

LESÕES BUCAIS ASSOCIADAS A HEPATITES: ALGUMAS DELAS SERIAM ENCONTRADAS NAS HEPATITES AUTOIMUNES?

ORAL LESIONS ASSOCIATED WITH HEPATITIS: ARE ANY LESIONS FOUND IN AUTOIMMUNE HEPATITIS

Danielle Santos RODRIGUES¹
Patrícia Tolentino da Rosa de SOUZA²

RESUMO

Introdução: Além das hepatites virais, com maior prevalência na população, há as não virais como a medicamentosa e a autoimune. A hepatite autoimune é uma doença rara, com causa desconhecida, típica da infância e das idades mais avançadas, com predominância feminina. A literatura apresenta manifestações orais para hepatites, de forma geral, e principalmente relacionadas a hepatites virais. **Objetivo:** O presente estudo revisou a literatura, com relação as hepatites virais e não virais, elencando suas principais características, para o aperfeiçoamento da compreensão das lesões bucais associadas. Além disso, pretendeu-se aferir as possíveis alterações bucais observáveis em pacientes portadores de hepatite autoimune, visto que se supõe haver um vácuo da literatura científica sobre o tema. **Materiais e Métodos:** Uma revisão de literatura narrativa foi realizada, com a leitura de capítulos de livros sobre o assunto e com a busca de artigos em plataformas digitais, tais como Pubmed e Google Scholar. **Considerações finais:** Esta pesquisa detectou uma lacuna na condução dos estudos acerca das manifestações bucais em hepatites não virais. Recomendam-se estudos específicos para a confirmação das lesões bucais hipoteticamente relacionadas às hepatites autoimunes: petéquias e púrpuras, sialodente linfocitárias, síndrome de Sjogren, linfoma não-Hodgkin, estomatites, quelites angulares, icterícia da mucosa bucal, colorações intrínsecas do esmalte, e efeitos adversos de fármacos.

Palavras-chaves: hepatite, hepatite autoimune, manifestações bucais

ABSTRACT

Introduction: In addition to viral hepatitis, which is more prevalent in the population, there is non-viral hepatitis such as drug hepatitis and autoimmune hepatitis. Autoimmune hepatitis is a rare disease, with an unknown cause, typical of childhood and older ages, with a female predominance. The literature presents oral manifestations for hepatitis, in general, and mainly related to viral hepatitis. **Objective:** The present study intends to review the literature regarding viral and non-viral hepatitis, listing its main characteristics, to improve the understanding of associated oral lesions. Also, it is intended to assess the possible oral changes observed in patients with autoimmune hepatitis since it is assumed that there is a gap in the scientific literature on the subject. **Materials and Methods:** A narrative literature review was carried out, with the reading of book chapters on the subject and searching for articles on digital platforms, such as Pubmed and Google Scholar. **Final considerations:** This research detected a gap in studies about oral manifestations in non-viral hepatitis. Specific studies are recommended to confirm oral lesions hypothetically related to autoimmune hepatitis: petechiae and purpura, lymphocytic sialadenitis, Sjogren's syndrome, non-Hodgkin's lymphoma, stomatitis, angular cheilitis, jaundice of the oral mucosa, intrinsic enamel stains, and effects adverse drug effects.

Keyword: hepatitis, hepatitis autoimmune, oral manifestations

¹Mestre em Odontologia - Estomatologia, PUCPR.

²Mestre em Odontologia - Biociências, Professora do Curso de Odontologia da Faculdade Herrero – Curitiba – PR

* Email para correspondência: patytolentino@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

A presença do cirurgião-dentista compondo a equipe de saúde multidisciplinar é realidade que chega timidamente, impondo-se como membro efetivamente necessário no conjunto de profissionais dedicados ao tratamento integral do paciente, na medida em que a ciência evolui.

Ao aceitar-se a premissa de que a face e cavidade bucal são inseparáveis do organismo, tanto no sentido literal da natureza humana, ou mesmo sob qualquer viés metodológico, tem-se superada a visão arcaica de que meras condições locais não teriam ação sistêmica. Nesse contexto, o estudo das alterações estomatológicas deve ganhar a merecida visibilidade.

O diagnóstico clínico de líquen plano reticular na mucosa jugal, dependendo da tipicidade característica da lesão, pode representar semiologia simples para o profissional experiente. Suspeita-se que a reflexão-chave se encontre na investigação que responda aos questionamentos tais como: Qual condição sistêmica se esconderia por trás dessa patologia autolimitante¹, sem grande significância? Seria um sinal de hepatite? Pode parecer exagero, mas se houver outros elementos norteadores na fase de diagnóstico, um aviso de alerta deverá acender-se.

A hepatite é um termo genérico para designar uma patologia inflamatória do fígado, sendo viral, ou não. Há uma infinidade de características clínicas e histológicas em que a progressão pode dar-se de forma lenta e autolimitada ou, pelo contrário, agressiva e severa, evoluindo para a falência hepática, cirrose ou hepatocarcinoma². Manifestações extra-hepáticas, especialmente aquelas presentes em boca, na hepatite C, já são estudadas desde a década de 1990 pela comunidade científica³.

Apesar de se conhecer a hepatite autoimune desde a década de 1950, ainda não se definiu o seu mecanismo etiológico, circunstância que a qualifica como uma doença rara. A patogênese mais especulada situa-se entre o desequilíbrio da regulação imune e a perda de tolerância imunológica às próprias estruturas⁴. Sendo certo que essa entidade patológica é cercada por mistérios não esclarecidos pela ciência, ainda permanece totalmente inexplorada no que se refere às lesões bucais associadas. O que se questiona efetivamente é se existiria possibilidade de se inferir que alterações bucais correlatas às hepatites virais possam também expressar-se em formas não virais. Essa curiosidade aparece quando se reconhece que as hepatites virais podem induzir hepatites autoimunes, ou que lançam mão de respostas imunológicas que produzem autoanticorpos, criando-se uma tênue interface do que começou com uma infecção viral e se perdeu na desregulação do sistema imune⁵.

