

João Pedro Gomes Zenha

**LÍQUEN PLANO ORAL E VÍRUS DA HEPATITE C:
QUE RELAÇÕES?**

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade Ciências da Saúde

Porto, Portugal 2011

João Pedro Gomes Zenha

**LÍQUEN PLANO ORAL E VÍRUS DA HEPATITE C:
QUE RELAÇÕES?**

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade Ciências da Saúde

Porto, Portugal 2011

João Pedro Gomes Zenha

**LÍQUEN PLANO ORAL E VÍRUS DA HEPATITE C:
QUE RELAÇÕES?**

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa
como parte dos requisitos para obtenção do grau de
Mestre em Medicina Dentária

RESUMO

O líquen plano, uma doença mucocutânea autoimune crónica, afecta a pele, mucosa genital, couro cabeludo, unhas e também a mucosa oral em 60-70% dos casos, sendo designada então por: líquen plano oral. Apesar da sua etiologia exacta ser desconhecida, o líquen plano é caracterizado por uma resposta imunológica mediada por células contra antígenos no epitélio da pele e/ou mucosa. O diagnóstico do líquen plano oral pode ser realizado através das características clínicas se elas forem suficientemente próprias, mas a biópsia é recomendada para confirmar o diagnóstico, excluir a displasia e malignidade, e decidir clinicamente se o tratamento activo é recomendado. O exame histológico revela tipicamente hiperqueratose, degeneração das células basais e um infiltrado linfocitário denso bem definido na derme superficial. Algumas lesões de líquen plano oral sofrem transformação maligna e a incidência exacta dessa transformação e seus mecanismos são ainda fonte de controvérsia. Alguns factores etiológicos hipotéticos, associam-se principalmente as restaurações em amálgama e o vírus de hepatite C que têm sido estudados em detalhe. A associação epidemiológica do líquen plano com a infecção pelo vírus da hepatite C tem sido registada em diversos países, tendo sido isolados RNA-VHC e anticorpos anti-VHC da pele e mucosa oral em doentes com líquen plano e infecção crónica pelo vírus da hepatite C. O vírus da hepatite C é um vírus envelopado e de vertente única de RNA da família *Flaviviridae*. A infecção pelo vírus da hepatite C representa um problema de saúde global com uma prevalência global de cerca de 3% (cerca de 170 milhões de pessoas, a maioria infectada cronicamente) representando uma importante causa de morbidade e mortalidade. O vírus da hepatite C é um vírus hepatotrópico e linfotrópico, e a infecção crónica pode causar, por um lado, hepatite crónica, cirrose e carcinoma hepatocelular e, por outro lado, diversas manifestações extrahepáticas que incluem crioglobulinemia mista, porfíria cutânea tarda e líquen plano. A presente revisão foca-se na questão de avaliar o papel potencial do líquen plano em diagnosticar a infecção pelo vírus da hepatite C como um dos primeiros marcadores evidentes da doença hepática crónica potencialmente fatal. A correlação entre o líquen plano e infecção pelo vírus da hepatite C tem sido amplamente investigada e discutida na literatura científica. Enquanto estudos de diversos países demonstram uma associação significativa entre o líquen plano e infecção pelo vírus da hepatite C, outros refutaram esta associação. Como o vírus se pode replicar na pele e mucosa oral e células T VHC específicas podem ser

encontradas na mucosa oral de doentes com hepatite C crónica e líquen plano, o vírus da hepatite C pode estar implicado na patogénese do líquen plano. A terapia anti-VHC tem sido associada a um pior prognóstico das lesões de líquen plano, mas ainda existem poucos estudos detalhados e mais pesquisa é necessária. Apesar da associação entre a infecção pelo vírus da hepatite C e o líquen plano permanecer discutível, uma maior seroprevalência anti-VHC positiva é detectada entre os doentes com líquen plano oral de diferentes países. Os resultados de múltiplos autores em diversos estudos mundiais enaltecem ainda a importância de efectuar um teste de rastreio para detecção do vírus da hepatite C, nos doentes diagnosticados com líquen plano oral. Salienta-se ainda o papel relevante dos profissionais de medicina dentária neste contexto, optimizando as estratégias de tratamento da hepatite C e favorecendo um melhor prognóstico.

ABSTRACT

Lichen planus, a chronic autoimmune mucocutaneous disease affects the skin, genital mucosa, scalp, nails and also oral mucosa in about 60-70% of cases, being so designated by: oral lichen planus. Although its exact aetiology is unknown, lichen planus is characterized by a cell-mediated immunological response to antigens of skin and/or mucosa epithelium. The diagnosis of oral lichen planus can be made from the clinical features if they are sufficiently characteristic, but biopsy is recommended to confirm the diagnosis, exclude dysplasia and malignancy, and to clinically decide whether active treatment is required. Histopathological examination typically shows hyperkeratosis, basal cell degeneration and a dense well defined infiltrate of lymphocytes in the superficial dermis. Certain oral lichen planus lesions undergo malignant transformation and the exact incidence of this transformation and its mechanisms are still controversial. Some hypothetical etiological factors, mainly amalgam restorations and hepatitis C virus have been studied in detail. The epidemiological association of lichen planus with hepatitis C virus infection has been recorded from several countries and HCV-RNA and positive anti-HCV antibodies have been isolated from lesional skin in patients with lichen planus and chronic hepatitis C virus infection. Hepatitis C virus is an enveloped, single-stranded RNA virus of the *Flaviviridae* family. Hepatitis C virus infection represents a major global health problem with a global prevalence of about 3% (about 170 million people, most of whom chronically infected) representing a potential cause of substantial morbidity and mortality. Hepatitis C virus is both an hepatotropic and a lymphotropic virus, and chronic infection can cause, on one hand, chronic hepatitis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma and on the other hand, several extrahepatic diseases including mixed cryoglobulinemia, porphyria cutanea tarda and lichen planus. This review focuses on the dilemma in evaluating the potential role of lichen planus in diagnosing hepatitis C virus infection as one of the first overt markers of potentially fatal chronic liver disease. The correlation between lichen planus and hepatitis C virus infection has been largely investigated and discussed at scientific literature. While studies from several centers across the world show a significantly association between hepatitis C virus infection and lichen planus, others have refuted such an association. As the virus may replicate in the skin and oral mucosa and HCV-specific T cells can be found in the oral mucosa of patients with chronic hepatitis C and lichen planus, hepatitis C virus may be implicated in the pathogenesis of lichen planus. Therapy anti-HCV has

been also associated with a worse prognosis of oral lichen planus lesions, but there are few detailed studies and more research is needed. Although the association between hepatitis C virus infection and lichen planus remains debatable, a relatively higher positive anti-HCV seroprevalence is seen among oral lichen planus patients from different countries. The results of multiple authors in several studies across the world still praise the importance of making a screening test for detection of hepatitis C virus in patients diagnosed with oral lichen planus. It is also stressed the important role of dental professionals in this context, optimizing the treatment strategies of hepatitis C and supporting a better prognosis.

Aos meus pais, irmãos e Mélanie...

“Uma mudança deixa sempre o caminho aberto para outras”

Nicolau Maquiavel

AGRADECIMENTOS

Agradecimentos especiais à minha orientadora Dr. Augusta Silveira pela sua disponibilidade, esforço, paciência, cordialidade e sobretudo, pelo seu interesse e dedicação na realização desta tese, ao longo do ano lectivo, que sem o seu apoio não teria sido possível.

ÍNDICE

Resumo

Abstract

| | |
|--|----------|
| I. INTRODUÇÃO | 1 |
| 1. Líquen plano oral | 1 |
| 1.1. Definição e conceitos | 1 |
| 1.2. Epidemiologia | 2 |
| 2. Vírus da hepatite C | 3 |
| 2.1. Definição e conceitos..... | 3 |
| 2.2. Epidemiologia | 4 |
| 3. Que relação entre líquen plano oral e hepatite C: sua importância | 5 |
| | |
| II. METODOLOGIA | 7 |
| | |
| III. DESENVOLVIMENTO | 9 |
| 1. Líquen plano oral | 9 |
| 1.1. Etiopatogenia | 9 |
| 1.2. Histopatologia | 12 |
| 1.3. Líquen plano oral e reacções liquenóides | 13 |
| 1.4. Diagnóstico | 14 |
| 1.5. Diagnóstico diferencial | 14 |
| 1.6. Quadro clínico | 15 |
| 1.7. Evolução e prognóstico | 18 |
| 1.8. Tratamento | 18 |
| 1.9. Transformação maligna | 20 |
| 2. Vírus da hepatite C | 21 |
| 2.1. Morfoestrutura | 21 |
| 2.2. Modo de transmissão | 22 |
| 2.3. História natural | 23 |
| 2.4. Diagnóstico | 24 |
| 2.5. Patogenia e quadro clínico | 25 |

| | |
|---|-----------|
| 2.6. Factores relacionados com a progressão da hepatite C | 26 |
| 2.7. Hepatite C crónica | 27 |
| 2.8. Cirrose hepática | 28 |
| 2.9. Carcinoma hepatocelular | 30 |
| 2.10. Manifestações extrahepáticas | 32 |
| 2.11. Tratamento | 33 |
| 3. Relação entre líquen plano oral e infecção pelo vírus da hepatite C ... | 33 |
| 3.1. O que os estudos epidemiológicos demonstram | 34 |
| 3.2. Patogénese do líquen plano oral relacionado com o vírus da hepatite C | 44 |
| 3.3. Terapia contra o vírus da hepatite C e líquen plano oral | 52 |
| IV. CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS | 56 |
| V. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 61 |
| VI. ANEXOS | 72 |
| ANEXO A | 72 |
| ANEXO B | 76 |

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

| | |
|---------------|---|
| ACR | Colégio Americano de Reumatologia |
| ALT | Alanina aminotransferase |
| AMT | Aminotransferase |
| ANA | Anticorpos antinucleares |
| AST | Aspartato-aminotransferase |
| bdDNA | Cadeia ramificada de DNA |
| CCE | Carcinoma de células escamosas |
| CHC | Carcinoma hepatocelular |
| ELAM | Molécula de adesão leucocitária endotelial |
| ELISA | Teste de ensaio imunoenzimático |
| EUA | Estados Unidos da América |
| HIV | Vírus da imunodeficiência humana |
| ICAM | Molécula de adesão intercelular |
| IFN | Interferon |
| IFN- γ | Interferon-gamma |
| LP | Líquen plano |
| LPO | Líquen plano oral |
| MEH | Manifestações extrahepáticas |
| MHC | Complexo principal de histocompatibilidade |
| MMP | Metaloproteinase |
| NK | <i>Natural killer</i> (exterminadora natural) |
| OMS | Organização mundial de saúde |
| PBMC | <i>Peripheral blood mononuclear cell</i> (células mononucleares do sangue periférico) |
| PCR | Reacção em cadeia da polimerase |
| RIBA | <i>Recombinant immunoblot assay</i> (ensaio imunoblot recombinante) |
| RL/LL | Reacções/ Lesões liquenóides |
| RLO/LLO | Reacções/Lesões liquenóides orais |
| RT-PCR | Reacção de transcriptase reversa, seguida de reacção em cadeia da polimerase |
| SNP | Polimorfismos de nucleótidos únicos |

| | |
|---------------|--|
| SVR | Resposta virológica sustentada |
| TM | Transformação maligna |
| TNF- α | Factor de necrose tumoral |
| UROD | Enzima uroporfirinogénio decarboxilase |
| VHB | Vírus da hepatite B |
| VHC | Vírus da hepatite C |
| VHD | Vírus da hepatite D |

I. INTRODUÇÃO

1. Líquen plano oral

1.1. Definição e conceitos

O líquen plano (LP) é uma doença inflamatória crônica mediada por células T do epitélio estratificado escamoso relativamente comum que envolve pele e mucosas. Condições locais, tais como pobre higiene oral e hábitos tabágicos, podem aumentar a possibilidade do seu desencadeamento e expressão. O LP pode-se apresentar na pele, anexos da pele, cavidade oral e mucosa extraoral. (Scully, 2008) LP cutâneo tem como característica clínica a presença de pápulas achatadas poligonais e planas que predominam nas superfícies flexoras. A maioria das lesões cutâneas são auto-limitadas. (Mahboobi, 2010)

O líquen plano oral (LPO) pode envolver qualquer lugar da mucosa oral, mais frequentemente a mucosa jugal, gengiva e bordos laterais da língua, apresentando-se como lesões brancas bilaterais, ocasionalmente associadas a úlceras. (Regezi, 2008) Foi descrita inicialmente por Wilson em 1869 a nível clínico e por Dubreuilh em 1906 a nível histológico. O LPO pode manifestar-se de diversas formas clínicas: reticular, em placa, papular, atrófico, erosivo e bolhoso. Os doentes com LPO apresentam frequentemente manifestações concomitantes em um ou vários locais extra-orais, tais como vulva e vagina. O LPO é caracterizado, histologicamente, por hiperqueratose, espessura variável do epitélio, liquefação da camada basal devido á degeneração dessas células, e um infiltrado denso bem definido de células mononucleares, adjacente à membrana basal. (Robae, 2006)

A importância desta doença deve-se à sua relativa frequência, cronicidade, remissão espontânea rara, com potencial maligno e frequentemente fonte de morbidade. (Regezi, 2000)

1.2. Epidemiologia

O LP é uma doença mucocutânea inflamatória que afecta mais frequentemente adultos de média idade, ocorrendo aproximadamente entre os 30-70 anos, especialmente na 5ª e 6ª década de vida. (Farhi, 2010) A doença tem sido mais frequentemente reportada nas mulheres do que nos homens, numa relação de 2:1 (Grossmann, 2006; Ismail, 2007), mas há autores que consideram que afecta homens e mulheres em números aproximadamente iguais. (Sebastián, 1995; Regezi, 2000) As crianças raramente são afectadas, mas alguns autores descrevem também casos na infância, mesmo aos 8 meses de idade. (Sebastián, 1995; Nnoruka, 2007) A prevalência do LP é desconhecida, mas é estimada que ocorra em menos de 1% da população. É pensado ser significativamente menos frequente que o LP exclusivamente oral que afecta aproximadamente 0,2% – 4% da população geral dependendo dos autores. (Regezi, 2008; Farhi, 2010; Carrozzo, 2009)

A prevalência das estimativas varia entre diferentes populações, mas a doença não parece exibir uma predilecção racial (Sebastián, 1995; Carrozzo, 2009): a prevalência do LPO na população seleccionada espanhola é de 0,2% a 2%, 0,5% na população japonesa, 1,9% na população sueca, 2,6% na população indiana, 0,38% na Malásia. (Ismail, 2007; Bascones-Ilundain, 2006) Lozada-Nur refere que a prevalência do LPO na população norte-americana é de 1,2% (Lozada-Nur, 1997), mas um estudo mais recente desmente referindo que a prevalência nos EUA é desconhecida. (Sugerman, 2010)

O LP genital e cutâneo estão associados em 15-20% dos casos com LPO, respectivamente, e o LPO ocorre em 70-77% dos pacientes com LP cutâneo. (Farhi, 2010)

A incidência exacta de transformação maligna (TM) no LPO é difícil de estabelecer devido à possível contribuição de factores de risco externos que podem ser relevantes, mas este risco varia entre 0,4% e 5% durante períodos de observação de 0,5 a 20 anos. (Scully, 2008) Com efeito, a Organização Mundial de Saúde (OMS) categorizou o LPO

como uma condição pré-maligna, que é “um estado geral associado a um risco significativamente elevado de cancro”. (Ismail, 2007)

2. Vírus da hepatite C

2.1. Definição e conceitos

Em 1989, com recurso a técnicas de biologia molecular, foi clonado um pequeno antigénio que levou à caracterização do vírus da hepatite C (VHC) e à subsequente descoberta de que esse vírus é responsável pela grande maioria (no mínimo 80%) dos casos de Hepatite não-A, não-B pós transfusão e mais de 50% dos casos esporádicos de hepatite não-A, não-B sendo, actualmente, a principal causa de doença hepática e afecta significativamente a saúde de milhões de pessoas em todo o mundo. O VHC é um vírus de RNA de filamento único vagamente relacionado com os Flavivirus, que incluem os agentes da febre-amarela e do dengue. Carece de qualquer tipo de analogia com o VHB e VHD. (Mary, 1994; Ureña, 1997; Fortune, 2010) É um vírus com dimensão reduzida, entre 30 e 60 nanómetros de diâmetro. Apresenta um envelope lipídico que se inactiva com cloroformo e um RNA linear de aproximadamente 10.000 nucleótidos. O VHC tem um genoma extremamente variável, 6 genótipos distintos e múltiplos subtipos. (Mahboobi, 2010)

A via de transmissão do VHC é parental, sendo os factores de risco mais comuns as transfusões sanguíneas realizadas antes de 1992 e o uso de drogas injectáveis. (Grossmann, 2006) Outros modos de transmissão parecem ser responsáveis pela propagação da infecção pelo VHC. Estes incluem a utilização de sangue contaminado, produtos derivados do sangue, tecidos e órgãos, cuidados médicos e dentários com seringas e equipamento contaminado ou inadequadamente esterilizado, transmissão sexual, transmissão perinatal e partilha de objectos pessoais tais como giletes ou escovas de dentes. (Khaja, 2006)

2.2. Epidemiologia

Segundo a OMS estima-se que 3% da população mundial esteja infectada cronicamente pelo VHC, o que corresponderá a 170 milhões de pessoas. (WHO, 2002; Böckle, 2010) No entanto, a maioria das descrições da epidemiologia global do VHC dependem fortemente de estudos de seroprevalência do VHC. Estes estudos, na maioria dos casos, são transversais e são realizados em populações seleccionadas – doadores de sangue ou pacientes com doença hepática crónica – que não são representativos da comunidade ou região nas quais residem. (Shepard, 2005)

Existem diferenças temporais e geográficas nos padrões de infecção pelo VHC. Globalmente, 3 padrões epidemiológicos foram descritos de acordo com a prevalência de infecção pelo VHC e o seu padrão de transmissão. A primeira descreve uma prevalência baixa nos indivíduos com menos de 20 anos de idade que aumenta significativamente nas próximas décadas, alcançando a prevalência mais elevada na idade dos 30-40 anos e descendo nos indivíduos com mais de 50 anos. Este padrão é reflectido nos EUA e Austrália. Um segundo padrão epidemiológico manifesta-se com uma baixa prevalência em crianças e adultos jovens com um aumento nos adultos mais velhos acima dos 50 anos. Este padrão é observado no Japão e Itália. O terceiro padrão regista um aumento sustentado de acordo com a idade e taxas elevadas de infecção são observados em todos os grupos de idades como observado no Egipto. (Violante, 2007; Alter, 2007)

Portugal parece reflectir o primeiro padrão epidemiológico acima descrito segundo a distribuição por grupos etários dos casos notificados de hepatite C de 1993 a 1997. (Marinho, 2000)

Algumas nações no mundo têm taxas de seroprevalência de VHC relativamente baixas, incluindo o Reino Unido e os países da Escandinávia (0,01%-0,1%), Irão (0,16%), Alemanha (0,6%), Canadá (0,8%), França (1,1%), Austrália (1,1%), Iémen (1,1%) e México (1,4%). Baixo, mas com taxas de seroprevalência ligeiramente superiores foram reportadas no EUA (1,8%), Japão (1,5-2,3%) e Itália (2,2%). O Egipto apresenta uma taxa de seroprevalência de VHC de 17-26%. (Violante, 2007; Craxì, 2008; Alavi, 2011)

Em Portugal, a hepatite C é a hepatite vírica que regista o maior número de notificações, tendo ultrapassado a hepatite A e B em finais da década de 90. (Marinho, 2000) Não há dados sobre a prevalência nacional, mas estima-se que a prevalência oscile entre 1,0 e 1,5% verificando-se um gradiente Norte-Sul com prevalência de 0,68% no Norte, 1,0% em Lisboa e 1,59% nas principais cidades do Algarve. (Marinho, 2000; Marinho, 2008)

O impacto da infecção pelo VHC nas estruturas de saúde parece estar a crescer de importância, sendo o agente etiológico em cerca de 20% das hepatites agudas víricas, que são frequentemente não diagnosticadas pois o curso clínico é muitas vezes silencioso. Portanto, na maioria dos casos (70-80%), o VHC leva a infecção crónica seguida de hepatite crónica. Também é o agente etiológico em 40% dos casos de cirrose hepática sendo o principal indicador de transplante hepático em todo o mundo (30% dos casos) e é um factor importante e emergente que está presente em cerca de 60%-70% dos casos de carcinoma hepatocelular. (Marinho, 2000; Böckle, 2010; Fortune, 2010) Aproximadamente 195.000 casos de cancro hepático (31,1% dos casos globalmente) são atribuídos ao VHC, sendo as áreas com maior prevalência o norte e centro de África. (Sanyal, 2010) A cirrose hepática é a 10^a causa de morte em Portugal. (Marinho, 2008) Apenas 15% dos indivíduos infectados consegue adquirir imunidade protectora e recuperar espontaneamente. (Marinho, 2000) O principal grupo de risco nas sociedades industrializadas são os toxicod dependentes com consumo de drogas intravenosas. Com efeito, múltiplos estudos efectuados em vários países demonstram que cerca de 80% dos toxicod dependentes estão infectados pelo VHC sendo quase endémico. (Marinho, 2000; Marinho, 2006) Pelo menos 100.000 mortes são atribuídas anualmente à hepatite C, directamente ou com a intervenção de cofactores como o HBV, HIV ou abuso de álcool. Nos EUA pensa-se que as mortes triplicarão até 2020. Infelizmente, a infecção pelo VHC não é frequentemente diagnosticada e mais de 50% das pessoas com elevado risco pelo VHC estão ainda infectadas e desconhecedoras da sua doença, levando à sua propagação da infecção e perda de tratamento oportuno. (Craxì, 2008)

3. Que relação entre líquen plano oral e hepatite C: sua importância

A infecção pelo VHC, quando não tratada durante a sua fase mais precoce, pode conduzir a diversas manifestações clínicas, mais frequentemente no fígado. (Craxì,

2008) A morbidade associada à infecção pelo VHC não é apenas devido às sequelas da doença hepática crónica, mas também devido à variedade de manifestações extrahepáticas. (Mahboobi, 2010) Dentro dessas incluem-se as doenças hematológicas, renais, dermatológicas, endócrinas, neuromusculares e articulares, alterações nas glândulas salivares e distúrbios oculares, além de desordens auto-imunes e psicológicas. (Grossmann, 2006) De acordo com diferentes estudos, 40-80% dos doentes VHC-positivos desenvolvem pelo menos uma manifestação extrahepática durante o curso da doença, que é frequentemente o primeiro e único sinal clínico da infecção crónica pelo VHC. Portanto, o reconhecimento das manifestações extrahepáticas é um instrumento importante no diagnóstico da infecção pelo VHC. (Böckle, 2010)

O VHC não foi considerado seriamente um factor precipitante do LPO antes dos testes serológicos para o VHC se terem tornado disponíveis em 1990. O primeiro doente com LP confirmado por biópsia e hepatite C crónica activa foi reportado em França em 1991. (Chuang, 1999) Desde então, numerosos estudos têm reportado correlação do LPO com a infecção pelo VHC e consequente doença hepática crónica, tendo o LPO sido descrito como uma manifestação extrahepática da infecção pelo VHC. (Randazzo, 2005; Nagao, 2000) Se tal correlação for uma associação real, o LPO em certas populações pode ser utilizado como um sinal de infecção pelo VHC em pacientes assintomáticos, conduzindo a um diagnóstico e tratamento precoce e, possivelmente, a um prognóstico mais favorável dos pacientes infectados. (Mahboobi, 2010)

Deste modo, este estudo pretende expor uma revisão bibliográfica sobre as evidências da implicação do vírus da hepatite C na etiologia do LPO e avaliar o potencial papel do LPO no diagnóstico da infecção pelo VHC. Simultaneamente pretende-se favorecer o entendimento destas relações clínicas por parte dos profissionais de saúde, nomeadamente do médico dentista que está numa posição privilegiada para avaliar e diagnosticar patologias orais. É realçada a importância do acompanhamento a longo prazo dos pacientes com LPO, pela possibilidade de transformação maligna como também no diagnóstico precoce e controlo da infecção pelo VHC.

