

ASSOCIAÇÃO ENTRE LÍQUEN PLANO ORAL E INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C: REVISÃO DA LITERATURA

ASSOCIATION BETWEEN ORAL LICHEN PLANUS AND HEPATITIS C VIRUS INFECTION: A LITERATURE REVIEW

Marcelo Carlos BORTOLUZZI*
 Karen CHERUBINI**
 Liliane Soares YURGEL***
 Maria Antonia Z. de FIGUEREDO****

RELEVÂNCIA CLÍNICA

A presente revisão de literatura tem por objetivo despertar a atenção do profissional da saúde para a relação existente entre a infecção pelo vírus da hepatite C e líquen plano oral tendo em vista a significativa prevalência da infecção em pacientes portadores de líquen.

RESUMO

Estudos epidemiológicos têm demonstrado que existe associação entre o líquen plano oral (LPO) e a infecção crônica pelo vírus da hepatite C (HCV). O RNA do HCV tem sido detectado nas células epiteliais das lesões de LPO em pacientes infectados, através da técnica da reação em cadeia da polimerase por transcrição reversa (RT-PCR) e por hibridização *in situ*. Os autores fazem uma revisão da literatura sobre as evidências da implicação do HCV na etiologia do LPO, discutindo alguns aspectos controversos sobre o tema.

Unitermos: Hepacivirus; anticorpos presentes em hepatite C; líquen plano - etiologia.

INTRODUÇÃO

O líquen plano oral (LPO) é uma desordem mucocutânea comum, que parece representar uma reação a diferentes agentes etiológicos com significativa evidência de que se trate de uma enfermidade imunologicamente mediada (Porter et al.¹, 1997). Essa resposta imunológica pode ser causada por mudanças de antigenicidade no epitélio da pele e das mucosas (Arrieta et al.², 2000; Del Olmo et al.³, 2000; Sánchez-Pérez et al.⁴, 1996). As características clínicas do LPO têm sido comentadas e variam de uma forma menos severa,

como as formas reticulares, até um padrão agudo e doloroso como o erosivo (Silverman⁵, 2000; Petrou-Amerikanou et al.⁶, 1998; Regezi & Sciubba⁷, 1991; Shafer et al.⁸, 1987). Estimativas de prevalência variam entre diferentes populações, mas a condição não parece exibir uma predileção racial e, freqüentemente, afeta adultos de meia-idade (mais de 35 anos em média), de ambos os sexos, com ligeira predileção pelo sexo feminino (Salem⁹, 1989; Bouquot & Golim¹⁰, 1986). Apesar dos esforços, a causa do líquen plano (LP) permanece desconhecida e sua patogênese, pobremente compreendida (Sklavounou et al.¹¹, 2000; Katta¹², 2000; Pemberton et al.¹³, 2000).

O vírus da hepatite C (HCV) é um vírus envelopado, de fita simples de ácido ribonucléico (RNA) da família *Flaviviridae*, descoberto por Choo em 1989. Esse vírus é a maior causa de hepatite crônica em todo o mundo. A hepatite C constitui um problema de saúde pública de maior importância, desde que mais de 90% dos pacientes contaminados desenvolvem doença hepática crônica, e é considerada como o maior fator causal de carcinoma hepatocelular (Zhang et al.¹⁴, 2001; Boyer & Marcellin¹⁵, 2000; Oliveira et al.¹⁶, 1999; Bisceglie et al.¹⁷, 1997; Alter¹⁸, 1997). A prevalência mundial da infecção pelo HCV varia de 0,1% a 5%, incluindo 150 milhões de portadores crônicos. A infecção torna-se crônica entre 70% e 80% dos casos e é complicada por cirrose no prazo de 20 anos de contaminação em aproximadamente 20% desses pacientes. Uma vez iniciado o processo cirrótico, a incidência do carcinoma hepatocelular varia de 1% a 4% (Doutre19,

*Doutorado em Estomatologia Clínica pela PUC-RS

**Professora da Disciplina de Estomatologia da Faculdade de Odontologia, PUC-RS

***Coordenadora do Programa de Doutorado em Estomatologia Clínica, PUC-RS

****Professora da Disciplina de Estomatologia da Faculdade de Odontologia, PUC-RS

1999; Bisceglie⁶, 2000).

