

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM ATENÇÃO BÁSICA EM SAÚDE DA FAMÍLIA

RELAÇÃO ENTRE LÍQUEN PLANO ORAL E HEPATITE C

DÊNIO CARVALHO CALDEIRA

TEÓFILO OTONI - MINAS GERAIS

2012

DÊNIO CARVALHO CALDEIRA

RELAÇÃO ENTRE LÍQUEN PLANO ORAL E HEPATITE C

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Especialização em Atenção Básica em Saúde da Família, Universidade Federal de Minas Gerais, para obtenção do Certificado de Especialista.

Orientadora: Profa. Luciana Diniz Silva

TEÓFILO OTONI- MINAS GERAIS

2012

DÊNIO CARVALHO CALDEIRA

RELAÇÃO ENTRE LÍQUEN PLANO ORAL E HEPATITE C

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Especialização em Atenção Básica em Saúde da Família, Universidade Federal de Minas Gerais, para obtenção do Certificado de Especialista.

Orientadora: Profa. Luciana Diniz Silva

Banca Examinadora

Profa. Dra. Luciana Diniz Silva - UFMG

Profa. Dra. Maria Rizioneide Negreiros de Araújo - UFMG

Aprovado em Belo Horizonte em Belo Horizonte: ____/____/ 2012

Agradeço os colegas de trabalho, pela colaboração.

Aos meus professores, por serem um norte no caminho.

À minha orientadora Profa. Dra. Luciana Diniz Silva pela paciência e dedicação.

A todos vocês, obrigada por participarem desta conquista.

“O homem não consegue descobrir novos oceanos até que tenha a coragem para perder a terra de vista”

(Anon)

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

HCV - Vírus da hepatite C

LPB - Líquen Plano Bucal

RESUMO

O líquen plano é uma doença mucocutânea de etiologia desconhecida e caracterizada por resposta imunológica do tipo celular contra antígenos presentes no epitélio da pele e/ou mucosas. Várias evidências apontam para a etiologia viral, especialmente pelo achado de corpos de inclusão na microscopia eletrônica. Na última década, a associação entre líquen oral e infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) tem sido amplamente estudada. Sabe-se que a infecção pelo vírus da hepatite C predispõe o paciente ao desenvolvimento de manifestações extra-hepáticas, incluindo condições imunologicamente mediadas. A prevalência da infecção pelo HCV nos pacientes com líquen plano oral varia de 4,0% a 65,0%. Entretanto, os dados não são uniformes e vários estudos não identificaram correlação entre o líquen plano bucal e a infecção pelo HCV. O objetivo do presente trabalho é apresentar uma revisão da literatura sobre as evidências que corroboram na participação do vírus da hepatite C na etiologia do líquen plano oral. Assim, a identificação do líquen plano oral durante uma consulta odontológica pode indicar a necessidade de investigação da hepatite C. Vale ressaltar que a hepatite C é uma doença silenciosa e aproximadamente 80,0% dos indivíduos que adquirem a infecção aguda tornam-se portadores crônicos e cerca de 20,0% evoluem, em aproximadamente 10 a 20 anos após a infecção, para a cirrose e respectivas complicações. Dessa maneira, o odontologista ao identificar lesões sugestivas do líquen plano oral pode encaminhar esse paciente para investigação da causa potencial da lesão oral e, possibilitar em alguns casos, o diagnóstico da infecção pelo HCV em estágios menos avançados da hepatopatia. Assim, o cirurgião dentista é um componente essencial no cuidado ao paciente na atenção primária. No caso específico do líquen oral plano, esse profissional pode interagir com outros componentes da equipe de saúde de família e proporcionar o atendimento necessário a esse paciente. Por outro lado, o cirurgião dentista deve estar ciente das normas de biossegurança para a proteção individual e estender esse conhecimento para promoção de saúde e prevenção de agravos à população assistida.

Palavras-chave: Líquen plano, hepatite C, resposta imunológica, manifestação extra-hepática.

ABSTRACT

Lichen planus is a mucocutaneous disease of unknown etiology characterized by the type of cellular immune response against antigens present in the epithelium of the skin and / or mucous membranes. Several lines of evidence point to a viral etiology, especially by the finding of inclusion bodies on electron microscopy. In the last decade, the association between oral lichen and infection with hepatitis C virus (HCV) has been widely studied. It is known that infection by hepatitis C virus predisposes the patient to the development of extrahepatic manifestations, including immune-mediated conditions. The prevalence of HCV infection in patients with oral lichen planus ranges from 4.0% to 65.0%. However, the data are not uniform and several studies have found no correlation between lichen planus and HCV infection. The aim of this paper is to present a literature review on the evidence supporting the involvement of the hepatitis C virus in the etiology of oral lichen planus. Thus, the identification of oral lichen planus during a dental visit may indicate the need for research of hepatitis C. It is noteworthy that hepatitis C is a silent disease in which about 80.0% of individuals who acquire acute infection become chronic carriers and about 20.0% develop cirrhosis and chronic liver diseases complications in approximately 10 to 20 years of infection. Thus, the odontologist could identifying lesions suggestive of oral lichen planus and may refer this patient to investigate the potential cause of oral lesions, and allow in some cases, the diagnosis of HCV infection during initial stages of liver disease. Thus, the dentist is an essential component in patient care in primary care. In the specific case of oral lichen plan, these professionals can interact with other components of the healthcare team and family to provide appropriate care to this patient. Moreover, the dentist must be aware of biosecurity standards to protect individual and extend this knowledge to health promotion and disease prevention for the population served.

Key words: Planus lichen, hepatitis C, immune response, extra-hepatic manifestation.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	10
2	JUSTIFICATIVA.....	14
3	OBJETIVO.....	15
4	METODOLOGIA.....	16
5	REVISÃO DE LITERATURA.....	17
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	28
	REFERÊNCIAS.....	29

1 INTRODUÇÃO

A hepatite C representa um dos mais relevantes problemas de saúde pública da atualidade (BRASIL, 2003) principalmente para os cirurgiões dentistas quando não utilizam os equipamentos de proteção individual (EPI).

O vírus da hepatite C (HCV) é constituído por RNA e foi identificado por CHOO *et al.*, em 1989. Esse vírus tem sido reconhecido, atualmente, como um dos agentes mais implicados no surgimento de doença hepática crônica (ALBERTI e BENVENEGNÚ, 2003). Cerca de 175 milhões de pessoas em todo o mundo estão infectadas.