Esta breve revisão de literatura narrativa intencionou provocar o leitor a refletir sobre a peculiar questão, se todas as lesões bucais encontradas nas hepatites virais se repetem nas autoimunes; ou, se somente algumas lesões bucais associadas a hepatites virais ocorrem nas autoimunes; ou, então, se as referidas lesões de boca aconteceriam exclusivamente num ou noutro tipo de hepatite.

O presente estudo pretendeu descrever genericamente as hepatites virais e não virais, elencando suas principais características, para o aperfeiçoamento da compreensão das lesões bucais associadas. Em um segundo momento, almejou-se aferir as possíveis alterações bucais observáveis em pacientes portadores da hepatite autoimune, visto que se supõe haver um vácuo da literatura científica sobre o tema.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Procedeu-se revisão de literatura narrativa com a leitura de capítulos de livros sobre o assunto e com a busca de artigos em plataformas digitais, tais como Pubmed e Google Scholar. Todos os descritores utilizados mantiveram relação com os seguintes MeSHTerms: “Hepatitis”, “Oral health”, “Mouth diseases” e “Oral manifestations”. Não se discriminaram critérios de elegibilidade para a inclusão de estudos, visto que a hepatite autoimune está classificada na categoria de doenças raras e a literatura sobre o tema é escassa.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. HEPATITES VIRAIS E NÃO VIRAIS

Considera-se de suma importância a abordagem e o conhecimento das hepatites virais, bem como daquelas não virais, para uma compreensão plena das lesões bucais associadas a essa patologia. Assim, pretende-se desenhar uma visão geral dessa patologia inflamatória, enfatizando os tópicos de maior interesse para o cirurgião-dentista.

A maioria dos manuais e artigos direcionados à Odontologia se ocupa predominantemente da importância de se evitar a infecção cruzada entre pacientes ou entre equipe e paciente⁶⁻¹¹. Ainda atualmente, as hepatites virais representam sério problema de saúde pública nacional e internacional, preocupando as autoridades sanitárias quanto ao seu controle epidemiológico^{12,13}.

Os agentes biológicos envolvidos são diversificados, sendo que hoje se conhece a participação, desde os vírus clássicos, tais como o HAV, para a hepatite A; o HBV, para a hepatite B; o VHC, para a hepatite C; até os vírus VHD, para a hepatite D; e o VHE, para hepatite E; todos com tropismo primário para o fígado, que é o seu órgão alvo ¹⁴.

Surpreendentemente, já se relatou na literatura a participação de outras formas virais nessa doença hepática, em que a hepatotropicidade é manifestada ocasionalmente, como acontece como os vírus VHG ou GBV (hepatite G), TTV, Sanban, Yoban, Sen, Epstein-Baar, CMV (citomegalovírus), VHS (herpes simples), VVZ (varicela-zoster) e coronavírus. Generalizando a etiopatogenia nesse caso, o aumento das transaminases decorre do curso da doença viral inicial em pacientes imunocomprometidos, deflagrando assim, posteriormente, infecção viral em hepatócitos ^{13,15}.

3.1.1. HEPATITES VIRAIS

3.1.1.1. SINAIS E SINTOMAS

Todas as hepatites apresentam certo grau de necroinflamação do fígado como principal característica patológica distinguindo-se em fase aguda, fase crônica e hepatite fulminante ¹⁵. Sintomas gastrointestinais são os mais comuns, acompanhados de fadiga e anorexia. A hepatomegalia se faz presente ao exame físico, associada à icterícia ¹⁷.

A seguir, busca-se descrever as manifestações clínicas mais frequentes em hepatites virais.

A hepatite aguda se refere aos primeiros 6 meses de virose e a persistência da infecção viral indica que uma cronificação está em curso. As hepatites A e B apresentam predominantemente forma aguda sintomática, sendo a última seguida pela hepatite D na co-infecção ¹⁶. Fadiga, fraqueza, anorexia, náusea, vômitos e dor abdominal são comuns na hepatite A, geralmente relacionada aos seguintes padrões clínicos: assintomática sem icterícia, sintomática com icterícia, autolimitada, colestática e recidivante. Ainda, são sintomas menos comuns a febre, cefaleia, atralgia, mialgia e diarreia, simulando um quadro gripal. Diversos vírus podem se tornar gatilho para a hepatite autoimune, conforme mais adiante se abordará. A hepatite B tem um pródomo febril similar à doença do soro, comumente surgindo erupções máculo papulares ou urticária na pele. Na superinfecção pelo VHD ocorre uma variante aguda grave de hepatite, justamente pela preexistência do vírus B. A hepatite C aguda não é detectada na prática clínica, pois é quase sempre assintomática, porém, na hepatite E há a típica forma aguda ictérica. Além disso, é possível se observar calafrios, aversão ao

tabagismo, hipocolia, colúria, astenia, desconforto no hipocôndrio superior direito ¹⁵. Na convalescência, a icterícia desaparece, no entanto, os sintomas de fadiga e fraqueza poderão perdurar por meses ¹⁶.

A hepatite crônica é própria do HBV e VHC, sendo o VHD um vírus incompleto que somente se replica na presença do vírus B ¹⁸. Indivíduos que assumem esse perfil patológico são considerados reservatórios virais naturais ¹⁶.

Afirma-se que uma hepatite assume a forma crônica quando a inflamação hepática, sendo sintomática ou assintomática, persiste por mais de 6 meses, existindo o risco de progressão para cirrose, falência hepática ou carcinoma hepatocelular ¹⁷. Lembra-se que, na hepatite crônica, encontra-se a doença assintomática, porém poderão ocorrer sintomas esporádicos inespecíficos, tais como mialgia, atralgia, fadiga, desconforto gástrico, dor leve em hipocôndrio superior direito, depressão e/ou debilidade física, bem como queda da qualidade de vida, em alguns casos ^{13,15,16}.

