

## REVISÃO DE LITERATURA

# Líquen plano bucal como um marcador precoce de hepatite C – revisão de literatura

Oral lichen planus as an early marker of hepatitis C - literature review

### RESUMO

**Objetivo:** o presente trabalho objetiva, a partir de uma revisão de literatura, esclarecer o cirurgião-dentista sobre o papel potencial do líquen plano como marcador precoce da infecção pelo vírus da hepatite C (VHC).

**Revisão de literatura:** o VHC representa um grande problema de saúde pública, uma vez que pode ser responsável por desenvolver hepatite crônica, cirrose e carcinoma hepatocelular. Além disso, tal vírus pode induzir um amplo espectro de manifestações extra-hepáticas, algumas das quais se manifestam em pele e mucosas, a exemplo do líquen plano.

**Conclusão:** entretanto, o levantamento bibliográfico realizado permite observar que existem muitas controvérsias acerca da relação entre VHC e líquen plano.

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

### ABSTRACT

**Aim:** this paper aims, through a literature review, enlighten the reader about the potential role of lichen planus as an early marker of hepatitis C virus (HCV) infection.

**Literature review:** HCV is a major public health problem, since it may be responsible for developing chronic hepatitis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Furthermore, this virus can induce a wide spectrum of extrahepatic manifestations, some of which are manifested in the skin and mucous membranes, such as lichen planus.

**Conclusion:** however, the literature review allows us to observe that there are many controversies about the relationship between HCV and lichen planus.

**Keywords:** Hepatitis C; Lichen Planus, Oral; Association.

João Paulo De Carli\*  
Paulo Henrique Couto Souza\*\*  
Maria Salete Sandini Linden\*\*\*  
Solnete Oliveira da Silva\*\*\*\*

\* CD, Me, Aluno do curso de Doutorado em Estomatologia do Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Pontifícia Universidade Católica do Paraná

\*\* CD, Me, Dr, Professor, Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Pontifícia Universidade Católica do Paraná

\*\*\* CD, Me, Dr, Professora, Faculdade de Odontologia, Universidade de Passo Fundo

\*\*\*\* CD, Dr, Professora, Faculdade de Odontologia, Universidade de Passo Fundo

### Endereço para correspondência:

João Paulo De Carli  
Rua Bento Gonçalves, 967/204  
99010-010 - Passo Fundo, RS, Brasil  
Fone: (54) 9112-3079 / Fax: (54) 3316-8403.  
E-mail: joaoestomatologia@yahoo.com.br

Enviado: 20/07/2010

Aceito: 22/11/2010

## INTRODUÇÃO

O líquen plano é uma enfermidade mucocutânea, em alguns casos cancerizável, que possui etiologia desconhecida e frequentemente acomete a mucosa bucal, podendo apresentar associação com a hepatite C. Embora alguns estudos<sup>1-4</sup> evidenciem significativa correlação entre essas alterações patológicas, permanece uma controvérsia em torno dessa possibilidade<sup>5-9</sup>.

Estudos experimentais e dados epidemiológicos recentes sugerem que os pacientes são infectados pelo vírus da hepatite C (VHC) muito precocemente e só depois desenvolvem as lesões de líquen plano bucal (LPB), provavelmente por uma via imunopatológica possibilitada pelo VHC e ainda não definida claramente<sup>10</sup>.

Se a associação entre líquen plano bucal e infecção pelo VHC for verdadeira, o LPB certamente pode ser usado como um sinal da infecção pelo VHC em pacientes assintomáticos, para o diagnóstico principal e tratamento precoce, com possibilidade de melhores prognósticos<sup>7</sup>.

Tendo em vista o exposto, o presente trabalho objetiva, com base numa revisão de literatura, esclarecer o cirurgião-dentista sobre o possível papel do LPB como marcador precoce da infecção pelo VHC.