Estima-se que a prevalência da infecção pelo HCV seja próxima de 3,0%, sendo esta a principal causa de hepatite crônica, cirrose e carcinoma hepatocelular no mundo ocidental (ALTER e SEEFF, 2000).

No Brasil, com base em estudos em populações de doadores de sangue, foi observado que a prevalência de infecção pelo HCV varia de 1,0% a 3,0% (OLIVEIRA *et al.*, 1999a; CARMO *et al.*, 2002; CAMPIOTTO *et al.*, 2005; MARTINS *et al.*, 2006).

Cerca de 80,0% dos indivíduos que adquirem a infecção aguda tornam-se portadores crônicos e cerca de 20,0% evoluem, em aproximadamente 10 a 20 anos após a infecção, para a cirrose e respectivas complicações (Di BISCIGLIE *et al.*, 1991; ALTER *et al.*, 1992; ALTER, 1993; POWELL *et al.*, 2000; TEIXEIRA *et al.*, 2007).

A transmissão parenteral é a principal via de infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) por meio da exposição ao sangue contaminado (LODI *et al.*, 1998). São considerados, assim, indivíduos com risco aumentado para a infecção pelo HCV aqueles que receberam transfusão sanguínea e transplantados de órgãos antes de 1992 (BRASIL, 2003), receptores de hemoderivados, como pacientes hemofílicos, hemodialisados, pacientes com doenças hematológicas e leucemia, além de usuários de drogas ilícitas injetáveis. Outros grupos de risco para a infecção pelo vírus da hepatite C são: pessoas com tatuagem, usuários de *piercing* e indivíduos que tiveram outras formas de exposição percutânea (ALBERTI e BENVENEGNÚ, 2003).

Várias manifestações extra-hepáticas parecem ter relação com a infecção pelo HCV, entre elas destaca-se o líquen plano (ELSERAG *et al.*, 2002). O líquen plano é uma doença dermatológica crônica, 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.*, 1997), vários aspectos ligados à sua patogênese permanecem ainda desconhecidos.

Segundo BAGAN *et al.* (1998), há evidências clínicas sugestivas da associação entre a hepatite crônica pelo vírus C (HCV) e o líquen plano, sugerindo que a prevalência do HCV em pacientes com líquen plano é maior que na população geral (LODI *et al.*, 1998). Essa associação é frequentemente observada em pacientes oriundos da Europa mediterrânea, entretanto não é usualmente observada em pacientes provenientes do norte europeu. Esse achado indica forte influência da área geográfica (ALVES *et al.*, 2010).

CARROZZO *et al.*, 2008 reportaram que o líquen plano associado ao HCV parece ser um subtipo de líquen plano particularmente associado ao alelo HLA da classe II: HLA DR6.

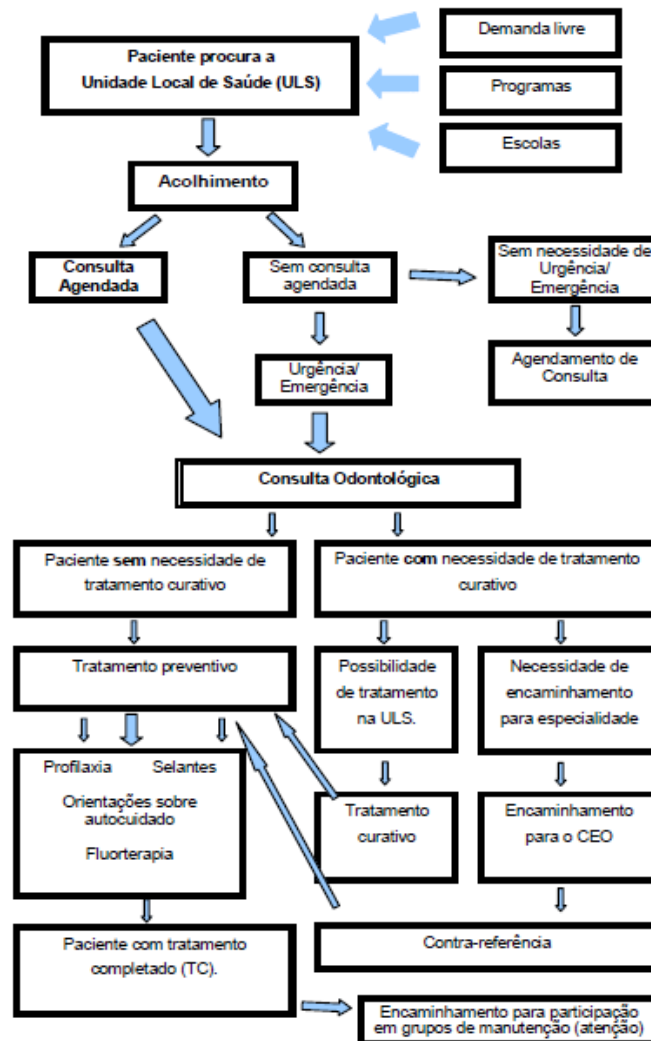
Impacto das doenças infecto-parasitárias no dia a dia do cirurgião dentista inserido na atenção primária

Além das situações descritas acima, os profissionais de saúde também são considerados grupo de risco para agentes transmitidos pelo contato com material biológico. Com base no tema discorrido no presente trabalho, serão enfatizados os riscos que o cirurgião-dentista está exposto. Durante o seu ofício, esse profissional se expõe à grande variedade de microrganismos veiculados pelo sangue e pela saliva dos pacientes. Esses indivíduos podem albergar agentes etiológicos de doenças infecciosas. Entretanto, essa situação nem sempre é identificada de forma clara. Em alguns casos, o paciente ao ser submetido ao tratamento odontológico pode transmitir microrganismos patogênicos e não apresentar sintomas relativos à presença desses microrganismos. Ainda, alguns indivíduos portam o microrganismo, mas não desenvolvem a doença em questão.

