

Associação entre líquen plano e infecção pelo vírus da hepatite C: um estudo prospectivo envolvendo 66 pacientes da clínica de dermatologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo*

*Association between lichen planus and hepatitis C virus infection: a prospective study with 66 patients of the dermatology department of the hospital Santa Casa de Misericórdia de São Paulo**

Thais Dias Tavares Guerreiro¹Marília Moura Machado²Thais Helena Proença de Freitas³

Resumo: FUNDAMENTOS - O líquen plano é dermatose inflamatória crônica de etiologia desconhecida. Sua associação com doença hepática, particularmente a hepatite C, é tema de diversos trabalhos em todo o mundo, desde 1990, quando a sorologia para detecção do vírus da hepatite C (VHC) se tornou disponível.

OBJETIVOS - Este estudo visa avaliar uma possível relação causal entre a infecção pelo vírus C e o líquen plano.

MÉTODOS - Tomaram-se por grupo de estudo 66 pacientes com líquen plano matriculados na Clínica de Dermatologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, no período de 2000 a 2003. O grupo comparativo foi constituído pelos doadores de sangue voluntários do Banco de Sangue da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, durante o período de outubro de 2001 a outubro de 2002.

RESULTADOS - Dos 66 pacientes com líquen plano, cinco apresentaram sorologia positiva para VHC, representando 7,5% em comparação com 0,69% dos doadores de sangue.

CONCLUSÕES - Esse resultado é compatível com muitos dados contidos na literatura médica mundial. Entretanto, são necessários novos estudos para o melhor conhecimento dessa controversa relação.

Palavras-chave: Hepatite C; Líquen plano; Hepacivirus

Abstract: BACKGROUND - Lichen planus is a chronic inflammatory dermatosis of unknown etiology. Its association with liver diseases, particularly hepatitis C, has been widely approached since 1990, when serology for the detection of hepatitis C virus became available.

OBJECTIVES - The objective of this study was to evaluate a possible causal relation between virus C infection and lichen planus.

METHODS - Sixty-six patients with lichen planus seen at the Dermatology Department of Santa Casa de Misericórdia de São Paulo from 2000 to 2003 were included in the study group. The control group comprised volunteer blood donors of the Blood Bank of Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, from October 2001 to October 2002.

RESULTS - Five out of the 66 patients with lichen planus had a positive serology for HCV, representing 7.5% in comparison with 0.69% of the blood donors.

CONCLUSION - Our findings are consistent with those reported in the medical literature. However, further studies are necessary to improve our knowledge on such a controversial relation.

Keywords: Hepatitis C; Lichen planus; Hepacivirus

INTRODUÇÃO

Líquên plano é dermatose inflamatória crônica, com clínica e histopatologia características. No entanto, sua etiologia e a patogenia permanecem obscuras. Algumas hipóteses vêm sendo sugeridas. A origem viral é considerada em função de achados de corpos de inclusão na microscopia eletrônica. Outras etiologias aventadas são a predisposição genética (ocorrência familiar), alterações psicogênicas, imunológicas e neurológicas.¹ Recentemente, as hepatopatias crônicas de etiologias variadas começaram a ser estudadas como possíveis fatores etiológicos do líquen plano.

A prevalência de doença hepática crônica no líquen plano varia amplamente na literatura médica

mundial.²⁻⁴ Um estudo multicêntrico incluiu 577 pacientes italianos com líquen plano e observou que esses pacientes têm risco duas vezes maior do que o da população geral de apresentar alterações hepáticas. Essas alterações vão desde um simples aumento nas transaminases até a cirrose propriamente dita. O risco de esses pacientes apresentarem doença hepática crônica não sofreu influência de variáveis como idade, sexo, consumo de álcool ou infecção pelo vírus da hepatite B.⁵ Tal fato sugere que a relação entre líquen plano e causas de doença hepática crônica deve ser investigada. Na última década, tem sido atribuído um possível papel etiológico aos vírus hepatotrópicos, com destaque para o vírus C.⁴

Recebido em 07.03.2005.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 05.08.2005.

* Trabalho realizado na Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo - ISCMSP - São Paulo (SP), Brasil.