II. METODOLOGIA

Esta revisão bibliográfica tem como base a análise de publicações científicas que consistem em estudos de campo, estudos *in vitro* e revisões de literatura, de acordo com os critérios evidenciados no diagrama que se segue:

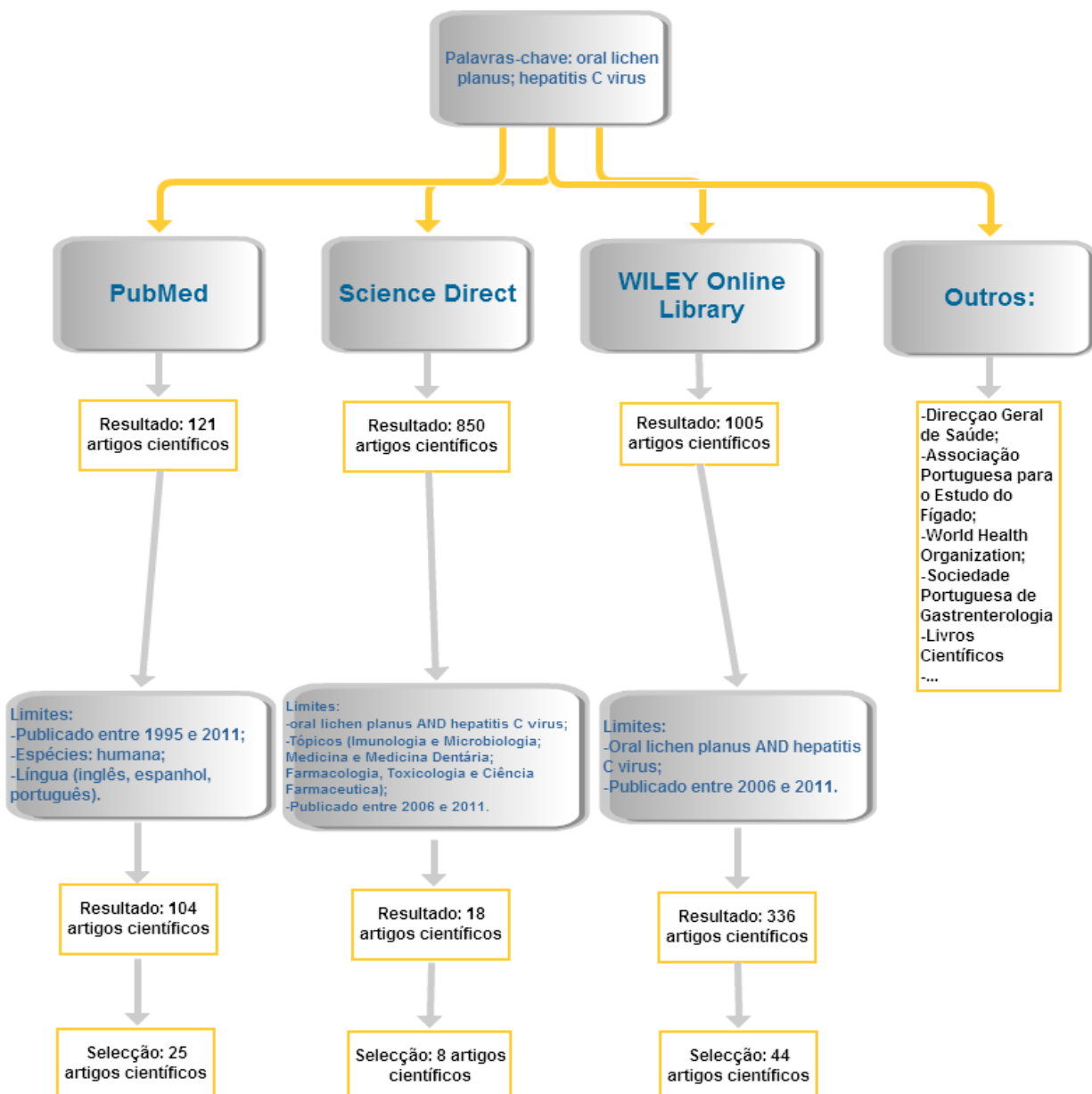


Diagrama 1. Metodologia da revisão bibliográfica efectuada.

Foram identificados os seguintes critérios de inclusão: respeito pelas palavras-chave contempladas, maioritariamente artigos publicados nos últimos cinco anos, em revistas internacionais indexadas, acesso ao artigo na sua versão completa, estudos em humanos, e estudos publicados em português, inglês e espanhol; assim como os critérios de exclusão: artigos publicados antes de 1995 e estudos experimentais em animais.

Assim, foram consultados oitenta e dois artigos e oito livros que apoiaram todo o presente trabalho científico, maioritariamente (n=67) publicados entre 2006 e 2011.

III. DESENVOLVIMENTO

1. Líquen plano oral

1.1. Etiopatogenia

Embora o factor etiológico do LP seja desconhecido, considera-se um processo imunologicamente mediado (auto-imune) que se assemelha, microscopicamente, a uma reacção de hipersensibilidade. O LP caracteriza-se por um intenso infiltrado de células T (CD4+, e em geral CD8+) localizado na interface do tecido conjuntivo e epitelial. Observam-se em número cada vez maior nos tecidos do LP outras células reguladoras da imunidade (macrófagos, dendrocitos XI-IIa, células de Langerhans). O mecanismo da doença parece envolver várias etapas: ocorre um factor ou evento precipitante, libertação focal de citocinas, super expressão das moléculas de adesão vascular, recrutamento e retenção de células T e citotoxicidade dos queratinócitos basais mediada por linfócitos T. (Regezi, 2008; Regezi, 2000)

Os factores desencadeantes do LP permanecem em discussão na literatura. Pensa-se que algum factor do tipo exógeno ou endógeno pode ser responsável pelas lesões primárias nos queratinócitos, o qual ocasionando anomalias antigénicas, dará lugar a todo o processo. Entretanto, diversos factores predisponentes têm sido implicados na etiopatogénese do LP:

- Locais: sabe-se que cúspides afiadas, próteses mal adaptadas e restaurações rugosas agravam e mantêm lesões de LPO, sobretudo, atrófico-erosivas quando estes factores estão continuamente lesionando a mucosa adjacente, impedindo a normal reepitelização e, portanto, a cura das lesões. (Carrozzo, 2009)

- Materiais de restauração dentários: sugere-se que alguns materiais utilizados em medicina dentária possam ocasionar lesões de LP, como a amálgama, restaurações a compósito, acrílicos dentários, cobalto, ouro. A evidência demonstrada em vários casos reportados demonstra que a causa das reacções adversas relativamente às ligas fundidas dentárias é alérgica. Quando as lesões do LP estão apenas confinadas à mucosa, em

contacto íntimo ou próximo das restaurações, estas reacções devem ser suspeitas. Elas são algumas vezes unilaterais. Descobertas recentes sugerem que a reacção ao mercúrio é uma importante causa e que estas lesões podem representar uma resposta de hipersensibilidade de contacto mediada por células ao mercúrio, em indivíduos susceptíveis, que foram sensibilizados após longa exposição. Mas outros autores encontraram poucos casos que são susceptíveis ao mercúrio, sem efeitos benéficos em remover as restaurações a amálgama, sugerindo que outros factores possam estar envolvidos (Scully, 2008), havendo estudos que demonstraram a remissão espontânea de reacções liquenóides orais (RLO) após o reposicionamento das restaurações causativas. Supõe-se que em contacto directo com a mucosa, os materiais dentários, pela libertação de mercúrio ou outros produtos, podem alterar directamente a antigenicidade dos queratinócitos basais. (Ismail, 2007)

- **Fármacos:** agentes anti-inflamatórios não esteróides, inibidores da enzima conversora da angiotensina, beta-bloqueadores, foram associados a RLO/LPO. Muitos outros fármacos foram associados ao LPO, mas com baixo grau de evidência. Supõe-se que os fármacos actuem mais como precipitantes da doença subjacente latente do que responsáveis únicos desta. (Carrozzo, 2009) Nestes casos, o método mais preciso de diagnóstico da reacção ao fármaco é baseado na retirada do fármaco comportando o desaparecimento da lesão, voltando a instaurar-se ao restabelecer a medicação. No entanto, este método, muitas vezes, não é prático e pode ser potencialmente perigoso. Lacy propôs uma teoria para explicar a etiopatogenia do LP assinalando que estes pacientes tenderiam a uma predisposição, provavelmente do tipo genético, para desenvolver a doença, de tal modo que os fármacos provocariam a sua precipitação ou desencadeamento. (Sebastián, 1995)

- **Genética:** o fundo genético parece desempenhar um papel na patogénese do LPO, pois diversos casos de família foram reportados. Bermejo et al. demonstraram a presença numa mesma família de vários membros afectados com LP, tendo-se observado determinados antigénios de histocompatibilidade com HLA-A3, HLA-B7, HLA-A28, HLA-DRW9 e HLA-DR9. Demonstrou-se a expressão de HLA-DR nas camadas basais e suprabasais do epitélio liquenóide, e Helberg et al. explicou este fenómeno como sendo uma resposta das células epiteliais à indução dos linfócitos

activados, havendo uma maior presença de HLA-DR quando existia um infiltrado mais intenso. No entanto, Poster et al. não reportaram nenhuma associação significativa com o HLA particular numa família afectada com LP. (Ismail, 2007) Carrozzo et al. sugerem que uma predisposição genética ligada ao polimorfismo da citocina Th1 pode promover a resposta imunológica mediada por células T a uma mudança antigénica induzida que se supõe levar a lesões de LPO. (Regezi, 2008)

- Stress: Ivanovski et al. propôs que o stress emotivo prolongado em pacientes com LPO levava a uma psicossomatização que, no limite, pode contribuir para o início e expressão clínica do LPO. (Ismail, 2007) É ainda indeterminado se as alterações psicológicas observadas constituem um factor etiológico directo ou apenas uma consequência do LPO, tal como ocorrido no estudo anteriormente mencionado, apesar do facto de os sinais de depressão e níveis aumentados de ansiedade serem muito comuns nos pacientes com LPO. Carrozzo et al. considera que o desconforto crónico que aflige os pacientes com LPO pode mesmo ser um factor de stress e pode parcialmente explicar qualquer associação documentada. (Carrozzo, 2009)

Face ao exposto, o factor desencadeante para o LP continua indefinido. No entanto, sabe-se que o recrutamento e a retenção de linfócitos são necessários e indispensáveis. A partir do que se conhece da cinética dos leucócitos nos tecidos, a atracção dos linfócitos para um local específico necessita de uma superexpressão de moléculas de adesão das células endoteliais mediadas por citocinas e a expressão concomitante das moléculas receptoras pelos linfócitos circulantes. No LPO existe, de facto, um aumento da expressão cada vez maior de diversas moléculas de adesão vascular (ELAM-1, ICAM-1 e VCAM-1) e infiltração linfocitária, que expressam receptores recíprocos (L-selectina, LFA-1 e VLA4), suportando a hipótese de que existe activação de um mecanismo de migração específica (*homing*) de linfócitos no LP. Admite-se que algumas citocinas, responsáveis pela superexpressão das moléculas de adesão sejam: TNF- α , interleucina-1 e interferon- α . É possível que a fonte destas citocinas seja gerada a partir dos macrófagos residentes, células dendríticas-factor XIIIa positivos, células de Langerhans e dos próprios linfócitos. Os queratinócitos no LP possuem um papel significativo na patogénese da doença. Eles podem ser outra fonte de citocinas quimioattractivas e pró-inflamatórias mencionadas anteriormente e, mais importante,

eles parecem ser alvos imunológicos dos linfócitos recrutados. Este último papel parece estar potencializado pela expressão da molécula de adesão dos queratinócitos ICAM-1, podendo atrair os linfócitos através das suas moléculas receptoras correspondentes (LFA-1). Isto poderia iniciar uma relação favorável entre as células T e os queratinócitos para a citotoxicidade. As células T parecem provocar a apoptose das células basais. (Regezi, 2008) [Consultar Anexo A para informação mais detalhada sobre Etiopatogenia do LPO].

1.2. Histopatologia

Os critérios histopatológicos para o diagnóstico do LP são os seguintes:

- Hiperqueratose: representa o aumento de espessura da camada conjuntiva e que, por sua vez, se pode classificar como ortoqueratose ou paraqueratose. Andreason assinalou que, ao passo que a paraqueratose é rara no LP cutâneo, no LPO aparece em 86% dos casos. (Sousa, 2008)
- Vacuolização das células da camada basal com queratinócitos apoptóticos: as células basais estão degeneradas e edemaciadas, chegando a unir-se umas com as outras produzindo autênticas “cavidades”. Existe também em zonas próximas da camada basal ou profundas do estrato espinhoso e, por vezes, na derme corpos colóides ou de Civatte que aparecem como glóbulos eosinófilos homogéneos sugerindo a sua ultraestrutura, que sejam queratinócitos apoptóticos a causa de degeneração hidrópica das células basais. (Ismail, 2007; Sebastián, 1995)
- Infiltrado linfocitário denso bem definido na interface do tecido conjuntivo com epitelial: faixa muito densa de linfócitos, especialmente linfócitos T, com poucos linfócitos B e alguns macrófagos que são raros no LP idiopático. Bhan demonstrou que dentro dos linfócitos T predominam os linfócitos T colaboradores, sendo em menor número os supressores, ocorrendo tanto no tecido conjuntivo como epitelial. Foi comprovado que o facto de um epitélio ser mais ou menos atrófico, ou que seja mesmo uma forma clínica reticular ou atrófico/erosiva não está em relação directa com a quantidade de linfócitos T existentes no tecido conjuntivo. Da mesma maneira, a maior

ou menor extensão clínica do LPO não está em relação directa com o infiltrado de linfócitos T. Pensa-se que não depende, pelo menos primordialmente, da quantidade de infiltrado existente no tecido conjuntivo, mas sim da maior ou menor quantidade de linfócitos T colaboradores em proporção com o resto das subpopulações de linfócitos T. Ebner ao analisar a infiltração inflamatória presente no LP assinalou a presença de linfócitos, monócitos, macrófagos e células de Langerhans, o que indica que esta participação celular leva a considerar este processo como uma reacção imunológica do tipo de hipersensibilidade tardia. (Sousa, 2008; Sebastián, 1995)

- Elevada quantidade de células de Langerhans no tecido conjuntivo e epitelial: pensa-se processarem e apresentarem os antigénios ao linfócitos T subjacentes, os quais são responsáveis pela apoptose dos queratinócitos. Há uma relação directa entre a quantidade de linfócitos T e as células de Langerhans intraepiteliais. Hirota e Osaki assinalaram que os linfócitos T recebiam a informação das células de langerhans e dos macrófagos sobre os queratinócitos degenerados e a partir deste momento os linfócitos T atacam as próprias células epiteliais. (Ismail, 2007)

1.3. Líquen plano oral e reacções liquenóides

Reacções ou lesões liquenóides (RL/LL) é o termo utilizado para descrever lesões LPO com etiologia identificável, diferentemente do LPO idiopático. Também podem ser consideradas como uma doença por si só ou uma exacerbação de um LPO existente, pela presença de factores precipitantes. (Ismail, 2007) No entanto, alguns autores sugerem o uso destes termos no caso de um diagnóstico inconclusivo de LPO. Além disso, o termo RL é frequentemente utilizado como terminologia negativa para referir algumas hipóteses como a natureza pré-maligna do LPO ou as suas associações etiológicas. (Carrozzo, 2009) Pode haver uma tendência para as RL serem unilaterais e erosivas. Estudos de imunofluorescência indirecta e teste de contacto cutâneo podem desempenhar um papel no diagnóstico diferencial destas lesões. No entanto, o diagnóstico de RL é difícil e as suas características exactas ainda não estão identificadas. Frequentemente a RL é indistinguível do LPO idiopático e critérios clínicos e histopatológicos rigorosos foram defendidos, mas carecem de validação.

Além disso, os critérios da OMS para o LPO não diferenciam as duas condições. (Ismail, 2007)

1.4. Diagnóstico

O diagnóstico do LPO é estabelecido pela observação clínica se reunir características suficientes, particularmente quando se apresentam na forma bilateral reticular clássica, ou por observação clínica com confirmação histológica para confirmar o diagnóstico clínico e particularmente para excluir displasia e malignidade. A biopsia devido à natureza crónica do LPO constitui uma prática prudente e é recomendada especialmente, antes de começar o tratamento activo, pois uma causa comum da falha do tratamento é um diagnóstico inapropriado. Contudo, a avaliação histopatológica do LPO pode ser subjectiva e em cerca de metade dos casos há pouca correlação clínico-patológica. Nestes casos, pode ser útil utilizar o teste de imunofluorescência que é um método complementar ao acima referido quando há lesões gengivais e/ou predominantemente erosivo/ulcerativas que mostra um padrão linear de fibrina e depósitos de fibrinogéneo *shaggy* na membrana epitelial basal ou corpos citóides (corpúsculos de Russel), ou ambos, na ausência de fibrinogéneo *shaggy* (Carrozzo, 2009; Scully, 2008)

1.5. Diagnóstico diferencial

Outras doenças que se expressam com anomalias bilaterais multifocais e que devem ser incluídas do diagnóstico diferencial clínico são: RL medicamentosas, RL associadas com contacto de hipersensibilidade a materiais restauradores, nevo branco esponjoso, leucoplasia pilosa, *morsicatio buccarum*, doença do enxerto versus hospedeiro, candidíase, mordedura da bochecha. Lesões brancas estriadas com ou sem erosões podem imitar o lúpus eritematoso. A leucoplasia idiopática e o carcinoma de células escamosas (CCE) podem ser considerados para as lesões de LP semelhantes a placas. O LP erosivo ou atrófico que afecta a gengiva inserida poderá ter diagnóstico diferencial com o penfigóide cicatricial, pênfigo vulgar, lúpus eritematoso crónico, hipersensibilidade de contacto e candidíase crónica. (Regezi, 2008; Regezi, 2000) A imunofluorescência directa pode auxiliar na distinção do LPO com outras lesões,

especialmente vesículo-bolhosas como o pênfigo vulgar, penfigóide membranoso mucoso benigno e dermatose bolhosa IgA linear. (Ismail, 2007)

1.6. Quadro clínico

O LPO apresenta-se como lesões múltiplas, bilaterais, mas nem sempre simétricas. Apenas em 5% dos casos é unilateral. (Sebastián, 1995) A mucosa oral, dorso da língua e gengiva são os locais mais afectados. Em muitos pacientes, o início do LPO é insidioso e os pacientes desconhecem a existência de patologia oral. Alguns pacientes reportam uma rugosidade no revestimento da boca, sensibilidade a comida quente ou picante, dor, manchas vermelhas ou brancas, ou ulcerações na mucosa oral. (Ismail, 2007) A classificação é geralmente determinada pela forma mais grave: assim, um paciente apresentando alterações reticulares e erosivas será melhor classificado como tendo LPO erosivo. Podem ocorrer em 6 tipos de variantes clínicas e algumas variantes podem coexistir no mesmo paciente. Foram descritos, na cavidade oral, seis tipos de LPO: reticular, em placa, papular, atrófico, erosivo e bolhoso. (Regezi, 2008; Ismail, 2007)

A forma reticular é a mais comum que se apresenta como numerosas linhas ou estrias esbranquiçadas entrelaçadas finas ligeiramente elevadas, conhecidas como estrias de Wickham, que produzem um padrão anular ou rendilhado. As estrias são tipicamente simétricas e bilaterais. O terço posterior da mucosa jugal é o local mais comumente afectado apesar de qualquer área poder ser afectada. Também se podem encontrar na periferia de outras formas clínicas. Os pacientes com lesões reticulares são frequentemente assintomáticos pois a forma reticular apresenta-se com sintomas clínicos mínimos ou insignificantes podendo apenas produzir uma sensação de rugosidade e tensão na mucosa onde se localizam e, muitas vezes, a sua descoberta é acidental. (Carrozzo, 2009; Regezi, 2008; Scully, 2008)

O LPO em placa aparece como manchas brancas homogéneas que se assemelham a leucoplasia, particularmente verrucosa proliferativa, porem evidenciando distribuição multifocal. Em geral, as lesões em placa variam de ligeiramente elevadas a lisas e planas, ou até superfícies irregulares. As principais localizações desta variante são o

dorso da língua e a mucosa jugal. Esta forma é mais comum entre os fumadores. (Carrozzo, 2009; Scully, 2008)

O LPO papular mostra pequenas papulas (0,5 a 1,0 mm) brancas levantadas com estrias brancas finas na periferia da lesão. O tipo papular geralmente coexiste com outra variante. É raro e algumas vezes negligenciado durante a examinação clínica devido ao pequeno tamanho da lesão. (Ismail, 2007)