Todos os vírus que provocam hepatite poderão provocar desfechos fulminantes, sendo que as hepatites virais são as principais causas conhecidas de falência hepática ^{18,19}. A presença de encefalopatia, coagulopatia com RNI superior a 1,5 (na ausência de cirrose) e a presença de sintomas por um período maior que 26 semanas compõem a definição de hepatite fulminante formulada pela Associação Americana de estudo das Doenças Hepáticas ¹⁹.

3.1.1.2. TRATAMENTO

Afasta-se do objetivo deste estudo abordar o tratamento de cada espécie de hepatite viral em profundidade. A terapêutica das hepatites virais é diversificada conforme o tipo de hepatite, a evolução da doença, as complicações, a resposta ao tratamento e a idade do paciente. A imunização, quando existente, é sempre preferida a qualquer outro método. Sabe-se que não há farmacoterapia ou imunobiológicos específicos disponíveis para hepatite A, sendo as medidas de suporte e controle dos sintomas as únicas opções. A hepatite E também é com frequência autolimitada e seu tratamento equivale ao do tipo "A" ¹⁵.

Para fins didáticos, torna-se conveniente abordar as hepatites virais em agudas ou crônicas, delineando-se uma ideia genérica do tratamento em cada situação.

A hepatite aguda se enquadra no esquema terapêutico sintomático, em que se administram fármacos antieméticos ao paciente, para o alívio de náusea ou vômitos, e anti-histamínicos quando houver pruridos. O repouso é recomendação comum a todas as viroses e, na hepatite, se faz necessário

até a normalização das aminotransferases. A anorexia prejudica o paladar e alimentos com baixo teor de gordura e ricos em carboidratos serão mais bem tolerados. Há restrição absoluta do consumo de bebidas alcoólicas por 6 meses, no mínimo ¹⁶.

No tratamento da hepatite crônica, se faz necessário o diagnóstico histopatológico, pois de modo geral, os sintomas são inexistentes ou brandos. As diretrizes de tratamento das hepatites virais crônicas serão sempre conduzidas por serviço especializado e incluem a evidência bioquímica de lesão hepática em nível sérico. Na hepatite B, empregam-se interferon alfa peguilado, lamivudina, adefovir, entecavir, telbivudina ou tenofovir. A duração média do tratamento pode chegar a mais de 1 ano para os antivirais, ou 48 semanas para as glicoproteínas (interferons). Também se utiliza o interferon peguilado nas hepatites do tipo C, associado à ribavirina, sendo que se encontra em desenvolvimento a utilização de inibidores de protease/polimerase. O objetivo principal da terapia é a supressão do vírus e o calibramento da posologia segue o genótipo e a carga viral HCV. Varia o tempo de tratamento entre 12 a 72 semanas, conforme estes parâmetros. A hepatite D, apesar de pouco prevalente, é a forma mais grave e, nessa situação, emprega-se o interferon alfa. A eficácia do tratamento se relaciona diretamente com a dose e a duração da terapia. Infelizmente, os análogos de nucleosídeos, amplamente utilizados em hepatites B crônicas não apresentam respostas na infecção pelo VHD ¹⁵.

3.1.2. HEPATITES NÃO VIRAIS

3.1.2.1. HEPATITE MEDICAMENTOSA

O fígado é um órgão essencial, envolvido no metabolismo de uma diversidade de medicamentos, que lá sofrem biotransformação. A característica farmacológica que exige passagem hepática está relacionada à lipossolubilidade, comum à via oral. Esses fármacos ganharão desta forma a hidrossolubilidade, mediante a atuação das enzimas do citocromo P-450, entre outras isoenzimas participantes do processo. Até onde se conhece, os fatores genéticos e as interações medicamentosas influenciarão diretamente a variação metabólica individual, desencadeando alterações na atividade destas isoenzimas e seus substratos. Medicamentos quimioterápicos, fármacos com ação cardiovascular, hipoglicemiantes, antitireoidianos, benzodiazepínicos, antidepressivos tricíclicos, inibidores seletivos da receptação de serotonina, antiinflamatórios, antibióticos, antifúngicos, antivirais, antiparasitários, anticoagulantes, anestésicos gerais (halotano), acetaminofeno, vitamina A

e até mesmo o etanol e a cafeína lançam mão das enzimas e seus substratos, provenientes do citocromo P-450. Os indivíduos mais expostos aos efeitos hepatotóxicos destas drogas são justamente os idosos do sexo feminino, fragilizados pela desnutrição ou obesidade, entre outras alterações orgânicas. Morte celular dos hepatócitos, aqui compreendidos os conceitos de necrose e apoptose, abarca mecanismos variados, porém, pode-se afirmar que ocorre lesão mitocondrial por ação tóxica direta, imunomediada e idiossincrática induzida por medicamentos ¹³.

3.1.2.1.1. SINAIS E SINTOMAS

Novamente, alerta-se que este estudo não pretende explorar o assunto com a profundidade, mas apenas apresentar noções gerais de como a patologia se desenha.

É importante salientar que cada droga poderá provocar a chamada síndrome clássica, que seria a hepatite medicamentosa propriamente dita, ou outras categorias envolvendo diversas características clinicopatológicas. Os fármacos se dividem em hepatotoxinas dose-dependentes e independentes da dose que a literatura classifica como idiossincráticos ou imprevisíveis. No primeiro caso, a lesão hepática ocorre após um período de latência curto, produzindo necrose de zona ou esteatose microvesicular. Já as reações idiossincráticas, podem provocar numerosas alterações histológicas e o período de latência é muito variável, sendo que mecanismos imunoalérgicos poderão participar deste tipo de hepatotoxicidade. Daí que essa categoria pode se converter em hepatite autoimune, sendo um desfecho possível, embora pouco comum. Outra informação relevante a se destacar é a indução deste mecanismo hepatotóxico e alérgico por cocaína, *ecstasy* e anestésicos. O diagnóstico nessas apresentações infrequentes se torna complexo, pois há formas em que se desenvolve colestase, bem como outros transtornos hepatobiliares, chegando às hepatites granulomatosas e até aos transtornos vasculares do fígado ¹⁵. Encontram-se, induzidas por droga, tanto a hepatite aguda grave, quanto a hepatite crônica. A forma crônica é muito semelhante clinicamente à hepatite autoimune do tipo I. Espera-se a alteração dos exames que compõem o hepatograma ¹³.