¹ Residente do segundo ano da Clínica de Dermatologia da Santa Casa de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.

² Residente do segundo ano da Clínica de Dermatologia da Santa Casa de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.

³ Professora-assistente da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo; Professora Assistente da Clínica de Dermatologia do Hospital Central da Santa Casa de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.

©2005 by Anais Brasileiros de Dermatologia

O vírus da hepatite C (VHC) é um RNA vírus, identificado em 1989 por Choo e colaboradores. Estima-se que, no mundo, haja 170 milhões de indivíduos infectados por esse vírus,^{6,7} encontrando-se no Brasil aproximadamente 3,2 milhões.^{8,9} Trata-se, portanto, de um dos maiores problemas de saúde pública enfrentados mundialmente.

Após a exposição ao vírus, o indivíduo infectado passa por um período de incubação que pode variar de um a cinco meses. Entre 30% a 40% dos adultos com infecção aguda pelo VHC apresentam sintomas leves, predominando febre, mal-estar, fadiga, náuseas, vômitos e discredor abdominal.^{8,9} Assim, a evolução da fase aguda para a crônica pode passar despercebida. A hepatite crônica por VHC é, na maioria dos casos, assintomática ou oligossintomática. De modo geral, as manifestações clínicas aparecem em fases adiantadas da doença. Por esse motivo, muitas vezes o diagnóstico é feito ao acaso, por meio de exames de sangue solicitados para outros fins. O VHC é o principal agente etiológico da hepatite crônica não A, não B, e sua transmissão ocorre principalmente por via parenteral. São considerados grupos de risco aumentado para infecção pelo VHC: indivíduos que receberam transfusão de sangue ou hemoderivados antes de 1993, usuários de drogas endovenosas, hemofílicos, portadores de *piercing* ou tatuagem e indivíduos que apresentem outras formas de exposição percutânea. A transmissão sexual é menos frequente e ocorre em indivíduos com múltiplos parceiros. A transmissão vertical é rara quando comparada à da hepatite B.¹⁰ O diagnóstico laboratorial da hepatite C, bem como da hepatopatia resultante, é feito em etapas. O início da investigação é realizado por meio da sorologia para VHC. Os pacientes antiVHC positivos são submetidos ao exame de PCR (*polymerase chain reaction*) qualitativo: desses, 25% são negativos, sendo considerados casos curados. Os 75% positivos são submetidos à investigação de doença hepática com dosagem das transaminases. Se essas estiverem elevadas, deve-se indicar a biópsia hepática. Os casos com hepatopatia moderada e grave devem ser testados quanto à genotipagem do vírus C para definir prognóstico e orientação terapêutica. O tratamento da hepatite C é difícil e oneroso. As principais drogas utilizadas são o interferon e a ribavirina.¹¹

A infecção por VHC só começou a ser considerada possível agente etiológico de líquen plano quando as sorologias para VHC se tornaram disponíveis, em 1990. O primeiro caso de paciente com líquen plano confirmado por biópsia e hepatite ativa por VHC foi descrito na França, em 1991. Estudos sugerem que as lesões cutâneas e mucosas possam ser causadas por ação direta do vírus ou por uma resposta imunológica induzida, especialmente quando lesões orais do tipo erosivas estão presentes.² No entanto, parece haver grande variação nos dados da literatura médica internacional referentes à prevalência da hepatite C nos portadores de líquen

plano. Os números encontrados variam entre 4% na França e 65% no Japão.² Estudos controlados recentes realizados nos Estados Unidos, Itália, Japão e Alemanha^{5,12,13} demonstraram a relação entre infecção pelo vírus C e líquen plano, sugerindo que o VHC possa estar envolvido no desenvolvimento da dermatose, principalmente do subtipo oral. Ao mesmo tempo, uma baixa prevalência de infecção por VHC em pacientes com líquen plano foi encontrada em estudos realizados na Inglaterra e França.^{12,14,15} Essa discrepância pode ser justificada pela variabilidade da prevalência de hepatite C na população mundial, que, na literatura, varia entre 0,3% e 1,5%, dependendo do país em questão.¹⁶ Mesmo dentro de um mesmo país existem grandes variações conforme a região. No Brasil, dados de prevalência da infecção pelo vírus C mostram que a distribuição oscila entre 0,65% na Região Sul e 2,12% na Região Norte. Na Região Sudeste, a média desse índice é de 1,43%.¹⁰ Alguns autores sugerem que a maior prevalência do vírus C em algumas regiões possa interferir nos resultados dos trabalhos, ou seja, estudos realizados em países com mais alta prevalência de VHC encontrarão associação significativa entre líquen plano e hepatite C.