## REVISÃO DE LITERATURA

### Líquen plano bucal (LPB)

O líquen plano é uma doença inflamatória crônica relativamente comum, cuja prevalência na boca está entre 0,1% e 2,2% da população. Descrita pela primeira vez em 1869, por Erasmus Wilson, pode envolver pele/anexos e mucosas, separada ou simultaneamente. Na boca, esse comprometimento pode acontecer isoladamente ou com envolvimento cutâneo concomitante<sup>11</sup>.

A etiologia do líquen plano ainda não foi totalmente esclarecida, mas tem sido considerada uma doença multifatorial mediada por um mecanismo imunopatológico, envolvendo particularmente os linfócitos T<sup>6</sup>. Num número expressivo de casos está associado a ansiedade e depressão, segundo Garcia-Póla Vallejo *et al.*<sup>1</sup>, consideradas um fator de risco que influencia no seu desenvolvimento.

Ocorre em pacientes de ambos os sexos, com predominância na mulher, em geral acima dos 40 anos de idade<sup>12</sup>.

Um total de 50 dermatologistas da cidade de Bauru / SP e região foram entrevistados e responderam a um questionário contendo 19 perguntas sobre a etiologia, o diagnóstico e o tratamento do líquen plano. Os principais fatores etiológicos citados incluíram: fator idiopático (22,4%), psicossomático (21,5%), imunológico (14,0%) e viral (14,0%). Outras associações do líquen plano, como diabetes melito, alterações infecciosas, anemia, predisposição genética, alergias, tabagismo e exposição solar, também foram citadas e relacionadas com a etiopatogenia da doença<sup>6</sup>.

Segundo Souza & Rosa<sup>2</sup>, estresse, alimentos como tomate, frutas cítricas e pratos condimentados, procedimentos odontológicos, doenças sistêmicas, consumo exagerado de álcool e uso de tabaco em todas as suas formas têm sido associados a períodos de exacerbação da doença. As doenças sistêmicas, em especial as decorrentes da infecção pelo VHC, vêm ganhando grande destaque nos últimos anos.

O LPB tem aspecto clínico polimorfo, sendo classificado em formas típicas e atípicas. As formas típicas podem ser divididas em: reticular (estrias de Wickham), papular, placa (Fig. 1) e verrucosa. As formas atípicas são: ulcerada, atrófica, eritematosa, erosiva, pigmentar e bolhosa. Na mucosa bucal ocorre principalmente na mucosa jugal, bilateralmente, na margem e dorso da língua e na semimucosa labial<sup>12</sup>.



**Figura 1.** Líquen plano em placa em margem direita e superfície ventral de língua.

Segundo Neville *et al.*<sup>5</sup>, essencialmente, existem duas formas de lesões bucais: reticular e erosiva. O líquen plano reticular é muito mais comum do que a forma erosiva, porém a forma erosiva predomina em vários estudos. Isso provavelmente se deve ao viés estatístico, uma vez que a forma erosiva é sintomática e, em muitos casos, os pacientes buscam atendimento apenas quando apresentam esta variedade de LPB. A forma reticular geralmente não provoca sintomas e envolve a região posterior da mucosa da bochecha, bilateralmente. Outras áreas da mucosa bucal também podem ser afetadas concomitantemente, como a margem lateral e o dorso da língua, gengiva, palato e o vermelhão do lábio.

O diagnóstico do líquen plano é realizado por meio de biópsia e/ou exame clínico das lesões cutâneas ou bucais<sup>6</sup>. As estrias brancas entrelaçadas que aparecem bilateralmente na região posterior da mucosa da bochecha são virtualmente patognomônicas. Podem surgir dificuldades no diagnóstico caso a candidose esteja sobreposta nas lesões, porque o microrganismo *Candida albicans* pode alterar o padrão reticular característico do LPB. Assim, a biópsia incisiva das lesões frequentemente é necessária para se afastar a hipótese de outras doenças ulcerativas ou erosivas, como o lúpus eritematoso ou a estomatite ulcerativa crônica<sup>5</sup>.