As viroses têm sido propostas como possíveis fatores etiológicos ou agentes desencadeantes de doenças auto-imunes, e essa possibilidade tem engendrado muitos estudos. Entre as doenças virais, a hepatite C aparece mais freqüentemente associada com a presença de desordens auto-imunes, embora a patogênese dessas desordens ainda não esteja clara (Ramos-Casals et al.⁶, 2000; Cacoub et al.¹¹, 1999; Hamid et al.²², 1998; Pawlotsky et al.⁴², 1994). O LPO tem sido descrito como uma manifestação extra-hepática da infecção pelo HCV (Nagao et al.²⁰, 2000; Cacoub et al.¹¹, 1999; Doutre¹⁹, 1999; Gandolfo et al.²¹, 1994; Pawlotsky et al.⁴², 1994), estando associado a essa infecção principalmente em pacientes do sul da Europa e do Japão. Entretanto, tal associação mostra considerável variação geográfica, que pode estar relacionada a outros fatores além do padrão de prevalência da infecção (Lodi et al.¹⁴, 2000; Roy & Bagg³⁰, 1999; Schissel & Elston³³, 1998).

RELAÇÃO ENTRE HCV E LPO

A associação entre LPO e infecção pelo HCV foi sugerida, pela primeira vez, por Rebora et al., em 1978, a partir da avaliação de um pequeno grupo de pacientes com hepatite crônica ativa (Lodi & Porter¹⁰, 1997; Carrozzo et al.¹⁵, 1996; Roy & Bagg³⁰, 1999).

O HCV tem sido detectado na saliva de pacientes cronicamente infectados. Embora a origem das partículas virais presente na saliva seja incerta (Wang et al.³⁸, 1991; Komiyama et al.²⁸, 1991) estudos dão suporte à sua replicação em reservatórios extra-hepáticos (Arrieta et al.⁵, 2000; Boyer & Marcellin⁷, 2000; Lodi et al.¹⁴, 1998; Lerat et al.²³, 1996; Wang et al.³⁹, 1992; Wang et al.³⁴, 1991).

Tem sido encontrada associação entre LP e uma variedade de doenças crônicas hepáticas, como hepatite crônica ativa, cirrose biliar primária, colagenose esclerosante primária, doença de Wilson, hemocromatose e deficiência de alfa-1-antitripsina. Por conseguinte, uma base patogênica comum para essas doen-

ças tem sido sugerida em muitos casos (Bagán et al.³, 1994; Rebora¹⁷, 1992; Mokni et al.²⁶, 1991).

Jubert et al.²⁰ (1994) avaliaram seis pacientes com várias formas de LP cutâneo e mucoso e com testes hepáticos anormais, sendo que foram detectados anticorpos anti-HCV em todos eles. Os autores concluíram que o LP pode estar associado à hepatite crônica ativa relacionada ao HCV e que a busca da infecção por esse vírus deve ser sistematicamente realizada em pacientes com líquen plano. Gandolfo et al.²¹ (1994), avaliando 105 pacientes com LPO, verificaram que 26 deles apresentavam doença hepática crônica e, desses, 10 apresentavam sorologia positiva para o HCV. Os autores sugerem uma relação indireta entre LP erosivo e a infecção pelo HCV.

A associação entre líquen plano oral e a infecção pelo vírus da hepatite C tem sido questionada em publicações de pesquisas em que não foi encontrada significância estatística da relação entre essas duas variáveis (Cribier et al.¹⁷, 1994; Ingafou et al.²⁵, 1998; Van Der Meij & Van Der Waal³⁷, 2000). Os autores dessas publicações argumentam que, embora casos de LP associados à infecção pelo HCV tenham sido descritos, a ligação entre as duas doenças não tem sido estabelecida devido ao fato de que a presença de anticorpos anti-HCV não é suficiente para determinar se o vírus está envolvido no desenvolvimento das lesões de LP e, ainda, a demonstração do RNA viral no soro desses pacientes não promove uma explicação satisfatória da fisiopatogenia da associação entre as duas doenças.

Pawlotsky et al.⁴² (1994), em um estudo prospectivo de caso-controle investigando desordens imunológicas associadas à hepatite C crônica ativa, verificaram que o LP era a desordem imunológica sintomática mais freqüentemente envolvida. Os autores apontam duas hipóteses para justificar tal achado: (1) uma possível replicação do HCV no interior da pele ou mucosa, agindo como indutor de anormalidades imunológicas; (2) indução do LP

por outros agentes infecciosos, diferentes do HCV, mas possuindo meios similares de contaminação. Bellman et al.³ (1995), em um estudo que incluiu 30 pacientes com LPO, observaram que 7 (23%) dos indivíduos eram anti-HCV positivos, enquanto apenas 4,8% dos pacientes do grupo-controle apresentavam essa positividade. Esses resultados sugerem a importância da investigação da infecção pelo HCV em pacientes com LPO.

