

# LÍQUEN PLANO BUCAL E HEPATITE C

## ORAL LICHEN PLANUS AND HEPATITIS C

Soraya de Mattos Camargo Grossmann<sup>1</sup>  
Maria Cássia Ferreira de Aguiar<sup>2</sup>  
Rosângela Teixeira<sup>3</sup>  
Maria Auxiliadora Vieira do Carmo<sup>2</sup>

### RESUMO

*O Líquen Plano bucal tem sido relacionado com o vírus da Hepatite C, com achados ainda inconclusivos, não estando, ainda estabelecida, se essa associação é real ou ocasional. Esse trabalho tem por objetivo revisar a literatura atual sobre a prevalência da relação entre o Líquen Plano bucal e a Hepatite C, com levantamento de dados e discussão crítica dos achados. Embora estudos sugiram uma associação loco regional, a relação entre o Líquen Plano bucal e Hepatite C não está, ainda, totalmente estabelecida, sendo necessárias maiores investigações.*

**Descritores:** Líquen Plano; Hepatite C; Vírus da Hepatite C.

### INTRODUÇÃO

O Líquen Plano (LP), uma doença dermatológica crônica comum, afeta freqüentemente a cavidade bucal<sup>1</sup> e tem sua etiologia e patogênese desconhecidas.

O vírus da Hepatite C (HCV), um RNA-vírus, foi identificado pela primeira vez em 1989 e é reconhecido, atualmente, como um dos maiores causadores de doenças hepáticas crônicas no mundo<sup>2</sup>.

Há evidências de que a prevalência do HCV em pacientes com LP é maior que na população geral<sup>3</sup>, mas as razões para a associação entre essas duas entidades estão ainda obscuras<sup>4</sup> podendo-se sugerir uma ligação casual<sup>5</sup> ou causal entre elas<sup>6</sup>.

Discutimos, baseando-nos em estudos bibliográficos sobre o LP bucal e a Hepatite C, as evidências e correlações encontradas, levantando questionamentos ainda não respondidos. Salientamos, sobretudo, a relevância de mais estudos em busca da real relação entre essas duas entidades para a possível determinação de novos protocolos de atendimento médico-odontológico.

Assim, objetiva-se, com esse trabalho, revisar a literatura atual sobre a prevalência da relação entre Líquen Plano bucal e a Hepatite C, com levantamento de dados e discussão crítica dos achados.

---

<sup>1</sup>Aluna do Curso de Doutorado em Patologia Bucal da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais.

<sup>2</sup>Professora Adjunta do Departamento de Clínica, Patologia e Cirurgia Odontológica da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais.

<sup>3</sup>Professora Adjunta do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.

## REVISÃO DE LITERATURA

O Líquen Plano (LP) é uma doença inflamatória crônica mucocutânea comum, de etiologia desconhecida sendo, usualmente, de natureza idiopática. As manifestações bucais podem se mostrar de diferentes formas clínicas<sup>1,7</sup>, sendo as principais: reticular, incluindo lesões estriadas, papulares e em placa; atrófico ou eritematoso; e erosivo, incluindo os tipos ulcerativo e bolhoso<sup>8</sup>. O padrão reticular é o mais comum e a mucosa jugal o sítio mais acometido<sup>1</sup>. As formas atrófica, erosiva e bolhosa podem apresentar sintomas associados à dor severa ou uma sensação de queimação<sup>9,10</sup>. Tende a ser uma condição dinâmica com remissão e exacerbação dos sintomas<sup>9</sup>.

Tem uma prevalência estimada de 0,2% a 1,2% na população geral<sup>11</sup>, apresenta predileção pelo sexo feminino, principalmente entre a 4ª e 5ª décadas de vida<sup>8,12</sup>, sem relação reconhecível com a etnia<sup>13</sup>.

O Líquen Plano bucal é caracterizado, histologicamente, por hiperqueratose, espessura variável do epitélio, liquefação da camada basal devida à degeneração dessas células, e um infiltrado denso bem definido de células mononucleares, adjacente à membrana basal<sup>1</sup>.