Um estudo realizado no Japão¹⁷ investigou a ocorrência de líquen plano oral em pacientes com hepatite C crônica, tratados com interferon; de 275, seis (2,2%) desenvolveram líquen plano oral durante o tratamento. Em comparação, não se observou desenvolvimento de líquen plano oral em nenhum dos 230 pacientes com hepatite C crônica que não foram tratados com interferon, o que resultou em diferença significativa entre os dois grupos ($p < 0,05$). Ainda, quatro dos seis pacientes que desenvolveram líquen plano oral apresentaram resposta completa ao tratamento com interferon, com normalização das transaminases e redução do RNA viral em níveis indetectáveis. Além disso, três desses seis pacientes desenvolveram plano oral quando o RNA do VHC já se encontrava em níveis indetectáveis. Esses resultados sugerem que, talvez, a ação direta do vírus não seja importante na patogênese do líquen plano oral em pacientes com hepatite C, mas que, por outro lado, as alterações imunológicas determinadas pelo interferon possam ser relevantes para o desenvolvimento de LPO em pacientes com infecção pelo VHC.

Como já foi exposto, há estudos que demonstram uma relação causal significativa entre VHC e líquen plano, e outros cujos resultados vão contra essa hipótese. Diversos autores têm desenvolvido estudos epidemiológicos envolvendo diferentes grupos populacionais para esclarecer a existência de tal caráter relacional. Na literatura brasileira encontram-se apenas três trabalhos sobre esse assunto, dois deles realizados no Rio de Janeiro,^{4,18} e um em São Paulo.¹⁹ Este último demonstrou relação significativa entre líquen plano oral e infecção pelo VHC. Tendo em vista a quantidade

reduzida de estudos nacionais, propôs-se a análise da prevalência de infecção pelo vírus da hepatite C em pacientes com líquen plano matriculados na Clínica de Dermatologia da Santa Casa de São Paulo, comparando-a com a prevalência da mesma infecção nos doadores do Banco de Sangue da Santa Casa de São Paulo.

MATERIAL E MÉTODOS

O presente trabalho foi realizado na Clínica de Dermatologia da Santa Casa de São Paulo, tendo sido incluídos todos os pacientes com diagnóstico de líquen plano, confirmado pela histopatologia, que procuraram o serviço no período de 2000 a 2003. Foram protocolados 66 pacientes adultos, tendo sido solicitada para todos a sorologia para vírus da hepatite C pelo método Elisa. Os casos positivos para VHC foram confirmados mediante a repetição do mesmo exame (Grupo 1).

O grupo comparativo foi composto pelos doadores voluntários do Banco de Sangue da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (44.947 pacientes), de ambos os sexos, com idades entre 18 e 65 anos, durante o período de outubro de 2001 a outubro de 2002. Esses pacientes foram submetidos à rotina do Banco de Sangue, que inclui sorologia para hepatite C pelo método Elisa (Grupo 2).

Na análise estatística aplicou-se o teste *t de Student para proporções* controlado pelo teste de *Levene para igualdade de variâncias*, a fim de comparar as médias aritméticas simples das proporções de ambos os grupos considerados. Para cada prevalência foi atribuído um intervalo de confiança de 95%. Adotou-se o parâmetro de que, quando $p < 5\%$ (0.050), a diferença é estatisticamente significativa. O programa usado para cálculo e análise dos resultados foi o SPSS - v. 10.0.

RESULTADOS

Grupo 1 (pacientes com líquen plano) - Dos 66 componentes desse grupo, 34 (51,5%) eram do sexo feminino, e 32 (48,5%), do masculino.