Carrozzo et al.¹⁵ (1996) demonstraram uma alta prevalência de soropositividade para HCV em um grupo de 70 pacientes do norte da Itália com diagnóstico recente de LPO confirmado por exame histopatológico. Nesse estudo foi utilizado grupo-controle composto por indivíduos apresentando outros tipos de ceratose, pareados por sexo e idade. Anticorpos para o HCV estavam presentes em 27% dos pacientes com LPO e em apenas 4% do grupo-controle. Notavelmente, 74% dos pacientes com LPO e sorologia positiva para HCV eram mulheres, enquanto na população geral do norte da Itália, a razão de pacientes com sorologia positiva para o HCV, entre homens e mulheres é igual a um. Os autores concluíram que a infecção pelo HCV pode ser um fator desencadeante do LPO.

Sánchez-Pérez et al.³² (1996), avaliando 78 pacientes com diagnóstico recente de LP, e ainda não tratados, demonstraram que a prevalência de positividade do anti-HCV nesses pacientes (20%) foi significativamente maior que no grupo-controle (2,4%). Os autores sugerem a ocorrência de uma alteração da antigenicidade epidermal induzida pelo HCV na qual os ceratinócitos são estimulados a expressar HLA-DR e interagem com as células T ativadas que, em resposta, aumentam a produção de interferon-gama para destruir esses ceratinócitos. Os resultados desse estudo sugerem associação entre LP erosivo e infecção pelo HCV, sendo que a alta prevalência do RNA do HCV em pacientes com LP fornece evidência sobre o papel do vírus na patogênese da doença.

Bagán et al.⁴ (1998) relatam que o LPO foi a enfermidade mais prevalente

em 505 indivíduos infectados pelo HCV, ocorrendo em 3,36 % dos casos. Num segundo grupo, foram avaliados 100 pacientes com LPO em que a prevalência de positividade do HCV foi de 23%. No grupo-controle, composto de 100 pacientes saudáveis, foi detectado um paciente com LPO e 5 pacientes com sorologia positiva para o HCV.

Lodi et al.²² (1997), revendo as publicações sobre a associação entre LP e infecção pelo HCV, relatam que a prevalência da infecção em paciente portador de LPO varia de acordo com o país de origem das pesquisas. Enquanto apenas 4% dos pacientes franceses possuem a associação, os marcadores de anticorpos são encontrados numa prevalência de 34% em pacientes italianos, de 37% a 62% entre pacientes japoneses e de 15% a 20% em pacientes espanhóis. Lodi et al.²³ (1997), avaliando anticorpos contra componentes epiteliais em pacientes com LPO e infecção pelo vírus da hepatite C, verificaram que a concomitância entre LPO, infecção pelo HCV e presença de anticorpos circulantes contra antígenos epiteliais foi estatisticamente significativa. Embora essas observações sugiram uma associação entre LPO e infecção pelo HCV, os eventos celulares e moleculares responsáveis por tal fato não são ainda compreendidos.

Lodi et al.²³ (1997) avaliaram os genótipos do HCV em pacientes italianos com LPO utilizando a reação em cadeia da polimerase por transcriptase reversa (RT-PCR). Os autores observaram que pacientes com a forma erosiva sintomática do LPO tendem a estar infectados com o subtipo 1b e esta variante está, possivelmente, associada à forma mais severa de doença hepática. Os resultados demonstraram que os genótipos mais comuns foram os do grupo 1b e 2a, que apresentaram prevalência de 51% e 27% respectivamente.

Imhof et al.²⁴ (1997) avaliaram a prevalência de anticorpos anti-HCV em um grupo de pacientes alemães com LP (n=84), usando grupo-controle que incluiu 87 pacientes com várias doenças cutâneas excluindo-se o LP. Os resultados mostra-

ram a presença de anticorpos anti-HCV em 13 pacientes dos 84 do grupo do líquen, enquanto no grupo-controle, apenas 1 paciente dos 87 apresentou sorologia positiva para o HCV. Ainda, nesse estudo, foi realizada a determinação dos genótipos do vírus nos pacientes com sorologia positiva, sendo que o RNA do HCV foi detectado por RT-PCR em 12 dos 13 sujeitos. Entre esses 12 pacientes, 10 (83%) estavam infectados pelo genótipo HCV-1b e os dois restantes estavam infectados, um com o genótipo HCV-2b e o outro com o HCV-3a. Os resultados mostraram que a frequência do HCV em pacientes portadores de LP foi significativamente maior que no grupo-controle ($p < 0.002$), sugerindo um envolvimento do HCV na etiopatogênese do líquen.