Elenca-se ainda a doença hepática alcoólica como um grupo exclusivo de lesão hepática induzida pela ação hepatotóxica do álcool. Aqui se encontra um amplo espectro de variações patológicas, englobando desde a infiltração gordurosa do fígado até o carcinoma hepatocelular estabelecido. A hepatite alcoólica é também uma das apresentações possíveis, ocorrendo entre 10%

a 35% das pessoas que fazem uso abusivo da bebida alcoólica. Essa condição será, inclusive, a precursora da cirrose hepática e representa altíssima taxa de mortalidade em curto prazo ¹⁵.

3.1.2.2. HEPATITE AUTOIMUNE (HAI)

As HAI são doenças de causa desconhecida que geralmente afetam crianças e adultos nos extremos das idades, com predominância feminina. O modo de apresentação é polimorfo, vindo da descoberta fortuita à insuficiência hepática aguda. O diagnóstico repousa sobre a presença de hipergamaglobulinemia, de anticorpos particulares e de lesões histológicas inflamatórias e necróticas. Em função dos anticorpos presentes, podem-se distinguir 2 grandes tipos de HAI: a tipo 1 (antinúcleo e/ou antimúsculo liso) é a mais frequente, enquanto a de tipo 2 (anticromossomos tipo 1) é rara e toca essencialmente as crianças. Existem outras formas mistas com outras hepatites ditas autoimunes: colangite biliar primária e colangite esclerosante primária. Em razão das consequências terapêuticas, é importante diferenciar a HAI das outras hepatites e o uso de escores diagnósticos pode ser útil em caso de incerteza. As bases do tratamento da HAI não mudaram nos últimos 30 anos, repousando sobre corticoterapia associada à azatioprina. Budesonida tem menos efeitos colaterais, mas não deve ser usada em caso de hepatite muito ativa ou cirrose. O tratamento é habitualmente rápido e eficaz, mas, na maior parte dos casos, unicamente suspensivo. A recaída à parada do tratamento é regra (> 80%). Principal fator de risco de recidiva é o decréscimo da inflamação residual vista em biopsia. Ante a frequência dos efeitos colaterais do tratamento, justifica-se tentar interromper, até que se constate remissão clínica, biológica ou histológica após pelo menos 2 anos de tratamento ^{20,21}.

Estudos de caso isolados já reportaram o aparecimento de hepatite autoimune em pacientes que fizeram uso da isotretinoína, fármaco utilizado no tratamento de acnes, embora o tratamento com levotiroxina para a tireoidite de Hashimoto se desenrolasse paralelamente a essa condição ²². Até o inocente chá verde, mundialmente em moda e consumido pela humanidade há cerca de 50 anos, deflagrou hepatite autoimune em paciente objeto de estudo de caso. A hipótese que melhor explica essa rara ocorrência, na paciente pesquisada, foi uma combinação de agentes agressores hepáticos, tais como o uso contínuo de contraceptivos orais, irbesartana (droga utilizada no tratamento de hipertensão) e o chá, que induziram a resposta anormal daquele organismo, pela vulnerabilidade genética do metabolismo hepático ao estresse oxidativo e consequente efeito tóxico²³.

Os vírus da hepatite A, B, C e o Epstein-Barr, assim como os xenobióticos podem provocar a duração prolongada de autoanticorpos positivos, resultando em evolução infrequente para HAI. Ainda por mimetismo molecular, há relatos de caso dos vírus da herpes simples e da herpes tipo

6 desencadearem HAI. Acrescenta-se a isso, a possibilidade de alguns fitoterápicos provocarem hepatotoxicidade com manifestação clínica e laboratorial muito próxima à HAI¹³.

3.1.2.2.1. SINAIS E SINTOMAS

O aspecto clínico é variado, abarcando desde assintomáticos até pacientes com astenia, mal-estar geral, anorexia, náuseas, dor abdominal, prurido e, para aqueles com insuficiência aguda, icterícia e coagulopatias. Os assintomáticos são identificados com exames de rotina acusando transaminase elevada, ou então durante a realização de cirurgia por outra causa, e devem ser supervisionados por toda a vida para eventual detecção de mudança de atividade, já que 70% desses casos evoluem para a modalidade sintomática²⁴.

A evolução é caracterizada pela flutuação da atividade da doença, tendo em conta a diversidade das suas manifestações clínicas, desde a ausência de sintomas até a insuficiência hepática aguda. A apresentação sob forma fulminante ou subfulminante é de conhecimento recente, estimada em torno de 5% dos casos. Embora 1/4 dos pacientes tenha apresentação aguda, há sinais histológicos de doença crônica do fígado, sugerindo que ela está subclínicamente presente por um longo período. Na maioria dos casos, a síndrome clínica é de hepatite crônica, podendo se manifestar por sintomas não específicos, tais como fadiga ou artrite e, mais raramente, por icterícia. Em 1/3 dos pacientes, a revelação pode ser tardia, com incidência de hepatomegalia, sinais de insuficiência hepatocelular crônica ou hipertensão. Quanto mais tardio o diagnóstico, mais se aproxima da cirrose. Em metade dos casos, as manifestações extra-hepáticas de natureza autoimune são associadas à HAI e podem ser diagnosticadas pelo exame de uma síndrome imunológica enquanto a doença é assintomática²¹.

Ao exame físico, em exploração normal, pode-se notar hepatomegalia, esplenomegalia e icterícia. A Hepatite Autoimune também pode se apresentar de maneira associada a outras enfermidades com caracteres autoimunes, que ocorrem mais do que em pacientes com hepatite viral crônica²⁴.