Essas situações podem contribuir para a formação de uma cadeia potencial de infecção cruzada, ou seja, é possível a transmissão de microrganismos de um paciente para o outro paciente por meio da contaminação de instrumentos e da equipe que trabalha na odontologia. Os agentes implicados na transmissão são oriundos do paciente. Para prevenção da infecção cruzada na clínica odontológica, o profissional deve empregar processos de esterilização dos materiais e seguir rigorosamente todos os procedimentos destinados a manter a cadeia asséptica (JORGE, 2002). A falta de conhecimento, o uso de métodos de esterilização inadequados ou sem controle, a resistência de diversos tipos de vírus e bactérias e a falta de cuidado dos profissionais com situações de risco têm contribuído para o aumento do número de casos de infecções por vírus, principalmente da hepatite viral B ou C e do HIV. Várias medidas de controle da infecção devem ser adotadas universalmente, como forma eficaz de redução do risco ocupacional e de transmissão de microrganismos nos serviços de saúde (MARTINS, 2001). Dentre as precauções universais destacam-se a) uso de barreiras ou equipamentos de proteção individual; b) prevenção da exposição a sangue e fluidos corpóreos; c) prevenção de acidentes com instrumentos perfuro-cortantes; c) manejo adequado dos acidentes de trabalho que envolvam a exposição a sangue e fluidos orgânicos; d) manejo adequado de procedimentos de descontaminação e do destino de dejetos e resíduos nos serviços de saúde.

O uso de equipamentos de proteção individual (EPI) tem a finalidade de impedir que microrganismos provenientes de pacientes através de sangue, fluidos orgânicos, secreções e excreções de pacientes contaminem o profissional de saúde e sua equipe. Os EPI incluem luvas próprias para cada procedimento, avental impermeável, gorro, máscara e óculos de proteção. As infecções que podem ocorrer no consultório são em tudo semelhantes às infecções hospitalares, hoje tão estudadas, que representam seriíssimos riscos aos pacientes em tratamento. O cirurgião-dentista inserido dentro no sistema do programa de saúde da família (Fluxograma 1) deve obrigatoriamente controlar as infecções dentro do consultório odontológico com o maior rigor, para que o dentista não venha a descobrir, mais tarde, que foi negligente, colocando em risco de contaminação pelo HCV, de seus pacientes, de seus auxiliares e de seus próprios familiares.

Fluxograma da Atenção Básica:



2 JUSTIFICATIVA

Em síntese, a maioria dos estudos que avaliam líquen plano em indivíduos infectados pelo HCV sugerem maior frequência dessa doença mucocutânea nesses pacientes, comparada à da população geral. Esses resultados sustentam a hipótese da associação entre o HCV e líquen plano. Contudo, esse assunto ainda é controverso na literatura.

Com base na heterogeneidade dos estudos já realizados, é necessária uma revisão de trabalhos que abordem esse tema. É de fundamental importância avaliar a influência de diversos fatores observados na prática clínica que podem contribuir para o aparecimento do líquen plano em associação ao HCV. Dentre esses fatores destacam-se o tempo de infecção pelo HCV, o estágio da doença hepática, isto é, o paciente tem somente hepatite crônica ou já apresenta cirrose hepática. Além deste aspecto, é necessário investigar papel dos diversos genótipos do HCV e da carga viral no desencadeamento/agravamento do líquen plano oral.

Com base no que foi descrito anteriormente, a identificação do líquen plano oral durante uma consulta odontológica pode indicar a necessidade de investigação da hepatite C. Vale ressaltar que a hepatite C é uma doença silenciosa em que cerca de 80,0% dos indivíduos que adquirem a infecção aguda tornam-se portadores crônicos e cerca de 20,0% evoluem, em aproximadamente 10 a 20 anos após a infecção, para a cirrose e respectivas complicações. Dessa maneira, o odontologista ao identificar lesões sugestivas do líquen plano oral pode encaminhar esse paciente para investigação da causa potencial da lesão oral e, possibilitar em alguns casos, o diagnóstico da infecção pelo HCV em estágios menos avançados da hepatopatia.

3 OBJETIVO

Realizar uma revisão de literatura sobre a associação entre líquen plano oral e hepatite C para melhor compreensão dessa doença mucocutânea de etiologia ainda desconhecida.

4 METODOLOGIA

Foi realizado levantamento bibliográfico dos últimos 20 anos nas bases de dados *Index Medicus* (Medline), *U.S. National Library of Medicine National Institute of Health* (PubMed), *Scientific Electronic Library On-line* (SciELO), da Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Portal Periódicos (CAPES), por meio do uso das seguintes palavras-chave: “*planus lichen and hepatitis C*”.

Foram selecionados os artigos cujas informações foram relevantes para a elaboração deste trabalho. Os idiomas pesquisados foram o português e o inglês.

5 REVISÃO DE LITERATURA

O líquen plano é uma doença inflamatória crônica que afeta a pele e mucosas, incluindo a mucosa oral (EDWARDS e KELSCH, 2002). Foi descrita pela primeira vez por ERASMUS WILSON, em 1869, e afeta 0,5% a 1,0% da população mundial.

Segundo Mollaoglu (2000) aproximadamente 50,0% dos pacientes que apresentam lesões cutâneas também apresentam lesões na mucosa oral e em torno de 25,0% dos pacientes exibem lesões somente na mucosa oral. A maioria dos pacientes com o líquen plano é constituída pela população adulta, 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 (EISEN *et al.*, 2002). Acomete pacientes de qualquer raça, mas parece ter uma predileção por pessoas de pele branca (BURKHART *et al.*, 1996).

Clinicamente, o líquen plano benigno (LPB) possui características, por meio das quais é possível identificá-lo. Geralmente, apresenta-se sob duas formas principais: reticular e erosiva (Figuras 1 e 2).

Figura 1.- Líquen plano bucal erosivo



Fonte: Disponível no endereço eletrônico:
<http://scielo.isciii.es/img/revistas/medicorpa/v11n6/02i.ht7.jpg>.
Acesso: Fevereiro, 2012.

Figura 2 - Líquen plano bucal ulcerado



Fonte: Disponível no endereço eletrônico:

http://scielo.isciii.es/img/revistas/odonto/v22n1/original1_fig2.jpg.

Acesso: Fevereiro, 2012.

Outras formas de apresentação da doença são: papular, “em placa”, bolhosa e atrófica (ANDREASEN, 1968).

A forma reticular é a mais comum, caracterizada pela presença de linhas brancas entrelaçadas que acometem a mucosa jugal posterior, bilateralmente, e são conhecidas como estrias de Wickham, geralmente cercadas por uma discreta borda eritematosa (GROSMANN, 2005).