Chuang et al.¹⁶ (1999) realizaram um estudo de caso-controle envolvendo 340 pacientes com LP cutâneo a fim de verificar a presença de anticorpos anti-HCV. Os autores utilizaram dois grupos-controle: (1) 577 pacientes randomicamente selecionados de um grupo de 1500 portadores de psoríase; (2) 149.756 doadores de sangue voluntários. Os autores observaram que há frequência significativa de pacientes americanos com LP e anticorpos anti-HCV, mesmo em áreas com baixa prevalência desse vírus.

Del Olmo et al.¹⁸ (2000) avaliaram a prevalência do HCV em um estudo prospectivo envolvendo três grupos em que 41 pacientes com LP e doença hepática crônica (DHC) formavam o grupo 1; 128 pacientes com LP formavam o grupo 2 e 98 pacientes com DHC, formavam o grupo 3. A soropositividade para o HCV foi mais frequente no grupo 1 (78%), seguida pelo grupo 3 (42,8%) e pelo grupo 2 (3,1%). Os autores concluíram que a infecção pelo HCV age como importante fator etiopatogênico na associação entre doença hepática crônica e LPO. Entretanto, de acordo com esses achados, a maioria dos pacientes com LPO não está infectada pelo HCV.

Carrozzo et al.¹⁴ (1999), estudando o padrão de auto-imunidade em dois grupos de pacientes, um com LPO e anti-HCV

positivo (LPO-HCV+) e o outro com LPO e anti-HCV negativo (LPO-HCV-), encontraram que a hipergamaglobulinemia é mais frequente no grupo LPO-HCV+. Os níveis séricos de IgM e IgG foram maiores no grupo LPO-HCV+ que no LPO-HCV-, enquanto não houve diferença estatisticamente significativa nos níveis de IgA entre os dois grupos. Anormalidades imunológicas foram encontradas em 63% dos pacientes do grupo LPO-HCV+ e em 48% dos pacientes do grupo LPO-HCV-. Apesar dos resultados apresentados, a razão para o desenvolvimento do LPO na infecção pelo HCV permanece incerta.

Nagao et al.²⁰ (2000) investigaram a relação entre HCV e LPO em uma área hiperendêmica para a infecção. Constataram, ao avaliar 190 adultos com lesões orais, que 12 deles (6,3%) apresentavam LPO e 40 (21,1%) eram anti-HCV positivos. A prevalência de LPO foi significativamente maior nos pacientes com exame de RNA-HCV positivo (16,1%) quando comparados com o grupo com RNA-HCV negativo.

A partir das tentativas de elucidação da ocorrência de uma relação direta entre LPO e infecção pelo HCV, a investigação da existência do vírus nas lesões de LPO passou a ser necessária. Nagao & Kameyama²⁷ (1998) utilizaram RT-PCR para tecidos orais de pacientes portadores de LPO, com e sem infecção pelo HCV, e demonstraram RNA do vírus nas lesões orais de 13 dos 14 pacientes anti-HCV-positivos. Por outro lado, não foi detectado RNA do HCV em tecidos orais de pacientes anti-HCV negativos. Os autores sugerem que o HCV persista e replique nas lesões de LPO.

Quanto ao tratamento do LPO acompanhado da infecção pelo HCV, Nagao et al.²⁸ (1999) afirmam que a terapia por interferon é considerada efetiva. Os autores relatam quatro casos de pacientes tratados por essa terapia nos quais a manifestação clínica do LPO desapareceu, enquanto as alterações histológicas, considerando-se o quadro de infiltração linfocitária, melhoraram ou desapareceram.

Nesses pacientes, o período de observação após o término do tratamento por interferon variou de 3 a 3,8 anos.