3.1.2.2.2. TRATAMENTO

Segundo os *guidelines* da *AASLD*, a decisão de tratamento deve basear-se na severidade dos sintomas, no grau de elevação das aminotransferases séricas e IgG, nos resultados histológicos e na possibilidade de efeitos secundários. Nesse sentido, adultos sem sintomas e mudanças leves de

laboratórios e histologia devem considerar os riscos da terapia, recomendando-se encaminhar o paciente ao hepatologista para acompanhamento periódico^{20,21}.

Os sintomas melhoram em 90% dos casos com glicocorticóides (*prednisona*) ou combinada com *azatioprina*, em doses diárias, por pelo menos 2 anos; o tratamento padrão é com imunossuppressores, sendo também eficaz o transplante de fígado para pacientes com cirrose descompensada, com sobrevida superando 5 anos, em 80% dos casos^{20,24}.

Anota-se que, 10% a 13% dos pacientes precisam interromper prematuramente ou ajustar a terapia em razão da toxicidade dos medicamentos. Com efeitos colaterais, podem-se citar aqueles próprios das terapias com corticoides (aumento de peso, alopecia, etc.), com azatioprina (leucopenia, trombocitopenia, citopenia, falhas na medula óssea, anomalias hematológicas, hepatite colestásica, pancreatite, náuseas, vômitos, rash, etc.), prednisona (catarata, glaucoma, osteoporose)^{20,24}. Pode-se parar o tratamento? Quando cessa o objetivo da remissão, o tratamento de manutenção deve continuar durante ao menos 2 anos²¹. Estima-se que 80% dos pacientes tratados com corticoides durante mais de 2 anos desenvolvem efeitos cosméticos significativos (acne, estrias, *facie cushingoide*, nuca-de-búfalo, obesidade face-troncular). Complicações severas (diabetes, osteoporose), sobrevêm somente por doses cotidianas maiores que 10 mg durante ao menos 18 meses. Elas justificam a diminuição ou até mesmo a parada do tratamento em 15% dos casos.

Complicações ligadas a azatioprina são mais raras (citopenia, pancreatite, hiperplasia nodular regenerativa, rash), porém justificam uma redução de posologia ou substituição pelo micofenolato mofetil ou pela 6 mercaptopurina. Existe risco teórico de aumento da incidência de cânceres extra-hepáticos e de hematopatias malignas da terapia com azatioprina, mas isso não foi ainda claramente demonstrado em tratamentos prolongados de pacientes atingidos pela HAI^{20,21}.

3.1.3. MANIFESTAÇÕES BUCAIS

O paciente hepatopata, em especial aquele em fase diagnóstica ou em tratamento de hepatite, demanda atenção especial do cirurgião-dentista. Conseqüentemente, desde a primeira consulta de avaliação (aqui incluídas a anamnese, os exames complementares sanguíneos e radiográficos, e o estadiamento da doença) é necessário toda atenção e critério, sendo uma peça fundamental para a boa prática odontológica.

O reconhecimento de sinais e sintomas da hepatite é parte relevante da semiologia, que antecede o exame da cavidade bucal, e naturalmente também se estenderá através de lesões bucais

associadas. Não se pode deixar de atentar minimamente que esse grupo de pacientes possui um risco hemorrágico inerente ao quadro, e outro risco infeccioso ligado ao agente etiológico da doença (se houver) ⁹. Portanto, recomenda-se que o cirurgião-dentista esteja atento para valores de INR acima de 2, embora esse exame isoladamente não seja suficiente para a avaliação de coagulopatia. Trata-se de um parâmetro prognóstico interessante para o sangramento pós-operatório, que a princípio se contém com manobras hemostáticas locais ²⁵.

As intervenções cirúrgicas, em um primeiro momento, são contraindicadas em pacientes na fase aguda da hepatite, na falência hepática ou na hepatite alcoólica, a menos que a relação risco/benefício seja altamente compensadora ⁷.

Segue a descrição das principais alterações bucais mais prevalentes nas hepatites:

3.1.3.1. PÚRPURAS E PETÉQUIAS

Petéquias, equimoses e hematomas, no que se refere à cavidade bucal, sempre acompanham as coagulopatias, e expõem a fragilidade dos tecidos no trauma a sangramentos desnecessários, por extravasamento dos eritrócitos pelo leito vascular que não possui coagulação efetiva na contenção da hemorragia ²⁶. São lesões inespecíficas que certamente podem se manifestar em qualquer tipo de hepatite onde ocorra coagulopatias importantes, justamente desenvolvidas pela degradação da atividade hepática. As crioglobulinemias mistas podem compor a origem desta manifestação ⁹.

3.1.3.2. SIALODENITE LINFOCITÁRIA E XEROSTOMIA

Na hepatite C, observa-se uma síndrome similar à Síndrome de Gourgerot-Sjogren. Trata-se de um infiltrado linfoplasmocitário das glândulas salivares e lacrimais que provoca xerostomia e xeroftalmia. Essa alteração merece cuidados extras quanto à hidratação oral, lubrificantes, enxaguatórios e estímulo da produção de saliva com gomas de mascar sem açúcar ⁹. A síndrome de Sjogren, se não tratada, provoca várias repercussões bucais importantes decorrentes da xerostomia, quais sejam, aumento da atividade cariogênica, secura da mucosa bucal, inflamações, infecções oportunistas, alterações das propriedades da saliva e aumento das glândulas salivares ³.

Uma pesquisa desenvolvida na Tunísia para compreensão da prevalência de manifestações extra-hepáticas em 140 pacientes infectados pelo vírus HCV, aponta que a xerostomia/hipossalivação está entre as principais queixas dos indivíduos estudados (17,1%)²⁷.

Já existem trabalhos em que se procurou conhecer a relação entre a Síndrome de Sjogren primária e a hepatite autoimune através da análise histopatológica de amostras do fígado e de glândulas salivares labiais. Encontrou-se infiltrado linfoplasmocitário neste tecido, com predominância de células T CD+3. Assim, alerta-se que em pacientes Sjogren primários podem ocorrer alterações hepáticas de origem autoimune, sendo a informação potencialmente útil para a formulação do diagnóstico sistêmico²⁸.