Essa alteração na mucosa costuma ser o único sinal da forma reticular do líquen plano bucal, que é normalmente assintomático (Figura 3). No entanto, esta alteração mucocutânea pode não ser evidente em alguns locais, como o dorso da língua, onde as lesões se apresentam como placas leucoplásicas. Outras localizações também ocorrer: dorso e borda lateral da língua, gengiva e palato (SOUSA e ROSA, 2008).

Figura 3 - Líquen plano bucal reticular



Fonte: Disponível no endereço eletrônico:

<http://www.uv.es/medicina-oral/Docencia/atlas/liquen/20015.jpg>.

Acesso: Fevereiro, 2012.

A forma erosiva, embora não seja tão comum quanto a reticular é mais significativa para o paciente, pois as lesões comumente são sintomáticas, variando desde o simples desconforto até episódios de dor intensa capaz de interferir na função mastigatória do paciente. O líquen plano erosivo se manifesta por áreas atróficas e eritematosas frequentemente cercadas por finas estrias radiantes (NEVILLE *et al.*, 2004).

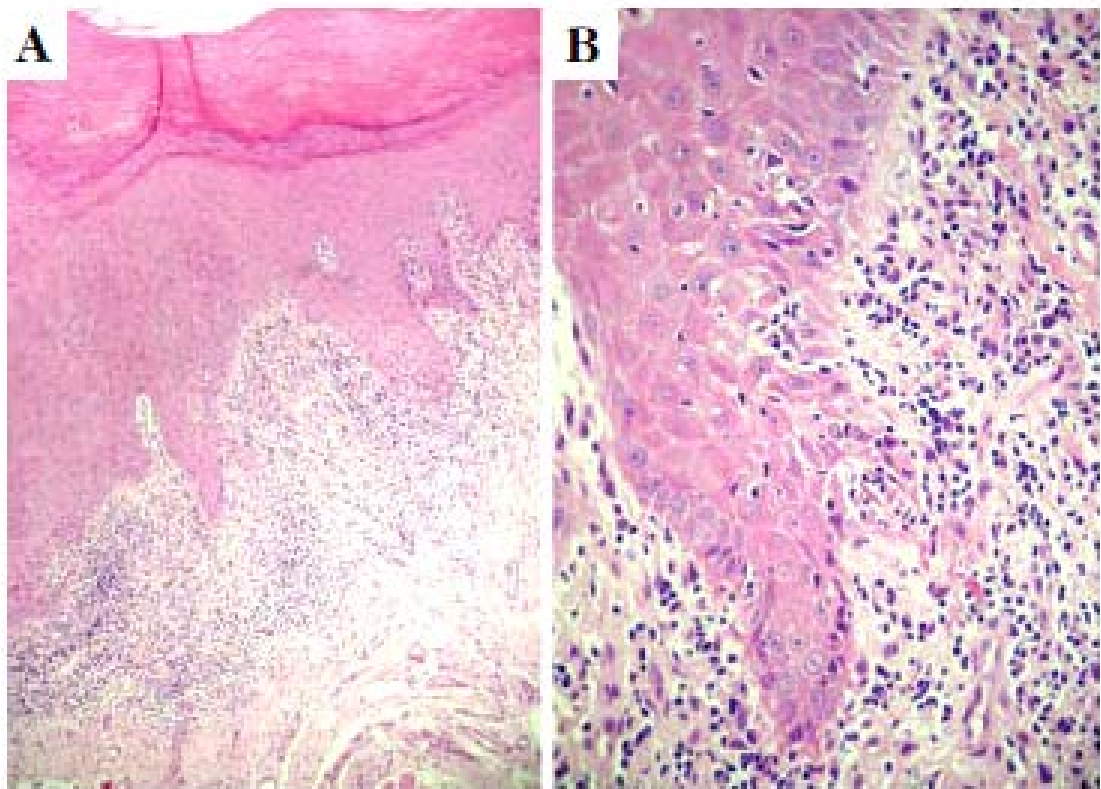
Figura 4 - Líquen plano bucal erosivo



Fonte: Disponível no endereço eletrônico:
<http://scielo.isciii.es/img/revistas/odonto/v24n1/97fig2.jpg>. Acesso:
Fevereiro, 2012.

Os achados histopatológicos clássicos do líquen plano bucal incluem: liquefação da camada basal, acompanhada por um intenso infiltrado linfocitário disposto em faixa, imediatamente subjacente ao epitélio; presença de numerosos corpúsculos colóides eosinofílicos na interface epitélio-tecido conjuntivo (corpos de *civatte*); cristas interpapilares ausentes, hiperplásicas ou, mais frequentemente, em forma de “dentes de serra”; variações da espessura da camada espinhosa e graus variáveis de orto- ou paraqueratose (SOUSA e ROSA, 2008). Pela Figura 5, podem-se observar esses achados.

Figura 5 – Aspecto histopatológico de lesão papulosa na mucosa hiperqueratose, acantose irregular, degeneração hidrópica da camada basal e infiltrado inflamatório formando uma faixa nas porções superficiais da lâmina própria. (Hematoxilina-Eosina). B. detalhe mostrando uma crista epitelial com degeneração da camada basal e diversos queratinócitos disqueratósicos (“corpos de *civatte*”). O infiltrado inflamatório é predominantemente linfocitário. (Hematoxilina-Eosina). Fonte: NICO *et al.*, 2011.



Fonte: NICO *et al.*, 2011

Os líquens são plantas primitivas compostas de algas e fungos simbióticos; o termo *planus*, do latim, significa "plano". Embora o termo líquen plano sugira uma condição causada por fungo, evidências recentes indicam que esta é uma alteração mucocutânea mediada imunologicamente (NEVILLE *et al.*, 2004).

Evidências sugerem que a patogênese do líquen plano 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.*, 1997).

Essa evidência sugere que mecanismos imunológicos tornam-se fundamentais para o início e perpetuação do líquen plano, a despeito dos achados serem, ainda, conflitantes ou incompletos (VINCENT, 1991). No entanto, 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 (SCULLY e CAWSON, 2000).

A etiologia do líquen plano bucal continua pobremente elucidada, apesar de diversos fatores etiológicos já terem sido especulados. Todavia, as causas que levam ao início desse processo ainda não foram totalmente esclarecidas. Dentre alguns fatores potencialmente associados ao LPB, destacam-se alimentos: tomate, frutas cítricas e pratos condimentados; procedimentos odontológicos; doenças sistêmicas; consumo exagerado de álcool e uso de tabaco. Entre eles, as doenças sistêmicas, em especial, as decorrentes da infecção pelo vírus da hepatite C vêm ganhando grande destaque nos últimos anos (CHAINANI-WU *et al.*, 2004).

