

**Soraya de Mattos Camargo Grossmann**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE O LÍQUEN PLANO  
BUCAL E A HEPATITE CRÔNICA PELO  
VÍRUS C**

**Belo Horizonte**

**Faculdade de Odontologia da UFMG**

**2005**

Soraya de Mattos Camargo Grossmann

# **ASSOCIAÇÃO ENTRE O LÍQUEN PLANO BUCAL E A HEPATITE CRÔNICA PELO VÍRUS C**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Odontologia.

Área de concentração: Estomatologia

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dra. Maria Auxiliadora Vieira do Carmo  
Faculdade de Odontologia da UFMG

Co-orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dra. Rosângela Teixeira  
Faculdade de Medicina da UFMG

Belo Horizonte  
Faculdade de Odontologia da UFMG  
2005

Dedico este trabalho às pessoas mais presentes em minha vida:

**Minha mãe, pelo exemplo de vida que é.**

**Meu pai, o mais generoso de todos os pais.**

**Meus irmãos, Sophia e Rodrigo, pelo incentivo direto ou indireto.**

**Meu grande amor, Rinaldo, por estar ao meu lado nos melhores e piores momentos de minha vida.**

**Luiza, meu maior PRESENTE!**

**AMO MUITO VOCÊS!**

## AGRADECIMENTOS

Inicio meus agradecimentos por **DEUS**, já que Ele colocou pessoas tão especiais a meu lado, sem as quais certamente não teria dado conta!

A meus pais, **Rodolfo** e **Jandira**, meu infinito agradecimento. Sempre acreditaram em minha capacidade e me acharam A MELHOR de todas, mesmo não sendo. Isso só me fortaleceu e me fez tentar, não ser A MELHOR, mas a fazer o melhor de mim. Obrigada pelo amor incondicional!

A meu querido esposo, **Rinaldo**, por ser tão importante na minha vida. Sempre a meu lado, me pondo para cima e me fazendo acreditar que posso mais que imagino. Devido a seu companheirismo, amizade, paciência, compreensão, apoio, alegria e amor, este trabalho pôde ser concretizado. Obrigada por ter feito do meu sonho o nosso sonho!

À pequena **Luiza**, que, no último ano, esteve tão próxima (literalmente) de mim, que foi tão presente no desenvolvimento deste trabalho e que, agora, me inspira a querer ser mais que fui até hoje!

A meus irmãos, *Sophia* e *Rodrigo*, e a meu sobrinho *Thiago* meu agradecimento especial, pois, a seu modo, sempre se orgulharam de mim e confiaram em meu trabalho. Obrigada pela confiança!

A meus tios, tias, primos e primas, especialmente *tia Meirinha*, *tia Rachel* e *Carla*, que vibraram comigo, desde a aprovação na prova, e sempre fizeram “propaganda” positiva a meu respeito. Obrigada pela força!

Agradeço também a meus cunhados *Ricardo* e *Daniel*, à minha cunhada *Elizabeth* e a meus sogros, *Lúcio* e *Ana Maria*, pelo incentivo e apoio. Obrigada pelo carinho!

Às minhas amigas de sempre, *Luciana*, *Renata* e *Tereza*, por só quererem o meu bem e me valorizarem tanto como pessoa. Obrigada pela amizade!

Às Prof<sup>as</sup> *Dorinha e Rosângela*, é claro, que acreditaram em meu potencial de uma forma a que eu não acreditava ser capaz de corresponder. Sempre disponíveis e dispostas a ajudar, querendo que eu aproveitasse cada segundo dentro do mestrado para absorver algum tipo de conhecimento. Fizeram-me enxergar que existe mais que pesquisadores e resultados por trás de uma dissertação, mas vidas humanas... Vocês não foram somente orientadora e co-orientadora, mas, em alguns momentos, conselheiras, confidentes, mães e amigas. Vocês foram e são referências profissionais e pessoais para meu crescimento. Obrigada por estarem a meu lado e acreditarem tanto em mim!

A todos os pacientes da Faculdade de Odontologia e do Hospital das Clínicas que participaram espontaneamente deste trabalho. Por causa deles é que esta dissertação se concretizou. Vocês merecem meu eterno agradecimento!

A meus amigos do mestrado, pelos momentos divididos juntos, especialmente à *Mariela*, à *Aline* e à *Anacélia*, que se tornaram verdadeiras amigas e tornaram mais leve meu trabalho. Aos poucos nos tornamos mais que amigas, quase irmãs... Obrigada por dividir comigo as angústias e alegrias e ouvirem minhas bobagens. Foi bom poder contar com vocês!

A todos os alunos, professores e funcionários do Departamento de Clínica, Patologia e Cirurgia, especialmente aos professores *Ricardo Santiago Gómez*, *Ricardo Alves Mesquita*, *Maria Cássia Ferreira de Aguiar*, *Linaena Mércy* e *Vagner Rodrigues Santos*, que, com ensinamentos, orientações e amizade, me ajudaram ativa ou passivamente neste projeto. Vocês também foram referenciais para mim!

Às funcionárias do Colegiado de Pós-graduação, especialmente à *Wanessa*, à *Janete* e à *Sara*, pela disponibilidade, simpatia e gentileza. Obrigada pela ajuda!

Aos médicos do Ambulatório de Hepatites Virais que, de forma direta ou indireta, me ajudaram neste trabalho, especialmente a *Leonardo Peret* e *Emília*. Estes foram amigos que

fiz no Ambulatório, pois cooperaram ativamente neste trabalho e nunca me negaram ajuda quando precisei. Agradeço muito a vocês não só pela ajuda profissional, mas pela ajuda pessoal, pois foram meus amigos em um ambiente que não era o meu. Obrigada de verdade!

Agradeço, também, à CAPES pelo apoio financeiro, à Dental Capital pelo material doado e à Professora *Vera Lúcia*, pela doação dos kits usados no estudo. Obrigada a todos pelo apoio!

Finalmente, gostaria de agradecer à Faculdade de Odontologia e ao Instituto Alfa de Gastroenterologia por abrirem as portas para que eu pudesse realizar este sonho que era a minha DISSERTAÇÃO DE MESTRADO. Proporcionaram-me mais que a busca de conhecimento técnico e científico, mas uma LIÇÃO DE VIDA.

Ninguém vence sozinho... OBRIGADA A  
TODOS!

## ANTES DE SER MÃE

Antes de ser mãe, eu fazia e comia refeições quentes.  
Eu usava roupas sem manchas.  
Eu tinha calmas conversas ao telefone.

Antes de ser mãe,  
Eu dormia tão tarde quanto eu quisesse e nunca me preocupava com que horas iria para a cama.  
Eu escovava meus cabelos e tomava banho sem pressa.

Antes de ser mãe,  
Minha casa estava limpa todos os dias.  
Eu nunca tropeçava em brinquedos, ou pensava em canções de ninar.

Antes de ser mãe,  
Eu não me preocupava se minhas plantas eram venenosas.  
Eu nem sabia que existiam protetores de tomada.

Antes de ser mãe,  
Ninguém nunca tinha vomitado ou cuspidado em mim.  
Eu nunca tinha sido mordida nem beliscada por dedos minúsculos  
Ninguém nunca tinha me molhado.

Antes de ser mãe,  
Eu tinha controle da minha mente, dos meus pensamentos, do meu corpo, e do meu tempo.  
Eu dormia a noite toda!!

Antes de ser mãe,  
Eu nunca tinha segurado uma criança chorando para que pudessem fazer exames ou aplicar vacinas.  
Eu nunca havia experimentado a maravilhosa sensação de amamentar e saciar um bebê faminto.  
Eu nunca tinha olhado em olhos marejados e chorado.  
Eu nunca tinha ficado tão gloriosamente feliz por causa de um simples sorriso.  
Eu nunca tinha sentado tarde da noite só para admirar um bebê dormindo.  
Eu nunca tinha segurado um bebê dormindo só porque eu não queria deixá-lo.  
Eu nunca havia sentido meu coração se quebrar em um milhão de pedaços porque eu não pude parar uma dor.

Eu nunca imaginaria que algo tão pequeno pudesse afetar tanto minha vida.  
Eu nunca soube que eu amaria ser mãe.

Antes de ser mãe,  
Eu não conhecia a sensação de ter meu coração fora de meu corpo.  
Eu não conhecia a força do amor entre uma mãe e seu filho.

Antes de ser mãe,  
Eu não conhecia o calor,  
A alegria,  
O amor,  
A preocupação,  
A plenitude,  
Ou a satisfação de ser mãe.  
Eu não sabia que era capaz de sentir tudo isso com tanta intensidade  
Antes de ser mãe...

## RESUMO

Objetivou-se, com o presente trabalho, investigar a possível associação entre o líquen plano bucal e a hepatite crônica pelo vírus C. Com a aprovação do Comitê de Ética da UFMG, e após assinatura do Termo de Consentimento livre e esclarecido, foram avaliados 50 pacientes com LP bucal (GRUPO 1) da Faculdade de Odontologia da UFMG, e 215 pacientes com hepatite crônica pelo vírus C (GRUPO 2) do Ambulatório de Hepatites Virais do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG. Os pacientes do GRUPO 1 submeteram-se a exames sorológicos anti-HCV para investigação de infecção pelo vírus da hepatite C, e os pacientes do GRUPO 2 foram avaliados intrabucalmente, quanto à presença ou não de lesões de LP. O exame sorológico seguiu protocolo do Laboratório Central do Hospital das Clínicas da UFMG, e os exames clínicos intrabucais seguiram uma seqüência padronizada, observando-se as normas universais de biossegurança. Os dados coletados foram analisados pelo teste exato de Fisher, considerando-se o nível de significância de 5%. Foi diagnosticado um caso de hepatite C crônica no GRUPO 1 (2,00%), não sendo estatisticamente significante ( $p = 0,464$ ). No GRUPO 2 o LP bucal foi diagnosticado em cinco pacientes (2,33%), com significância estatística ( $p = 0,002$ ). Nossos resultados sugerem que o LP bucal pode ser considerado uma manifestação extra-hepática da hepatite crônica pelo vírus C, embora a associação entre essas duas entidades deva ser melhor investigada.

Palavras-chave: líquen plano; hepatite C.



## ABSTRACT

It was aimed at, with the present work, to investigate the possible association between the buccal plane lichen and the chronic hepatitis for the virus C. With the approval of the Committee of Ethics of UFMG, and after signature of the Term of free and illustrious Consent, they were appraised 50 patient with buccal LP (GROUP 1) of University of Dentistry of UFMG, and 215 patient with chronic hepatitis for the virus C (GROUP 2) of the Clinic of Hepatitis you Turn of the Instituto Alfa of Gastroenterologia of the Hospital of the Clinics of UFMG. The patients of the GROUP 1 underwent exams sorológicos anti-HCV for infection investigation for the virus of the hepatitis C, and the patients of the GROUP 2 were appraised intrabucalmente, with relationship to the presence or not of lesions of LP. The exam sorológico followed protocol of the Central Laboratory of the Hospital of the Clinics of UFMG, and the exams clinical intrabucais followed a standardized sequence, being observed the universal norms of biossegurança. The collected data were analyzed by the exact test of Fisher, being considered the level of significância of 5%. A case of hepatitis C chronicle was diagnosed in the GROUP 1 (2,00%), not being significant estatisticamente ( $p = 0,464$ ). In the GROUP 2 buccal LP was diagnosed in five patient (2,33%), with statistical significância ( $p = 0,002$ ). Our results suggest that buccal LP can be considered an extra-hepatic manifestation of the chronic hepatitis by the virus C, although the association among those two entities should be investigated better.

Word-key: plane lichen; hepatitis C.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Corte histológico de líquen plano bucal mostrando denso infiltrado inflamatório subepitelial, em banda. HE 100X.....	23
Figura 2 - Corte histológico de líquen plano bucal evidenciando a degeneração da camada basal e exocitose. HE 400X.....	23
Figura 3 - Vírus da hepatite C .....	28
Figura 4 - Estrutura genômica do vírus da hepatite C.....	28
Figura 5 - Protocolo para diagnóstico da hepatite C .....	34
Figura 6 - História natural da hepatite crônica pelo vírus C .....	36
Figura 7 - Esquema da seqüência do exame clínico da mucosa bucal .....	52
Figura 8 - Fluxograma de atividades.....	54
Figura 9 - Pacientes com hepatite crônica pelo vírus C com diagnóstico clínico de LP bucal encaminhados à FO-UFGM .....	63
Figura 10 - LP reticular na mucosa jugal em paciente com hepatite crônica pelo vírus C .....	65
Figura 11 - LP bucal erosivo, no dorso de língua, em paciente com hepatite crônica pelo vírus C ....	65
Figura 12 - LP bucal em placa, na borda lateral de língua, em paciente com hepatite crônica pelo vírus C .....	65
Grafico 1 - Doenças sistêmicas apresentadas pelos pacientes com LP bucal, FO-UFGM, 2003-2004 .....	57
Grafico 2 - Tempo de duração das lesões LP bucal, FO-UFGM, 2003-2004 .....	58
Grafico 3 - Sítios de acometimento das lesões LP bucal, FO-UFGM, 2003-2004 .....	58
Grafico 4 - Tempo de diagnóstico da hepatite crônica pelo vírus C, HC-UFGM, 2003-2004 .....	60
Grafico 5 - Forma de infecção pelo HCV em pacientes com hepatite crônica pelo vírus C , HC-UFGM, 2003-2004 .....	61
Quadro 1 - Diagnóstico da hepatite C nas fases aguda e crônica .....	35
Quadro 2 - Manifestações intrabucais de pacientes infectados com o HCV .....	39

## LISTA DE TABELAS

1 - Referências de prevalências de HCV em pacientes com LP em diferentes países do mundo .....	39
2 - Referências de prevalências de LP em pacientes com HCV em diferentes países do mundo .....	42
3 - Distribuição de pacientes com LP bucal quanto ao sexo e à faixa etária, FO-UFMG, 2003-2004 .....	56
4 - Distribuição de pacientes com LP bucal por cor de pele, FO-UFMG, 2003-2004 .....	57
5 - Comparação de nossos resultados e os da população geral, FO-UFMG, 2003-2004 .....	59
6 - Distribuição de pacientes com hepatite crônica pelo vírus C por faixa etária e sexo, HC-UFMG, 2003-2004 .....	60
7 - Distribuição de pacientes com hepatite crônica pelo vírus C por cor de pele, HC-UFMG, 2003-2004 .....	60
8 - Lesões de mucosa bucal encontradas nos pacientes com hepatite crônica pelo vírus C, HC-UFMG, 2003-2004 .....	62
9 - Variações de normalidade da mucosa bucal encontradas nos pacientes com hepatite crônica pelo vírus C.....	62
10 - Comparação de nossos resultados e os da população geral, HC-UFMG, 2003-2004 .....	64

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT	- do inglês: transaminase alanina aminotransferase
Anti-HCV	- Anticorpos contra o vírus da hepatite C
AHEV	- Ambulatório de hepatites virais
COEP	- Comitê de Ética em Pesquisa
DEPE	- Diretoria de ensino e pesquisa
E	- Proteína estrutural
EIA	- do inglês: imunoensaio Elisa
EPI	- Equipamento de proteção individual
FO-UFMG	- Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais
HBV	- do inglês: vírus da hepatite B
HCV	- do inglês: vírus da hepatite C
HCV-RNA	- RNA do vírus da hepatite C
HC-UFMG	- Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
HIV	- do inglês: vírus da imunodeficiência humana
IAG	- Instituto Alfa de Gastroenterologia
INF	- Interferon
INF-peg	- Interferon peguilado
LP	- Líquen plano
LPB	- Líquen plano bucal
MS	- Ministério da Saúde
NIH	- do inglês: Instituto Nacional de Saúde

---

NS	- Proteína não estrutural
OMS	- Organização Mundial de Saúde
PUVA	- Psoralen associado ultravioleta A
PCR	- do inglês: reação em cadeia de polimerase
PCT	- Porfiria cutânea tarda
RIBA	- Imunoensaio recombinante
RT-PCR	- do inglês: transcrição reversa da reação em cadeia de polimerase
SBH	- Sociedade Brasileira de Hepatologia
TMA	- do inglês: amplificação mediada por transcrição
UFMG	- Universidade Federal de Minas Gerais

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>16</b>
1.1	Objetivos da pesquisa.....	45
1.1.1	Objetivo geral.....	45
1.1.2	Objetivos específicos.....	45
<b>2</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>19</b>
2.1	LP.....	20
2.2	Hepatite crônica pelo vírus C.....	27
2.2.1	Manifestações extra-hepáticas.....	37
2.3	Associação do LP e da hepatite crônica pelo vírus C.....	39
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA.....</b>	<b>47</b>
3.1	Desenho de estudo .....	48
3.2	Amostragem.....	48
3.3	Seleção da amostra e coleta de dados.....	50
3.4	Aspectos éticos e legais.....	53
<b>4</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>55</b>
4.1	GRUPO 1.....	56
4.1.1	Análise descritiva e univariada.....	56
4.2	GRUPO 2.....	59
4.2.1	Análise descritiva e univariada .....	59
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>66</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>76</b>
	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>79</b>
	<b>ANEXOS.....</b>	<b>94</b>

# Introdução

## 1 INTRODUÇÃO

O líquen plano (LP) é uma doença dermatológica crônica comum, de etiologia desconhecida, que afeta freqüentemente a cavidade bucal. Sua prevalência estimada na população geral varia, na literatura, de 0,1% a 2,2% (NEVILLE *et al.*, 2004).

Embora considerado como distúrbio mucocutâneo imunologicamente mediado (PORTER *et al.*, 1997b), vários aspectos ligados à sua patogênese permanecem ainda desconhecidos, o que justifica o crescente número de estudos relacionados a essa entidade.

Vários trabalhos têm demonstrado a associação do LP a outras condições sistêmicas, como a colite ulcerativa, a alopecia areata, o vitiligo, a miastemia grave, a hepatite crônica pelo vírus C, a cirrose primária biliar, a esclerose múltipla e a fibrose pulmonar primitiva (VAN DIS; PARKS, 1995). Contudo, os resultados são, ainda, conflitantes.

O vírus da hepatite C (HCV) é constituído por RNA e foi identificado por Choo e colaboradores em 1989. Esse vírus tem sido reconhecido, atualmente, como um dos maiores causadores de doença hepática crônica no mundo (ALBERTI; BENVIGNÙ, 2003), com prevalência variável nos diferentes países.

De acordo com o relatório da Sociedade Brasileira de Hepatologia (1999), a prevalência da hepatite crônica pelo vírus C no Brasil é estimada em 1,23%, sendo diferenciada por regiões e fatores de risco.

A principal via de transmissão do HCV é parenteral, associada a transfusões sanguíneas anteriores a 1992, ao uso de drogas injetáveis, aos procedimentos médico-cirúrgicos, à acupuntura e aos procedimentos odontológicos. Pacientes hemofílicos, profissionais de saúde, transplantados e portadores de insuficiência renal crônica, sob tratamento dialítico, fazem parte dos grupos de alto risco (NIH, 2002).



Várias manifestações extra-hepáticas parecem ter relação com a infecção pelo HCV, tais como alterações hematológicas, endócrinas, dermatológicas, renais, reumatológicas. Entre as dermatológicas mais relatadas estão o LP, a porfiria cutânea e o vitiligo (EL-SERAG *et al.*, 2002).

Há evidências clínicas sugestivas da associação entre a hepatite crônica pelo vírus C (HCV) e o LP, porém os resultados são, ainda, inconclusivos. Tem-se sugerido que a prevalência sorológica do HCV em pacientes com LP é maior que na população geral (BAGAN *et al.*, 1998). As razões para a associação entre o HCV e o LP estão, ainda, obscuras (LODI *et al.*, 1998) e tem sido sugerida uma relação casual (INGAFOU *et al.*, 1998) ou causal (MIGNOGNA *et al.*, 1996) entre essas duas entidades. Há evidências de que regiões geográficas diferentes mostram resultados divergentes. Isto pode sugerir que há relação geográfica entre a hepatite C e o LP.

Assim, a gravidade da hepatite crônica pelo vírus C e a discordância encontrada na literatura em relação à existência ou não de uma relação causal entre essa entidade e o LP justificam novas investigações que visem elucidar essa possível e intrigante associação.

## **1.1 Objetivos da pesquisa**

### **1.1.1 Objetivo geral**

Investigar a possível associação entre o LP bucal e a hepatite crônica pelo vírus C.

### **1.1.2 Objetivos específicos**

- 1- Investigar a prevalência de hepatite crônica pelo vírus C em pacientes com LP bucal.
- 2- Comparar a prevalência da hepatite crônica pelo vírus C em pacientes com LP bucal com a da hepatite C na população geral.

- 3- Avaliar a prevalência do LP bucal em pacientes com hepatite crônica pelo vírus C.
- 4- Comparar a prevalência do LP bucal em portadores da hepatite C crônica com a do LP bucal na população geral.

a d o a s i v e r 2

a r e t a r e t i l

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Líquen plano

O líquen plano (LP) foi descrito pela primeira vez por Erasmus Wilson, em 1869, e consiste em uma doença dermatológica crônica comum que frequentemente acomete a mucosa bucal (SCULLY; EL-KOM, 1985). Sua etiologia é, ainda, desconhecida, existindo diversas hipóteses não conclusivas (SCULLY; CAWSON, 2000). Contudo, evidências recentes sugerem que a patogênese do LP seja mediada por células T (EVERSOLE, 1994). Observa-se, no tecido lesado, infiltrado denso de linfócitos T ativados, com expressão aumentada de citocinas e expressão alterada de moléculas de adesão (PORTER *et al.*, 1997b). Essa evidência sugere que mecanismos imunológicos são fundamentais para o início e perpetuação do LP, a despeito dos achados serem, ainda, conflitantes ou incompletos (VINCENT, 1991). De acordo com Vincent (1991), os linfócitos, teoricamente, reagem contra antígenos, exógenos ou autógenos, do epitélio da camada basal da mucosa. Quando essa reação é branda, ela estimula a atividade epitelial, resultando em estriações ou placas brancas. A atividade dos linfócitos mais intensa pode resultar em ulceração ou atrofia do epitélio. Essa diferença de ativação linfocitária é que determinaria, segundo esse autor, o aspecto clínico da lesão.

A maioria dos pacientes com o LP é compreendida por adultos, com idade média de 50 anos (EISEN *et al.*, 2002), sendo raro em crianças (SANDHU *et al.*, 2003). O sexo feminino parece ser o mais acometido, numa razão de 3:2 em relação ao masculino (SCULLY; EL-KOM, 1985; EISEN *et al.*, 2002). Acomete pacientes de qualquer raça, mas parece ter uma predileção por pessoas de pele branca (BURKHART *et al.*, 1996).

Além da pele, o LP pode acometer a mucosa vulvar e a bucal, a glândula peniana e as unhas, com um curso clínico crônico (SCULLY; CAWSON, 2000).

As lesões cutâneas têm uma prevalência de 1 a 2% na população geral (SAMPAIO; RIVITTI, 2001) e caracterizam-se por pápulas poligonais achatadas, de 0,5 a 2 mm de diâmetro, de superfície lisa, brilhante e cor vermelho-violácea. Na superfície da pápula, há estrias ou pontuações opalinas em rede, principalmente quando umedecidas, denominadas estrias de Wickham (NEVILLE *et al.*, 2004). As pápulas podem se dispor em linhas, que muitas vezes surgem após escoriações ou traumatismos (Fenômeno de Koebner), e localizam-se preferencialmente em superfícies flexoras dos punhos, terço inferior das pernas, coxas, região sacral e abdome. O prurido pode estar presente, variando de discreto a intenso (SAMPAIO; RIVITTI, 2001).

Cerca de 70% dos pacientes com lesões cutâneas apresentam manifestações bucais concomitantes; contudo, somente 10% dos pacientes com LP bucal têm envolvimento da pele (SCULLY; CAWSON, 2000). As manifestações bucais isoladas ocorrem em aproximadamente 15 a 35% dos casos (BOYD; NELDER, 1991). Lesões assintomáticas podem passar despercebidas e não diagnosticadas, razão que explica o fato de poderem estar subestimadas em estudos de prevalência (GROSSMANN; CARMO, 2001).

