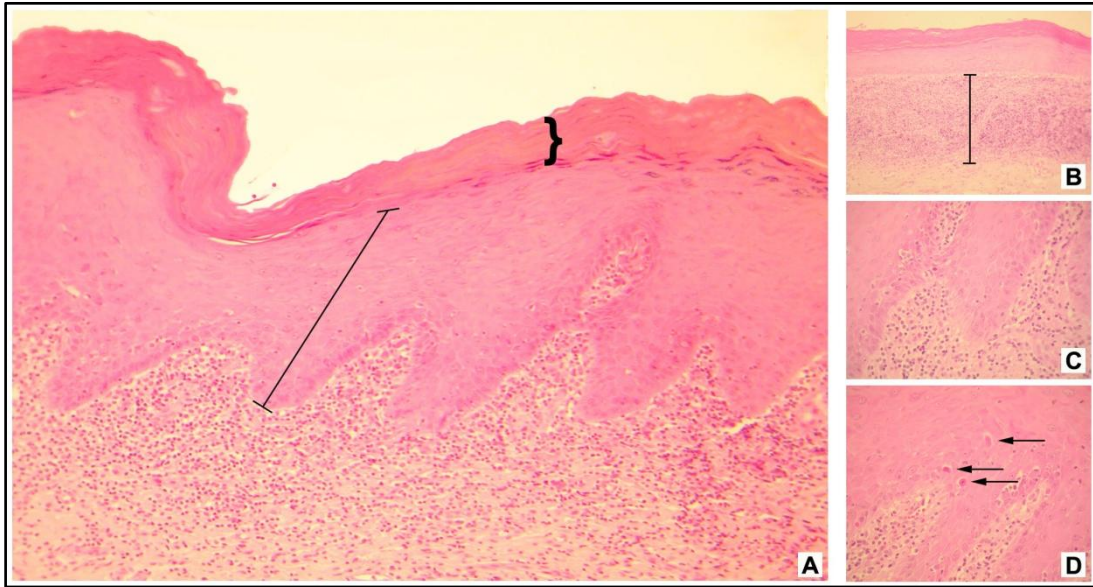
A **Figura 1** representa as características histopatológicas clássicas do LPB.

#### 2.4. A ASSOCIAÇÃO ENTRE LÍQUEN PLANO BUCAL E A INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C

A relação entre LP com o VHC tem sido pesquisada mundialmente e vários trabalhos sobre o assunto têm sido descritos na literatura (GIMENEZ-GARCIA; PEREZ-CASTRILLON, 2003; GROSSMANN *et al.*, 2007; CARROZZO, 2008b; STOJANOVIĆ *et al.*, 2008; BARBOSA *et al.*, 2009; SHENGYUAN *et al.*, 2009; BIGBY, 2009; LODI; PELLICANO; CARROZZO, 2010).

Segundo CARROZZO *et al.* (1996), a associação entre LPB e doenças hepáticas foi referida pela primeira vez em 1978 por Rebora *et al.* Essa relação foi posteriormente demonstrada em um estudo multicêntrico, cujos resultados revelaram que os pacientes com LP tiveram um risco de apresentar alterações hepáticas duas vezes maior do que o da população geral, sendo que tais alterações eram desde um simples aumento nas transaminases até a CH propriamente dita (GISED, 1990).

O primeiro caso de LP confirmado por biópsia em portadores do VHC foi reportado na França em 1991 (MOKNI *et al.*, 1991). Desde então, vários trabalhos têm estudado o tema, e o LP têm sido descrito como uma MEH da infecção pelo VHC (RANDAZZO; AMORMINO; MARTINS, 2005; NAGAO *et al.*, 2000b).



**Figura 1:** Cortes histológicas de LPB. Observa-se, em (A), epitélio pavimentoso estratificado exibindo hiperqueratose (colchete) e acantose (barra) e interface epitélio-conjuntivo em forma de dentes de serra (barra); em (B), lâmina própria com intenso infiltrado inflamatório linfocitário em banda justa epitelial (barra); em (C), degeneração da camada basal do epitélio e presença de exocitose dos linfócitos; e em (D), corpúsculos de Civatte (setas).

Ghodsí *et al.* (2004) investigaram 146 pacientes de origem israelense, portadores de LP. O grupo controle foi formado por 319.375 doadores de sangue voluntários. A detecção do anticorpo anti-VHC ocorreu em 4,8% dos pacientes com LP, valor considerado estatisticamente significativo quando comparado ao grupo controle ( $p < 0,001$ ).

Birkenfeld *et al.* (2010) também investigaram a prevalência de hepatite B e C em israelenses. O grupo de estudo foi formado por 1.557 israelenses com LP. O grupo controle teve 3.115 pacientes pareados por idade e gênero, sorteados entre os pacientes atendidos na mesma instituição. A prevalência de hepatite C foi maior no grupo de estudo que no controle (1,9% contra 0,4%,  $p < 0,001$ ). Já para hepatite B não houve diferença estatística.

Lin; Lu; Lu (2010) investigaram a prevalência de hepatite C em paciente com LPB no sul de Taiwan, sendo que 104 pacientes com LP e 100 com mucosa saudável formavam os grupos de estudo e controle, respectivamente. A prevalência da infecção pela VHC foi de 22,1% no grupo de estudo contra 2% no grupo controle, com  $p < 0,001$ .

Guerreiro; Machado e Freitas (2005) estudaram 66 pacientes com LP atendidos na Clínica de Dermatologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. O grupo comparativo foi constituído pelos doadores de sangue voluntários do Banco de Sangue daquela instituição, entre outubro/2001 a outubro/2002. Dos 66 pacientes com LP, cinco apresentaram sorologia positiva para VHC, representando 7,5% em comparação com 0,69% dos doadores de sangue.

Enfim, estes e muitos outros trabalhos com base em dados epidemiológicos demonstraram que há uma associação estatisticamente significativa entre tais doenças (LODI *et al.*, 2004; CARROZZO, 2008b).

Não obstante, alguns autores contestam tal correlação. O argumento é que a presença de anticorpos anti-VHC não seria suficiente para determinar que o vírus esteja envolvido no desenvolvimento das lesões de LPB. Tão pouco, a demonstração da presença do RNA viral no soro desses pacientes fornece uma explicação satisfatória da fisiopatogenia da associação entre essas doenças (VAN DER MEIJ; VAN DER WAAL, 2000).

Uma prova de que tais lesões poderiam estar associadas é a de que estudos, a partir da técnica PCR por transcrição reversa e/ou por hibridação *in situ*, comprovaram que partículas virais do VHC podem ser encontradas em reservatórios extra-hepáticos com capacidade de replicação. E, entre os locais onde o RNA do VHC foi encontrado, estão



as células epiteliais das lesões de LPB biopsiadas (LODI; PORTER; SCULLY, 1998; NAGAO; KAMEYAMA; SATA, 1998a; NAGAO; KAMEYAMA; SATA, 1998b; NAGAO *et al.*, 2000a; ARRIETA *et al.*, 2000; BOYER; MARCELLIN, 2000; LAZARO *et al.*, 2002; KUROKAWA *et al.*, 2003).

Outro fato é que, ao estudar a hipótese de as células T específicas contra o VHC poderiam estar presentes no local das lesões de LPB, Pilli *et al.* (2002) verificaram que a linhagem de células T CD4+ policlonais foi originada com maior eficiência pelas células precursoras infiltradas no LPB do que aquelas do sangue periférico, sugerindo uma maior frequência de células T específicas contra o VHC na lesão de LPB, e que as células T clones, presentes na mucosa bucal, estariam mais concentradas no local da lesão de LPB do que em áreas sem lesão. Os autores concluíram que a resposta das células T específicas contra o VHC poderia desempenhar um papel na patogênese do LPB.

Contudo, para Sugerman *et al.* (2002), a patogênese do LP nos pacientes com hepatite C é incerta e as causas deste processo ainda não estarem totalmente esclarecidas, porém, mecanismos específicos e não específicos estariam envolvidos na etiopatogenia do LPB.

Acredita-se, então, que as células epiteliais basais são o alvo principal dos autoanticorpos, e os mecanismos primordiais envolvidos na sua patogenia são mediados imunologicamente envolvendo as células de Langerhans, linfócitos T e os macrófagos (LODI *et al.*, 1997a; ARRIETA *et al.*, 2000; LODI *et al.*, 2005).

O VHC se fixaria na superfície dos ceratinócitos, tornando-os antigênicos, alterando a interpretação de histocompatibilidade pelos linfócitos T. Estes ceratinócitos alterados seriam processados pelas células de Langerhans, sendo então atacados pelos linfócitos CD4+ (T helper) (LODI *et al.*, 2005).

As interações entre os linfócitos e os ceratinócitos são de grande importância na patogênese, tanto pelas citocinas produzidas pelos ceratinócitos como pelo evidente tropismo dos linfócitos CD4+ que chegam a representar 80% dos linfócitos observados no epitélio nesta afecção (ISMAIL; KUMAR; ZAIN, 2007; CARROZZO, 2008b; SCULLY; CARROZZO, 2008).

Enfim, muitos autores têm considerado que o VHC pudesse ser um agente causador ou um dos fatores que, quando combinados, levariam ao desenvolvimento do LPB (CARROZZO, 2008b).



### 3. PROPOSIÇÃO



### **3. PROPOSIÇÃO**

#### **3.1. OBJETIVO GERAL**

Avaliar a condição da mucosa bucal dos pacientes portadores de hepatite C atendidos no Ambulatório de Hepatites Virais do Serviço de Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva do HU/UFSC, com especial atenção para o diagnóstico clínico de LPB, e correlacioná-las com o estágio da doença hepática desses pacientes.

#### **3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Diagnosticar a presença de LPB nas suas diferentes formas de apresentação bem como as demais manifestações bucais;
- Levantar o momento atual da hepatite C nos pacientes da amostra;
- Estudar a possível relação entre o estado geral de saúde destes pacientes com o surgimento e/ou a exacerbação do LPB;
- Verificar as demais doenças/comorbidades presentes nos pacientes da amostra.



## 4. METODOLOGIA





## **4. METODOLOGIA**

### **4.1. DELINEAMENTO DO ESTUDO**

O estudo proposto foi do tipo Observacional Descritivo (HOCHMAN *et al.*, 2005).

### **4.2. POPULAÇÃO DE ESTUDO**

A população foi constituída portadores crônicos do VHC que residem no estado de Santa Catarina, Brasil, e que são atendidos no Ambulatório de Hepatites Virais do Serviço de Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva do HU/UFSC.

### **4.3. SELEÇÃO DA AMOSTRA**

A amostra deste estudo foi do tipo não randomizado, formada por livre demanda.

#### **4.3.1. Critérios de Inclusão**

Para fazer parte da amostra, os pacientes selecionados deveriam apresentar os seguintes critérios:

- ✓ ser portador do VHC, confirmado por técnicas moleculares (ex. PCR);
- ✓ ser paciente do Ambulatório de Hepatites Virais do Serviço de Gastroenterologia do HU/UFSC;
- ✓ aceitar participar do estudo e assinar o TCLE.

#### **4.3.2. Critérios de Exclusão**

Foram excluídos da amostra os pacientes com:

- ✓ idade inferior a 18 anos;
- ✓ incapacitadas de ler e/ou dar o seu consentimento;

- ✓ prontuários que apresentavam problemas no momento da sua identificação ou no seu preenchimento, que apresentavam anotações ilegíveis, ou que não puderam ser localizados;
- ✓ pacientes que apresentavam problema de horário ou que foram atendidos pela equipe médica em momentos diferentes daqueles disponibilizados pelo pesquisador.

#### 4.4. AMOSTRA

A amostra foi constituída por pacientes atendidos no Ambulatório de Hepatites Virais do Serviço de Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva do HU/UFSC, no período compreendido entre janeiro a outubro de 2011 e dividida em dois grupos de estudos:

- **Grupo 1 (Grupo de Estudo)**: Composto por pacientes portadores de hepatite C e **COM** diagnóstico clínico de LPB;
- **Grupo 2 (Grupo Controle)**: Composto por pacientes portadores de hepatite C e **SEM** diagnóstico clínico de LPB.

Para serem incluídos no Grupo 1, os pacientes inicialmente avaliados no Ambulatório de Hepatites Virais que apresentaram lesões sugestivas de LPB foram encaminhados para o Ambulatório de Estomatologia, onde foram reavaliados pelo professor orientador ou pelos demais professores do referido ambulatório para a confirmação diagnóstica. Sempre que possível e quando houve indicação clínica, a biópsia seguida da análise histopatológica foi realizada.

#### 4.5. ASPECTOS ÉTICOS E LEGAIS

O presente trabalho foi apresentado ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFSC e aprovado sob o Certificado número 1123 de 13 de Dezembro de 2010 (ANEXO 1).

Os pacientes foram esclarecidos sobre a pesquisa e, então, convidados a participar. Os que aceitaram, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido após leitura do mesmo (Apêndice 1).

#### 4.6. CAPACITAÇÃO DO AVALIADOR

A anamnese e o exame estomatológico foram realizados por um cirurgião-dentista previamente treinado pelo professor orientador, de acordo com os critérios clínicos estabelecidos nas diretrizes da WHO (1995) utilizados no Ambulatório de Estomatologia do HU/UFSC.

O treinamento ocorreu durante o período de março a dezembro de 2010, neste mesmo ambulatório, com os pacientes portadores de LPB, onde as características clínicas das lesões foram observadas e discutidas, caso a caso, junto a equipe de professores.

#### 4.7. PROCEDIMENTOS CLÍNICOS

Os pacientes, com hepatites C, atendidos no Ambulatório de Hepatites Virais do Serviço de Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva do HU/UFSC, que concordaram em participar deste estudo foram orientados e esclarecidos sobre a realização de uma entrevista, e de uma avaliação clínica bucal.

A anamnese e o exame físico ocorreram no próprio consultório médico, imediatamente após a consulta de rotina, com o paciente sentado em uma cadeira comum, com iluminação artificial (lanterna de mão), utilizando gaze e espátulas de madeira para afastar os tecidos e permitir o exame de toda a mucosa bucal.

Os dados coletados durante a anamnese e o exame físico foram registrados em uma ficha clínica elaborada para este fim (Apêndice 2).

A rotina de investigação foi padronizada e pré-estabelecida, conforme proposta modificada Grossmann *et al.* (2005), conforme **Figura 2**.

Todos os pacientes avaliados que apresentaram alguma alteração em sua mucosa bucal a qual houve a necessidade de uma investigação mais detalhada e/ou de tratamento foram encaminhados para o Ambulatório de Estomatologia do mesmo hospital. As condutas (clínica e terapêutica) necessárias foram tomadas de acordo com os protocolos estabelecidos pelo serviço, segundo as particularidades de cada caso.

As lesões bucais encontradas foram submetidas à biópsia sempre que necessário, quando existiu indicação clínica, e o exame histopatológico foi realizado pelo Laboratório de Patologia Bucal do Curso de Odontologia da UFSC. A análise histopatológica seguiu a rotina e os critérios diagnósticos estabelecidos por este serviço.

Cabe salientar que não foram objetos deste estudo as doenças com origem no elemento dental, tais como as doenças cárie e periodontal, não sendo, portanto, avaliadas com maior profundidade. No entanto, sempre que necessário, os pacientes foram orientados a procurar tratamento nas unidades básicas de saúde ou nas clínicas do Curso de Odontologia da Universidade Federal de Santa Catarina.

#### 4.8. ANÁLISE DOS PRONTUÁRIOS DOS PACIENTES:

Os prontuários foram analisados. Os dados referentes à identificação, história médica atual e pregressa, medicamentos em uso, resultados de exames laboratoriais e por imagem, além de toda informação relevante para uma correta avaliação da condição de saúde sistêmica do paciente foram registrados em uma ficha clínica desenvolvida para este trabalho (Apêndice 2).