A faixa etária predominante em ambos os sexos foi a de 31 a 40 anos (Tabela 1).

A forma clínica de apresentação do líquen plano variou, com predomínio de lesões exclusiva-

mente cutâneas encontradas em 54 pacientes (81,8%). Ainda do total de pacientes, nove (13,6%) apresentaram lesões cutâneo-mucosas, sendo cinco com acometimento oral, e quatro com acometimento genital. Nenhum desses pacientes apresentou as duas formas concomitantemente. Por fim, três pacientes (4,5%) apresentaram acometimento exclusivamente mucoso, e, deles, dois apresentaram lesões genitais, e um lesões genitais e orais concomitantemente (Tabela 2).

Na avaliação sorológica, cinco pacientes apresentaram sorologia positiva para VHC (7,5% \pm 0,27). Desses, dois (40%) eram do sexo feminino, e três (60%), do masculino. Quanto à distribuição por faixa etária, um paciente (20%) encontrava-se na faixa entre 30 e 39 anos, dois (40%), entre 40 e 49 anos, e dois (40%), entre 50 e 59 anos (Tabela 2).

Nesses pacientes, a forma clínica que predominou foi a de acometimento exclusivamente cutâneo: os cinco pacientes (100%) apresentaram esse tipo de lesão (Tabela 3).

O intervalo de tempo entre o aparecimento da primeira lesão de líquen plano e a primeira consulta na Clínica de Dermatologia da Santa Casa de São Paulo variou de uma semana e 13 anos, com intervalo médio de 11,8 meses.

Considerando apenas os cinco pacientes com líquen plano e sorologia positiva para VHC, o menor período relatado de início da lesão foi de quatro meses, e o maior, de 13 anos, com o valor médio de 3,6 anos.

Grupo 2 (doadores de sangue) - Durante o período de outubro de 2001 a outubro de 2002, foram realizadas 44.947 coletas de sangue, das quais 310 (0,69% \pm 0,08) foram positivas para VHC.

Comparando a porcentagem de pacientes com sorologia positiva para VHC no Grupo 1 (7,58% \pm 0,27) e no Grupo 2 (0,69% \pm 0,08), observa-se diferença significativa, com $p=0,040$ (Tabela 4).

DISCUSSÃO

Apesar de o líquen plano ter sido descrito há mais de um século, sua etiologia permanece pouco esclarecida.⁴ Muitos fatores têm sido apontados para a patogênese, tais como mecanismos imunológicos,

TABELA 1: Distribuição por faixa etária e por sexo de 66 pacientes com líquen plano da Clínica de Dermatologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo - 2000 a 2003

Faixa etária	Sexo feminino		Sexo masculino		Total	%
	N	%	N	%		
0 - 9	-	-	-	-	-	-
10 - 19	-	-	3	4,5	3	4,5
20 - 29	5	7,6	6	9,2	11	16,8
30 - 39	11	16,7	12	18,2	23	34,9
40 - 49	4	6,1	7	10,6	11	16,7
50 - 59	9	13,6	3	4,5	12	18,1
60 - 69	5	7,5	1	1,5	6	9
Total	34	51,5	32	48,5	66	100

TABELA 2: Distribuição por faixa etária e por sexo dos cinco pacientes com líquen plano e sorologia positiva para HCV da Clínica de Dermatologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo - 2001 a 2003

Faixa etária	Sexo feminino		Sexo masculino		Total	%
	N	%	N	%		
0 - 9	-	-	-	-	-	-
10 - 19	-	-	-	-	-	-
20 - 29	-	-	-	-	-	-
30 - 39	-	-	1	20	1	20
40 - 49	1	20	1	20	2	40
50 - 59	1	20	1	20	2	40
60 - 69	-	-	-	-	-	-
Total	2	40	3	60	5	100

TABELA 3: Distribuição das lesões em 66 pacientes com líquen plano da Clínica de Dermatologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo e correlação com sorologia positiva para HCV - 2000 a 2003