O LPO atrófico (ou eritematoso) apresenta-se como uma lesão vermelha difusa, ou seja, placas roxas com estrias brancas muito finas. Sensação de queimadura, dor, hiperestesia e mal-estar generalizado acompanham estas lesões. Cerca de 10% dos doentes com LPO têm a doença confinada á gengiva. As lesões eritematosas que afectam a gengiva causam gengivite descamativa, o tipo mais comum de LP gengival, que também se pode apresentar como pequeno, elevado, branco, papulas ou placas rendilhadas. (Scully, 2008; Ismail, 2007)

O LPO erosivo apresenta-se como uma erosão ou ulceração coberta por uma placa fibrinosa ou pseudomembranosa. A periferia da lesão é geralmente rodeada por eritema ou estrias queratinocitas reticulares ou finamente irradiadas. O processo é muito dinâmico com alteração do aspecto clínico observado semana a semana. O LPO erosivo esta frequentemente associado a sensação de queimadura e dor. A dor oral é variável e exacerbada por trauma e comida, particularmente aquela que esta quente, picante ou ácida. (Ismail, 2007)

A variante bolhosa do LPO é rara e é a menos comum de todas. O diâmetro das bolhas varia de pequenos milímetros a centímetros. Elas tendem a romper deixando superfícies ulceradas e dolorosas. As lesões normalmente são observadas na mucosa jugal em especial nas regiões posteriores e inferiores adjacentes aos 2º e 3º molares. A periferia da lesão é geralmente rodeada por estrias queratinocitas finamente irradiadas ou reticulares. (Regezi, 2008)

Outra manifestação clínica frequente nestes doentes é a secura da mucosa oral. Se o paciente tem lesões cutâneas associadas, estas originam um prurido intenso. A mucosa

oral é o local mais frequente de envolvimento (90%), segue-se a língua (50%), o lábio (17%), as gengivas (27%), o palato (8%) e o solo da boca (3%). As lesões da mucosa jugal, normalmente, assentam no terço posterior, donde se estendem em sentido anterior. No entanto é raro que afecte a zona retrocomissural. (Sebastián, 1995)

Os pacientes com LPO podem também desenvolver lesões que afectam a pele, anexos da pele ou outras mucosas:

- Pele: aproximadamente 15-30% dos pacientes com LPO têm ou desenvolvem lesões cutâneas. (Scully, 2008; Sebastián, 1995) Na pele o LP é distinguível pela presença de pequenas papulas violáceas, poligonais, pruríticas e achatadas no topo que têm uma rede de linhas finas (estrias de Wickham) ou que se podem agrupar em placas. (Regezi, 2000) A sua localização mais característica é a superfície flexora dos antebraços e a região sacro lombar, submamária, inguinal e axilar. Normalmente desenvolvem-se poucos meses depois do LPO e, embora as alterações orais sejam mais constantes ao longo do tempo, observa-se que as lesões cutâneas correspondentes avançam e retrocedem e possuem curso clínico curto (1 a 2 anos). (Regezi, 2008) Também existe o líquen plano penfigóide (LPP), que é uma doença rara onde se combinam lesões bolhosas típicas de penfigóide com outras características do LP. O diagnóstico estabelece-se por clínica, histopatologia e ID. Clinicamente é característica a aparição de bolhas em zonas de pele de aparência normal, considerando este dado essencial para o diagnóstico. (Sebastián, 1995)

- Anexos da pele: no couro cabeludo manifesta-se como alopecia cicatricial e LP pilar (LP plaropilaris), e nas unhas produz adelgaçamento e amontoamento progressivo da lâmina ungueal e divisão da extremidade distal livre das unhas. (Scully, 2008)

- Mucosa extraoral: segundo Ismail et al., os genitais estão envolvidos em 25% das mulheres com LPO (20% segundo Scully et al.), comparando com apenas 2-4% dos homens com LPO. (Ismail, 2007; Scully 2008) Estas lesões denominadas síndrome vulvo-vaginal-gengival são similares as lesões orais e apresentam-se com ardor, dor, descarga vaginal e dispareunia. A síndrome pêro-gengival é o equivalente masculino. Estas lesões podem tornar-se malignas. O envolvimento esofágico e conjuntival nos

pacientes com LPO tem sido reportado, mas a mucosa ocular, urinaria, nasal, laringeal, óptica, gástrica e anal estão raramente envolvidas. (Carrozzo, 2009)

1.7. Evolução e prognóstico

O LPO tem um curso crónico com uma pequena percentagem de doentes mostrando cura completa e definitiva (2,5 a 17%). A esmagadora maioria tem uma aparência clínica constante e uma minoria dos pacientes pioram, independentemente da medicação utilizada. As lesões LPO geralmente persistem por muitos anos com períodos de exacerbação, em que a área de eritema ou erosão aumenta, e de quietude, que se apresenta com estrias brancas, placas ou papulas e que o paciente frequentemente desconhece. De acordo com Carrozzo et al. a evolução da doença é independente do sexo e forma clínica inicial. Quando o paciente tem lesões na língua é mais difícil que cures, provavelmente devido ao factor traumático adicionado que impede a normal reepitelização. (Carrozzo, 2009)

1.8. Tratamento

Os tratamentos disponíveis do LPO não são curativos e apenas alguns podem controlar de forma satisfatória a doença. Muitos deles têm potenciais efeitos laterais proeminentes. Portanto, o principal objectivo do manejo do LPO é o alívio de sintomas a longo prazo e prevenir possível transformação maligna. O tratamento do LPO depende dos sintomas, extensão clínica oral e extra-oral do envolvimento e história médica. Normalmente, os doentes com lesões de LPO reticulares ou outras assintomáticas não requerem tratamento activo e podem apenas requerer uma observação simples sem procurar a todo o custo o aparecimento de uma mucosa normal. A eliminação do factor precipitante potencial ou provocador é um importante passo inicial no manuseio do LPO sintomático. Sempre que LL orais induzidas por fármacos são alegadas, o fármaco suspeito deve ser retirado. Os factores precipitantes que são fonte de irritação oral ou trauma mecânico como cúspides afiadas, margens de restaurações dentárias ásperas, próteses mal ajustadas devem ser procurados e excluídos ou minimizados, porque podem exacerbar as lesões LPO por fenómeno de Koebner. O consumo de tabaco e álcool deve ser evitado. Deve ter-se em consideração um programa óptimo de higiene oral instituído, como escovagem com o uso de bochechos de clorexidina para redução

da placa bacteriana, pois pode ter efeitos benéficos nas lesões. Alguns pacientes reportam um declínio nos procedimentos de higiene oral como resultado da dor associada às lesões LPO, particularmente quando a mucosa gengival está envolvida, portanto, produzindo um ciclo vicioso. Foi reportada uma incidência significativamente mais alta de lesões LPO gengival eritematoso e erosivo em doentes com placa e depósitos de cálculo. A manutenção de uma boa higiene oral pode melhorar a cicatrização e diminuição dos sintomas. (Farhi, 2010; Carrozzo, 2009; Scully, 2008; Regezi, 2008; Ismail, 2007)

O apoio psicológico é frequentemente importante dada a cronicidade e dor natural do LPO. Segundo David Farhi et al. durante a primeira consulta, a história médica do paciente, informação sobre o consumo de tabaco e álcool, consumo recente de fármacos, e depósitos de materiais restauradores dentários devem ser obtidos. Também devem ser avaliados os efeitos sintomáticos e psicológicos do LPO e os níveis de higiene oral. Um exame completo oral, da pele, genital, unhas, cabelos e físico é obrigatório. (Farhi, 2010)

Os medicamentos para o LPO são fundamentalmente imunossupressores e poucos foram desenvolvidos para doenças orais. Os doentes devem ser advertidos acerca da necessidade de seguir as instruções, particularmente quando as instruções do fármaco referem “somente para uso externo”. Como resultado há falta de estudos adequados relativamente à molécula mais adequada, formulação galénica, modalidades de prescrição (posologia, duração), eficácia e a segurança permanece desconhecida. No entanto, diversas modalidades de tratamento são também susceptíveis de induzir LL. Os corticosteróides são o tratamento de 1ª linha e é geralmente preferencial o tratamento tópico pois tem menos efeitos adversos. No entanto, os agentes sistémicos podem ser requeridos se as lesões são generalizadas ou recalcitrantes á medicação tópica. (Farhi, 2010; Carrozzo, 2009; Scully, 2008; Regezi, 2008; Ismail, 2007) [Consultar Anexo B para informação mais detalhada sobre Tratamento do LPO].

1.9. Transformação maligna

Uma das potenciais complicações do LPO é o desenvolvimento de CCE que é um fenómeno que permanece com bastante controvérsia. A literatura presente contém um número enorme de casos de desenvolvimento de CCE em lesões pré-existentes de LPO, embora alguns autores questionem a evidência existente. (Fenoll, 2010) A ocorrência simultânea de LPO e cancro oral e o embaraço microscópico com as displasias que possuem características liquenóides têm contribuído para a controvérsia sobre o potencial maligno do LPO. No entanto, a OMS categorizou o LPO como uma condição pré-cancerosa, que é “um estado geral associado a um risco significativamente elevado de cancro”. (Ismail, 2007) A incidência exacta de transformação maligna (TM) no LPO é difícil de estabelecer devido à possível contribuição de factores de risco externos que podem ser relevantes, mas este risco varia entre 0,4 e 5% durante períodos de observação de 0,5 a 20 anos. (Scully, 2008) Até há uns anos atrás, acreditava-se que a TM estava mais associada às formas erosivas e atróficas da doença, mas estudos recentes (Carrozzo, 2009, Scully, 2008) consideram que este risco parece ser independente do consumo de álcool e/ou tabaco, tipo clínico de LPO, terapia esteróide sistémica ou tópica utilizada. Carbone et al. efectuaram um estudo retrospectivo de 808 doentes com LPO durante 6 meses a 17 anos. Destes, 15 doentes (1,85%) desenvolveram CCE. (Carbone, 2009) Fenoll et al. realizaram um estudo retrospectivo de 550 doentes com LPO durante tempo médio de $24 \pm 20,80$ meses e 5 destes (0,9%) desenvolveram CCE. (Fenoll, 2010) Notavelmente, nestes dois estudos, poucos doentes tinham história de tabaco ou abuso de álcool, e não encontraram um risco excessivo de TM na forma atrófico-erosiva em relação ao líquen branco.

O principal problema em estudar o potencial maligno do LPO é que não há critérios de diagnóstico específicos universalmente aceites do LPO. Além do mais, muitas lesões orais diagnosticadas clinicamente e ou histologicamente como LPO nos estudos publicados podem, de facto, ter sido lesões displásicas com aparência liquenóide. A importância da presença ou ausência de displasia na apresentação inicial do LPO é claramente visto no estudo de Bornstein et al. que reportou 4 casos de TM em 141 doentes com LPO. Nestes 4 casos, a displasia esteve presente no diagnóstico inicial do LPO em 3 casos. A taxa de TM actual de 2,84% entre os 141 doentes desce para 0,71%

se os pacientes com displasia inicial fossem excluídos. (Bornstein, 2006) Mignogna et al. sugere que um seguimento regular dos doentes com LPO deve ser feito mais de 3x/ano. O LPO com displasia deve ser examinado com maior frequência, cada 2-3 meses. Doentes com tipo assintomático, principalmente reticular devem ser avaliados anualmente. Os sinais que podem indicar a sua transformação, como a extensão dos sintomas e perda de homogeneidade devem ser avaliados cuidadosamente em cada consulta. (Mignogna, 2006) Quando há evidência de alteração na aparência clínica, o período de seguimento deve ser encurtado e biopsia adicional deve ser realizada. (Hsue, 2007; Gonzalez-Moles, 2008) No entanto, Farhi et al. assinala que a frequência mais adequada de triagem clínica ainda não foi estabelecida e outros estudos concluíram que não há evidência suficiente para apoiar um programa de triagem desenhada intencionalmente para este facto. (Farhi, 2010)

2. Vírus da hepatite C

2.1. Morfoestrutura

O VHC é pertence a um género *Hepacivirus* da família *Flaviviridae*. (Sanyal, 2010) É um vírus com genoma RNA de fita simples de polaridade positiva com uma única região de leitura aberta e com um envelope lipídico. (Mims, 2005)

Uma das características mais importantes de genoma do VHC é a sua variabilidade genética, que pode ser moderada (situada preferencialmente na região E, entre os aminoácidos 215-255), ou elevada (situada na região NS1/E2 entre os aminoácidos 386-441). (Ureña, 1997) O genoma do VHC é altamente mutável pois é um vírus RNA e não tem capacidade de revisão eficiente à medida que se replica. Por constante mutação, o VHC é capaz de escapar à detecção imunológica do hospedeiro e sua consequente eliminação. (WHO, 2002)

É constituído por quase 10.000 nucleótidos cuja sequência categoriza o VHC em 6 genótipos principais e múltiplos subtipos. Apesar de os diferentes genótipos estarem presentes em todo mundo, há uma distribuição distinta de genótipos em certas regiões

geográficas. A influência do genótipo no prognóstico a longo termo da infecção pelo VHC é ainda incerta. (Rebora, 2010)

2.2. Modo de transmissão

O modo de transmissão mais eficiente é através de exposições percutâneas directas largas e repetidas a sangue contaminado. (Alter, 2007) A transmissão do VHC dá-se através da exposição parental desde transfusões de sangue infectado ou injeções com agulhas contaminadas. As pessoas com maior risco de desenvolvimento de Hepatite C são os consumidores de drogas intra-venosas (IV) com partilha de agulhas contaminadas, pessoas que utilizam cocaína com canudos partilhados, pessoas que recebem transplante de órgãos de um dador infectado e trabalhadores na área de saúde que estão em risco de se picarem com agulhas e outro tipo de exposições. (Alavi, 2011; Rebora, 2010) A infecção pelo VHC associada a transfusões era um risco global antes de os testes de VHC se tornarem disponíveis. Foi virtualmente eliminado nos países que implementaram o teste de rotina de VHC nos dadores, mas noutros países, receber uma transfusão sanguínea ainda permanece uma importante fonte de infecção. (Alter, 2007) O risco transfusional é inferior a 1:100.000 transfusões nos países desenvolvidos. (Marinho, 2006)

O uso de drogas injectáveis é o modo primário de transmissão de VHC no mundo desenvolvido. (Shepard, 2005) Actualmente, mais de 60% dos casos são transmitidos por consumidores de drogas IV, com uma taxa de infecção de 90% por ano. Uma das medidas mais importantes para evitar a hepatite C consiste na promoção do uso seguro de drogas, pois como é muito difícil abandoná-las, estes devem ser aconselhados no seu uso seguro: não partilhar qualquer material, incluindo algodão, água e desinfectante utilizado na droga. (Marinho, 2006)

De maior importância são as injeções terapêuticas inseguras efectuadas por profissionais e não profissionais de saúde. Foi estimado que 2 milhões de infecções pelo VHC são adquiridas anualmente por injeções contaminadas nas áreas de saúde e pode ser responsável por 40% das infecções pelo VHC globalmente. Em adição à prática de injeções inseguras, limpeza e desinfecção inapropriada do equipamento utilizado no

hospital e consultório dentário podem ser fonte de transmissão do VHC. (Alter, 2007) A transmissão ocupacional do VHC está relacionada com profissionais de saúde que tenham sofrido feridas de agulhas contaminadas. A transmissão de VHC nos trabalhadores de saúde ocorre aproximadamente em 1% – 2% por picadas de agulhas de pacientes VHC positivos e esta associada a agulhas ocas e feridas profundas. A transmissão raramente ocorre através da membrana mucosa ou exposição de pele não intacta a sangue contaminado, e nenhuma transmissão foi documentada nos profissionais de saúde de exposições de pele intacta e sangue contaminado. Ainda mais raro é a transmissão do VHC dos profissionais de saúde para os doentes, e o risco é extremamente baixo, cerca de 0,5%, mesmo nos episódios envolvendo cirurgias. (Alavi, 2011; Alter, 2007)

A transmissão por via sexual é rara, mas possível, principalmente naqueles com múltiplos parceiros sexuais. A transmissão de mãe para filho é inferior a 5% dos casos. (Marinho, 2006)

2.3. História natural

Dentro de dias da exposição, muitas vezes 1 a 4 semanas antes dos níveis da enzima hepática aumentarem e aparecimento de anticorpos, o RNA-VHC pode ser detectado no plasma. O facto de duas décadas após a identificação do agente etiológico, a história natural da doença permanecer obscura, relata directamente a complexidade da infecção pelo VHC. (Alavi, 2011)

Qualquer que seja a forma de transmissão, a hepatite aguda desenvolve-se após 4-12 semanas de incubação e é assintomática em 70-80% dos casos. (Alavi, 2011; Reborá, 2010) No período de infecção aguda a maioria dos doentes apresenta níveis altos de alanina aminotransferase (ALT) e de viremia. Apenas 25% dos doentes exhibe fadiga, dores musculares, falta de apetite e febre baixa. A icterícia desenvolve-se raramente. (Reborá, 2010) Entre os indivíduos expostos ao VHC, 15-40% livram-se da infecção dentro de 6 meses. Os restantes 60-85% dos doentes que ainda têm RNA-VHC detectável são considerados infectados cronicamente. A maioria permanece assintomática e são diagnosticados quando testados para outros fins. Além disso, a

hepatite é progressiva e pode evoluir para necrose e fibrose. O sintoma mais comum é a fadiga contínua e intermitente. Mais de 30% dos doentes infectados cronicamente têm níveis normais persistentes de ALT. Como resultado, os níveis ALT e um resultado positivo na serologia do VHC não são adequados para o diagnóstico de infecção crónica pelo VHC. A detecção de RNA-VHC é requerida para estabelecer o diagnóstico de infecção activa pelo VHC. (Craxì, 2008)

Resultados de estudos de viremia longitudinais indicaram que a resolução espontânea da infecção crónica pelo VHC ocorre numa taxa de 0,50-0,75% por pessoa anualmente. (Craxì, 2008) Por outro lado, pelo menos 20% dos doentes eventualmente desenvolverão cirrose hepática, que pode ser agravada por carcinoma hepatócelular em 16% dos casos, descompensação hepática ou morte. (Craxì, 2008; Reborá, 2010)

2.4. Diagnóstico

O teste de ensaio imunoenzimático (ELISA) é o teste de rastreio inicial convencional para diagnosticar a infecção pelo VHC. Um teste ELISA deve ser realizado em doentes que têm níveis elevados de enzimas hepáticas ou qualquer dos factores de risco do VHC, ou ambos. Um resultado ELISA positivo pode ser confirmado por ensaio Imunoblote recombinante. Testes moleculares que medem RNA-VHC são o ensaio de reacção de transcriptase reversa, seguida de reacção em cadeia da polimerase (RT-PCR) e o ensaio da cadeia ramificada de DNA (bDNA). O RT-PCR qualitativo, que mede somente 100 cópias virais/ml no soro, pode ser seguido por RT-PCR quantitativo para avaliar a carga viral. Estes testes, no entanto, não são tão sensíveis como os ensaios qualitativos, detectando somente 500 cópias/ml. Em adição, eles são menos precisos em níveis virais extremamente elevados, nomeadamente, mais de 2 milhões de cópias/ml. O teste bDNA está menos exposto à contaminação e é mais preciso em níveis altos de viremia, mas não é tão sensível como o RT-PCR e é incapaz de medir níveis virais abaixo de 200.000 cópias/ml. (Craxì, 2008; Reborá, 2010)

Por último, a amplificação mediada por transcrição é uma técnica, distinta do PCR, que pode medir somente 2 a 5 cópias virais/ml. Uma medida única quantitativa de carga viral não pode, no entanto, correlacionar-se com a severidade da doença hepática, que

depende maioritariamente da reacção imune individual. A carga viral também flutua num determinado indivíduo infectado, geralmente de forma insignificante. A medida quantitativa da carga viral nos doentes que não estão submetidos a tratamento não tem valor prático. No entanto, é importante nestes que estão sendo considerados para terapia antiviral ou que estão sendo monitorizados durante a terapia. (Rebora, 2010)

2.5. Patogenia e quadro clínico

Pouco se sabe acerca do ciclo de replicação do VHC pois não existem sistemas de culturas de células *in vitro* que permitam a replicação do vírus. O VHC segue provavelmente a estratégia de replicação de outros vírus RNA de polaridade positiva. (Mims, 2005) Pensa-se que o vírus forneça as suas próprias polimerases para formar RNAm, ou seja, este utiliza a sua fita simples para ser directamente utilizada como RNAm. Este RNAm é traduzido no citoplasma das células hospedeiras para produzir as proteínas virais. Estas proteínas irão permitir a subsequente replicação dos ácidos nucleicos virais e produzirão as proteínas necessárias para a formação do capsídeo. Além de produzir moléculas para a formação de novos capsídeos, os vírus também replicam o seu ácido nucleico para fornecer material genético que será agrupado dentro dos capsídeos. Uma polimerase traduzida a partir do RNAm viral produz uma fita de RNA de sentido negativo a partir do molde de sentido positivo, que então é repetidamente transcrito em mais fitas positivas. As glicoproteínas e proteínas do envelope, traduzidas a partir do RNAm viral, são inseridas em áreas da membrana da célula hospedeira. A origem de nucleocapsídeos associa-se especificamente através das glicoproteínas, com a membrana naquelas áreas, para expelir. O vírus adquire a membrana da célula hospedeira mais as moléculas virais como um envelope externo. (Mims, 2005; Kindt, 2008)

É incerto se o dano hepático associado com a infecção pelo VHC é o resultado de um efeito citopático directo ou se é causado por uma resposta citolítica imunologicamente mediada do hospedeiro. Ambos os processos estão provavelmente envolvidos. O desenlace da infecção pelo VHC está sob influência de muitos factores tais como genéticos, defesa do hospedeiro, ambiente e o vírus. Investigadores documentaram que a imunidade mediada por células (CD8+) desempenha um papel significativo na

patologia da infecção do VHC como também na eliminação de células hepáticas infectadas pelo VHC. (WHO, 2002)

Apenas 15% dos doentes infectados pelo VHC recupera espontaneamente. Este fenómeno está frequentemente associado ao desenvolvimento de anticorpos específicos directamente contra o VHC. O facto de o VHC persistir face à resposta do anticorpo indica que, nos doentes infectados cronicamente, o anticorpo é insuficiente para eliminar a infecção. A respeito da infecção pelo VHC, a imunidade humoral pode ajudar na neutralização directa dos virions livres das células, mas pode apenas desempenhar um papel extremamente limitado em erradicar o VHC dentro das células. (Alavi, 2011)