Nagao et al.²⁸ (2000) estudaram a relação entre LPO, infecção por HCV e câncer oral, usando RT-PCR para as regiões E1 e E2 do genoma do HCV em soro e tecidos provenientes de 46 biópsias de pacientes divididos em 4 grupos: (1) LPO, 19 pacientes; (2) câncer oral, 17 pacientes; (3) doença não-maligna com infecção por HCV, 6 pacientes; (4) doença não-maligna sem infecção por HCV ou grupo-controle, 4 pacientes. Os autores observaram que as formas positivas e negativas do RNA do HCV de 14 pacientes com LPO (grupo 1) foram encontradas, respectivamente, em 13 (92,9%) e 3 (21,4%) indivíduos. Nos tecidos de câncer oral, a forma positiva do HCV foi detectada em todas as amostras de pacientes anti-HCV positivos, enquanto a forma negativa foi encontrada em 5 (71,4%). Além disso, foi confirmado que o genótipo do RNA do HCV de cada um dos grupos de pacientes de LPO e câncer oral pode diferir entre soro e tecidos. Os quatro pacientes do grupo-controle não tiveram as formas positiva ou negativa do RNA do HCV detectadas, nem no soro nem nos tecidos. Em contraste, a forma positiva do HCV-RNA foi detectada em todas as amostras gengivais dos 6 (100%) sujeitos do grupo 3 que apresentavam anti-HCV positivo, e a forma negativa do HCV-RNA também foi detectada em 2 pacientes desse grupo. Tais resultados indicam que o HCV persiste e replica nas lesões de LPO e câncer oral sugerindo a participação desse vírus na etiopatogenia dessas doenças, embora os mecanismos pelos quais isso ocorra não sejam claros.

Arrieta et al.⁷ (2000), a respeito da implicação do HCV na patogênese do LPO, relatam que, se as células infectadas são o alvo para a resposta imunológica do hospedeiro, poderia ser esperada uma infiltração linfocítica cercada as células infectadas pelo HCV. Contudo, nenhuma infiltração mononuclear envolvendo as células epiteliais HCV-positivas pôde ser observada em qualquer biópsia de mucosa oral em seu estudo. Todos esses achados,

associados ao fato de que a replicação do HCV foi detectada por PCR com hibridização *in situ* em células epiteliais da mucosa oral de pacientes com ou sem liquen plano contradizem a noção de que o HCV seja o agente causal direto do LPO. Contudo, não pode ser descartado que esse vírus, junto a outros fatores, tanto a ele relacionados quanto ao hospedeiro, seja responsável por alguns casos da doença.

DISCUSSÃO

Embora o LPO tenha ainda sua etiologia desconhecida (Sklavounou et al.²⁶, 2000; Katta²⁷, 2000; Pemberton et al.⁴², 2000), uma variedade de possíveis fatores desencadeantes ou predisponentes já foi proposta (Pemberton et al.⁴¹, 2000; Rojo-Moreno et al.⁴⁰, 1998; Chiappelli et al.⁴³, 1997; McCartan & Lamey³⁵, 2000). Numerosos estudos têm indicado uma relação estatisticamente significativa do LPO com a infecção pelo HCV e conseqüente doença hepática crônica (DHC). Entretanto, a maioria dos pacientes com LPO permanece livre da infecção pelo vírus.

As características histológicas do LPO são infiltração linfocitária subepitelial em banda e degeneração por liquefação da camada basal e das células da camada espinhosa (Porter et al.⁴⁴, 1997; WHO⁴⁵, 1978). O mecanismo para essas alterações histológicas ainda não foi elucidado. A infiltração linfocitária é a causa da liquefação da camada basal ou é resultado dessa degeneração? Parece improvável que ocorra um infiltrado mononuclear na camada subepitelial sem um estímulo e, especula-se que mecanismos de manutenção do infiltrado mononuclear possam ser gerados no epitélio (Yamamoto et al.⁴¹, 2000). A doença hepática crônica, por si só, pode alterar os mecanismos imunológicos de reconhecimento epitelial?

Embora os achados tenham sido significativos quanto à relação entre LPO e infecção pelo HCV no sul da Europa, EUA, Alemanha, Espanha e Japão (Bagán et al.⁴, 1998; Carrozzo et al.¹³, 1996), no Reino Unido e França (Van Der Meij &

Van Der Waal¹⁷, 2000; Ingafou et al.²³, 1998; Cribier et al.¹⁷, 1994) a associação entre LPO e HCV não foi encontrada. Uma possível explicação para essa controvérsia seria a variabilidade da prevalência da infecção ou a infecção por algum subtipo particular do HCV, encontrado apenas em certas áreas geográficas, o que ainda não se confirmou (Lodi et al.³², 1997).

As recentes demonstrações da replicação viral no epitélio da mucosa oral (Arrieta et al.², 2000; Nagao et al.²⁸, 2000) poderiam indicar uma possível alteração da antigenicidade dos ceratinócitos e, conseqüentemente, torná-los alvo da reação imunológica, porém essa relação direta também não foi confirmada (Roy & Bagg³⁰, 1999).