Cabe salientar que, com relação aos exames laboratoriais, foram considerados somente aqueles com um período de tempo de, no máximo, 3 meses de diferença entre a data da coleta do exame e a data da avaliação estomatológica do paciente.

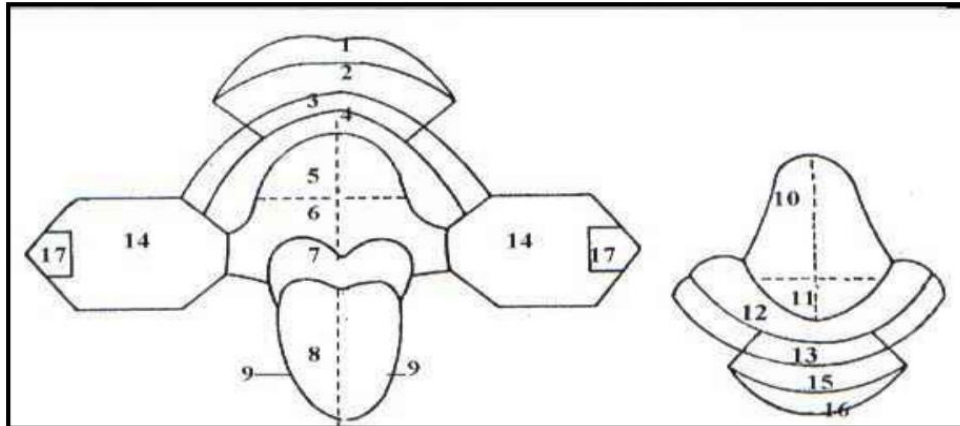
#### 4.9. CRITERIOS CLÍNICOS AVALIADOS

Neste estudo, foram considerados os seguintes critérios, sugeridos pela equipe médica do Ambulatório de Hepatites Virais do Serviço de Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva do HU/UFSC:

##### **4.9.1. Alanina Aminotransferase (ALT)**

Para análise da ALT, os pacientes de cada grupo foram subdivididos em outros dois subgrupos, de acordo com o resultado do exame, em pacientes com ALT dentro dos valores normais e os com ALT com os valores alterados, acima dos valores considerados normais.

O Setor de Bioquímica do Laboratório de Análises Clínicas do HU/UFSC considera como referência, preconizado pelo fabricante do conjunto diagnóstico, valores normais entre 30 a 65 U/L (FILIPPIN *et al.*, 2004).



**Figura 2:** Esquema da sequência do exame clínico da mucosa bucal (Extraído e adaptado de Grossmann, 2005).

**Legenda:**

- |                                 |                                     |
|---------------------------------|-------------------------------------|
| 1. Semimucosa Labial Superior   | 10. Ventre de Língua                |
| 2. Mucosa Labial Superior       | 11. Assoalho Bucal                  |
| 3. Mucosa Alveolar Superior     | 12. Gengiva e Rebordo Inferiores    |
| 4. Gengiva e Rebordo Superiores | 13. Mucosa Alveolar Inferior        |
| 5. Palato Duro                  | 14. Mucosa Jugal Direita e Esquerda |
| 6. Palato Mole                  | 15. Mucosa Labial Inferior          |
| 7. Orofaringe                   | 16. Semimucosa Labial Inferior      |
| 8. Dorso de Língua              | 17. Comissuras Labiais              |
| 9. Bordas Laterais da Língua    |                                     |

#### 4.9.2. Condição Hepática

Para análise do estado do Fígado, levou-se consideração primeiramente os resultados das biópsias hepáticas feitas. Como o Serviço de Anatomia Patológica do HU/UFSC, responsável pela realização e análise dos exames histopatológicos adota o índice METAVIR como um dos critérios de estadiamento da condição hepática, neste trabalho, sempre que disponível, adotou-se também tal sistema de classificação para a fibrose hepática.

Nos casos onde o paciente ainda não havia sido submetido ao procedimento da biópsia hepática, seja por falta de indicação clínica, como debilidade sistêmica, pelo fato de o procedimento ainda não ter sido agendamento, ou por outro motivo não esclarecido no prontuário, o estado do Fígado foi considerado sempre que, e somente quando, o médico assistente do paciente fizesse o diagnóstico clínico de CH a partir da avaliação clínica do paciente, de exames laboratoriais e por imagem, além da endoscopia digestiva.

Os pacientes foram, então, classificados em sete subgrupos (**Tabela 3**), sendo “F0”, “F1”, “F2”, “F3”, “F4”, “Com CH” e “SI e/ou sem CH”, onde “F” corresponde à fibrose e, de 0 a 4, o seu grau, de acordo com a escala METAVIR; “Com CH” corresponde aos pacientes com o diagnóstico clínico de CH; e “SI e/ou sem CH” corresponde aos pacientes que não tinham tal diagnóstico ou àqueles em cujos prontuários não havia dados suficientes que permitisse chegar ao diagnóstico.

#### 4.10. ANÁLISE DOS DADOS OBTIDOS:

Todos os dados coletados foram organizados e transportados para planilhas *Microsoft Office Excel 2007*. Posteriormente, foram tabulados, e a análise dos dados foi feita através das ferramentas próprias do mesmo *software*.

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO





## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1. DISTRIBUIÇÃO DA AMOSTRA

Foram avaliados 194 pacientes portadores de hepatite C, sendo que oito destes foram excluídos da amostra devido à problemas relacionados à análise dos prontuários. Os 186 pacientes que permaneceram na amostra, foram distribuídos em dois grupos:

- **GRUPO 1 (Grupo de Estudo):** Composto por 15 pacientes (8,06%) COM Líquen Plano Bucal;
- **GRUPO 2 (Grupo Controle):** Composto por 171 pacientes (91,94%) SEM Líquen Plano Bucal.

### 5.2. CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA REFERENTE AO GÊNERO, IDADE E HÁBITOS

A **Tabela 1** apresenta os dados dos pacientes com relação ao gênero e idade, assim como de hábitos de alcoolismo e tabagismo.

Com relação ao gênero e idade, a amostra deste trabalho mostrou-se ser formada mais por pessoas do sexo masculino, sendo 60% no Grupo 1, 53, 22% no Grupo 2 e, no geral, 53, 76%. A amplitude da idade variou entre 23 e 81 anos, com média de 53,15 anos, mediana de 52,00 anos e desvio padrão de 11,38.

Quando os dados deste trabalho são comparados com os descritos por Focaccia *et al.* (2004) em um trabalho multicêntrico realizado com 4996 pacientes portadores do VHC, percebe-se consonância entre os resultados. Os autores, ao estudarem as características epidemiológicas da hepatite C no Brasil, verificaram que a distribuição por gênero entre os portadores do VHC na população brasileira foi de 61,5% para o sexo masculino e 37,8% para o feminino. A idade variou entre 15 e 98 anos, com uma média de 46 anos.

O mesmo ocorre quando se compara os dados aqui apresentados com os descritos por Grossmann *et al.* (2009) em seu trabalho sobre a condição da mucosa bucal de pessoas com hepatite C crônica. Os autores avaliaram 215 pacientes, dos quais 53.0% eram homens e 47.0% mulheres, e a faixa etária mais frequente foi a quinta década de vida,

com 79,5% dos casos, sendo a média de idade de 50,15 anos e a amplitude de 18 a 76 anos. Contudo, ao se avaliar o grupo de pacientes que apresentaram LPB no trabalho destes autores, verifica-se que, em relação ao gênero, houve divergência com o Grupo 1. Os autores referiram que 2,38% dos pacientes de sua amostra apresentaram LPB e, destes, 40% eram homens, 60% mulheres. Os números apresentados na tabela 1 mostram que 60% do Grupo 1 eram pessoas do sexo masculino. Uma possível explicação para essa diferença pode estar no fato de que o número de pessoas com LPB referido pelos autores possa ser pequeno, cinco casos.

Ainda assim, parece que o gênero e a idade não influenciam no surgimento do LPB em portadores do VHC. Cabe salientar que, na população em geral, a presença de LPB é mais prevalente no sexo feminino entre a quarta e a sexta décadas de vida (ISMAIL; KUMAR; ZAIN, 2007; SCULLY; CARROZZO, 2008; FARHI; DUPIN, 2010).

O histórico de tabagismo e etilismo foi incluído neste estudo devido à importância desses hábitos na condição hepática, principalmente no que se refere ao alcoolismo. Com relação ao tabagismo, 40% dos pacientes do Grupo 1 relataram ainda manterem o hábito atualmente. No Grupo 2, este índice não chegou a 23%.

Uma possível relação que pode ser feita está no fato de que o estresse está associado às duas doenças. O estresse está relacionado ao surgimento e/ou exacerbação do LPB (MANOLACHE; SECELEANU-PETRESCU; BENEÀ, 2008), bem como as pessoas tenderiam a fumar em situações estressantes e de ansiedade, em função dos efeitos redutores de estresse proporcionados pelo cigarro (RONDINA; GORAYEB; BOTELHO, 2007).

Com relação ao alcoolismo, 26,26% dos pacientes do Grupo 1 relataram o histórico de consumo de álcool e 6,67% revelaram ainda manter o hábito. No Grupo 2, 33,34% dos pacientes relataram já terem feito uso exagerado e 3,50% ainda consome abusivamente esta substância.

Segundo Gitto *et al.* (2009), a prevalência do anticorpo Anti-VHC em pacientes alcoólicos é superior à da população em geral. Além disso, segundo estes autores, o consumo de álcool acelera a progressão da fibrose, afetando a sobrevida dos pacientes com hepatite C. Ao mesmo tempo, há um comprometimento na terapêutica, seja pela diminuição da sensibilidade ao INF produzida pelo álcool, seja pela fraca adesão ao tratamento por parte destes pacientes (GITTO *et al.*, 2009).

**Tabela 1:** Distribuição da amostra segundo gênero, idade e hábitos de tabagismo e etilismo. Ambulatório de Hepatites Virais, HU/UFSC, Florianópolis, SC, 2012.

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO		GRUPO 1: Com LPB (n=15)	GRUPO 2: Sem LPB (n=171)	Total (n=186)
Gênero	Masculino	9 (60,00%)	91 (53,22%)	100 (53,76%)
	Feminino	6 (40,00%)	80 (46,78%)	86 (46,24%)
	Total	15 (100,00%)	171 (100,0%)	186 (100,0%)
Idade	Mínima	39	23	23-
	Máxima	68	81	81
	Média	51,27	53,32	53,15
Hábitos Deletérios	A - Sem hist. de Etl. e/ou Tab.	5 (33,33%)	82 (47,95%)	87 (46,77%)
	B - Ex-Tab., sem hist. de Etl.	2 (13,33%)	16 (9,36%)	18 (9,68%)
	C - Ex-Tab. e ex-Etl.	2 (13,33%)	23 (13,45%)	25 (13,44%)
	D - Tab., sem hist. de Etl.	3 (20,00%)	10 (5,85%)	13 (6,99%)
	E - Tab., ex-Etl.	2 (13,33%)	24 (14,04%)	26 (13,98%)
	F - Ex-Etl., sem hist. de Tab.	0 (0,00%)	10 (5,85%)	10 (5,38%)
	G - Etl., sem hist. de Tab.	0 (0,00%)	1 (0,58%)	1 (0,54%)
	H - Etl., com hist. de Tab.	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
	I - Tab. e Etl.	1 (6,67%)	5 (2,92%)	6 (3,33%)
	Total	15 (100,00%)	171 (100,00%)	186 (100,00%)

**Legenda:** Hist. – Histórico; Etl. – Etilismo; Tab. – Tabagismo

Petti, Scully (2009) afirmaram, ainda, que o consumo de bebidas alcoólicas está relacionado a uma série de doenças que podem ocorrer na cavidade oral, tais como erosão dental, traumatismos, hipossalivação, entre outros. As lesões referidas nos resultados aqui apresentados não foram correlacionadas ao consumo de álcool. Contudo, é importante conhecer essa associação quando se vai avaliar uma população com boa possibilidade de ter pessoas nesta condição.

### 5.3. CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA REFERENTE À CONDIÇÃO DE SAÚDE DOS PACIENTES

A **Tabela 2** apresenta informações sobre a hepatite C nos pacientes da amostra, no que diz respeito ao genótipo do vírus e aos valores de ALT.

Os pacientes da amostra que não seriam submetidos ao tratamento, ou os que ainda estavam em processo clínico de investigação, necessária para iniciar a terapia medicamentosa, não haviam sido pesquisados quanto ao genótipo viral até o momento da avaliação estomatológica. Portanto, para estes pacientes, não se tem este dado.

A relação entre o LPB e o genótipo do VHC foi sugerida por alguns autores (BAGÁN *et al.*, 1998), com resultados conflitantes (LODI *et al.*, 1997b; INGAFUO *et al.*, 1998).

Alguns autores verificaram, em seus estudos, que não houve relação significativa entre o genótipo do VHC com a presença de LPB (LODI *et al.*, 1997b, SÁNCHEZ-PÉREZ *et al.*, 1998). Entretanto, Imhof *et al.* (1997) e Nagao *et al.* (2002b) relataram que o subtipo b do genótipo 1 foi o mais comum em pacientes com LPB. Mas, Pawlotsky *et al.* (1995) e Nagao *et al.* (2002a) afirmaram que a maior prevalência de um determinado genótipo nos pacientes com LPB pode estar associada também a uma maior prevalência geográfica deste genótipo viral.

Nos pacientes onde o genótipo do VHC foi pesquisado (n=108), 11 pertenciam ao Grupo 1 e 97 ao Grupo 2. Assim, no Grupo 1, 8 pacientes tinham o VHC com genótipo 1 (72,73%), 1 com o genótipo 2 (9,09%) e 2 com o genótipo 3 (18,18%). No Grupo 2, 51 pacientes tinham o VHC com genótipo 1 (52,58%), nenhum com o genótipo 2 (0%) e 45 com o genótipo 3 (46,39%).

**Tabela 2:** Distribuição da amostra segundo o genótipo do vírus da hepatite C e os valores de ALT. Ambulatório de Hepatites Virais, HU/UFSC, Florianópolis, SC, 2012.

INFORMAÇÕES SOBRE A HEPATITE C NOS PACIENTES DA AMOSTRA		GRUPO 1: Com LPB (n=15)	GRUPO 2: Sem LPB (n=171)	Total (n=186)
<b>Genótipo do VHC</b>	1	8 (72,73%)	51 (52,58%)	59 (54,63%)
	2	1 (9,09%)	0 (0,00%)	1 (0,93%)
	3	2 (18,18%)	45 (46,39%)	47 (43,52%)
	ND	0 (0,00%)	1 (1,03%)	1 (0,93%)
	Total	11 (de 15) = 73,33%	97 (de 171) = 56,73%	108 (de 186) = 58,06%
<b>ALT</b>	VN	7 (46,67%)	80 (47,90%)	87 (47,80%)
	VA	8 (53,33%)	87 (52,19%)	95 (52,20%)
	Total Pesquisado	15 (de 15) = 100,00%	167 (de 171) = 97,66%	182 (de 186) = 97,85%

**Legenda:** LPB – Líquen Plano Bucal; VHC – Vírus da Hepatite C; ND – Genótipo não detectado; ALT – Alanina Aminotransferase, VN – Valores Normais (Até 65 U/L); VA – Valores Alterados (Acima de 65 U/L).

Em geral, a infecção pelo VHC evolui para a cronicidade devido a uma resposta celular T transitória. No entanto, a eliminação virológica espontânea pode ocorrer, mas é incomum e está associada ao desenvolvimento e persistência de uma resposta específica ao vírus através de linfócitos T (citotóxicos (CD8+) e auxiliares (CD4+)) (GONZÁLEZ-PERALTA *et al.*, 1996; LECHNER *et al.*, 2000; FARCI *et al.*, 2000).

Nesta pesquisa, em um caso do Grupo 2 (1,03%) o genótipo foi pesquisado, porém o resultado foi “não detectado”. Neste episódio, possivelmente por viremia baixa, não foi possível o sequenciamento por PCR para a identificação do genótipo.