Os mecanismos imunológicos são fundamentais para a iniciação e perpetuação do LP, embora os dados sejam ainda conflitantes ou incompletos<sup>1,14</sup>. Evidências atuais sugerem que a patogênese do LP seja um processo mediado por células T, já que no tecido lesado verifica-se um infiltrado local denso de linfócitos T ativados, com expressão local aumentada de citocinas e expressão alterada de moléculas de adesão<sup>15</sup>. Índices de proliferação celular nas lesões de LP bucal são mais altos quando comparados à mucosa normal e hiperqueratose, sugerindo que uma inflamação específica possa influenciar essa condição de proliferação, no caso do LP bucal<sup>16</sup>.

Existe uma considerável controvérsia sobre a possibilidade do LP bucal ser uma lesão cancerizável, com transformação para o carcinoma epidermóide. Essa neoplasia representa cerca de 98% de todas as lesões malignas da boca, e está fortemente associada a fatores de risco externos como o tabaco e o álcool<sup>17</sup>.

Embora alguns trabalhos sugiram uma alta incidência de carcinoma epidermóide bucal em pacientes com LP, implicando o LP como lesão pré-maligna<sup>8,18,19</sup>, alguns autores ainda consideram circunstanciais as evidências de transformação maligna do LP bucal<sup>20</sup>.

Vários esforços também têm sido feitos na tentativa de se relacionar o LP a outras entidades. Há relatos de associações entre LP e uma variedade de desordens sistêmicas como colite ulcerativa, alopecia areata, vitiligo, miastemia grave, hepatite ativa crônica, cirrose primária biliar, esclerose múltipla e fibrose pulmonar primitiva<sup>10</sup>. No entanto, a maioria desses estudos mostra resultados discrepantes.

Atualmente, evidências sugerem uma significativa associação entre a infecção pelo vírus da Hepatite C (HCV) e o LP, em alguns grupos de pacientes<sup>21</sup>.

A Hepatite C é causada por um vírus tipo RNA da família Flaviviridae, com pelo menos 6 genótipos virais e mais de 50 subtipos, sendo que o genótipo 1 parece estar mais envolvido com essa infecção<sup>22</sup>. Esse vírus foi identificado pela 1ª vez em 1989<sup>22</sup> e é atualmente reconhecido como um dos maiores causadores de doenças hepáticas crônicas no mundo<sup>2</sup>.

Estima-se uma prevalência variável entre os diferentes países, como no Brasil (1,23%), Estados Unidos da América (1,8%), Japão (2,0%), Europa Mediterrânea (2,9%) e África (13,6%). Essa prevalência parece também estar mais associada a alguns grupos étnicos como negros, brancos caucasianos e hispânicos<sup>22</sup>.

No Brasil, essa prevalência mostra-se diferenciada por regiões, assim como por estados. A região Norte parece ter a maior prevalência (2,12%) e a Sul a menor (0,65%). A região Sudeste possui uma prevalência estimada de 1,43%, sendo que o estado de Minas Gerais aparece com a menor prevalência (0,4%)<sup>23</sup>.

A via de transmissão do HCV é parenteral, sendo os fatores de risco mais comuns as transfusões sanguíneas realizadas antes de 1992 e o uso de drogas injetáveis<sup>2,23</sup>. Atos médico-cirúrgicos como aplicações de injeções, acupuntura, cuidados odontológicos, transmissão perinatal e endoscopias digestivas com biópsias também podem significar vias de transmissões comuns<sup>2</sup>. Além disso, profissionais de saúde, presidiários, prostitutas, pacientes hemofílicos, transplantados antes de 1992 e portadores de insuficiência renal crônica sob tratamento dialítico fazem parte de grupos de alto risco<sup>22</sup>.

A Hepatite C pode ser aguda e crônica. A Hepatite C aguda é assintomática na maior parte dos casos, podendo ocorrer manifestações inespecíficas, o que a torna de difícil diagnóstico e tratamento<sup>24</sup>. Uma vez não tratada na fase aguda, a Hepatite C pode evoluir, em 50 a 85% dos casos, para uma forma mais grave da doença, a forma crônica. Essa mudança de fase parece estar associada à etnia, genótipo, carga viral, idade de infecção

e sexo do paciente, sendo jovens e sexo feminino menos susceptíveis à cronicidade. Além disso, a existência de co-fatores incluindo a co-infecção pelo HIV e outros vírus hepatotrópicos, como o vírus da Hepatite B, abuso no uso do álcool, tabagismo, portadores de hemocromatose ou esquistossomose e estados de auto imunidade do paciente também parecem influenciar na evolução da doença<sup>2</sup>.