Tipo de lesão	Número	%	Número de sorologias positivas para HCV	% do total de sorologias positivas para HCV
Cutânea exclusiva	54	81,8	5	100
Cutâneo-mucosa	9	13,6	-	-
Genital	4	-	-	-
Oral	5	-	-	-
Ambas	-	-	-	-
Mucosa exclusiva	3	4,6	-	-
Genital	2	-	-	-
Oral	-	-	-	-
Ambas	1	-	-	-

características genéticas, uso de drogas e infecção por microorganismos, particularmente os vírus. A associação entre líquen plano e o vírus da hepatite C tem sido freqüentemente relatada. No entanto, a relação causal entre as duas enfermidades ainda não foi claramente estabelecida. Alguns autores sugerem que as lesões do líquen plano possam ser causadas pela replicação viral na pele e em mucosas ou produto de uma reação imune mediada induzida pelo VHC.^{4,20}

A diferença estatisticamente significativa ($p=0,040$) entre a prevalência de infecção pelo VHC nos pacientes com líquen plano ($7,5\% \pm 0,27$) e no grupo comparativo ($0,69\% \pm 0,08$) encontrada neste estudo é consistente em relação aos resultados de muitos trabalhos da literatura médica mundial.^{4,12,15,20,21} No entanto, foi observada grande variação nos dados obtidos nos diferentes países.

Sugere-se que a origem geográfica dos pacientes estudados possa influenciar os resultados dos trabalhos.^{2,22} Por exemplo, na Itália, a prevalência de infecção pelo VHC atinge altos valores se comparados com os referentes ao restante da população mundial, situando-se entre 0,7 e 1,3%.³ Nesse país, os estudos realizados observaram associação significativa entre líquen plano e sorologia positiva para o vírus da hepatite C.^{12,15} O mesmo pode ser observado em estudo caso-controle conduzido no Iran, no qual os pacientes com líquen plano foram comparados a doadores do banco de sangue.²² Por outro lado, estudos realizados

no Reino Unido e Holanda, nos quais a prevalência para infecção por VHC é mais baixa ($0,088 - 0,55\%$ e $0,7\%$, respectivamente), não demonstraram associação significativa.^{3,12,15} A grande variabilidade na prevalência de infecção por VHC na população mundial pode ser a explicação para resultados tão contraditórios.

Deve-se citar ainda o fato de, nas regiões de maior prevalência, a infecção pelo VHC ser mais freqüente em indivíduos acima de 40 anos e pouco comum em faixas etárias abaixo dos 20 anos.⁵ Tal fato sugere que a prevalência da infecção pelo VHC possa estar relacionada ao tempo de exposição do indivíduo a procedimentos ou atividades de risco para contaminação pelo vírus. Neste estudo, quatro dos cinco pacientes com líquen plano e sorologia positiva para VHC tinham mais de 40 anos de idade. Esse fato leva ao questionamento de uma relação causal entre VHC e o líquen plano, pois os pacientes com líquen plano com mais de 40 anos de idade tiveram maiores oportunidades de exposição ao VHC e, portanto, maior possibilidade de contaminação, sendo essa associação mera coincidência.

No Brasil, o Ministério da Saúde estima que os casos crônicos de hepatite C devam corresponder a cerca de 1,5% da população.¹⁰ No entanto, a hepatite C só foi definitivamente classificada como doença de notificação compulsória em 1999, e o treinamento básico em vigilância epidemiológica só foi iniciado em 2002.¹⁰ Dessa forma, apenas recentemente começou-se a ter estatísticas mais confiáveis a esse respeito. Um estudo

TABELA 4: Distribuição dos pacientes dos grupos 1 e 2, segundo resultado da sorologia para o vírus da Hepatite C

	Grupo 1		Grupo 2	
	Pacientes com Líquen Plano		Doadores de banco de sangue	
Sorologia positiva p/ VHC	05	7,58%	310	0,69%
Sorologia negativa p/ VHC	61	92,42%	44.637	99,04%

Sorologia positiva para VHC para pacientes com líquen plano foi significativamente maior do que para doadores do Banco de Sangue ($P < 0,05$).

realizado em São Paulo¹⁹ avaliou a prevalência de infecção pelo VHC em pacientes com líquen plano oral da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo (8,8%) e comparou-a com a da população geral do Município de São Paulo, atualmente estimada em 1,43%,^{19,23} valor que pode ser considerado alto se tomarmos como referência os dados da literatura mundial.