Dentre os pacientes que tiveram o genótipo do VHC pesquisado, neste trabalho, o genótipo 1 foi o mais frequente seguido do genótipo 3. O genótipo 2 foi encontrado apenas um caso do Grupo 1.

Os dados apresentados na **Tabela 2** coincidem, somente para o Grupo 2 com os dados de Focaccia *et al.* (2004) e Campiotto *et al.* (2006), considerando os dados relativos à região sul e ao estado de Santa Catarina, respectivamente. Ou seja, tanto na população em geral, segundo os autores acima citados, como na amostra do Grupo 2, há uma tendência no equilíbrio entre os genótipo 1 e 3 do VHC (em torno de 50-55% versus 45-50%, respectivamente). O Grupo 1, diferentemente do Grupo 2, mostrou maior propensão ao genótipo 1, com quase 73% dos casos.

Para aferir a condição clínica dos pacientes, foram analisados os critérios a seguir (**Tabelas 2 e 3**).

### 5.3.1. Níveis Séricos da ALT:

Pacientes com doenças hepáticas podem apresentar elevação dos níveis séricos da ALT e isso pode refletir um dano ao fígado (MINCIS; MINCIS, 2006). Assim, pensou-se em avaliar o comportamento dessa enzima nos pacientes portadores de hepatite C com LPB.

A amostra foi dividida, segundo os valores de ALT, em dois grupos (**Tabela 2**). Dos 186 pacientes analisados, quatro pacientes (do Grupo 2) não tinham o exame realizado dentro do período de tempo estipulado.

No Grupo 1, os valores de ALT ficaram entre de 28 a 195 U/L, com média de 86,8, mediana de 66 e desvio padrão de 57,84. No Grupo 2, esses valores variaram entre 10 a 431 U/L, com uma média de 81,7, mediana de 66 U/L e desvio padrão de 58,41. Em geral, para ambos os

grupos, o percentual de pacientes com valores normais da ALT e o daqueles que estão com os valores alterados dessa enzima foi semelhante, não havendo diferença entre os grupos.

Quando uma análise dos valores da ALT entre os pacientes do Grupo 1 é realizada, percebe-se que, naqueles cuja apresentação clínica do LPB fora erosivo ou ulcerado, em 40,00% dos casos os valores da ALT apresentavam alterados. Já nos pacientes com LPB não erosivo, o percentual de casos com valores alterados da ALT foi de 60,00%. Esses dados contrariam o que Bagan *et al.* (1994) afirmaram ao estudarem o comportamento das lesões de LPB em relação à elevação das transaminases em pacientes com doença hepática crônica. Os autores verificaram que, em 21,39% dos pacientes pesquisados, os níveis séricos das transaminases estavam alterados e, nesse grupo, um maior percentual de lesões erosivas foi encontrado. Ou seja, os níveis séricos dessas enzimas foram maiores nos pacientes que tinham LP erosivo quando comparado aos que não apresentavam erosões. Os autores concluíram que tais resultados poderiam indicar que o comportamento das lesões bucais é mais agressivo à medida que aumenta a alteração no fígado.

### **5.3.2. Análise da condição hepática por meio de biópsia hepática e/ou do diagnóstico clínico/imaginológico:**

Para averiguar a condição hepática, foram observados os dados referentes ao diagnóstico clínico, laboratorial e/ou por imagem referente ao fígado. Primeiramente, buscou-se avaliar o resultado do exame histopatológico, expresso através da escala METAVIR. Contudo, muitos pacientes não puderam realizar biópsia hepática, principalmente devido às suas condições sistêmicas, ou por não aceitarem fazer o procedimento. Incluem-se, ainda, os que não haviam sido submetidos ao procedimento até o momento da avaliação dos prontuários para este estudo.

Com relação à condição hepática, os dados mostram que, para os pacientes com diagnóstico clínico ou histopatológico de CH, o Grupo 1 apresentou índices maiores que o Grupo 2 (46,67% e 29,24%, respectivamente). No entanto, nos demais graus de fibrose verificam-se maiores números no Grupo 2. É possível que os pacientes com uma maior fibrose hepática apresentam também maior propensão a desenvolver o LPB.

Uma explicação para tal possibilidade pode estar no fato de que um maior grau de fibrose também está relacionado ao maior tempo em que a pessoa é portadora do VHC. Segundo Cacoub *et al.* (2000) e Galossi *et al.* (2007), 40% a 74% dos pacientes infectados pelo VHC desenvolvem, em algum momento da infecção, uma MEH. Ou seja, apesar de o período necessário para o desenvolvimento de CH ser variável, em geral, este tempo é longo. Assim sendo, o paciente com CH já ficou exposto ao vírus por maior período de tempo. Com isso, as chances de uma reação cruzada antígeno-anticorpo aumentam, podendo ocorrer uma reação liquenoide ao vírus, como sugerem algumas teorias sobre a etiopatogênese do LPB relacionado ao VHC (SUGERMAN *et al.*, 2002; PETRUZZI *et al.*, 2004; ISMAIL; KUMAR; ZAIN, 2007). Vale salientar que já foi comprovado que epítomos do VHC foram encontrados em células epiteliais de pacientes com LPB (NAGAO *et al.*, 1998b; NAGAO *et al.*, 2000a; ARRIETA *et al.*, 2000; LAZARO *et al.*, 2002; KUROKAWA *et al.*, 2003).

#### 5.4. CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA REFERENTE AO TRATAMENTO CONTRA O VHC

A conduta clínica e a necessidade de tratamento foram conduzidas pela equipe médica, de acordo com a Portaria 863, de 4 de Novembro de 2002, do Ministério da Saúde (BRASIL, 2002b).

Neste estudo, os dados com relação ao tratamento antiviral específico (RBV + INF ou PegINF) mostram que 126 pacientes nunca trataram (67,74%), 51 já haviam sido tratados (27,42%) e 9 estavam em tratamento (4,84%). No entanto, quando comparados os Grupos 1 e 2, estes números se mostram bastantes divergentes. No Grupo 1, o índice de pacientes que já trataram ou que ainda estavam em tratamento foi de 66% dos pacientes e, no Grupo 2, este índice não chegou a 30% dos casos (**Tabela 3**).



**Tabela 3:** Distribuição da amostra segundo a condição hepática e o tratamento para VHC. **Ambulatório de Hepatites Virais, HU/UFSC, Florianópolis, SC, 2012.**

INFORMAÇÕES SOBRE A HEPATITE C NOS PACIENTES DA AMOSTRA			GRUPO 1: Com LPB (n=15)	GRUPO 2: Sem LPB (n=171)	Total (n=186)
Condição Hepática	Biópsia (METAVIR)	F0	0 (0,00%)	18 (10,53%)	18 (9,68%)
		F1, F2 e F3	5 (40,00%)	71 (41,53%)	77 (41,40%)
		F4	4 (26,67%)	11 (6,43%)	15 (8,06%)
	Com CH*		3 (20,00%)	39 (22,81%)	42 (22,58%)
	SI e/ou sem CH		2 (13,33%)	32 (18,71%)	34 (18,28%)
Tratamento para Hepatite C	NT		5 (33,33%)	121 (70,76%)	126 (67,74%)
	JT	S/RVS	5 (33,33%)	33 (19,30%)	38 (20,43%)
		C/RVS	4 (26,67%)	9 (5,26%)	13 (6,99%)
	ET		1 (6,67%)	8 (4,68%)	9 (4,84%)

**Legenda:** LPB – Líquen Plano Bucal; CH – Com Cirrose Hepática; SI – Sem Informações Disponíveis; NT – Não Tratado; JT – Já Tratou; S/RVS – Sem Resposta Viroológica Sustentada; C/RVS – Com Resposta Viroológica Sustentada; ET – Em Tratamento.  
\*CH – Diagnóstico compatível com Cirrose Hepática, feito por meio de Exames Laboratoriais, Exames por Imagem e Exame de Endoscopia Digestiva Alta associados às Características Clínicas.

A relação entre o tratamento para a hepatite C e suas repercussões sistêmicas já foi, e ainda é, alvo de estudos. Segundo Sookoian *et al.* (1999), o uso combinado da RBV com INF alfa convencional foi associado a maior número de reações cutâneas. Numa amostra de 33 pacientes que faziam uso de ambas as drogas, os autores verificaram uma prevalência de reações cutâneas adversas em 33,4% dos casos, principalmente do tipo liquenoide. Quando comparados com pacientes em monoterapia com o INF alfa (numa amostra de 35 pacientes), a prevalência das reações foi somente de 5,7%. As alterações relatadas nesse estudo incluíram eczemas, *rash* cutâneo, eritema malar, erupção liquenoide e LP.

Para Dereure *et al.* (2002), o INF teria um efeito imunomodulador. E esses efeitos poderiam ser responsáveis por um comportamento atípico dos linfócitos T que, estimulados, poderiam desencadear reações anormais frente a estímulos menores, como pequenos traumas, irritações cutâneas e foto-exposição de curta duração.

A relação entre a terapia com INF e o LPB também é alvo de investigação na literatura (AGNER *et al.*, 1992; DOUTRE *et al.*, 1992; PROTZER *et al.*, 1993; NAGAO *et al.*, 1996; LAPIDOTH *et al.*, 1997; VARELA *et al.*, 2000; PINTO; MARQUES; CORREIA, 2003; NAGAO *et al.*, 2005; GROSSMANN *et al.*, 2008), e será discutido neste texto mais a frente.

Do lado inverso, a saúde bucal pode interferir no tratamento da hepatite C. Nagao; Sata (2010) estudaram sobre a possibilidade de problemas dentários retardarem o início do tratamento com INF para pacientes infectados com VHC. Em sua revisão, os autores verificaram que há poucos trabalhos sobre o assunto, embora os efeitos colaterais locais da terapia já terem sido documentados. Eles verificaram que, dos 570 pacientes da amostra, seis não puderam iniciar a terapia devido a problemas dentários, tais como a periodontite, pulpites e pericoronarite, e que a terapia foi adiada em média por  $61,3 \pm 47,7$  dias. Concluíram que o tratamento das infecções dentárias é necessário previamente ao início da terapia com INF.

## 5.5. CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA REFERENTE ÀS MANIFESTAÇÕES EXTRA-HEPÁTICAS

Na literatura, há discussão se determinadas doenças podem ou não ser efetivamente relacionadas ao VHC. Neste trabalho, consideraram-se as relacionadas pelos autores Zignego *et al.* (2007). A

**Tabela 4** apresenta dados referentes às manifestações extra-hepáticas (MEH) e a outras doenças decorrentes do dano hepático presentes na data da avaliação clínica dos pacientes.

Alguns autores sugerem que, em parte, as MEH poderiam ser explicadas pelo fato de o VHC apresentar um triplo tropismo tecidual - hepatotropismo, linfotropismo e sialotropismo - o explicaria a grande prevalência de síndrome *sicca*, crioglobulinemia e desordens linfoproliferativas observadas nos pacientes com hepatite C crônica (RAMOS-CASALS *et al.*, 2001).

Cacoub *et al.* (1999) sugeriram que os principais fatores de risco para MEH seriam a idade avançada, o sexo feminino e a fibrose hepática extensa. Contudo, segundo estes autores, a patogênese das MEH que incidem nesse grupo de pacientes não está bem estabelecida. O fato é que, em cerca de 40% a 74% dos pacientes infectados pelo VHC, MEH surgem em algum momento da infecção (CACOUB *et al.*, 2000; GALOSSO *et al.*, 2007).

El-Serag *et al.* (2002) investigaram as MEH do VHC. Em um estudo tipo caso-controle, os autores analisaram os registros de 34.204 portadores do VHC e compararam os achados com um grupo controle, formado por 136.816 pacientes não infectados pelo vírus. Os resultados deste trabalho revelaram uma prevalência significativa de porfiria cutânea tarda (PCT), vitiligo, **LP**, crioglobulinemia e glomerulonefrite membrano-proliferativa no grupo de estudo em comparação com o grupo controle.

Cacoub *et al.* (2000) também investigaram as MEH do VHC. Em um estudo transversal, multicêntrico, avaliaram a ocorrência de MEH dermatológicas. Fizeram parte da amostra 1614 pacientes com hepatite C, virgens de tratamento, não portadores do HBV ou do HIV. Em seus resultados, o **LP** foi encontrado em 1% dos pacientes. As demais manifestações cutâneas encontradas foram: prurido (15%), síndrome *sicca* (11%), fenômeno de Raynaud (3,5%), psoríase (3%), púrpura (1,5%), vasculite (1%), LP (1%) e PCT (0,2%). As crioglobulinas foram encontradas em 40% de 1083 pacientes testados.

**Tabela 4:** Condições sistêmicas correlacionadas: Manifestações extra-hepáticas e complicações decorrentes do dano hepático. Ambulatório de Hepatites Virais, HU/UFSC, Florianópolis, SC, 2012.

Condição Sistêmica Correlacionada	Doenças	Grupo 1: Com LPB (n=15)	Grupo 2: Sem LPB (n=171)	Total (n=186)
Manifestações Extra- Hepáticas do VHC	Sem Manifestações	0 (0,00%)	145(84,80%)	145(77,96%)
	Crioglobulinemia Mista	0 (0,00%)	1 (0,58%)	1 (0,54%)
	Diabetes <i>Mellitus</i>	3 (20,00%)	32 (18,71%)	35 (18,82%)
	Tireoidopatias	4 (26,67%)	17 (9,94%)	21 (11,29%)
	Líquen Plano Bucal	15(100,00%)	0 (0,0%)	15 (8,06%)
	Porfiria Cutânea Tarda	0 (0,00%)	2 (1,17%)	2 (1,08%)
	Psoríase	0 (0,00%)	4 (2,34%)	4 (2,15%)
	Síndrome de Sjögren	0 (0,00%)	1 (0,58%)	1 (0,54%)
	Vitiligo	1 (6,67%)	1 (0,58%)	1 (0,54%)
Complicações decorrentes do dano Hepático	Sem Complicações	7 (46,67%)	86(50,29%)	93 (50,00%)
	Carcinoma Hepatocelular	0 (0,00%)	7 (4,09%)	7 (3,76%)
	Cirrose Hepática	7 (46,67%)	65 (38,01%)	72 (38,71%)
	Esplenomegalia	0 (0,00%)	3 (1,75%)	3 (1,61%)
	Hidrotórax Hepático	0 (0,00%)	1 (0,58%)	1 (0,54%)
	Hipertensão Portal	0 (0,00%)	10 (5,85%)	10 (5,38%)
	Plaquetopenia	0 (0,00%)	15 (8,77%)	15 (8,06%)
	Síndrome Hepatopulmonar	0 (0,00%)	1 (0,58%)	1 (0,54%)
	Transplante Hepático	0 (0,00%)	2 (1,17%)	2 (1,08%)

Em um estudo publicado em 2007 por Stefanova-Petrova *et al.*, no qual 136 pacientes infectados com o VHC foram analisados, foi constatado que 76,5% deles apresentaram algum tipo de MEH. O estudo demonstrou que existem vínculos diretamente relacionados entre a hepatite C e os sintomas extra-hepáticos, e os autores concluíram que se deveria pesquisar possíveis MEH nos portadores do VHC, evitando complicações e prevenindo as suas consequências. Por outro lado, recomendam, ainda, todo paciente que apresente alguma doença que possa ser uma MEH do VHC, e não saiba que é portador deste vírus, deveria ser submetido ao teste de detecção do VHC.

Com relação às complicações decorrentes ao dano hepático, a CH foi a que mais ocorreu. No entanto, deve-se destacar a presença do Carcinoma Hepatocelular, uma doença grave com alto índice de mortalidade. Nesse sentido, é importante relevar que, entre os pacientes participantes deste estudo, sete já haviam desenvolvido este câncer hepático, dos quais dois pacientes do Grupo 2 foram a óbito antes de a fase clínica deste trabalho encerrar.