Fonte de infecção e transmissão do HCV

A transmissão do HCV ocorre principalmente pela via parenteral, através do contato com o sangue contaminado. Esta forma de transmissão, responsável por cerca de 30,0% a 70,0% dos casos (STRADER *et al.* 2004; CLARKE e KULASEGARAM, 2006), ocorre principalmente através do compartilhamento de drogas endovenosas com seringas e agulhas contaminadas, tendo-se reduzido, drasticamente, na maioria dos países, a transmissão por transfusões, a partir de 1992, com a instituição dos testes de triagem em pré-doadores (SHEPARD *et al.*, 2005; ESTEBAN *et al.*, 2008). Na atualidade, os usuários de drogas injetáveis constituem o principal grupo de risco, com incidência e prevalência crescentes, de até 90,0% (MURPHY *et al.*, 1996). A prevalência da hepatite C crônica é também elevada no grupo específico de pacientes com doença renal crônica submetidos à hemodiálise, entre 10,0% a

40,0%, apesar dos esforços recentes para maior controle epidemiológico nesses centros (BUSEK *et al.*, 2002; ESTEBAN *et al.*, 2008).

Além dessas formas mais conhecidas de transmissão, outras vias possíveis incluem a transmissão sexual, a intrafamiliar e a vertical (DAVID *et al.*, 1995; ACKERMAN *et al.*, 2000; DELAROCQUE *et al.*, 2006; GHOSN *et al.*, 2005; CAVALHEIRO, 2007; ORLANDO & LIRUSSI, 2007; PANCHOLI, 2007).

Diversos estudos epidemiológicos assinalam para a via sexual como uma possível forma de transmissão do HCV, ainda que em menor proporção quando comparada à transmissão sexual do HBV e do HIV (ACKERMAN *et al.*, 2007; KAO *et al.*, 2000; TENGAN *et al.*, 2001; MINOLA *et al.*, 2006; RAI *et al.*, 2007).

Após a exposição ao vírus, o indivíduo infectado passa por um período de incubação que pode variar de um a cinco meses. Entre 30,0% a 40,0% dos adultos com infecção aguda pelo HCV apresentam sintomas leves, predominando febre, mal-estar, fadiga, náuseas, vômitos e discreta dor abdominal (HERRINE, 2002). Assim, a evolução da fase aguda para a crônica pode passar despercebida. A hepatite crônica por HCV 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 (LAUER e WALKER, 2001). O vírus da hepatite C (HCV) constitui uma das principais causas de doença crônica do fígado, podendo manifestar-se desde quadros leves de hepatite crônica, praticamente assintomáticos, até quadros de cirrose hepática descompensada com sinais e sintomas de insuficiência hepática e hipertensão portal. Ao lado dessas manifestações, o vírus da hepatite C pode ocasionar manifestações extrahepáticas, geralmente de caráter auto-imune, decorrentes da formação de imunocomplexos circulantes provenientes da reação de antígenos virais e anticorpos produzidos pelo hospedeiro (OLIVEIRA *et al.*, 1999a).

Importância do sistema imunológico na evolução da hepatite C

A resposta imunológica inicial à infecção pelo HCV é inespecífica, composta por macrófagos, células *natural-killer* e produção de interferon (IFN) (NEUMANN-HAEFLIN *et al.*, 2005). Em seguida, células dendríticas apresentam os antígenos do

HCV aos linfócitos T, estimulando células CD4⁺ e CD8⁺. As células dendríticas constituem um componente regular do infiltrado inflamatório na hepatite crônica C e são drenados por capilares linfáticos em áreas portais (REHERMANN, 1999). Células T CD4⁺ e CD8⁺ específicas para o HCV são detectadas no sangue em três a quatro semanas após a infecção. A infiltração de células T no fígado correlaciona com o aumento da alanina aminotransferase (ALT). Linfócitos *T-helper* CD4⁺ (células Th) se diferenciam em dois subtipos: células Th1, responsáveis pela indução de linfócitos T-citotóxicos CD8⁺ (CTL), e células Th2, que induzem a proliferação de linfócitos B e, conseqüentemente, aumentam a produção de anticorpos específicos. Diferentemente do que ocorre nos portadores de hepatite C crônica, a resposta imune eficiente, composta principalmente pelas células *T-helper*, é identificada em pacientes que curam espontaneamente a infecção (NEUMAN *et al.*, 2008; TEIXEIRA *et al.*, 2007).

Manifestações extra-hepáticas da Hepatite C crônica

Além das manifestações hepáticas, a hepatite C crônica está associada a diversas manifestações extra-hepáticas. Essas manifestações resultam de mecanismos imunológicos e da replicação viral em diversos órgãos e tecidos como nos linfonodos periféricos. Estima-se que 40,0% dos pacientes com hepatite C crônica irão apresentar alguma manifestação extra-hepática ao longo de sua doença.

As manifestações extra-hepáticas se distinguem entre aquelas com forte associação epidemiológica e evidências fisiopatológicas como a crioglobulinemia mista e, aquelas com poucas evidências de associação (Tabela 1).

Tabela 1 - Classificação das manifestações extra-hepáticas na hepatite C crônica

Associação definida por base epidemiológica e fisiopatológica
Crioglobulinemia mista (síndrome clínica completa ou incompleta)
Linfoma não-Hodkin
<i>Associação definida por base de forte associação epidemiológica</i>
Gamopatias monoclonais
Porfíria cutânea Tarda
Líquen Plano
<i>Diabetes mellitus</i>
Associação a ser caracterizada ou confirmada
Tireoidite autoimune
Câncer de tireóide
Síndrome <i>sicca</i>
Fibrose pulmonar alveolar
Nefropatias
Alterações neuropsiquiátricas (Cognição, fadiga, depressão)
Evidência anedótica
Psoríase
Neuropatia periférica
Poliartrites crônicas
Artrite reumatóide
Poliartrite nodosa
Síndrome de Behçet
Miosites/dermatomiosites
Fibromialgia
Urticária crônica
Vitiligo
Pseudosarcoma de Kaposi
Cardiomiopatias
Úlcera cornea

Fonte: Adaptado de: Zignego e Craxì, 2008.