A Hepatite C crônica, que ocorre em 80 a 85% dos casos<sup>25</sup>, constitui-se uma forma de infecção persistente, assintomática, tornando-se ativa em torno de 10 anos de evolução. Sua patogênese associada à necrose dos hepatócitos ainda está mal definida, embora se acredite que seja mediada pelo sistema imunitário do hospedeiro e pelo efeito citopático direto<sup>2</sup>.

A cirrose é uma conseqüência comum da Hepatite C crônica, acometendo cerca de 20 a 30% dos casos<sup>2</sup>, quadro evidenciado após, aproximadamente, 7 anos de progressão da doença. Cerca de 13 anos, em média, após o quadro de cirrotização, o paciente poderá apresentar carcinoma hepatocelular, em cerca de 5 a 10% dos casos, podendo mostrar-se letal.

O Ministério da Saúde<sup>25</sup> estima que existam milhões de pessoas infectadas pelo HCV de forma sub clínica e sem conhecimento do estado de portador viral, constituindo elo importante na cadeia de transmissão do HCV, perpetuando a doença. Acredita-se, ainda, que vários indivíduos já apresentem doença hepática, em caráter incipiente ou de forma mais agressiva, ainda não diagnosticada<sup>23</sup>.

Adicionalmente à doença hepática, pacientes com hepatite C podem apresentar diversas manifestações extra-hepáticas. Dentro dessas incluem as doenças hematológicas, renais, dermatológicas, endócrinas, neuromusculares e articulares, alterações em glândulas salivares e oculares, além de desordens auto-ímmunes e psicológicas<sup>22</sup>.

Dentre as manifestações dermatológicas mais comumente associadas, na literatura, à Hepatite C estão o Líquen Plano, porfiria cutânea tarda, poliarterite nodosa, síndrome de Behçet e urticárias<sup>4</sup>.

Depois de um primeiro relato de associação entre doenças hepáticas crônicas e o LP<sup>26</sup>, o número de estudos epidemiológicos investigando esta associação aumentou muito<sup>5</sup>. Vários estudos demonstraram, através de métodos de diagnóstico sorológicos anti HCV<sup>27</sup>, que a prevalência do HCV em pacientes com LP é maior que na população geral sem Hepatite C<sup>3</sup> (Quadro 1). Contudo, o papel deste vírus no desenvolvimento do LP permanece inconclusivo

<sup>24,28</sup>.

**Quadro 1.** Taxas de prevalências de HCV e LP em pacientes de diferentes países

<b>Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>Local</b>	<b>Número de pacientes</b>	<b>Achado</b>
Rebora et al.	1992	Itália	29 pac. com LP	19 Anti HCV + (65%)
Divano et al.	1992	Itália	46 pac. com LP	15 Anti HCV + (32,6%)
Cribier et al.	1994	França	48 pac. com LP 4 pac. com LPB	2 Anti HCV + (3,8%)
Bagán et al.	1994	Espanha	187 pac. com LPB	28 Anti HCV + (15%)
Gandolfo et al.	1994	Itália	105 pac. com LPB	10 Anti HCV + (9,52%)
Bellman et al.	1995	EUA	30 pac. com LP	7 Anti HCV + (23%)
Tanei et al.	1995	Japão	8 pac. com LP 37 pac. com LPB	17 Anti HCV + (37,8%)
Nagao et al.	1995	Japão	45 pac. com LPB	28 Anti HCV + (62%)
Carrozo et al.	1996	Espanha	70 pac. com LPB	19 Anti HCV + (27,1%)
Sánchez-Peréz et al.	1996	Espanha	22 pac. com LP 56 pac. com LPB	16 Anti HCV + (20%)
Mignona et al.	1996	Itália	178 pac. com LPB	62 Anti HCV + (34,8%)
Chosidow et al.	1997	França	102 pac. com LPB	5 Anti HCV + (4,9%)
Imhof et al.	1997	Alemanha	62 pac com LP 22 pac. com LPB	13 Anti HCV + (16%)
Grote et al.	1998	Alemanha	24 pac. com LPB	1 Anti HCV + (4,2%)
Bagán et al.	1998	Espanha	505 pac. com HCV 100 pac. com LPB	17 c/ LP (3,36%) 23 Anti HCV + (23%)
Mignona et al.	1998	Itália	263 pac. com LPB	76 Anti HCV + (28,8%)
Dupond et al.	1998	França	28 pac. com LPB	8 Anti HCV + (29%)
Ingafou et al.	1998	Inglaterra	55 pac. com LPB	0 Anti HCV + (0%)
Nagao et al.	2000	Japão	40 pac. com HCV+	5 c/ LPO (12,5%)
Van der Meij e van der Waal	2000	Holanda	55 pac. com LPB	0 Anti HCV + (0%)
Henderson et al.	2001	Inglaterra	40 pac. com HCV	8 pac. C/ LPO (20%)
Figueiredo et al. <sup>20</sup>	2001	Brasil	68 pac. com LPB 126 pac. com HCV	6 Anti HCV + (8,8%) 6 pac. com LPO (4,7%)/ 1 de 6 com LP tb
Eisen et al. <sup>18</sup>	2002	Estados Unidos	195 pac. com LPB	0 Anti HCV + (0%)
Daramola et al. <sup>13</sup>	2002	Nigéria	57 pac. com LP	9 Anti HCV + (15,8%)
Gimenez-Garcia et al. <sup>23</sup>	2003	Espanha	101 pac com LP ou LPB	8 Anti HCV + (8,9%)