Pelo exposto acima com relação às MEH, deve-se seguir as recomendações de Stefanova-Petrova *et al.* (2007). Todo paciente portador do VHC deveria ser pesquisado para possíveis MEH, tentando, deste modo, encontrar formas de prevenção, a fim de proporcionar ao paciente um diagnóstico precoce destas manifestações, ou um conforto, evitando/minimizando as comorbidades. Além disso, todo paciente que não saiba que é portador do VHC, mas que apresente alguma manifestação correlata ao VHC (como o LPB), deveria ser submetido ao teste de detecção do vírus a fim de identificar sua presença neste indivíduo.

## 5.6. CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA REFERENTE AO GRUPO DE PACIENTES COM LÍQUEN PLANO BUCAL

No presente trabalho, avaliou-se 186 portadores do VHC, dos quais 15 pacientes tiveram um diagnóstico clínico de LPB.

De modo geral, este grupo de pacientes apresentou idades entre 39 e 68 anos; a relação entre gêneros foi de 1,5:1 para o sexo masculino; 8 pacientes (53,33%) estavam infectados com o genótipo 1 do VHC; 9 já haviam se tratado (60%) e um estava em tratamento (6,67%) o VHC; 8 tinham alguma alteração no valor da ALT (53,33%); 2 apresentavam coinfeção com o HIV (13,33%); 6 relataram manter o hábito de fumar (40%) e 4 que fumaram no passado (26,67%); um confirmou que

mantém o hábito de ingerir bebida alcoólica regulamente e em excesso (6,67%) e 5 que tem histórico de consumo abusivo desta substância (33,33%). A **Tabela 5** reúne todas as informações do grupo 1.

Os 15 pacientes deste grupo representaram 8,06% do total da amostra. Destes, 5 foram submetidos à biópsia incisional do LPB, todos com laudo histopatológico compatível. Isso representa 2,69% do total. Os demais pacientes (10 casos) não foram biopsiados por apresentarem lesões bucais clássicas (como na **Figura 3**), por se recusaram a fazer biópsia e/ou devido ao fato de não apresentarem condições sistêmicas que possibilitasse tal procedimento (por exemplo, alterações nos padrões do coagulograma ou na contagem de plaquetas).

Grossmann *et al.* (2007) obtiveram números semelhantes aos aqui apresentados. Os autores avaliaram 215 pacientes portadores do VHC em busca da presença de LPB. Como resultados, verificaram que 20 pacientes (9,3%) tiveram o diagnóstico clínico de LPB, dos quais 9 (4,2%) foram submetidos à biópsia e 5 (2,3%) tiveram o diagnóstico confirmado pelo exame histopatológico.

Lodi; Pellicano; Carozzo (2010) realizaram uma meta-análise sobre a relação entre LPB e VHC. A frequência de LPB em pacientes VHC – positivos relatada nos artigos que os autores utilizaram em seu trabalho variou entre 1,42% e 7,43% dos casos. O resultado desta meta-análise revelou uma frequência de 4,47% de os pacientes com hepatite C que desenvolvem LPB, e os autores mostraram que o valor foi estatisticamente significativo.

Assim, a frequência de pacientes com hepatite C que apresentaram histologicamente LPB (2,69%) neste estudo está de acordo com a literatura acima citada.

Com relação à manifestação clínica do LPB nos pacientes com tal diagnóstico (Grupo 1), a **Tabela 5** mostra as principais características das lesões bucais apresentadas neste estudo.

A apresentação clínica do LPB em pacientes infectados pelo VHC foi estudada por diversos autores. Alguns afirmaram que a forma erosiva da mucosa bucal é a mais prevalente nestes pacientes (GANDOLFO *et al.*, 1994; SÁNCHEZ-PÉREZ *et al.*, 1996; CARROZZO *et al.*, 1996; DUPOND *et al.*, 1998; LODI *et al.*, 2000; GIMENEZ-GARCÍA; PÉREZ-CASTILLÓN, 2003), enquanto que, em outros estudos, a maior incidência foi da forma reticular com lesões múltiplas, sendo a mucosa jugal, gengiva, língua e mucosa labial os sítios mais acometidos (BAGÁN *et al.*, 1994; BAGÁN *et al.*, 1998; NAGAO *et al.*, 2002a; FIGUEIREDO *et al.*, 2002; ROMERO *et al.*, 2002).

**Tabela 5:** Características dos pacientes do Grupo 1. Ambulatório de Hepatites Virais, HU/UFSC, Florianópolis, SC, 2012.

n	Idade	Sexo	C.C. LPB	Hepatite C				ALT	Co-Infecções	Hábitos	
				Genótipo	Condição Hepática	Tratamento	Tabagismo			Etilismo	
1	39	F	R	NP	F1	NT	-	66	-	SH	SH
2	41	M	R	NP	F1	NT	-	134	-	HP	HP
3	43	M	R	3b	F1	NT	-	195	-	SH	SH
4	46	M	E/U	1	CH	JT	R+PI	91	HIV	HA	SH
5	47	M	E/U	1	F4	NT	-	187	-	HP	HP
6	48	M	R	1	F4	JT	R+PI	37	-	SH	SH
7	48	F	E/U	1	F2	JT	R+PI	65	-	HA	SH
8	50	M	R	NP	NP	NT	-	28	-	HA	HA
9	50	M	R	1	F1	JT	R+PI	169	-	HA	HP
10	52	F	R	1	F1	JT	R+PI	51	-	HP	SH
11	54	M	E/U	1	CH	JT	R+PI	40	-	HA	HP
12	58	F	R	2	F4	JT	R+PI	67	-	SH	SH
13	61	M	E/U	SI	SI	JT	R+PI	31	HIV	HP	HP
14	64	F	R	3b	F4	ET	R+I	100	-	HA	SH
15	68	F	R	1	CH	JT	-	41	-	SH	SH

**Legenda:** M – Masculino; F – Feminino; C.C. LPB – Característica Clínica do Líquen Plano Bucal; NP – Não Pesquisado; SI – Sem Informações no Prontuário; CH – Cirrose Hepática; F – Grau de Fibrose (Metavir); R+PI – Ribavirina + Interferon Peguilado; R+I – Ribavirina + Interferon; ALT - Alanina Aminotransferase (U/L); HA – Hábito Atual; HP – Hábito Passado; SH – Sem Histórico do Hábito.

**Tabela 6:** Características clínicas do LPB nos pacientes da amostra. Ambulatório de Hepatites Virais, HU/UFSC, Florianópolis, SC, 2012.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DO LPB			n (%)		
<b>Tipo de LPB</b>	Reticular	Diagnóstico Clínico	8 (53,33%)	10 (66,67%)	
		Diagnóstico Histopatológico	2 (13,33%)		
	Erosivo/Ulcerado	Diagnóstico Clínico	2 (13,33%)	5 (33,33%)	
		Diagnóstico Histopatológico	3 (20,00%)		
<b>Localização das Lesões</b>	Mucosa Labial superior e/ou inferior		5 (33,33%)		
	Mucosa Jugal direita e/ou esquerda		15 (100,00%)		
	Palato mole e duro		3 (20,00%)		
	Mucosa de Revestimento Alveolar superior e/ou inferior		4 (26,67%)		
	Língua	Dorso		6 (40,00%)	
		Ventre		0 (0,00%)	
Bordas		8 (53,33%)			



No presente estudo, a forma reticular foi a mais prevalente (66% dos casos). Contudo, deve-se ressaltar que nos casos erosivos, a apresentação clínica foi atípica com difícil controle clínico.

Há estudos que afirmaram que as características clínicas do LPB em pacientes com hepatite C diferem daquelas encontradas em pacientes VHC – negativos. Nos pacientes infectados, o LPB caracteriza-se por envolver múltiplas áreas da mucosa bucal e de maneira mais extensa (MIGNOGNA *et al.*, 2000; CARROZZO, 2001; ROMERO *et al.*, 2002).

Outro ponto a considerar é a relação do LPB com a terapia medicamentosa para a infecção pelo VHC, fato relatado por Boccia *et al.* (1993) e Frider *et al.* (1995). O mecanismo pelo qual as drogas utilizadas na terapia anti-VHC atuam e promovem o surgimento ou a exacerbação do LPB não está esclarecido (NAGAO *et al.*, 2005).

Enquanto que, para alguns autores, a utilização da medicação anti-VHC levou a cura do LPB (DOUTRE *et al.*, 1992; LAPIDOTH *et al.*, 1997), para Protzer *et al.* (1993), Nagao *et al.* (1996), Nagao *et al.* (2005) e Grossmann *et al.* (2008) houve exacerbação das lesões pré-existentes. Agner *et al.* (1992), Varela *et al.*, 2000 e Pinto; Marques; Correia (2003) ponderaram que o tratamento com alfa-INF pode induzir o surgimento do LPB.

Os resultados aqui apresentados sugerem que o tratamento para a hepatite C parece influenciar no surgimento do LPB e/ou, pelo menos, na forma de sua manifestação clínica. Pôde-se, também, observar clinicamente que os pacientes com LPB que apresentaram manifestações clínicas atípicas, mais exacerbadas e com piores respostas aos tratamentos convencionais, necessitando de uma terapia mais incisiva, foram os que já haviam se submetido ou encontravam-se em tratamento contra o VHC.

Nas **Figuras 3, 4 e 5** são mostrados casos clínicos de pacientes portadores do VHC com diagnóstico de LPB. Na apresentação clássica reticular, observam-se linhas esbranquiçadas que se entrelaçam (Estrias de Wickham) e que, por vezes, formam estruturas anelares formando o padrão de rendilhado (**Figura 3**). Os locais mais afetados são a mucosa jugal, bilateral (**Figura 3A, 3C**), com comprometimento simétrico. Outros locais podem ser acometidos, especialmente a língua (**Figura 3B**), gengiva e lábios. Nesta forma reticular, geralmente o LPB é assintomático. No entanto, qualquer uma dessas áreas pode sofrer erosão epitelial ou ficar ulcerada.

Na forma erosiva, as lesões aparecem predominantemente avermelhadas (**Figuras 4A, 4C e 4F**). Esta variedade é acompanhada

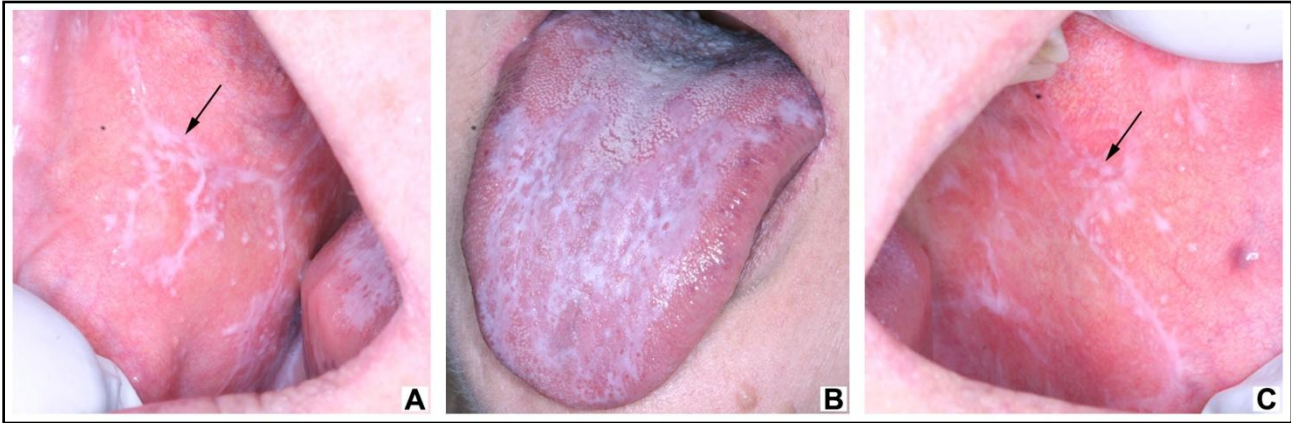
por dor e sensação de queimação. Pode atingir a mucosa gengival, produzindo um padrão de reação chamado gengivite descamativa (**Figuras 4B, 4D e 4G**). Concomitantemente, pode apresentar áreas de padrão não erosivo (**Figura 4E**).

O LPB ulcerado apresenta-se com a região central ulcerada recoberta por uma pseudomembrana (**Figura 4A, 5C**). Neste caso, o paciente relata intensa sintomatologia. Geralmente outras formas de apresentação estão associadas, com áreas erosivas (**Figura 5A**), estriadas (**Figura 5D, 5E**), em forma de gengivite descamativa (**Figura 5B**) e em placa (**Figura 5F**).

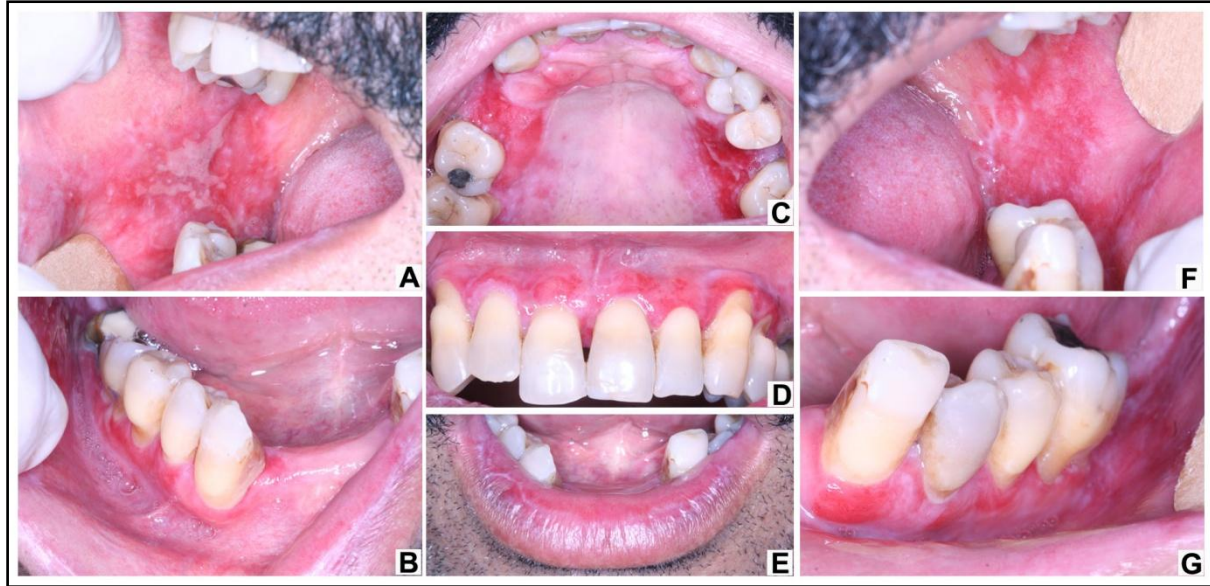
Deve-se ponderar, também, o fato de existir uma clara associação entre a exacerbação do LPB e a piora da Qualidade de Vida (QV) dos pacientes (LÓPEZ-JORNET; CAMACHO-ALONSO, 2010), bem como entre a hepatite C e a redução da QV dos portadores crônicos desse vírus (BONKOVSKY; WOOLLEY, 1999; KANG *et al.*, 2005; BONKOVSKY *et al.*, 2007).

Trabalhos realizados já mostraram que a QV de portadores do VHC piora quando comparada com a da população em geral, principalmente quando os danos hepáticos já estão avançados (BONKOVSKY; WOOLLEY, 1999; KANG *et al.*, 2005; BONKOVSKY *et al.*, 2007). Isso ocorre porque a infecção pelo VHC, juntamente com os efeitos colaterais do seu tratamento e com as MHE, levam a um conjunto de sintomas que comprometem a QV do paciente, tais como fadiga e dor, entre outros, afetando todos os aspectos da condição física, emocional e social, podendo, inclusive, levar a uma redução na aderência ao tratamento contra o VHC (SPIEGEL *et al.*, 2005; YOUNOSSI; KALLMAN; KINCAID, 2007; SNOW *et al.*, 2010).