Os aspectos histopatológicos do líquen plano são característicos, mas podem não ser específicos, porque outras condições, como as reações liquenoides a drogas, também podem mostrar padrões semelhantes. Graus variados de ortoceratose e paraceratose podem estar presentes na superfície do epitélio, o que está na dependência de a amostra ter sido retirada de uma lesão erosiva ou reticular. A espessura da camada espinhosa também pode variar. As cristas interpapilares podem estar ausentes ou hiperplásicas, mas classicamente são pontudas ou em forma de “dente-de-serra”. A destruição da camada de células basais do epitélio (degeneração hidrópica) também é evidente, sendo acompanhada por um infiltrado intenso e semelhante a uma faixa, principalmente de linfócitos T, imediatamente subjacente ao epitélio. Ceratinócitos degenerados podem ser vistos na área da interface epitélio-tecido conjuntivo, sendo chamados corpos de Civatte, coloides, citoides ou hialinos<sup>5,13</sup>.

Sugerman *et al.*<sup>14</sup> acreditam que mecanismos específicos e não-específicos podem estar envolvidos na etiopatogenia do líquen plano. Os primeiros incluem apresentação de antígenos por queratinócitos da camada basal e morte de queratinócitos antígeno-específicos por linfócitos T citotóxicos, ao passo que os últimos incluem degranulação dos mastócitos e ativação de metaloproteinases matriciais. Esses mecanismos, combinados, levariam ao acúmulo de linfócitos na lâmina própria subjacente ao epitélio, rompimento da membrana basal, migração dos linfócitos T intraepitelial e apoptose dos queratinócitos, achados característicos do LPB. Além disso, para estes autores a cronicidade da doença pode ser explicada, em parte, por uma deficiência nos mecanismos de imunossupressão mediada pelo fator transformador de crescimento beta.

Em relação ao tratamento do LPB, 27,6% dos profissionais utilizam a corticoterapia e alguns relataram outras terapias, como o uso de cauterização com ácido tricloroacético, bochechos com ureia e água destilada, prescrição de derivados da vitamina A e de tranquilizantes em líquen plano do tipo reticular com lesões restritas à mucosa bucal<sup>6</sup>.

Segundo Regezi & Sciubba<sup>13</sup>, os corticoesteroides são os medicamentos de escolha de tratamento do líquen plano, o que se deve à sua capacidade de modular a resposta inflamatória e imunológica. A aplicação tópica e a injeção local de esteróides tem sido usada com sucesso no controle da doença. Todavia, nos casos em que os sintomas são graves, pode-se optar pelo uso sistêmico. A adição de antifúngicos ao tratamento potencializa os resultados clínicos. Tal fato, aparentemente, é consequência da eliminação do crescimento secundário da *Candida albicans* no tecido envolvido pelo LPB. Os antifúngicos também previnem o crescimento fúngico associado ao uso de corticosteroides.

Gandolfo *et al.*<sup>15</sup>, que avaliaram 402 pacientes com LPB diagnosticados entre janeiro de 1988 e julho de 1999 e acompanhados periodicamente até fevereiro de 2001, concluíram que nesse período dois homens (1,3%) e sete mulheres (2,8%) desenvolveram carcinoma epidermoide, mostrando um risco de transformação maligna maior entre as mulheres do que entre os homens. Além disso, foi observado que pacientes infectados pelo VHC tinham uma chance três vezes superior de desenvolver câncer bucal do que os não infectados. Esses resultados não só reforçam as suspeitas quanto ao potencial de transformação maligna do LPB, como chamam a atenção para a participação do VHC nesse processo.

### **Vírus da hepatite C (VHC)**

O VHC é um RNA vírus da família *Flaviviridae*, identificado em 1989 por Choo *et al.*<sup>16</sup>. Estima-se que no mundo haja 170 milhões de pessoas infectadas por esse vírus, das quais, aproximadamente 3,2 milhões se encontram no Brasil. Trata-se, portanto, de um dos maiores problemas de saúde pública enfrentados mundialmente<sup>3</sup>.

Segundo Mignona<sup>17</sup>, a hepatite C afeta 0,5-2% da população, com uma predileção por mulheres na quarta e quinta décadas de vida.