Parece claro o envolvimento da infecção pelo HCV no desenvolvimento de alguns casos de LPO, entretanto o mecanismo pelo qual isso ocorre ainda não foi esclarecido. A variedade das manifestações clínicas do LPO (Buajeeb et al.¹⁰, 1999) e seus diferentes cursos, bem como seu potencial cancerizável (Silverman³⁵, 2000; Hietanen et al.²³, 1999; Camisa et al.¹², 1998; Zhang et al.⁴², 1997), suas variações histopatológicas (Eisenberg²⁹, 2000) e sua etiopatogenia obscura (McCartan & Lamey³⁵, 2000; Carrozzo et al.¹⁴, 1999; Lodi et al.³⁴, 1997) tornam essa doença desconcertante na abordagem clínica dos pacientes por ela acometidos.

ABSTRACT

Epidemiologic studies have demonstrated that there is a correlation between Oral Lichen Planus (OLP) and the chronic Hepatitis C Virus (HCV) infection. Also HCV RNA has been detected in epithelial cells from the lesions of LPO in infected patients by reverse-transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) and in situ hybridization technicals. This review of the literature discusses the evidence implicating HCV in the aetiology of OLP.

KEYWORDS

Hepacivirus; hepatitis C antibodies, lichen planus - etiology.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. ALTER, M.J. Epidemiology of... I. ALTER, M.J. Epidemiology of Hepatitis C. *Hepatology*, St. Louis, v.26, n.3, suppl.1, p.62S-63S, Sept. 1997.
2. 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*, St. Louis, v.32, n.1, p. 97-101, Jul. 2000.
3. 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.1, p. 337-342, Sep. 1994.
4. BAGÁN, J.V. et al. Preliminary investigation of association of oral lichen planus and hepatitis C. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, St. Louis, v.85, n.5, p.532-536, May 1998.
5. BELLMAN, B.; REDDY, R.K.; FALANGA, V. Lichen Planus associated with Hepatitis C. *Lancet*, London, v.346, n.8984, p.1234, Nov. 1995.
6. BISCEGLIE, A.M. Natural history of Hepatitis C: Its impact on clinical management. *Hepatology*, St. Louis, v.31, n.4, p.1014-1018, Apr. 2000.
7. BISCEGLIE, A.M. et al. Hepatitis C and hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, St. Louis, v.26, n.3, suppl.1, p.34S-38S, Sep. 1997.
8. BOUQUOT, J.E.; GOLIN, R.J. Leukoplakia, Lichen Planus, and other oral keratoses in 23,016 white Americans over the age of 35. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, St. Louis, v.61, n.3, p.373-381, Apr. 1986.
9. BOYER, N.; MARCELLIN, P. Pathogenesis, diagnosis, and management of hepatitis C. *J. Hepatol.*, Copenhagen, v.32, suppl. 1, p.98-112, Jul. 2000.
10. BUJEEB, W. et al. Oral Lichen Sclerosis et Atrophicus. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, St. Louis v.88, n.6, p.702-706, Dec. 1999.
11. CACOUR, P. et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. *Arthritis Rheum.*, Philadelphia, v.42, n.10, p.2204-2212, Oct. 1999.
12. CAMISA, C.; HAMATY, F.G.; GAY, J.D. Squamous cell carcinoma of the tongue arising in Lichen Planus: A case report and review of the literature. *Cutis*, New York, v.62, n.4, p.175-178, Oct. 1998.
13. 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.527-533, Sep. 1996.
14. CARROZZO, M. et al. Oral Lichen Planus in patients infected or noninfected with Hepatitis C Virus: The role of autoimmunity. *J. Oral Pathol. Med.*, Copenhagen, v.28, n.1, p.16-19, Jan. 1999.
15. CHIAPPELLI, F. et al. Cellular immune correlates of clinical severity in oral Lichen Planus: preliminary association with mood states. *Oral Dis.*, Hoandmills, v.3, n.2, p.64-70, Jan. 1997.
16. CHUANG, T.Y. et al. Hepatitis C virus and Lichen Planus: A case-control study of 340 patients. *J. Am. Acad. Dermatol.*, St. Louis, v.41, n.4 (part 1), p.787-789, Nov. 1999.
17. CRIBBER, B. et al. Lichen planus and hepatitis C virus infection: An epidemiologic study. *J. Am. Acad. Dermatol.*, St. Louis, v.31, n.6, p.1070-1072, Dec. 1994.