Em 1968, Andreasen classificou o LP bucal em seis diferentes formas clínicas: reticular, em placa, papular, erosiva, atrófica e bolhosa (SCULLY; EL-KOM, 1985). A maioria das lesões ocorre na mucosa jugal, seguido pela língua, gengiva, lábios, assoalho bucal e palato (BURKHART *et al.*, 1996; EISEN *et al.*, 2002).

Clinicamente, o LP bucal classifica-se em (SCULLY; EL-KOM, 1985; VINCENT *et al.*, 1990; SCULLY; CAWSON, 2000; EISEN *et al.*, 2002; NEVILLE *et al.*, 2004, SEOANE *et al.*, 2004):

1. **RETICULAR:** é o tipo mais encontrado. Caracteriza-se por estrias brancas hiperqueratóticas (estrias de Wickham) em forma de rede, que conferem o aspecto rendilhado à lesão. Acomete principalmente a mucosa jugal bilateralmente e, em geral, é assintomático. Também podem ser observadas lesões no dorso e borda

- lateral da língua, das gengivas e do palato, e, nesses casos, deve ser diferenciado da leucoplasia, da candidíase pseudomembranosa e do *morsicatio buccarum*.
2. EROSIVO: é a segunda manifestação clínica mais encontrada. Apresenta-se com área central eritematosa, atrófica ou erosiva e estrias brancas hiperqueratóticas (estrias de Wickham) irradiando da periferia. Essas lesões, normalmente, envolvem a mucosa jugal e a língua uni ou bilateralmente. São dolorosas em sua maioria, podendo a dor ser desencadeada pela ingestão de alimentos condimentados. O diagnóstico diferencial com outras lesões como a eritroleucoplasia, a estomatite ulcerativa crônica e o lúpus eritematoso deve ser estabelecido.
  3. PLACA: caracteriza-se clinicamente por placas brancas hiperqueratóticas e assintomáticas. Acomete qualquer região da cavidade bucal, especialmente o dorso de língua, podendo causar atrofia das papilas linguais. Pode ocorrer também no palato e na mucosa jugal. Essas lesões devem ser diferenciadas das leucoplasias e das reações liquenóides.
  4. PAPULAR: as lesões apresentam-se como pápulas únicas ou múltiplas, brancas e hiperqueratóticas, em geral assintomáticas. Envolve qualquer região da cavidade bucal e deve ser diferenciada das leucoplasias e das hiperqueratoses friccionais.
  5. ATRÓFICO: restringe-se à mucosa gengival, com atrofia e ulceração de coloração eritematosa. Pode sangrar ao toque e apresenta áreas descamativas, friáveis e sintomáticas, denominadas gengivite descamativa. Seu aspecto clínico intrabucal assemelha-se à gengivite, ao penfigóide cicatricial e ao pênfigo vulgar. Os exames de imunofluorescência e microscopia óptica de amostras de biópsia perilesional devem ser realizados para diagnóstico diferencial.
  6. BOLHOSO: é a forma clínica mais grave e também a mais rara. Assemelha-se ao tipo atrófico, mas com componente erosivo mais intenso, podendo levar à separação

epitelial. Deve ser diferenciado das lesões vésico-bolhosas que acometem a cavidade bucal.

Em geral, o LP tende a ser uma condição dinâmica com remissão e exacerbação espontânea em cerca de 6,5% dos casos (SILVERMAN *et al.*, 1991), com duração variável desde um mês a 25 anos (VINCENT *et al.*, 1990; BURKHART *et al.*, 1996).

À histologia, observam-se graus variados de orto ou paraqueratose na superfície do epitélio, com uma camada espinhosa de espessura variável, podendo ou não apresentar cristas interpapilares hiperplásicas pontudas denominadas “dente de serra” (SCULLY; ELKOM, 1985). A camada basal pode degenerar e observa-se um infiltrado inflamatório predominantemente de linfócitos T dispostos em banda e imediatamente subjacente ao epitélio (VINCENT, 1991; SAMPAIO; RIVITTI, 2001) (FIG. 1 e 2).

Podem-se também observar ceratinócitos degenerados na interface epitélio-conjuntivo, denominados corpos de Civatte (NEVILLE *et al.*, 2004).

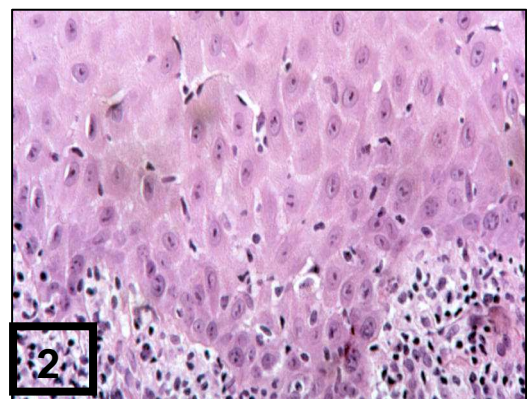
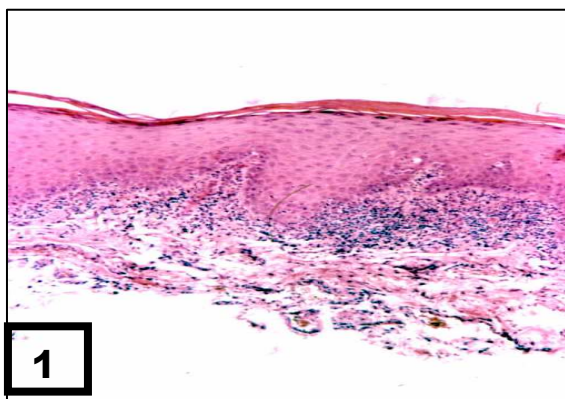


FIGURA 1 - Corte histológico de líquen plano bucal mostrando denso infiltrado inflamatório subepitelial, em banda. HE 100X

FIGURA 2 - Corte histológico de líquen plano bucal evidenciando a degeneração da camada basal e exocitose. HE 400X

O diagnóstico se baseia no aspecto clínico e no exame histopatológico da lesão (VINCENT, 1991; EPSTEIN *et al.*, 2003; VAN DER MEIJ; VAN DER WAAL, 2003), principalmente nos casos de lesões erosivas (NEVILLE *et al.*, 2004).

A biópsia incisional para auxílio diagnóstico é necessária uma vez que não há testes laboratoriais que diferenciam o LP de outras lesões (HUBER, 2004), como o lúpus eritematoso, as úlceras crônicas, a hiperqueratose, a doença do enxerto *versus* hospedeiro (SCULLY; CAWSON, 2000), a leucoplasia, o pênfigo vulgar e o pênfigoide cicatricial de mucosa (HARRIS *et al.*, 2002).

Também deve-se diferenciar o LP das reações liquenóides que apresentam quadro histológico semelhante, mas são decorrentes de agentes extrínsecos, como materiais restauradores, alguns alimentos e alguns medicamentos, como os beta-bloqueadores e os psicotrópicos, entre outros (HUBER, 2004; VAN DER MEIJ; VAN DER WAAL, 2003).

O LP é uma doença incurável que requer tratamento apenas das lesões sintomáticas (HUBER, 2004). O tratamento consiste em aliviar os sintomas de desconforto e dor (SILVERMAN *et al.*, 1991), limitar a progressão e reduzir a exacerbação (HUBER, 2004).

Os sintomas, nos casos de LP erosivo, atrófico e bolhoso, consistem em sensação de queimação, sendo indicado o uso de corticoterapia tópica como primeira opção terapêutica, nas formas de solução, elixir, gel, creme ou pasta (VINCENT, 1991; HUBER, 2004). Podem ser usados o acetato de triancinolona (VINCENT *et al.*, 1990; VINCENT, 1991), o Interferon- $\alpha$  creme (PEDERSEN, 1998), a hidrocortisona, a betametasona, a beclometasona, o acetato de fluocinolona (THONGPRASOM *et al.*, 1992; SCULLY; CAWSON, 2000) ou o propionato de clobetasol (SILVERMAN *et al.*, 1991; CARROZZO; GANDOLFO, 1999; GONZALES-MOLES *et al.*, 2003). A corticoterapia sistêmica de curta duração é a segunda opção terapêutica (SILVERMAN *et al.*, 1991), ou até a injeção intralesional de corticóide nos casos em que não há remissão dos sintomas com o tratamento tópico (VINCENT, 1991; CARROZZO; GANDOLFO, 1999; HUBER, 2004). O uso



de retinóides tópicos ou sistêmicos, de agentes imunossupressores, da PUVA (Psoralen associado ultravioleta A) e de agentes anti-maláricos também tem sido sugerido no tratamento do LP bucal, a despeito de serem considerados experimentais (CARROZZO; GANDOLFO, 1999). Como terceira opção terapêutica, em casos resistentes, pode-se indicar a corticoterapia sistêmica prolongada (HUBER, 2004). Para os casos de candidíase superposta antes ou durante o uso da corticoterapia, recomenda-se o uso de antifúngico (VINCENT, 1991; SILVERMAN *et al.*, 1991; SCULLY; CAWSON, 2000; NEVILLE *et al.*, 2004; HUBER, 2004).

Outras drogas, como análogos de vitamina A, dapsona ou ciclosporina, são raramente utilizadas no tratamento do LP bucal (SCULLY; CAWSON, 2000; HUBER, 2004).

O prognóstico das lesões de LP é, em geral, favorável, sendo recomendado acompanhamento clínico trimestral ou semestral dos pacientes (NEVILLE *et al.*, 2004).

Alguns autores sugerem o potencial de malignidade do LP, principalmente em sua forma erosiva (DUFFEY *et al.*, 1996; RÖDSTRÖM *et al.*, 2004). Assim, há relatos que sugerem a associação entre o LP e o carcinoma epidermóide bucal, apontando potencial risco de malignização do LP (SIGURGEIRSSON; LINDELÖF, 1991; GANDOLFO *et al.*, 2004; RÖDSTRÖM *et al.*, 2004).

Parece que a transformação maligna do LP em carcinoma epidermóide pode estar associada à displasia celular (EPSTEIN *et al.*, 2003), devendo ser considerada como entidade distinta da displasia liquenóide. Esta apresenta risco aumentado de progressão em carcinoma epidermóide (SILVERMAN *et al.*, 1991; LARSSON; WARFVINGE, 2003).

Vários parâmetros, como estudos comparativos da expressão de oncogenes (KILPI *et al.*, 1996) e volumes nucleares e celulares das células basais e parabasais do LP (WHITE *et al.*, 1994) apresentam ainda resultados inconclusivos. No entanto, os índices de proliferação celular nas lesões de LP bucal são mais altos quando comparados aos da

mucosa normal (DA SILVA FONSECA; DO CARMO, 2001). Parece que a perda de heterozigotidade dos cromossomas 3p, 9p e 17p está associada a uma redução da atividade do gen supressor de tumor e, conseqüentemente, a uma elevação do risco de transformação maligna (HUBER, 2004).

Contudo, o potencial de transformação do LP em carcinoma epidermóide parece ser baixo, uma vez que os estudos relatam que apenas 0,8 a 2,3% dos pacientes podem desenvolver transformação maligna depois de 1,6 a 10 anos (SILVERMAN *et al.*, 1991; SCULLY; CAWSON, 2000; EISEN *et al.*, 2002; GANDOLFO *et al.*, 2004; RÖDSTRÖM *et al.*, 2004), sendo limitado a pacientes do sexo feminino (GANDOLFO *et al.*, 2004), com a forma erosiva da doença (NEVILLE *et al.*, 2004; RÖDSTRÖM *et al.*, 2004).

Segundo Epstein e colaboradores (2003), as formas ceratóticas do LP associadas às erosivas ou atróficas podem requerer exames de controle mais freqüentes, sendo que o fator mais importante de transformação da lesão não está associado ao grau ou extensão dos sintomas, mas à perda de homogeneidade da lesão (MIGNONA *et al.*, 2001a). De acordo com Huber (2004), todas as lesões de LP bucal, sintomáticas ou não, devem ser monitoradas quanto à transformação maligna, a cada seis meses.

Dessa forma, há considerável controvérsia a respeito da possibilidade de o LP bucal ser considerado como lesão pré-maligna, razão para que alguns autores ainda considerem as evidências de transformação maligna do LP bucal apenas circunstanciais (DUARTE; GOMEZ, 2003).

Alguns fatores podem exacerbar a doença, como o estresse (BURKHART *et al.*, 1996; EISEN *et al.*, 2002; ARAYA *et al.*, 2004), a ansiedade (MC CARTAN, 1995; ROJO-MORENO *et al.*, 1998; ARAYA *et al.*, 2004) e a depressão (ROJO-MORENO *et al.*, 1998). Além desses, alguns alimentos (tomate, frutas cítricas e temperos), procedimentos odontológicos, doenças sistêmicas, o consumo exagerado de álcool e o tabagismo podem influenciar no surgimento da lesão (EISEN *et al.*, 2002).

A associação do LP com a diabetes *mellitus* e a hipertensão arterial sistêmica denomina-se Tríade de Grinspan. Essa possível associação, já relatada, não é completamente elucidada, podendo ser apenas casual ou estar relacionada à medicação usada por esses pacientes (SCULLY; EL-KOM, 1985; VAN DIS; PARKS, 1995; SCULLY; CAWSON, 2000).

Também já foram descritas associações entre o LP e uma variedade de desordens sistêmicas, como a colite ulcerativa, a alopecia areata, o vitiligo, a miastemia *gravis*, a hepatite crônica, a cirrose primária biliar, a esclerose múltipla e a fibrose pulmonar (LODI *et al.*, 1998). Na Europa Mediterrânea o LP tem sido associado com doenças hepáticas crônicas, especialmente a infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) (LODI; PORTER, 1997). Contudo, a maioria desses estudos apresenta discrepâncias de resultados.

## 2.2 Hepatite crônica pelo vírus C

O vírus da hepatite C (HCV) foi identificado em 1989, por biologia molecular. Esse vírus pertence ao gênero *Hepacivirus*, da família *Flaviviridae*, e é constituído por uma molécula de RNA de fita simples e polaridade positiva (CHOO *et al.*, 1989).

O genoma do HCV-RNA é constituído por aproximadamente 9.600 nucleotídeos, sendo uma proteína de cerca de 3.000 aminoácidos sua única região de leitura (MAJOR; FEINSTONE, 1997). Essa proteína é clivada por proteases virais e celulares em cerca de 10, subdivididas em três proteínas estruturais e seis não-estruturais (BRECHOT, 1996). Entre as proteínas estruturais inclui-se a proteína central C, seguida por duas proteínas glicosiladas E1 e E2. O domínio não estrutural (NS) codifica as proteínas NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B (FIG. 3), e tem um papel importante na replicação viral, sendo alvo de investigações de novos tratamentos antivirais (BRECHOT, 1996; LAUER; WALKER, 2001).

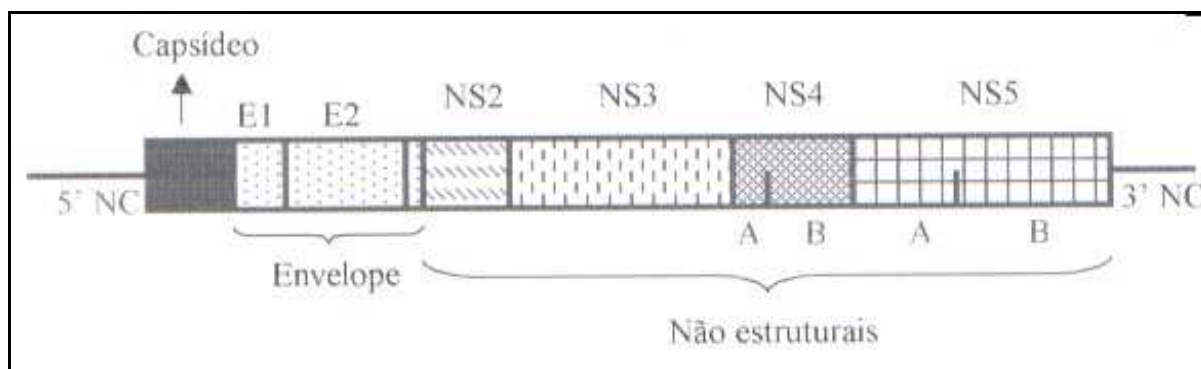


FIGURA 3 - Estrutura genômica do vírus da hepatite C. O esquema mostra as regiões 5' e 3' não codificadoras, as proteínas do capsídeo, do envelope e as não estruturais (TEIXEIRA, 2004).

Em 1994, Simmonds e colaboradores estabeleceram uma classificação de variantes das seqüências genômicas do HCV, com base em estudos comparativos da seqüência da região NS5B viral. Foram isoladas amostras agrupadas em seis tipos ou genótipos, com 31 a 34% de variabilidade na seqüência de nucleotídios, denominados 1a/1b, 2a/2b, 3, 4, 5 e 6 (NIH, 2002).

A distribuição geográfica dos genótipos não é uniforme, sendo o genótipo 1 mais prevalente na Europa, Japão, Estados Unidos da América (NIH, 2002) e Brasil (SBH, 1999), enquanto o genótipo 2 tem distribuição universal. O genótipo 3 é mais freqüente na América do Sul e Ásia. Já o tipo 4 é endêmico no Egito, Gabão, países do Oriente Médio e da África Central. Os genótipos 5 e 6 são prevalentes no sul da África e Sudeste da Ásia (McOMISH *et al.*, 1994).

Um estudo realizado no Brasil por Souza e colaboradores (2004) detectou que o genótipo 1 (62,1%) é o mais freqüente em pacientes com hepatite C crônica. Os autores encontraram 36,6% do subtipo 1b e 20,3% do subtipo 1a. Seguem-se os genótipos 3 (33,9%) e 2 (3,2%), sendo os demais raros no Brasil (BASSIT *et al.*, 1999).

A hepatite crônica pelo vírus C representa, na atualidade, um importante problema de saúde pública no mundo. Estima-se que 170 a 200 milhões de indivíduos apresentam a

infecção por esse vírus em todo o mundo (MS, 2003), com prevalência variável entre regiões geográficas nos diferentes países (ALBERTI; BENVIGNÒ, 2003).

Os estudos de prevalência de infecção pelo HCV realizados em pré-doadores de sangue, em diversos países, apresentam discrepâncias consideráveis em seus resultados. Assim, baixa prevalência é observada em alguns países do norte da Europa, como a Grã-Bretanha (0,04%) (McLINDON *et al.*, 1995). Na região mediterrânea há prevalência maior, como é o caso da Espanha (1,2%) e Itália (3,2%), sendo os dois últimos baseados em estudos de base populacional (MARTINEZ *et al.*, 1991; BELLENTANI *et al.*, 1994). Também são consideradas regiões de maiores prevalências o Japão, o Brasil e a Rússia, sendo a África e o Oriente Médio conhecidos como as de maior prevalência mundial (QUER; ESTEBAN, 1998).

Nas Américas, a distribuição da prevalência de infecção pelo HCV também é variável, sendo na América do Norte estimada em 1,8% da população, podendo atingir até 6,1% dos americanos de origem africana (NIH, 2002). Na América do Sul, a menor prevalência é no Equador (0,1%) e a maior no Brasil (1,23%), a despeito de o número de amostras e dos grupos estudados não representarem um universo verdadeiro da população (FAY *et al.*, 1994).

Não há dados acurados da prevalência da infecção pelo HCV no Brasil (MS, 2002). Um estudo realizado pela Sociedade Brasileira de Hepatologia (SBH), divulgado em 1999, tentou estabelecer a prevalência da infecção pelo HCV no País, com informações de questionários respondidos a partir de dados de hemocentros de diferentes regiões do Brasil. Os resultados demonstraram que, no Brasil, é próxima de 1,23%, podendo, portanto, ser considerado um país endêmico. A região Norte apresenta a maior prevalência (2,12%) e a Sul a menor (0,65%). A prevalência da região Sudeste foi estimada em 1,43%, com os estados de Minas Gerais (0,4%) e Espírito Santo (1,2%) apresentando as menores

prevalências (SBH, 1999), seguidos por São Paulo (1,42%) (FOCACCIA *et al.*, 1998) e Rio de Janeiro (2,6%) (SBH, 1999).

Estudos de prevalência da hepatite crônica pelo vírus C realizados em grupos restritos de pacientes, como os pré-doadores de sangue, não podem ser considerados representativos de populações. Tendo-se em vista, também, que nem todos os pacientes com anticorpos circulantes portam o vírus, acredita-se que a prevalência da infecção crônica pelo HCV seja de aproximadamente 1% na população brasileira em geral (MS, 2002). Essa prevalência pode, entretanto, ser subestimada, devido à sub-notificação dos casos, aos aspectos assintomáticos da doença, às dificuldades de diagnóstico e tratamento e às características próprias regionais (SOUZA *et al.*, 2004).

A incidência de novos casos de infecção pelo HCV vem se reduzindo, a partir de medidas profiláticas e realizações de testes de detecção do HCV em hemocentros, na maioria dos países, a partir de 1992 (LODI *et al.*, 1998; ALBERTI; BENVIGNÒ, 2003).

A transmissão parenteral é a principal via de infecção pelo vírus da hepatite C, antes de 1992, através da exposição ao sangue contaminado (LODI *et al.*, 1998; NIH, 2002; ALTER, 2002; MS, 2003). São considerados, assim, indivíduos com risco aumentado para a infecção pelo HCV aqueles que receberam transfusão sanguínea antes de 1992 (MS, 2003), quando ainda não era rotina a realização de testes anti-HCV na triagem de pré-doadores de sangue nos hemocentros brasileiros. Portanto, receptores de hemoderivados (NIH, 2002; MS, 2003), como pacientes hemofílicos (51,5%), hemodialisados (38,5%), portadores de doenças hematológicas (38,2%) e leucemias (18,4%), podem apresentar soropositividade para o HCV (SBH, 1999), fazendo parte de grupos de alto risco. Também são considerados grupos de alto risco de infecção para o HCV indivíduos usuários de drogas ilícitas injetáveis (NIH, 2002).

Outros grupos de risco para a infecção pelo vírus da hepatite C incluem os transplantados de órgãos antes de 1992, pessoas com tatuagem, usuários de *piercing*,

indivíduos que tiveram outras formas de exposição percutânea, como acupuntura, e os profissionais de saúde (NIH, 2002; SBH, 1999; MS, 2003; ALBERTI; BENVEGNÙ, 2003). Formas menos comuns de infecção pelo HCV relatadas incluem a transmissão sexual, principalmente relacionada à promiscuidade, e a transmissão vertical e perinatal de mães contaminadas com o vírus (NIH, 2002; ALTER, 2002).

Recentemente, algumas proteínas virais têm sido associadas à patogênese das doenças hepáticas. Estudos têm demonstrado que a proteína *core* do HCV tem função reguladora da apoptose das células infectadas e pode estar envolvida na patogênese da proliferação celular e no desenvolvimento do hepatocarcinoma ou carcinoma hepatocelular (RUGGIERI *et al*, 1997). A proteína NS5A parece interferir no metabolismo intracelular de lipídios e lipoproteínas, responsáveis pela esteatose hepática na hepatite crônica pelo vírus C, particularmente em pacientes com genótipo 3 (HCV-3) (RUBBIA-BRANDT *et al.*, 2000).

A patogênese da lesão hepática pelo HCV está associada à combinação de efeitos citopáticos diretos e mecanismo imunologicamente mediado, incluindo reações citolíticas e não-citolíticas mediadas por linfócitos T citotóxicos e citocinas inflamatórias (CERNY; CHISARI, 1999). Segundo Okuda e colaboradores (2002), o estresse oxidativo é um importante fator patogênético relacionado à lesão hepática.

O diagnóstico da hepatite crônica pelo vírus C baseia-se em achados clínicos, sorológicos, laboratoriais e morfológicos. Os sinais e sintomas clínicos dependem do estágio da doença, podendo ser muito variáveis nas fases aguda e crônica da doença (FERRAZ, 1993).