Ambas as respostas citotóxicas e auxiliares desempenham papéis importantes na defesa do hospedeiro contra a infecção pelo VHC. (Alavi, 2011) Chang et al. demonstraram que as respostas das células T-auxiliares e T-citotóxicas estão ambas associadas com a resolução da infecção pelo VHC. (Chang, 2001)

O resultado e a apresentação da hepatite C crónica estão dependentes de factores do hospedeiro que afectam a severidade e rapidez da progressão da doença. Os factores mais importantes na aceleração da progressão da cirrose são a idade da infecção, abuso de álcool, diabetes com resistência à insulina, obesidade, fígado gordo e coinfeção com vírus da imunodeficiência humana (HIV) e/ou vírus da hepatite B (VHB). (Alavi, 2011)

2.6. Factores relacionados com a progressão da hepatite C

Diversos factores tais como idade avançada na aparição na infecção, sexo masculino, obesidade, coinfeção com HIV, HBV e consumo de álcool parecem promover a progressão acelerada de fibrose hepática ou com a incidência aumentada de complicações da doença hepática crónica e carcinoma hepatocelular (CHC) entre aqueles infectados pelo VHC. São de particular interesse os cofactores que são modificáveis através de programas de prevenção de saúde pública – HIV, HBV e consumo de álcool – pois o prognóstico das complicações pelo VHC pode ser alterado substancialmente pela presença ou ausência destes factores. (WHO, 2002; Shepard, 2005)

A evidência sugere que o VHC se comporte como uma infecção oportunista nas pessoas com infecção pelo HIV. Nas observações realizadas antes da introdução alargada da terapia antiretroviral altamente activa, a coinfeção pelo HIV estava associada com a progressão acelerada da doença hepática e menor sobrevivência entre os indivíduos infectados pelo VHC. Embora a terapia antiretroviral altamente activa nos pacientes co-infectados não reduza a carga viral do VHC, foi demonstrado num estudo observacional entre pacientes HIV positivos principalmente hemofílicos a diminuição da mortalidade dos doentes com doença hepática crónica pelo VHC atrasando a progressão da fibrose no fígado. (Shepard, 2005)

A co-infecção VHC e VHB nos doentes com hepatite crónica está associada a doença hepática clinicamente e histologicamente mais severa que nos doentes com hepatite crónica somente com infecção pelo VHC. Uma meta-análise descobriu que a co-infecção VHC/VHB está mais fortemente associada a CHC que qualquer infecção isolada. Os autores sugeriram um efeito sinérgico entre os dois vírus no processo carcinogénico do CHC. (Donato, 1998)

Os doentes que bebem mais de 50g de álcool diariamente – um montante que é equivalente a quatro a cinco bebidas alcoólicas (330 ml cerveja, 120 ml vinho, 40 ml licor) – têm uma taxa aumentada de progressão de fibrose do fígado. (Soylu, 2007) Múltiplos estudos demonstraram associação entre consumo de álcool e taxas aumentadas de cirrose e risco de morte em doentes com hepatite C crónica. (Shepard, 2005; Marinho, 2006)

2.7. Hepatite C crónica

A hepatite C crónica segue-se à hepatite aguda em 50-70% dos casos. A infecção crónica é comum mesmo naqueles com retorno a níveis normais de aminotransferase (AMT) após hepatite C aguda somando-se a uma probabilidade de 85% de infecção crónica após hepatite C aguda. A maioria dos casos de hepatite C são identificados inicialmente em doentes assintomáticos que não têm história de hepatite C aguda – aqueles descobertos quando tentam doar sangue, quando submetidos a testes de laboratório como parte da aplicação do seguro de vida ou como resultado de testes

laboratoriais rotineiros. Aproximadamente 1/3 dos doentes com hepatite C crónica têm actividade normal das AMT ou quase normais. No entanto, cerca de 1/3 a metade destes doentes apresenta hepatite crónica na biópsia hepática. O grau de dano hepático e fibrose tende a ser leve na vasta maioria. Entre os doentes com actividade das AMT persistente normal sustentada acima de 5-10 anos, a progressão histológica geralmente não ocorre. No entanto, aparentemente 1/4 dos doentes com actividade normal das AMT experienciam elevações das AMT subsequentes e dano histológico pode ser progressivo uma vez a retoma da actividade bioquímica anormal. Portanto, monitorização clínica continuada é indicada mesmo nos doentes com actividade AMT normal. (Kindt, 2008; Fauci, 2008)

Apesar da taxa de progressão da hepatite C crónica e do facto de a insuficiência hepática resultar desta doença em fase terminal, o prognóstico a longo termo dos doentes é relativamente benigno. A mortalidade acima dos 10-20 anos entre os doentes com hepatite C crónica associada a transfusão foi demonstrada não diferir da mortalidade de uma população combinada de doentes com transfusão em quem a hepatite C não se desenvolveu. A morte nos doentes com hepatite C é mais provável que resulte de insuficiência hepática, e apesar da descompensação hepática ocorrer em 15% dos doentes ao longo de uma década, a maioria (quase 60%) permanece assintomático e compensado, sem sequelas clínicas de doença hepática crónica. Globalmente, a hepatite C crónica tende a ser muito lenta e insidiosamente progressiva. De facto, porque a infecção pelo VHC é tão prevalente e porque a proporção de doentes progride inexoravelmente para doença hepática em fase final, a hepatite C é a indicação mais frequente para transplante do fígado. A progressão da doença foi reportada ser mais provável nos doentes com idade avançada, longa duração de infecção, estado ou grau histológico avançado, genótipo 1, diversidade de quasispecies mais complexa, taxa de ferro no fígado, outras doenças hepáticas concomitantes, infecção pelo HIV e obesidade. Entre estas, a duração parece ser a mais importante. (Fauci, 2008)

2.8. Cirrose hepática

A cirrose desenvolve-se a seguir a longos períodos de doença hepática crónica e é caracterizada pela diminuição da proliferação dos hepatócitos, indicando exaustão da

capacidade regeneradora do fígado. Isto está associado a aumento do tecido fibroso e destruição das células hepáticas que fornecem as bases para o desenvolvimento de nódulos cancerígenos. (Sanyal, 2010)

Considera-se uma condição física, fibrosante e nodular do fígado associada a um espectro de achados clínicos que incluem hipertensão da veia porta e insuficiência hepática. Esta entre as 10 principais causas de morte no mundo ocidental, principalmente devido à alta incidência de abuso de álcool. Embora a histopatologia e fisiopatologia variem um pouco com o agente etiológico, determinados aspectos são comuns a todos: fibrose difusa que envolve todo o fígado e desorganiza a arquitectura normal, nodularidade e potencial de conduzir a hipertensão porta e insuficiência hepática. A fibrose progressiva é característica central da cirrose. As evidências sugerem que a principal fonte de excesso de colagéneo na cirrose é a célula de Ito. As células de Ito são as células de armazenamento da vitamina A do fígado. Durante o desenvolvimento da cirrose elas são activadas perdendo as suas reservas de éster retinil e transformam-se em miofibroblastos, as principais células formadoras de colagéneo do fígado lesado. O estímulo para essa transformação varia com o tipo de cirrose e inclui citocinas e factores de crescimento, mas em vários casos é desconhecido. Na cirrose que sucede a hepatite crónica, acredita-se que o factor β de transformação do crescimento (FTC- β) derivado de células inflamatórias activa as células de Ito. Outras citocinas, como o factor de crescimento derivado das plaquetas actuando em conjunto com um factor derivado das células de Kupffer, também são importantes estímulos para as células de Ito. Além disso há evidências de que distúrbios na matriz extracelular do fígado também pode levar as células de Ito a transformarem-se em miofibroblastos. (Fauci, 2008; Mary, 1994)

Todas as formas de cirrose podem ser clinicamente silenciosas. Quando avançadas podem ocorrer manifestações clínicas sistémicas como anorexia, emagrecimento, fraqueza com atrofia muscular e debilitação generalizada. Além disso há desenvolvimento de sinais de insuficiência hepática. A hipertensão da veia porta desenvolve-se precocemente e muitas vezes domina o quadro clínico. (Mary, 1994)

A cirrose hepática tem um impacto significativo na reserva hepática e é frequentemente uma parte integral da morbidade e mortalidade associada ao CHC, e como tal, a presença e severidade da cirrose hepática deve ser definida em todos os doentes a fim de se poder avaliar o seu prognóstico e realizar o tratamento recomendado. (Sanyal, 2010)

2.9. Carcinoma hepatocelular

O CHC é a forma dominante do cancro hepático primário e é histologicamente e etiologicamente distinto de outras formas de cancro hepático primário. Aproximadamente 70-90% dos doentes com CHC têm um historial estável de doença hepática crónica e cirrose, com factores de risco *major* para o desenvolvimento de cirrose incluindo infecção crónica pelo VHB, VHC, doença hepática alcoólica e esteato-hepatite não alcoólica. Factores de risco adicionais para o desenvolvimento de CHC incluem consumo de alimentos contaminados com aflotoxinas, diabetes, obesidade, algumas condições hereditárias como hemocromatose e algumas desordens metabólicas. (Sanyal, 2010)

O CHC relacionado com a infecção pelo VHC é encontrado quase exclusivamente nos doentes com cirrose. O risco de desenvolvimento de CHC é 17 vezes maior nos doentes infectados pelo VHC, apesar de este factor de risco variar dependendo do grau de fibrose hepática no momento da infecção pelo VHC. (Sanyal, 2010) A contribuição do VHC á morbidade do CHC é evidente nos países com alta prevalência de VHC nos grupos etários mais velhos. No Japão, onde o pico de prevalência da infecção por VHC se situa na faixa etária de 60-70 anos, a incidência do CHC relacionada com o VHC mais que triplicou nas últimas quatro décadas e a infecção pelo VHC conta com 90% de todos os CHC reportados. (Shepard, 2005)

O CHC é pouco usual entre os cancros humanos no qual o agente causal é frequentemente claro. No entanto, o qual varia consoante a localização geográfica, tendo um impacto directo nas características destes doentes e influencia o curso da doença tornando o CHC uma condição extremamente complexa associada a prognostico reservado. A carcinogénese do CHC é um processo complexo que pode envolver varias

modificações a diversas vias moleculares como também alterações genéticas, e em ultimo caso levar a transformação maligna e progressão do CHC. (Sanyal, 2010)

A maioria dos doentes com CHC sofre de cirrose hepática que se desenvolve a partir de longos períodos de doença hepática crónica. (Sanyal, 2010) O desenvolvimento de CHC na cirrose parece estar relacionado com reacções hiperplásicas regenerativas prolongadas, com o estímulo para o reparo actuando como um promotor tumoral. A rápida expansão no tamanho do fígado, súbito agravamento da ascite ou aparecimento de ascite sanguinolenta, febre e dor, alertam para o desenvolvimento do tumor. A febre é atribuída à reabsorção de produtos tumorais necróticos. A icterícia pode estar ausente e se já existe, é tipicamente leve. A morte, em geral dentro de seis meses do diagnóstico, resulta de caquexia acentuada, muitas vezes acompanhada por icterícia crescente e outros sinais de insuficiência hepática. (Mary, 1994)

O CHC pode ocorrer como um tumor maciço solitário, que às vezes produz hepatomegalia acentuada; múltiplos nódulos dispersos em todo o fígado, induzindo hepatomegalia menos evidente; ou infiltração difusa de todo o tecido hepático, difícil de distinguir do cenário de uma cirrose subjacente. O tumor é branco-amarelado, mas bem diferenciado pode elaborar bÍlis suficiente para produzir a cor verde. Focos de hemorragia e necrose estão comumente presentes em massas maiores. O CHC possui uma tendência a invadir os vasos sanguíneos podendo obstruir a veia hepática, produzindo o síndrome de Budd-Chiari ou bloquear a veia porta, produzindo hipertensão porta. (Mary, 1994)

Histologicamente, o CHC varia de lesões bem diferenciadas que praticamente reproduzem hepatócitos, dispostas em cordões a lesões mal diferenciadas, usualmente constituídas por grandes células, tumorais gigantes anaplásicas, multinucleadas. Nas formas melhor diferenciadas podem ser encontrados glóbulos de bÍlis no interior do citoplasma das células, bem como nos pseudocanalículos entre as células. Além disso, pode haver inclusões hialinas acidófilas no interior do citoplasma, semelhantes aos corpúsculos de Mallory. O estroma é escasso e a vascularização deficiente levando a necrose de regiões centrais do tumor. (Mary, 1994)

2.10. Manifestações extrahepáticas

A infecção pelo VHC tem sido associada a numerosas manifestações extrahepáticas (MEH). A lista de doenças relacionadas com o VHC é teoricamente larga, variando entre MEH fortemente associadas – provado por evidência epidemiológica e patogénica – e desordens das quais uma associação significativa com a infecção pelo VHC ainda requer confirmação. (Zignego, 2007)

Desordens linfoproliferativas das células B, cujo protótipo é a crioglobulinemia mista representam a MEH mais estreitamente relacionada como também a mais investigada. A forte associação entre VHC e CM foi confirmada por investigações serológicas e moleculares. Crioglobulinas são encontradas em 19-54% dos doentes com hepatite C, e RNA-VHC é observado em cerca de 84% dos doentes com CM tipo II comparando com apenas 1-2% de voluntários saudáveis e doentes com outras doenças reumatológicas. Reciprocamente, cerca de 90% dos doentes com lesões crioglobulinemia cutâneas são VHC positivos. (Blackard, 2006; Craxì, 2008)

Porfiria cutânea tardia inclui um grupo de desordens caracterizado pela actividade deficiente da enzima uroporfirinogénio decarboxilase (UROD). A PCT esporádica ocorre em indivíduos predispostos em quem apenas os hepatócitos exibem actividade UROD reduzida após exposição a toxinas que danificam o fígado (álcool, estrogénios, cloroquina), com tumores hepáticos ou exposição ao VHC. O VHC tornou-se a infecção viral mais comum associada a PCT, com taxas de 70-90% no sul da Europa e 20% no norte da Europa, Austrália e Inglaterra. (Rebora, 2010)

A infecção crónica pelo VHC pode induzir características clínicas e serológicas que em combinação podem reunir os critérios da ACR 1982 para o lúpus eritematoso sistémico. Portanto, é sugerido que a infecção pelo VHC possa mimetizar ou coexistir com LES. Por isso, doentes com hepatite C crónica deveriam ser testados pela presença de ANA e anti-dsDNA. Pelo contrário, o teste VHC deveria ser considerado no diagnóstico do lúpus eritematoso sistémico, especialmente nos doentes com níveis baixos de anticorpos, envolvimento hepático, crioglobulinemia e ausência de manifestações

cutâneas. Diversos estudos relatam o desenvolvimento de LES em doentes recebendo tratamento com IFN- α para a infecção pelo VHC. (Böckle, 2010)

2.11. Tratamento

Até agora, nenhum fármaco antiviral além do interferon- α (IFN- α) é recomendado para o tratamento ou profilaxia do VHC. Apesar da administração profilática pós-exposição de IFN- α ainda não ter sido justificada por qualquer evidência científica, o tratamento de um recém-adquirido da infecção pelo VHC tem sido realizado com taxas de resposta sustentada de 80-98%. Deve-se interpretar estes resultados com precaução, dado o facto de os doentes destes estudos apresentarem maioritariamente infecções recorrentes, e portanto, não representativos da maioria das pessoas recém-infectadas. Há indicações precoces que os regimes baseados no IFN- α melhoram o prognóstico dos doentes com hepatite C crónica que respondem à terapia, e demonstrações mais concludentes da sua capacidade em reduzir a mortalidade relacionada com o VHC são esperadas baseadas na correlação da resposta viral sustentada á terapia e melhoria histológica hepática. (Alavi, 2011; Shepard, 2005)

Os doentes infectados com o genótipo 2 e 3 tem maior probabilidade de responder à terapia com IFN- α , ao passo que, aqueles infectados com os genótipos 1 (particularmente 1b) ou 4 não respondem de forma satisfatória. (Rebora, 2010)

3. Relação do líquen plano oral na infecção pelo vírus da hepatite C

As viroses têm sido propostas como possíveis factores etiológicos para o desenvolvimento de doenças auto-imunes. Entre as doenças virais, a hepatite C aparece mais frequentemente associada às doenças auto-imunes, embora a patogénese ainda não esteja clara. O LPO tem sido descrito como uma manifestação extrahepática da infecção pelo VHC. Actualmente as evidências sugerem uma significativa associação entre a infecção pelo VHC e o LPO, em alguns grupos de pacientes. (Matičič, 2007)

3.1. O que os estudos epidemiológicos demonstram

No entanto, alguns autores têm questionado esta relação em pesquisas em que não foram encontradas relações estatísticas significativas entre o LPO ou LP e a infecção pelo VHC:

Na China, um estudo efectuado com 232 doentes com LPO e 240 doentes com outras doenças orais como grupo controle, detectou-se que 4 dos 232 doentes com LPO apresentavam anti-VHC positivo (1,72%) que foi mais baixo que a prevalência de 2,5% do grupo controle, mas não significativa. ($p=0,791$) Os autores concluíram que o VHC parece não desempenhar um papel etiológico nos doentes chineses com LPO. (Zhou, 2010)

Na Índia, alguns autores examinaram 50 doentes com LP para detecção de anti-VHC, tendo sido negativo em todos os casos. Concluíram que os testes de anticorpos anti-VHC não são necessários em pacientes com LP sem factores de risco para a infecção pelo VHC na sua área geográfica. (Singh, 2010)

No mesmo país, outros autores examinaram uma amostra com 40 doentes com LP e 40 indivíduos saudáveis (grupo controle). O teste ELISA para detecção de anti-VHC foi negativo em todos os casos. Os autores sugerem que a ausência ou presença de uma associação entre a infecção pelo VHC e LP nas diferentes regiões do país é devida a uma prevalência variada de infecção pelo VHC nas regiões do país, e é difícil de enfatizar pois nenhuma associação consistente entre alta prevalência da infecção pelo VHC na população e a ocorrência do LP foi encontrada nos estudos indianos. (Udayashankar, 2009)

Noutro estudo efectuado na Índia, foi realizado o teste de ELISA em 104 doentes com LP e 150 pacientes saudáveis. Dos 104 doentes, apenas 2 (1,92%) apresentavam anti-VHC positivo. Não foi uma descoberta significativa e como foi tão baixa não permitiu aplicar métodos estatísticos. (Das, 2006)

Na Eslovénia examinaram 173 doentes com LP e 218 doentes com doenças dermatológicas que não o LP (grupo controle). Foi detectado anti-VHC em 2/173 (1,2%) dos doentes com LP e 0/218 (0%) do grupo controle. Não foi encontrada diferença estatística significativa nem factores de risco para infecção de VHC. Os autores, baseando-se nos resultados, referem que o teste anti-VHC não é necessário nos doentes com LP sem factores de risco para infecção pelo VHC nesta região geográfica. As diferenças na seroprevalência nos doentes com LP entre países comparáveis geograficamente pode ser devida a factores genéticos, imunológicos, ambientais e/ou factores epidemiológicos e uma vez que todos estes factores são específicos da população, recomendam que cada país realize o seu próprio estudo. (Stojanovič, 2008)

Outros autores na Eslovénia examinaram 175 doentes VHC positivos e 171 doentes VHC negativos. A presença global de LP nos VHC positivos foi 2,3% (n=4) e 0% nos VHC negativos. A diferença não teve significância estatística. (p=0.123) Todo o LP encontra-se na cavidade oral. Os autores não encontraram evidência biológica a favor da conexão entre infecção não tratada do VHC e desordens da pele, mas sugerem que a observação clínica dos doentes com infecção crónica pelo VHC é recomendada, especialmente durante o tratamento com IFN e período de pós tratamento pois debilitação da Qualidade de Vida ou até prematura cessação da terapia devido a desordens de pele podem ocorrer. (Maticic, 2008)

Em Itália 3 grupos foram examinados: grupo 1 com 79 doentes com LPO, 11,4% era VHC positivos (n=9); grupo 2 com 146 doentes infectados por VHC, 5,5% (n=8) tinham lesões possivelmente relacionadas com o LPO, mas apenas duas tinham consistência histológica; e grupo 3 com 466 participantes (grupo controle), 5,4% (n=25) infectados pelo VHC. Foi vista uma associação global fraca entre as duas doenças e o resultado não foi estatisticamente significativo nos doentes com mais de 5 anos de doença. É possível que a associação seja devida à frequência e idade de cada doença na população. Sugerem que não existe associação patogénica real, mas sim uma associação determinada pelo recrutamento de indivíduos. Devido à grande variabilidade epidemiológica da infecção pelo VHC, segundo os autores, os futuros estudos deveriam estratificar os dados com base na idade e origem geográfica dos indivíduos. (Michele, 2007)

Na Polónia com o objectivo de avaliar o carácter das lesões da mucosa oral nos doentes que sofrem de hepatite crónica e cirrose hepática, verificou-se que o grupo de doentes com hepatite C revelou LPO em 1/23 (4,35%) e o grupo de doentes com cirrose hepática relacionada com o VHC não apresentou LPO (0/16). Os resultados indicam a falta de conexão entre as duas doenças, bem como o estágio da doença com a incidência e o carácter das lesões orais. No entanto, recomendam observações a longo prazo e avaliação dos efeitos da imunomodulação e terapia antiviral nos doentes com infecção crónica pelo VHC na mucosa oral. (Sulka, 2006)

Na Arábia Saudita examinaram-se 40 doentes com LPO e 40 pacientes saudáveis. A serologia para o VHC revelou-se negativa na amostra e no grupo controle. (Ali, 2007)

Mignogna et al. interpretam os resultados estatisticamente significativos a favor da relação entre LPO e infecção pelo VHC de um ponto de vista diferente, argumentando contra a relação entre as duas patologias:

Em quatro estudos realizados no Sul de Itália, compararam-se as características epidemiológicas da infecção pelo VHC em 600 pacientes com LPO (390 sexo feminino e 210 sexo masculino) com a prevalência de infecção pelo VHC na população geral para extrair resultados relativamente à associação com o LPO. Do total dos 600 pacientes com LPO estudados, 169 verificou-se serem anti-VHC reactivos com ELISA II; destes, 165 eram positivos com RIBA e 4 apresentavam resultados indeterminados. Portanto, a prevalência global de anti-VHC confirmados por ELISA II mais RIBA foi de 27,5%, o que foi estatisticamente significativo. Categorizando os pacientes com LPO em cinco grupos de idades, a prevalência foi 0,0% (0/3) nos indivíduos com menos de 30 anos, 4,6% nos 30-39 anos, 12,5% nos 40-49 anos, 27,5% nos 50-59 anos e 43,3% naqueles com mais de 60 anos de idade. (Mignogna, 2002)