3.1.3.3. LÍQUEN PLANO BUCAL

Comumente encontrado na hepatite C, é uma dermatose inflamatória que evolui à forma crônica tanto em pele, quanto em mucosas. Identificam-se todas as apresentações do líquen plano em pacientes com esse tipo de hepatite: reticular, erosiva, papular, atrófica, em placa e úlcero-bolhosa. Em 90% dos casos será bilateral e multifocal, o que auxilia o diagnóstico. Estados pré-cancerosos destas lesões exigem atenção redobrada, representando aproximadamente 1,5 a 3% de malignização nestes casos⁹.

As evidências sobre o líquen plano corroboram a patogênese ligada à imunodeficiência, conforme 3 recentes meta-análises. As reações imunomediadas por antígenos extrínsecos, autoantígenos e superantígenos podem ser deflagradas por agentes infecciosos como o HCV, *H. pylori* e viroses em geral.

Notavelmente, o HCV pode replicar-se infectando as células da mucosa bucal e atraindo os linfócitos T para este tecido. Tal mecanismo implicaria o aparecimento de lesões liquenóides mais frequentes na cavidade bucal na presença da hepatite C, aumentando inclusive o potencial de malignização destas lesões³.

3.1.3.4. LINFOMA NÃO-HODGKIN

Este linfoma é uma neoplasia maligna do sistema linfático, que comprometerá os linfonodos das cadeias linfáticas, ainda podendo apresentar manifestação extra-ganglionar. Ao que a literatura apresenta, existe provável relação entre HCV e tal linfoma, porém restando algumas controvérsias a se esclarecer no meio científico. As chamadas infiltrações linfocitárias resultantes desta neoplasia poderão acometer a cavidade bucal²⁹.

Quando comparados à população em geral, os pacientes infectados pelo HCV apresentam risco maior de desenvolvimento do Linfoma não-Hodgkin, porém existem estudos paralelos que relacionam a Síndrome de Sjogren com este tipo de linfoma. Como pacientes HCV também tendem a manifestar sintomas da síndrome, resta comprometida a afirmação categórica para essa correlação. Apesar de as revisões sobre o tema indicarem casos de Linfoma não-Hodgkin primários em pacientes HCV, a terapia antiviral para esse vírus não provocou remissão ou cura do linfoma. A participação de fatores reumatoides secretados pelos linfócitos B induzidos pela viremia é uma hipótese em estudo para o desenvolvimento do linfoma, no entanto, ainda não comprovada³⁰.

3.1.3.5. CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS

Algumas viroses podem participar da carcinogênese, sendo que seis vírus humanos estão associados à etiologia do câncer: Epstein-Baar, HBV, HCV, HPV, vírus tipo 1 linfotrópico dos linfócitos T e o sarcoma de Kaposi por herpes vírus. Embora ainda seja um assunto controverso no meio científico, são relatados na literatura verrugas bucais e carcinomas de células escamosas em pacientes infectados pelo HCV, na presença ou ausência concomitante de líquen plano. Ao que parece, fatores socioeconômicos também aumentam a chance de câncer bucal nessas condições. Pacientes portadores das demais lesões cancerizáveis, tais como leucoplasia ou displasia da mucosa oral, não enfrentam risco extra quando houver infecção pelo HCV. Apesar dos relevantes indícios, futuros estudos serão necessários para a elucidação da relação entre a hepatite C e carcinomas bucais³.

Ainda sobre neoplasias, pode-se acrescentar que há relato recente na literatura de um caso de metástase de carcinoma hepatocelular em cavidade bucal, quando o paciente já fazia o seguimento de um ano após radioterapia e ressecção cirúrgica do tumor primário. A massa tumoral foi encontrada no espaço pterigomandibular através de um exame de rotina e a confirmação se deu com o PET/CT *scan* e posterior biópsia. Metástases como esta podem ser encontradas na mandíbula, principalmente de tumores originários do pulmão, mama, rim, cólon sigmóide e fígado, porém com baixa incidência.

Os sítios mais cotados para este tipo de metástase seriam os linfonodos da cavidade abdominal, glândula adrenal e ossos inferiores, sendo que os ossos gnáticos são raramente atingidos³¹.

3.1.3.6. ESTOMATITE

As estomatites são ulcerações dolorosas da mucosa não aderida e não queratinizada, sendo a mais comum entre todas as lesões tipicamente encontradas na cavidade bucal. Seu mecanismo etiológico envolve uma má regulação multifatorial da resposta imune relacionada ao linfócito T. Alguns fatores podem acentuar tal descontrole, que além da influência genética, inclui a participação de agentes virais ou bacterianos, entre alergias, hipovitaminoses, doenças ou alterações sistêmicas, desequilíbrios hormonais, traumas e causas psicogênicas³².

Encontrou-se um estudo russo que aponta uma incidência de estomatite de 78,5% entre pacientes com hepatite A³³. Embora seja vago demais atribuir o quadro de estomatite à hepatite A, pois se trata de doença multifatorial, ainda assim é um dado interessante.

3.1.3.7. QUELITE ANGULAR

Por definição, a quelite angular se caracteriza por eritema, fissuras ou descamação na região de comissuras labiais. A participação da *C. albicans* não é determinante, apesar da perda da dimensão vertical em idosos expor o tecido à umidade constante, criando ambiente favorável. A participação dos *S. aureus* isoladamente ocorre em cerca de 20%. Na maioria das vezes, a quelite é resultante de uma infecção mista, com a presença de ambos (fungos e bactérias)³⁴.

Em revisão publicada, constatou-se que a quelite angular é uma das manifestações bucais mais frequentes, seguida por outras candidoses, relacionadas à Síndrome de Sjogren³⁵. Pesquisa conduzida na Rússia indica que 71,4% dos pacientes internados com hepatite A apresentavam também quelite angular³³.

3.1.3.8. GLOSSITE

A língua fissurada, a glossite atrófica, bem como formas associadas à candidose, segundo recente revisão sistemática, são lesões que aparecem com razoável frequência na Síndrome de Sjogren³⁵. O mesmo estudo russo aponta que 64,3% dos pacientes hospitalizados por conta da hepatite A foram acometidos por glossite³³.