Dois exames laboratoriais são usados de rotina para o diagnóstico virológico e a monitorização da hepatite crônica pelo vírus C: os testes sorológicos de detecção de anticorpos contra o HCV (anti-HCV), chamados de ensaios indiretos, e os ensaios diretos de diagnóstico virológico, como o HCV-RNA, o quantitativo e o genótipo do vírus C que

detectam, quantificam e caracterizam os componentes da partícula viral (POYNARD *et al.*, 2003).

A investigação inicial da infecção pelo HCV consiste na realização de exames imunoenzimáticos EIA (*Elisa immuno assay*) de detecção de anticorpos específicos contra proteínas virais, sendo o anti-HCV o teste de triagem sorológica, e o teste de RIBA (*recombinant immunoblot assay*) o confirmatório (TEIXEIRA, 2005) (FIG. 4).

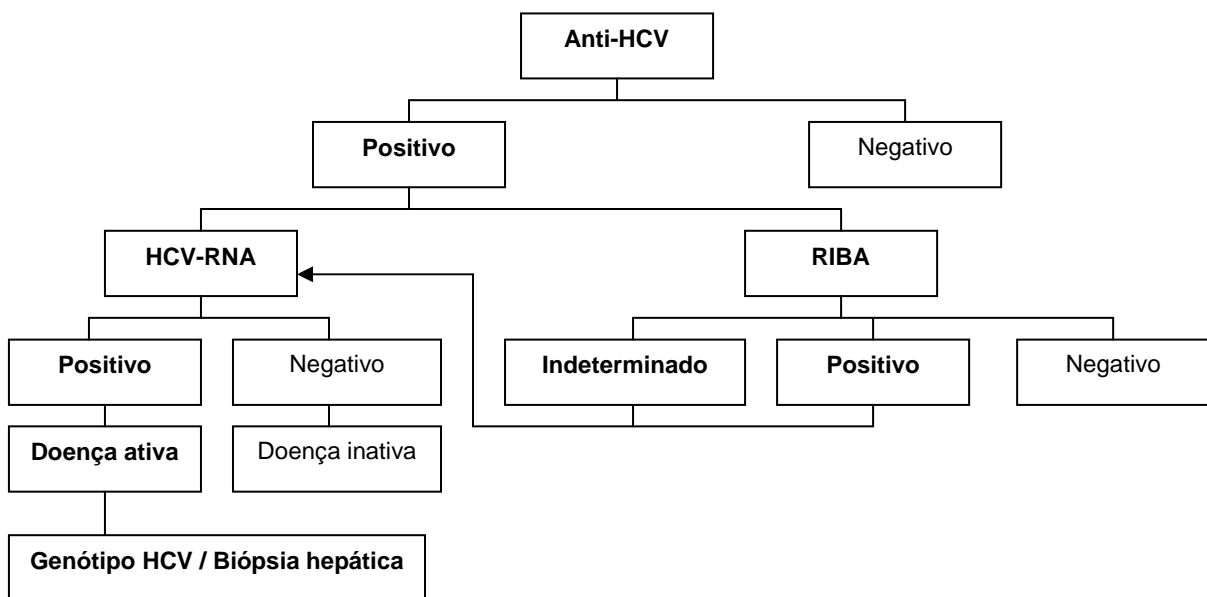


FIGURA 4 - Protocolo para diagnóstico da hepatite C (TEIXEIRA, 2005).

Na prática clínica, o primeiro exame solicitado é o teste de triagem sorológica ou anti-HCV (*Elisa immuno assay*). As últimas gerações de anti-HCV detectam a soroconversão entre sete a oito semanas após a infecção (RUBIN *et al.*, 1994), sendo que o teste EIA de 3ª geração ou Elisa-III apresenta alta sensibilidade (maior que 97%) e especificidade próxima de 95% (NIH, 2002). Dessa forma, o anti-HCV é positivo em mais de 99% dos pacientes com HCV-RNA detectável e sem alterações da resposta imune.

Os testes sorológicos, entretanto, não distinguem a infecção passada da presente nem a fase da doença (aguda ou crônica), e não prevêm a sua progressão (RUBIN *et al.*, 1994). Portanto, do ponto de vista prático, pode-se afirmar que o resultado anti-HCV positivo



significa, apenas, que o indivíduo apresenta anticorpos contra o HCV, e o negativo a ausência de anticorpos contra o HCV.

Um teste negativo contra o HCV pode ocorrer nas situações em que não houve, de fato, a infecção com o vírus C, no período de janela imunológica, ou na vigência de redução do título de anticorpos em razão de imunodeficiência adquirida ou induzida por medicamentos imunossupressores em portadores crônicos do vírus C (TEIXEIRA *et al.*, 2004).

O imunoenensaio RIBA (*recombinant immunoblot assay*) é considerado um teste confirmatório do EIA, quando disponível, por apresentar maior valor preditivo positivo. Atualmente, o RIBA-III tem sido o mais empregado, por diminuir os resultados indeterminados. Não obstante, o teste molecular HCV-RNA por PCR qualitativo é utilizado preferencialmente como confirmatório do anti-HCV (TEIXEIRA *et al.*, 2004).

O HCV-RNA pode ser qualitativo e quantitativo (NIH, 2002; ALBERTI; BENVIGNÒ, 2003), para detecção do vírus e quantificação do número de cópias virais circulantes (carga viral) (MS, 2003).

Os ensaios diretos qualitativos de detecção do RNA do vírus C são ferramentas fundamentais na abordagem do paciente anti-HCV positivo, pois confirmam a infecção após uma a duas semanas, sendo, portanto, úteis no diagnóstico precoce da infecção aguda. A especificidade dos ensaios quantitativos é da ordem de 98% a 99%, e a quantificação é independente do genótipo. Os testes moleculares de detecção do HCV-RNA qualitativo e quantitativo se baseiam no princípio de amplificação exponencial de seqüências específicas de nucleotídeos através da reação em cadeia da polimerase (PCR) ou da amplificação mediada por transcrição (TMA), sendo ambas muito sensíveis e capazes de detectar cargas virais muito baixas (TEIXEIRA *et al.*, 2004).

Após a confirmação da infecção pelos testes qualitativo e quantitativo, determina-se o genótipo do vírus C, com base na amplificação, por PCR, da região 5' codificadora, sendo o resultado fundamental para a decisão terapêutica (SBH, 1999).

As alterações bioquímicas mais freqüentes são as elevações dos níveis das transaminases, especialmente a alanina aminotransferase (ALT), que mostra curvas de concentração oscilantes durante todo o curso da doença (DA SILVA, 2003). Esse teste, de baixo custo, embora não específico, é fundamental no seguimento clínico de pacientes com a hepatite C (NIH, 2002).

Exames não invasivos por imagem, como a ultra-sonografia, são muito importantes para avaliar a cirrose avançada, além da contribuição no diagnóstico de esteatose e fibrose hepática na fase inicial (NIH, 2002; DA SILVA, 2003).

A biópsia hepática é essencial na abordagem do paciente portador de hepatite crônica pelo vírus C. Na forma crônica da doença podem ser observados, histologicamente, infiltrado mononuclear periportal, hepatite de interface, hepatite lobular e esteatose hepática. A progressão da hepatite crônica pelo vírus C se caracteriza pela evolução da fibrose hepática, sendo a cirrose a modificação da arquitetura hepática pela fibrose em estágio muito avançado (TEIXEIRA, 2005).

A hepatite C aguda é raramente diagnosticada, sendo notificada em somente 20 a 25% dos casos (ALBERTI; BENVIGNÙ, 2003). Consiste em quatro períodos distintos do quadro clínico da doença: incubação, prodrômico, de estado e de convalescença (FERRAZ; SILVA, 1993).

A persistência do HCV-RNA por mais de seis meses após a infecção aguda caracteriza a infecção crônica. Cerca de 70 a 80% dos pacientes com infecção aguda evoluem para infecção crônica (BONKOVSKY; MEHTA, 2001).

QUADRO 1  
Diagnóstico da hepatite C nas fases aguda e crônica (TEIXEIRA, 2004).

	Anti-HCV (EIA)	Anti-HCV (RIBA)	HCV-RNA Qualitativo	ALT
Hepatite C aguda ou crônica	Positivo	Positivo	Positivo	Normal ou elevado
Hepatite C curada	Positivo	Positivo	Negativo	Normal
Anti-HCV falso-positivo	Positivo	Negativo	Negativo	Normal

A doença crônica é assintomática ou oligossintomática na maioria dos casos, com manifestações clínicas somente em fases avançadas de acometimento hepático. O diagnóstico é, muitas vezes, casual, a partir de exames de avaliação de rotina (MS, 2003), por meio de triagem em hemocentros (19,4%) ou por sintomas não específicos, como a hemorragia digestiva alta (11,2%), o que dificulta o diagnóstico precoce da doença (SOUZA *et al.*, 2004).

Os principais sintomas, quando presentes, são mal-estar, fadiga, febre baixa e anorexia. Ao exame físico pode-se notar aumento no tamanho e na consistência do fígado, além de esplenomegalia, telangiectasias, sinais de anemia e desnutrição nas fases mais avançadas. Após instalada a cirrose, pode-se observar circulação colateral abdominal, ascite e o aparecimento de complicações graves, como a encefalopatia porto-sistêmica (FERRAZ; SILVA, 1993).

O percentual de pacientes com infecção crônica que evolui para cirrose hepática após 20 anos de infecção varia entre 4 a 10% e, em estudos populacionais, é próximo de 20% (TEIXEIRA, 2005). Uma vez estabelecida a cirrose, cerca de 1 a 4% dos pacientes evoluem, anualmente, para o hepatocarcinoma (ALBERTI; BENVENÙ, 2003). O risco de desenvolvimento de hepatocarcinoma em pacientes positivos para o HCV é cerca de 20 vezes maior que em pacientes negativos para o HCV (SUN *et al.*, 2002). De acordo com Alberti e Benvegnù (2003), a hepatite crônica pelo vírus C pode ser letal em 5 a 10% dos pacientes após 10 a 30 anos de infecção, em razão de cirrose descompensada ou hepatocarcinoma (FIG. 5).

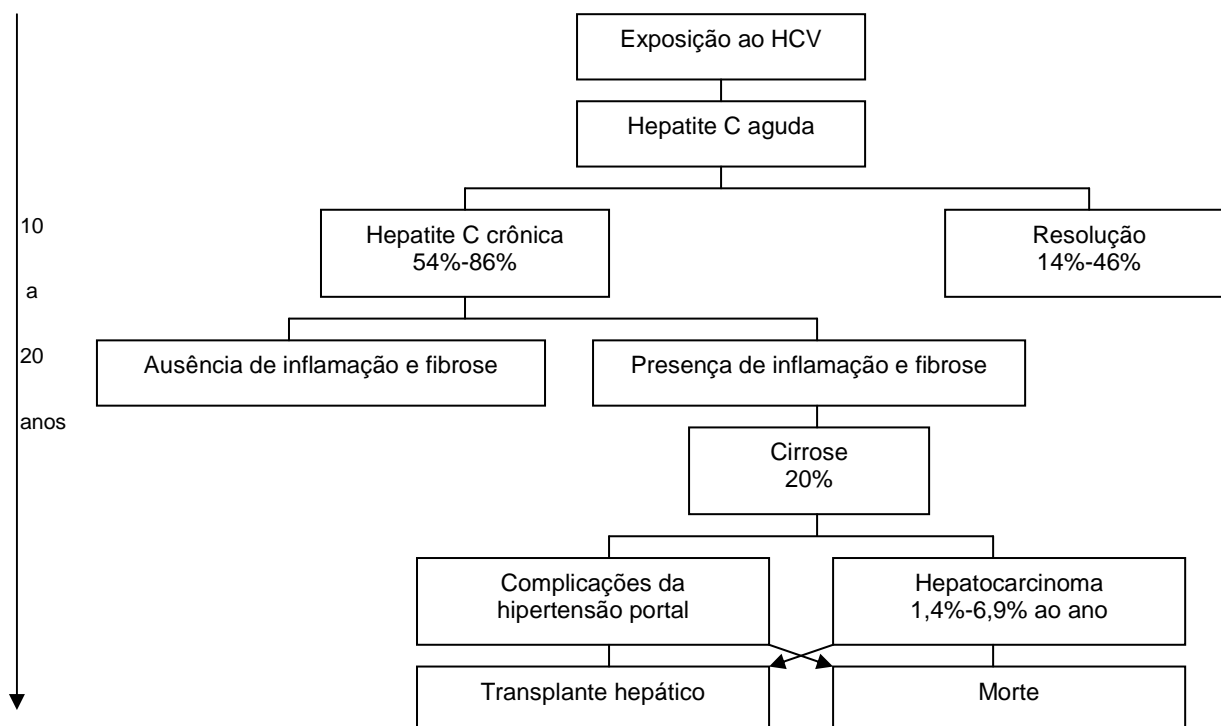


FIGURA 5 - História natural da hepatite crônica pelo vírus C (ALBERTI; BENVENÙ, 2003; TEIXEIRA, 2005).

Há poucas evidências de que o modo de transmissão e os fatores virais, como a carga e genótipo viral, possam influenciar na progressão da doença hepática. Acredita-se que esses fatores tenham maior influência na resposta terapêutica do que na evolução da doença (NIH, 2002).

Não obstante, diversos fatores do hospedeiro têm influência na progressão da hepatite crônica pelo vírus C, sendo principais: o uso de álcool, a idade à exposição, o sexo masculino e a co-infecção com outros vírus, como o da hepatite B (HBV) e o da imunodeficiência adquirida (HIV), além de alterações no metabolismo do paciente (ALBERTI; BENVENÙ, 2003; TEIXEIRA, 2004).

A ingestão de álcool atua sinergicamente para acelerar a progressão da doença, aumentando o risco de cirrose e suas complicações (NIH, 2002; TEIXEIRA, 2004).

A aquisição do vírus C após os 40 anos e o sexo masculino estão associados à progressão mais rápida da doença (NIH, 2002; ALBERTI; BENVENÙ, 2003).

Condições sistêmicas, como a hemocromatose, a hemossiderose, a esteatose e a diabetes *mellitus* tipo II, têm sido associadas à maior gravidade da hepatite C, contribuindo para o desenvolvimento de cirrose (ALBERTI; BENVEGNÙ, 2003).

Os critérios de inclusão/exclusão de pacientes no tratamento, de diagnóstico, esquema terapêutico preconizado, mecanismo de acompanhamento, avaliação do tratamento, bem como a realização de exames laboratoriais de diagnóstico e acompanhamento foram preconizados pelo Ministério da Saúde do Brasil em 2002. Segundo esse protocolo, o tratamento da hepatite C crônica está indicado quando a ALT for maior que 1,5 vezes o limite superior de normalidade, a biópsia hepática mostrar atividade moderada ou intensa ou fibrose moderada a intensa e ausência de contra-indicações ao tratamento.

Atualmente, o tratamento é realizado com o uso semanal do Interferon peguilado (INF-peg) associado ou não a doses diárias de ribavirina (ALBERTI; BENVEGNÙ, 2003). Devido a diferentes efeitos colaterais atribuídos ao tratamento (DUSHEIKO *et al.*, 1996; HOOFNAGLE; DI BISCEGLIE, 1997), pacientes só se submetem a este após assinatura de Termo de Consentimento Informado.

### **2.2.1 Manifestações extra-hepáticas**

A hepatite crônica pelo vírus C é, primariamente, restrita ao fígado. Contudo, pacientes com hepatite crônica pelo vírus C podem eventualmente apresentar diversas manifestações extra-hepáticas, que incluem as doenças hematológicas, renais, dermatológicas, endócrinas, neuromusculares e articulares, alterações em glândulas salivares e oculares, além de desordens auto-imunes e psicológicas (LODI *et al.*, 1998; NIH, 2002). Essas manifestações devem-se, possivelmente, a mecanismos imunologicamente mediados (ARRIETA *et al.*, 2000). Entretanto, a completa patogênese das diferentes manifestações extra-hepáticas associadas ao HCV não está bem estabelecida.

Pacientes com hepatite C crônica podem apresentar síndromes imunologicamente mediadas, como artrite reumatóide, ceratoconjuntivite *sicca*, LP, glomerulonefrite, linfoma e crioglobulinemia (GUMBER; CHOPRA, 1995; PAWLOTSKY *et al.*, 1994; MANNS; RAMBUSCH, 1999). A infecção crônica pelo HCV também tem sido associada à porfiria cutânea tarda (SBH, 1999), à esquistossomose *mansoni* forma hepato-esplênica (POYNARD *et al.*, 2003) e a desordens psicológicas (NIH, 2002).

Várias doenças dermatológicas também têm sido associadas à hepatite C, como a porfiria cutânea tarda (PCT), o LP (MOULY *et al.* 1995; PAWLOTSKY *et al.*, 1994; PAWLOTSKY *et al.*, 1995b; PEREYO *et al.*, 1995) e a hanseníase (SBH, 1999). Também são descritos distúrbios endócrinos, como diabetes *mellitus* tipo II e alterações da tireóide (tireoidite) (LODI *et al.*, 1998; MANNS; RAMBUSCH, 1999; NIH, 2002; POYNARD *et al.*, 2003).

Doenças relacionadas a distúrbios de glândulas salivares, como síndrome de Sjögren (*Sjögren's-like*) e sialodenes (NAGAO *et al.*, 2003; PAWLOTSKY *et al.*, 1994; PAWLOTSKY *et al.*, 1995b; ROY; BAGG, 1999), e oculares, como uveítes e ulcerações corneanas, também têm sido associadas com a infecção pelo HCV (BONKOVSKY; MEHTA, 2001).

Outras auto-imunidades relacionadas ao HCV incluem a doença de Behçet, o prurigo nodular, a trombocitopenia (LODI *et al.*, 1998), a alopecia areata e o vitiligo (CECCHI *et al.*, 1994).

Manifestações intrabuciais têm sido descritas em pacientes com o HCV, como cáries dentárias e lesões malignas, como o carcinoma epidermóide bucal (LODI *et al.*, 1998; HENDERSON *et al.*, 2001; GANDOLFO *et al.*, 2004) (QUADRO 2). Entre as lesões bucais, as mais importantes são o LP e a sialodente (CARROZZO, 2001b; CARROZZO; GANDOLFO, 2003).

## QUADRO 2

Manifestações intrabucais de pacientes infectados com o HCV (LODI *et al.*, 1998; HENDERSON *et al.*, 2001; GANDOLFO *et al.*, 2004)

<b>Doenças dermatológicas</b>	<b>Outras doenças da cavidade bucal</b>
LP	Carcinoma epidermóide
Eritema multiforme	Úlceras bucais
Doença de Behçet	Candidíase
	Pigmentação da mucosa jugal
<b>Glândulas salivares</b>	Petéquias
Xerostomia	Hiperqueratose friccional
Sialoadenite	
Síndrome de Sjögren	<b>Doenças dentárias e periodontais</b>
	Cárie dentária
	Gengivite

Autores como Cacoub *et al.* (1999) sugerem como os principais fatores de risco para manifestações extra-hepáticas a idade avançada, o sexo feminino e a fibrose hepática extensa.

### 2.3 Associação do LP e da hepatite crônica pelo vírus C

Rebora *et al.*, em 1978, relataram pela primeira vez associação entre as doenças hepáticas crônicas e o LP. Recentemente, tem-se observado um crescente aumento de relatos dessa associação (INGAFOU *et al.*, 1998).

As razões para a associação entre o HCV e o LP estão, contudo, obscuras (LODI *et al.*, 1998). Tem sido sugerida uma relação causal (BELLMAN *et al.*, 1996) ou casual (INGAFOU *et al.*, 1998; MIGNOGNA *et al.*, 2002; MOKNI *et al.*, 1991).

Vários estudos demonstraram maior prevalência do HCV, por métodos de diagnóstico sorológico, em pacientes com LP quando comparada com a população geral sem LP (BAGÁN *et al.*, 1998; MIGNOGNA *et al.*, 1998). Esses achados sugerem uma associação dessas duas entidades (MIGNOGNA *et al.*, 1996), a despeito de o papel do vírus no desenvolvimento do LP permanecer inconclusivo (CARROZZO *et al.*, 1997; IMHOF *et al.*, 1997). Os estudos de prevalência publicados são sumarizados na TABELA 1.

TABELA 1

Referências de prevalências de HCV em pacientes com LP em diferentes países do mundo.

<b>Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>Local</b>	<b>n</b>	<b>Resultado</b>
Divano <i>et al.</i>	1992	Itália	46 LP	15 Anti-HCV + (32,6%)
Cribier <i>et al.</i>	1994	França	48 LP 4 LPB	2 Anti-HCV + (3,8%)
Bagán <i>et al.</i>	1994	Espanha (Valência)	187 LPB	28 Anti-HCV + (15%)
Gandolfo <i>et al.</i>	1994	Itália (Turim)	105 LPB	10 Anti-HCV + (9,52%)
Bellman <i>et al.</i>	1995	EUA	30 LP	7 Anti-HCV + (23%)
Tanei <i>et al.</i>	1995	Japão	8 LP 37 LPB	17 Anti-HCV + (37,8%)
<b>Nagao <i>et al.</i></b>	<b>1995</b>	<b>Japão</b>	<b>45 LPB</b>	<b>28 Anti-HCV + (62%)</b>
Carozzo <i>et al.</i>	1996	Espanha	70 LPB	19 Anti-HCV + (27,1%)
Sánchez-Peréz <i>et al.</i>	1996	Espanha (Madri)	22 LP 56 LPB	16 Anti-HCV + (20%)
Mignogna <i>et al.</i>	1996	Itália (Naples)	178 LPB	62 Anti-HCV + (34,8%)
Dupin <i>et al.</i>	1997	França (Paris)	102 LPB	5 Anti-HCV + (4,9%)
Imhof <i>et al.</i>	1997	Alemanha	62 LP 22 LPB	13 Anti-HCV + (16%)
Grote <i>et al.</i>	1998	Alemanha (Berlim)	24 LPB	1 Anti-HCV + (4,2%)
Bagán <i>et al.</i>	1998	Espanha (Valência)	100 LPB	23 Anti-HCV + (23%)
Mignogna <i>et al.</i>	1998	Itália	263 LPB	76 Anti-HCV + (28,8%)
Dupond <i>et al.</i>	1998	França	28 LPB	8 Anti-HCV + (29%)
<b>Ingafo <i>et al.</i></b>	<b>1998</b>	<b>Inglaterra (Londres)</b>	<b>55 LPB</b>	<b>0 Anti-HCV + (0%)</b>
<b>Van der Meij e van der Waal</b>	<b>2000</b>	<b>Holanda (Amsterdam)</b>	<b>55 LPB</b>	<b>0 Anti-HCV + (0%)</b>
Erkek <i>et al.</i>	2001	Turquia	54 LP	7 Anti-HCV + (12,9%)
Figueiredo <i>et al.</i>	2002	Brasil (São Paulo)	68 LPB	6 Anti-HCV + (8,8%)
<b>Eisen <i>et al.</i></b>	<b>2002</b>	<b>Estados Unidos</b>	<b>195 LPB</b>	<b>0 Anti-HCV + (0%)</b>
Daramola <i>et al.</i>	2002	Nigéria (Ibadan)	57 LP	9 Anti-HCV + (15,8%)
Romero <i>et al.</i>	2002	Espanha (Santiago)	62 LPB	7 Anti-HCV + (11,3%)
Nagao <i>et al.</i>	2002a	Japão	24 LPB	14 Anti-HCV + (58,3%)
Mignogna <i>et al.</i>	2002	Itália	600 LPB	165 Anti-HCV + (27,5%)
Gimenez-Garcia <i>et al.</i>	2003	Espanha (Valladolid)	101 LP ou LPB	9 Anti-HCV + (8,9%)
Klanrit <i>et al.</i>	2003	Tailândia	60 LPB	5 Anti-HCV + (8,33%)
Mahboob <i>et al.</i>	2003	Paquistão (Lahore)	184 LP	43 Anti-HCV + (23,4%)
Gandolfo <i>et al.</i>	2004	Itália (Turín)	402 LPB	69 Anti-HCV + (19,3%)
Ghods <i>et al.</i>	2004	Irã	146 LP ou LPB	7 Anti-HCV + (4,8%)
Campisi <i>et al.</i>	2004	Itália	700 LPB	189 Anti-HCV + (27%)
<b>Bokor-Bratic</b>	<b>2004</b>	<b>Sérvia</b>	<b>48 LPB</b>	<b>0 Anti-HCV + (0%)</b>
Lodi <i>et al.</i>	2004	Itália	303 LP ou LPB	58 Anti-HCV + (19,1%)

Legenda: LP- líquen plano LPB- líquen plano bucal HCV – vírus da hepatite C n - amostra

A possível associação entre o LP e a hepatite crônica pelo vírus C tem sido observada, nos últimos 12 anos, particularmente na Espanha (BAGÁN *et al.*, 1994; SÁNCHEZ-PÉREZ *et al.*, 1996; BAGÁN *et al.*, 1998), Itália (REBORA *et al.*, 1992; DIVANO *et al.*, 1992; MIGNOGNA *et al.*, 1996; CARROZZO *et al.*, 1996; MIGNOGNA *et al.*, 1998; GANDOLFO *et al.*, 2004), Estados Unidos (BELLMAN *et al.*, 1995), Japão (NAGAO *et al.*, 1995; TANEI *et al.*, 1995), Brasil (FIGUEIREDO *et al.*, 2002), Nigéria (DARAMOLA, 2002) e



Tailândia (KLANRIT *et al.*, 2003). Entretanto, essa correlação não foi demonstrada em investigações conduzidas na Inglaterra (INGAFOU *et al.*, 1998), França (DUPIN *et al.*, 1997), Alemanha (GROTE *et al.*, 1998), Holanda (VAN DER MEIJ; VAN DER WAAL, 2000) e Turquia (ERKEK *et al.*, 2001).