**Legenda:** LP-Líquên Plano cutâneo; LPB-Líquên Plano bucal; pac.-paciente

Nos últimos 11 anos, essa possível correlação entre o LP bucal e a Hepatite C tem sido relatada em alguns grupos de pacientes, particularmente na Espanha, Itália e Japão<sup>21</sup>. No entanto, a ausência de associação entre o HCV e o LP na Inglaterra<sup>5</sup> parece estar ligada à baixa prevalência de pacientes infectados com o HCV nessa população (menos de 0,08% a 0,55%)<sup>29</sup>, quando comparada com a de outros países, como a Itália, em que os casos de infecção por HCV são mais altos (0,7% a 1,3%)<sup>30</sup>. Esta diferença de prevalência da associação entre o LP e a infecção pelo HCV pode refletir a diferença epidemiológica do HCV de um país para outro<sup>5,31</sup>.

Corroborando com essa afirmação, altas dosagens séricas de anticorpos anti HCV foram encontradas em grupos de pacientes não selecionados com LP na Europa Mediterrânea (34,8%)<sup>32</sup> e no Japão (62%)<sup>33</sup>.

A forma erosiva do LP bucal parece ser a mais prevalente<sup>34,35,36</sup> nos pacientes HCV positivos, embora pacientes com as formas mais brandas e ceratóticas ou assintomáticas de LP bucal devam ser avaliados quanto à presença ou não da infecção pelo HCV<sup>37</sup>.

Há evidências de que o subtipo HCV-1b é mais comum em pacientes acometidos concomitantemente com o HCV e o LP bucal<sup>38</sup>, embora outros autores não mostrem essa relação<sup>5,21</sup>.

Alguns pacientes portadores, ao mesmo tempo, de Hepatite C e LP bucal mostram anticorpos circulantes a antígenos epiteliais<sup>21,39</sup>, embora esse não seja um achado constante. Pode-se especular sobre as reações cruzadas entre determinantes virais da Hepatite C e epítomos da mucosa, mas esse é ainda um fato desconhecido<sup>39,40,41</sup>. Assim, as razões para uma associação entre o HCV e o LP estão ainda obscuras<sup>4</sup> e tanto uma ligação casual<sup>5</sup> quanto causal pode ser sugerida<sup>6</sup>.

Há relatos de que pacientes submetidos a tratamento com Interferon  $\alpha$ , infectados com o HCV, podem demonstrar a indução de lesões de LP bucal, talvez através da indução da expressão de antígenos de superfície nos ceratinócitos<sup>38,42</sup>.

Devido ao aspecto assintomático e grave da Hepatite C, uma vez detectada a presença de LP bucal, em um paciente, esse deveria ser submetido a uma avaliação dos níveis séricos do HCV, para a investigação de infecção ou não pelo vírus<sup>38</sup>.

## DISCUSSÃO

Doenças de etiologia ainda desconhecida como o Líquen Plano e suas possíveis associações têm sido

incessantemente investigados, no sentido de se esclarecer sua patogênese e se estabelecer protocolos menos empíricos de abordagem dos pacientes portadores dessas alterações.