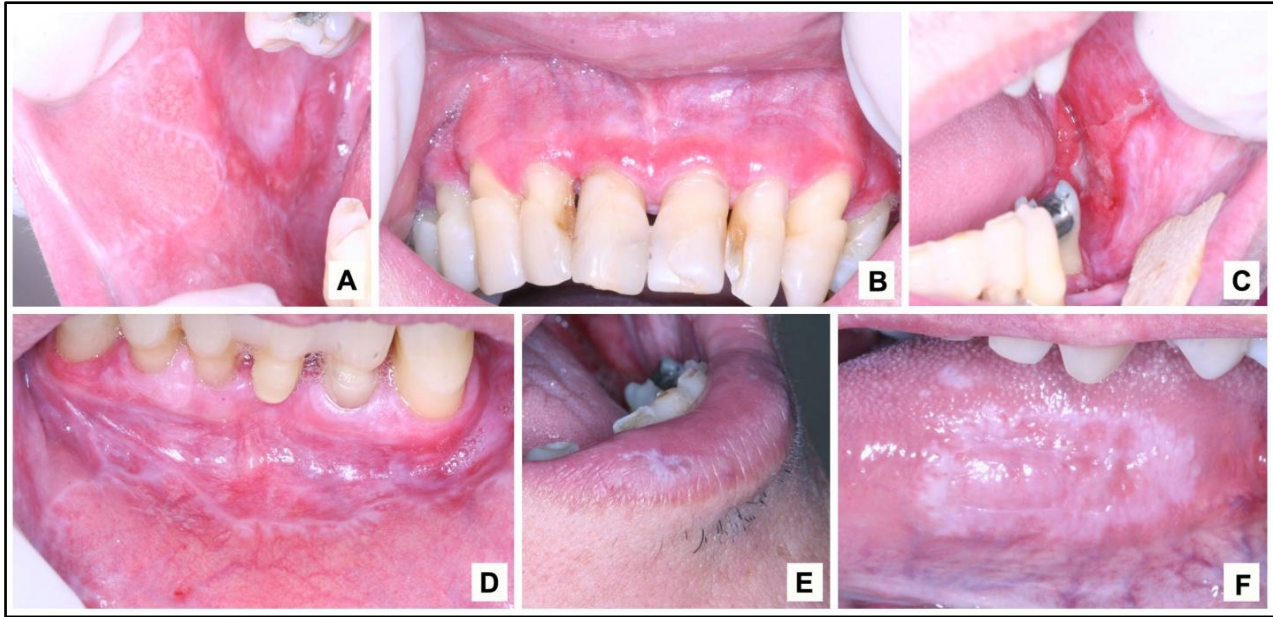
A relação LPB e QV do paciente também é estreita. Tem sido relatado que a piora ou agravamento dos sintomas do LP ocorre em períodos de tensão crescente e crise emocional. Já foi demonstrado que eventos estressantes precedem a exacerbação do LPB em 10% a 68% dos casos (McCARTAN, 1995). No entanto, o mecanismo de ação não está totalmente elucidado. Krasowska *et al.* (2008) sugerem que o estresse pode alterar inúmeros parâmetros da resposta imune (e endócrina) no LPB, o que explicaria seu papel na etiopatogenia da doença. Corroborando com este pensamento, ROJO-MORENO *et al.* (1998) afirmam que a relação entre exacerbação e tais eventos estressantes e de ansiedade é uma correlação previsível, como o que acontece em qualquer condição que está relacionada a um desequilíbrio do sistema imunológico.



**Figura 3:** Lesões brancas de aspecto reticular, com Estrias de Wickham, simétricas, distribuídas em mucosa jugal bilateral (A e C) e em dorso de língua (B). Percebe-se formação de estruturas anelares (setas). O paciente referia algum desconforto bucal, com sensação de queimação. Foi portadora do genótipo 2 do VHC, com resposta virológica sustentada ao tratamento para Hepatite C, realizado em 2006. Encontra-se em acompanhamento para o dano hepático. Com relação às lesões bucais, a paciente encontra-se em proervação.



**Figura 4:** Lesões ulceradas em mucosa jugal bilateral (A e F) e em mucosa de revestimento alveolar superior parcialmente edêntulo (C); gengivite descamativa (B, D e G); em lábio inferior, lesão em forma de estrias esbranquiçadas (E). Paciente referia dor, dificuldade em alimentar-se e perda de peso. As lesões bucais foram de difícil controle. Paciente é portador do HIV e do genótipo 1 do VHC, apresenta cirrose hepática e encontra-se na lista de espera para transplante hepático. No momento da avaliação estomatológica encontrava-se em tratamento para o VHC a qual, posteriormente, verificou-se que não houve resposta a este tratamento. Atualmente, encontra-se em acompanhamento, com períodos de exacerbação e de remissão.



**Figura 5:** Lesões de aspecto reticulares intercaladas por regiões de erosão e ulceração em mucosa jugal bilateral (A e C); gengivite descamativa (B) e lesão reticular em mucosa (D) e semi-mucosa labial inferior (E); lesão em placa em bordo lateral de língua, com extensão para ventre (F). O diagnóstico da hepatite C foi realizado a partir do LPB. Paciente portador do genótipo 1 do VHC, referindo sintomatologia dolorosa e dificuldade para alimentar-se. Atualmente, o paciente está em tratamento para a Hepatite C, com as lesões bucais sendo acompanhadas periodicamente, com episódios de exacerbação e de remissão.

Todas estas observações sugerem que a etiologia e o curso do LPB podem estar associados com o momento de vida em que o paciente se encontra, de como está sua QV em relação ao estado psicoemocional (McCARTAN, 1995; ROJO-MORENO *et al.*, 1998; LÓPEZ-JORNET; CAMACHO-ALONSO, 2010).

### 5.7. CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA REFERENTE ÀS DEMAIS LESÕES BUCAIS ENCONTRADAS E A REPERCUSSÃO NA SAÚDE DOS PACIENTES

A relação entre doenças sistêmicas e sua influência na saúde bucal (e vice-versa) tem sido discutida na literatura. A principal implicação está no fato de a cavidade bucal ser uma porta de entrada para microrganismos patogênicos. Além disso, seria uma fonte constante de sinalizadores do processo inflamatório estimulando o sistema imunológico (DÍAZ-ORTIZ *et al.*, 2005; GRIFFIN *et al.*, 2009).

Neste trabalho, as diversas alterações encontradas na cavidade bucal dos pacientes foram anotadas e estão descritas na **Tabela 7**. As doenças que se destacaram foram as relacionadas ao uso de próteses totais, desde candidíases eritematosas de palato até lesões reacionais como hiperplasia inflamatória fibrosa fissurada. Isto se deve ao fato de que, apesar de se ter uma amostra ampla, a média de idade foi alta (sexta década de vida) e os pacientes relataram uso de próteses há muitos anos. Estudos com paciente pré ou pós-transplantados hepáticos encontraram uma alta frequência de desdentados parciais e, em alguns casos, totais no arco dentário superior necessitando de prótese totais superiores. Nestes pacientes, verificou-se a presença de estomatite protética como consequência da falta de higiene em suas próteses totais superiores (DÍAZ-ORTIZ *et al.*, 2005; GUGGENHEIMER *et al.*, 2007; LINS *et al.*, 2011).

Lodi; Porter; Scully (1998), Henderson *et al.* (2001) e Carrozzo; Gandolfo (2003) estudaram as alterações estomatológicas intrabucais de pacientes infectados pelo VHC. As manifestações bucais aqui apresentadas (**Tabela 7**) são muito semelhantes às descritas por esses autores. A exceção foi o grupo de lesões malignas que, neste trabalho, não foram vistos no momento do exame clínico. No entanto, o alto índice de pacientes que tem ou tiveram o hábito de fumar, muitos associados ao hábito de ingerir bebidas alcoólicas demonstra que estes pacientes também se incluem no grupo de risco para o câncer de boca.

Outra lesão aqui apresentada que foi relacionada com o estado clínico dos pacientes foi a presença de petéquias em suas mucosas bucais. Não foi feita uma correlação direta entre tais lesões e a presença do VHC e, sim, com os danos hepáticos provocados pela doença por ele causada ou pelo tratamento – plaquetopenia e alterações nos parâmetros do coagulograma. Isso seria explicado pelo fato de que, na insuficiência hepática, a síntese de vários fatores de coagulação (os fatores II, VII, IX e X, dependentes da vitamina K, bem como os fatores I e V) pode estar comprometida. Em geral, o tempo de protrombina (TP) e o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) encontram-se prolongados na doença hepática avançada e as plaquetas podem estar em número reduzido (RESENDE, 2010).

A presença de pigmentação da mucosa bucal de dois pacientes que estavam em tratamento contra o VHC foi outra alteração observada. Em pelo menos um dos casos, a terapia com INF foi correlacionada com o surgimento dessa alteração. Uma paciente teve a mucosa afetada em borda lateral da língua, lado direito por uma mancha de cor acastanhada, de aproximadamente 1,5 cm no maior diâmetro, indolor, que surgiu após a 24<sup>a</sup> semana de tratamento com INF. Passadas algumas semanas, ainda no período de tratamento, surgiu uma nova mancha, semelhante à primeira, em mucosa jugal lado esquerdo. Fernandez; Vazquez; Rodriguez-Gonzalez (2008) e Farshidi; Chiu (2010) relataram casos semelhantes.

Com relação às MEH que têm sido descritas na cavidade bucal de pacientes com o VHC, o LPB e alterações relacionadas às glândulas salivares (sialodente, Xerostomia e Síndrome de Sjögren) são consideradas como as mais frequentes nesse grupo de pacientes (LODI; PORTER; SCULLY, 1998; FIGUEIREDO *et al.*, 2002; CARROZZO; GANDOLFO, 2003, CHAINANI-WU; LOZADA-NUR; TERRAULT, 2004; CARROZZO, 2008a; GROSSMANN *et al.*, 2009).

Nesta pesquisa, foi notória a presença de saliva espessa ou a falta de saliva na cavidade bucal de alguns pacientes. Contudo, a medição do fluxo salivar não foi realizada. Assim, neste estudo, apenas os casos onde os pacientes relataram xerostomia foram considerados (**Tabela 7**). Estes pacientes foram orientados a respeito de sua condição e da necessidade do aumento da ingestão de água, além de serem encaminhados ao Ambulatório de Estomatologia da mesma instituição.

Estudos que tentaram demonstrar a associação entre alterações nas glândulas salivares e o VHC foram realizados, mas resultados conflitantes fizeram com que alguns autores contestassem tal teoria (TALIANI, G. *et al.*, 1997; GROSSMANN, 2010). No entanto, o VHC

foi detectado na saliva e em tecido epitelial de glândulas salivares de pacientes com hepatite C, sugerindo uma relação entre alterações de glândulas salivares e a infecção pelo VHC (ROY; BAGG; McCARRON, 1999; ARRIETA *et al.*, 2001; HERMIDA *et al.*, 2002; ORTIZ-MOVILLA *et al.*, 2002; NAGAO *et al.*, 2003; CARROZZO, 2008a).

O que se tem ponderado é que doenças relacionadas a distúrbios de glândulas salivares, como xerostomia, síndrome de Sjögren e sialodenites têm sido associadas à infecção crônica pelo vírus C (CACOUB *et al.*, 2000; NAGAO *et al.*, 2003; OHOKA *et al.*, 2003).

Além disso, há estudos que indicaram uma frequência maior de infiltrado inflamatório linfocitário em glândulas salivares em pacientes infectados pelo VHC do que indivíduos não infectados (LODI; PORTER; SCULLY, 1998; ZIGNEGO; CRAXÌ, 2008; GUGGENHEIMER, CLOSE e EGHTEHAD, 2009).

Há também a hipótese de que, uma vez que o VHC tenha sido detectado em tecidos de glândulas salivares, as mesmas poderiam atuar como reservatórios do vírus e, com isso, acarretar efeito na transmissão da infecção e morbidade da doença (GROSMANN, 2010).

Apesar de o foco deste trabalho ser a relação entre hepatite C crônica com suas manifestações estomatológicas, o conhecimento atual sobre relações entre doenças bucais e sistêmicas fornece, aos profissionais médicos e odontológicos, achados importantes que têm implicações clínicas diárias. O mais importante desses é a identificação dos fatores de risco compartilhados entre os processos de doenças bucais e sistêmicas.

As razões pelas quais os pacientes infectados pelo VHC apresentem problemas bucais, necessitando de cuidados odontológicos, podem incluir uma taxa de fluxo salivar reduzida e o avanço da doença periodontal devido à resistência à insulina. Também há as dificuldades para o tratamento odontológico mais invasivos nos pacientes com doenças hepáticas, pois estes podem apresentar alterações nos padrões do coagulograma (NAGAO; SATA, 2010).

Nesse sentido, tem sido relatada a relação entre o DM com o VHC e com doenças bucais. Pacientes com hepatite C crônica têm maior risco de desenvolver resistência à insulina (NAGAO; KAWASAKI; SATA, 2008; SERFATY; CAPEAU, 2009), assim como a doença periodontal crônica pode favorecer uma resistência à insulina em pacientes com DM, além do fato que pacientes com DM descompensados podem ter o quadro de doença periodontal agravado (NISHIMURA; MURAYAMA, 2001).



**Tabela 7:** Demais lesões bucais presentes nos pacientes da amostra. Ambulatório de Hepatites Virais, HU/UFSC, Florianópolis, SC, 2012.

CATEGORIA	LESÕES BUCAIS	n (%)	
Lesões Autoimunes	Aftas	2 (1,08%)	
Lesões Infeciosas	Candidíase	Eritematosa	8 (4,30%)
		Glossite Romboidal Mediana	2 (1,08%)
		Queilite Angular	4 (2,15%)
	Herpes Labial	2 (1,08%)	
	Papiloma	1 (0,54%)	
Lesões Traumáticas	Queimadura Térmica	1 (0,54%)	
	Úlcera por Trauma	3 (1,61%)	
Lesões Reacionais	Fibroma de Irritação	3 (1,61%)	
	Hiperkeratose Ficcional	4 (2,15%)	
	Hiperplasia Inflamatória Fibrosa	2 (1,08%)	
	Melanose Nicotínica	5 (2,69%)	
Outras Lesões	Estomatite Nicotínica	1 (0,54%)	
	Leucoedema	1 (0,54%)	
	Língua Despapelada	3 (1,61%)	
	Língua Fissurada	1 (0,54%)	
	Língua Geográfica	1 (0,54%)	
	Petéquias	3 (1,61%)	
	Pigmentação / Mancha	2 (1,08%)	
	Queilite Actínica	2 (1,08%)	
	Síndrome de Peltz-Jeghers	1 (0,54%)	
Xerostomia	19 (10,22%)		

Islam; Bhattacharyya; Cohen (2011) relataram sobre as manifestações bucais de doenças sistêmicas (entre estas, as manifestações de distúrbios endócrinos, sendo o DM e as alterações de função da glândula Tireoide as mais comuns). Os autores verificaram ainda que os pacientes com DM estavam mais predispostos à doença periodontal, à candidíase bucal e a outras infecções oportunistas. Além disso, a sensação subjetiva de boca seca (xerostomia) foi percebida por um terço desses pacientes, o que pode ser resultado de uma diminuição do fluxo geral de saliva (hipossalivação) e/ou de um aumento no nível de glicose salivar. Isso denota a importância do acompanhamento odontológico nestes pacientes.

Griffin *et al.* (2009) estudaram a necessidade de intervenção odontológica de urgência em pacientes sistemicamente comprometidos. Os pacientes com artrite reumatoide, DM ou doença hepática estavam duas vezes mais propensos a ter uma urgência odontológica do que os pacientes que não tinham essas doenças.