Associação entre Líquen plano e hepatite C

A associação entre líquen plano bucal e doença hepática crônica foi, inicialmente, descrita por REBORA *et al.*, em 1978, ao qual se seguiram autores que procuraram demonstrar associação positiva entre estes eventos, especialmente quando a

doença hepática apresenta etiologia viral (BAGÁN *et al.*, 1998; CAMPISI *et al.*, 2004; CUNHA *et al.*, 2005).

Mignogna *et al.* (2002) discute que essa associação pode ser atribuída ao acaso, pois como o líquen plano é mais frequente a partir da quarta década de vida. De forma semelhante, as manifestações clínicas da hepatopatia associada à infecção pelo HCV acometem os mesmos grupos etários. Assim, a ocorrência simultânea de líquen plano e hepatite C em alguns países e/ou regiões pode decorrer da ausência do pareamento por idade dos estudos, ao contrário deste, em que o pareamento por idade e gênero foi adotado.

Arrieta *et al.* (2000), demonstraram que o HVC replica nas células epiteliais de indivíduos com ou sem líquen plano bucal apesar de não serem observadas mudanças histopatológicas e infiltrado inflamatório ao redor das células infectadas pelo vírus. Os autores esclarecem que o HVC pode aumentar a expressão ou induzir a modificação da resposta do hospedeiro contra as células infectadas que podem se tornar alvo do sistema imunológico, por isso não se pode descartar que o HVC junto aos outros fatores seja responsável por alguns casos de líquen plano bucal.

Ainda, acredita-se que, devido à alta taxa de mutações, o vírus pode mimetizar um componente estrutural do queratinócito, o que resulta em repetidas ativações de células imunológicas, aumentando a probabilidade de produção de auto-anticorpos contra o tecido infectado e, conseqüentemente, intensificando o risco de desenvolvimento de doenças autoimunes como o líquen plano bucal (HUBER, 2004).

Pilli *et al.* (2002) demonstraram que células T HVC-específicas CD4⁺ e CD8⁺ contribuem para os danos às células epiteliais no líquen plano bucal os quais poderiam ser resultantes da agressão imunológica direta às células que expressam antígenos do HCV ou ser sustentadas por citocinas em ambiente favorável para desencadear e manter reações auto-imunes (FEMIANO e SCULLY, 2005). Para estes autores, esta seria uma forte evidência do envolvimento do HCV na patogênese de manifestações extra-hepática durante a infecção crônica pelo vírus C.

Em síntese, a despeito de o líquen plano ter sido descrito há mais de um século, a etiologia desse processo ainda não foi totalmente esclarecida. Vários fatores têm

sido implicados na patogênese. Dentre eles destacam-se mecanismos imunológicos, características genéticas, uso de drogas e infecção por microrganismos, especialmente os vírus. A associação entre líquen plano e o vírus da hepatite C tem sido amplamente estudada. Contudo, a relação causal entre as duas afecções ainda não foi completamente estabelecida. Alguns pesquisadores sugerem que as lesões do líquen plano são secundárias ao efeito direto do HCV durante a replicação viral na pele e em mucosas. Por outro lado, os mediadores inflamatórios induzidos pela infecção pelo HCV podem também contribuir de forma significativa para o aparecimento das lesões em pele e mucosas, incluindo a mucosa oral.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os achados da literatura reforçam a associação entre a infecção pelo HCV e o desenvolvimento do líquen plano bucal. Entretanto, o mecanismo que determina essa anormalidade da mucosa oral ainda não foi esclarecido. Estudos prospectivos futuros são necessários para maior conhecimento da etiologia e da patogênese do líquen plano bucal. Além deste aspecto, é necessário confirmar a associação entre líquen plano bucal e a infecção pelo HCV.

Vale ressaltar que a hepatite C é uma doença silenciosa em que cerca de 80,0% dos indivíduos que adquirem a infecção aguda tornam-se portadores crônicos e cerca de 20,0% evoluem, em aproximadamente 10 a 20 anos após a infecção, para a cirrose e respectivas complicações. Dessa maneira, o odontologista ao identificar lesões sugestivas do líquen plano oral pode encaminhar esse paciente para investigação da causa potencial da lesão oral e, possibilitar em alguns casos, o diagnóstico da infecção pelo HCV em estágios menos avançados da hepatopatia. Para a equipe de saúde bucal junto à equipe de saúde da família é de suma importância a identificação de lesões sugestivas de líquen plano bucal (LPB), o que possibilitaria a identificação precoce da infecção pelo HCV e o tratamento da hepatite C em estágios iniciais, prevenindo assim o surgimento de complicações como cirrose e carcinoma hepatocelular. Ainda, situações como a descrita no presente trabalho reforçam a necessidade da prática da odontologia calcada em condições de biossegurança que devem ser estendidas do cirurgião dentista para os pacientes e englobar todos os profissionais que atuam na Atenção Primária.

REFERÊNCIAS

ACKERMAN, Z.; ACKERMAN, E.; PALTIEL O. Intrafamilial transmission of hepatitis C virus: a systematic review. **J Viral Hepat**, v.7, p.03-103, 2007.

ALBERTI, A.; BENVIGNÒ, L. Management of Hepatitis C. **J Hepato**, v.38s, p.104-118, 2003.

ALTER, H. J.; SEEFF, L. B. Recovery, persistence, and sequelae in hepatitis C virus infection: a perspective on long-term outcome. **Semin Liver Dis**, v.20, p.17-35, 2000.

ALTER M J, MARGOLIS H S, KRAWCZYNSKI K, JUDSON F N, ALEXANDER W J. The natural history of community-acquired hepatitis C in *the United States*. The Sentinel Countries Chronic Non-A, Non-B Hepatitis Study Team. *N Engl J Med*, v.327-1899-1905, 1992.

ALTER, M. J. The detection, transmission, and outcome of hepatitis C virus infection. **Infect Agents Dis**, v.2, p.155-166, 1993.

ALVES, M.G.O.; ALMEIRA, J.D.; BALDUCCI, I.; CABRAL, L.A.G. Oral lichen planus: A retrospective study of 110 Brazilian patients. **BMC Research Notes**. v. 3, p. 157, 2010.

ANDREASEN, J.O. Oral lichen planus. 1. A clinical evaluation of 115 cases. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, v.25, n.1, p.31-42, 1968.