Estudos de prevalência do VHC no Sul de Itália evidenciaram uma das mais altas taxas de prevalência de anti-VHC comparado com outros países, reportando que a prevalência média de infecção pelo VHC varia de 12,6 a 26% com uma distribuição clara de idades. De facto, a prevalência de infecção pelo VHC relacionada com a idade varia de 0 a 1,3% nos sujeitos com menos de 30 anos, de 2,3 a 10,9% nos 30-39 anos, 5,0 a 25,9%

nos 40-49 anos, 18,4 a 34,5% nos 50-59 anos e 33,1 a 42,1% naqueles com mais de 60 anos. A prevalência média das idades, de acordo com os mesmos grupos é 1,30%, 8,45%, 19,9%, 30,2% e 37,7% respectivamente. Comparando estes resultados com os obtidos nos estudos com 600 pacientes com LPO, a imagem emergente é de uma forte similaridade, sem diferença estatisticamente significativa ($p=0,05$). (Mignogna, 2002)

Portanto, segundo os autores, para se compreender se o LPO está realmente associado epidemiologicamente com a infecção pelo VHC é necessário evitar o erro de procurar a prevalência global do anti-VHC na população geral e é necessário comparar uma única faixa etária e a idade específica da prevalência da infecção pelo VHC. Estes achados epidemiológicos assinalam uma falha na evidência da associação do LPO e a infecção pelo VHC no Sul de Itália e outras regiões hiperendémicas pelo VHC podem ser explicadas pela alta prevalência do VHC nessas regiões. Como consequência, estas descobertas sugerem que a associação epidemiológica reportada entre o LPO e a infecção pelo VHC podem ser meramente casuais e o LPO pode não ser categorizado entre as manifestações extrahepáticas da infecção pelo VHC. (Mignogna, 2002)

No que diz respeito a estudos que reportaram evidência de associação entre o LPO e o VHC é possível, a partir destas descobertas, identificar alguns erros nos procedimentos analíticos que podem levar a resultados incorrectos: grupos controle identificados sem analisar a prevalência de idade específica de anti-VHC e dados inadequados relativamente à verdadeira prevalência da infecção pelo VHC na população geral. Os autores concluem que a análise epidemiológica deve ser direccionada na avaliação da idade específica da prevalência de infecção pelo VHC em pacientes com LPO a fim de comparar estes dados com a prevalência real de idade específica da infecção pelo VHC na população geral, incluindo pessoas jovens e mais velhas. (Mignogna, 2002)

Num estudo efectuado no Brasil, examinaram-se 30 doentes com LPO e 30 pacientes sem lesões orais. A serologia para o VHC foi negativa em todos os casos. No entanto, no posto de trabalho dos autores, nos doentes com suspeita de LPO solicitam-se exames complementares que incluem a detecção de anticorpos anti-VHC. (Barbosa, 2009)

Em contrapartida, um elevado número de autores demonstraram através de métodos de diagnóstico sorológicos anti-VHC, que a prevalência do VHC em doentes com LP é maior que na população geral, alertando que a detecção da infecção pelo VHC deve ser sistematicamente realizada em doentes com LP:

Em Itália foi efectuado um estudo para avaliar o curso do LPO com um dos maiores grupos de pacientes alguma vez reunido (n=808) e com o maior tempo de seguimento até então realizado – 17 anos. Neste estudo além de se confirmar a cronicidade do LPO, entre outros, demonstrou-se a alta percentagem de doentes VHC positivos com LPO que foi de 16,95% (anticorpos anti-VHC). De todas as doenças sistémicas associadas, apenas o VHC teve uma associação estatisticamente significativa. A maioria dos doentes estudados não fumava (77,8%) e não consumia álcool (87,7%). Mais de 20% dos casos totais tinham lesão hepática (n=164) da qual 83,5% estavam infectados pelo VHC (n=137). (Carbone, 2009)

Um estudo efectuado no Egipto investigando a associação entre o VHC e LP comparou 30 doentes com LP com 30 doentes com dermatoses que não o LP. Dos doentes com LP, 21 (70%) eram RNA-VHC positivos comparando com apenas 1 RNA-VHC positivo (3,33%) do grupo controle. Comparando as características do LP nos doentes entre VHC-RNA positivos e VHC-RNA negativos, verificou-se que os doentes positivos para o RNA-VHC eram mais velhos e com uma duração maior das lesões LP. Os doentes com RNA-VHC positivo apresentaram níveis mais elevados de ALT e AST comparando com os doentes RNA-VHC negativos. Não houve diferenças histopatológicas entre os doentes com lesões LP com VHC-RNA positivo ou negativo. Os autores concluem que o VHC pode ser um dos factores precipitantes do LP naqueles que têm tendência a desenvolver o LP e recomendam o despiste de VHC em todos os doentes com LP. (Amer, 2007)

Outros autores no Egipto examinaram 70 doentes com LP em comparação com 20 doentes com outras manifestações dermatológicas como grupo controle. O VHC afectava 26 doentes no grupo LP (38,6%) e apenas 2 doentes no grupo controle (10%) apresentando uma significância estatisticamente elevada (p=0.000). Também se verificou um aumento dos níveis AST nos doentes com LPO e LP actínico em

comparação com o LP com o tipo clássico. Em contrapartida, a relação entre os anticorpos anti-VHC e a duração do LP mostrou que os anticorpos anti-VHC negativos foram encontrados em doentes com menos de 1 ano de duração de LP e anticorpos anti-VHC positivos entre aqueles com uma duração superior a 10 anos. No entanto, concluem que o teste para detecção de anti-VHC é necessário nos doentes com LP. (Abo-Elwafa, 2001)

Num estudo efectuado no Brasil, dos 66 doentes com LP, 5 apresentaram sorologia positiva para o VHC (7,5%) em comparação com os 44.947 dadores de sangue dos quais 310 (0,69%) foram positivos para o VHC. Observou-se uma diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ($p=0.040$). Os autores reforçam a ênfase nos factores de risco para hepatopatias nos doentes com LP. (Guerreiro, 2005)

Outros autores no Brasil examinaram 50 doentes com LPO para avaliação da presença de hepatite C crónica (grupo 1) e 215 doentes com hepatite C crónica para evidência de LPO (grupo 2). Um caso de hepatite C crónica foi diagnosticado no grupo 1 que não foi estatisticamente significativa ($p=0.464$), mas no grupo 2 a prevalência do LPO foi 2,3% (5 casos), que demonstrou ter significância estatística ($p=0.002$) comparando com a prevalência do LPO na população geral brasileira. Os mesmos autores sugeriram o LPO como uma manifestação extrahepática e apesar de não ter sido encontrada significância estatística no grupo 1 é importante enfatizar que o doente tinha cirrose hepática causada pelo VHC, que não tinha sido diagnosticada até ao momento. (Grossmann, 2007)

No que diz respeito ao grupo 2, as manifestações clínicas da hepatite C estavam presentes em apenas 72 doentes (33,5%) apresentando sintomas não específicos (mal-estar, anorexia e náusea). Os resultados mostraram que em 207 doentes (96,3%) foram identificados alterações da mucosa oral. E apesar de as lesões LPO não terem sido uma descoberta comum ($n=5$), a análise estatística revelou uma prevalência estatisticamente elevada ($p=0.002$) do LPO em relação à população, sendo também a única patologia no estudo com significância estatística ($p=0.002$). (Grossmann, 2009)

Em Espanha alguns autores com o objectivo de estudar a natureza pré-maligna do LPO analisaram 550 doentes com LPO de 1991 a 2007. Apesar de nos 5 casos de

transformação maligna detectados nenhum estar relacionado com a hepatite C, no total da amostra, existiu uma prevalência de 3,5% de infecção pelo VHC. (Fenoll, 2010)

Na China foram examinados 104 doentes com LPO e 100 pacientes saudáveis como grupo controle. A prevalência da infecção pelo VHC foi de 22,1% no grupo estudado (n=23) e 2% no grupo controle (n=2) ($p < 0.001$). Anticorpos anti-VHC foram detectados em 20 dos 90 doentes com LPO erosivo e 3 dos 14 doentes com LPO reticular, mas a seroprevalência do anti-VHC nas duas formas não foi estatisticamente significativa. Dos 23 doentes com LPO e VHC, apenas 4 (17,4%) mencionaram história de transfusão sanguínea e dois destes (8,7%) tiveram possíveis factores iatrogénicos de operações prévias. Os outros (73,9%) desconheciam a origem da infecção pelo VHC. Considerando a idade, foi maior a prevalência do VHC na faixa etária superior a 40 anos. Sugerem que o teste para despiste de VHC deve ser considerado nos doentes com LPO. (Lin, 2010)

Noutro estudo efectuado na China investigando a presença de anticorpos no soro dos doentes com LPO (ANA, AMA, SMA, GPCA, TGA, TMA) detectou-se que os anticorpos estavam presentes em 195 (60,9%) dos 320 doentes com LPO. O anticorpo ANA foi o que se apresentou com maior frequência (28,1%). Destes 320 doentes, 41 (12,8%) tinham anti-VHC positivo no soro, tendo os autores concluído que o anti-VHC era um factor de risco significativo que influencia a positividade do anticorpo ANA nos doentes LPO. ($p=0.030$) (Chang, 2009)

Outros autores no país acima referido investigaram dois grupos de indivíduos: 277 doentes com hepatite C crónica (grupo 1) e 5273 doentes que procuraram tratamento oncológico dentro dos limites de um ano como grupo controle (grupo 2) para determinar a prevalência do LPO na população geral. A prevalência de LPO foi 4,7% (n=13) no grupo 1 e 2,0% (n=104) no grupo 2, diferindo estatisticamente. Interessantemente, todos os 13 casos de LPO ocorridos nos pacientes com hepatite C experienciaram níveis de ALT elevados >80 IU/l nos dois anos anteriores, independentemente de serem tratados com IFN-ribavirina ou não. Houve uma forte associação entre os níveis ALT elevados e o desenvolvimento de lesões LPO relacionado com o VHC. Os autores concluíram que a elevação da ALT está associada à detecção de LPO-VHC. Os resultados revelaram

que o papel do VHC na patogénese do LPO é devido a factores do hospedeiro induzidos pelo VHC, ao invés de um efeito directo citopático do VHC. (Lu, 2009)

O VHC junto com outros factores (quer resposta imune viral ou do hospedeiro) podem ser responsáveis por alguns casos de LPO-VHC, não sendo o VHC o agente causal directo. (Lu, 2009)

Num estudo realizado no Irão, 3 dos 73 doentes com LP e 1 dos 150 pacientes do grupo controle eram seropositivos para o anti-VHC, sendo a prevalência do anti-VHC nos doentes com LP significativamente mais elevada que no grupo controle ($p < 0.05$). No entanto, todos os doentes com LP tinham testes normais de função hepática. Os autores concluem que é apropriado rastrear todos os doentes com LP para a infecção pelo VHC. (Ghaderi, 2006)

Na Índia, um estudo com 3589 pessoas (dadores de sangue, população geral e grupos de risco) com o objectivo de analisar a prevalência do VHC na população constatou que 258 pessoas (7,1%) foram positivos para o RNA-VHC pela técnica de RT-PCR, enquanto com ELISA 3^oG detectou apenas 221 (6,1%). Neste estudo foram incluídos 52 doentes com LP e destes, 21 (40%) foram VHC positivos por ELISA e 23 (44%) por RT-PCR revelando uma alta prevalência da infecção pelo VHC entre os doentes com LP. O genótipo mais observado foi 1b, como também no LP. Os autores concluíram que um certo número de casos não são notificados, visto que o exame é realizado, segundo os autores, na maioria dos casos primeiramente com ELISA, apesar de neste estudo a diferença não ter sido significativa. Também sugerem que é apropriado rastrear todos os doentes com LP para detecção de infecção pelo VHC. (Khaja, 2006)

Em Israel realizou-se um estudo sobre a prevalência da seropositividade do VHC nos pacientes com LPO (n=62) comparando com um grupo controle A (n=65) e com a prevalência em doadores de sangue B (n=225.452) como representantes da população. No grupo estudado, 3 (4,8%) foram VHC seropositivos comparando com apenas 1 (1,5%) do grupo controle A. A diferença na ocorrência falhou em chegar à significância estatística em comparação com o grupo A, mas a seropositividade ao VHC foi significativamente maior nos doentes com LP que no grupo B que representava a

população israelita ($p < 0.001$). Os autores justificam que apesar do grupo B consistir em doadores de sangue, pode ser considerado uma figura representativa para a prevalência actual (0,1%). Os mesmos também sugerem uma possível correlação entre o LPO e o VHC, recomendando o rastreio de anticorpos anti-VHC a todos os doentes com LPO, mas não encontraram associação com uma forma específica de LPO. (Yarom, 2007)

Num estudo efectuado na Arábia Saudita com 114 doentes com LP e 65 voluntários como grupo controle, para detecção de anticorpos anti-VHC, 30 dos 114 doentes com LP e apenas 3 do grupo controle eram seropositivos ao VHC. O número de pacientes com níveis de transaminase anormal também diferiu significativamente nos dois grupos. Nos doentes com LP, a ALT estava elevada em 22 e a AST elevada em 14, enquanto no grupo controle, a ALT estava elevada em 3 e a AST elevada em 2. Em relação à variante clínica do LP, as lesões cutâneas/orais foram as mais prevalentes ($n=14$) seguidas das lesões somente orais ($n=7$). Os autores sugerem que o LP parece estar relacionado com o padrão de desregulação imune induzido pelo VHC, provavelmente num hospedeiro com uma susceptibilidade subjacente para doenças auto-imunes. Também referem que o LP pode ser a primeira apresentação do VHC, e devido à elevada morbidade e mortalidade associada ao VHC, é importante os clínicos procurarem activamente infecção pelo VHC nos doentes com LP. (Tonsi, 2005)

No Japão numa amostra de 224 doentes com hepatite C seguidos durante quatro anos em que 88 tiveram pelo menos um exame oral, a prevalência de LPO foi 17,05% ($n=15/88$) tendo sido maior que na população geral. A prevalência do LPO aumentava à medida que os doentes envelheciam. A variante LPO mais predominante foi a forma reticular (53,3%) seguido da variante erosiva (46,7%). As pessoas com infecção crónica pelo VHC devem ser monitorizadas e seguidas cuidadosamente para detecção de manifestações extrahepáticas. É necessário que os médicos dentistas tenham um maior cuidado no LPO para que a infecção pelo VHC seja detectada numa fase precoce e tratado prontamente. (Nagao, 2007)

No Paquistão foi efectuado um estudo para determinação da natureza e frequência das manifestações dermatológicas do VHC em doentes infectados. Entre os 371 casos, as

manifestações cutâneas estavam presentes em 54%. O LP foi detectado em 7,82% sendo a terceira patologia mais comum. Dos 29 doentes com LP, 13 tinham só lesões cutâneas, 12 exclusivamente orais e 4 cutâneas e orais. Os autores concluem que estas manifestações não são uma fonte de morbilidade isoladamente, mas também podem fornecer uma pista indirecta para a doença subjacente, levando uma simples observação clínica a uma detecção precoce e iniciação terapêutica, efectuando-se um diagnóstico preciso e oportuno para prevenir complicações fatais. (Azfar, 2008)

Mas os autores que argumentam contra a relação entre o LPO e a infecção pelo VHC, sugerem que a associação do LP com a infecção pelo VHC se verifica em áreas com alta prevalência de infecção pelo VHC, sendo por isso, uma mera coincidência, argumentando que nos países com maior taxa de infecção pelo VHC haverá naturalmente uma maior relação “aparente” com o LPO (Mignogna, 2002) Mas outros autores questionam tal hipótese:

Assim, num estudo efectuado nos EUA, país com uma baixa prevalência de infecção pelo VHC na população, foi efectuado um estudo para ver a relação do LP cutâneo e VHC em 340 doentes com LP cutâneo, 577 doentes com psoríase (controle 1) e 149.756 doadores de sangue voluntários (controle 2). Dos doentes com LP cutâneo, 12 (55%) eram VHC positivos, comparando com apenas 10 (25%) dos doentes com psoríase. Quanto ao grupo 2, apenas 255 (0,17%) eram VHC positivos. Os autores concluíram que uma pequena percentagem, mas significativa de doentes norte-americanos com LP apresentavam anticorpos anti-VHC. (Chuang, 1999)

No Reino Unido, após se avaliar a saúde oral de doentes infectados pelo VHC, observou-se LPO em 20% dos doentes avaliados, valor muito superior ao encontrado na população geral, na qual a prevalência da doença não ultrapassa 1%. Concluem que existe uma relação directamente proporcional entre a prevalência do VHC e o LPO. (Souza, 2008)

De facto, estudos investigando a frequência do LP entre sujeitos VHC-positivos demonstraram prevalências maiores do que as esperadas, independentemente de ser um país com baixa prevalência de infecção pelo VHC. Isto sugere que qualquer associação

não pode ser unicamente explicada com base na endemecidade da infecção pelo VHC. Por fim, alguns dos dados epidemiológicos controversos podem ter sido influenciados por desvios metodológicos – como erros de classificação da doença, tamanho da amostra pequena e aquisição recente do VHC – na sequência de um efeito geográfico genérico ligado globalmente à prevalência de VHC. E estudos prospectivos sugerem que a duração da infecção pode ser uma fonte potencial de heterogeneidade nos estudos publicados. (Lodi, 2006)

As diferenças na seroprevalência nos pacientes com LP entre países comparáveis geograficamente pode ser devida a factores genéticos, imunológicos, ambientais e/ou factores epidemiológicos e uma vez que todos estes factores são específicos da população, é recomendável que cada país realize o seu próprio estudo. (Stojanovič, 2008)

3.2. Patogénese do líquen plano oral relacionado com o vírus da hepatite C

Nagao et al. demonstraram por RT-PCR que o RNA-VHC se encontrava nas células epiteliais das lesões LPO. (Nagao, 1998) Mas esta técnica não discrimina que tipo de células são infectadas pelo vírus ou se o RNA viral está presente no soro que contamina a biópsia. Portanto, noutro estudo, foram examinados 23 doentes com LPO (14 anti-VHC positivos e 9 anti-VHC negativos) e 5 doentes com hepatite C crónica sem LPO pela técnica de hibridização *in situ*. As vertentes positivas e negativas de RNA-VHC (sinais de hibridização positiva) foram detectadas nas células epiteliais de todos os doentes anti-VHC positivos independentemente de terem ou não LPO, mas em nenhum dos casos anti-VHC negativos. Assim, os autores demonstraram que o VHC se replica nas células epiteliais nos pacientes VHC positivos com ou sem LPO. No entanto, os sinais de hibridização positiva foram apenas observados nas células distribuídas aleatoriamente, sem evidência de infecção pelo VHC nas células infiltradas inflamatórias nos casos de LPO; nenhum traço patológico foi observado nas células epiteliais mostrando sinais de hibridização e não foi encontrada correlação topográfica entre as células epiteliais mostrando sinais de hibridização e o infiltrado linfocitário. (Arrieta, 2000)

Pilli et al. testaram a hipótese de as células T VHC específicas estarem presentes na mucosa oral, no local das lesões de LP, e comprovaram que a resposta das células T VHC específicas desempenha um papel na patogênese do LP. O recrutamento de células T CD4⁺ ou CD8⁺ VHC específicas foi demonstrado no tecido de LP em 5 dos 7 pacientes com infecção crônica pelo VHC. As linhas de células T CD4⁺ policlonais foram geradas mais eficientemente por células linfomononucleares infiltradas no LP do que no PBMC dos mesmos pacientes, sugerindo uma maior frequência de células T VHC específicas no compartimento oral. As células T clones presentes na mucosa oral mostraram diferente uso corrente de TCR-V β que aquelas circulando no sangue periférico, sugerindo uma compartimentação específica no local das lesões de LP. Também, células T citotóxicas VHC específicas estavam presentes com maior frequência no tecido de LP comparando com o compartimento circulatório, como demonstrado pela análise de tetrâmero de VHC e produziram IFN- γ sobre estimulação peptídica. (Pilli, 2002)

Tendo em vista a demonstração prévia das vertentes genómicas do VHC nas lesões de LP, incluindo intermediários replicativos, os resultados dos autores sugerem que as células T VHC específicas são atraídas para o tecido lesado por expansão local antigénica. Esta interpretação é confirmada pela análise molecular do tecido de LP mostrando a presença de vertentes positivas de RNA-VHC no local de dano celular e infiltração linfocitária. No grupo com infecção crônica pelo VHB, mesmo quando detectadas no sangue periférico dos 3 pacientes, as células T CD4⁺ e CD8⁺ VHB específicas não foram detectadas na mucosa oral. (Pilli, 2002)

Em conclusão, os autores providenciaram a evidência de que as células T CD4⁺ e CD8⁺ VHC específicas estão presentes no interior do infiltrado intralesional no LPO associado com a infecção crônica pelo VHC. Estas células são especialmente recrutadas para as lesões orais porque a sua frequência neste compartimento é maior que no sangue periférico e porque as células T VHB específicas dos pacientes com LP associado a infecção crônica pelo VHB são indetectáveis nos infiltrados de LP, apesar de presentes e detectáveis no sangue periférico. Em contraste às células T VHC específicas circulatórias que são em grande maioria CD69⁻, as células T VHC específicas intralesionais (CD69⁺) mostram um fenótipo de células T recentemente activadas que

são capazes de produzir IFN- γ mas exibem uma capacidade de expansão pobre, que são todas características distintivas de células efectoras diferenciadas. Os resultados sugerem fortemente que as células T CD4+ e CD8+ VHC específicas desempenham um papel na patogénese do dano celular epitelial no LPO e fornecem a primeira evidência forte do envolvimento do VHC na patogénese de uma MEH durante a infecção pelo VHC. O dano celular oral pode ser o resultado de uma agressão imune directa das células epiteliais que expressam antígenos VHC ou pode ser sustentada por um ambiente de citocinas favorável para desencadear ou manter reacções auto-imunes. (Pilli, 2002)

Mas outros autores afirmam que, embora casos de LP associados à infecção pelo VHC tenham sido descritos, a ligação entre as duas patologias não tem sido estabelecida devido ao facto de anticorpos anti-VHC não serem suficientes para determinar se o vírus está envolvido no desenvolvimento das lesões de LP e a demonstração do RNA viral nestes doentes não promover uma explicação satisfatória da fisiopatogenia da associação entre as duas doenças. (Randazzo, 2005)