3.1.3.9. COLORAÇÃO INTRÍNSECA DO ESMALTE

Trata-se de uma anomalia observada somente naqueles indivíduos que tiveram hiperbilirrubilemia na fase da infância, quando houve a formação do esmalte e/ou dentina afetados. O aspecto do tecido será esverdeado (variando de verde-claro a verde intenso, conforme a gravidade do quadro hepático)³⁶.

A matriz esverdeada do esmalte pode, em tese, acometer ambas as dentições, de acordo com a amelogenese que estava em curso no momento, assim como na análise histológica da dentina também se pode deparar com depósito de biliverdina (que se reduz à bilirrubina) nos túbulos dentinários, seguindo as linhas incrementais. As pigmentações esverdeadas também podem se estocar na gengiva e tecidos moles em geral. Em casos mais extremos, hipoplasias do esmalte podem acontecer³⁷.

3.1.3.10. ICTERÍCIA DA MUCOSA BUCAL

Geralmente acompanhando a coloração da pele, esclera e mucosas, toda a mucosa bucal também se pigmentará de amarelo, pelo excesso de bilirrubina no plasma sanguíneo. A maior ou menor intensidade da cor regula-se justamente pela concentração sérica de bilirrubina e pela duração da icterícia.

A bilirrubina tem alta afinidade pela elastina, sendo o freio lingual e o palato mole as regiões anatômicas mais amareladas pela presença predominante destas fibras proteicas elásticas nestes tecidos.

Condição diferencial que pede atenção dirige-se aos pacientes que consomem dosagens excessivas de vitamina A, pois poderão também apresentar o véu palatino amarelado, no entanto será em decorrência da hipervitaminose³⁸.

3.1.3.11. ALTERAÇÕES DA MICROBIOTA ORAL

Alguns níveis de evidência científica foram alcançados em estudos sobre a alteração da microbiota intestinal, induzida pelo vírus da hepatite B em sua forma crônica.

Um trabalho desenvolvido por pesquisadores chineses tentou identificar o que se passa com a microbiota oral na mesma situação. Ao que parece, existe um empobrecimento da diversidade bacteriana bucal de pacientes infectados pelo HBV. Essa disbiose se relaciona com o desenvolvimento da doença hepática crônica provocada pelo HBV, que atinge a homeostase das colônias bacterianas residentes no biofilme. Nesse mesmo estudo, outro achado interessante ainda vislumbra o aumento da produção de radicais H_2S e CH_3SH pelo *Fusobacterium*, *Eubacterium*, *Parvimonas* e *Treponema* proveniente da infecção pelo HBV, que resulta em halitose acentuada nesse grupo de pacientes. Segundo a pesquisa, a mudança da microbiota oral contribuiu também para a disbiose intestinal, pois as bactérias residentes na boca extrapolam o seu habitat natural, invadindo o intestino, principalmente nos pacientes cirróticos³⁹.

3.1.3.12. EFEITOS COLATERAIS DA FARMACOTERAPIA

Os medicamentos utilizados no tratamento de hepatite C, entre eles, a rivabirina, podem provocar disfagia, ulcerações da mucosa bucal, gengivites, glossites, estomatites e xerostomia⁹.

Entre outros fármacos relevantes, as bulas da azatioprina e da lamivudina indicam que trombocitopenias estão entre as reações adversas comuns possíveis, instigando a dedução de que lesões hemorrágicas bucais são factíveis, bem como as atralgias também citadas entre os efeitos colaterais esperados. Assim, pacientes em uso destas drogas podem desenvolver DTMs e apresentar queixas correlatas⁴⁰. Esses são fármacos utilizados respectivamente no tratamento da hepatite autoimune e viral (tipo B crônica).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta pesquisa detectou uma lacuna na condução dos estudos acerca das manifestações bucais em hepatites não virais. Recomendam-se estudos específicos para a confirmação das lesões bucais hipoteticamente relacionadas às hepatites autoimunes: petéquias e púrpuras, sialodinite linfocitárias, síndrome de Sjogren, linfoma não-Hodgkin, estomatites, quelites angulares, icterícia da mucosa bucal, colorações intrínsecas do esmalte, e efeitos adversos de fármacos.

5. REFERÊNCIAS

1. Houël CMJ. Instituto universitário egas moniz. Instituto Universitário Egas Moniz; 2019.
2. Clemente MG. Hepatitis : General Principles. *Pediatr Rev.* 2014;32(8):333–40.
3. Carrozzo M, Scally K. Oral manifestations of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol.* 2014;20(24):7534–43.
4. Zhu JY, Han Y. Autoimmune hepatitis: Unveiling faces. *J Dig Dis.* 2015;16(9):483–8.
5. Vergani D, Mieli-Vergani G. Autoimmune manifestations in viral hepatitis. *Semin Immunopathol.* 2013;35(1):73–85.
6. Younai FS. Health care – Associated transmission of hepatitis B & C viruses in dental care (dentistry). *Clin Liver Disease.* 2010;14(1):93–104.
7. Cruz-Pamplona M, Jimenez-Soriano Y, Sarrion-Perez M. Dental considerations in patients with heart disease. *J Clin Exp Dent.* 2011;3(2):e97–105.
8. Cleveland JL, Gray SK, Harte JA, Robison VA, Moorman AC, Gooch BF. Transmission of blood-borne pathogens in US dental health care settings. *J Am Dent Assoc.* 2016;147(9):729–38.
9. Maiche S. État des connaissances sur l ' hépatite C et sa prise en charge en odontologie. Université Nice Sophia Antipolis; 2016.
10. Adenlewo OJ, Adeosun PO, Fatusi OA. Medical and dental students' attitude and practice of prevention strategies against hepatitis B virus infection in a Nigerian university. *Pan Afr Med J.* 2017;28(33):1–8.
11. Ramich T, Eickholz P, Wicker S. Work-related infections in dentistry: risk perception and preventive measures. *Clin Oral Investig [Internet].* 2017;21(8):2473–9.
12. Brasil. Boletim Epidemiológico - Hepatites Virais 2018. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde. *Bol Epidemiológico [Internet].* 2018;49(31):72.
13. Mattos AA, Dantas-Corrêa EB. Tratado de hepatologia. 1st ed. Rubio, editor. Rio de Janeiro; 2010. 960 p.
14. Ministério da Saúde. A B C D E do Diagnóstico para as Hepatites Virais. Ministério da Saúde [Internet]. 2009;1:25.
15. Feldman M. Sleisenger & Fordtran - Tratado Gastrointestinal e Doenças do Fígado. 9th ed.