Lins Kusterer (2011) estudou as alterações estomatológicas em pré e pós-transplantados hepáticos no Brasil, e afirmou que os cirróticos com estado de saúde bucal ruim, particularmente com infecções crônicas, tais como lesões periapicais, poderiam ter um aumento da susceptibilidade às infecções sistêmicas no pré e / ou no pós-operatório do transplante hepático. Na presença de lesões em mucosa, estaria indicado um cuidadoso exame estomatológico, a fim de prevenir possíveis infecções sistêmicas. O autor conclui que o acompanhamento odontológico desses pacientes deve ocorrer antes e após o transplante.

Guggenheimer *et al.* (2010) estudaram as características das alterações bucais em pacientes candidatos ao transplante hepático. Segundo eles, as alterações mais frequentes foram língua fissurada (37%), atrofia das papilas linguais (18%) e manifestações clínicas de candidíases (6%), entre elas queilite angular. Hipossalivação foi encontrada em 28,7% dos casos. Para estes autores, as doenças relacionadas à candidíase foram associadas com a hipossalivação e com o edentulismo total, e não propriamente com a doença hepática. Os dados desses autores corroboram com os apresentados neste trabalho, principalmente no que se refere às infecções pela *Cândida albicans*.

Bokhari *et al.* (2009) estudaram a relação entre alguns marcadores do processo inflamatório em pacientes com doença periodontal e doença cardíaca coronariana. Eles investigaram o efeito da terapia periodontal não cirúrgica sobre os níveis sistêmicos desses marcadores nesses pacientes. Afirmaram que o tratamento periodontal levou à queda dos valores de marcadores séricos da inflamação,

concluindo que isso poderia resultar em uma melhora no quadro sistêmico do paciente.

Por fim, Gur; Majra (2009) pesquisaram sobre conhecimentos, atitudes e práticas dos profissionais médicos com relação à saúde bucal e a sua inter-relação com doenças sistêmicas. Os autores verificaram que a maioria dos entrevistados tinha um nível pobre (48%) ou limitado (42%) de conhecimentos, atitudes e práticas sobre os efeitos sistêmicos das doenças bucais. Por exemplo: o fato de que a doença periodontal pode ser um fator de risco para muitas doenças sistêmicas (doença arterial coronariana, infarto cerebral, DM, pneumonias adquiridas em ambiente hospitalar, partos prematuros (com bebês com baixo peso ao nascimento)) era conhecido por apenas 4% a 25% dos médicos, dependendo da doença. Além disso, apenas 12% destes profissionais reportavam, a um dentista, seus pacientes cujos quadros sistêmicos podem ser comprometidos por doenças cuja origem é a cavidade bucal. Os autores concluíram que, em geral, os médicos ignoram o potencial de infecção que possa existir dentro da cavidade bucal e que, comumente, não encaminham seus pacientes para realizar um tratamento odontológico para, com isso, reduzir o risco de piora no quadro sistêmico.

## 5.8. CONSIDERAÇÕES ACERCA DA ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a realização de um estudo do tipo levantamento epidemiológico, a amostra deve ser representativa, assim os resultados podem ser considerados verdadeiros como aquilo que, de fato, ocorre com toda a população. Porém, devido ao período de tempo limitado pela duração do curso (Pós-Graduação em Odontologia, em âmbito de Mestrado), e como o número necessário de pacientes para um levantamento epidemiológico ser muito superior ao disponível no serviço onde foi realizada esta pesquisa, os dados aqui apresentados podem não ser extrapolados para outro grupo de pacientes de outros serviços, e com outras características. No entanto, isso não impossibilita que aferições sejam feitas acerca dos dados e resultados obtidos, bem como compará-los com o que descreve a literatura pertinente. Portanto, as conclusões deste estudo servem para descrever os fatos ocorridos no grupo de pacientes pesquisados e para o período de tempo especificado.



## 6. CONCLUSÕES



## 6. CONCLUSÕES

Com base nos resultados obtidos neste estudo, pode-se concluir que:

- o LPB foi diagnosticado em 8,06% da amostra estudada. Destes, 66,66% foi do tipo reticular e 33,33% do tipo erosivo ou ulcerado;
- houve maior incidência de casos de LPB em pacientes infectados com o genótipo 1 do VHC;
- os casos de LPB que apresentaram manifestações clínicas atípicas, mais exacerbadas e com piores respostas aos tratamentos convencionais ocorreram, em 80% dos casos, nos pacientes que já haviam se submetido ou naqueles que se encontravam em tratamento contra o VHC;
- a porcentagem de pacientes com os valores da ALT alterados foi semelhante entre os grupos 1 e 2 (53,33% e 52,19%, respectivamente);
- a condição geral de saúde do paciente infectado com o VHC, decorrente dos danos provocados pelo vírus ou do tratamento contra o mesmo, ou ainda pela presença de comorbidades, parece ter influenciado na apresentação clínica do LPB.





**PERSPECTIVAS DE NOVOS ESTUDOS**



## Perspectivas de Novos Estudos

Este estudo já está servindo como parâmetro para a pesquisa do VHC em pacientes com LPB atendidos no Ambulatório de Estomatologia do HU/UFSC, visando uma detecção precoce, evitando, assim, o diagnóstico tardio da doença hepática.

Este estudo pode, também, servir de parâmetro para que, nos pacientes sabidamente infectados pelo VHC, se implante uma rotina médica investigatória que inclua a inquirição em relação à condição bucal, e que seja feito o devido encaminhamento a um Cirurgião-Dentista para a execução dos procedimentos odontológicos necessários. Assim, maior conforto pode ser provido a esses pacientes, especialmente para a alimentação, além, é claro, de melhorar a saúde sistêmica e a autoestima desses pacientes.

Por outro lado, mais estudos são necessários para esclarecer os mecanismos envolvidos na patogênese do VHC no epitélio bucal, bem como aumentar a amostra com a finalidade de estabelecer o perfil epidemiológico do LPB em pacientes infectados pelo VHC na região estudada.



## REFERÊNCIAS



## REFERÊNCIAS

- AGNELLO, V.; De ROSA, F. G. Extra hepatic disease manifestations of HCV infection: some current issues. J. Hepatol., Amsterdam, v. 40, n. 2, p. 341-52, Feb. 2004.
- AGNER, T.; FOGH, H.; WEISMANN, K. The relation between lichen planus and hepatitis C: a case report. Acta Derm. Venereol., v. 72, n. 5, p. 380, Sep. 1992.
- ALMEIDA, P. R. L. *et al.* Estudo clínico, laboratorial e histológico em doadores de sangue anti-HVC positivos. Gastroenterol. Endosc. Dig., v. 18, p. 85-90. 1999.
- ARRIETA, J. J. *et al.* 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.
- ARRIETA, J. J. *et al.* In situ detection of hepatitis C virus RNA in salivary glands. Am. J. Pathol., New York, v. 158, n. 1, p. 259-264, Jan. 2001.
- BAGÁN, J. V. *et al.* Oral lichen planus and chronic liver disease: a clinical and morphometric study of the oral lesions in relation to transaminase elevation. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol., St Louis, v. 78, n. 3, p. 337-42. Sep. 1994.
- BAGÁN, J. V. *et al.* Oral lichen planus and chronic liver disease: a clinical and morphometric study of the oral lesions in relation to transaminase elevation. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol., St Louis, v. 78, n. 3, p. 337-42. Sep. 1994.
- BARBOSA, H. L. *et al.* Líquen plano bucal e a infecção pelo vírus da hepatite C. Ciênc. Odontol. Bras., v. 12, n. 1, p. 45-9. 2009.
- BIGBY, M. The Relationship Between Lichen Planus and Hepatitis C Clarified. Arch. Dermatol., v. 145, n. 9, p. 1048-50, Sep. 2009.

BIRKENFELD, S. *et al.* A study on the association with hepatitis B and hepatitis C in 1557 patients with lichen planus. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol., p.1-4. 2010.

BOCCIA, S. *et al.* Lichen planus and interferon therapy for hepatitis C. Gastroenterology, v. 105, n. 6, p. 1921-2, Dec. 1993.

BOKHARI, S. A. H. *et al.* Non-surgical periodontal therapy lowers serum inflammatory markers: a pilot study. J. Periodontol., v. 80, n. 10, p. 1574-80. 2009.

BONKOVSKY, H. L.; WOOLLEY, J. M. Reduction of health-related quality of life in chronic hepatitis C and improvement with interferon therapy: the Consensus Interferon Study Group. Hepatology, v. 29, p. 264-70. 1999.

BONKOVSKY, H. L. *et al.* Health-related quality of life in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. J. Hepatol., v.46, p. 420-31. 2007.

BOYER, N; MARCELLIN, P. Pathogenesis, diagnosis and management of hepatitis C. J. Hepatol., v. 32, Supl. 1, p. 98-112. 2000.

BRANDÃO, A. B. M. *et al.* Diagnóstico da hepatite C na prática médica: revisão da literatura. Rev. Panam. Salud Publica, v. 9, p. 161-8. 2001.

BRASIL. Ministério da Saúde. Guia de vigilância epidemiológica: AIDS e Hepatites Virais/Fundação Nacional da Saúde. FUNASA. Brasília: Ministério da Saúde. 2002a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n. 863 de 4 de novembro de 2002. Aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas - Hepatite viral crônica C - Interferon-alfa, interferon-alfa peguilado, ribavirina. Brasília: Diário Oficial, 8 nov. 2002. p. 160. 2002b.

BRASIL. Ministério da Saúde - Secretaria de Vigilância em Saúde - Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. Boletim Epidemiológico – Hepatites Virais. Brasília: Ministério da Saúde, Ano I. 2010.



BRASIL Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Novo tratamento para Hepatite C. 27 de Julho de 2011. Disponível em: <http://s.anvisa.gov.br/wps/s/r/rHL>. Acesso em: 26 de Fevereiro de 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde/ Secretaria de Vigilância em Saúde - Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Sinan Net. Disponível em <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/index.php>. Acesso em: 08/05/2012.

CACOUB, P. *et al.* Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. Multidepartment Virus C. Arthritis Rheum., Atlanta, v. 42, n. 10, p. 2204-12, Oct. 1999.

CACOUB, P. *et al.* Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection: a prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC. Groupe d'Etude et de Recherche en Medecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hepatite C. Medicine, Baltimore, v. 79, n. 1, p. 47-56, Jan. 2000.

CAMPIOTTO, S. *et al.* Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. Braz. J. Med. Biol. Res., v. 39, n. 3, p. 419, Mar. 2006.

CARAMEZ, C. *et al.* Alterações dermatológicas na hepatite C. Rev. Bras. Clín. Méd., v. 8, p. 53-8. 2010.

CARROZZO, M. *et al.* Hepatitis C virus infection in Italian patients with oral lichen planus: a prospective case-control study. J. Oral Pathol. Med., Copenhagen, v. 25, n. 10, p. 527-33, Nov. 1996.

CARROZZO, M. Oral health in patients with hepatitis C virus infection: an underestimated problem? Oral Dis., v. 7, p. 267-70. 2001.

CARROZZO, M.; GANDOLFO, S. Oral diseases possibly associated with hepatitis C virus. Crit. Rev. Oral Biol. Med., v. 14, p. 115-27. 2003.

CARROZZO, M. Oral diseases associated with hepatitis C virus infection. Part 1. Sialadenitis and salivary glands lymphoma. Oral Dis., v. 14, n. 2, p. 123-30. 2008a.

CARROZZO, M. Oral diseases associated with hepatitis C virus infection. Part 2: lichen planus and other diseases. Oral Dis., v. 14, n. 3, p. 217-28. 2008b.

CARROZZO, M.; THORPE, R. Oral lichen planus: a review. Minerva Stomatol., v. 58, n. 10, p.519-37, Oct. 2009.

CHAINANI-WU, N.; LOZADA-NUR, F.; TERRAULT, N. Hepatitis C virus and lichen planus: a review. Oral Surg. Oral Méd. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod., v. 98, p. 171-83. 2004.

CHOO, Q. L. *et al.* Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. Science, v. 244, n. 4902, p. 359-62, Apr. 1989.

CONTE, V. P. Hepatite Crônica por Vírus C: Parte 1. Considerações gerais. Arq. Gastroenterol., São Paulo: v.37, n. 3, p. 187-93, Jul./Sep. 2000.

DEREURE, O. *et al.* Diffuse inflammatory lesions in patients treated with interferon alpha and ribavirin for hepatitis C: a series of 20 patients. Br. J. Dermatol., London: v. 147, n. 6, p. 1142-6, Dec. 2002.

DÍAZ-ORTIZ, M. L. *et al.* Dental health in liver transplant patients. Med. Oral Pathol. Oral Cir. Bucal, v. 10, p. 66-76. 2005.

DOUTRE, M. S. *et al.* Lichen planus and virus C hepatitis: disappearance of the lichen under interferon alpha therapy. Dermatology, v. 184, n. 3, p. 289. 1992.

DUARTE, M. S. F. Doença Hepática Alcoólica: Alguns aspectos práticos. Orientado por Jorge Alberto Afonso Pereira Areias. Porto, 2010. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina) – Universidade do Porto, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar. Porto, 2010.

DUPOND, A. S. *et al.* Prevalence of hepatitis C virus in oral erosive lichen. Ann. Dermatol. Venereol., v. 125, n.10, p. 676-8, Oct. 1998.

EASL. European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. Journal of Hepatology, 2011.

- EISEN, D. The clinical features, malignant potential, and systemic associations of oral lichen planus: a study of 723 patients. J. Am. Acad. Dermatol., v. 46, n. 2, p. 207-14. 2002.
- EL-SERAG, H. B. *et al.* Extrahepatic manifestations of hepatitis C among United States male veterans. Hepatology, Baltimore, v. 36, n. 6, p. 1439-45, Dec., 2002.
- ENGEL, M. *et al.* Acute hepatitis C infection assessment among chronic hemodialysis in the Southwest Parana State, Brazil. BMC Public Health, p. 1-6. 2007.
- FARCI, P. *et al.* The outcome of acute hepatitis C predicted by the evolution of the viral quasispecies. Science, v. 288, p. 339-44. 2000.
- FARHI, D.; DUPIN, N. Pathophysiology, etiologic factors, and clinical management of oral lichen planus, part I: facts and controversies. Clin. Dermatol., v. 28, n. 1, p. 100-8. 2010.
- FARSHIDI, D.; CHIU, M. W. Lingual hyperpigmentation from pegylated interferon and ribavirin treatment of hepatitis C. J. Am. Acad. Dermatol., v. 62, p. 164-5. 2010.
- FERNANDEZ, A.; VAZQUEZ, S.; RODRIGUEZ-GONZALEZ, L. Tongue hyperpigmentation resulting from peginterferon alfa-2a and ribavirin treatment in a Caucasian patient with chronic hepatitis C. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol., v. 22, p. 1389-91. 2008.
- FERREIRA, C. T.; SILVEIRA, T. R. D. Hepatites virais: aspectos da epidemiologia e da prevenção. Rev. Bras. Epidemiol., v. 7, p. 473-87. 2004.
- FERREIRA, R. A. S. P. *et al.* Acute hepatitis C in Brazil: Results of a national survey. J. Med. Virol., v. 83, n. 10, p. 1738-43, Oct. 2011.
- FIGUEIREDO, L. C. *et al.* Oral lichen planus and hepatitis C virus infection. Oral Dis., v. 8, n. 1, p. 42-6, Jan. 2002.
- FILIPPIN, F. B. *et al.* Novo intervalo de referência para Alanina Aminotransferase usando o Sistema Automatizado de Bioquímica Dade Behring Ar Dimension. NewsLab, ed. 65, p.148-60. 2004.

FOCACCIA, R. *et al.* Demographic and anthropometrical analysis and genotype distribution of chronic hepatitis C patients treated in public and private reference centers in Brazil. Braz. J. Infect. Dis., Salvador, v. 8, n. 5, p. 348-55, Oct. 2004.

FONSECA, J. C. F. Histórico das hepatites virais. Rev. Soc. Bras. Med. Trop., v. 43, p. 322-30, Mai/Jun. 2001.