Carozzo et al. examinaram a expressão do alelo HLA-DR6 em pacientes britânicos e italianos chegando à conclusão que os pacientes italianos VHC positivos com LPO possuíam mais frequentemente o alelo HLA-DR6 em comparação com os doentes italianos e britânicos LPO-VHC negativos (com uma diferença maior que 30%). Notavelmente não se encontrou qualquer diferença do alelo entre os pacientes controle italianos e britânicos. (Carozzo, 2005)

Diversos estudos sugerem que factores imunogenéticos em vez de factores virais podem influenciar a história natural e apresentação clínica dos doentes infectados pelo VHC. Complexos de histocompatibilidade principais específicos de alelos classe II podem influenciar a susceptibilidade (DRB1*0701, HLA-DRB4*0101) ou resistência (HLA-DRB1*1101, HLA-DQB1*0301) a persistente infecção pelo VHC. Algumas alterações histopatológicas nos pacientes infectados pelo VHC podem ser influenciadas pela reacção imune do hospedeiro regulada por alelos HLA classe II. Além disso, uma influência imunogenética no desenvolvimento de MEH da infecção pelo VHC é fortemente sugerida pela literatura que mostra que o fenótipo HLA-DR11 confere

susceptibilidade e o que o LPO-VHC pode estar associado com HLA-DR6. (Carrozzo, 2005)

O HLA-DR6 tem sido associado à auto-eliminação das doenças hepáticas em doentes japoneses VHC positivos, possivelmente através da apresentação peptídica mais eficiente às células T CD4+ causando uma resposta vigorosa das células T. O dano mediado por células T CD4+ dos queratinócitos basais é acreditado ser o mecanismo patogénico crucial responsável pelas lesões LPO e as células T VHC específicas tinham já sido detectadas na mucosa oral dos doentes com hepatite C crónica e LPO, considerando que ambas as técnicas RT-PCR e hibridização *in situ* revelaram a presença de RNA-VHC na mucosa oral, como descrito anteriormente. Os dados supracitados sugerem que a apresentação selectiva, de certos peptídeos VHC codificados pelas moléculas HLA-DR6 na superfície dos monócitos, às células T CD4+ podem provocar um ataque liquenóide sobre a mucosa oral. Alternativamente, a apresentação de antígenos similarmente eficientes pode ser devido a polimorfismo ligado a um gene imunorregulatório vizinho. Assim, os resultados do presente estudo indicam que o alelo HLA classe II HLA-DR6 pode ser responsável pela heterogeneidade geográfica da associação entre o LPO e VHC e apoia a noção de que este alelo influencia possivelmente a resposta imune do hospedeiro na patogénese do LPO-VHC. (Carrozzo, 2005)

Numa tentativa de clarificar o papel do VHC na patogénese do LP, a função de IFN tipo I foi investigado no LP através da detecção da proteína MxA e comparado a expressão da proteína MxA entre doentes VHC positivos e negativos com LP. As análises revelaram um nível significativamente maior de proteína MxA em todas as biópsias de pele de LP comparado com os controles. A expressão foi significativamente maior nos doentes VHC positivos que nos VHC negativos. (Shaker, 2009)

Os autores sugerem que a produção de IFN tipo I lesional pode ser induzida pelo VHC através de receptores com vias independentes ou dependentes. Eles induzem a regulação para cima dos complexos maiores de histocompatibilidade, moléculas de adesão e quimiocinas. Além do mais, elas são capazes de aumentar a capacidade citotóxica do infiltrado de células CD8+ e células *natural killer* e levar a um recrutamento de

linfócitos citotóxicos e células dendríticas plasmocitóides via quimiocinas CXCR3. A infiltração de linfócitos citotóxicos causa destruição celular e aumenta a expressão de citocinas pró-inflamatórias. O IFN tipo I desencadeado pelo VHC inicia e amplifica um ciclo vicioso levando a uma inflamação citotóxica no LP através da acumulação de células T auxiliares e a sua diferenciação no subgrupo Th1 e através de níveis aumentados de IFN- γ que é responsável pela migração e adesão destas células aos queratinócitos. Portanto, concluem que o IFN tipo I desempenha um papel importante na patogênese do LP, e o VHC pode induzir o LP através da produção aumentada de IFN tipo I. (Shaker, 2009)

Carrozzo et al. sugerem que o polimorfismo das citocinas pode influenciar o risco de desenvolvimento de LPO e o resultado da infecção pelo VHC. Para tal, analisaram 13 genes de citocinas com 22 polimorfismos de nucleótidos únicos (SNP) e para isso examinaram 35 doentes com LPO-VHC, 44 doentes com LPO sem VHC como grupo controle e 140 dadores de sangue saudáveis. Os doentes com LPO com ou sem infecção VHC mostraram um fundo genético de citocinas estatisticamente diferente, sugerindo mecanismos patogénicos distintos. Existiu um aumento significativo de heterozigóticos A/T na frequência do genótipo IFN- γ UTR 5644, uma descida na frequência do genótipo -308 G/A e um aumento do genótipo -308 G/G da TNF- α nos doentes LPO-VHC positivos comparativamente aos doentes LPO-VHC negativos. (Carrozzo, 2008)

Aparentemente não há diferenças significativas nas características histopatológicas específicas do LPO ou no ratio das células B ou T entre os linfócitos infiltrados independentemente da presença ou ausência de infecção pelo VHC. No entanto, quando analisado em conjunto o polimorfismo de diversas citocinas pró- e anti-inflamatórias, descobriu-se que os doentes com LPO-VHC positivos eram significativamente diferentes daqueles sem infecção pelo VHC. (Carrozzo, 2008)

De facto, enquanto os doentes LPO-VHC positivos têm uma maior frequência significativa do genótipo T/T dentro do primeiro intron do promotor de gene IFN- γ e do alelo A do polimorfismo do IFN- α -308, os doentes LPO-VHC negativos não têm. Notavelmente, ambos os polimorfismos observados nos doentes LPO-VHC positivos aumentam a produção das respectivas citocinas. Ambas as produções de IFN- γ e IFN- α

são aumentadas na infecção crónica pelo VHC, como também no LPO. No entanto, enquanto no LPO idiopático estas citocinas bias Th1 podem ser geneticamente induzidas, nos doentes LPO-VHC positivos é provavelmente o resultado de pressão imunológica causada pela presença crónica do VHC. De facto, os doentes LPO-VHC positivos tem mais frequentemente uma alta produção de IFN- γ e IFN- α comparado com os doentes LPO-VHC negativos, e estes últimos não diferem significativamente da população geral em relação ao polimorfismo das citocinas estudado. (Carrozzo, 2008)

Femiano et al. examinaram o epitélio oral de pacientes com LP para evidência de RNA-VHC e para examinar a sua relação com as citocinas incluindo IFN- γ , IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α e TGF β -1. Foram seleccionados 100 pacientes e divididos em quatro grupos: grupo A – 25 doentes VHC positivos com LPO erosivo; grupo B – grupo controle com 25 doentes VHC negativos sem LP; grupo C – 25 doentes VHC negativos com LPO reticular; grupo D – 25 doentes VHC negativos com LPO erosivo. (Femiano, 2005)

Como resultado, a técnica PCR não detectou o genoma viral no epitélio oral no grupo A, mas os autores, justificam que é possível que seja devido ao método utilizado para a colecta das amostras de biopsia, pois excluíram deliberadamente o quanto possível o tecido conjuntivo vascular e examinaram apenas o epitélio oral. Mas por outro lado, houve aumentos dos níveis de TNF- α e redução de IL-1, INF- γ e IL-8 comparando com os grupos B, C e D. Os resultados indicam que os pacientes do grupo A mostraram uma redução de citocinas pró-inflamatórias mas um aumento de citocinas imunomoduladoras. Os resultados sugerem que a estimulação de TNF- α e repressão de IL-1, IFN- γ e IL-8 podem ser importantes em produzir alterações das citocinas que pode influenciar a transformação de LP reticular para erosivo, possivelmente por prejudicar a eficácia de mecanismos de reparação do dano dos queratinócitos. Os autores sugerem a possibilidade de o VHC exercer um efeito indirecto, possivelmente mediado pela indução de citocinas e linfócitos. Os doentes do grupo A apresentavam RNA-VHC pela técnica PCR em linfócitos periféricos do sangue. (Femiano, 2005)

Zyada et al. realizaram um estudo para avaliar a expressão da proteína p35, p53 e sindecano-1 em 43 espécimes de tecidos com LPO. Do estudo faziam parte dois

subgrupos do grupo 2: subgrupo A com 20 doentes LPO-VHC positivos e subgrupo B com 20 doentes LPO-VHC negativos. A análise estatística revelou uma correlação significativa entre o subgrupo A onde houve uma maior expressão de p53 quando comparado com o subgrupo B independentemente da variante clínica do LP. Tal indica que a mutação de p53 dever ser utilizada como um factor de risco independente para a infecção pelo VHC sugerindo que a função normal de p53 alterada ou perdida como regulador da interação entre células, provavelmente devido a agentes exógenos como a infecção pelo VHC, pode iniciar alterações fenotípicas que podem estar associadas a desregulação da diferenciação celular. Estes dados suportam fortemente o possível papel da infecção pelo VHC como factor de risco no desenvolvimento do LPO, pois 16 (37,2%) dos 43 casos totais eram VHC e p35 positivos e o anticorpo utilizado para detecção de p35 era específico em reagir com o p53 aberrante do gene mutante. Os resultados sugerem uma potencial TM no LPO, especialmente nos VHC positivos onde houve expressão aumentada de p35 e regulação para baixo de sindecano-1. Portanto, o valor da localização imunohistoquímica de p35 como marcador de alteração genética juntamente com a regulação para baixo de sindecano-1 poderia ser utilizado na investigação para desenvolver um método aplicável e informativo de correlacionar as infecções pelo VHC como factor de risco de TM em alguns casos de LPO. (Zyada, 2010)

Abbate et al. examinaram a TM do LPO em carcinoma numa mulher com 60 anos que apresentava infecção pelo VHC assintomática. Os autores sugeriram que a TM não ocorre sempre na presença de factores de risco conhecidos de cancro oral, e que o LPO deveria ser considerado uma lesão pré-cancerosa, particularmente, naqueles com infecção pelo VHC, o que requer acompanhamento em curtos intervalos, começando três meses após o diagnóstico. Reforçam a ideia de que o LPO deveria ser considerado uma MEH da infecção pelo VHC e que, nestes casos, sofre mais frequentemente TM. (Abbate, 2006)

Kawasaki et al. investigaram a associação da resistência á insulina e o LP entre os pacientes com doenças crónicas do fígado infectadas pelo VHC. A prevalência de insulina e HOMA-IR (resistência à insulina) era significativamente maior nos doentes com LP em comparação com aqueles sem LP ($p=0.0076$ e $p=0.0113$ respectivamente).

Os autores pensam que a resistência á insulina induzida pela infecção pelo VHC causa um aumento da incidência de MEH nos pacientes afectados pelo VHC. Nos doentes com infecção pelo VHC deveria ser prestada atenção ao desenvolvimento de malignidade extrahepática. (Kawasaki, 2007)

Um número significativo de estudos controlados confirmam que o VHC é o principal correlacionador de doença hepática nos pacientes com LP, sugerindo que o vírus esta envolvido na patogénese do LP. Os genótipos do VHC foram estudados mas não tinham envolvimento patogénico. Não há diferenças na carga viral entre os pacientes VHC positivos com ou sem LP. Ao invés disso, embora a maioria do LP idiopático esteja ligado globalmente ao alelo HLA-DR1 (DRB1*0101), o LP-VHC está associado ao alelo HLA-DR6 em Itália. Em adição, as células T específicas do VHC foram detectadas nas lesões LPO em doentes VHC positivos, que são capazes de proliferar e produzir IFN- γ depois de serem estimuladas por antigénios VHC estruturais e não estruturais. A frequência de células T CD8+ VHC específicas foi maior no tecido mucoso que no sangue. Estas descobertas levam à sugestão que o LP esta relacionado com a desregulação imune induzida pelo VHC, provavelmente num hospedeiro com susceptibilidade subjacente para uma doença auto-imune. Se o LP pode ser considerado uma reacção imune mediada por células a proteínas virais ou a um auto-epítipo compartilhado pelo vírus, a presença constante de hipergamaglobulinemia policlonal nos doentes VHC-LPO causa alguma inquietação. De facto, anticorpos anti-epiteliais foram detectados com frequência significativamente maior nos doentes LPO-VHC positivos que nos doentes LPO-VHC negativos, mas estão provavelmente relacionados com IFN- α . (Rebora, 2010)

É importante saber se a resposta linfocitária é dirigida contra os neo-antigénios expressos nas células infectadas pelo VHC ou contra proteínas virais capazes de induzir uma resposta de linfócitos T específica, mas tal ainda esta por descobrir. (Zignego, 2007)

Segundo Mahboobi et al., numa análise custo-benefício o rastreio dos pacientes com LP com ELISA foi demonstrando só ter custo-benefício apenas na presença de outros

factores de risco como história de drogas intravenosas, sexo com drogas intravenosas. ou história de transfusão. (Mahboobi, 2010)

Bigby refere que para o rastreio ser global, seria necessária uma evidência que se iria detectar VHC em pacientes com LP que estavam previamente não diagnosticados com VHC. Assim, o conhecimento adquirido preveniria a propagação do VHC e melhoria da saúde dos doentes com LP que apresentam VHC detectado por rastreio. Mas a prevalência de pacientes com LP que têm VHC não diagnosticado, que será inicialmente detectado por rastreio, é desconhecida. Portanto, a prevalência de novas descobertas de infecção pelo VHC nos pacientes com LP pode ser baixa. O autor refere que, de um ponto de vista prático, seria mais prudente perguntar pelo menos aos pacientes com LP se apresentam algum factor de risco *major* ou *minor* para terem VHC e rastrear aqueles com risco clínico significativo por ELISA para detecção de anticorpos anti-VHC (Bigby, 2009)

Lapane et al sugerem que o rastreio tem um custo-benefício quando a prevalência de VHC é superior a 7%. Segundo os autores, identificar indivíduos com infecção pelo VHC pode diminuir a transmissão ao erradicar a viremia com tratamento e possivelmente educando os pacientes sobre a doença e como reduzir os comportamentos que promovem transmissão (ex. relações sexuais desprotegidas ou partilha de seringas). Permite igualmente aos indivíduos com infecção crónica pelo VHC a oportunidade de evitarem outras hepatotoxinas, como por exemplo o álcool. (Bigby, 2009)

3.3. Terapia contra o vírus da hepatite C e líquen plano oral

O tratamento standard do VHC consiste em interferon-peguilado combinado e ribavirina, com o principal objectivo de realização da resposta virológica sustentada (SVR). A SVR reduz o risco dos doentes com VHC desenvolverem fibrose e progressão para cirrose, diminui o risco de CHC como também o mortalidade e morbidade associadas. No entanto, estes fármacos estão associados a muitos efeitos colaterais que podem ter impacto no cumprimento do doente, dosagem e subsequente SVR. Porque a infecção pelo VHC e terapia estão associadas a manifestações cutâneas/mucosas, pode ser difícil diferenciar se as alterações de pele/mucosas estão associadas ao VHC ou à

terapia. O desenvolvimento ou exacerbação do LPO tem sido relacionada com a introdução da terapia anti-VHC no tratamento da hepatite C. (Fortune, 2010)

Estudos demonstraram a eficácia da terapia anti-VHC com IFN- α e ribavirina no manuseio clínico dos doentes coinfetados pelo VHC-HIV. A administração combinada de IFN- α e ribavirina pode induzir SVR (isto é, o RNA-VHC não é detectado no final da terapia e 6 meses após o final da terapia) em 40% dos doentes coinfetados. O IFN- α causa produção aumentada de interleucinas IL-12, IFN- γ , e factor- α de necrose tumoral. Também a expressão modificada dos antígenos de superfície linfocitária caracterizados por um aumento de CD38 e CD69 e diminuição de CD25 resulta numa maior activação e proliferação destas células. O IFN- γ aumenta durante a terapia IFN- α resultando num recrutamento de linfócitos T através do epitélio. A ribavirina tem um efeito imunomodulador ao reduzir a IL-10, IL-12 e a produção do factor- α de necrose tumoral. Assim, a terapia anti-VHC (IFN- α e ribavirina) produz o seu efeito anti-VHC através da proliferação aumentada e activação de linfócitos CD4 VHC-específicos, que produzem principalmente citocinas Th1 específicas (IL-2, IL-4 e IFN- γ) em vez do tipo Th2 (IL-10). É assim possível que alterações imunológicas resultando da terapia anti-VHC podem desencadear o início de lesões imunomediadas. (Giuliani, 2008)

No entanto, o IFN- α foi descrito, em diversos estudos, como tendo melhorado lesões de LP, de não ter influência sobre as lesões de LP e de desencadear ou exacerbar lesões de LP. (Maticic, 2008; Grossmann, 2008)

Friedrich et al. ao examinarem 3 doentes com LPO durante a terapia IFN por vários meses verificaram que o LPO se manteve inalterado, havendo até melhoria da situação local. (Friedrich, 2003)

Lu et al. examinaram 13 casos de infecção pelo VHC com LPO. Dos 13 doentes, 2 estavam no grupo com SVR à terapia anti-VHC, 2 estavam no grupo com SVR à terapia anti-VHC e 9 estavam no grupo não terapêutico. A incidência de LPO nos doentes com hepatite C crónica não diferiu estatisticamente entre os doentes que apresentaram SVR à terapia anti-VHC e os doentes que não responderam ou não receberam terapia anti-VHC ($p=0.560$). Nenhum doente se queixou subjectivamente acerca de alterações

sintomáticas na cavidade oral, independentemente de serem tratados com terapia de combinação IFN-ribarina ou não. O LPO não desapareceu nem exacerbou, mas permaneceu inalterado quando o RNA-VHC se tornou negativo no soro após terapia anti-VHC. Segundo os autores, os dados sugerem que o VHC não é capaz de ser um agente causativo isoladamente para o desenvolvimento de lesões de LP, e que factores do hospedeiro desempenham papéis importantes. Assim, concluem que o LPO relacionado com a infecção pelo VHC pode permanecer inalterado por vários anos após SVR à terapia anti-VHC. Alertam os profissionais de saúde para terem conhecimento que o LPO pode ocorrer ou persistir mesmo quando o RNA-VHC é negativo no soro depois da terapia de combinação IFN-ribavirina para os doentes com hepatite C. (Lu, 2009)

Campisi et al. não observaram qualquer influência do IFN- α na aparência do LP nos doentes com infecção pelo VHC. No entanto, destacam que o LP deve ser considerado um efeito lateral do IFN- α . Assim, os doentes com LP e hepatite C crónica devem ser cuidadosamente monitorizados e informados quanto a um possível agravamento das lesões de LP. (Campisi, 2004)

Segundo Carrozzo, 4,4% a 16,7% dos doentes submetidos a tratamento com IFN- α da hepatite C crónica desenvolvem LP, principalmente LPO. (Carrozzo, 2008)

Giovani et al. ao examinarem doentes com LPO-VHC que foram submetidos a terapia somente com interferon ou combinada com ribavirina, verificaram que os doentes com contagem de linfócitos T CD4+ mais baixa e que foram submetidos a ribavirina e interferon exibiram um LPO mais exuberante. (Giovani, 2007)

Apesar de ser difícil definir o papel do IFN- α na patogénese do LPO, é plausível que IFN- α possa induzir ou agravar lesões prévias devido à sua interferência com a cascata de citocinas. (Grossmann, 2008)

Segundo Grossmann et al., o IFN peguila substituiu o IFN- α convencional para tratamento da hepatite C crónica, devido à sua melhor farmacocinética e eficácia antiviral. Peguilação é um processo pelo qual uma molécula de glicol polietileno está

ligada a IFN- α para diminuir a depuração renal e aumentar a biodisponibilidade e eficácia. Como resultado, o IFN peguilado tem uma meia-vida aumentada resultando em taxas de SVR consistentes mais elevadas que o IFN- α convencional. Assim, pode ser argumentado que o IFN peguilado apresenta maior biodisponibilidade sendo mais propenso a causar e agravar lesões prévias de LPO com maior probabilidade que o IFN convencional. Esta questão necessita de mais evidência para ser respondida. (Grossmann, 2008)

Grossmann et al. examinaram três casos com hepatite C crônica com exacerbação das lesões LPO durante a terapia com IFN peguilado e ribavirina. No entanto, tal não impediu a continuação do tratamento. As lesões reticulares tornaram-se erosivas e dolorosas e foram controladas com corticoesteroides tópicos. No final das 48 semanas de tratamento com IFN peguilado e ribavirina, as lesões erosivas sintomáticas desapareceram, apesar de as lesões reticulares permanecerem visíveis em dois casos. No entanto, no terceiro caso, a terapia com esteróides tópicos apresentou resultados insatisfatórios, culminando na progressão do LPO. Mas nenhuma conclusão pode ser retirada neste caso pois o doente faleceu devido a complicações hepáticas em estado terminal. Sugerem que o LPO é uma doença auto-imune mediada por células T na qual células T citotóxicas CD8+ auto-citotóxicas desencadeiam apoptose das células epiteliais. Assim, a regulação imune causada pelo IFN peguilado pode estar implicado no desenvolvimento ou exacerbação de lesões LPO. Os autores aconselham a monitorização próxima destes doentes durante o tratamento da hepatite C crônica pois o LPO pode ser também um potencial evento adverso desta terapia combinada. (Grossmann, 2008)

IV. CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÃO

O LP é uma doença inflamatória crónica do epitélio estratificado escamoso que frequentemente envolve a mucosa oral em 60-70% dos casos. O LPO afecta aproximadamente 0,2-4% da população mundial. Afecta, na maioria dos casos, adultos de média idade, com predilecção no sexo feminino. A maioria das lesões cutâneas são auto-limitadas, mas as lesões orais são crónicas e raramente sofrem remissão espontânea, o que realça a sua importância. Foram descritos seis variantes de LPO: reticular, papular, em placa, bolhosa, erosivo e atrófico.

Com uma incidência na população que não pode ser subestimada, no LP as vias de activação da resposta auto-imune ainda não estão totalmente elucidadas, apesar dos numerosos trabalhos de pesquisa realizados. Esta caracteriza-se por uma resposta imunológica do tipo celular contra antigénios presentes no epitélio da pele e/ou mucosa. A saber, na ampla gama de factores que podem precipitar a reacção mediada por células resultando em lesões de LP, também se incluem os vírus, muito especialmente o VHC.