A ausência de associação entre o HCV e o LP na Inglaterra (INGAFOU *et al.*, 1998) e na Holanda (VAN DER MEIJ; VAN DER WAAL, 2000) parece justificada pela baixa prevalência da hepatite C nesses países, que varia de 0,08% a 0,55% e 0,1% a 0,7%, respectivamente, quando comparada à prevalência na Itália (0,7% a 1,3%) (LODI *et al.*, 1998) e na Espanha (2%) (BAGÁN *et al.*, 1998), onde os casos de infecção por HCV são mais altos. A variabilidade na prevalência da associação observada em diferentes regiões geográficas pode ter relação com as diferenças nas prevalências regionais da hepatite C (INGAFOU *et al.*, 1998; EISEN *et al.*, 2002).

Alta prevalência de sorologia positiva ao HCV foi encontrada em grupos de pacientes não selecionados com LP na Europa Mediterrânea (34,8%) (MIGNOGNA *et al.*, 1996) e no Japão (62%) (NAGAO *et al.*, 1995), sugerindo a origem geográfica como fator importante (MIGNOGNA *et al.*, 2001b).

Estudos realizados por diferentes autores em um mesmo país mostram, também, achados discrepantes entre prevalências da associação do LP e do HCV. Assim, na Espanha, em regiões distintas, Sánchez-Pérez *et al.* (1996) descreveram prevalência do HCV em pacientes com LP de 20%, enquanto Gimenez-García e Pérez-Castillón (2003) encontraram prevalência de 8,9%. Diferentes resultados também podem ser observados nos estudos realizados na Grã-Bretanha por IngafoU *et al.* (1998) (0%) e por Henderson *et al.* (2003) (20%). Na Alemanha, Imhof *et al.* (1997) descreveram prevalências de 16% enquanto Grote *et al.* (1998) encontraram 4,2%. Nos Estados Unidos, em 1995, os achados de Bellman *et al.* mostraram prevalências de 23%, enquanto El-Serag *et al.*, em 2002, encontraram 0,3%.

Esses resultados discrepantes sugerem possível diferença de prevalência do HCV em regiões distintas no mesmo país (GIMENEZ-GARCÍA; PÉREZ-CASTILLÓN, 2003), diferentes fatores genéticos populacionais (BOKOR-BRATIC, 2004) ou variabilidade nos critérios de inclusão e exclusão das amostras (CHAINANI-WU et al., 2004).

O LP tem sido diagnosticado em 5% a 8% dos indivíduos com hepatite crônica pelo vírus C (INGAFOU *et al.*, 1998), com um risco aumentado em mais de duas vezes nesse grupo de pacientes (EL-SERAG *et al.*, 2002) (TAB. 2). Há relatos, também, do desenvolvimento de carcinoma de células escamosas em paciente com HCV e LP (PORTER *et al.*, 1997a), sugerindo que o HCV está associado com maior risco para o desenvolvimento do carcinoma epidermóide em pacientes com LP (GANDOLFO *et al.*, 2004).

TABELA 2

Referências de prevalências de LP em pacientes com HCV em diferentes países do mundo.

<b>Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>Local</b>	<b>n</b>	<b>Achado</b>
Duppín <i>et al.</i>	1997	França (Paris)	286 HCV +	8 LP (2,8%)
Bagán <i>et al.</i>	1998	Espanha (Valência)	505 HCV +	17 LP (3,36%)
Grote <i>et al.</i>	1998	Alemanha (Berlim)	127 HCV +	3 LP (2,4%)
Nagao <i>et al.</i>	2000a	Japão	40 HCV +	5 LPB (12,5%)
Caccoub <i>et al.</i>	2000	França	321 HCV +	3 LPB (1%)
Henderson <i>et al.</i>	2001	Inglaterra (Glasgow)	40 HCV +	8 LPB (20%)
Figueiredo <i>et al.</i>	2002	Brasil (São Paulo)	126 HCV +	6 LPB (4,7%)/ 1 de 6 LP
El-Serag <i>et al.</i>	2002	EUA	34.204 HCV +	104 LP (0,3%)
Nagao <i>et al.</i>	2002a	Japão	59 HCV +	5 LPB (8,5%)

Legenda: LP- líquen plano cutâneo LPB- líquen plano bucal HCV – vírus da hepatite C n - amostra

O LP parece acometer mais pacientes do sexo masculino com o vírus C (HENDERSON *et al.*, 2001; GIMENEZ-GARCÍA e PÉREZ-CASTILLÓN, 2003), apesar de alguns autores como Sánchez-Pérez *et al.* (1996), Romero *et al.* (2002) e Mahboob *et al.* (2003) demonstrarem uma maior prevalência em mulheres, com idade entre a 4ª e a 9ª décadas de vida.

Alguns autores como Mignogna *et al.*, (2002) e Campisi *et al.*, (2004) investigaram a associação do LP e da hepatite C, por estratificação de faixa etária, encontrando maior prevalência em pacientes acima de 60 anos, contudo sem significância estatística.

Em geral, a lesão do LP bucal em pacientes HCV positivos ocorre em um único sítio, embora mais de uma forma clínica possa ser observada nesses pacientes (INGAFOU *et al.*, 1998; NAGAO *et al.*, 2002a). Há relatos de que a forma erosiva é a mais prevalente em portadores crônicos do vírus C (GANDOLFO *et al.*, 1994; SANCHÉZ-PÉREZ *et al.*, 1996; CARROZZO *et al.*, 1996; DUPOND *et al.*, 1998; GIMENEZ-GARCÍA; PÉREZ-CASTILLÓN, 2003). Contudo, outros estudos mostraram maior incidência de LP bucal reticular com lesões múltiplas, como os de Bagán *et al.* (1994), Bagán *et al.* (1998), Nagao *et al.* (2002a), Figueiredo *et al.* (2002) e Romero *et al.* (2002). Nesses estudos, a mucosa jugal, gengiva, língua e mucosa labial foram os sítios mais acometidos. Portanto, mesmo os pacientes com as formas mais brandas e ceratóticas ou assintomáticas de LP devem ser avaliados quanto à presença da infecção pelo HCV (MIGNOGNA *et al.*, 2000; ROMERO *et al.*, 2002). Assim, recomenda-se que, uma vez detectada a presença de LP bucal, seja investigada a possível infecção pelo vírus C (IMHOF *et al.*, 1997).

A relação entre determinados genótipos do HCV e LP tem sido sugerida por alguns autores (BAGÁN *et al.*, 1998), com resultados ainda inconclusivos (LODI *et al.*, 1997b; INGAFOU *et al.*, 1998). Há evidências sugestivas de que o subtipo 1b seja mais comum em pacientes com LP bucal (IMHOF *et al.*, 1997; NAGAO *et al.*, 2002b). Contudo, alguns autores relataram que não há relação específica entre o genótipo e a presença das lesões de LP (LODI *et al.*, 1997b, SANCHÉZ-PÉREZ *et al.*, 1998). É possível que a maior prevalência de um genótipo específico possa estar associada à maior prevalência geográfica desse genótipo (NAGAO *et al.*, 2002a; PAWLOTSKY *et al.*, 1995a).

Alguns pacientes portadores de hepatite C e LP bucal apresentam anticorpos circulantes a antígenos epiteliais (LUNEL; CACOUB, 1999). Postula-se que o HCV

mimetizaria um componente estrutural do queratinócito pelo vírus, resultando em produção de auto-anticorpos. Outra possibilidade é a infecção direta do queratinócito, resultando em alteração da antigenicidade com subsequente ativação das células T alvo (HUBER, 2004). Sugere-se, assim, que múltiplos fatores possam atuar por mecanismos moleculares similares no desenvolvimento do LP e da hepatite crônica pelo vírus C (LODI *et al.*, 1997a), sem resultados bem definidos (NAGAO *et al.*, 2000c).

Há relatos de que pacientes portadores de hepatite C submetidos ao tratamento com Interferon (INF)  $\alpha$  podem desenvolver o LP bucal (AGNER *et al.*, 1992; PINTO *et al.*, 2003), apresentar exacerbação de lesões pré-existentes (PROTZER *et al.*, 1993; NAGAO *et al.*, 1996), ou até curá-las (DOUTRE *et al.*, 1992; LAPIDOTH *et al.*, 1996). Acredita-se que o LP, nesse grupo de pacientes, seja induzido pela expressão de antígenos de superfície nos queratinócitos (SCHLESINGER *et al.*, 1997), por reação de hipersensibilidade, representando, segundo esses autores, uma reação liquenóide (VARELLA *et al.*, 2000) ou por fatores inerentes ao hospedeiro e não ao vírus (NAGAO *et al.*, 1997). Os efeitos do tratamento com INF nas lesões de LP em pacientes com hepatite C crônica são ainda imprecisos (LAPIDOTH *et al.*, 1996), podendo desaparecer com a interrupção do tratamento (LUNEL; CACOUB, 2000). Apesar disso, o uso do INF, nesses pacientes, continua sendo indicado (BOCCIA *et al.*, 1993; PROTZER *et al.*, 1993), com monitoramento contínuo desses pacientes (PROTZER *et al.*, 1993; FRIDER *et al.*, 1995).

Segundo alguns autores, o vírus C pode ser encontrado em células epiteliais de pacientes com LP bucal, pelas técnicas de RT-PCR (Transcrição reversa da cadeia de polimerase) e hibridização *in situ* (NAGAO *et al.*, 1998; NAGAO *et al.*, 2000a; ARRIETA *et al.*, 2000; LAZARO *et al.*, 2002; KUROKAWA *et al.*, 2003). Esses achados sugerem que o HCV pode estar envolvido na patogênese do LP (NAGAO *et al.*, 1998; NAGAO *et al.*, 2000c; PILLI *et al.*, 2002; KUROKAWA *et al.*, 2003), não sendo, entretanto, a causa primária da doença (ERKEK *et al.*, 2001). Além disso, não se observam diferenças na intensidade do infiltrado inflamatório linfocitário nas lesões de LP bucal em pacientes com e sem infecção

viral (BAGÁN *et al.*, 1994; ROMERO *et al.*, 2002), apesar da distribuição diferente de células T CD8 em pacientes HCV positivos (MEGA *et al.*, 2001).

Segundo alguns autores, a presença do LP em pacientes com sorologia positiva ou com HCV-RNA positivo não é suficiente para estabelecer relação entre essas duas entidades (PORTER, 1995; GIMENEZ-GARCÍA *et al.*, 2003). Contudo, a recente demonstração de HCV-RNA em células epiteliais da mucosa bucal de pacientes com LP sugere a possibilidade da ação direta do vírus (ARRIETA *et al.*, 2000; NAGAO *et al.*, 2000a).

Com base na possível associação dessas duas entidades, sugere-se que pacientes com HCV sejam examinados anualmente quanto a presença de lesões bucais (NAGAO *et al.*, 2002a), bem como os pacientes com o LP, especialmente o bucal, submetam-se ao teste anti-HCV rotineiramente (CRIBIER *et al.*, 1998; LUNEL *et al.*, 1999).

# 4 Metodologia

### 3 METODOLOGIA

#### 3.1 Desenho de estudo

Este estudo foi do tipo transversal, também designado como seccional, corte, corte-transversal, vertical, pontual ou de prevalência. O estudo transversal examina a relação exposição-doença, em uma dada população, em um particular momento definido pelo investigador, que, em geral, se refere à data da coleta de dados. Dessa forma, é adequado para a investigação de prevalências das doenças e seus fatores de risco, assim como a identificação de grupos populacionais que estão mais ou menos afetados (PEREIRA, 2002).

Os pacientes foram agrupados, neste estudo, em dois grupos: GRUPO 1, pacientes com diagnóstico clínico e histológico de LP bucal, e GRUPO 2, pacientes com hepatite crônica pelo vírus C.

#### 3.2 Amostragem

O cálculo amostral foi baseado nos dados de prevalência da associação do LP bucal e da hepatite crônica pelo vírus C encontrados por Figueiredo et al. (2002) e obedeceu à seguinte fórmula de estimativa de proporção (KIRKWOOD, 1996):

$$n = (z_{1-\alpha/2})^2 \frac{p(1-p)}{d^2}$$

onde p é a prevalência da condição e d a precisão requerida para a estimativa.

A amostra foi calculada com base na transformação do cálculo para a população finita, através da seguinte fórmula:

$$n_{\text{final}} = \frac{n}{1 + \frac{n}{N}}$$

onde  $n_{\text{final}}$  é o tamanho da amostra final ajustada,  $N$  é a população e  $n$  é o tamanho da amostra obtida por estimativa de proporção.

Dessa forma, obteve-se o tamanho da amostra nos dois grupos, usando-se o nível de precisão de 1% e o nível de confiança de 95%.

### GRUPO 1

p (prevalência da hepatite crônica pelo vírus C em pacientes com LP bucal) = 8,8%\*.

$$n = (1,96)^2 \frac{8,8 \times (91,2)}{1^2} = 3084$$

Correção para população finita, levando-se em conta quatro novos casos de pacientes com LP bucal atendidos por mês pela Clínica de Patologia e Semiologia II, durante 12 meses:

$$n_{\text{final}} = \frac{3084}{1 + \frac{3084}{48}}$$

$$n_{\text{final}} = \mathbf{48 \text{ pacientes com LP bucal}}$$

\*FIGUEIREDO *et al.* (2002).

### GRUPO 2

p (prevalência de LP bucal em pacientes com hepatite crônica pelo vírus C) = 4,7%\*

$$n = (1,96)^2 \frac{4,7 (95,3)}{1^2} = 1721$$

Correção para população finita, levando-se em conta 20 novos casos de pacientes com hepatite crônica pelo vírus C atendidos por mês pelo Ambulatório de Hepatites Virais, durante 12 meses:



$$n_{\text{final}} = \frac{1721}{1 + \frac{1721}{240}}$$

$$n_{\text{final}} = \mathbf{211 \text{ pacientes com hepatite crônica pelo vírus C}}$$

\*FIGUEIREDO *et al.* (2002)

### 3.3 Seleção da amostra e coleta de dados

Os pacientes foram selecionados por conveniência, e a coleta de dados foi realizada, durante doze meses, na Clínica de Patologia e Semiologia da Faculdade de Odontologia da UFMG e no Ambulatório de Hepatites Virais do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG.

#### GRUPO1

As fichas de pacientes com diagnóstico histológico de LP foram selecionadas dos arquivos do Laboratório de Patologia Bucal da Faculdade de Odontologia da UFMG. Os pacientes foram contactados, por carta ou telefonema, e solicitados a comparecerem à Clínica de Patologia e Semiologia. Foram, novamente, avaliados quanto à presença de lesões atuais e alertados quanto à possível associação do LP bucal com a hepatite crônica pelo vírus C.

Também foram incluídos, prospectivamente, os pacientes atendidos na Clínica de Patologia e Semiologia da Faculdade de Odontologia da UFMG, com diagnóstico de LP bucal confirmado histologicamente durante o período da coleta de dados.

Foram excluídos os pacientes sem confirmação histopatológica conclusiva de LP e aqueles com reações liquenóides.

Os pacientes com LP bucal foram encaminhados ao Ambulatório de Hepatites Virais do Instituto Alfa de Gastroenterologia para a realização de Anti-HCV - Elisa, III geração, no Laboratório Central do Hospital das Clínicas da UFMG. O exame foi realizado conforme rotina estabelecida no Laboratório Central do HC-UFMG, sem ônus para os pacientes incluídos.

Pacientes com LP bucal com anti-HCV positivo foram agendados para consulta médica no Ambulatório de Hepatites para apropriada avaliação da hepatite C, conforme protocolo de atendimento estabelecido no serviço.

## GRUPO 2

No grupo 2, incluíram-se pacientes atendidos no Ambulatório de Hepatites Virais do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG com diagnóstico de hepatite C confirmado pela metodologia previamente descrita.

Pacientes com outras hepatopatias não associadas ao vírus C ou em uso de INF no dia do exame intrabucal não fizeram parte do estudo.

Os exames intrabucais dos pacientes do grupo 2 foram realizados, durante consulta de rotina no Hospital das Clínicas, usando-se luz artificial (lanterna de mão), utilizando-se espátulas afastadoras de madeira individuais e descartáveis, compressas de gazes estéreis, luvas descartáveis de procedimentos e utilização de todos os equipamentos de proteção individuais (EPI), segundo normas universais de biossegurança (MS, 2000).

A coleta de dados foi realizada pela investigadora, que foi previamente treinada por sua orientadora na Clínica de Patologia e Semiologia da Faculdade de Odontologia da UFMG, utilizando os critérios clínicos de diagnóstico e nomenclatura das alterações de mucosa propostos pela OMS (1980, 1995).

A seqüência dos exames foi padronizada e pré-estabelecida, conforme proposta modificada da seqüência original da OMS (WHO, 1997), como mostra a FIGURA 6 (BESSA, 2001):

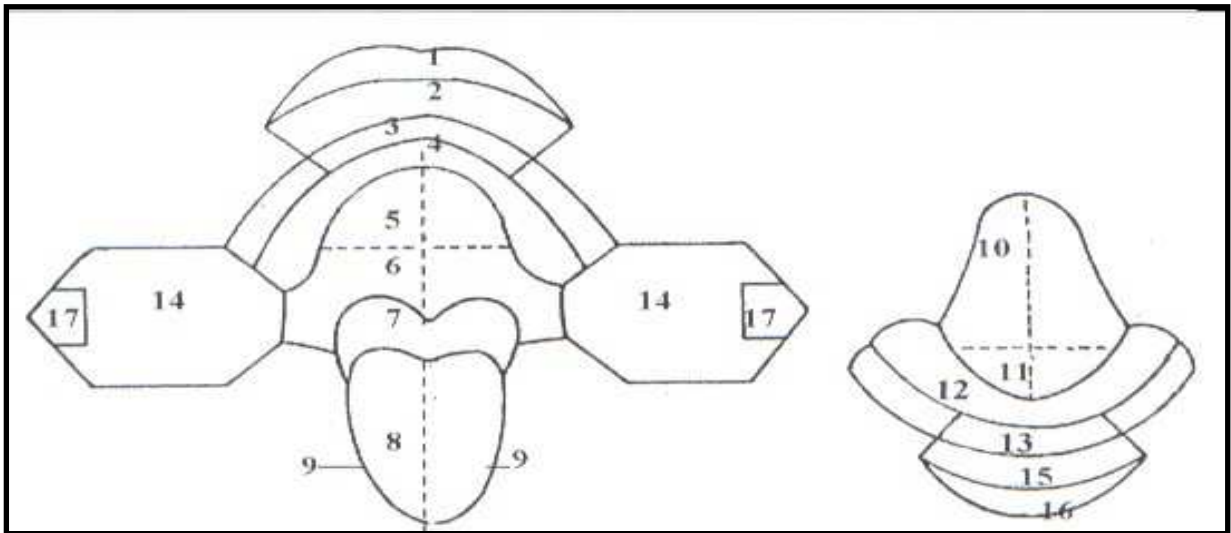


FIGURA 6 - Esquema da seqüência do exame clínico da mucosa bucal.

Legenda: 1 semimucosa labial superior  
2 mucosa labial superior  
3 mucosa alveolar superior  
4 gengiva e rebordo superiores  
5 palato duro  
6 palato mole  
7 orofaringe  
8 dorso de língua  
9 bordas laterais da língua  
10 ventre de língua  
11 assoalho bucal  
12 gengiva e rebordo inferiores  
13 mucosa alveolar inferior  
14 mucosa jugal direita e esquerda  
15 mucosa labial inferior  
16 semimucosa labial inferior  
17 comissuras labiais

Os pacientes com hepatite C que apresentaram lesões sugestivas de LP bucal ou outras lesões bucais foram encaminhados para a Clínica de Patologia e Semiologia da Faculdade de Odontologia da UFMG. Com a finalidade de evitar erros de aferição, os pacientes foram reavaliados por um segundo examinador “mascarado” e capacitado, e o diagnóstico clínico foi estabelecido e confirmado pelo exame histopatológico da biópsia da lesão. Considerou-se o aspecto predominante da lesão fundamental para classificação clínica do LP. As demais lesões bucais foram avaliadas conforme protocolo do serviço.

As alterações de mucosa bucal foram classificadas em dois grupos, segundo os critérios clínicos de diagnóstico e nomenclatura propostos pela OMS (1980,1995): lesões de mucosa (condições patológicas) e variações de normalidade (variações anatômicas).

Informações clínicas dos pacientes foram anotadas em fichas para a finalidade deste estudo com as informações pertinentes aos diferentes grupos envolvidos, conforme ANEXOS A (GRUPO 1) e B (GRUPO 2).

Todos os pacientes incluídos na investigação foram informados dos objetivos do estudo e dos procedimentos a serem realizados e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXOS C - GRUPO 1 e D - GRUPO 2).

Os dados obtidos foram compilados em um banco de dados, armazenados utilizando-se o programa EPI-INFO, versão 3.0 (2003), para análise estatística. Foi aplicado o teste exato de Fisher para a análise univariada. Estabeleceu-se o nível de significância estatística  $\alpha = 0,05$ .

A seqüência de atividades desde a seleção das amostras até a discussão dos resultados está detalhada no fluxograma de atividades (FIG. 7).

### **3.4 Aspectos éticos e legais**

Este trabalho foi aprovado pela Câmara Departamental de Clínica, Cirurgia e Patologia da Faculdade de Odontologia da UFMG (ANEXO E) e pela Câmara Departamental de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG (ANEXO F).

A investigação foi autorizada pela DEPE (Diretoria de Ensino, Pesquisa e Extensão) da Faculdade de Medicina da UFMG, segundo parecer 077/03 (ANEXO G) e aprovada pelo COEP/UFMG (Comitê de Ética em Pesquisas da UFMG), parecer nº ETIC 261/03, em 17 de dezembro de 2003 (ANEXO H).