18. DEL OLMO, J.A. et al. Presence of hepatitis C virus in patients with lichen planus of the oral cavity and chronic liver disease. *Eur. J. Oral Sci.*, Cambridge, v.168, n.5, p.378-382, Oct. 2000.
19. DOUTRE, M-S. Hepatitis C Virus-Associated Skin Diseases. *Arch. Dermatol.*, Chicago, v.135, n.11, p.1401-1403, Nov. 1999.
20. EISENBERG, E. Oral lichen planus: A benign lesion. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, Philadelphia, v.58, n.11, p.1278-1285, Nov. 2000.
21. GANDOLFO, S. et al. Oral Lichen Planus Hepatitis C Virus (HCV) Infection: Is there a Real overlap? A report of ten cases. *J. Oral Pathol. Med.*, Copenhagen, v.23, n.3, p.119-122, Mar. 1994.
22. HAMID, S.; CRUZ, P.D.J.; LEE, W.M. Urticarial vasculitis caused by hepatitis C virus infection: Response to interferon alfa therapy. *J. Am. Acad. Dermatol.*, St. Louis, v.39, n.2, p.278-280, Aug. 1998.
23. HIETANEN, J. et al. A retrospective study of oral lichen planus patients with concurrent or subsequent development of malignancy. *Oral Oncol.*, Oxford, v.35, n.3, p.278-282, May 1999.
24. IMHOE, M. et al. Prevalence of Hepatitis C Virus antibodies and evaluation of Hepatitis C Virus genotypes in patients with Lichen Planus. *Dermatol.*, Los Angeles, v.195, n.1, p.1-5, Jan. 1997.
25. INGAFÇU, M. et al. No Evidence of HCV Infection or Liver Disease in British Patients with oral Lichen Planus. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, Copenhagen, v.27, n.1, p.65-66, Feb. 1998.
26. JUBERT, C. et al. Lichen planus and hepatitis C virus-related chronic active hepatitis. *Arch. Dermatol.*, Chicago, v.130, n.1, p.73-76, Jan. 1994.
27. KATTA, R. Lichen Planus. *Am. Fam. Physician*, Kansas City, v.61, n.11, p.3319-3324, Jan. 2000.
28. KOMIYAMA, K. et al. HCV in saliva of chronic hepatitis patients having dental treatment. *Lancet*, London, v.338, n.8766, p.572-573, Aug. 1991.
29. LERAT, H. et al. Specific detection of hepatitis C virus minus strand RNA in hematopoietic cells. *J. Clin. Invest.*, New York, v.97, n.3, p.845-851, Feb. 1996.
30. LODI, G.; PORTER, S.R. Hepatitis C Virus Infection and Oral Lichen Planus: A short review. *Oral Dis.*, Hoandmills, v.3, n.2, p.77-81, Jan. 1997.
31. LODI, G.; PORTER, S.R.; SCULLY, C. Hepatitis C virus infection: Review and implication for dentist. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, St. Louis, v.86, n.1, p. 8-17, Jul. 1998.
32. 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.8, p.36-39, Jan. 1997.
33. 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.381-384, Sep. 1997.
34. 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.
35. McCARTAN, B.E.; LAMEY, P.J. Lichen Planus-specific antigen in oral lichen planus and oral lichenoid drug eruptions. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, St. Louis, v.89, n.5, p.585-587, May 2000.
36. MORNI, M. et al. Lichen Planus and hepatitis C virus. *J. Am. Acad. Dermatol.*, St. Louis, v.24, n.5 (pt. 1), p.729, May 1991.
37. NAGAO, Y.; KAMEYAMA, T. Hepatitis C virus RNA detection in Oral Lichen Planus tissue. *Am. J. Gastroenterol.*, Baltimore, v. 93, n.5, p.850, May 1998.
38. NAGAO, Y. et al. Histological improvement of Oral Lichen Planus in patients with chronic Hepatitis C treated with Interferon. *Gastroenterol.*, Glendale, v.117, n.1, p.281-284, Jul. 1999.
39. 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.259-266, Jul. 2000.
40. NAGAO, Y. et al. High incidence of oral lichen planus in an HCV hyperendemic area. *Gastroenterol.*, Glendale, v. 119, n.3, p.882-883, Sep. 2000.
41. OLIVEIRA, M.L.A. et al. Distribution of HCV genotypes among different exposure categories in Brazil. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, Ribeirão Preto, v.32, n.3, p.279-282, Mar. 1999.