FRIDER, B. *et al.* Lichen planus, chronic hepatitis C, and interferon. Hepatology, v. 21, n. 6, p. 1764-5, Jun. 1995.

GALOSI, A. *et al.* Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection. J. Gastrointestin. Liver Dis., v. 16, p. 65-73. 2007.

GANDOLFO, S. *et al.* Oral lichen planus and hepatitis C virus (HCV) infection: is there a relationship? A report of 10 cases. J. Oral Pathol. Med., Copenhagen, v. 23, n. 3, p. 119-22, Mar. 1994.

GHODSI, S. Z. *et al.* Lichen planus and Hepatitis C: a case-control study. BMC Dermatology, v. 4, n. 1, p. 6. 2004.

GIMENEZ-GARCIA, R.; PEREZ-CASTRILLÓN, J. L. Lichen planus and hepatitis C virus infection. J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol., v. 17, n. 3, p. 291-5, Mai. 2003.

GISED - Gruppo Italiano Studi Epidemiologici in Dermatologia. Lichen planus and liver diseases: a multicentre case-control study. Br. Med. J., v. 300, n. 6719, p. 227-30. 1990.

GITTO, S. *et al.* Alcohol and viral hepatitis: a mini-review. Dig. Liver Dis., v. 41, p. 67-70. 2009.

GONZÁLEZ-PERALTA, R. P. *et al.* Clinical implications of viral quasispecies in chronic hepatitis C. J. Med. Virol., v. 49, p. 242-7. 1996.

GRIFFIN, S. O. *et al.* Oral Health Needs Among Adults in the United States With Chronic Diseases. JADA, v. 140, n. 10, p. 1266-74, Oct. 2009.

GROSSMANN, S. D. M. C. Associação entre o líquen plano bucal e a hepatite crônica pelo vírus C. Orientado por Maria Auxiliadora Vieira

do Carmo. Belo Horizonte, 2005. 105f. Dissertação (Mestrado em Odontologia) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Odontologia, Programa de Pós-Graduação em Odontologia. Belo Horizonte, 2005.

GROSSMANN, S. D. M. C. *et al.* Oral Lichen Planus and Chronic Hepatitis C: a controversial association. Am. J. Clin. Pathol., v. 127, n. 5, p. 800-4, May. 2007.

GROSSMANN, S. D. M. C. *et al.* Exacerbation of oral lichen planus lesions during treatment of chronic hepatitis C with pegylated interferon and ribavirin. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., v. 20, n. 7, p. 702-6. 2008.

GROSSMANN, S. D. M. C. *et al.* Oral Mucosal Conditions in Chronic Hepatitis C Brazilian Patients: A Cross-Sectional Study. J. Public Health Dent., v. 69, n. 3, p. 168-75. 2009.

GROSSMANN, S. D. M. C. *et al.* Xerostomia, hyposalivation and sialadenitis in patients with chronic hepatitis C are not associated with the detection of HCV RNA in saliva or salivary glands. J. Clin. Pathol., v. 63, p. 1002-7. 2010.

GUERREIRO, T. D. T.; MACHADO, M. M.; FREITAS, T. H. P. D. 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., v. 80, p. 475-80. 2005.

GUGGENHEIMER, J. *et al.* Dental health status of liver transplant candidates. Liver Transpl., v. 13, p. 280-6. 2007.

GUGGENHEIMER, J.; CLOSE, J. M.; EGHTEHAD, B. Sialadenitis in Patients with Advanced Liver Disease. Head Neck Pathol., v. 3, p. 100-105. 2009.

GUGGENHEIMER, J. *et al.* Characteristics of oral Abnormalities in Liver Transplant Candidates. Int. J. Organ. Transpl. Med., v. 1, n. 3, p. 107-113. 2010.

GUR, A.; MAJRA, J. M. Knowledge, Attitude and Practices Regarding the Systemic Effects of Oral Diseases among the Medical Practitioners. Int. J. Dent. Sci., v. 6, n. 2. 2009.

HAJJAR, L. A.; ROSA, T. T.; VEIGA, J. P. R. Manifestações extra-hepáticas da Hepatite C. Brasília Méd., v. 36, n. 3/4, p. 96-105. 1999.

HENDERSON, L. *et al.* Oral health of patients with HCV infection: a pilot study. Oral Dis., v. 7, p. 271-75. 2001.

HERMIDA, M. *et al.* Detection of HCV RNA in saliva of patients with hepatitis c virus infection by using a highly sensitive test. J. Virol. Methods., v. 101, p. 29-35. 2002.

HOCHMAN, B. *et al.* Desenhos de pesquisa. Acta Cir Bras., v. 20, Supl. 2, p. 2-9. 2005.

IMHOF, M. *et al.* Prevalence of hepatitis C virus antibodies and evaluation of hepatitis C virus genotypes in patients with lichen planus. Dermatology, v. 195, p. 1-5. 1997.

INGAFOU, M. *et al.* No evidence of HCV infection or liver disease in British patients with oral lichen planus. Int. J. Oral Maxillofac. Surg., v. 27, n. 1, p. 65-6, Feb. 1998.

ISLAM, N. M.; BHATTACHARYYA, I.; COHEN, D. M. Common Oral Manifestations of Systemic Disease. Otolaryngol. Clin. North Am., v. 44, n. 1, p. 161-82, Feb. 2011.

ISMAIL, S. B.; KUMAR, S. K. S.; ZAIN, R. B. Oral lichen planus and lichenoid reactions: etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation. J. Oral Sci., v. 49, n. 2, p. 89-106. 2007.

JANEIRO, N. Infecção por vírus da Hepatite C. Rev. Fac. Méd. Lisboa, v. 14, p. 191-2. 2009.

KANG, S. C. *et al.* Health-related quality of life and impact of antiviral treatment in Chinese patients with chronic hepatitis C in Taiwan. World J. Gastroenterol., v.11, p. 7494-8. 2005.

KLENERMAN, P.; GUPTA, P.K. Hepatitis C virus: current concepts and future challenges. Q. J. Med., v. 105, p. 29–32. 2012.

KRASOWSKA, D. *et al.* Psychological stress, endocrine and immune response in patients with lichen planus. Int. J. Dermatol., v. 47, p.1126-34. 2008.

KUROKAWA, M. *et al.* Analysis of hepatitis C virus (HCV) RNA in the lesions of lichen planus in patients with chronic hepatitis C: detection of anti-genomic- as well as genomic-strand HCV RNAs in lichen planus lesions. J. Dermatol. Sci., Limerick, v. 32, n. 1, p. 65-70, Jun. 2003.

LAPIDOTH, M. *et al.* Successful interferon treatment for lichen planus associated with chronic active hepatitis due to hepatitis C virus infection. Acta Derm. Venereol., v. 77, n. 2, p. 171-2, Mar. 1997.

LAZARO, P. *et al.* Detection of hepatitis C virus RNA and core protein in keratinocytes from patients with cutaneous lichen planus and chronic hepatitis C. J. Invest. Dermatol., Baltimore, v. 119, n. 4, p. 798-803, Oct. 2002.

LECHNER, F. *et al.* Analysis of successful immune responses in persons infected with hepatitis C virus. J. Exp. Méd., v. 191, p. 1499-512. 2000.

LIN, L. H.; LU, S. Y.; LU, S. N. Seroprevalence of anti-HCV among patients with oral lichen planus in Southern Taiwan. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod., v. 109, n. 3, p. 408-14. Mar. 2010.

LINS KUSTERER, L. E. F. Oral Diseases and Liver Pre and Post-Transplantation Disorders. J. Transpl. Technol. Res., Supl.1, p. 1-4. 2011.

LINS, L. *et al.* Oral health profile of cirrhotic patients awaiting liver transplantation in the Brazilian Northeast. Transplant. Proc., v. 43, p.1319-21. 2011.

LODI, G. *et al.* Antibodies to epithelial components in oral lichen planus (OLP) associated with hepatitis C virus (HCV) infection. J. Oral Pathol. Med., Copenhagen, v. 26, n. 1, p. 36-9, Jan. 1997a.

LODI, G. *et al.* HCV genotypes in Italian patients with HCV-related oral lichen planus. J. Oral Pathol. Med., Copenhagen, v. 26, n. 8, p. 381-4, Sep. 1997b.

LODI, G.; PORTER, S. R.; SCULLY, C. Hepatitis C virus infection: Review and implications for the dentist. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod., v. 86, n. 1, p. 8-22, Jul. 1998.

LODI, G. *et al.* Hepatitis C virus: associated oral lichen planus: no evidence from hepatitis G co-infection. J. Oral Pathol. Med., Copenhagen, v. 29, n. 1, p. 39-42, Jan. 2000.

LODI, G. *et al.* 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. 1172-81, Dec. 2004.

LODI, G. *et al.* Current controversies in oral lichen planus: Report of an international consensus meeting. Part 1. Viral infections and etiopathogenesis. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod., v. 100, n. 1, p. 40-51. 2005.

LODI, G.; PELLICANO, R.; CARROZZO, M. Hepatitis C virus infection and lichen planus: a systematic review with meta-analysis. Oral Dis., v. 16, n. 7, p.601-12, Oct. 2010.

LÓPEZ-JORNET, P.; CAMACHO-ALONSO, F. Quality of life in patients with oral lichen planus. J. Eval. Clin. Pract., v. 16, n. 1, p. 111-3, Feb. 2010.

MANOLACHE, L.; SECELEANU-PETRESCU, D.; BENEĂ, V. Lichen planus patients and stressful events. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol., v. 22, n. 4, p. 437-41. 2008.

MARTINS, T.; NARCISO-SCHIAVON, J. L.; SCHIAVON, L. L. Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C. Rev. Assoc. Med. Bras., São Paulo, v. 57, n. 1, p. 107-12, Feb. 2011.

MCCARTAN B. E. Psychological factors associated with oral lichen planus. J. Oral Pathol. Med., v.24, p.273-5. 1995.



- MIGNOGNA, M. D. *et al.* Oral lichen planus: different clinical features in HCV-positive and HCV-negative patients. Int. J. Dermatol., v. 39, n. 2, p. 134-9. 2000.
- MINCIS, M.; MINCIS, R. Enzimas hepáticas: aspectos de interesse prático. Rev. Clín. Terap., v. 32, n. 2, p. 56-60, Abr. 2006.
- MINCIS, M.; MINCIS, R. Avanços no diagnóstico de fibrose hepática. Einstein., v. 7, n. 4, parte 2, p. 177-80. 2009.
- MINCIS, M.; MINCIS, R. Hepatite C. Rev. Bras. Med., v. 67, n. 6, p. 172-8. 2010.
- MOKNI, M. *et al.* Lichen planus and hepatitis C virus. J. Am. Acad. Dermatol., v. 24, p. 792. 1991.
- MOORE, C. M.; GEORGE, M.; VAN THIEL, D. H. Consensus interferon used to treat prior partial-responders to pegylated interferon plus ribavirin. Dig. Dis. Sci., v. 56, n. 10, p. 3032-7, Oct. 2011.
- NAGAO, Y. *et al.* Development and exacerbation of oral lichen planus during and after interferon therapy for hepatitis C. Eur. J. Clin. Invest., v. 26, n. 12, p. 1171-4, Dec. 1996.
- NAGAO, Y.; KAMEYAMA, T.; SATA, M. Hepatitis C virus RNA detection in oral lichen planus tissue. Acta Derm. Venereol., v. 78, p. 355-7. 1998a.
- NAGAO, Y.; KAMEYAMA, T.; SATA, M. Hepatitis C virus RNA detection in Oral Lichen Planus tissue. Am. J. Gastroenterol., v. 93, n. 5, p. 850, May. 1998b.
- NAGAO, Y. *et al.* Detection of hepatitis C virus RNA in oral lichen planus and cancer tissues. J. Oral Pathol. Med., Copenhagen, v. 29, n. 6, p. 259-66, Jul. 2000a.
- NAGAO, Y. *et al.* High incidence of oral lichen planus in HCV hyperendemic area. Gastroenterology, v. 119, n. 3, p. 882-3, Sep. 2000b.

NAGAO, Y. *et al.* High incidence of extrahepatic manifestations in an HCV hyperendemic area. Hepatology Res., v. 22, n. 1, p. 27-36, Jan. 2002a.

NAGAO, Y. *et al.* Incidence of Sjögren's syndrome in Japanese patients with hepatitis C virus infection. J. Gastroenterol. Hepatology, v. 18, n. 3, p. 258-66, Mar. 2003.

NAGAO, Y.; KAWASAKI, K.; SATA, M. Insulin resistance and lichen planus in patients with HCV-infectious liver diseases. J. Gastroenterol. Hepatology, v. 23, n. 580-5. 2008.

NAGAO, Y.; SATA, M. Dental problems delaying the initiation of interferon therapy for HCV-infected patients. Virology J., v. 7, p. 192. 2010.

NARCISO-SCHIAVON, J. L. Minidicionário do Portador de Doença Hepática. Sociedade Brasileira de Hepatologia. In: <http://www.sbhepatologia.org.br/?glossario>, Acesso em: 25 de abril de 2012.

NASH, K. L.; BENTLEY, I.; HIRSCHFIELD, G. M. Managing Hepatitis C Virus Infection. BMJ, v.338, p. 37-48. 2009.

NIAAA - National Institute on Alcohol and Alcoholism. Alcoholic Liver Disease (2005). Alcohol Alert. n. 64. National Institute on Alcohol and Alcoholism. Alcohol Metabolism. Disponível em: <http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/aa64/aa64.htm>. Acesso em 09 de Abril de 2012.

NIAAA - National Institute on Alcohol and Alcoholism. Alcohol Metabolism: An Update (2007). Alcohol Alert. n. 72. National Institute on Alcohol and Alcoholism. Alcohol Metabolism. Disponível em: <http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/AA72/AA72.htm>. Acesso em 09 de Abril de 2012.

NICO, M. M. S.; FERNANDES, J. D.; LOURENCO, S. V. Líquen plano oral. An. Bras. Dermatol. [online], vol. 86, n. 4, p. 633-43. 2011. Acesso em 06 de maio de 2012.

NIH - National Institutes Of Health. Consensus Statement on Management of hepatitis C. In: NIH Consensus State Sci Satements, National Institutes Of Health, 2002. p. 1-46. 2002.

NISHIMURA, F.; MURAYAMA, Y. Periodontal inflammation and insulin resistance - lessons from obesity. J. Dent. Res., v. 80, p. 1690-4. 2001.

OHOKA, S. *et al.* Sialadenitis in patients with chronic hepatitis C is not directly related to hepatitis C virus. Hepatol. Res., v. 27, p. 23-29. 2003.

OLIVEIRA, J. C. P.; PRETTO, J.; KUPSKI, C. Diagnóstico e tratamento de hepatites virais: revisão atual. Acta Méd., Porto Alegre: v. 30, p. 538-551. 2009.

ORTIZ-MOVILLA, N. *et al.* Hepatitis C virus replicates in sweat glands and is released into sweat in patients with chronic hepatitis C. J. Med. Virol., New York, v. 68, n. 4, p. 529-36, Dec. 2002.

PAWLOTSKY, J. M. *et al.* Lichen planus and hepatitis C virus (HCV)-related chronic hepatitis evaluation of HCV genotypes. Br. J. Dermatol., v. 133, n. 4, p. 6666-7, Oct. 1995.

PETRUZZI, M. *et al.* Immune response in patients with oral lichen planus and VHC infection. Int. J. Immunopathol. Pharmacol., v. 17, p. 93-98. 2004.

PETTI, S.; SCULLY, C. Alcohol and oral health. In: Food constituents and oral health: current status and future prospects. p. 350-80. 2009.

PILLI, M. *et al.* Oral Lichen Planus Pathogenesis: A role for the HCV-specific cellular immune response. Hepatology, v.36, n. 6, p. 1446-52. 2002.