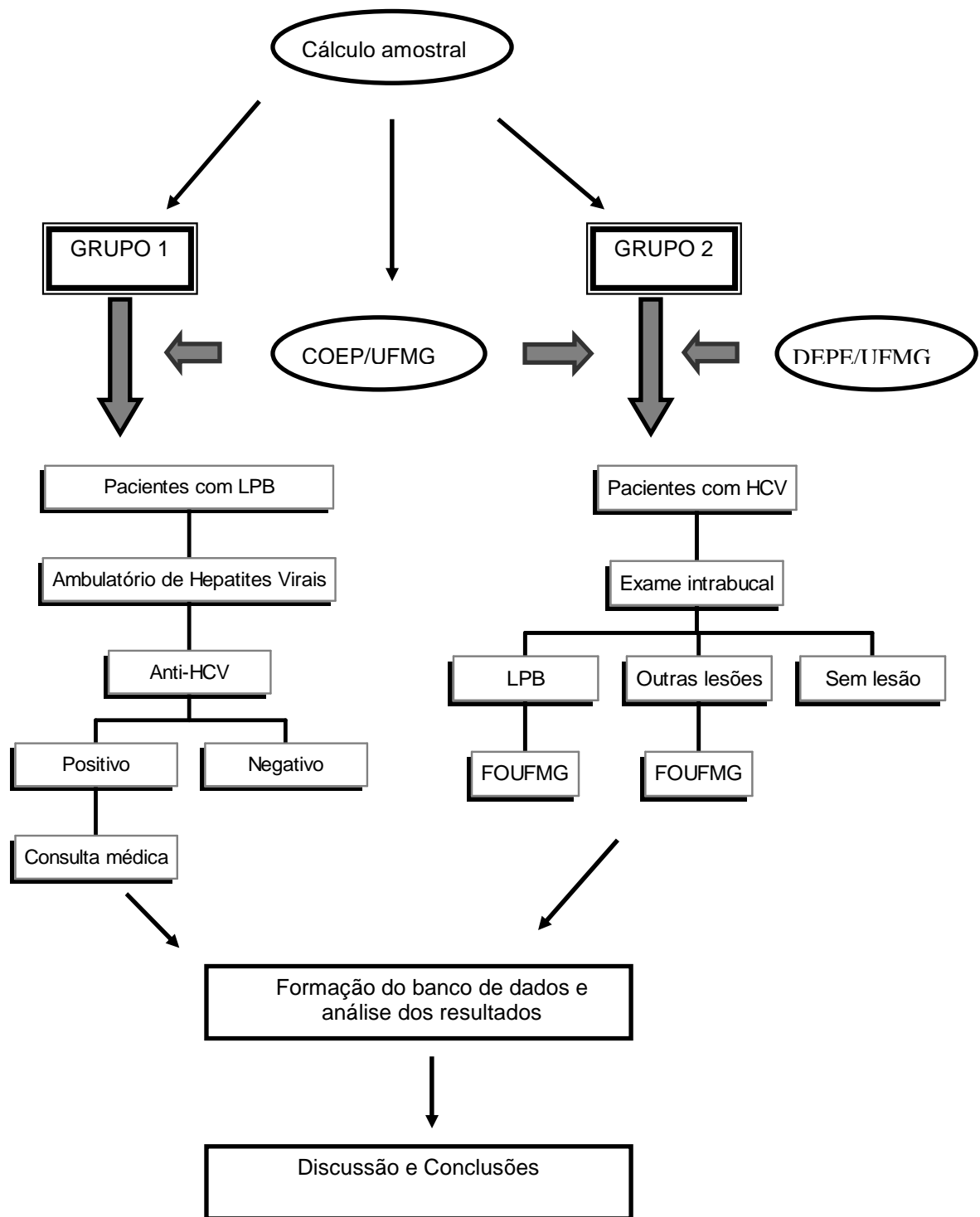


FIGURA 7 - Fluxograma de atividades: resumo da metodologia empregada.



## 4 RESULTADOS

### 4.1 GRUPO 1

Foram enviadas 33 cartas aos pacientes com diagnóstico histopatológico de LP bucal selecionados dos arquivos do Laboratório de Patologia da Faculdade de Odontologia da UFMG. Houve devolução de cinco cartas, decorrente de erro ou inexistência de endereço. Das 28 cartas restantes, 20 destinatários retornaram à Faculdade de Odontologia para uma nova avaliação das lesões bucais. Os pacientes que não retornaram, por qualquer motivo, foram excluídos da amostra. Todos os pacientes apresentavam lesões de LP bucal no momento da avaliação e, assim como os pacientes com LP bucal diagnosticados na Clínica de Patologia e Semiologia da Faculdade de Odontologia da UFMG (30 pacientes), durante a realização do estudo, foram encaminhados para o Ambulatório de Hepatites Virais, retornando com resultado do exame anti-HCV.

#### 4.1.1 Análise descritiva e univariada

O anti-HCV foi realizado em 50 pacientes com LP bucal, sendo 17 (34,0%) do sexo masculino e 33 (66,0%) do feminino, entre a 4ª e a 6ª décadas de vida (88,0% dos casos), conforme TAB. 3.

TABELA 3  
Distribuição de pacientes com LP bucal quanto ao sexo e à faixa etária, FO-UFMG, 2003-2004.

Faixa Etária	Sexo				Total	
	Feminino		Masculino			
	Freqüência absoluta	%	Freqüência absoluta	%	Freqüência absoluta	%
de 11 a 20 anos	1	3,0	0	0,0	1	2,0
de 21 a 30 anos	0	0,0	1	5,9	1	2,0
<b>de 31 a 40 anos</b>	<b>8</b>	<b>24,2</b>	<b>7</b>	<b>41,2</b>	<b>15</b>	<b>30,0</b>
<b>de 41 a 50 anos</b>	<b>11</b>	<b>33,3</b>	<b>2</b>	<b>11,8</b>	<b>13</b>	<b>26,0</b>
<b>de 51 a 60 anos</b>	<b>10</b>	<b>30,3</b>	<b>6</b>	<b>35,3</b>	<b>16</b>	<b>32,0</b>
mais de 60 anos	3	9,1	1	5,9	4	8,0
<b>Total</b>	<b>33</b>	<b>100,0</b>	<b>17</b>	<b>100,0</b>	<b>50</b>	<b>100,0</b>

Com relação à cor da pele, a maior parte dos pacientes incluídos no estudo era constituída por feodermas 23 (46,0%); os leucodermas somavam 21 (42,0%) e os melanodermas 6 (12,0%) (TAB. 4).

TABELA 4  
Distribuição de pacientes com LP bucal por cor de pele, FO-UFMG, 2003-2004.

Cor de pele	Frequência absoluta	%
Leucoderma	21	42,0
<b>Feoderma</b>	<b>23</b>	<b>46,0</b>
Melanoderma	6	12,0
Total	50	100,0

Dois pacientes (4,0%) apresentaram lesões cutâneas de LP concomitantes às lesões intrabuciais. Trinta e quatro pacientes (68,0%) apresentaram as seguintes doenças sistêmicas associadas ao LP bucal: cardiovasculares (20 casos - 40,0%), digestivas (18 casos - 36,0%), respiratórias (11 casos - 22,0%), neurológicas (9 casos - 18,0%) e imunológicas (4 casos - 8,0%) (GRAF. 1). Um paciente com LP bucal também era portador de hipertensão arterial e diabetes *mellitus* que, segundo a literatura, denomina-se Tríade de Grispan.

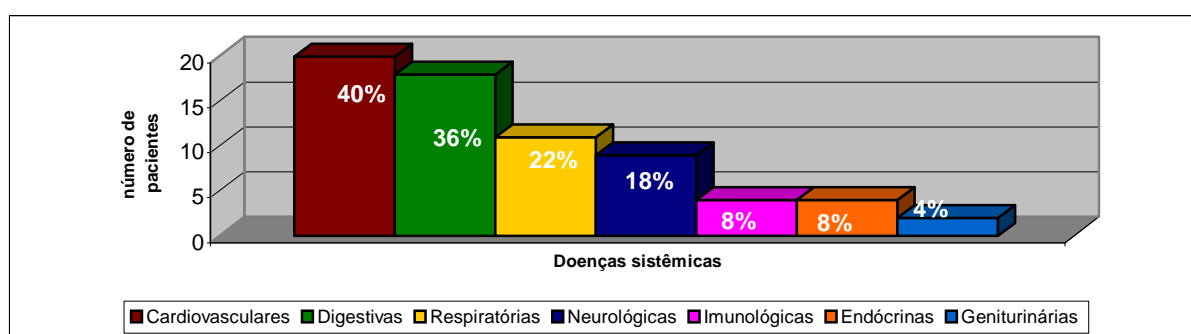


GRÁFICO 1 - Doenças sistêmicas apresentadas pelos pacientes com LP bucal, FO-UFMG, 2003-2004.

Vinte e sete pacientes (53,1%) não faziam uso de qualquer tipo de medicamento de uso constante.



O LP bucal foi a única hipótese diagnóstica em 45 dos 50 pacientes avaliados (90,0%), sendo leucoplasia, lúpus eritematoso, pênfigo vulgar e candidíase as outras hipóteses clínicas consideradas.

Os pacientes apresentavam as lesões de LP bucal por um período variável de 1 mês a 12 anos, sendo 27 casos (54,0%) assintomáticos. Os aspectos clínicos predominantes das lesões foram o erosivo ou em placa (32,0% cada). As lesões acometiam um ou mais sítios da mucosa bucal, sendo a mucosa jugal acometida em 40 pacientes (80,0%) (GRAF. 2). As lesões envolviam a mucosa jugal bilateralmente em 27 casos (54,0%).

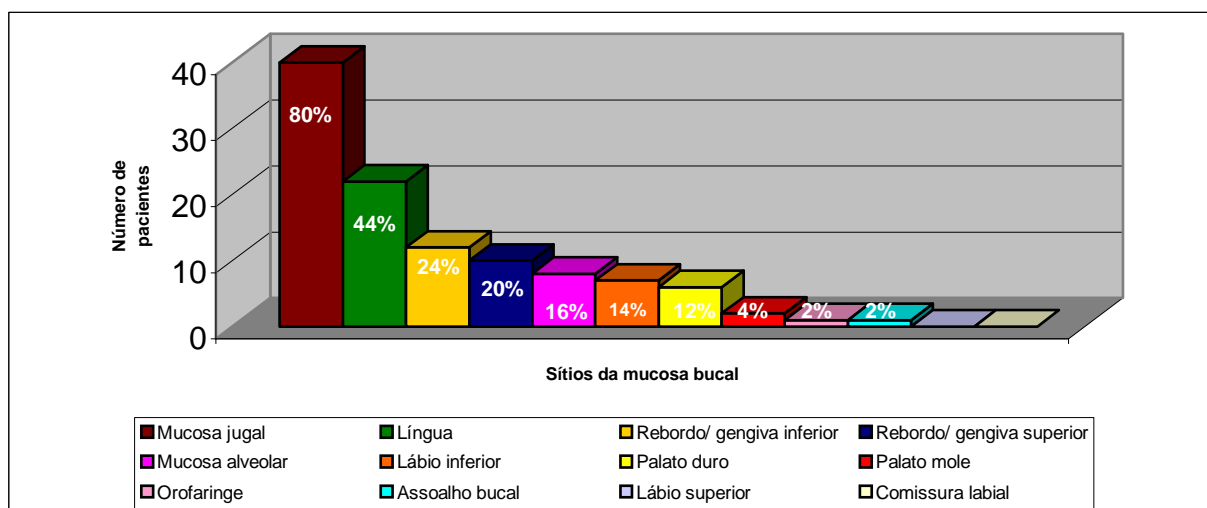


GRÁFICO 2 - Sítios de acometimento das lesões LP bucal, FO-UFMG, 2003-2004.

Dos 50 pacientes que se submeteram ao teste anti-HCV (Elisa - III geração), um (2,0%) foi positivo. A infecção pelo vírus C foi, em seguida, confirmada pelo HCV-RNA qualitativo.

Trata-se de paciente do sexo masculino, 51 anos, leucoderma, com lesões de LP bucal de aspecto clínico de estrias brancas hiperqueratóticas reticulares, envolvendo as mucosas da língua, lábio inferior e a mucosa jugal, bilateralmente, com aproximadamente dois anos de evolução. O genótipo viral identificado foi 3a.

Comparando a prevalência da hepatite C encontrada nesse grupo de estudo (2,00%) com a da população geral (1,23%) (SBH, 1999), não observamos uma associação estatisticamente significativa com o LP bucal (TAB. 5).

TABELA 5

Comparação da prevalência da hepatite C em pacientes com LP bucal com a da hepatite C na população geral, estimados com intervalo de confiança de 95%, FO-UFMG, 2003-2004.

	n	Prevalência	Valor-p
<b>Grupo de estudo</b>	<b>50</b>	<b>2,00%</b>	<b>0.464**</b>
População geral	1.173.406*	1,23%	(n.s)

\* Sociedade Brasileira de Hepatologia (1999) / \*\* Teste Exato de Fisher

## 4.2 GRUPO 2

Duzentos e quinze pacientes do Ambulatório de Hepatites Virais do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG portadores da hepatite C foram incluídos no estudo.

### 4.2.1 Análise descritiva e univariada

Cento e quinze pacientes eram do sexo masculino (53,5%) e 100 do feminino (46,5%), sendo que 161 pacientes (79,5%) estavam acima da 5ª década de vida (TAB. 6).

TABELA 6

Distribuição de pacientes com hepatite crônica pelo vírus C por faixa etária e sexo, HC-UFMG, 2003-2004.

Faixa Etária	Sexo				Total	
	Feminino		Masculino			
	n	%	n	%	n	%
de 11 a 20 anos	1	1,0	2	1,7	3	1,4
de 21 a 30 anos	4	4,0	7	6,1	11	5,1
de 31 a 40 anos	11	11,0	19	16,5	30	14,0
de 41 a 50 anos	17	17,0	42	36,5	59	27,4
de 51 a 60 anos	39	39,0	33	28,7	72	33,5
mais de 60 anos	28	28,0	12	10,4	40	18,6
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>100,0</b>	<b>115</b>	<b>100,0</b>	<b>215</b>	<b>100,0</b>

Cento e onze pacientes (51,6%) eram leucodermas, 73 (34%) feodermas e 31 (14,4%) melanodermas (TAB. 7).

TABELA 7  
Distribuição de pacientes com hepatite crônica pelo vírus C por cor de pele, HC-UFMG, 2003-2004.

Cor de pele	n	%
<b>Leucoderma</b>	<b>111</b>	<b>51,6</b>
<b>Feoderma</b>	<b>73</b>	<b>34,0</b>
Melanoderma	31	14,4
Total	215	100,0

O tempo de diagnóstico variou entre 30 dias e 11 anos. Em 80 pacientes (3,7%) não foi possível identificar a época da infecção.

Cento e quarenta e três pacientes (66,5%) eram assintomáticos.

As principais formas de infecção pelo HCV relatadas pelos pacientes foram transfusões sanguíneas realizadas antes de 1992 (86 casos - 41,0%), uso de drogas ilícitas injetáveis e materiais perfurocortantes (22 casos cada - 10,0%), e exposição percutânea (6 casos - 2,8%). Setenta e três pacientes (34,0%) não souberam relatar a possível forma de contaminação pelo vírus. Outras formas de infecção foram a hemodiálise (3 casos - 1,4%) e a transmissão sexual (3 casos - 1,4%) (GRAF. 3).

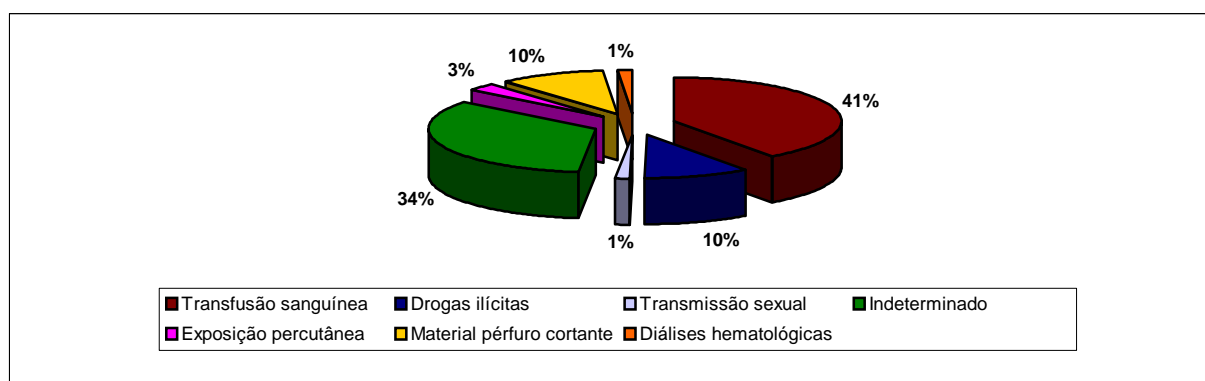


GRÁFICO 3 - Forma de infecção pelo HCV em pacientes com hepatite crônica pelo vírus C, HC-UFMG, 2003-2004.

Cem pacientes (46,5%) relataram fazer uso de algum medicamento para tratamento de outras doenças sistêmicas.

Ao exame intrabucal, 154 pacientes (71,6%) apresentaram lesões bucais. Sessenta e três pacientes (29,3%) apresentaram, clinicamente, mais de um tipo de lesão ao mesmo tempo. Os pacientes foram encaminhados à Faculdade de Odontologia da UFMG e adequadamente tratados.

As seguintes lesões bucais foram observadas ao exame clínico: candidíase (n=40 - 18,6%), linha alba (n=29 - 13,5%), hiperplasia de papilas linguais (n=18 - 8,4%), hiperqueratose friccional (n=16 - 7,4%), queilite actínica (n=15 - 7,0%), petéquias (n=12 - 5,6%), hiperplasia fibrosa (n=11 - 5,1%), *morsicatio buccarum* (n=10 - 4,7%), leucoplasia (n=10 - 4,7%), entre outras (TAB. 8).

TABELA 8

Lesões de mucosa bucal encontradas nos pacientes com hepatite crônica pelo vírus C, HC-UFMG, 2003-2004.

Diagnóstico clínico	Número de pacientes	%
Candidíase	40	18,6
Linha alba	29	13,5
Hiperplasia de papilas linguais	18	8,4
Hiperqueratose friccional	16	7,4
Queilite actínica	15	7,0
Petéquias	12	5,6
Hiperplasia fibrosa	11	5,1
<i>Morsicatio buccarum</i>	10	4,7
Leucoplasia	10	4,7
Lesões vasculares	9	4,2
Úlcera traumática	7	3,3
Mácula melanótica	5	2,3
Herpes simples labial	4	1,9
Tatuagem por amálgama	4	1,9
Úlceras aftosas	3	1,4
Ceratose por tabaco	3	1,4
Equimose	3	1,4
Névus melanocítico	2	0,9
Reação alérgica	2	0,9
Lupus eritematoso	1	0,5
Pênfigo vulgar	1	0,5
Mucocele	1	0,5

Dez pacientes (4,7%) queixaram-se de xerostomia e foram orientados a tomar medidas paliativas contra essa condição.

As seguintes variações de normalidade também foram observadas em 170 pacientes (79,1%) (TAB. 9).

TABELA 9

Variações de normalidade da mucosa bucal encontradas nos pacientes com hepatite crônica pelo vírus C.

<b>Variações de normalidade</b>	<b>Número de pacientes</b>	<b>%</b>
Grânulos de Fordyce	98	45,6
Varizes linguais	65	30,2
Língua fissurada	61	28,4
Leucoedema	21	9,8
Tórus palatino	14	6,5
Tórus mandibular	6	2,8
Língua geográfica	4	1,9
Nódulo fibroso gengival	3	1,4

Vinte pacientes (9,3%) apresentaram diagnóstico clínico de LP bucal sendo encaminhados à FO-UFMG. Desses, quatorze (70,0%) compareceram para novo exame por um examinador mascarado, sendo que dois pacientes tiveram como principal hipótese hiperqueratose friccional e não foram biopsiados. Três pacientes não puderam se submeter à biópsia incisional, por contra-indicações cirúrgicas. Dos nove pacientes que se submeteram à biópsia incisional, cinco casos foram confirmados, histologicamente, como LP, três como hiperqueratose e um como lúpus eritematoso, como mostra a FIGURA 8.

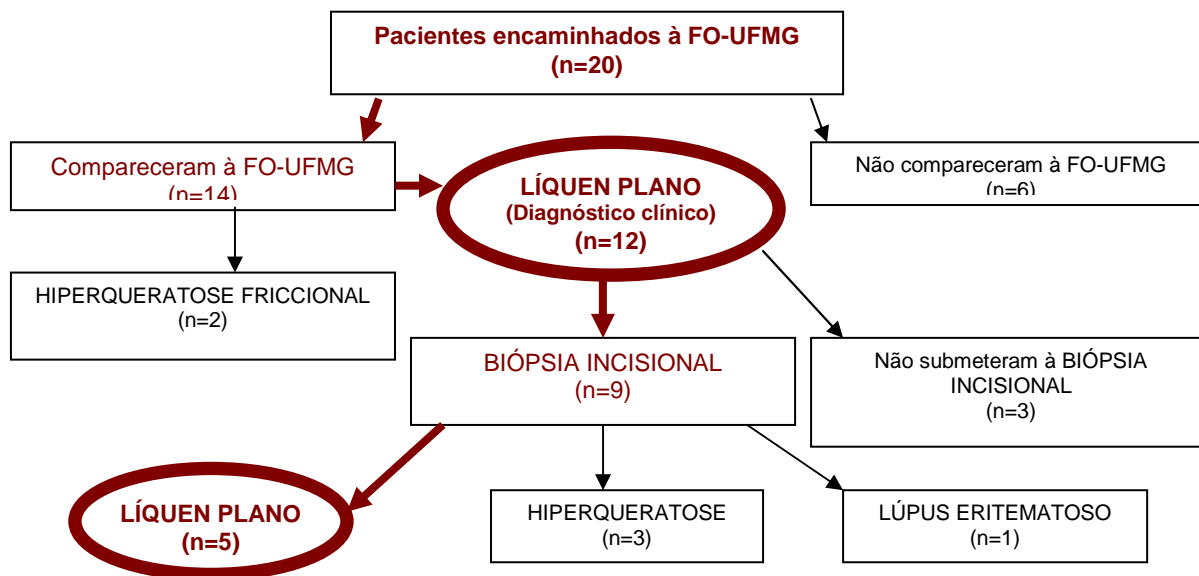


FIGURA 8 - Pacientes com hepatite crônica pelo vírus C com diagnóstico clínico de LP bucal encaminhados à FO-UFMG.

Dos cinco pacientes (2,33%) que apresentaram hepatite C crônica e LP bucal confirmado, três (60,0%) eram do sexo feminino e dois (40,0%) do masculino, entre a 4ª e a 6ª décadas de vida, sendo três feodermas e dois leucodermas.

Esses pacientes apresentaram tempo de diagnóstico da hepatite crônica pelo vírus C que variava de quatro meses a seis anos, sendo as transfusões sanguíneas a forma de infecção em dois casos (40,0%), o uso de drogas ilícitas injetáveis em um caso, acidente com material perfurocortante em um caso, e indeterminado em um caso. Os pacientes com LP bucal, no GRUPO 2, apresentavam, em sua maioria (quatro casos), genótipo viral 1b.

Comparando a prevalência do LP bucal no grupo de estudo com a da população geral (0,4%) encontramos uma associação estatisticamente significativa entre o LP bucal e a hepatite C crônica (TAB. 10).

TABELA 10

Comparação da prevalência do LP bucal em pacientes com hepatite C crônica com a do LP bucal na população geral, estimados com intervalo de confiança de 95%, HC-UFMG, 2003-2004.

	<b>n</b>	<b>Prevalência</b>	<b>Valor-p</b>
<b>Grupo de estudo</b>	<b>215</b>	<b>2,33%</b>	<b>0,002**</b>
População geral*	13.000	0,4%	

\* Grossmann e Carmo (2001) / \*\* Teste Exato de Fisher

As lesões de LP bucal apresentavam-se como áreas erosivas com bordas estriadas em quatro (80,0%) dos cinco casos, sendo um caso de aspecto reticular e em placa. Em três casos (60,0%) as lesões eram assintomáticas e em quatro (80,0%) o tempo de doença era indeterminado.