Embora com aspectos ainda não totalmente esclarecidos, acredita-se que os mecanismos imunológicos sejam fundamentais para a iniciação e perpetuação do LP<sup>43</sup>.

Com uma incidência na população que não pode ser subestimada, ainda assim permanecem não totalmente elucidadas as vias de ativação dessa resposta auto-imune, apesar dos numerosos trabalhos de pesquisa realizados.

Associações do LP bucal com desordens sistêmicas, de natureza infecciosa ou não, são relatadas na literatura<sup>10</sup>, embora ainda não se tenha definido se mecanismos comuns estão envolvidos na patogênese das alterações ou se são apenas clinicamente coincidentes.

A relação do LP bucal com outras doenças, também de natureza auto-imune, como a alopecia areata, vitiligo, colite ulcerativa, miastemia grave dentre outras<sup>10</sup>, leva-nos a ponderar a possibilidade de que tais desordens possam ter um tronco primitivo comum, a partir do qual mudanças qualitativas do perfil imunológico do paciente levem ao desenvolvimento de entidades nosológicas diferentes, com características clínicas próprias.

A partir de trabalhos associando a Hepatite C com alterações extra-hepáticas, dentre elas o LP bucal<sup>4</sup>, muito se tem especulado na literatura sobre essa possível relação<sup>44</sup>.

O HCV foi reconhecido apenas em 1989 e é considerado, atualmente, como um dos maiores causadores de doenças hepáticas crônicas no mundo<sup>2</sup>.

Sua prevalência na população mostra padrões loco regionais bastante distintos e parece estar ligada à etnia, gênero e genotipagem viral<sup>21,32,40</sup>.

Como é uma doença assintomática ou com manifestações inespecíficas, na maioria dos casos, essa se torna uma doença de difícil diagnóstico e tratamento. Apesar da patogênese ainda mal definida, sabe-se que um grande número de pacientes evolui para cirrose e carcinoma hepatocelular<sup>2</sup>.

Como forma de agravamento desse quadro, o Ministério da Saúde<sup>25</sup> estima a existência de milhões de pacientes não conhecedores de seu estado de portadores, constituindo elo importante na cadeia viral de transmissão do HCV.

Assim, dada a importância clínica da Hepatite C, justificam-se as numerosas investigações para melhor esclarecimento de sua patogenia também como o conhecimento das alterações extra-hepáticas mais comumente associadas a essa doença. Acreditamos que esses estudos possam ser de grande auxílio na identificação de portadores assintomáticos do HCV, assim como de grande relevância no melhor entendimento dos mecanismos de atuação do vírus.

Como pode ser visualizado pelo Quadro 1, muitos estudos têm demonstrado que a prevalência do HCV é maior em pacientes com LP que na população geral, salientando as diferenças loco regionais dessa correlação. Isso nos remete a investigar a prevalência dessa associação em regiões e centros diversos o que, provavelmente, levará a protocolos não necessariamente universais de abordagem dos pacientes.

Ressalta-se que os estudos de prevalência da relação entre essas duas entidades possuem diferentes metodologias, o que dificulta a comparação dos resultados. O uso de metodologias padronizadas poderá ser estabelecido visando avaliar a real ligação de prevalências nas diferentes regiões.

Embora a forma erosiva de LP bucal pareça mais prevalente nos portadores do HCV, a investigação do estado de portador viral mesmo nos indivíduos com a forma reticular assintomática se faz necessária<sup>37</sup>.

Pode-se também investigar a influência de determinado genótipo do HCV com o aparecimento do LP bucal, se constatada a relação entre as duas entidades.

Consideramos também de relevância, a diferenciação do LP idiopático com possíveis reações liquenóides relacionadas às drogas utilizadas no tratamento do paciente com Hepatite C, levando-se em conta os relatos de aparecimento de LP bucal em pacientes submetidos ao tratamento com Interferon  $\alpha$ <sup>38,42</sup>.

Podemos concluir, assim, que a relação entre o LP bucal e a Hepatite C não está, ainda, bem esclarecida na literatura, sendo necessários mais estudos de prevalência relacionando essas duas entidades.