Há quem sugira que a associação entre líquen plano e hepatite C possa resultar da infecção por uma forma particular de VHC, um genótipo encontrado apenas em certas regiões geográficas. Desde o descobrimento do VHC, seis diferentes tipos e alguns subtipos de genótipos foram descritos (1a, 1b, 2a, 2b, 3, 4, 5a, 6a), sendo o genótipo 1 mais freqüente do que os não 1 (60% contra 40%). Em razão disso, muitos autores tentaram, mas em vão, identificar um genótipo específico do VHC que pudesse ser responsável pelo desenvolvimento do líquen plano.^{14,18} Um estudo conduzido na Dinamarca⁶ determinou o genótipo de 39 pacientes com líquen plano infectados pelo VHC. Dos 33 pacientes com viremia detectável, 17 (51%) apresentavam infecção pelo subtipo 1b, nove (27%) pelo subtipo 2a, dois (6%) pelo subtipo 1a, e um (3%) pelo subtipo 2b. Em quatro pacientes não foi possível determinar o genótipo. No entanto, essa distribuição de freqüência dos genótipos do VHC foi similar à descrita em estudo italiano com pacientes VHC positivos, nos quais a presença ou não de líquen plano foi desconsiderada. Dessa forma, concluiu-se que a associação entre líquen plano e infecção pelo VHC não se deve a um genótipo particular do vírus.⁶

Nesse ponto, vale a pena discutir o método de identificação da infecção pelo VHC. Este estudo, a exemplo da maioria daqueles encontrados na literatura, baseou-se exclusivamente em evidências sorológicas de infecção pelo vírus da hepatite C. No entanto, sabe-se que esse método é passível de erros, podendo apresentar resultados falso-positivos e falso-negativos. Atualmente, tornou-se possível confirmar as sorologias positivas para VHC por meio de detecção do RNA viral. Estudos mais recentes têm usado essa técnica para confirmar a infecção por VHC nos pacientes estudados e, até mesmo, para tentar detectar o RNA do vírus C em biópsias de lesões de líquen plano.²⁴

Outra importante consideração que deve ser feita diz respeito à forma clínica de apresentação do líquen plano que mais se associa à infecção pelo VHC.

Fazendo uma revisão da literatura, observa-se que a forma clínica de líquen plano mais freqüentemente associada à infecção pelo VHC é o subtipo erosivo da mucosa oral. Estudos mostraram que o VHC pode ser identificado em células do epitélio da mucosa oral e em lesões de líquen plano oral de pacientes com sorologias positivas.²¹ Um estudo em pacientes italianos encontrou associação significativa entre VHC e líquen plano oral exclusivo com o alelo HLA-DR6, sugerindo que, mais do que o vírus, o hospedeiro poderia influenciar a evolução da doença.¹⁴ Nenhum dos pacientes aqui analisados apresentou essa variante clínica da doença.

Outro ponto de interesse e polêmica é a influência do tratamento da hepatite C com interferon alfa no desenvolvimento de líquen plano. Essa droga possui atividade antiviral e imunomoduladora. Em alguns pacientes, ela pode exacerbar dermatoses inflamatórias que se encontravam em baixa atividade antes do início do tratamento. Essa reação seria desencadeada pela produção de linfocinas e pela expressão de moléculas de adesão na pele, induzidas pelo fármaco.^{15,16,20,26,27} Em outros pacientes, no entanto, pode-se observar melhora ou até mesmo desaparecimento do líquen plano após terapia com interferon alfa.^{15,16,28}

CONCLUSÕES

Em conclusão, encontrou-se prevalência estatisticamente maior de infecção pelo VHC em pacientes portadores de líquen plano da Clínica de Dermatologia da Santa Casa de São Paulo, quando comparados aos doadores de sangue do mesmo hospital. Novos estudos são necessários para elucidar tão controversa relação. Algumas sugestões podem ser feitas, tais como estratificação de faixas etárias do grupo comparativo, realização de estudo tipo caso-controle, verificação da procedência dos pacientes em estudo, utilização de técnicas de PCR para confirmar o diagnóstico de infecção por VHC, investigação da relação entre tratamento da hepatite C e evolução das lesões de líquen plano, e a pesquisa da relação entre diferentes genótipos de VHC e líquen plano nos diferentes países. A necessidade de novos estudos justifica-se pelo fato de essa dermatose poder ser a primeira manifestação de uma doença sistêmica com significativa morbidade e mortalidade.