Duas pacientes com hepatite crônica pelo vírus C e LP bucal submeteram-se a tratamento posterior com Interferon peguilado juntamente com Ribavirina e procuraram novo atendimento na FO-UFMG, devido à piora do quadro clínico das lesões bucais. As lesões passaram de assintomáticas para extremamente sintomáticas com o uso da medicação anti-viral, sendo, então, medicadas adequadamente.

Manifestações clínicas de LP bucal em pacientes com hepatite crônica pelo vírus C estão ilustradas a seguir (FIG. 9, 10 e 11).

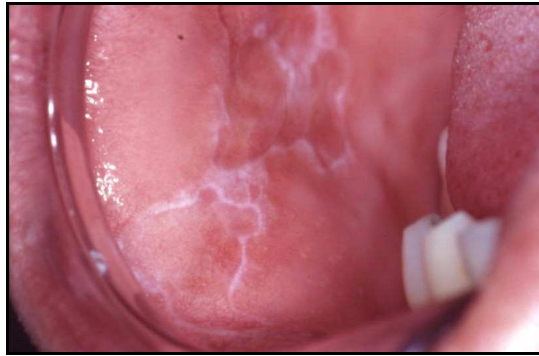


FIGURA 9 - LP reticular na mucosa jugal.

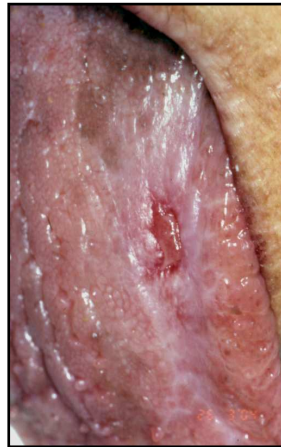


FIGURA 10 - LP bucal erosivo, no dorso de língua.



FIGURA 11 - LP bucal em placa, na borda lateral de língua.



# O QUESITO

## 5 DISCUSSÃO

As doenças de etiologia e patogênese ainda pouco conhecidas como o LP e as suas possíveis associações têm sido amplamente investigadas.

Embora a patogênese não seja completamente elucidada, acredita-se que os mecanismos imunológicos sejam fundamentais para a iniciação e perpetuação do LP (VINCENT, 1991).

A associação entre o LP bucal e diversas doenças sistêmicas, de natureza infecciosa ou não, é relatada na literatura, a despeito da indefinição sobre os mecanismos comuns envolvidos na patogênese das alterações. Segundo alguns autores, trata-se apenas de coincidência clínica (SCULLY; EL-KOM, 1985; VAN DIS; PARKS, 1995; LODI; PORTER, 1997c; SCULLY; CAWSON, 2000; ARAYA *et al.*, 2004).

A relação entre o LP bucal e doenças auto-imunes sugere que essas desordens podem ter uma etiologia primitiva comum, a partir da que mudanças qualitativas do perfil imunológico do paciente levariam ao desenvolvimento de entidades diferentes concomitantes e com características clínicas distintas.

O HCV foi reconhecido apenas em 1989 e é considerado, atualmente, um dos maiores causadores de doença hepática crônica no mundo (ALBERTI; BENVIGNÙ, 2003).

Por se tratar de uma doença assintomática ou com manifestações inespecíficas, a hepatite C crônica é, na maioria dos casos, diagnosticada tardiamente, o que dificulta o tratamento.

As autoridades mundiais estimam que milhões de pacientes não conhecedores de seu estado de portadores constituem elo importante na cadeia de transmissão viral do HCV (MS, 2003).

Diversas manifestações extra-hepáticas vêm sendo associadas com a infecção pelo vírus C. Uma importante associação entre esse vírus hepatotrópico e as doenças auto-imunes vem sendo amplamente demonstrada. Entre essas citam-se a doença de Behçet, o prurigo nodular, o LP, a úlcera córnea, a sialadenite (*Sjögren's-like*), a tireoidite, a trombocitopenia e o vitiligo (ROY; BAGG, 1999).

Diversos estudos de prevalência têm sido realizados recentemente visando à maior compreensão da possível associação entre o LP, especialmente o bucal, e a hepatite C crônica. Os trabalhos são muito discutíveis, em razão de muitos resultados discrepantes, com prevalências que variam entre 0% e 62%, sugerindo que diferenças loco-regionais dessa correlação são muito significantes (MIGNONA *et al.*, 2001). Esse fato sugere que investigações de prevalências de associação em centros diversos poderiam resultar em protocolos distintos de abordagem dos pacientes com essas doenças.

Prevalências altas de associação entre a hepatite crônica pelo vírus C e o LP, principalmente o bucal, foram observadas no Japão, Itália, Espanha, Brasil, países da África e Oriente Médio (DIVANO *et al.*, 1992; NAGAO *et al.*, 1995; FIGUEIREDO *et al.*, 2002; DARAMOLA *et al.*, 2002; MAHBOOD *et al.*, 2003), enquanto baixas prevalências têm sido descritas na Inglaterra, Holanda e França (CRIBIER *et al.*, 1994; INGAFOU *et al.*, 1998; VAN DER MEIJ; VAN DER WAAL, 2000). Fato intrigante é que estudos realizados em um mesmo país, mas em regiões distintas, têm demonstrado resultados diferentes e até divergentes (DUPPIN *et al.*, 1997; DUPOND *et al.*, 1998). Este fato pode sugerir associação regionalizada, com sua maior ocorrência em áreas endêmicas da hepatite C.

Não obstante, os estudos utilizam metodologias e desenhos distintos, como estudos transversais, casos-controle e de coorte, o que limita a comparação dos resultados. Além disso, fatores de confusão, como idade e uso de medicamentos, além dos diversos critérios de inclusão podem, também, ter influência nos resultados distintos já publicados. Portanto, a padronização da metodologia poderá esclarecer essas discrepâncias.

O predomínio das lesões de LP bucal em pacientes do sexo feminino de meia idade neste estudo é semelhante ao descrito na literatura (SCULLY; EL-KOM, 1985; VINCENT *et al.*, 1990; SCULLY; CAWSON, 2000; EISEN *et al.*, 2002).

Diversas alterações sistêmicas foram encontradas nos pacientes com LP bucal, sendo as doenças cardiovasculares e as digestivas as mais freqüentes. Esse fato também tem sido descrito por outros autores, como Scully e El-Kom (1985), Van Dis e Parks (1995), Scully e Cawson (2000) e Eisen *et al.* (2002). Contudo, é possível que a prevalência das alterações sistêmicas sejam semelhantes às observadas na população geral, por estratificação etária, ou que possam influenciar na relação com maior incidência de doenças sistêmicas e infecção pelo HCV. Outros estudos são necessários para esclarecer essa questão.

Um dos pacientes avaliados apresentou LP bucal, associado a hipertensão arterial sistêmica e diabetes *mellitus*, a Tríade de Grispan (VAN DIS; PARKS, 1995). Apesar da possível relação casual, essa observação reforça a importância da avaliação sistêmica dos pacientes com lesões bucais.

Em 45 pacientes (90% dos casos) o LP bucal foi a única hipótese clínica de diagnóstico, mostrando o aspecto característico da doença. Contudo, cinco pacientes (10%) apresentaram lesões clinicamente semelhantes ao LP bucal. As outras hipóteses clínicas de diagnóstico foram pênfigo vulgar, hiperqueratose, leucoplasia e lúpus eritematoso. Esse resultado reforça a importância da confirmação histopatológica das lesões de LP bucal, apesar do aspecto clínico do LP bucal ser característico na maioria dos casos (VINCENT, 2001; EPSTEIN *et al.*, 2003; HUBER, 2004).

Neste estudo, observou-se predomínio de lesões erosivas e em placa. Esse resultado é diferente do relatado na literatura, onde o tipo reticular tem sido descrito como mais prevalente (NEVILLE *et al.*, 2004). Lesões erosivas, contudo, são sintomáticas em sua maioria, o que pode explicar a maior procura por atendimento e diagnóstico das lesões.

O sítio de maior acometimento do LP bucal foi a mucosa jugal, seguido pela língua e pelo rebordo alveolar ou pela gengiva, o que está de acordo com estudos descritos recentemente (EISEN *et al.*, 2002), salientando a importância da avaliação cuidadosa desses sítios na investigação do LP bucal.

No Brasil, um estudo realizado pela Sociedade Brasileira de Hepatologia em 1999, encontrou uma prevalência de 1,23% da hepatite crônica pelo vírus C em pré-doadores de sangue. Essa referência foi utilizada como prevalência de base populacional no nosso estudo, em razão da indisponibilidade de estudos de prevalência mais acurados no nosso meio e no Brasil.

Nesta investigação, entre 50 pacientes com LP bucal, em somente um diagnosticou-se a hepatite C crônica (2,00%). Esse resultado, comparado com a prevalência da hepatite crônica pelo vírus C da SBH (1,23%), não mostra diferença estatística significativa entre as prevalências (valor-p - 0,464). Portanto, não se pode afirmar uma associação entre essas duas doenças. Apesar disso, mesmo não estando clara uma associação estatisticamente significativa, o monitoramento desses pacientes se faz necessário.

A comparação dos resultados desta investigação com os encontrados por Figueiredo *et al.* (2002) (8,8%) demonstram prevalências diferentes. Contudo, considerando-se o intervalo de confiança (0,05%; 10,65%), com nível de confiança de 95%, observamos que ambos os resultados estão incluídos nesses. No entanto, como os autores utilizaram como referência dados de prevalência da hepatite C, na população geral diferentes dos nossos, seus resultados mostraram significância estatística.

O paciente com LP bucal e hepatite C crônica apresentava lesões reticulares, envolvendo as mucosas da língua, lábio inferior, e mucosa jugal, bilateralmente, com mais de dois anos de evolução. Esse paciente apresentou HCV-RNA positivo ao genótipo 3a. Esse genótipo não é o mais relatado, na literatura, associado ao LP bucal (IMHOF *et al.*, 1997; NAGAO *et al.*, 2002a), que sugere o subtipo 1b como o mais freqüente. Portanto,

mais estudos que envolvam maior número de pacientes poderiam elucidar se há associação entre o genótipo 3 (mais raro) e o LP bucal.

O predomínio de pacientes do sexo masculino e leucodermas, acima da 5ª década de vida, no GRUPO 2 está de acordo com os achados recentemente publicados por Alberti e Benvegnù (2003).

A forma de contaminação pelo vírus C mais freqüente nos pacientes avaliados foi transfusão sanguínea realizada antes de 1992, seguida de uso de drogas ilícitas injetáveis e acidentes com materiais perfurocortantes. Esses dados estão de acordo com a literatura (NIH, 2002).

Na maioria dos pacientes, a doença era assintomática (TEIXEIRA, 2004), o que resulta em diagnóstico tardio e maior possibilidade de evolução para as formas graves da doença.

O tempo de diagnóstico da hepatite C variou amplamente de um mês a 11 anos, sugerindo a necessidade de maiores investigações sobre a relação tempo/evolução do LP bucal em portadores de hepatite C crônica.

Diferentes lesões bucais, bem como variações de normalidade foram encontradas nesse grupo de pacientes, sendo que, freqüentemente, se observou mais de uma alteração no mesmo paciente. Observações semelhantes também foram encontrados por Henderson *et al.* (2001), reforçando a necessidade de exame intrabucal em portadores do vírus C. Estudos posteriores são necessários para o maior conhecimento da prevalência de doenças bucais, bem como das variações de normalidade nesses pacientes.

Dos 20 pacientes com diagnóstico clínico inicial de LP bucal somente cinco foram confirmados histopatologicamente. Ressalta-se, assim, a importância de se incluir, em estudos de associação de LP bucal e hepatite C, somente pacientes com diagnóstico

confirmado histologicamente, o que certamente irá influenciar nos resultados descritos na literatura (HENDERSON *et al.*, 2001).

A prevalência de LP bucal, na população geral, varia entre 0,2 a 2,2% (NEVILLE *et al.*, 2004). Um estudo epidemiológico realizado por Grossmann e Carmo (2001), na Faculdade de Odontologia da UFMG, a partir dos arquivos de exames histopatológicos do Laboratório de Patologia Bucal, encontrou prevalência estimada em 0,4%. Pelas características do estudo, apenas os casos submetidos a biópsia foram analisados, podendo essa taxa estar subestimada. Por ser semelhante aos relatos da literatura, esse valor foi considerado a referência para a presente investigação.

Com base nos parâmetros comparativos, os resultados deste estudo mostram que a prevalência do LP bucal nos pacientes com hepatite crônica pelo vírus C (2,33%) é significativa e maior que a relatada na população geral (0,4%) (valor-p – 0,002). Esses resultados sugerem, portanto, que o LP bucal pode ser considerado uma manifestação extra-hepática da hepatite crônica pelo vírus C.

Com base nos resultados do estudo de Figueiredo *et al.* (2002), como comparação da prevalência da associação entre LP bucal e hepatite crônica pelo vírus C, no Brasil, observou-se menor prevalência (2,33%) em Minas Gerais que em São Paulo (4,7%), embora ambas sejam estatisticamente significantes. Essa discrepância pode estar associada a diferenças metodológicas nos dois estudos e, eventualmente, a diferentes prevalências da hepatite C na região Sudeste.

Entre os cinco pacientes com hepatite crônica pelo vírus C com LP bucal, três eram do sexo feminino, na idade de 53 a 69 anos, apresentando lesões, predominantemente, erosivas ou em placa, envolvendo dorso de língua e mucosa jugal. Embora esses dados estejam de acordo com relatos anteriores (MAHBOOD *et al.*, 2003), são necessárias investigações da forma reticular assintomática em portadores do vírus C, uma vez que formas assintomáticas, como as reticulares, podem ser subdiagnosticadas (MIGNOGNA *et*

*al.*, 2000; ROMERO *et al.*, 2002). Nesta investigação, a amostra examinada é insuficiente para concluir, com certeza, a esse respeito.

O genótipo predominante nos pacientes com LP bucal do GRUPO 2 foi 1b. São necessárias investigações para dizer se há associação entre o LP bucal e os diferentes genótipos do HCV. Embora seja conhecido que o genótipo viral interfere somente na resposta terapêutica da hepatite, e que o genótipo 1b é o mais comum em nosso meio, essa observação deve ser melhor investigada.

Duas pacientes com hepatite C crônica e LP bucal submeteram-se a tratamento com Interferon peguilado mais Ribavirina. Observou-se piora do quadro clínico das lesões bucais, em ambas, que passaram de assintomáticas para extremamente sintomáticas. A patogenia dessa alteração clínica não é bem esclarecida. Portanto, é fundamental a diferenciação do LP idiopático com possíveis reações liquenóides associadas a medicamentos, como previamente sugerido na literatura (SCHLESINGER *et al.*, 1997; LUNEL *et al.*, 2000).

Campisi *et al.* (2004) avaliaram a prevalência da hepatite C em 800 pacientes com LP bucal, a partir da estratificação por idade, e observaram o predomínio de pacientes acima dos 60 anos acometidos pelas duas doenças. Esse resultado sugere que as prevalências das duas doenças não se mostram diferentes em relação à idade. No presente estudo, não foi possível estabelecer essa relação entre idade e a associação entre o LP bucal e a hepatite C em razão de a amostra ser menor. Contudo, pesquisas adicionais que incluam maior número de pacientes são necessárias para esclarecer essa importante questão.

Estudos epidemiológicos transversais, como o presente, determinam prevalências de uma doença em uma dada população, mas não estabelecem definitivamente a associação entre essas doenças. Portanto, os estudos de relação causal podem ser realizados em estudos do tipo coorte, mais apropriados para investigar os possíveis mecanismos biológicos moleculares envolvidos.



A patogênese da infecção pelo vírus C e o LP não é bem conhecida. Assim, acredita-se que o HCV atua, localmente, alterando a função dos ceratinócitos, ou que a resposta imune do hospedeiro ao HCV seja responsável pelo desenvolvimento do LP bucal. Entretanto, influências imunogenéticas regionais, como a expressão do alelo HLA-DR6 em indivíduos HCV positivos (CARROZZO *et al.*, 2001a), podem predispor ao aparecimento do LP bucal em portadores do vírus C.

Os achados de prevalências deste estudo, no GRUPO 1 (2%), são semelhantes aos encontrados em países como a França (CRIBIER *et al.*, 1994; DUPPIN *et al.*, 1997) e Alemanha (GROTE *et al.*, 1998), onde se observaram baixas prevalências sem estabelecer relação entre o LP e a hepatite C. Esses resultados são diferentes das prevalências encontradas no Japão, Itália e Espanha, podendo tratar-se de discrepâncias associadas ao grau de endemia regional do vírus C.

Estudos realizados em um mesmo país, mas em regiões distintas (CARROZZO *et al.*, 1996; GIMENEZ-GARCÍA *et al.*, 2003) têm mostrado resultados distintos. O mesmo ocorreu com nosso estudo quando comparado com o de Figueiredo *et al.* (2002), sugerindo áreas endêmicas para a infecção pelo vírus C da hepatite. Esses achados poderiam ser decorrentes também de diferentes métodos e critérios diagnósticos da hepatite C crônica nos diferentes estudos.

Concluindo, pode-se dizer que, para se estabelecer uma relação precisa de causalidade entre essas duas doenças, é necessária a padronização metodológica em diferentes regiões, para o maior conhecimento das características regionais dessas doenças.

A importância clínico-epidemiológica da hepatite C, na atualidade, justifica as investigações para o maior conhecimento dessa doença e de suas associações com outras doenças que podem ser manifestações extra-hepáticas dessa condição.

Portanto, se a associação entre o LP e a hepatite crônica pelo vírus C existe, de fato, ainda não está bem estabelecida, em razão dos resultados controversos e discrepantes relatados nos diferentes países. Assim, preconiza-se que portadores do HCV sejam submetidos periódica e sistematicamente a exames intrabucais, e que pacientes com LP bucal sejam submetidos a testes para investigar a hepatite C.

Os resultados deste estudo, a despeito de suas limitações, contribuem para o maior conhecimento das possíveis manifestações extra-hepáticas da hepatite C como doença crônica, silenciosa e de alta morbidade no nosso meio.

W N O Z W E - C S O C 7

## 6 CONCLUSÕES

Os resultados deste estudo demonstram que:

- 1- A prevalência da hepatite crônica pelo vírus C encontrada em pacientes com LP bucal é de 2,00%.
- 2- A prevalência da hepatite crônica pelo vírus C nos pacientes com LP bucal não difere da prevalência da hepatite C na população geral.
- 3- A prevalência do LP bucal nos pacientes com a hepatite crônica pelo vírus C é de 2,33%.
- 4- A prevalência do LP bucal nos pacientes com a hepatite C crônica é significativamente maior que a do LP bucal na população geral, sugerindo o LP bucal como uma manifestação extra-hepática da hepatite crônica pelo vírus C.

W A - C 3 0 3 0 + 0 7 9

W A C - + A 3 9 0 - - D - B

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AGNER, T.; FOGH, H.; WEISMANN, K. The relation between lichen planus and hepatitis C: a case report. *Acta Derm Venereol.*, v. 72, n. 5, p. 380, Sep. 1992.
2. ALBERTI, A.; BENVIGNÒ, L. Management of Hepatitis C. *J Hepatol.*, v.38, S, p.104-118, 2003.
3. ALTER, M. J. Prevention of spread of hepatitis C. *Hepatol.*, v. 36, n. 5, S1, p. 93-8, Nov. 2002.
4. ARAYA, M. S.; ALCAYAGA, G. R.; ESGUEP A. Asociación entre alteraciones psicológicas y la presencia de liquen plano oral, Síndrome boca urente y Estomatitis aftosa recidivante. *Med Oral*, v. 9, p. 1-7, 2004.
5. ARRIETA, J. J.; RODRIGUEZ INIGO, E.; CASQUEIRO, M. *et al.* Detection of hepatitis C virus replication by In situ Hybridization in epithelial cell of anti-hepatitis C virus-positive patients with and without oral lichen planus. *Hepatol.*, v. 32, n. 1, p. 97-103, Jul. 2000.
6. BAGAN, J. V.; AGUIRRE, J.; DEL OLMO, J. A. *et al.* Oral lichen planus and chronic liver disease: a clinical and morphometric study of the oral lesions in relation to transaminase elevation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.*, St Louis, v. 78, n. 3, p. 337-42, Sep. 1994.
7. BAGAN, J. V.; RAMON, C.; GONZALEZ, L. *et al.* Preliminary investigation of the association of oral lichen planus and hepatitis C. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.*, v. 85, n. 5, p. 532-6, May 1998.
8. BASSIT, L.; SANTOS, G. R.; DA SILVA, L. C. *et al.* Genotype distribution of hepatitis C virus in São Paulo, Brazil: rare subtype found. *Hepatol.*, v. 29, p. 994-5, 1999.

9. BELLENTANI, S.; TIRIBELLI, C.; SACCOCCIO, G. *et al.* Prevalence of chronic liver disease in the general population of northern Italy: the Dionysos Study. *Hepatology*, v. 20, n. 6, p. 1442-9, Dec. 1994
10. BELLMAN, B.; REDDY, R. K.; FALANGA, V. Lichen planus associated with hepatitis C (letter). *Lancet*, v. 346, n. 4, p. 1234, Nov. 1995.
11. BELLMAN, B.; REDDY, R. K.; FALANGA, V. Generalized lichen planus associated with hepatitis C virus immunoreactivity. *J Am Acad Dermatol.*, v. 35, n. 5, p. 770-72, Nov. 1996.
12. BESSA, C. F. N. *Estudo da prevalência de alterações da mucosa bucal em crianças de 0 a 12 anos, atendidas no Hospital das Clínicas da UFMG.* 2001. 133 f. Dissertação (Mestrado em Odontologia) – Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2001.
13. BOCCIA, S.; GAMBERINI, S.; DALLA LIBERA, M. *et al.* Lichen planus and interferon therapy for hepatitis C. *Gastroenterol.*, v. 105, n. 6, p. 1921-1922, Dec. 1993.
14. BOKOR-BRATIC, M. Lack of evidence of hepatitis disease in patients with oral lichen planus in Serbia. *Oral Dis.*, v.10, n. 5, p. 283-86, Sep. 2004.
15. BONKOVSKY, H. L.; MEHTA, S. Hepatitis C: a review and update, *J Am Acad Dermatol.*, v. 44, n. 2, p. 159-82, Feb. 2001.
16. BOYD, A. S.; NELDER K. H. Lichen planus, *J Am Acad Dermatol.*, v. 25, n. 4, p. 593-619, Oct. 1991.
17. BRASIL. Ministério da Saúde. *Controle de infecções e a prática odontológica em tempos de aids: manual de condutas.* Brasília: Ministério da Saúde, 2000. 118 p.

18. BRASIL. Ministério da Saúde. *Programa Nacional de Hepatites Virais: Protocolo clínico e Diretrizes Terapêuticas Hepatite Viral Crônica C – Interferon-alfa, Interferon-alfa Peguilado, Ribavirina*. Brasília: Ministério da Saúde, 2002.
19. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Executiva. *Programa Nacional de Hepatites Virais. Hepatites Virais: o Brasil está atento / Ministério da Saúde, Secretaria Executiva, Programa Nacional de Hepatites Virais. – Brasília: Ministério da Saúde, 2003.*
20. BRECHOT, C. Hepatitis C vírus: molecular biology and genetic variability. *Dig Dis Sci* ., v. 41, n.12, S, p. 6-21, Dec. 1996.
21. BURKHART, N. W.; BURKER, E. J.; BURKES, E. J. *et al.* Assessing the characteristics of patients with oral lichen planus. *J. Am. Dent. Assoc.*, Chicago, v. 127, n. 5, p. 648, 651-2, 655-6, May 1996.
22. CACCOUB, P.; POYNARD, T.; GHILLANI, P. *et al.* Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. *Arthritis & Rheumatism*, v. 42, n. 10, p. 2204-12, Oct. 1999.
23. CACCOUB, P.; RENO, C.; ROSENTHAL, E. *et al.* Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection: a prospective multicenter study of 321 patients. *Med.*, v. 79, n. 1, p. 47-56, Jan. 2000.
24. CAMPISI, G.; FEDELE, S.; LO RUSSO, L. *et al.* HCV infection and oral lichen planus: a weak association when HCV is endemic. *J. Vir. Hep.*, v. 11, n. 5, p. 465-70, Sep. 2004.
25. CARROZZO, M.; GANDOLFO, S.; CARBONE, M. *et al.* Hepatitis C virus infection in Italian patients with oral lichen planus: a prospective case-control study. *J. Oral Pathol. Med.*, Copenhagen, v. 25, n. 10, p. 527-33, Nov. 1996.
26. CARROZZO, M.; CARBONE, M.; GANDOLFO, S. *et al.* An atypical verrucous carcinoma of the tongue arising in a patient with oral lichen planus associated with hepatitis C virus infection. *Oral Oncol.*, v. 33, n. 3, p. 220-5, 1997.