ARRIETA, J.J.; RODRIGUEZ-INIGO, E.; CASQUEIRO, M.; BARTOLOMÉ, J.; MANZARBEITIA, F.; HERRERO, M. *et al.* Detection of hepatitis C virus replication by In situ hybridization in epithelial cells of anti-hepatitis C viruspositive patients with and without oral lichen planus. **Hepatology**, v.32,n.1,p.97-103, 2000.

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. 532-536, 1998.

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.

BURKHART, N. W.; BURKER, E. J.; BURKES, E. J. *et al.* Assessing the characteristics of patients with oral lichen planus. **J. Am. Dent. Assoc.**, v. 127, n. 5, p. 648-651, 1996.

BUSEK, S. U.; BABÁ, E. H.; TAVARES FILHO, H. A.; PIMENTA, L.; SALOMÃO, A.; CORRÊA-OLIVEIRA, R.; OLIVEIRA, G. C. Hepatitis C and hepatitis B virus infection in different hemodialysis units in Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v.97, p.775-778, 2002.

CAMPIOTTO, S.; PINHO, J. R.; CARRILHO, F. J.; DA SILVA, L. C.; SOUTO, F. J.; SPINELLI, V.; PEREIRA, L. M.; COELHO, H. S.; SILVA, A. O.; FONSECA, J. C.; ROSA, H.; LACET, C. M.; BERNARDINI, A. P. Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. **Braz J Med Biol Res**, v.38, p.41-49, 2005.

CAMPISI, G.; FEDELE, S.; LO RUSSO, L.; DI FEDE, O.; ARICÒ, P.; CRAXÌ, A.; *et al.* HCV infection and oral lichen planus: a weak association when HCV is endemic. **J Viral Hepat**, v.11, n.5, p.465-570, 2004.

CARMO, R. A.; OLIVEIRA, G. C.; GUIMARÃES, M. D.; OLIVEIRA, M. S.; LIMA, A. A.; BUZEK, S. C.; CORRÊA-OLIVEIRA, R.; ROCHA, M. O.; Hepatitis C virus infection among Brazilian hemophiliacs: a virological, clinical and epidemiological study. **Braz J Med Biol Res**, v.35, n.589-598, 2002.

CARROZZO, M.; PELLICANO, R. Lichen planus and hepatitis C virus infection: an updated critical review. **Minerva Gastroenterol Dietol.**, v. 54, n.1, p.65-74, 2008.

CAVALHEIRO, N. P. Sexual transmission of hepatitis C. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo**, v.49, p.271-277, 2007.

CHAINANI-WU, N.; LOZADA-NUR, F.; TERRAULT N. Hepatitis C virus and lichen planus: a review. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v.98, n.2, p.171-183, 2004.

CHOO, Q. L.; KUO, G.; WEINER, A. J.; OVERBY, L. R.; BRADLEY, D. W.; HOUGHTON, M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-a, non-b viral hepatitis genome. **Science**, v.244, p.359-362, 1989. CLARKE, A.; KULASEGARAM, R. Hepatitis C transmission - where are we now? **Int J STD AIDS**, v.17, p.74-80, 2006.

CUNHA, K.S.; MANSO, A.C.; CARDOSO, A.S.; PAIXÃO, J.B.; COELHO, H.S.; TORRES, S.R. Prevalence of oral lichen planus in Brazilian patients with HCV

infection. **Oral Surg. oral med. oral pathol. oral radiol. Endod.**,v.100, n.3, p.330-333, 2005.

DAVID, X. R.; BLANC, P.; PAGEAUX, G. P.; DESPREZ, D.; DIAZ, D.; LEMAIRE, J. M.; TOGNARELLI, B.; LARREY, D.; MICHEL, H. Familial transmission of hepatitis C virus. **Gastroenterol Clin Biol**, v.19,p.150-155, 1995.

DELAROCQUE-ASTAGNEAU, E.; PILLONEL, J.; DE VALK, H.; PERRA, A.; LAPERCHE, S.; DESENCLOS, J. C. Modes of hepatitis C virus transmission: methodological approaches. **Rev Epidemiol Sante Publiqu**, v.54, n.1, p.5-14, 2006.

DI BISCIGLIE, A. M.; GOODMAN, Z. D.; ISHAK, K. G. Long-term clinical and histopathological follow up of chronic post-transfusion hepatitis. **Hepatology**, v.14, p.969-974, 1991.

EDWARDS, P.C.; KELSCH R. Oral lichen planus: clinical presentation and management. **J Can Dent Assoc**, v.68, p.494-499, 2002.

EISEN, D.; DINCINNATI, E.; OHIO, O. 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. 207-214, 2002.

ELSERAG, H. B.; HAMPEL, H.; YEH, C. *et al.* Extrahepatic manifestations of hepatitis C among United States male veterans. **Hepatol.**, v. 36, n. 6, p. 1439-1445, 2002.

ESTEBAN, J. I.; SAULEDA, S.; QUER, J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. **J Hepatol**, v.48, n.148-162, 2008.

EVERSOLE, L. R. Immunopathology of oral mucosal ulcerative, desquamative, and bullous diseases: selective review of the literature. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol.**, v. 77, n. 6, p. 555-571, 1994.

FEMIANO, F.; SCULLY C. Burning mouth syndrome: open trial of psychotherapy alone, medication with alpha-lipoic (thioctic acid) and combination therapy. **Med Oral**, v.9, p.8-13, 2005.

GHOSN, J.; LERUEZ-VILLE, M.; CHAIX, M. L. Sexual transmission of hepatitis C virus. **Presse Med**, v.34, p.1034-1038, 2005.

GROSMANN, S.M.C. **Associação entre o líquen plano bucal e a hepatite crônica pelo vírus C.** (Dissertação de mestrado). Belo Horizonte: Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais; 2005.

Herrine, S. Approach to the patient with cronic hepatitis C virus infection. **An Intern Med**, v.1, p.136-147, 2002.

HUBER, M.A. Oral lichen planus. **Quintessence Int.**, v.35, n.9, p.731-752, 2004.

JORGE, A.O.C. Princípios de Biossegurança em odontologia. **Rev.Biociênc.**, v.8, n.1, p.7-17,2002.

KAO, J.H.; LIU, C. J.; CHEN, P. J.; CHEN, W.; LAI, M. Y.; CHEN, D. S. Low incidence of hepatitis C virus transmission between spouses: a prospective study. **J Gastroenterol Hepatol**, v.15, p.391-395, 2000.