Após exposição ao vírus, o indivíduo infectado passa por um período de incubação, que pode variar de um a cinco meses (em geral 50 dias). Entre 30% e 40 % dos adultos com infecção aguda pelo VHC apresentam sintomas leves, predominando febre, mal-estar, fadiga, náuseas, vômitos e discreta dor abdominal<sup>3,18</sup>.

A hepatite crônica por VHC é, na maioria dos casos, assintomática ou oligossintomática. De modo geral, as manifestações clínicas aparecem em fases adiantadas da doença. Por esse motivo, muitas vezes o diagnóstico é feito ao acaso, por meio de exames de sangue solicitados para outros fins<sup>3</sup>.

Acredita-se que, em média, 80% dos casos de infecção pelo VHC evoluam para a cronicidade e que um quarto ou um terço possam evoluir para formas histológicas graves ou cirrose em um período de vinte anos, caso não haja intervenção terapêutica. O restante evolui para formas mais lentas e talvez nunca resulte em hepatopatia grave. A infecção pelo VHC já é a maior responsável por cirrose e transplante hepático no mundo ocidental<sup>19</sup>.

A transmissão do VHC se dá essencialmente por contato direto com sangue e hemoderivados contaminados, colocando sob risco os usuários de drogas, os politransfundidos, as pessoas submetidas à hemodiálise e os pacientes que tenham sofrido acidente com material perfurocortante contaminado. A possibilidade de transmissão sexual é pouco frequente (menos de 1%), ocorrendo principalmente em relações desprotegidas (sem o uso de preservativo). São consideradas também populações de risco acrescido para infecção pelo VHC por via parenteral os pacientes que receberam transfusão de sangue e/ou hemoderivados antes de 1993<sup>18</sup>.

O diagnóstico laboratorial da hepatite C, bem como da hepatopatia resultante, é feito em etapas. Os pacientes anti-VHC positivos são submetidos ao exame de PCR (*polymerase chain reaction*) qualitativo, que pode ser detectado entre uma e duas semanas após a infecção. O tratamento da hepatite C é considerado difícil e oneroso, sendo as principais drogas utilizadas e preconizadas pelo Sistema Único de Saúde (SUS) o interferon e a ribavirina<sup>3,18</sup>.

### **Relação entre LPB e infecção pelo VHC**

As infecções com origem bucal podem ter repercussões sistêmicas importantes, assim como as infecções de ordem sistêmica podem resultar em manifestações bucais e/ou implicar cuidados especiais quando da necessidade de intervenções odontológicas. Nesse sentido, é relatado que a infecção pelo VHC, e em menor proporção pelo vírus da hepatite B, predispõe o paciente ao desenvolvimento de manifestações extra-hepáticas, incluindo manifestações imunologicamente mediadas, como o líquen plano<sup>18,20</sup>.

O primeiro trabalho indicando associação entre doenças crônicas do fígado e líquen plano foi publicado em 1978. Após a identificação do genoma do VHC em 1989, muitos estudos têm reportado a coexistência de hepatite C crônica e líquen plano, em especial o LPB, com uma prevalência de 1% a 4% da população geral. Nesse sentido, foi realizada uma pesquisa na base de dados MEDLINE com as palavras-chave *hepatitis* e *lichen planus*, tendo sido encontradas 263 citações desde 1966 até 2003, das quais 80 sugeriram existir uma associação entre LPB e a infecção por VHC. Muitos artigos, porém, negaram existir qualquer conexão entre as duas entidades. Os trabalhos pesquisados variaram quanto às populações estudadas, aos desenhos de estudo e à distribuição de possíveis confundidores, revelando muitas *bias* importantes, que podem levar a conclusões equivocadas<sup>7</sup>.

O LPB tem sido relatado como mais prevalente em pacientes portadores de hepatite C crônica em comparação com a população geral; porém, a associação entre essas enfermidades ainda permanece controversa. A literatura afirma que, se tal

associação é verdadeira, o LPB certamente pode, em certas populações, ser usado como um sinal da infecção pelo VHC em pacientes assintomáticos, para o diagnóstico principal e tratamento precoce, com possibilidade de melhores prognósticos<sup>7,21</sup>.