27. CARROZZO, M.; GANDOLFO, S. The management of oral lichen planus. *Oral Dis.*, v. 5, n. 3, p.196-205, Jul. 1999.
28. CARROZZO, M. *et al.* Increased frequency of HLA-DR6 allele in Italian patients with hepatitis C virus-associated oral lichen planus. *Br J Derm.*, v. 144, n. 4, p. 803-8, Apr. 2001a.
29. CARROZZO, M. Oral health in patients with hepatitis C virus infection: an underestimated problem? *Oral Dis.*, v. 7, n. 5, p. 267-270, Sep. 2001b.
30. CARROZZO, M.; GANDOLFO, S. Oral diseases possibly associated with hepatitis C virus. *Crit. Rev. Oral Biol. Med.*, v.14, n. 2, p. 115-27, 2003.
31. CECCHI, R.; GIOMI, A.; TUCI, F. *et al.* Pityriasis rubra pilaris, lichen planus, alopecia universalis and vitiligo in patient with chronic viral hepatitis C. *Dermatol.*, v. 188, n. 3, p. 239-40, 1994.
32. CERNY, A.; CHISARI, F. V. Pathogenesis of chronic hepatitis C: immunological features of hepatic injury and viral persistence. *Hepatology*, v. 30, n. 3, p. 595-601, Sep. 1999.
33. CHAINANI-WU, N.; LOZADA-NUR, F.; TERRAULT, N. Hepatitis C virus and lichen planus: a review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol and Endod.*, v. 98, n. 2, p. 171-83, Aug. 2004.
34. CHOO, Q. L.; KUO, G.; WEINER A. J. *et al.* Isolation of a cDNA clone derived from a bloodborne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*, v. 244, n. 4902, p. 359-62, Apr. 1989.
35. CRIBIER, B.; GARNIER, C.; LAUSTRIAT, D. *et al.* Lichen planus and hepatitis C virus infection: an epidemiologic study. *J. Am. Acad. Dermatol.*, v. 31, n. 6, p. 100-2, Dec. 1994.

36. CRIBIER, B.; SAMAIN, F.; VETTER, D. *et al.* Systematic cutaneous examination in hepatitis C virus infected. *Acta. Derm. Venereol.*, v. 78, n. 5, p. 355-57, Sep. 1998.
37. DARAMOLA, O.O.; GEORGE, A.O.; OGUNBIYI, A.O. Hepatitis C virus and lichen planus in Nigerians: any relationship? *Int. J. Dermatol.*, v. 41, n. 4, p. 217-219, Apr. 2002.
38. DA SILVA, L. C. Aspectos peculiares e história natural da hepatite C. IN: *Hepatites: agudas e crônicas*. Cap.17, 23, p.135-148; 208-220, 2003.
39. DA SILVA FONSECA, L. M. S.; DO CARMO, M. A. Identification of AgNORs, PCNA and ck 16 proteins in oral lichen planus. *Oral Dis.*, v. 7, n. 6, p. 344-348, Nov. 2001.
40. DIVANO, M. C.; PARODI, A.; REBORA, A. Lichen planus, liver kidney microsomal (LKM1) antibodies and hepatitis c virus antibodies. *Dermatol.*, v. 185, n. 2, p. 132-3, 1992.
41. DOUTRE, M. S.; BEYLOT, C.; COUZIGOU, P. *et al.* Lichen planus and virus C hepatitis: disappearance of the lichen under interferon alpha therapy. *Dermatol.*, v. 184, n. 3, p. 229, 1992.
42. DUARTE, E. C. B.; GOMEZ, R. S. Líquen plano e câncer bucal. *Rev. Min. Estomatol.*, v. 1, n. 1, 2004.
43. DUFFEY, D. C.; EVERSOLE, L. R.; ABEMAYOR, E. Oral lichen planus and its association with squamous cell carcinoma: an update on pathogenesis and treatment implications. *Laryngoscope*, v. 106, n. 3, p. 357-62, Mar. 1996.
44. DUPPIN, N.; CHOSIDOW, O.; LUNEL, F. *et al.* Oral lichen planus and hepatitis C virus infection: a fortuitous association? *Arch. Dermatol.*, v. 133, n. 8, p. 1052-3, Aug. 1997.
45. DUPOND, A. S.; LACOUR, J. P.; LAFONT, C. *et al.* Prevalence of hepatitis C virus in oral erosive lichen. *Ann. Dermatol. Venereol.*, v. 125,n.10, p. 676-8, Oct. 1998.

46. DUSHEIKO, G. M.; KHAKOO, S.; SONI, P. *et al.* A rational approach to the management of hepatitis C infection. *BMJ*, v. 312, p. 357-64, Feb. 1996.
47. EISEN, D.; DINCINNATI, E.; OHIO. The clinical features, malignant potencial, and systemic associations of oral lichen planus: a study of 723 patients. *J. Am. Acad. Dermatol.*, v. 46, n. 2, p. 207-14, Feb. 2002.
48. EL-SERAG, H. B.; HAMPEL, H.; YEH, C. *et al.* Extrahepatic manifestations of hepatitis C among United States male veterans. *Hepatol.*, v. 36, n. 6, p. 1439-45, Dec. 2002.
49. EPSTEIN, J. B.; WAN, L. S.; GORSKY, M. *et al.* Oral lichen planus: Progress in understanding its malignant potencial and the implications for clinical management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.*, v. 96, n. 1, p. 32-7; Jul. 2003.
50. ERKEK, E.; BOZDOGAN, Ö.; OLUTT, A. I. Hepatitis C virus infection prevalence in lichen planus: examination of lesional and normal skin of hepatitis C virus-infected patients with lichen planus for the presence of hepatitis C virus RNA. *Clin Exper Dermatol.*, v. 26, n. 6, p. 540-4, Sep. 2001.
51. EVERSOLE, L. R. Immunopathology of oral mucosal ulcerative, desquamative, and bullous diseases: selective review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.*, St Louis, v. 77, n. 6, p. 555-71, Jun. 1994.
52. FAY, O.; SCHATZMAYR, H.; VISONA, J. *et al.* Prevalence of HVC antibodies in Latin America. *Hepatol.*, v. 19, n. 4, p. 601, 1994.
53. FERRAZ, M. L. G.; SILVA, A. E. B. Hepatites agudas a vírus. In: *Atualização terapêutica: Manual prático de diagnóstico e tratamento*. 16. ed. São Paulo: Artes médicas; 1993. p. 293-95.
54. FERRAZ, M. L. G. Hepatite crônica. In: *Atualização terapêutica: Manual prático de diagnóstico e tratamento*. 16. ed. São Paulo: Artes médicas; 1993. p. 295-97.

55. FIGUEIREDO, L. C.; CARRILHO, F. J.; ANDRADE, J. R. H. F. *et al.* Oral lichen planus and hepatitis C vírus infection. *Oral Dis.*, v. 8, n. 1, p. 42-6, Jan. 2001.
56. FOCACCIA, R.; DA CONCEIÇÃO, J.; SETTE, H. J. J. R. *et al.* Estimated prevalence of viral hepatitis in the general population of the municipality of São Paulo, measured by a serological survey of a stratified, randomized and residence-based population. *Braz. J. Infect. Dis.*, v. 2, n. 6, p. 269-84, Dec. 1998.
57. FRANÇA, J. L.; VASCONCELOS, A. C.; MAGALHÃES, M. H. A. *et al.* Manual para normalização de publicações técnico-científicas. 7. ed. Belo Horizonte: Ed. UFMG, 2004. 242 p.
58. FRIDER, B.; SOOKOIAN, S.; CASTAÑO, G. *et al.* Lichen planus, chronic hepatitis C, and interferon. *Hepatol.*, v. 21, n. 6, p. 1764-5, Jun. 1995.
59. GANDOLFO, S.; CARBONE, M.; CARROZZO, M. *et al.* Oral lichen planus and hepatitis C virus (HCV) infection: is there a relationship? A report of 10 cases. *J Oral Pathol Med.*, Copenhagen, v. 23, n. 3, p. 119-22, Mar. 1994.
60. GANDOLFO, S.; RICHIARDI, L.; CARROZZO, 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 Oncol.*, v. 40, n. 1, p. 77-83, Jan. 2004.
61. GHODSI, S. Z.; DANESHPAZHOOH, M.; SHAHI, M. *et al.* Lichen planus and Hepatitis C: a case-control study. *BMC Dermatol.*, v. 4, n. 1, p. 6, May 2004.
62. GIMENEZ-GARCIA, R.; PEREZ-CASTRILLÓN, J. L. Lichen planus and hepatitis C virus infection. *J Eur Acad Dermatol Venerol.*, v. 17, n. 3, p. 291-5, May 2003.
63. GONZALES-MOLES, M. A. G.; AVILA, I. R.; ARCHILLA, A. R. *et al.* Treatment of severe erosive gingival lesions by topical application of clobetasol propionate in custom trays. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.*, v. 95, n. 6, p. 688-92, Jun. 2003.

64. GROSSMANN, S. M. C.; CARMO, M. A.V. DO. Estudo epidemiológico de lesões bucais de LP do laboratório de patologia bucal da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais. *Arq. Odontol.*, v. 37, n. 2, p. 163-74, Jul./Dez. 2001.
65. GROTE, M.; REICHART, P. A.; BERG, T.; *et al.* Hepatitis C virus (HCV)-infection and oral lichen planus. *J Hepatol.*, v. 29, n. 6, p. 1034-5, Dec. 1998.
66. GUMBER, S. C.; CHOPRA, S. Hepatitis C: a multifaceted disease. *Ann. Int. Med.*, v. 123, n. 8, p. 615-20, Oct. 1995.
67. HARRIS, N. L.; McNEELY, W. F.; SHEPARD, J-A. A. *et al.* Weekly clinicopathological exercises. *N. Eng. J. Med.*, v. 347, n. 6, p. 430-436, Aug. 2002.
68. HENDERSON, L.; MUIR, M.; MILLS, P. R. *et al.* Oral health of patients with hepatitis C virus infection: a pilot study. *Oral Dis.*, v. 7, n. 5, p. 271-75, Sep. 2001.
69. HOOFNAGLE, J. H.; DI BISCEGLIE, A. M. The treatment of chronic viral hepatitis. *N Engl J Med.*, v. 336, n. 5, p. 347-56, Sep. 1997.
70. HUBER, M. A. Oral lichen planus. *Quintessence Int.*, New Malden, v. 35, n. 9, p. 731-52, Oct, 2004.
71. IMHOF, M.; POPAL, H.; LEE, J. H. *et al.* Prevalence of hepatitis C virus antibodies and evaluation of hepatitis C virus genotypes in patients with lichen planus. *Dermatol.*, v. 195, n. 1, p. 1-5, 1997.
72. INGAFU, M.; PORTER, S. R.; SCULLY, C. *et al.* No evidence of HCV infection or liver disease in British patients with oral lichen planus. *Int J Oral Maxillofac Surg.*, v. 27, n. 1, p. 65-6, Feb. 1998.

73. KILPI, A.; RICH, A. M.; READE, P. C.; KONTTINEN, Y. T. Studies of the inflammatory process and malignant potential of oral mucosal lichen planus. *Aus. Den. J.*, v. 41, n. 2, p. 87-90, Apr. 1996.
74. KIRKWOOD, B. *Essentials of Medical Statistic*. Oxford: Blackwell Science, p. 38-40, 191-200, 1996.
75. KLANRIT, P.; THONGPRASOM, K.; ROJANAWATSIRIVEJ, S. *et al.* Hepatitis C virus infection in Thai patients with oral lichen planus. *Oral Dis.*, v. 9, n. 6, p. 292-7, Nov. 2003.
76. KUROKAWA, M.; HIDAKA, T.; SASAKI, H. *et al.* Analysis of hepatitis C virus (HCV) RNA in the lesions of lichen planus in patients with chronic hepatitis C: detection of anti-genomic- as well as genomic-strand HCV RNAs in lichen planus lesions. *J Dermatol. Sci.*, v. 32, n. 1, p. 65-70, Jun. 2003.
77. LAPIDOTH, M.; ARBER, N.; BEN-AMITAI, D. *et al.* Successful interferon treatment for lichen planus associated with chronic active hepatitis due to hepatitis C virus infection. *Acta Derm Venereol.*, v. 77, n. 2, p. 171-2, Mar. 1997.
78. LARSSON, A.; WARFVINGE, G. Malignant transformation of oral lichen planus. *Oral Oncol.*, v. 39, n. 6, p. 630-1, Sep. 2003.
79. LAUER, G.M.; WALKER, B. D. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.*, v. 345, p. 41-52, 2001.
80. LAZARO, P.; OLALQUIAGA, J.; BARTOLOMÉ, J. *et al.* Detection of hepatitis C virus RNA and core protein in keratinocytes from patients with cutaneous lichen planus and chronic hepatitis C. *J Invest Dermatol.*, v. 119, n. 4, p. 798-803, Oct. 2002.
81. LODI, G.; PORTER, S. R. Hepatitis C virus infection and lichen planus: a short review. *Oral Dis.*, v. 3, n. 2, p. 77-81, Jun. 1997.

82. LODI, G.; OLSEN, I.; PIATELLI, A. *et al.* Antibodies to epithelial components in oral lichen planus (OLP) associated with hepatitis C virus (HCV) infection. *J Oral Pathol Med*, Copenhagen, v. 26, n. 1, p. 36-9, Jan. 1997a.
83. LODI, G.; CARROZZO, M.; HALLETT, R. *et al.* HCV genotypes in Italian patients with HCV-related oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.*, Copenhagen, v. 26, n. 8, p. 381-4, Sep. 1997b.
84. LODI, G.; PORTER, S. R.; SCULLY, C. Hepatitis C virus infection: Review and implications for the dentist. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.*, v. 86, n. 1, p. 8-22; Jul. 1998.
85. LODI, G.; GIULIANI, M.; MAJORANA, A. *et al.* Lichen planus and hepatitis C virus: a multicentre study of patients with oral lesions and a systematic review. *Br J Dermatol.*, v. 151, n. 6, p. 1172-81, Dec. 2004.
86. LUNEL, F.; CACOUB, P. Treatment of autoimmune and extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *J. Hepatol.*, v. 31, S.1, p. 210-16, 1999.
87. LUNEL, F.; CACOUB, P. Treatment of autoimmune and extra-hepatic manifestations of HCV infection. *Ann Med Intern.*, v. 151, n. 1, p. 58-64, Feb. 2000.
88. MAHBOOB, A.; HAROON, T. S.; IQBAL, Z. *et al.* Frequency of anti-HCV antibody in patients with lichen planus. *J Coll Physicians Surg Pak.*, v. 13, n. 5, p. 248-51, May 2003.
89. MAJOR, M.; FEINSTONE, S. M. The molecular biology of hepatitis C. *Hepatol.*, v. 25, p. 1527-1538, 1997.
90. MANNNS, M. P.; RAMBUSCH, E. G. Autoimmunity and extrahepatic manifestations in hepatitis C virus infection. *J Hepatol.*, v. 31, S. 1, p. 39-42, 1999.

91. MARTINEZ, J. L.; DEL-HIERRO, J.; CAMARERO, A. *et al.* Hepatitis C virus infection in different risk groups and among blood donors. *Enferm Infecc Microbiol Clin.*, v. 9, n. 6, p. 345-50, Jun-Jul. 1991.
92. McCARTAN, B. E. Psychological factors associated with oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.*, Copenhagen, v. 24, n. 6, p. 273-75, Jul. 1995.
93. McLINDON, J. P.; PAVER, W. K.; BABBS, C. *et al.* Hepatitis C-related chronic liver disease among asymptomatic blood donors in the northwest of England. *J Infect.*, v. 30, n.3, p. 253-9, May 1995.
94. McOMISH, F.; YAP, P. L.; DOW, B. C. *et al.* Geographical distribution of hepatitis C virus genotypes in blood donors: an international collaborative survey. *J Clin Microbiol.*, v. 32, n. 4, p. 884-92, Apr. 1994.
95. MEGA, H.; JIANG, W-W.; TAKAGI, M. Immunohistochemical study of oral lichen planus associated with hepatitis C virus infection, oral lichenoid contact sensitivity reaction and idiopathic oral lichen planus. *Oral Dis.*, v. 7, n. 5, p. 296-305, Sep. 2001.
96. MIGNOGNA, M. D.; LO MUZIO, L.; MIGNOGNA, R. E. *et al.* Preliminary report on the association between oral lichen planus and hcv-antibody positivity in southern Italy. A clinical evaluation of 178 cases. *J Oral Pathol Med.*, Copenhagen, v. 25, p. 289, 1996.
97. MIGNOGNA, M. D.; LO MUZIO, L.; FAVIA, G. *et al.* Oral lichen planus and HCV infection: a clinical evaluation of 263 cases. *Int J Dermatol.*, v. 37, n. 8, p. 575-8, Aug. 1998.
98. MIGNOGNA, M. D.; LO MUZIO, L.; LO RUSSO, L. *et al.* Oral lichen planus: different clinical features in HCV-positive and HCV-negative patients. *Int J Dermatol.*, v. 39, n. 2, p. 134-9, Feb. 2000.



99. MIGNOGNA, M. D.; LO MUZIO, L.; LO RUSSO, L. *et al.* Clinical guidelines in early detection of oral squamous cell carcinoma arising in oral lichen planus: a 5-year experience. *Oral Oncol.*, v. 37, n. 3, p. 262-7, Apr. 2001a.
100. MIGNOGNA, M. D. *et al.* Unexpected low incidence of oral lichen planus in an HCV hyperendemic area of Southern Italy. *Gastroenterol.*, v. 121, n. 6, p. 1528-9, Dec. 2001b.
101. MIGNOGNA, M. D.; FEDELE, S.; LO RUSSO, L. *et al.* Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection: the slowly unraveling picture of lichen planus. *J Hepatol.*, v. 37, n. 3, p. 412-16, Sep. 2002.
102. MOKNI, M.; RYBOJAD, M.; DUPPIN D. Jr. *et al.* Lichen planus and hepatitis C virus. *J Am Acad Dermatol.*, v. 24, n. 5, p. 792, May 1991.
103. MOULY, F.; PAWLOTSKY, J. M.; SCHAEFFER, A. *et al.* Association of porphyria cutanea tarda and lichen planus in a patient with chronic hepatitis C virus infection. *Br J Dermatol.*, v. 132, n. 1, p. 158-9, Jan. 1995.
104. NAGAO, Y.; SATA, M.; TANIKAWA, K. *et al.* Lichen planus and hepatitis C virus in the northern Kyushu region of Japan. *Eur J Clin Invest.*, v. 25, n. 12, p. 910-4, Dec. 1995.
105. NAGAO, Y.; SATA, M.; IDE, T. *et al.* Development and exacerbation of oral lichen planus during and after interferon therapy for hepatitis C. *Eur J Clin Invest.*, v. 26, n. 12, p. 1171-4, Dec. 1996.
106. NAGAO, Y.; SATA, M.; ABE, K. *et al.* Immunological evaluation in oral lichen planus with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol.*, v. 32, n. 3, p. 324-9, Jun. 1997.
107. NAGAO, Y.; KAMEYAMA, T.; SATA, M. Hepatitis C vírus RNA detection in Oral Lichen Planus tissue. *Am J Gastroenterol.*, v. 93, n. 5, p. 850, May 1998.

108. NAGAO, Y.; SATA, M.; NOGUCHI, S. *et al.* Detection of hepatitis C virus RNA in oral lichen planus and cancer tissues. *J Oral Pathol Med.*, Copenhagen., v. 29, n. 6, p. 259-66, Jul. 2000a.
109. NAGAO, Y.; SATA, M.; FUKUIZUMI, K. *et al.* High incidence of oral lichen planus in HCV hyperendemic area. *Gastroenterol.*, v. 119, n. 3, p. 882-3, Sep. 2000b.
110. NAGAO, Y.; SATA, M.; KAGE, M. *et al.* Histopathological and immunohistochemical study of oral lichen planus-associated HCV infection. *Eur J Int Med.*, v. 11, n. 11, p. 277-82, Oct. 2000c.
111. NAGAO, Y.; TANAKA, J.; NAKANISHI, T. *et al.* High incidence of extrahepatic manifestations in na HCV hyperendemic area. *Hepatol Res.*, v. 22, n. 1, p. 27-36, Jan. 2002a.
112. NAGAO, Y.; TOMONARI, R.; KAGE, M. *et al.* The possible intrapousal transmission of HCV in terms of lichen planus. *Int J Mol Med.*, v. 10, n.5, p. 569-73, Nov. 2002b.
113. NAGAO, Y.; HANADA, S.; SHISHIDO, S. *et al.* Incidence of Sjögren's síndrome in Japanese patients with hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol.*, v. 18, n. 3, p. 258-266, Mar. 2003.
114. National Institutes Of Health. Consensus Development Conference Statement: Manegement of Hepatitis C: 2002 – June 10-12, *Hepatol.*, v. 36: S3-S20, 2002.
115. NEVILLE, B. W.; DAMM, D. D.; ALLEN, C. M. *et al.* *Patologia Oral e Maxilofacial*. 2 ed., Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2004. 705 p.
116. OKUDA, M.; LI, K.; BEARD, M. R. *et al.* Mitochondrial injury, oxidative stress, and antioxidant gene expression are induced by hepatitis C virus core protein. *Gastroenterol.*, v. 122, n. 2, p. 366-75, Feb. 2002.

117. PAWLLOTSKY, J-M.; YAHIA, M. B.; ANDRE, C. *et al.* Immunological disorders in C virus chronic active hepatitis : a prospective case-control study. *Hepatol.*, v. 19, n. 4, p. 841-848, Apr. 1994.
118. PAWLLOTSKY, J-M.; BENCHIKI, H.; PELLET, C. *et al.* Lichen planus and hepatitis C virus (HCV)-related chronic hepatitis evaluation of HCV genotypes. *Br J Dermatol.*, v. 133, n. 4, p. 6666-7, Oct. 1995a.
119. PAWLLOTSKY, J-M.; DHUMEAUX, D.; BAGOT, M. *et al.* Hepatitis C virus in dermatology: a review. *Arch Dermatol.*, v. 131, n. 10, p. 1185-1193, Oct. 1995b.
120. PEDERSEN, A. INF- $\alpha$  cream in the treatment of oral lichen planus. *Oral Dis.*, v. 4, n., p. 155-6, 1998.
121. PEREIRA, M. G. *Epidemiologia: teoria e prática*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. 596 p.
122. PEREYO, N. G.; LESHER JUNIOR, J. L.; DAVIS, L. S. Hepatitis C and its association with lichen planus and porphyria cutanea tarda. *J Am Acad Dermatol.*, v. 32, n. 3, p. 531-532, 1995.
123. PILLI, M.; PENNA, A.; ZERBINI, A. *et al.* Oral lichen planus pathogenesis: A role for the HCV-specific cellular immune response. *Hepatol.*, v. 36, n. 6, p. 1446-52, 2002.
124. PINTO, J. M.; MARQUES, M.S.; CORREIA, T. E. Lichen planus and leukocytoclastic vasculitis induced by interferon alpha-2b in a subject with HCV-related chronic active hepatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.*, v. 17, n. 2, p. 193-5, Mar. 2003.
125. PORTER, S. R. Oral lichen planus and chronic liver disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.*, St Louis, v. 79, n. 3, p. 267-8, Mar. 1995.