Assim, encoraja-se a anamnese bem feita, com ênfase nos fatores de risco para hepatopatias crônicas em pacientes com líquen plano. □

REFERÊNCIAS

1. Sampaio SPA, Rivitti EA. Dermatologia. São Paulo: Artes Médicas; 2001.
2. Carozzo M, Gandolfo S, Carbone M, Colombatto P, Broccoletti R, Garzin-Demo P. Hepatitis C virus infection in Italian patients with oral lichen planus: a prospective case-control study. *J Oral Pathol Med.* 1996; 25: 527-33.
3. Ingafou M, Porter SR, Scully C, Teo CG. No evidence of HCV infection or liver disease in British patients with local lichen planus. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1998; 27: 65-6.
4. Issa MCA, Gaspar AP, Gaspar NK. Líquen plano e hepatite C. *An Bras Dermatol.* 1999; 75: 459-63.
5. Gruppo Italiano Studi Epidemiologic In Dermatologia (GISED). Lichen planus and liver disease: a multicentre case-control study. *Br Med J.* 1990; 300: 227-30.
6. Bonkovsky HL, Mehta S. Hepatitis C: A review and update. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 44: 159-79.
7. Patrick L. Hepatitis C: epidemiology and review of complementary /alternative medicine treatments. *Altern Med Rev* 1999; 4: 220-38.
8. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2001; 345: 42-53.
9. Herrine S. Approach to the patient with chronic hepatitis C virus infection. *An Intern Med.* 2002; 136: 47.
10. Brasil Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Programa Nacional de Hepatites Virais. Hepatites Virais. O Brasil está atento. Brasília (DF); 2003.
11. Secretaria do Estado da Saúde. Centro de Vigilância Epidemiológica (CVE) "prof Alexandre Vranjac". Guia de orientações técnicas Hepatites B e C; São Paulo: CVE; 2002.
12. Van der Meij EH, Van der Waal I. Hepatitis C virus infection and oral lichen planus: a report from the Netherlands. *J Oral Pathol Med.* 2000;29:255-8.
13. Grote M, Reichart PA, Berg T, Hopf, U. Hepatitis C virus infection and oral lichen planus. *J Hepatol.* 1998;29: 1034-5.
14. Carozzo M, Francia Di Celle P, Gandolfo S, Carbone M, Conrotto D, Fasano ME. Increased frequency of HLA-DR6 allele in Italian patients with hepatitis C virus-associated lichen planus. *Br J Dermatol.* 2001;144:803-8.
15. Tucker SC, Coulson IH. Lichen Planus is Not Associated with Hepatitis C virus Infection in Patients from North West England. *Acta Derm Venereol.* 1999;79:378-9.
16. Cribier B, Garnier C, Laustriat D, Heid E. Líquen plano e hepatite C: um estudo epidemiológico. *J Am Acad Dermatol.* 1994;31:1070-2.
17. Sugiyama T, Shimizu M, Noguchi N, Iwata K, Kojima Y, Watanabe Y. Clinical evaluation in oral lichen planus with chronic hepatitis C: the role of interferon treatment. *Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi.* 2000;97:568-74.
18. Cunha K, Torres SRSG, Cardoso A, Manso ACS. Associação do líquen plano oral com a hepatite C: uma revisão de literatura. *An Bras Dermatol.* 2002;7:11-21
19. Figueiredo LC, Carrilho FJ, Andrade HF, Milgliari DA. Oral lichen planus and hepatitis C virus infection. *Oral Dis.* 2002;8:42-6.
20. Arranz FR, Fernández-Durán D, Díaz RR, Déz LI. Líquen plano e infección por el vírus de la hepatitis C. Estudio de seis casos. *Rev Clin Esp.* 1995;195:550-2.