A grande prevalência da infecção pelo VHC na população em geral, especialmente em pessoas com mais de cinquenta anos, tem sido indicada como um possível fator de confusão em estudos sobre a relação entre VHC e LPB. Nesse sentido, Lodi *et al.*<sup>9</sup> afirmam que em seu estudo, como vários pacientes com LPB possuíam cinquenta anos ou mais, a grande frequência de VHC soropositivos encontrados em grupos de portadores de líquen plano foi apenas uma coincidência, uma vez que as duas enfermidades acometem indivíduos nessa faixa etária.

Para Chainani-Wu *et al.*<sup>7</sup>, a idade é um aspecto pouco contributivo na verificação de relação entre infecção por VHC e LPB, porque em muitas populações a prevalência das várias exposições pelo VHC acontece em diferentes grupos etários, não apresentando coincidência com o LPB. Além disso, a associação do LPB com VHC talvez seja confundida em virtude da idade dos pacientes, uma vez que ambas as enfermidades são mais comuns em pessoas de mais idade.

Michele *et al.*<sup>8</sup> realizaram um estudo na Itália com o objetivo de analisar a possível correlação entre LPB e a infecção por hepatite C. Os autores analisaram três grupos, sendo um de pacientes portadores de líquen plano histologicamente comprovado, outro de pacientes comprovadamente VHC+ e o terceiro composto por pacientes saudáveis, hospitalizados em virtude de trauma ortopédico. Concluíram, com base no estudo, que não existe uma associação clara entre a ocorrência de LPB e a infecção crônica por VHC, sendo possível que a ocorrência concomitante das duas enfermidades se dê por coincidência.

Birkenfeld *et al.*<sup>22</sup> realizaram um estudo incluindo 1557 portadores de LPB e 3115 pacientes-controle, tendo como resultado que a prevalência de hepatite C nos pacientes com líquen plano foi estatisticamente maior do que nos pacientes do grupo de controle (1,9% e 0,4%, respectivamente –  $p < 0,001$ ). Assim, os autores sugerem que o clínico que atende pacientes com lesões compatíveis com LPB deveria considerar o rastreamento de hepatite C.

Nesse sentido, Bermejo-Fenoll *et al.*<sup>23</sup> realizaram um estudo clínico envolvendo 550 pacientes portadores de LPB, encontrando que a prevalência de hepatite C em tais pacientes foi de 3,5%.

A questão geográfica dos estudos deve também ser considerada, uma vez que a associação entre LPB e hepatite C parece ser mais prevalente no sul da Europa, Japão e Estados Unidos da América, ao contrário de países onde o índice de infecção pelo VHC é maior, como Egito e Nigéria<sup>24</sup>.

Outros estudos<sup>25,26</sup> investigaram a presença de líquen plano em portadores de hepatite C e mostraram uma prevalência geralmente maior do que a esperada (1,6% a 20%), independentemente da localização geográfica. Tais achados indicam que associação entre LPB e VHC não pode ser explicada apenas com base na prevalência de infecção por VHC na população geral, mas também por fatores genéticos das populações estudadas.

Schlesinger *et al.*<sup>27</sup> afirmam que uma associação entre a hepatite C crônica ativa e o líquen plano foi estabelecida em inúmeros estudos, sendo a terapia viral por interferon-alfa responsável por iniciar, curar, exacerbar ou não apresentar efeito nas lesões de líquen plano. Nesse sentido, os autores descrevem um caso de LPB iniciado num paciente tratado com interferon-alfa 2b. Ainda afirmam que o interferon pode

induzir a expressão de antígenos de superfície nos queratinócitos, os quais podem desempenhar um papel importante na formação do líquen plano.

Nagao *et al.*<sup>28</sup>, baseados no relato de um caso clínico, afirmam que o tratamento antiviral para hepatite C com interferon associado à ribavirina exacerbou as lesões de líquen plano erosivo bucal de um paciente.