126. PORTER, S. R.; LODI, G.; CHANDLER, K. *et al.* Development of squamous cell carcinoma in hepatitis C vírus-associated lichen planus. *Oral Oncol.*, v. 33, n. 1, p. 58-9, Jan. 1997a.
127. PORTER, S. R.; KIRBY, A.; OLSEN, I.; BARRETT, W. Immunologic aspects of dermol and oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.*, St Louis, v. 83, n. 3, p. 358-66, Mar. 1997b.
128. POYNARD, T.; YUEN, M.; RATZIU, V.; LAI, C. L. Viral hepatitis C. *Lancet*, v. 362, n. 9401, p. 2095-100; Dec. 2003.
129. PROTZER, U.; OCHSENDORF, F. R.; LEOPOLDER-OCHSENDORF, A. *et al.* Exarcebation of lichen planus during interferon alpha-2a therapy for chronic active hepatitis C. *Gastroenterol.*, v. 104, n. 3, p. 903-905, Mar. 1993
130. QUER, J., ESTEBAN, J. I. Epidemiology. In: Zuckerman AJ, Thomas HC (eds). *Viral Hepatitis*. 2<sup>nd</sup> ed, United Kingdom, Churchill Livingstone, p. 271-283, 1998.
131. REBORA, A.; ROBERT, E.; RONGIOLETTI F. Clinical and laboratory presentation of lichen planus patients with chronic liver disease. *J Dermatol Sci.*, v. 4, n. 1, p. 38-41, Jul. 1992.
132. Relatório do Grupo de Estudos da Sociedade Brasileira de Hepatologia. Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite crônica pelo vírus C no Brasil [consultado em janeiro de 2003], disponível em [www.sbhepatologia.org.br](http://www.sbhepatologia.org.br).
133. RÖDSTRÖM, P.; JONTELL, M.; MATTSSON, U. *et al.* Cancer and oral lichen planus in a Swedish population. *Oral Oncol.*, v. 40, n. 2, p. 131-8, Feb. 2004.
134. ROJO-MORENO, J. L.; BAGÁN, J. V.; ROJO-MORENO, J. *et al.* Psychologic factros and oral lichen planus: A psychometric evaluation of 100cases. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol Endod.*, v. 86, n. 12, p. 687-91, Dec. 1998.

135. ROMERO, M. A.; SEOANE, J.; VARELA-CENTELLES, P. *et al.* Clinical and pathological characteristics of oral lichen planus in hepatitis C-positive and –negative patients. *Clin. Otolaryngol.*, v. 27, n. 1, p. 22-6, Feb. 2002.
136. ROY, K. M.; BAGG, J. Hepatitis C virus and oral disease: a critical review. *Oral Dis.*, v. 5, n. 4, p. 270-277, Oct. 1999.
137. RUBBIA-BRANDT, L.; QUADRI, R.; ABID, K. *et al.* Hepatocyte steatosis is a cytopathic effect of hepatitis C vírus genotype 3. *J Hepatol.*, v. 33, n. 1, p. 106-15, Jul. 2000.
138. RUBIN, R. A.; FALESTINY, M.; MALET, P.F. Chronic hepatitis C: advances in diagnostic testing and therapy. *Arch Intern Med.*, v. 154, n. 4, p. 387-92, Feb. 1994.
139. RUGGIERI, A.; HARADA, T.; MATSUURA, Y. *et al.* Sensitization to Fas-mediated apoptosis by hepatitis C virus core protein. *Virology*, v. 229, n. 1, p. 68-76, Mar. 1997.
140. SAMPAIO, S. A. P.; RIVITTI, E. A. *Dermatologia*, 2. ed. São Paulo: Artes Médicas, 2001. p. 218-223.
141. SÁNCHEZ-PÉREZ, J.; CASTRO, M.; BUEZO, G. F. *et al.* Lichen planus and hepatitis C vírus: prevalence and clinical presentation of patients with lichen planus and hepatitis C vírus infection. *Br J Dermatol.*, v. 134, n. 4, p. 715-9, Apr. 1996.
142. SÁNCHEZ-PÉREZ, J.; MORENO-OTERO, R.; BORQUE, M. J. *et al.* Lichen planus and hepatitis C virus infection: a clinical and virologic study. *Acta Derm Venereol.*, v. 78, n. 4, p. 305-6, Jul. 1998.
143. SANDHU, K.; HANDA, S.; KANWAR, A. J. Familial lichen planus. *Pediatric Dermatol.*, v. 20, n. 2, p. 186, Mar/Apr. 2003.

144. SCHLESINGER, T. E.; CAMISA, C.; GAY, D. *et al.* Oral erosive lichen planus with epidermolytic hyperkeratosis during interferon alfa-2b therapy for chronic hepatitis C virus infection. *J Am Acad Dermatol.*, v. 36, n. 6, p. 11023-5, Jun. 1997.
145. SCULLY, C.; EL-KOM, M. Lichen planus: review and update on pathogenesis. *J Oral Pathol.*, v. 14, n. 6, p. 431-58, Jul. 1985.
146. SCULLY, C.; CAWSON, R. A. *Medical Problems in Dentistry*. 4. ed. Oxford: Wright, 2000. p. 252-253.
147. SEOANE, J.; ROMERO, M. A.; VARELA-CENTELLES, P. *et al.* Oral lichen planus: a clinical and morphometric study of oral lesions in relation to clinical presentation. *Braz Dent J.*, v. 15, n. 1, p. 9-12. Aug. 2004.
148. SIGURGEIRSSON, B.; LINDELÖF, B. Lichen planus and Malignancy: An epidemiologic study of 2071 patients and a review of the literature. *Arch Dermatol.*, v. 127, n. 11, p. 1684-8, Nov. 1991.
149. SILVERMAN, S. J.; GORSKY, M.; LOZADA-NUR F. *et al.* A prospective study of findings and management in 214 patients with oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.*, Michigan, v. 72, n. 6, p. 665-70, Dec. 1991.
150. SOARES, J. F.; SIQUEIRA, A. L. *Introdução à estatística médica*. 2. ed. Belo Horizonte: Coopmed, 2002. 300 p.
151. SOUZA, F. C.; ANDRADE, D. C.; CAMPOS, V. F. *et al.* Aspectos clínicos da hepatite C crônica: experiência do Ambulatório de Hepatites Virais/ Instituto Alfa de Gastroenterologia/Hospital das Clínicas da UFMG. *Rev. Méd. Minas Gerais*, v. 14, n. 3, Jul/Set., p. 136-41, 2004.

152. SUN, C; WU, D.; LIN, C. *et al.* Incidence and Cofactors of Hepatitis C Virus-related Hepatocellular Carcinoma: A prospective Study of 12,008 Men in Taiwan. *Am J Epidemiol.*, v. 157, n. 8, p. 674-82, Nov. 2003.
153. TANEI, R.; WATANABE, K.; NISHIYAMA, S. Clinical and histopathologic analysis of the relationship between lichen planus and chronic hepatitis C. *J Dermatol.*, v. 22, n. 5, p. 316-23, May 1995.
154. TEIXEIRA, R.; BASSETI-SOARES, E.; OLIVEIRA, G. C. Paciente anti-HCV positivo: o que fazer. In: *Tópicos em Gastroenterologia*. Belo Horizonte: Medsi, 2004. p.443-56.
155. TEIXEIRA, R. Aspectos clínicos e terapêuticos da hepatite C crônica. *Rev Méd Minas Gerais*, Belo Horizonte, 2005. No prelo
156. THONGPRASOM, K.; LUANGJARMEKORN, L.; SERERAT, T. *et al.* Relative efficacy of fluocinolone acetonide compared with triamcinolone acetonide in treatment of oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.*, Copenhagen, v. 21, n. 11, p. 456-8, Nov. 1992.
157. VAN DER MEIJ, E. H.; VAN DER WAAL, J. Hepatitis C virus infection and oral lichen planus: a report from the Netherlands. *J Oral Pathol Med.*, Copenhagen, v. 29, n. 6, p. 255-8, Jul. 2000.
158. VAN DER MEIJ, E. H.; VAN DER WAAL, J. Lack of clinicopathologic correlation in the diagnosis of oral lichen planus based on the presently available diagnostic criteria and suggestions for modifications. *J Oral Pathol Med.*, Copenhagen, v. 32, n. 9, p. 507-12, Oct. 2003.
159. VAN DIS, M. L.; PARKS, E. T. Prevalence of oral lichen planus in patients with diabetes mellitus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.*, v. 79, n. 6, p. 696-700, Jun. 1995.

160. VARELA, P.; AREIAS, J.; MOTA, F.; *et al.* Oral lichen planus induced by interferon-[alfa]-N1 in patient with hepatitis C. *Int J Dermatol.*, v. 39, n. 3, p. 239-40, Mar. 2000.
161. VINCENT, S. D.; FOTOS, P. G.; BAKER K. A. *et al.* Oral lichen planus: The clinical, historical, and therapeutic features of 100 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.*, St Louis, v. 70, n.2, p.165-71, Aug. 1990.
162. VINCENT, S. D. Diagnosing and managing Oral lichen planus. *J. Am. Dent. Assoc.*, Chicago, v. 122, n. 5, p. 93-6, May 1991.
163. WHITE, F. H.; JIN, Y; YANG, L. Quantitative cellular and nuclear volumetric alterations in epithelium from lichen planus lesions human bucal mucosa. *J Oral Pathol Med.*, Copenhagen, v. 23, n. 5, p. 205-8, May 1994.
164. WORLD HEALTH ORGANIZATION Guide to epidemiology and diagnosis of oral mucosal diseases and conditions. *Comm Dent Oral Epidemiol.*, Copenhagen, v. 8, n. 1, p.1-26. Feb. 1980.
165. WORLD HEALTH ORGANIZATION *Application of the International Classification of Diseases to Dentistry and Stomatology*. 3. ed., Geneva: World Health Organization, 1995, 238 p.
166. WORLD HEALTH ORGANIZATION *Oral health surgeys: basics methods*. 4. ed., Geneva: World Health Organization, 1997, 66 p.



# 10 Anexos

**ANEXO A****PRONTUÁRIO Nº****FICHA Nº**

DATA: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

NOME:

NATURALIDADE:

PROCEDÊNCIA:

SEXO:

DATA DE NASCIMENTO: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

COR:

ENDEREÇO:

TEL.:

**DADOS RELEVANTES DA HISTÓRIA MÉDICA:**

DOENÇAS SISTÊMICAS:

USO DE ÁLCOOL: ( ) SIM ( ) NÃO

USO DE TABACO: ( ) SIM ( ) NÃO

QUANTO?

MEDICAMENTOS EM USO:

-

-

-

-

**EXAME CLÍNICO INTRABUCAL**

- |  |            |                          |
|--|------------|--------------------------|
| 1-) Lábio Superior                     | ( ) Normal | ( ) Alterado             |
| 2-) Lábio Inferior                     | ( ) Normal | ( ) Alterado             |
| 3-) Comissura Labial                   | ( ) Normal | ( ) Alterado Lado: _____ |
| 4-) Mucosa Jugal                       | ( ) Normal | ( ) Alterado Lado: _____ |
| 5-) Rebordo Alveolar/ Gengiva Superior | ( ) Normal | ( ) Alterado             |
| 6-) Rebordo Alveolar/ Gengiva Inferior | ( ) Normal | ( ) Alterado             |
| 7-) Língua                             | ( ) Normal | ( ) Alterado             |
| 8-) Assoalho Bucal                     | ( ) Normal | ( ) Alterado             |
| 9-) Palato Duro                        | ( ) Normal | ( ) Alterado             |
| 10-) Palato Mole                       | ( ) Normal | ( ) Alterado             |
| 11-) Orofaringe                        | ( ) Normal | ( ) Alterado             |
| 12-) Mucosa alveolar                   | ( ) Normal | ( ) Alterado             |

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA LESÃO:**

TEMPO DA DOENÇA: \_\_\_\_\_ ( ) INDETERMINADO LOCALIZAÇÃO:

TIPO DE LESÃO: ( ) Úlcera ( ) Mácula ( ) Nódulo ( ) Erosão  
 ( ) Vésico-Bolhosa ( ) Placa ( ) Vegetante ( ) Tumoral

COLORAÇÃO: ( ) Eritematosa ( ) Acastanhada ( ) Enegrecida ( ) Branca  
 ( ) Arroxeadada ( ) Amarela ( ) Semelhante à mucosa bucal

SINTOMATOLOGIA: ( ) Sintomático ( ) Assintomático

TAMANHO DA LESÃO: \_\_\_\_\_ mm

MANIFESTAÇÃO: ( ) Primitiva ( ) Recorrente

**DIAGNÓSTICO CLÍNICO:****EXAME COMPLEMENTAR:****VARIAÇÕES DE NORMALIDADE:**

( ) Língua geográfica ( ) Língua fissurada ( ) Grânulos de Fordyce ( ) Varizes linguais  
 ( ) Tórus palatino ( ) Tórus mandibular ( ) Leucoedema ( ) Nódulo fibroso gengival

**OBSERVAÇÕES:**

**ANEXO B****PRONTUÁRIO Nº****FICHA Nº**

DATA: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

NOME:

NATURALIDADE:

PROCEDÊNCIA:

SEXO:

DATA DE NASCIMENTO: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

COR:

ENDEREÇO:

TEL.:

**DADOS RELEVANTES DA HISTÓRIA MÉDICA:**

DATA DE DIAGNÓSTICO DE HCV: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

FATOR DE RISCO:

HEPATITE CRÔNICA PELO VÍRUS C: ( ) SINTOMÁTICA ( ) ASSINTOMÁTICA

USO DE ÁLCOOL: ( ) SIM ( ) NÃO USO DE TABACO: ( ) SIM ( ) NÃO

MEDICAMENTOS EM USO:

- -  
- -**EXAME CLÍNICO INTRABUCAL**

- |  |            |                          |
|--|------------|--------------------------|
| 1-) Lábio Superior                     | ( ) Normal | ( ) Alterado             |
| 2-) Lábio Inferior                     | ( ) Normal | ( ) Alterado             |
| 3-) Comissura Labial                   | ( ) Normal | ( ) Alterado Lado: _____ |
| 4-) Mucosa Jugal                       | ( ) Normal | ( ) Alterado Lado: _____ |
| 5-) Rebordo Alveolar/ Gengiva Superior | ( ) Normal | ( ) Alterado             |
| 6-) Rebordo Alveolar/ Gengiva Inferior | ( ) Normal | ( ) Alterado             |
| 7-) Língua                             | ( ) Normal | ( ) Alterado             |
| 8-) Assoalho Bucal                     | ( ) Normal | ( ) Alterado             |
| 9-) Palato Duro                        | ( ) Normal | ( ) Alterado             |
| 10-) Palato Mole                       | ( ) Normal | ( ) Alterado             |
| 11-) Orofaringe                        | ( ) Normal | ( ) Alterado             |
| 12-) Mucosa alveolar                   | ( ) Normal | ( ) Alterado             |

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA LESÃO:**

TEMPO DA DOENÇA: \_\_\_\_\_ ( ) INDETERMINADO LOCALIZAÇÃO:

TIPO DE LESÃO: ( ) Úlcera ( ) Mácula ( ) Nódulo ( ) Erosão  
( ) Vésico-Bolhosa ( ) Placa ( ) Vegetante ( ) TumoralCOLORAÇÃO: ( ) Eritematosa ( ) Acastanhada ( ) Enegrecida ( ) Branca  
( ) Arroxeadada ( ) Amarela ( ) Semelhante à mucosa bucal

SINTOMATOLOGIA: ( ) Sintomático ( ) Assintomático

TAMANHO DA LESÃO: \_\_\_\_\_ mm

MANIFESTAÇÃO: ( ) Primitiva ( ) Recorrente

**DIAGNÓSTICO CLÍNICO:****VARIAÇÕES DE NORMALIDADE:**( ) Língua geográfica ( ) Língua fissurada ( ) Grânulos de Fordyce ( ) Varizes linguais  
( ) Tórus palatino ( ) Tórus mandibular ( ) Leucoedema ( ) Nódulo fibroso gengival**OBSERVAÇÕES:**

## ANEXO C

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE ODONTOLOGIA

---

Prezados senhores(as),

Data \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Meu nome é Soraya de Mattos Camargo Grossmann e, junto com a minha orientadora, Profa. Maria Auxiliadora Vieira do Carmo, estamos realizando uma pesquisa com os pacientes portadores de lesões de LP bucal.

As pessoas que possuem lesões de LP bucal podem apresentar também outras doenças sistêmicas, como é o caso da Hepatite crônica pelo vírus C.

A Hepatite crônica pelo vírus C é uma doença transmitida pelo sangue contaminado através de transfusão, agulhas ou instrumentos contaminados, contato sexual, uso de drogas injetáveis, pela placenta de gestantes, e pode não aparecer nenhum sintoma durante muitos anos. No entanto, ela pode levar a problemas sérios no fígado, como a cirrose e o câncer de fígado, pois o vírus pode estar no organismo sem você sentir nada.

Dessa forma, estamos pesquisando se os pacientes da Faculdade de Odontologia da UFMG, que têm ou já tiveram LP Bucal, também têm a Hepatite crônica pelo vírus C.

Para confirmarmos se você tem ou não a Hepatite crônica pelo vírus C ou o vírus da Hepatite crônica pelo vírus C, é necessário que faça um exame de sangue. Esse exame de sangue pode ser realizado no Hospital das Clínicas da UFMG, sob a orientação da Profa. Rosângela Teixeira, no Ambulatório de Hepatites virais. Esse exame será realizado:

- 1- Sem nenhum custo para você.
  - 2- O exame de sangue é como os de rotina, não apresentando risco à saúde.
  - 3- O material é individual, e os funcionários do laboratório são devidamente preparados.
  - 4- Caso apresente exame de sangue positivo para a Hepatite crônica pelo vírus C, você será agendado para uma consulta médica, no Ambulatório de Hepatites virais do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG, onde será avaliado e, se necessário, fazer tratamento.
  - 5- As informações que você dar é são confidenciais e seu nome não será divulgado nos resultados da pesquisa.
  - 6- Você poderá desistir de participar desse trabalho, a qualquer momento.
- Desde já agradecemos a colaboração.

Os telefones das pesquisadoras para quaisquer esclarecimentos são:

Soraya (Mestranda) 9958-6685      Maria Auxiliadora (Orientadora) 9970-1877  
Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP): 32489364

**TERMO DE CONSENTIMENTO**

Eu, \_\_\_\_\_, documento nº \_\_\_\_\_, após entender os objetivos e métodos da pesquisa acima descrita, autorizo que o exame de sangue seja feito. Estou esclarecido de que não existe nenhum risco nesse exame e que se for constatada a Hepatite crônica pelo vírus C em mim, serei informado e poderei contar com o atendimento no Ambulatório de Hepatites virais do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG.

---

(Assinatura)

**ANEXO D****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE ODONTOLOGIA

---

Data \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Prezados senhores(as),

Meu nome é Soraya de Mattos Camargo Grossmann e, junto com a minha orientadora, Profa. Maria Auxiliadora Vieira do Carmo, estamos realizando uma pesquisa com os pacientes portadores de Hepatite crônica pelo vírus C. Será feito um exame em sua boca para vermos a presença ou não de alterações e gostaríamos de contar com sua colaboração esclarecendo que:

- 7- O exame é muito simples, não apresentando risco à saúde e não dói. O material de exame é individual e serão usadas espátulas de madeira, utilizando-se apenas a visão do examinador.
- 8- Todos os examinadores são dentistas, pesquisadores e estão devidamente preparados para a realização do exame.
- 9- No caso de ser verificada a presença de alguma doença da mucosa bucal, você será encaminhado para a Faculdade de Odontologia para tratamento ou encaminhamento.
- 10- As informações que você nos dará são confidenciais e seu nome não será divulgado nos resultados da pesquisa.
- 11- Você poderá desistir de participar desse trabalho, a qualquer momento, sem prejudicar o seu tratamento.

Desde já agradecemos a colaboração.

Os telefones das pesquisadoras para quaisquer esclarecimentos são:

Soraya (Mestranda) 9958-6685      Maria Auxiliadora (Orientadora) 9970-1877  
Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP): 32489364

**TERMO DE CONSENTIMENTO**

Eu, \_\_\_\_\_, documento nº \_\_\_\_\_, após entender os objetivos e métodos da pesquisa acima descrita, autorizo que seja feito o exame em minha boca. Estou esclarecido de que não existe nenhum risco nesse exame e que se for constatada alguma doença da mucosa bucal, serei informado e poderei contar com o atendimento da Faculdade de Odontologia da UFMG.

\_\_\_\_\_  
(Assinatura)



## ANEXO F

**INSTITUTO ALFA DE GASTROENTEROLOGIA  
AMBULATÓRIO DE FÍGADO, VIAS BILIARES, PÂNCREAS E BAÇO**

Belo Horizonte, 27 de maio de 2003


**AUTORIZAÇÃO**

Autorizo a aluna de mestrado em Estomatologia da Faculdade de Odontologia da UFMG, Soraya de Mattos Camargo Grossmann e sua orientadora Prof. Dra. Maria Auxiliadora Vieira do Carmo a realizar exame intrabucal e coleta de dados demográficos e clínicos dos pacientes portadores de hepatite C crônica atendidos no Ambulatório de Hepatites Virais do Instituto Alfa de Gastroenterologia que concordarem em participar do estudo, após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, no período aproximado de um ano, sob supervisão e co-orientação da Prof. Rosângela Teixeira.



Prof. José Renan da Cunha Melo

Coordenador do Ambulatório de Fígado, Vias Biliares, Pâncreas e Baço  
Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG.

As Prof. P.R. Savassi  
Rocha para anuência  
  
25/06/2003

autorizab

  
25/06/03  
Prof. Dr. Paulo Roberto Savassi Rocha  
Chefe  
INSTITUTO ALFA DE GASTROENTEROLOGIA  
Hospital das Clínicas da UFMG

## ANEXO G



**Universidade Federal de Minas Gerais**  
**Hospital das Clínicas**  
Diretoria de Ensino, Pesquisa e Extensão - DEPE

**UFMG**

Belo Horizonte, 29 de abril de 2003.

**PROCESSO Nº 077/03.**

**TÍTULO: "Relação entre a prevalência do líquen plano bucal e a Hepatite C."**

Sr(a) Pesquisador(a):

Reportando-nos ao projeto de pesquisa acima referenciado, considerando sua concordância com o parecer da Comissão de Avaliação Econômico Financeira de Projetos de Pesquisa sobre o mesmo e sua aprovação pelo COEP/UFMG em 17/12/03, esta Diretoria aprova seu desenvolvimento no âmbito institucional.

Solicitamos enviar à DEPE relatório parcial ou final, após um ano.

Atenciosamente,

  
**Prof. Urquiza Helena Meira Paulino**  
**Diretora da DEPE/HC-UFMG**

À  
**Dra. Soraya de Mattos Camargo Grossman**  
Depto. Clínica, Patologia e Cirurgias Odontológicas  
Faculdade de Odontologia / UFMG



## ANEXO H



Universidade Federal de Minas Gerais  
Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP

**Parecer nº. ETIC 261/03**

**Interessada: Profa. Dra. Maria Auxiliadora Vieira do Carmo  
Faculdade de Odontologia - UFMG**

**DECISÃO:**

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP, aprovou no dia 17 de dezembro de 2003 o projeto de pesquisa intitulado » **Relação Entre a Prevalência do Líquen Plano Bucal e da Hepatite C.** » e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do referido projeto.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

**Prof.ª Dra. Efigênia Ferreira e Ferreira  
Vice Presidente do COEP**