- Rio de Janeiro: Elsevier; 2013. 2544 p.
16. Ministério da Saúde. A, B, C, D, E de Hepatites para Comunicadores. Ministério da Saúde. 2005;1:634.
 17. Clemente MG, Schwarz K. Hepatitis: General principles. *Pediatr Rev.* 2011;32(8):333–40.
 18. Wiktor SZ. Viral hepatitis. In: *Major Infection Diseases*. 3rd ed. Seattle; 2016. p. 401–10.
 19. Sedhom D, D’Souza M, John E, Rustgi V. Viral Hepatitis and Acute Liver Failure: Still a Problem. *Clin Liver Dis.* 2018;22(2):289–300.
 20. Czaja AJ. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Clin Liver Dis [Internet]*. 2015;19(1):57–79.
 21. Lemoine S, Wendum D, Corpechot C. Autoimmune hepatitis: diagnosis and management. *Hepato-gastro Oncol Dig.* 2016;23(7):637–52.
 22. Guzman Rojas P, Lopez RG, Chehade AC, Scavino Y, Morales A, Tagle M. Autoimmune hepatitis induced by isotretionine REPORTES DE CASO. *Rev Gastroenterol Peru.* 2016;36(1):86–9.
 23. Gallo E, Maggini V, Berardi M, Pugi A, Notaro R, Talini G, et al. Is green tea a potential trigger for autoimmune hepatitis? *Phytomedicine [Internet]*. 2013;20(13):1186–9.
 24. Ortiz JEP, Preciado J, Pacheco SH. Autoimmune hepatitis. *Rev Col Gastroenterol.* 2012;27(4):301–12.
 25. Hong CH, Scobey MW, Napenas JJ, Brennan MT, Lockhart PB. Dental postoperative bleeding complications in patients with suspected and documented liver disease. *Oral Dis.* 2012;18(7):661–6.
 26. Panico R, Piemonte E, Lazos J, Gilligan G, Zampini A, Lanfranchi H. Oral mucosal lesions in Anorexia Nervosa, Bulimia Nervosa and EDNOS. *J Psychiatr Res [Internet]*. 2018;96:178–82.
 27. Kahloun A, Babba T, Fathallah B, Ghazzi M, Ezzine H, Said Y, et al. Prévalence des manifestations extra hépatiques au cours des infections par le virus de l’hépatite C: Etude de 140 cas. *Tunisie Medicale.* 2011;89(6):557–60.
 28. Matsumoto T, Morizane T, Aoki Y, Yamasaki S, Nakajima M, Enomoto N, et al. Autoimmune hepatitis in primary Sjögren’s syndrome: Pathological study of the livers and labial salivary glands in 17 patients with primary Sjögren’s syndrome. *Pathol Int.* 2005;55(2):70–6.
 29. Cacoub P. Les manifestations extra-hépatiques au cours de l’infection par le virus de l’hépatite

- C. Paris. 2008;181–90.
30. Olteanu AV, Balan GG, Stefanescu G, Savin C, Balan A. Possible Oral Manifestations in Hepatitis Virus C-Infected Patients: an Assessment of the Literature. *Int J Med Dent* [Internet]. 2016;20(3):157–62.
 31. Jiang L, Gu T, Liu F, Luan L, Shi H. A case of oral metastasis from hepatocellular carcinoma displayed on 18F-FDG PET/CT imaging. *Clin Nucl Med*. 2016;41(1):72–3.
 32. Chiang CP, Yu-Fong Chang J, Wang YP, Wu YH, Wu YC, Sun A. Recurrent aphthous stomatitis – Etiology, serum autoantibodies, anemia, hematinic deficiencies, and management. *J Formos Med Assoc* [Internet]. 2019;118(9):1279–89.
 33. Sorokina AA, Bogomolov BP. The state of oral cavity in patients with hepatitis A. *Klin Med*. 2013;91(4):53–7.
 34. Gomes MAB, Soares MVS, Felipe LC da S. Manifestações orais e tratamento em pacientes decorrentes da síndrome imunodeficiência adquirida: revisão de literatura. *Facit Bus Technol J*. 2020;1(21).
 35. Serrano J, Lopez-Pintor RM, Gonzalez-Serrano J, Fernandez-Castro M, Casanas E, Hernandez G. Oral lesions in Sjogren’s syndrome: A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2018;23(4):e391–400.
 36. Mussá Y, Ramazanov A, Prates M, A PAM. Dentes Verdes - A propósito de três casos - clínicos. *Assoc dos médicos Estomatol Port*. 2019;35(2):2018.
 37. Macedo AF, Azevedo RA, Zanin FAA, Duarte DA. Manifestações bucais e sistêmicas em crianças com. *Rev Gaucha Odontol*. 2007;55(4):403–6.
 38. Daley TD, Armstrong JE. Oral Manifestations of Gastrointestinal Diseases. *Can J Gastroenterol*. 2007;21(4):241–4.
 39. Ling Z, Liu X, Cheng Y, Jiang X, Jiang H, Wang Y, et al. Decreased Diversity of the Oral Microbiota of Patients with Hepatitis B Virus-Induced Chronic Liver Disease: A Pilot Project. *Sci Rep*. 2015;5(October):1–11.
 40. Cristália Ltda. Azatioprina comprimidos - Bula. 2020. p. 4–5.