O VHC é um vírus RNA, adquirido principalmente através de exposição parental a materiais infecciosos como agulhas contaminadas ou através de transfusões de sangue. Indivíduos com alto risco de infecção pelo VHC são aqueles com consumo de drogas intravenosas e trabalhadores na área da saúde. A OMS estima que 170 milhões de pessoas estejam infectadas cronicamente pelo VHC. As taxas de prevalência variam amplamente, variando em média 0,05% no Reino Unido a 21,5% no Egipto. O VHC é a principal causa de doença hepática crónica, cirrose e CHC, como também o principal indicador de transplante de fígado nos países ocidentais. Paralelamente a estas manifestações, o VHC pode ocasionar MEH, geralmente de carácter auto-imune, decorrente da formação de imunocomplexos circulantes provenientes da reacção de antigénios virais e anticorpos produzidos pelo hospedeiro.

Uma possível ligação entre o LP e o VHC tem sido sugerida pela associação frequente entre o LP e doença hepática crónica. Vários autores demonstraram que esta relação tem sido estudada com frequência, uns apoiando e outros discordando com a relação entre o LP e a infecção pelo VHC.

“Vendo a literatura sobre a associação do LP e infecção pelo VHC traz à mente a parábola sobre um homem cego que examina diferentes partes de um elefante e que chega a diferentes conclusões acerca da sua aparência” (Michael Bigby)

A presente revisão bibliográfica, que inclui 28 estudos epidemiológicos, analisou a relação entre o LP e o VHC reportando que a prevalência da infecção pelo VHC nos doentes com LP variou de 0% a 70%, e que a prevalência de LP nos doentes infectados pelo VHC variou de 2,3% a 20%, demonstrando, de um modo geral, uma relação estatisticamente significativa.

Os dados não parecem demonstrar uma variedade geográfica marcada, pois um mesmo país pode apresentar estudos que demonstram uma relação estatisticamente significativa entre as duas patologias e outros estudos que não estabelecem essa relação.

Com base na análise da presente revisão bibliográfica, ressaltam-se como perspectivas futuras: a necessidade de evitar erros na classificação do LPO, estabelecendo-se critérios histológicos rigorosos; conhecimento da prevalência exacta de infecção pelo VHC no mundo; conhecimento das diferentes características virais do VHC; qual o papel da susceptibilidade genética do LP induzido pela infecção pelo VHC; uniformização dos métodos dos estudos efectuados e evitar viés de influências. Alguns estudos controversos podem ter sido causados por estudos de coorte de pequenas dimensões. De facto, 80% dos estudos com menos de 50 indivíduos para avaliação da relação entre as duas patologias apresentaram a falta de qualquer caso da amostra ou controle positivo para a serologia do VHC. Nestes casos, a questão chave é saber se tais estudos podem detectar alguma diferença na prevalência do VHC.

A idade é uma possível variável de confusão porque, em muitas populações, a prevalência da exposição do VHC varia em diferentes grupos de idades, e indivíduos mais velhos têm maior prevalência de LP. Parece que a alta-frequência de seropositividade de VHC encontrada nos grupos com LP é causada pela prevalência maior de infecção pelo VHC em pacientes mais velhos. Também nos pacientes VHC positivos não foi encontrada de forma significativa uma variante de LPO que tenha sido prevalente, sendo as mais comuns a variante erosiva e reticular.

Dada a metodologia da maioria dos estudos de coorte e casos controle publicados é difícil estabelecer se a exposição ao VHC ocorre antes ou depois do início de LP. Como resultado, os pacientes infectados pelo VHC podem ter um maior risco de desenvolver LP ou reciprocamente, pacientes com LP podem ter um maior risco de infecção pelo VHC. Nos países com baixa prevalência pelo VHC, o LP deveria, provavelmente ser melhor identificado nos doentes infectados pelo VHC, mas era necessário incluir estudos procurando LP em doentes infectados cronicamente pelo VHC. Tem de ser considerado, no entanto, que tal estudo requereria, provavelmente, o recrutamento de um número largo de pacientes para ser significativo, tornando-se muito difícil do ponto de vista prático e possivelmente clinicamente negligenciável. No entanto, estudos epidemiológicos não podem e não provam que a infecção pelo VHC e LP estão casualmente relacionados. Evidência externa e plausibilidade biológica também são necessárias para se chegar a esta conclusão.

Porque o VHC se pode replicar na pele e mucosa oral e as células T VHC específicas foram encontradas em espécimes de LPO, o vírus pode estar envolvido na patogênese, pelo menos de alguns casos de LP, provavelmente através de uma via imunológica ainda indefinida, desempenhando as citocinas um papel importante, com capacidade de influenciar o risco de desenvolvimento de LP e o resultado da infecção pelo VHC.

As diferenças genéticas entre diferentes populações também devem ser tomadas em conta. O LPO relacionado com VHC parece estar associado principalmente com o alelo HLA-DR6 em Itália, mas não na Grã-Bretanha. No entanto, um estudo comparativo de grupos com LPO e VHC e grupos sem LPO e sem VHC é necessário para testar esta hipótese plausível. Os factores virais parecem ser gerados pela observação que o LP está associado globalmente com os mesmos genótipos comumente encontrados na população geral com VHC, nomeadamente o genótipo 1b.

Mais estudos são necessários para avaliar o papel da medicação utilizada no tratamento da hepatite C crónica pois são suspeitos de desencadear ou exacerbar lesões de LP. No entanto, também foram reportados não terem influência ou até melhorarem lesões de LP, tornando o assunto ainda fonte de muita controvérsia e apontando a necessidade de mais estudos.

Considera-se a relação entre as duas patologias de extrema importância devido ao facto de a infecção pelo VHC ser geralmente indolor apresentando uma grande proporção de pacientes afectados níveis normais de aminotransferases e apenas uma minoria está consciente da sua infecção, de modo que os pacientes apresentam sintomas apenas em estádios avançados da doença já com complicações serias. Portanto, todos os esforços deveriam ser realizados com o objectivo de identificar indivíduos infectados tão cedo quanto possível. Assim, o teste para detecção de VHC nos doentes com LP, pode levar ao manuseamento adequado da infecção pelo VHC, podendo assim ser disponibilizado: monitorização precisa e adequada deste grupo de doentes para evitar o agravamento da hepatite C crónica e introdução de tratamento contra o VHC com taxas de sucesso mais elevadas.

Deste ponto de vista, avaliar o potencial papel do LP no diagnóstico da infecção pelo VHC parece ser uma tarefa fundamental. A pele e a cavidade oral são fáceis de observar. A presença de LP cutâneo e oral pode ser potencialmente utilizado como marcador da infecção pelo VHC em doentes assintomáticos levando a um diagnóstico adequado e tratamento precoce e, possivelmente, a um melhor prognóstico da hepatite C crónica. Em adição, identificar manifestações extrahepáticas da infecção pelo VHC tem implicações importantes nos cuidados continuados destes doentes.

Porque a infecção crónica pelo VHC pode levar a cirrose e CHC e o LPO é uma desordem potencialmente maligna, um tratamento adequado pode salvar vidas e é benéfico na redução os custos de cuidados de saúde.

Apesar de mais estudos serem necessários para estabelecer de forma concisa e definitiva a relação entre o LP e a infecção pelo VHC, pode ser concluído que, aparentemente, os pacientes infectados pelo VHC têm um maior risco de desenvolver LP ou, alternativamente, pacientes com LP terem um maior risco de desenvolver infecção pelo VHC. Porque a hepatite C crónica é uma doença assintomática, que em muitos casos leva a consequências severas, o conhecimento das manifestações clínicas da patologia pode ajudar a identificar doentes assintomáticos infectados pelo VHC. Portanto, pessoas com infecção crónica pelo VHC devem ser monitorizadas e seguidas cuidadosamente para detecção de MEH, submetendo-se a exames periódicos orais, e por fim, aconselha-

se a realização de testes serológicos para detecção de infecção pelo VHC nos doentes com LP confirmado clinicamente e histologicamente.

Neste contexto, o profissional de saúde oral tem um papel privilegiado na optimização dos cuidados de saúde prestados a estes doentes, devendo conhecer as evidências científicas e actuar clinicamente numa perspectiva multidisciplinar e centrada no doente.

V. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abbate, G., Foscolo, A.M., Gallotti, M., Lancella, A., Mingo, F. (2006). Neoplastic transformation of oral lichen: case report and review of the literature. *Acta Otorhinolaryngolital*, 26, pp. 47-52.

Abo-Elwafa, H.A., Nada, E.E.A., Reham, El-Sharkawy, E., Abdel-Rahman, N.A. (2011). The Association between Lichen Planus and Hepatitis C Virus. *Journal of American Science*, 7(2), pp. 277-282.

Al Robaee, A.A., Al Zolibani, A.A. (2006). Oral lichen planus and hepatitis C virus: is there real association?. *Acta Dermatoven APA*, 15(1), pp. 14-19.

Alavi, S.M., Hajiani, E. (2011). Hepatitis C infection: a review on epidemiology and management of occupational exposure in health care workers for general physicians working in Iranian health network setting. *Jundishapur J Microbiol*, 4(1), pp. 1-9.

Ali, A.A., Suresh, C.S. (2007). Oral lichen planus in relation to transaminase levels and hepatitis C virus. *J Oral Pathol Med*, 36, pp. 604–608.

Alter, M.J. (2007). Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 7, 13(17), pp. 2436-2441.

Amer, M.A., El-Harras, M., Attwa, E., Raslan, S. (2007). Lichen planus and hepatitis C virus prevalence and clinical presentation in Egypt. *European Academy of Dermatology and Venereology*, 21, pp. 1259-1260.

Arrieta, J.J., Rodriguez-Iñigo, E., Casqueiro, M., Bartolomé, J., Manzarbeitia, F., Herrero, M., Pardo, M., Carreño, V. (2000). Detection of Hepatitis C Virus Replication by In Situ Hybridization in Epithelial Cells of Anti-Hepatitis C Virus-Positive Patients With and Without Oral Lichen Planus. *Hepatology*, 32(1), pp. 97-103.

Azfar, N.A., Zaman, T., Rashid, T., Jahangir, M. (2008). Cutaneous manifestations in patients of hepatitis C. *Journal of Pakistan Association of Dermatologists*, 18, pp. 138-143.

Barbosa, H.L., Sarmiento, V.A., Santos, J.N., Freitas, V.S. (2009). Oral lichen planus and hepatitis c virus infection. *Cienc Odontol Bras*, 12(1), pp. 49-55.

Bascones-Ilundain, C., Moles, G. M.A., Albornoz C.A., Bascones-Martínez A. (2006). Líquen plano oral. [Em linha]. Disponível em: www.scielo.org. [Consultado em 07/02/2011].

Bigby, M. (2009). The Relationship Between Lichen Planus and Hepatitis C Clarified. *Arch Dermatol*, 145(9), pp. 1048-050.

Blackard, J.T., Kemmer, N., Sherman, K.E. (2006). Extrahepatic Replication of HCV: Insights Into Clinical Manifestations and Biological Consequences. *Hepatology*, 44(1), pp. 15-22.

Böckle, B.C., Sepp, N.T. (2010). Hepatitis C virus and autoimmunity. *Autoimmun Highlights*, 1, pp. 23–35.

Bornstein, M.M., Kalas, L., Lemp, S., Altermatt, H.J., Rees, T.D., Buser, D. (2006). Oral lichen planus and malignant transformation: a retrospective follow-up study of clinical and histopathologic data. *Quintessence Int*, 37, pp. 261-271.

Campisi, G., Di Fedè, O., Craxi, A., Di Stefano, R., Margiotta, V. (2004). Oral lichen planus, hepatitis C virus, and HIV: no association in a cohort study from an area of high hepatitis C virus endemicity. *J Am Acad Dermatol*, 51, pp. 364–370.

Carbone, M., Arduíno, P.G., Carrozzo, M., Gandolfo, S., Argiolas, M.R., Bertolusso, G., Conrotto, D., Pentenero, M., Broccoletti, R. (2009). Course of oral lichen planus: a retrospective study of 808 northern Italian patients. *Oral Diseases*, 15, pp. 235–243.

Carrozzo, M. (2008). Oral diseases associated with hepatitis C virus infection. Part 2: lichen planus and other diseases. *Oral Diseases*, 14, pp. 217–228.

Carrozzo, M., Brancatello, F., Dametto, E., Arduíno, P., Pentenero, M., Rendine, S., Porter, S.R., Lodi, G., Scully, C., Gandolfo, S. (2005). Hepatitis C virus-associated oral lichen planus: is the geographical heterogeneity related to HLA-DR6?. *J Oral Pathol Med*, 34, pp. 204–208.

Carrozzo, M., Dametto, E., Fasano, M.E., Arduino, P., Bertolusso, G., Capei, F.U., Rendine, S., Amoroso, A. (2007) Cytokine gene polymorphisms in hepatitis C virus-related oral lichen planus. *Experimental Dermatology*, 16, pp. 730–736.

Carrozzo, M., Thorpe, R. (2009). Oral lichen planus: a review. *Minerva Stomatol*, 58, pp. 519-537.

Chang, J.Y.F., Chiang, C.P., Hsiao, C.K., Sun, A. (2009). Significantly higher frequencies of presence of serum autoantibodies in Chinese patients with oral lichen planus. *J Oral Pathol Med*, 38, pp. 48–54.

Chang, K.M., Thime, R., Melpolder, J.J., Oldach, D., Pemberton, J., Moorhead-Loudis, J., McHutchison, J.G., Alter, H.J., Chisari, F.V. (2001). Differential CD41 and CD81 T-Cell Responsiveness in Hepatitis C Virus Infection. *Hepatology*, 33(1), pp. 267-276.

Chuang, T.Y., Stitle, L., Brashear, R., Lewis, C. (1999). Hepatitis C virus and lichen planus: A case-control study of 340 patients. *J Am Acad Dermatol*, 41(5), pp. 787-789.

Craxì, A., Laffi, G., Zignego, A.L. (2008). Hepatitis C virus (HCV) infection: A systemic disease. *Molecular Aspects of Medicine*, 29, pp. 85– 95.

Das, A., Das, J.,Majumdar, G., Bhattacharya, N., Neogi, D.K., Saha, B. (2006). No association between seropositivity for Hepatitis C virus and lichen planus: A case control study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 72, pp. 198-200.

Donato, F., Boffetta, P., Puoti, M. (1998). A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatoceular carcinoma, *Int. J. Cancer*, 75, pp. 347–354.

Farhi, D., Dupin, N. (2010). Pathophysiology, etiologic factors, and clinical management of oral lichen planus, part I: facts and controversies. *Clinics in Dermatology*, 28, pp. 100–108.

Fauci, A.S., Braunwald, E., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jameson, J.L. (2008). Disorders of the Gastrointestinal System: Toxic and Drug-induced Hepatitis. In: Dienstag, J.L. (Ed.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Edition, pp. 1962-1966.

Femiano, F., Scully, C. (2005). Functions of the cytokines in relation oral lichen planus-hepatitis C. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 10, pp. 40-44.

Fenoll, A.B., Siles, M.S., Jornet, P.L., Alonso, F.C., Sanchez, N.S. (2010). Premalignant nature of oral lichen planus. A retrospective study of 550 oral lichen planus patients from south-eastern Spain. *Oral Oncology*, 45, pp. 54–56.

Fortune, B.E., Francis, S., Forman, L.M. (2010). Hepatitis C Virus Therapy-related Skin Manifestations. *Gastroenterology & Hepatology*, 6(5), pp. 326-328.

Friedrich, R.E., Heiland, M., El-Moawen, A., Dogan, A., von Schrenck, T., Löning, T. (2003). Oral Lichen Planus in Patients with Chronic Liver Diseases. *Infection*, 31, pp. 383–386.

Ghaderi, R., Makhmalbaf, Z. (2007). The Relationship between Lichen Planus and Hepatitis C in Birjand. [Em linha]. Disponível em: <http://semj.sums.ac.ir/>. [Consultado em 07/02/2011].

Giovani, E., Souza, R., Cavasin, J., Egashira, S., Melo, J., Armonia, P., Andia-Merlin, R. (2007). Oral manifestations of lichen planus in patients with hepatitis C virus and HIV/AIDS. *17th ECCMID / 25th ICC, Posters*.

Giuliani, M., Lajolo, C., Sartorio, A., Scivetti, M., Capodiferro, S., Tumbarello, M. (2008). Oral Lichenoid Lesions in HIV–HCV–Coinfected Subjects During Antiviral Therapy: 2 Cases and Review of the Literature. *Am J Dermatopathol*, 30, pp. 466–471.

Grossmann, S.M.C., Aguiar, M.C.F., Carmo, M.A.V. (2007). Oral Lichen Planus and Chronic Hepatitis C A Controversial Association. *Am J Clin Pathol*, 127, pp. 800-804.

Grossmann, S.M.C., Aguiar, M.C.F., Teixeira, R., Carmo, M.A.V. (2006). Oral Lichen Planus and Hepatitis C. *Arquivos em Odontologia, Belo Horizonte*, 42(1), pp. 47-56.

Grossmann, S.M.C., Teixeira, R., Aguiar, M.C.F., Carmo, M.A.V. (2008). Exacerbation of oral lichen planus lesions during treatment of chronic hepatitis C with pegylated interferon and ribavirina. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 20(7), pp. 702-706.

Grossmann, S.M.C., Teixeira, R., Aguiar, M.C.F., Moura, M.D.G., Carmo, M.A.V. (2009). Oral Mucosal Conditions in Chronic Hepatitis C Brazilian Patients: A Cross-Sectional Study. *Journal of Public Health Dentistry*, 69(3), pp. 168-175.

Guerreiro, T.D.T., Machado, M.M., Freitas, T.H.P. (2005). 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. *An Bras Dermatol*, 80(5), pp. 475-80.

Hsue, S.S., Wang, W.C., Chen, C.H., Lin, C.C., Chen, Y.K., Lin, L.M. (2007). Malignant transformation in 1458 patients with potentially malignant oral mucosal disorders: a follow-up study based in a Taiwanese hospital. *J Oral Pathol Med*, 36, pp. 25–9.

Ismail, S.B., Kumar, S.K.S., Zain, R.B. (2007). Oral lichen planus and lichenoid reactions: etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation. *Journal of Oral Science*, 49(2), pp. 89-106.

Khaja, M.N., Madhavi, C., Thippavazzula, R., Nafeesa, F., Habib, A.M., Habibullah, C.M., Guntaka, R.V. (2006). High prevalence of hepatitis C virus infection and genotype distribution among general population, blood donors and risk groups. *Infection, Genetics and Evolution*, 6, pp. 198–204.

Kindt, T.J., Goldsby, R.A., Osborne, B.A. (2008). Sistemas Experimentais. In: Kindt, T.J. (Ed.). *Imunologia de Kuby*. Artmed, 6ª Edição, pp. 593-595.

Kumar, V., Cotran, R.S., Robbins, S.L. (1994). Fígado e Trato Biliar. In: Mary, F.L. (Ed.). *Patologia Básica*. Guanabara Koogan. pp. 432-442.

Lai, M.Y. (2006). Combined Interferon and Ribavirin Therapy for Chronic Hepatitis C in Taiwan. *Intervirology*, 49, pp. 91–95.

Lin, L.H., Lu, S.Y., Lu, S.N. (2010). Seroprevalence of anti-HCV among patients with oral lichen planus in Southern Taiwan. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 109, pp. 408-414.

Lodi, G., Pellicano, R., Carrozzo, M. (2006). Hepatitis C virus infection and lichen planus: a systematic review with meta-analysis. *Oral Diseases*, 16, pp. 601–612.

Lozada-Nur, F., Miranda, C. (1997) Oral lichen planus: Epidemiology, clinical characteristics, and associated diseases. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*, 16(4), pp. 273-277.

Lu, S.Y., Lin, L.H., Lu, S.N., Wang, J.H., Hung, C.H. (2009). Increased oral lichen planus in a chronic hepatitis patient associated with elevated transaminase levels before and after interferon/ribavirin therapy. *J Dent Sci*, 4(4), pp. 191-197.

Mahboobi, N., Agha-Hosseini, F., Lankarani, K.B. (2010). Hepatitis C Virus and Lichen Planus: The Real Association. *Hepatitis Monthly*, 10(3), pp. 161-164.

Marinho, R., Gíria, J., Ferrinho, P., Moura, M.C. (2000). Aspectos epidemiológicos da hepatite C em Portugal. *Jornal Português de Gastrenterologia*, 7, pp. 72-79.

Marinho, R.T. (2006). Hepatite C. [Em linha]. Disponível em: www.spg.pt. [Consultado em 07/02/2011].

Marinho, R.T., Macedo, G., Santos, R., Peixe, P., Pessegueiro, H. (2008). Burden de Hepatologia. [Em linha]. Disponível em: <http://www.apef.com.pt/>. [Consultado em 07/02/2011].

Matičič, M. (2007). Lichen planus in hepatitis C virus infection: an early marker that may save lives. *Acta Dermatoven, APA*, 16(1), pp. 3-6.

Maticic, M., Poljak, M., Lunder, T., Rener-Sitar, K., Stokanovic, L. (2008). Lichen planus and other cutaneous manifestations in chronic hepatitis C: pre- and post-interferon-based treatment prevalence vary in a cohort of patients from low hepatitis C virus endemic area. *JEADV*, 22, pp. 779–788.

Michele, G., Carlo, L., Mário, M.C., Giovanni, L., Pasquale, M., Alessandra, M. (2007). Hepatitis C virus chronic infection and oral lichen planus: an Italian case-control study. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 9(8), pp. 647-652.

Mignogna, M.D., Fedele, S., Russo, L.L. (2006). Dysplasia/ neoplasia surveillance in oral lichen planus patients: A description of clinical criteria adopted at a single centre and their impact on prognosis. *Oral Oncol*, 42, pp. 819-824.

Mignogna, M., Fedele, S., Russo, L.L., Ruoppo, E., Adamo, D., Muzio, L.L. (2002). Extrahepatic manifestations of Hepatitis C virus infection: the slowly unraveling picture of oral lichen planus. *Journal of Hepatology*, 37, pp. 412–416.

Mims, C., Dockrell, H.M., Goering, R.V., Roitt, I., Wakelin, D., Zuckerman, M. (2005). Os virus. In: Mims, C. (Ed.). *Microbiologia Médica*. Elsevier, 3ª Edição, pp. 33-41.