42. PAWLOTSKY, J.M. et al. Immunological disorders in HCV Virus Chronic Active Hepatitis: A prospective case-control study. *Hepatology*, St. Louis, v.19, n.4, Jan. 1994.
43. PEMBERTON, M.N.; SLOAN, P.; THAKKER, N.S. Oral Lichenoid lesions after hepatitis B vaccination. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, St. Louis, v.89, n.6, p.717-719, Jun. 2000.
44. PETROU-AMERIKANDOU, C. et al. Prevalence of oral Lichen Planus in diabetes mellitus according to the type of diabetes. *Oral Dis.*, Hoandmills, v.4, n.1, p.37-40, Mar. 1998.
45. PORTER, S.R. et al. Immunologic aspects of dermal and oral Lichen Planus: A review. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, St. Louis, v.82, n.3, p.358-366, Mar. 1992.
46. RAMOS-CASALS, M. et al. Hepatitis C virus infection mimicking systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum.*, Philadelphia, v.43, n.12, p.2801-2806, Dec. 2000.
47. REHORA, A. Lichen Planus and the Liver. *Int. J. Dermatol.*, Ontario, v.31, n.6, p.392-395, Jun. 1992.
48. REGEZI, J.A.; SCIUBBA, J.J. *Patologia bucal: Correlações clínico-epidemiológicas*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991.
49. ROJO-MORENO, J.L. et al. Psychologic factors and oral lichen planus: A psychometric evaluation of 100 cases. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, St. Louis, v.86, n.6, p.687-691, Dec. 1998.
50. ROY, K.M.; BAGGI, J. Hepatitis C virus and oral disease: a critical review. *Oral Dis.*, Hoandmills, v.3, n.4, p.270-277, Oct. 1999.
51. SALEM, G. Oral lichen planus among 4277 patients from Guam, Saudi Arabia. *Comm. Dent. Oral Epidemiol.*, Copenhagen, v.17, n.6, p.322-324, Dec. 1989.
52. 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.*, Oxford, v.134, n.4, p.715-719, Apr. 1996.
53. SCHISSEL, D.J.; ELSTON, D.M. Lichen Planus associated with Hepatitis C. *Cutis*, New York, v. 61, n.2, p. 90-92, Feb. 1998.
54. SHAFER, W.G.; HINE, M.K.; LEVY, B.M. *Tratado de patología bucal*. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1987. 837 p.
55. SILVERMAN, S. Jr. Oral Lichen Planus: A potentially premalignant lesion. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, Philadelphia, v.58, n.11, p.1286-1288, Nov. 2000.
56. SKLAVOUNOU, A. et al. TNF- α expression and apoptosis-regulating proteins in oral Lichen Planus: a comparative immunohistochemical evaluation. *J. Oral Pathol. Med.*, Copenhagen, v.29, n.8, p.370-375, Sep. 2000.
57. VAN DER MELI, 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.255-258, Jul. 2000.
58. WANG, J-T. et al. Hepatitis C virus RNA in saliva of patients with post-transfusion hepatitis C infection. *Lancet*, London, v.337, n.8772, p.48, Jan. 1991.
59. WANG, J-T. et al. Detection of replicative form of hepatitis C virus RNA in peripheral blood mononuclear cells. *J. Infect. Dis.*, Chicago, v.166, n.5, p.1167-1169, Nov. 1992.
60. WHO COLLABORATING CENTRE FOR ORAL PRECANCEROUS LESIONS. Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, St. Louis, v.46, n.4, p.518-530, Oct. 1978.
61. YAMAMOTO, T.; NAKANE, T.; OSAKI, T. The mechanism of mononuclear cell infiltration in Oral Lichen Planus: the role of cytokines release from keratinocytes. *J. Clin. Immunol.*, New York, v.20, n.4, p.294-305, Jul. 2000.
62. ZHANG, L. et al. Molecular analysis of Oral Lichen Planus: A premalignant lesion? *Am. J. Pathol.*, Bethesda, v.151, n.2, p.321-327, Aug. 1997.
63. ZHANG, S. et al. Dynamic changes in Hepatitis C Virus genotypes and sequence patterns in plasma donors exposed to reinfection. *J. Med. Virol.*, New York, v.63, n.3, p.228-230, Mar. 2001.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Maria Antônio Figueiredo
Rua Luciano de Azevedo n° 20 - Apt° 201 - Bairro Meinhos de Venus - Porto Alegre - RS - CEP: 90570-060