Carrozzo<sup>10</sup> reporta que estudos experimentais e dados epidemiológicos recentes sugerem que os pacientes são infectados pelo VHC muito precocemente e só depois desenvolvem as lesões de LPB, provavelmente por uma via imunopatológica possibilitada pelo vírus e ainda não definida claramente. O autor ainda afirma que pouca atenção tem sido dada nas pesquisas ao efeito variável do interferon-alfa (associado ou não à ribavirina) na terapia do líquen plano. Assim, estudos específicos que analisem o efeito do tratamento da infecção por VHC no líquen plano são necessários.

Grossmann *et al.*<sup>4</sup> afirmam que existem de 170 a 200 milhões de pessoas infectadas cronicamente pelo vírus da hepatite C em todo o mundo. Segundo os autores, esse fato indica que a prevenção e o tratamento da infecção pelo vírus da hepatite C são uma prioridade em saúde pública, sendo atualmente uma combinação de interferon e ribavirina a melhor opção de tratamento, embora esses dois medicamentos sejam associados a inúmeros efeitos colaterais, como o aparecimento e exacerbação das lesões bucais de líquen plano. Assim, os autores examinam três casos de exacerbação de líquen plano bucal durante o tratamento de hepatite C crônica com interferon e ribavirina.

Por outro lado, Ojha *et al.*<sup>29</sup> afirmam que o tratamento de um paciente portador de hepatite C com interferon-alfa levou a que, dentro de dias, as lesões liquenoides que o paciente apresentava na cavidade bucal regredissem.

Algumas sugestões da literatura acerca de estudos a serem realizados são a estratificação da faixa etária dos grupos comparados, realização de estudos tipo caso-controle, verificação da procedência dos pacientes em estudo, utilização de técnicas de PCR para confirmar o diagnóstico de infecção por VHC, investigação da relação entre tratamento da hepatite C e evolução das lesões de líquen plano e a pesquisa da relação entre diferentes genótipos de VHC e líquen plano nos diferentes países<sup>3</sup>.

## CONCLUSÃO

- A partir do presente trabalho, nota-se que a literatura se mostra nitidamente dividida em relação ao papel do LPB como marcador precoce de infecção pelo VHC. Nesse sentido, são aventadas diversas hipóteses acerca da correlação de tais enfermidades, mas ainda não se pode chegar a uma conclusão definitiva com relação ao assunto, carecendo-se, assim, de maiores estudos clínicos acerca do tema. Pode-se, no entanto, inferir que na prática clínica diária do cirurgião-dentista existe a necessidade de atenção não somente à cavidade bucal, mas aos diferentes cenários do organismo para o fortalecimento das ações de promoção à saúde, prevenção de doenças e diagnóstico precoce das mesmas.