PINTO, J. M.; MARQUES, M.S.; CORREIA, T. E. Lichen planus and leukocytoclastic vasculitis induced by interferon alpha-2b in a subject with HCV-related chronic active hepatitis. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol., v. 17, n. 2, p. 193-5, Mar. 2003.

PROTZER, U. *et al.* Exacerbation of lichen planus during interferon alpha-2a therapy for chronic active hepatitis C. Gastroenterology, v. 104, n. 3, p. 903-5, Mar. 1993.

RAMOS-CASALS, M. *et al.* Is hepatitis C virus a sialotropic virus? Am. J. Pathol., v. 159, p. 1593-4. 2001.

RANDAZZO, A. R.; AMORMINO, A. S.; MARTINS, C. R. Líquen plano bucal e hepatite C: Revisão da literatura. Rev. Clín. Pesq. Odontol., v. 1, p. 36-42. 2005.

REZENDE, S. M. Distúrbios da hemostasia: doenças hemorrágicas. Rev. Méd. Minas Gerais, v. 20, n. 4, p. 534-55. 2010.

RODE, S. D. M.; DIAS, K. R. H. C.; FRANÇA, C. M. (Org.). Handbook of scientific methodology: a guide for the dental researcher. SBPqO – Sociedade Brasileira de Pesquisa Odontológica; Latin America Region of the International Association for Dental Research, 2009.

ROJO-MORENO, J. L. *et al.* Psychologic factors and oral lichen planus. A psychometric evaluation of 100 cases. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod., v. 86, p.687–91. 1998.

ROMERO, M. A. *et al.* Clinical and pathological characteristics of oral lichen planus in hepatitis C-positive and -negative patients. Clin. Otolaryngol. Allied Sci., v. 27, n. 1, p. 22-6. 2002.

RONDINA, R. D. C.; GORAYEB, R.; BOTELHO, C. Características psicológicas associadas ao comportamento de fumar tabaco. J. Bras. Pneumol., v. 33, n. 5, p. 592-601. 2007.

ROY, K. M.; BAGG, J.; McCARRON, B. The effect of saliva specimen collection, handling and storage protocols on hepatitis C virus (HCV) RNA detection by PCR. Oral Dis., v. 5, n.2 p. 123-7, Apr. 1999.

SÁNCHEZ-PÉREZ, J. *et al.* Lichen planus and hepatitis C virus: prevalence and clinical presentation of patients with lichen planus and hepatitis C virus infection. Br. J. Dermatol., v. 134, n. 4, p. 715-9, Apr. 1996.

SÁNCHEZ-PÉREZ, J. *et al.* Lichen planus and hepatitis C virus infection: a clinical and virologic study. Acta Derm. Venereol., v. 78, n. 4, p. 305-6, Jul. 1998.

SBI. I Consenso da Sociedade Brasileira de Infectologia para o Manuseio e Terapia da Hepatite C. Sociedade Brasileira de Infectologia, 2008. In: [http://infectologia.org.br/anexos/I%20Consenso%20para%20hepatite%20C\\_em%20portugu%C3%AAs.pdf](http://infectologia.org.br/anexos/I%20Consenso%20para%20hepatite%20C_em%20portugu%C3%AAs.pdf). Acesso em: 13 de Dezembro de 2011.

SCAVASSA, C. R. F. Diagnóstico laboratorial da infecção pelo vírus da hepatite C – Revisão da Literatura. AC&T Cient., v. 3, n. 1, Maio, 2009. Disponível em: <http://www.ciencianews.com.br/revistavirtual/artbiomol.html>. Acesso em: 15 de Maio de 2012.

SCIUBBA, J. J. Autoimmune Oral Mucosal Diseases: Clinical, Etiologic, Diagnostic, and Treatment Considerations. Dent. Clin. North Am., v. 55, n. 1, p. 89-103. 2011.

SCHINONI, M. I. Fisiologia Hepática. Gaz. Méd. Bahia, v. 76, Supl. 1, p. S5-S9. 2006.

SCULLY, C.; CARROZZO, M. Oral mucosal disease: Lichen planus. Br. J. Oral Maxillofac. Surg., v. 46, n. 1, p. 15-21. 2008.

SERFATY, L.; CAPEAU, J. Hepatitis C, insulin resistance and diabetes: clinical and pathogenic data. Liver Int., v. 29, Supl. 2, p.13-25. 2009.

SHENGYUAN, L. *et al.* Hepatitis C Virus and Lichen Planus: A Reciprocal Association Determined by a Meta-analysis. Arch. Dermatol., v. 145, n. 9, p.1040-7, Sep. 2009.

SIMMONDS, P. *et al.* Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. Hepatology, v. 42, n. 4, p. 962-73. 2005.

SNOW, K. K. *et al.* Changes in quality of life and sexual health are associated with low-dose peginterferon therapy and disease progression

in patients with chronic hepatitis C. Aliment. Pharmacol. Ther., v. 31, p. 719-34. 2010.

SOOKOIAN, S. *et al.* High prevalence of cutaneous reactions to interferon alpha plus ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C virus. Arch. Dermatol., Chicago, v. 135, n. 8, p. 1000-11, Aug. 1999.

SPIEGEL, B. M. *et al.* Impact of hepatitis C on health related quality of life: a systematic review and quantitative assessment. Hepatology, v. 41, p. 790-800. 2005.

STEFANOVA-PETROVA, D. V. *et al.* Chronic hepatitis C virus infection: Prevalence of extrahepatic manifestations and association with cryoglobulinemia in Bulgarian patients. World J. Gastroenterol., v. 13, n. 48, p. 6518-28. 2007.

STOJANOVIČ, L. *et al.* Lack of evidence for hepatitis C virus infection in association with lichen planus. Int. J. Dermatol., v. 47, n.12, p. 1250-6. 2008.

STRAUSS, E. Hepatite C. Rev. Soc. Brasil. Med. Trop., v. 34, p. 69-82. 2001.

SUGERMAN, P. B. *et al.* The Pathogenesis of Oral Lichen Planus. Crit. Rev. Oral Biol. Med., v. 13, n. 4, p.350-365, Jul. 2002.

TALIANI, G. *et al.* Hepatitis C virus infection of salivary gland epithelial cells. Lack of evidence. J. Hepatol., v. 26, p. 1200-6. 1997.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA. Biblioteca universitária. Como fazer referências: bibliográficas, eletrônicas e demais formas de documentos. Florianópolis, [2010]. Disponível em: <<http://www.bu.ufsc.br/design/framerefer.php>>. Acesso em: 10 mar.2010.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA. Biblioteca universitária. Normalização de trabalhos acadêmicos. Template trabalho acadêmico formato A5. Florianópolis, [2010]. Disponível em: <<http://www.bu.ufsc.br/design/TemplateTrabalhoAcademico.dot>>. Acesso em: 10 Fev. 2010.

VAN DER MEIJ, E. H.; VAN DER WAAL, I. Hepatitis C Virus Infection and Oral Lichen Planus: A report from the Netherlands. J. Oral Pathol. Med., Copenhagen, v.29, n.6, p.255-8, Jul. 2000.

VARELA, P. *et al.* Oral lichen planus induced by interferon-[alpha]-N1 in patient with hepatitis C. Int. J. Dermatol., v. 39, n. 3, p. 239-40, Mar. 2000.

VIEIRA, A. M. *et al.* Hepatite C: Casuística da Consulta de Hepatologia de um Hospital Distrital. J. Port. Gastreenterol., v. 14, n. 3, p.134-40. May 2007.

VISO, A. T. R. *et al.* Sociedade Brasileira de Infectologia. I Consenso da Sociedade Brasileira de Infectologia para o Manuseio e Terapia da Hepatite C. Sociedade Brasileira de Infectologia. 2008.

WHO - World Health Organization. Application of the International Classification of Diseases to Dentistry and Stomatology. 3. ed., Geneva: World Health Organization, p. 238. 1995.

YOUNOSSI, Z.; KALLMAN, J.; KINCAID, J. The effects of HCV infection and management on health-related quality of life. Hepatology, v. 45, p. 806–816. 2007.

ZEUZEM, S. *et al.* Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alpha-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. J. Hepatol., v. 44, n. 1, p. 97-103. 2006.

ZIGNEGO, A. L. *et al.* Extra hepatic manifestations of Hepatitis C Virus infection: A general overview and guidelines for a clinical approach. Dig. Liver Dis., v. 39, n. 1, p. 2-17. 2007.

ZIGNEGO, A. L.; CRAXÌ, A. Extra hepatic manifestations of hepatitis C virus infection. Clin. Liver Dis., v. 12, p. 611-36. 2008.





## APÉNDICES



## APÊNDICES

### Apêndice 1: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA  
CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PÓSGRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA  
MESTRADO EM DIAGNÓSTICO BUCAL**

#### **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

Prezado Paciente,

As informações contidas neste termo foram fornecidas pelo Cirurgião-Dentista Gonçalo Junior Pereira Martins, aluno do Programa de Pós Graduação em Odontologia, área de concentração em Diagnóstico Bucal, do Centro de Ciências da Saúde da UFSC, sob a orientação da Professora Dra Liliane Janete Grando e Coorientação da Professora Dra Maria Inês Meurer, ambas do Departamento de Patologia, Centro de Ciências da Saúde, UFSC.

O objetivo desse documento é fornecer informações sobre a pesquisa a ser realizada, visando firmar uma autorização por escrito para a sua participação de maneira a tornar esta participação espontânea, sem qualquer repressão.

O título deste trabalho é **“ALTERAÇÕES ESTOMATOLÓGICAS EM PACIENTES COM HEPATITES VIRAIS DOS TIPOS B E C E HEPATITES AUTOIMUNES”**. O objetivo principal deste estudo é avaliar a condição de saúde das bocas dos pacientes com hepatites virais do tipo B e C e Hepatites autoimunes, e relacioná-las com tais doenças, bem como pesquisar a presença dos vírus causadores de hepatites virais em portadores de Líquen Plano Bucal. Cabe ressaltar que o objetivo deste trabalho não é verificar as doenças dos dentes, como a Cárie, ou as inflamações da gengiva, e sim as lesões que podem acometer as demais regiões da boca, como a bochecha, a língua, os lábios, o céu da boca, etc.

Caso o (a) Senhor (a), portador (a) de hepatite viral ou autoimune, concordar em participar desta pesquisa, sua boca será examinada por um Cirurgião-Dentista. Serão avaliados os lábios, as bochechas, a língua por cima, pelos lados e embaixo, o céu da boca, indo até a região posterior da boca em direção à garganta. O exame será feito com o auxílio de espátulas de madeira e gases, e ocorrerá logo após sua consulta com o médico que lhe trata da Hepatite, no mesmo consultório, e não levará mais do que três minutos. O (a) Sr (a) será informado se algo for encontrado e, em se verificando qualquer alteração bucal que necessite de tratamento, o senhor (a) será encaminhado (a) ao Ambulatório de Estomatologia do HU/UFSC, especializado no estudo das doenças da boca, onde será reavaliado e, se necessário, tratado.

Caso o (a) Senhor (a), portador (a) de Líquen Plano Bucal, concordar em participar desta pesquisa, será examinado com o propósito de pesquisar elementos que identifiquem a presença das hepatites virais e autoimunes. Para isso, lhe será solicitado um exame de sangue específico para detectar as hepatites. O exame será realizado no laboratório do HU/UFSC, e o resultado lhe será fornecido. Em se verificando qualquer alteração nos exames que indique a presença das doenças estudadas, o senhor (a) será encaminhado (a) ao Ambulatório de Hepatites Virais do HU/UFSC, especializado em doenças do fígado, onde o Senhor será avaliado pela equipe médica especializada.

Todo material colhido, como por exemplo no exame de sangue, será utilizado somente para esta pesquisa e depois devidamente descartado seguindo as normas do laboratório do HU/UFSC. Todas as suas dúvidas sobre assuntos relacionados com a pesquisa poderão esclarecidas a você qualquer momento.

A sua participação nesta pesquisa não lhe trará nenhum custo e nem será remunerada. Os dados obtidos serão arquivados sob a supervisão do pesquisador principal, que se responsabiliza pela confidencialidade das informações.

Você terá como nos localizar no Ambulatório de Hepatites Virais (segundas-feiras e quartas-feiras, Ala A do HU/UFSC, das 14 às 17 horas); no Ambulatório de Estomatologia do HU/UFSC (terças-feiras, Ala C do HU/UFSC, das 16 às 19 horas); ou através dos telefones (48) 9971-1019 (com Gonçalo Jr.) ou (48) 9971-6864 (com Profa. Liliane Janete Grando). Os pesquisadores assumem o compromisso de fornecer as informações obtidas durante o estudo.

Por fim, o Senhor (a) tem a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento, deixando de participar do estudo, sem qualquer represália ou prejuízo. O tratamento, portanto, será realizado, independentemente da sua participação, ou não, nesta pesquisa. Caso o senhor (a) deseje abandonar a pesquisa, isso poderá ocorrer a qualquer momento, apenas manifestando sua vontade pelo telefone (48) 9971-1019 com Gonçalo Jr.

Eu, \_\_\_\_\_,  
concordo e autorizo a minha participação no estudo **“ALTERAÇÕES ESTOMATOLÓGICAS EM PACIENTES COM HEPATITES VIRAIS DOS TIPOS B E C E HEPATITES AUTOIMUNES”**, que será executado pelo Cirurgião Dentista Gonçalo Junior Pereira Martins, aluno do Programa de Pós Graduação em Odontologia, área de concentração de Mestrado em Diagnóstico Bucal, do Centro de Ciências da Saúde da UFSC, sob a orientação da Professora Dra Liliane Janete Grando e Coorientação da Professora Dra Maria Inês Meurer, do Departamento de Patologia, Centro de Ciências da Saúde, UFSC, bem como a utilização dos dados coletados, desde que seja mantido o sigilo de minha identificação, conforme normas do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos desta Universidade. Igualmente, também autorizo a utilização de fotografias, resultados de exames laboratoriais e dos

dados obtidos a partir deles, sem qualquer meio identificação, para utilização como material didático para aulas expositivas, apresentação em eventos científicos ou para publicação de trabalhos em revistas e eventos científicos da área da saúde, nacional e/ou internacional.

Florianópolis, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 201\_\_\_\_

---

*Assinatura do Paciente, RG:* \_\_\_\_\_

---

*Assinatura do Pesquisador Principal (Gonçalo Junior Pereira Martins)*  
*RG: 1/C 3.424.136-1 SSP-SC*

---

*Assinatura da Pesquisadora Responsável (Profa Dra Liliane Janete Grando)*  
*RG: 12R. 699.919 SSP-SC*

Elaborado com base na Resolução 196/96 do CNS.










**ANEXOS**



## ANEXOS

### Anexo 1: Certificado de Aprovação da Pesquisa no Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
Pro-Reitoria de Pesquisa e Extensão  
Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos

**CERTIFICADO** Nº 1123

O Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH) da Pro-Reitoria de Pesquisa e Extensão da Universidade Federal de Santa Catarina, instituído pela PORTARIA Nº 0584 GR 99 de 04 de novembro de 1999, com base nas normas para a constituição e funcionamento do CEPSH, considerando o contido no Regimento Interno do CEPSH, **CERTIFICA** que os procedimentos que envolvem seres humanos no projeto de pesquisa abaixo especificado estão de acordo com os princípios éticos estabelecidos pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP.

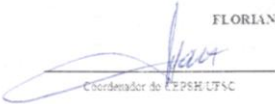
**APROVADO**

PROCESSO: 1123      FR: 384399

**TÍTULO:** Alterações Estomatológicas em Pacientes com Hepatites Virais dos Tipos B e C e Hepatites Autoimunes.

**AUTOR:** LILIANE JANETE GRANDO, Liliâne Janete Grando, Gonçalo Junior Pereira Martins

FLORIANÓPOLIS, 13 de Dezembro de 2010.

  
Coordenador do CEPSH/UFSC  
Prof. Washington Portela de Souza