## ABSTRACT

*Oral Lichen Planus has been associated with the hepatitis C virus infection, but findings are still controversial. Thus, it is not established if this correlation is real or by chance. The purpose of this study is to review the literature about the prevalence of the relation between oral Lichen Planus and Hepatitis C.*

*A critical discussion of the analyzed data was done. Although the studies suggest a regional loco association, the relation between these two entities is not totally clear and more studies are necessary to evaluate this issue.*

**Key words:** Lichen Planus; Hepatitis C; Hepatitis C virus



## REFERÊNCIAS

1. Pindborg JJ. Atlas of diseases of oral mucosa. 5 ed. Copenhagen: Munksgaard, 1992, p.258.
2. Alberti A, Benvegnù L. Management of hepatitis C. *Journal of Hepatology* 2003; 38:104-118.
3. Bagan Jv, Ramon C, Gonzalez L, Diago M, Millán Ma, Cors R, Lloria E, Cardona F, Jiménez Y. Preliminary investigation of the association of oral lichen planus and hepatitis C. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology Endodontic* 1998; 85: 532-6.
4. Lodi G, Porter SR, Scully C. Hepatitis C virus infection – review and implications for the dentist. *Oral Surgery Oral Pathology Oral Radiology Endodontic* 1998; 86: 8-22.
5. Ingafou M, Porter SR, Scully C, Teo CG. No evidence of HCV infection or liver disease in British patients with oral lichen planus. *International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery* 1998; 27: 65-6.
6. Pellicano R, Palmas F, Leone N, Vanni E, Carrozo M, Gandolfo S, Puiatti P, Marietti G, Rizzetto M, Ponzetto A. Previous tuberculosis, hepatitis C virus and lichen planus. A report of 10 cases, a causal or casual link? *Panminerva Medicine* 2000; 42: 77-81.
7. Nevilli BW, Damm DD, Allen CM. *Patologia Oral e Maxilofacial*. Guanabara Koogan. 1998, 705p.
8. Eisen D, Dincinnati E. The clinical features, malignant potential, and systemic associations of oral lichen planus: a study of 723 patients. *Journal of American Academy of Dermatology* 2002; 46: 207-14.
9. Vincent SD, Fotos PG, Baker KA, Williams TP. Oral lichen planus: the clinical, historical, and therapeutic features of 100 cases. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology* 1990; 70: 165-71.
10. Dis MLV, Parks ET. Prevalence of oral lichen planus in patients with diabetes mellitus. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology Endodontic* 1995; 79: 696-700.
11. Grossmann, SMC, Carmo MAV. Estudo epidemiológico de lesões bucais de Líquen Plano do Laboratório de Patologia bucal da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais. *Arquivos de Odontologia* 2001; 37: 163-174.
12. Scully C, El-Kom M. Lichen planus: review and update on pathogenesis. *Journal of Oral Pathology* 1985; 14: 431-58.
13. Eversole LR. Immunopathology of oral mucosal ulcerative, desquamative, and bullous diseases. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology* 1994; 77: 555-571.
14. White FH, Jin Y, Yang L. Quantitative cellular and nuclear volumetric alterations in epithelium from lichen planus lesions of human bucal mucosa. *Journal Oral Pathology & Medicine* 1994; 23: 205-8.
15. Porter SR, Kirby A, Olsen I, Barrett W. Immunologic aspects of dermol and oral lichen planus. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology* 1997; 83: 358-66.
16. Fonseca LMS, Carmo MAV. Identification of AGNORs, PCNA and ck 16 proteins in oral lichen planus. *Oral Diseases* 2001; 7:344-348.
17. Kilpi A, Rich AM, Reade PC, Konttinen YT. Studies of the inflammatory process and malignant potential of oral mucosal lichen planus. *Australian Dental Journal* 1996; 41: 87-90.
18. Lozada NF, Miranda C. Oral lichen planus: epidemiology, clinical characteristics, and associated diseases. *Semin Cutan Med Surgery* 1997; 16: 273-7.
19. Larsson A, Warfvinge G. Malignant transformation of oral lichen planus. *Oral Oncology* 2003; 39: 630-1.
20. Duarte ECB, Gomez RS. Líquen Plano e câncer bucal. *Revista Mineira de Estomatologia* 2003; 1: 8-13.
21. Lodi G, Porter SR. Hepatitis C virus infection and lichen planus: a short review. *Oral Diseases* 1997; 3: 77-81.
22. National Institutes of Health. Consensus Development Conference Statement. Management Of Hepatitis C: 2002, p.10-12.
23. SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA. Epidemiologia da infecção pelo vírus da Hepatite C no Brasil – relatório do grupo de estudo da Sociedade Brasileira de Hepatologia 2002.