LAUER, G.M, WALKER, B.D. Hepatitis C virus infection. **N Engl J Med.**, v.345, p.42-53, 2001.

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. 8-22,1998.

MARTINS, M.A. Manual de infecção hospitalar: epidemiologia, prevenção, controle. 2.ed. Rio de Janeiro: Medsi, 1116p. 2001.

MARTINS, R. M.; TELES, S. A.; FREITAS, N. R.; MOTTA-CASTRO, A. R.; SOUTO, F. J.; MUSSI, A.; AMORIM, R. M.; MARTINS, C. R.; Distribution of hepatitis C virus genotypes among blood donors from mid-west region of Brazil. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo**, v.48, p.53-55, 2006.

MINOLA, E.; BALDO, V.; BALDOVIN, T.; TRIVELLO, R.; FLOREANI, A. Intrafamilial transmission of hepatitis C virus infection. **Eur J Epidemiol**, v.21, p.293-297, 2006.

MOLLAOGLU, N. Oral lichen planus: a review. **Brit J Oral Maxillofacial Surg**, v.38, p.370-377, 2000.

MIGNOGNA, M.D.; FEDELE, S.; LO RUSSO, L.; RUOPPO, E.; ADAMO, D.; LO MUZIO, L. Extrahepatic manifestations of Hepatitis C virus infection: the slowly unraveling picture of oral lichen planus. **J Hepatol**, v.37, n.3, p.412-413, 2002.

MURPHY, E.L.; BRYZMAN, S.; WILLIAMS, A.E.; CO-CHIEN, H.; SCHREIBER, G.B.; OWNBY, H.E.; GILCHER, R.O.; KLEINMAN, S.H.; MATIJAS, L.; THOMSON, R.A.; NEMO, G.J. Demographic determinants of hepatitis C virus seroprevalence among blood donors. **JAMA**, v.275, p.995-1000, 1996.

NEVILLE, B. W.; DAMM, D. D.; ALLEN, C. M. *et al.* **Patologia Oral e Maxilofacial**. 2 ed., Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 705p, 2004.

NEUMANN-HAEFELIN, C.; BLUM, H. E.; CHISARI, F. V.; THIMME, R. T. Cell response in hepatitis C virus infection. **J Clin Virol**, v.32, p.75-85, 2005.

NICO, M.M.; FERNANDES, J.D.; LOURENÇO, S.V. Oral lichen planus. **An Bras Dermatol**, v.86, n.4, p.633-641, 2011.

OLIVEIRA, M.L.A.; BASTOS, F.I.; SABINO R.R.; PATZOLD, U.; SCHREIER, E.; PAULI, G. *et al.* Distribution of HCV genotypes among different exposure categories in Brazil. **Braz J Med Biol Res**, v.32, 279-282, 1999 a.

ORLANDO, R.; LIRUSSI, F. Hepatitis C virus infection: sexual or non-sexual transmission between spouses? A case report and review of the literature. **Infection**, v.35, p.465-468, 2007.

PANCHOLI, P. M. Sexual transmission of hepatitis C: a review. **East Afr Med J**, v.84, p.188-193, 2007.

PILLI, M.; PENNA, A.; ZERBINI, A.; VESCOVI, P.; MANFREDI, M.; NEGRO, F.; CARROZZO, M.; MORI, C.; GILBERTI, T.; FERRARI, C.; MISSALE, G. Oral lichen planus pathogenesis: A role for the HCV-specific cellular immune response. **Hepatology**, v.36, n.6, p.1446-1452, 2002.

PORTER, S. R.; KIRBY, A.; OLSEN, I.; BARRETT, W. Immunologic aspects of dermol and oral lichen planus. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol.**, v. 83, n. 3, p. 358-66, 1997.

POWELL, E. E.; EDWARDS-SMITH, J.; HAY, L. J. Host genetic factors influence disease progression in chronic hepatitis C. **Hepatology**, v.31, p.827-833, 2000.

RAI, R. R.; MATHUR, A.; MATHUR, D.; UDAWAT, H. P.; NEPALIA, S.; NIJHAWAN, S.; MATHUR, A. Prevalence of occult hepatitis B & C in HIV patients infected through sexual transmission. **Trop Gastroenterol**, v.28, p.19-23, 2007.

REBORA, A.; PATRI, P.; RAMPINI, E.; CROVATO, F.; CIRAVEGNA, G. Erosive lichen planus and cirrhotic hepatitis. **Ital Gen Rev Dermatol**, v.15, n,2, p.123-131, 1978.

REHERMANN, B. Cellular immune response to the hepatitis C virus. **J Viral Hepat**, v.6, n.1, p.31-35, 1999.

SANDHU, K.; HANDA, S.; KANWAR, A. J. Familial lichen planus. **Pediatric Dermatol.**, v. 20, n. 2, p. 186, 2003

SCULLY, C.; CAWSON, R. A. **Medical Problems in Dentistry**. 4. ed., p.252-253, 2000.

SOUSA, F. A. C. G.; ROSA, L. E. B. Líquen plano bucal: considerações clínicas e histopatológicas. **Rev. Bras. Otorrinolaringol**, v.74, n.2, p. 284-292, 2008.

STRADER, D. B.; WRIGHT, T.; THOMAS, D. L.; SEEFF, L. B. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. **Hepatology**, v. 39, p.1147-1171, 2004.

SHEPARD, C. W.; FINELLI, L.; ALTER, M. J. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. **Lancet Infect Dis**, v.5, p.558-567, 2005.

TENGAN, F. M.; ELUF-NETO, J.; CAVALHEIRO, N. P.; BARONE, A. A. Sexual transmission of hepatitis C virus. **Rev Inst Med Trop São Paulo**, v.43, p.133-137, 2001.

TEIXEIRA, R.; MARCOS, L. A.; FRIEDMAN, S. L. Immunopathogenesis of hepatitis C virus infection and hepatic fibrosis: New insights into antifibrotic therapy in chronic hepatitis C. **Hepatol Res**, v.37, p.579-595, 2007.

VINCENT, S. D. Diagnosing and managing Oral lichen planus. **J. Am. Dent. Assoc.**, v. 122, n. 5, p. 93-96, 1991.

ZIGNEGO, A.L.; CRAXÌ, A. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. **Clin Liver Dis**, v.12, n.3, p.611-636, 2008.