## REFERÊNCIAS

1. García-Pola Vallejo MJ, Huerta G, Cerero R, Seoane JM. Anxiety and Depression as Risk Factors for Oral Lichen planus. *Dermatology* 2001; 203(4):303-7.
2. Souza FAC, Rosa LEB. Líquen Plano Bucal: considerações clínicas e histopatológicas. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2008; 74(2):284-92.
3. Guerreiro TDT, Machado MM, Freitas THP. 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* 2005; 80(5):475-80.
4. Grossmann SM, Teixeira R, de Aguiar MC, do Carmo MA. Exacerbation of oral lichen planus lesions during treatment of chronic hepatitis C with pegylated interferon and ribavirin. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20(7):702-6.
5. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. *Patologia Oral & Maxilofacial*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.
6. Dorta RG, Colaço CS, Costa CG, Oliveira DT. Conduta médica em pacientes com líquen plano cutâneo e bucal. *Rev Fac Odontol Bauru* 2000; 8(3/4):23-8.
7. Chainani-Wu N, Lozada-Nur F, Terrault N. Hepatitis C virus and lichen planus: A review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004; 98(2):171-83.
8. Michele G, Carlo L, Mario MC, Giovanni L, Pasquale M, Alessandra M. Hepatitis C virus chronic infection and oral lichen planus: an Italian case-control study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19(8):647-52.
9. Lodi G, Giuliani M, Majorana A, Sardella A, Bez C, Demarosi F, Carrassi A. Lichen planus and hepatitis C vírus: a multicentre study of patients with oral lesions and a systematic review. *Brit J Dermatol* 2004; 151(6):1172-81.
10. Carrozzo M. Oral diseases associated with hepatitis C virus infection. Part 2: lichen planus and other diseases. *Oral Dis* 2008; 14(3):217-28.
11. Navas-Alfaro SE, Fonseca EC, Guzmán-Silva MA, Rochoael MC. Análise comparativa entre líquen plano oral e cutâneo. *J Bras Patol Med Laboratorial* 2003; 39(4):351-60.
12. Marcucci G. *Estomatologia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005.
13. Regezi JÁ, Sciubba JJ. *Patologia bucal: correlações clínico-patológicas*. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000.
14. Sugerman PB, Savage NW, Walsh LJ, Zhao ZZ, Zhou XJ, Khan A, et al. The pathogenesis of oral lichen planus. *Crit Rev Oral Biol Méd* 2002; 13(4):350-65.
15. Gandolfo S, Richiardi L, Carrozzo M, Brocolletti R, Carbone M, Pagano M, et al. Risk of oral squamous cell carcinoma in 402 patients with oral lichen planus: a follow-up study in an Italian population. *Oral Oncology* 2004, 40(1):77-83.
16. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a CDNA clone derived from a blood born non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989, 244(4902):359-62.
17. Mignona MD. Oral lichen planus and HCV infection: a clinical evaluation of 263 cases. *Int J Dermatology* 1998, 37:575-8.
18. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Manual A B C D E das Hepatites Virais para Cirurgiões-Dentistas. Brasília: Ministério da Saúde; 2010.



19. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Hepatites virais: o Brasil está atento. 3.ed. Brasília, 2008b. 60p. Disponível em: [www.cdcpin.org](http://www.cdcpin.org). Acesso em: 02 set. 2010.
20. Zignego AL, Ferry C, Pileri SA, Caini P, Bianchi FB. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection: A general overview and guidelines for a clinical approach. *Dig Liver Dis* 2007; 39:2-17.
21. Grossmann SMC, Aguiar MCF, Teixeira R, Carmo MAV. Oral lichen planus and chronic hepatitis C. A controversial association. *Am J Clin Pathol* 2007; 127:800-4.
22. Birkenfeld S, Dreiherr J, Weitzman D, Cohen AD. A study on the association with hepatitis B and hepatitis C in 1557 patients with lichen planus. *JEADV* 2010; DOI: 10.1111/j.1468-3083.2010.03809.x, p. 1-5.
23. Bermejo-Fenoll A, Sánchez-Siles M, López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Salazar-Sánchez N. A retrospective clinicopathological study of 550 patients with oral lichen planus in south-eastern Spain. *J Oral Pathol & Medicine* 2010; 39:491-6.
24. Carrozzo M, Thorpe R. Oral lichen planus: a review. *Minerva Stomatol* 2009; 58:519-37.
25. Carrozzo M. Oral health in patients with hepatitis C virus infection: an underestimated problem? *Oral Dis* 2001; 7(5):267-70.
26. Dervis E, Serez K. The prevalence of dermatologic manifestations related to chronic hepatitis C virus infection in a study from a single center in Turkey. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriatic* 2005; 14:93-8.
27. Schlesinger TE, Camisa C, Gay D, Bergfeld WF. Oral erosive lichen planus with epidermolytic hyperkeratosis during interferon alfa-2b therapy for chronic hepatitis C virus infection. *J Am Academy Dermatol* 1997; 36(6):1023-5.
28. Nagao Y, Kawaguchi T, Ide T, Kumashiro R, Sata M. Exacerbation of oral erosive lichen planus by combination of interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Int J Mol Med* 2005; 15(2):237-41.
29. Ojha J, Bhattacharyya I, Islam N, Cohen DM, Stewart CM, Katz J. Xerostomia and lichenoid reaction in a hepatitis C patient treated with interferon-alpha: a case report. *Quintessence Int* 2008; 39(4):343-8.