24. Carrozo M. Oral health in patients with hepatitis C virus infection: an underestimated problem? *Oral Diseases* 2001, 7: 267-70.
25. MS (Ministério da Saúde). Secretaria Executiva. Programa Nacional de Hepatites Virais. *Hepatites Virais: O Brasil Atento – Brasília: Brasil, Ministério da Saúde, 2003.*
26. Reborá A, Robert E, Rongioletti F. Clinical and laboratory presentation of lichen planus patients with chronic liver disease. *Journal of Dermatology Science* 1992, 4: 38-41.
27. Reborá A, Robert E, Rongioletti F. Clinical and laboratory presentation of lichen planus patients with chronic liver disease. *Journal of Dermatology Science* 1992, 4: 38-41.
28. Lodi G, Olsen I, Piatelli A, D'amico E, Artese L, Porter SR. Antibodies to epithelial components in oral lichen planus (OLP) associated with hepatitis C virus (HCV) infection. *Journal Oral Pathology & Medicine* 1997; 26: 36-9.
29. Crawford RJ, Gillon J, Yap PL. Prevalence and epidemiological characteristics of hepatitis C in Scottish donors. *Transfus Medicine* 1994; 4: 121-4.
30. Chairmonte M, Stoffolini T, Caporaso N. Hepatitis C virus infection in Italy, a multicentric seroepidemiologic study (a report from the HCV study-group of the Italian association for the study of the liver). *Italian Journal Gastroenterology* 1991, 23: 555-8.
31. Roy KM, Bagg J. Hepatitis C virus and oral diseases: a critical review. *Oral diseases* 1999, 5: 270-77.
32. Mignogna MD, Lo Muzio L, Mignogna RE, Carbone R, Bucci E. Preliminary report on the association between oral lichen planus and hcv-antibody positivity in southern Italy. A clinical evaluation of 178 cases. *Journal Oral Pathology & Medicine* 1996; 25: 289.
33. Nagao Y, Sata M, Tanikawa K, Itoh K, Kameyama T. Lichen planus and hepatitis C virus in the northern Kyushu region of Japan. *European Journal Clinical Invest* 1995; 25: 910-4.
34. Gandolfo S, Carbone M, Carrozo M, Gallo V. Oral lichen planus and hepatitis C virus (HCV) infection: is there a relationship? A report of 10 cases. *Journal Oral Pathology & Medicine* 1994; 23: 119-22.
35. Serpico R, Busciolano MM, Femiano FA. Statistical epidemiological study of a possible correlation between serum transaminase levels and viral hepatic pathology markers and lichen planus oral. *Minerva Stomatology* 1997; 46: 97-102.
36. Dupond AS, Lacour JP, Lafont C, Ortonne JP. Prevalence of hepatitis C virus in oral erosive lichen. *Ann Dermatology Venerology* 1998; 125:676-8.
37. Mignogna MD, Lo Muzio L, Lo Russo L, Fedele S, Ruoppo E, Bucci E. Oral lichen planus: clinical features in HCV-positive and HCV-negative patients. *International Journal of Dermatology* 2000; 39: 134-9.
38. Imhof M, Popal H, Lee JH, Zeuzem S, Milbradt R. Prevalence of hepatitis C virus antibodies and evaluation of hepatitis c virus genotypes in patients with lichen planus. *Dermatology* 1997; 195: 1-5.
39. Arrieta JJ, Rodríguez IE, Casqueiro M, Bartolome J, Manzarbeitia F, Herrero M, Pardo 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. *Hepatology* 2000; 32: 97-103.
40. Nagao Y, Kameyama T, Sata M. Hepatitis C virus RNA detection in oral lichen planus tissue. *American Journal of Gastroenterology* 1998; 93: 850.
41. Mega H, Jiang WW, 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 Diseases* 2001; 7: 296-305.
42. Schlesinger TE, Camisa C, Gay D, Bergfeld WF. Oral erosive lichen planus with epidermolytic hyperkeratosis during interferon alfa-2b therapy for chronic hepatitis C virus infection. *Journal of American Academy of Dermatology* 1997; 36: 11023-5.