21. Romero MA, Seoane J, Varela-Centelles P, Diz-Dios P, Otero XL. Clinical and pathological characteristics of oral lichen planus in hepatitis C positive and negative patients. *Clin Otolaryngol.* 2002;27:22-6.
22. Ghodsi SZ, Daneshpazhooh M, Shani M, Nikfarjam A. Lichen planus and hepatitis C: a case-control study. *BMC Dermatol.* 2004;4:6.
23. Focaccia R, Beraldo DCOM, Souza FV. Hepatite C: epidemiologia. São Paulo: Atheneu; 2002. p.221-8.
24. Roy KM, Dickson EM, Staines, KS Bagg J. Hepatitis C virus and oral lichen planus/lichenoid reactions: lack of evidence for an association. *Clin Lab.* 2000; 46: 251-4.
25. Harden D, Skelton, H, Smith KJ. Lichen planus associated with hepatitis C virus: No viral transcripts are found in the lichen planus, and effective therapy for hepatitis C virus does not clear lichen planus. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 49: 847-52.
26. Lopes EPA, Oliveira PM, Figueiredo VM, Cruz CN, Brandão CE, Araújo M. Manifestações extra-hepáticas do vírus da hepatite C. *Folha Med.* 1999; 118.
27. Lunel F, Cacoub P. Treatment of autoimmune and extra hepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 1999; 31: 210-16.
28. Nagao Y, Sata M, Suzuki H, Kameyama T, Ueno T. Histological Improvement of Oral Lichen Planus in Patients with chronic hepatitis C treated with Interferon. *Gastroenterology.* 1999; 177: 283-4.
29. Nagao Y, Sata M, Noguchi S, Seno'o T, Kinoshita M, Kameyama T. Detection of hepatitis C virus RNA in oral lichen planus and oral cancer tissues. *J Oral Pathol Med.* 2000; 29: 259-66.
30. Chuang T, Stitle L, Brashear R, Lewis C. Hepatitis C virus and lichen planus: A case-control study of 340 patients. *J Am Acad Dermatol.* 1999; 41.
31. Dupin N, Chosidow O, Lunel F, Fretz C, Szpirglas H, Francès C. Oral líquen plano e hepatite C virus infection: A fortuitous association. *Arch Dermatol.* 1997; 133: 1052-3.
32. Jury CS, Munro CS. Linear lichen planus related to hepatitis C infection? *Br J Dermatol.* 2000; 142: 836-7.
33. Beard LM, Kahloon N, Franco J, Fairley JA. Incidence of hepatitis C in lichen planus. *J Am Acad Dermatol.* 2002; 44: 311-2.
34. Sanchez-Perez J, De Castro M, Buezo GF, Fernandez-Herrera J, Borque JM, Garcia-Diez A. Lichen planus and hepatitis C virus: prevalence and clinical presentation of patients with lichen planus and hepatitis C virus infection. *Br J Dermatol.* 1996; 134: 715-19.
35. Varela P, Areias J, Mota F, Canelhas A, Sanches M. Oral lichen planus induced by interferon alpha N-1 in a patient with hepatitis C. *Int J Dermatol.* 2000; 39: 239-40.
36. Bonkovsky HL, Mehta S. Hepatitis C: A review and update. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 44: 159-79.
37. Focaccia R, Salaroli AR, Buainain RP. Hepatitis C: the major causative agent for non-A, non-B hepatitis. *Rev Bras Med.* 1993; 50: 136-45.
38. Focaccia R, Souza FV, Conceição OJG, Santos EB. Hepatite C. São Paulo: Atheneu; 1997. p.51-65.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Thais Dias Tavares Guerreiro
 Rua Jacurici, 129 - apto. 82 - Itaim
 01453-030 - São Paulo - SP
 Tel: (11) 3078-5291 / Fax: (11) 3082-4755
 E-mail: thaisguerreiro@uol.com.br