Moles, M.A.G., Scully, C., Montoya, J.A.G. (2008). Oral lichen planus: controversies surrounding malignant Transformation. *Oral Diseases*, 14, pp. 229–243.

Nagao, Y., Kameyama, T., Sata, M. (1998). Hepatitis C virus RNA detection in oral lichen planus tissue. *Am J Gastroenterol*, 93, pp. 850.

Nagao, Y., Kawasaki, K., Sata, M. (2007). Insulin resistance and lichen planus in patients with HCV-infectious liver diseases. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 23, pp. 580–585.

Nagao, Y., Myoken, Y., Katayama, K., Tanaka, J., Yoshizawa, H., Sata, M. (2007). Epidemiological survey of oral lichen planus among HCV-infected inhabitants in a town in Hiroshima Prefecture in Japan from 2000 to 2003. *Oncology Reports*, 18, pp. 1177-1181.

Nagao, Y., Satã, M., Kage, M., Kameyama, T., Ueno, T. (2000). Histopathological and immunohistochemical study of oral lichen planus-associated HCV infection. *European Journal of Internal Medicine*, 11, pp. 277–282.

Nnoruka, E.N. (2007). Lichen Planus in African Children: A Study of 13 Patients. *Pediatric Dermatology*, 24(5), pp. 495–498.

Pilli, M., Penna, A., Zerbini, A., Vescovi, P., Manfredi, M., Negro, F., Carrozzo, M., Mori, C., Giuberti, T., Ferrari, C., Missale, G. (2002). Oral lichen Planus Pathogenesis: A Role for the HCWpecific Cellular Immune Response. *Hepatology*, 36(6), pp. 1446-452.

Randazzo, A.R., Amormino, S.A.F., Martins, C.R. (2005). Oral lichen planus and hepatitis C: review of the literature. *Rev. de Clín. Pesq. Odontol*, 1(3), pp. 37-40.

Rebora, A. (2010). Skin diseases associated with hepatitis C virus: Facts and controversies. *Clinics in Dermatology*, 28, pp. 489–496.

Regezi, J.A., Sciubba, J.J. (2000). Lesiones blancas. In: Regezi, J.A. (Ed.). *Patologia Bucal correlaciones clinicopatológicas*, 3º Edición. McGraw-Hill Interamericana. pp. 105-110.

Regezi, J.A., Sciubba, J.J., Jordan, R.C.K. (2008). Lesões Brancas. In: Regezi, J.A. (Ed.). *Patologia Oral correlações clinicopatológicas*, 5º Edição, pp. 90-95.

Sanyal, A.J., Yoon, S.K., Lencioni, R. (2010) The Etiology of Hepatocellular Carcinoma and Consequences for Treatment. *The Oncologist*, 15, pp. 14-22.

Scully, C., Carrozzo, M. (2008). Oral mucosal disease: Lichen planus. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 46, pp. 15–21.

Sebastián, J.V.B., Salobreña, A.C., Fenoll, A.B., Urizar, J.M.A., Diago, M.P. (1995). Líquen plano oral. In: Sebastián, J.V.B. (Ed.). *Medicina Oral*. Masson S.A. pp. 202-219.

Shaker, O.G., Hantar, N., El-Tahlawi, S., El-Tawdi, A., El-Hadidi, H., Hantar, S., El-Refai, A., William, R. (2009). Detection of myxovirus resistance protein A in lichen planus lesions and its relationship to hepatitis C virus. *British Journal of Dermatology*, 160, pp. 980–983.

Shepard, C.W., Finelli, L., Alter, M. (2005). Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis*, 5, pp. 558–67.

Singh, A.L., Chaudhary, S., Salodkar, A.D., Joharapurkar, S.R. (2010). Lichen planus and hepatitis c virus (HCV): There is no association: A serological case control study. [Em linha]. Disponível em <http://journal.9med.net/> [Consultado em 07/02/2011].

Sousa, F.A.C.G., Rosa, L.E.B. (2008). Oral lichen planus: clinical and histopathological considerations. *Rev Bras Otorrinolaringol*, 74(2), pp. 284-92.

Soylu, S., Gul, U., Kiliç, A. (2007). Cutaneous Manifestations in Patients Positive for Anti Hepatitis C Virus Antibodies. *Acta Derm Venereol*, 87, pp. 49–53.

Stojanovič, L., Lunder, T., Poljak, M., Marš, T., Mlakar, B., Matičič, M. (2008). Lack of evidence for hepatitis C virus infection in association with lichen planus. *International Journal of Dermatology*, 47, pp. 1250–1256.

Sugerman, P. B., Porter, S. P. (2010). Oral lichen planus. [Em linha]. Disponível em: <http://reference.medscape.com/>. [Consultado em 21/03/11].

Sulka, A., Simon, K., Piszko, P., Kalecińska, Dominiak, M. (2006). Oral mucosa alterations in chronic hepatitis and cirrhosis due to HBV or HCV infection. *Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol*, 47, pp. 6-10.

Tonsi, A., Samdani, A.J. (2011). Association of lichen planus with hepatitis C vírus infection. *Ann Saudi Med*, 25(3), pp. 243-246.

Udayashankar, C., Nath, A.K., Souza, M. (2009). Hepatitis C Virus serology in patients with lichen planus. [Em linha]. Disponível em: www.ispub.com [Consultado em 09/03/2011].

Ureña, J.L. (1997). Virus de las hepatitis. In: Ureña, J.L. (Ed.). *Microbiologia oral*. Interamericana McGraw-Hill. pp. 340-344.

Violante, M.D., Nateras, R.N. (2007). Epidemiology of Hepatitis Virus B and C. *Archives of Medical Research*, 38, pp. 606-611.

World Health Organization (2002). Hepatitis C [Em linha]. Disponível em <http://www.who.int/>. [Consultado em 07/02/2011].

Yarom, N., Dagon, N., Shinar, E., Gorsky, M. (2007). Association between Hepatitis C Virus Infection and Oral Lichen Planus in Israeli Patients. *IMAJ*, 9, pp. 370–372.

Zhou, Y., Jiang, L., Liu, J., Zeng, X., Chen, Q. (2010). The Prevalence of Hepatitis C Virus Infection in Oral Lichen Planus in an Ethnic Chinese Cohort of 232 Patients. *Int J Oral Sci*, 2(2), pp. 90–97.

Zignego, A.L., Ferri, C., Pileri, S.A., Caini, P., Bianchi, F.B. (2007). Extrahepatic manifestations of Hepatitis C Virus infection: A general overview and guidelines for a clinical approach. *Digestive and Liver Disease*, 39, pp. 2–17.

Zyada, M.M., Fikry, H. (2010). Immunohistochemical study of syndecan-1 down-regulation and the expression of P35 protein in oral lichen planus: a clinicopathologic correlation with hepatitis C infection in the Egyptian population. *Annals of Diagnostic Pathology*, 14, pp. 153–161.

VI. ANEXOS

ANEXO A

O antigénio que desencadeia a resposta imune inflamatória nas lesões LPO é, até ao momento, desconhecido podendo ser um auto-antigénio ou um antigénio exógeno. No entanto, Carrozzo et al. consideram que o LPO é improvável que seja causado por um auto-antigénio pois estudos dos genes da região variável dos receptores das células T lesionais do LPO não revelaram o uso de um número restrito de genes diferentes de região variável. Consideram que é provável que o LPO seja o resultado comum da influência de uma combinação limitada de antigénios extrínsecos, auto-antigénios alterados ou superantigénios. (Carrozzo, 2009) Diversas descobertas suportam a intervenção de uma resposta auto-imune nas lesões LPO: início na vida adulta, prevalência nas mulheres, cronicidade da doença, associação com outras doenças auto-imunes, manifestação de células T auto-citotóxicas nas lesões LPO, desenvolvimento do LPO como lesão em pacientes com doença do enxerto versus hospedeiro e efectividade da terapia imunossupressora. (Farhi, 2010)

O LPO é possivelmente uma reacção imunológica mediada por células T a uma alteração antigénica induzida na pele ou mucosa em pacientes predispostos resultando na presença de um infiltrado intenso de linfócitos T no tecido conjuntivo e na zona basal lesionada. Um evento importante e possível início do LP é a produção aumentada geneticamente induzida de citocinas Th1 (pelas células CD4+ auxiliares TH1) e o polimorfismo genético das citocinas parece governar quer as lesões se desenvolvam isoladamente na cavidade oral (Interferon-gamma [IFN- γ] associado) ou em conjunção com lesões cutâneas (factor de necrose tumoral [TNF- α] associado). Estas citocinas levam à cronicidade da doença. (Farhi, 2010; Scully, 2008)

Outro evento importante na patogénese do LPO é o recrutamento de diferentes subgrupos de mastócitos e células dendríticas, como as células de Langerhans, células dendríticas estromais, provavelmente através da expressão de um agonista quimiotático de chemerin (receptor) pelas células epiteliais que revestem os vasos sanguíneos (Carrozzo, 2009; Scully, 2008). Dá-se um aumento do número de células de Langerhans apresentadoras de antigénio em ambos os tecidos conjuntivo e epitelial, embora o

número total de células de Langerhans permaneça inalterado, iniciando assim uma resposta imune local. Desgranulação dos mastócitos e activação dos macrófagos libertam citocinas (factor de necrose tumoral – E θ e chimase) que incluem expressão da molécula-1 de adesão leucocitária endotelial (ELAM-1), moléculas de adesão intercelulares (ICAM) e moléculas de adesão leucocitária. A ELAM-1 e moléculas de adesão leucocitária facilitam a adesão e migração de linfócitos. A chimase é uma protease dos mastócitos que pode funcionar como uma metaloproteínase de matriz (MMPs). Logo, a chimase pode directa ou indirectamente causar rompimento da membrana basal no LPO. (Ismail, 2007) As células dendríticas plasmocitoides representam os principais produtores de IFN- α entre os leucócitos e esta citocina induz citotóxicidade, activação de células T citotóxicas *natural killer* (NK) ou apoptose mediada por Fasb, ambos os fenómenos ocorrendo no LPO. Ainda mais, a MxA e IFI27, duas proteínas induzidas por IFN- α , demonstrou-se serem expressas dentro do infiltrado inflamatório indicando a produção activa de IFN- α nas biópsias de LPO. (Carozzo, 2009)

A partir do que se sabe da cinética dos leucócitos nos tecidos, a atracção dos linfócitos para um local específico necessita de uma superexpressão de moléculas de adesão das células endoteliais, mediadas por citocinas, e a expressão concomitante das moléculas receptoras pelos linfócitos circulantes. No LPO existe, de facto, um aumento de expressão cada vez maior de diversas moléculas de adesão vascular (conhecidas com ELAM-1, ICAM-1 e VCAM-1) e infiltração linfocitária que expressam receptores recíprocos (conhecidos como L-selectina, LFA-1, VLA-4), suportando assim a hipótese de que existe activação de um mecanismo de migração específica (*homing*) de linfócitos no LPO. Admite-se que algumas citocinas, responsáveis pela superexpressão das moléculas de adesão sejam: TNF- α , interleucina-1 e interferon- α . É possível que a fonte destas citocinas seja gerada a partir dos macrófagos residentes, factor XIIIa de células dendríticas positivas, células de Langerhans e dos próprios linfócitos. As células T activadas são depois atraídas em direcção ao epitélio oral, atraídas por moléculas de adesão intercelular (ICAM-1 e VCAM), regulação para cima das proteínas da matriz extracelular da membrana basal epitelial, incluindo colagénio tipo IV e VII, laminina e integrina, e possivelmente por vias de sinalização 6, CXCR3 E CCR5. (Farhi, 2010; Regezi, 2008)

Os queratinócitos no LP possuem um papel significativo na patogénese da doença. Eles podem ser outra fonte de citocinas quimioatrativas e pró-inflamatórias tais como TNF- α e interleucinas IL-1, IL-8, IL-10 e IL-12 que atraem os linfócitos e, mais importante, eles parecem ser alvos imunológicos dos linfócitos recrutados. Este último papel parece estar potencializado pela expressão da molécula de adesão ICAM-1 dos queratinócitos, podendo atrair os linfócitos através das suas moléculas recíprocas correspondentes (LFA-1), havendo também aumento na produção de IFN- α levando à subsequente regulação para cima de p53, MMP1 e MMP38. Tudo isto pode iniciar uma relação favorável entre as células T e os queratinócitos para a citotoxicidade, causando apoptose das células epiteliais basais. A apoptose tem sido proposta como o mecanismo de morte dos queratinócitos. (Carrozzo, 2009; Regezi, 2008)

Num estudo sobre a reactividade de células T clones lesionais e não-lesionais com LP contra queratinócitos autólogos lesionais e não-lesionais, as linhas de células T lesionais nos pacientes com LP foram significativamente mais citotóxicas contra queratinócitos autólogos lesionais do que as linhas de células T de pele normal clinicamente. Além disso, a maioria dos clones citotóxicos das lesões LP eram CD4+. Por fim, a citotoxicidade das células T CD8+ lesionais pode ser inibida por um anti-corpo anti-MHC (complexo principal de histocompatibilidade) monoclonal classe I. Estas descobertas sugerem que as células T CD8+ lesionais podem ser activadas por um antígeno queratinócito basal associado com MHC classe I, consequentemente promovendo apoptose dos queratinócitos. Pensa-se que os queratinócitos expressem o antígeno no LPO. Há um aumento da expressão das proteínas de choque térmico nos queratinócitos da mucosa oral do LPO, tendo sido proposta como um auto-antígeno. A regulação para cima da proteína de choque térmico pode ser desencadeada por diversos agentes exógenos como drogas sistémicas, infecção viral, produtos bacterianos e trauma mecânico. O eventual antígeno desencadeante ainda não foi identificado nas lesões LPO, segundo outros autores. (Ismail, 2007)

As lesões LPO mostram um aumento de células T CD4+ auxiliares e células de Langerhans. As células de Langerhans e queratinócitos podem expressar MHC classe II nas lesões LPO e, portanto, as células CD4+ podem ser activadas por um antígeno associado com MHC classe II apresentados pelas células de Langerhans ou

queratinócitos. A interleucina-12 secretada pelo MHC classe II que é expressa nas células de Langerhans e queratinócitos lesionais podem promover as células T auxiliares-1 a secretar interleucina-2 e interferon- γ . Estas citocinas nos queratinócitos basais promovem as células T CD8+ citotóxicas a induzir a apoptose dos queratinócitos. No entanto, o mecanismo preciso permanece incerto. (Ismail, 2007)

Outros mecanismos possíveis incluem:

- TNF- α secretado por célula T que se liga ao receptor TNF- α R1 na superfície dos queratinócitos;
- CD95L (Faz ligando) na superfície da célula T que se liga a CD95 (Faz) na superfície dos queratinócitos;
- Granzima B secretada pelas células T entrando nos queratinócitos via poros da membrana induzida por perforina.

Pensa-se que todos estes mecanismos activem a cadeia de capases resultando na apoptose dos queratinócitos, apresentando-se um infiltrado epitelial de células T CD8+ citotóxicas, sobrejacente a um infiltrado de células T CD4+ auxiliares na lâmina própria. Pelo contrário, pensa-se que taxas de apoptose reduzidas ou ausentes nas células inflamatórias do LPO contribuam para o desenvolvimento da malignidade no LPO. (Ismail, 2007)

ANEXO B

- Corticosteróides: são os agentes mais largamente utilizados no tratamento do LPO devido à sua capacidade em suprimir a actividade imune mediada por células, modulando a inflamação e a resposta imune. Tem sido utilizado com sucesso no controle, mas não na cura da doença pois não actuam sobre a causa directa da doença. Podem ser utilizados tópicamente, intra-lesão ou sistemicamente. Alguns autores defendem o restringimento do tratamento com esteróides sistémicos para o LPO severo ou refractório. Farhi et al. consideram que na sua prática, os esteróides tópicos são o sustentáculo do tratamento a longo prazo do LPO, ao passo que, os esteróides sistémicos são utilizados apenas para alívio a curto prazo do LPO alargado severo ou refractório. (Farhi, 2010)

- Corticosteróides tópicos: considerado o tratamento farmacológico de 1^a linha. Estão especialmente indicados nas variantes atrófica e erosiva localizadas, e consistem fundamentalmente em pomadas, embora também se tenham obtidos resultados favoráveis com comprimidos dissolventes na boca, geles, infiltrações perilesionais e aerossóis. (Sebastián, 1995) Corticosteróides tópicos de média potência como a acetona triamcinolona 0,1%, betametasona valerate (pode ser utilizada como bochecho), corticosteróides fluorinados como a fluocinolona acetona 0,1% (pode ser utilizada como pomada e bochecho) e fluocinonida 0,05% e esteróides alogenados superficiais como o propionato clobetasol 0,05% (é o esferóide tópico mais potente) são efectivos na maioria dos doentes, com melhoria dos sinais e sintomas. O propionato de clobetasol parece ser o esferóide tópico mais efectivo com 56% a 75% dos doentes submetidos a remissão completa dos sinais e sintomas. Ainda mais, o clobetasol demonstrou ser mais efectivo que a acetona triamcinolona e fluocinonida em estudos comparativos. (Carozzo, 2009)

Num estudo, comparou-se a triamcinolona com a fluocinolona e observou-se que esta última é mais eficaz. (Sebastián, 1995) No entanto, Ismail et al. recomendam a fluocinolona acetona tópica como a 1^a escolha de tratamento pois não haverá supressão adrenal permanente (após 6 meses de tratamento), sendo mais efectiva que triamcinolona acetona. (Ismail, 2007) Porém Carozzo et al. referem que, embora existam alguns relatos de absorção sistémica e supressão adrenal de esteróides tópicos

muito fortes no tratamento de desordens crônicas da pele, a supressão adrenal não foi encontrada, mesmo em aplicações orais a longo prazo de corticosteróides tópicos como a fluocinonida, fluocinolona acetonida e clobetasol, se os pacientes estiverem correctamente instruídos acerca da utilização de esteróides tópicos na boca. (Carrozzo, 2009) Scully et al. referem que a supressão adrenal, quando o tratamento é prolongado, parece ser mais comum quando os esteróides tópicos são utilizados como bochechos. (Scully, 2008)

O principal problema em utilizar Corticosteróides tópicos na boca é torná-los aderentes à mucosa por uma duração de tempo suficiente. O uso de pastas adesivas como celulose carboximetil sódio (orobase), celulose hidroxítíl e sistemas especiais de entrega de medicamentos como microesferas lipídicas carregadas foi sugerido para este propósito. (Carrozzo, 2009) Sebastián et al. referem que os esteróides tópicos associados a orobase aplicam-se 3 a 4x/dia na zona lesional e conseguem bons resultados; no entanto, a melhoria só se produz nas zonas atrófico-erosivas sendo escasso ou nulo o resultado nas lesões reticulares e em placa. Originam poucos efeitos favoráveis nas formas erosivas muito extensas. No entanto, não há dados definitivos que provem que os esteróides tópicos em bases adesivas sejam mais efectivos que outras preparações, embora sejam largamente utilizadas. Os aerossóis como o valerato de betametasona administram-se, sobretudo, para tratar lesões de difícil acesso com outras formas de aplicação. (Sebastián, 1995)

Elixires como dexametasona, fosfato betametasona disodium (500mg dissolvidos em 20ml água), triamcinolona e proprionato de clobetasol 0,05% podem ser utilizados como enxaguadores orais em pacientes com envolvimento oral difuso generalizado ou para aqueles que têm dificuldade em aplicar a medicação em vários locais. Mas bochechos de esteróides são mais prováveis de causar absorção sistémica significativa. Os doentes devem aplicar o esferóide tópico (pomada – equivalente a 1 colher de chá, spray, enxaguador ou outra forma) 2-3 vezes diariamente, mantendo o agente em contacto com a mucosa abstendo-se de falar, comer e beber por cerca de 1-2 horas. Isto deve ser seguido, mais tarde, com lavagem cuidadosa da boca para evitar engolir a medicação.

Poucos efeitos adversos sérios surgem com os corticosteróides tópicos, mas até 1/3 dos doentes com LPO desenvolvem candidíase, particularmente, candidíase pseudomembranosa. Portanto, alguns clínicos instituem fármacos antifúngicos (como gel miconazole ou ketaconazole) somente ou com bochechos de clorexidina. No entanto, a posologia e potência do esteróide tópico seleccionado deve ser reduzida após melhoria clínica. O uso prolongado destes medicamentos pode ocasionalmente resultar numa eficácia biológica diminuída (taquifilaxia) que pode ser evitada usando inicialmente um esteróide muito forte (ex. clobetasol), seguido por um moderado (ex. triamcinolona) para manutenção da terapia. (Farhi, 2010; Carrozzo, 2009; Ismail, 2007)

- Esteróides intralesionais: alguns autores referem que no caso de lesões atrófico-erosivas que não respondam ao tratamento antes mencionado, podem utilizar-se corticoesteróides em forma de infiltrações perilesionais, repetindo a infiltração a cada dez dias. (Sebastián, 1995) No entanto, outros autores não apoiam o uso desta modalidade devido à falta de evidência da sua superioridade comparando com os esteróides tópicos e dor associada às infecções. (Farhi, 2010)

- Corticosteróides sistémicos: alguns autores consideram os corticosteróides sistémicos, por vezes, os mais efectivos no tratamento do LPO, mas um estudo comparativo recente não encontrou diferença entre prednisolona sistémica (1mg/kg/dia) com o clobetasol tópico numa base adesiva e clobetasol tópico isoladamente. (Scully, 2008; Carrozzo, 2009) Os corticosteróides sistémicos são normalmente reservados quando os sintomas são graves, para casos em que as abordagens tópicas falharam, onde há LPO recalcitrante severo, erosivo ou eritematoso, ou para LPO generalizado quando a pele, genitais, esófago ou couro cabeludo estão também envolvidos. Recomenda-se o seu emprego, pelo menos nos primeiros dias; no entanto, segundo alguns autores, a supressão adrenal é comum mesmo com cursos curtos de terapia. Prednisolona 40 a 80mg diariamente (0,5 a 1mg/kg diariamente) é normalmente suficiente para alcançar uma resposta: a sua toxicidade requer que deva ser utilizado apenas quando necessário, na dose mínima, e pelo tempo menos curto possível. Deve ser tomada por breves períodos de tempo (5 a 10 dias), e depois retirada abruptamente, ou a dose ser reduzida para 5-10mg/dia gradualmente durante 2-

4semanas. Os efeitos adversos podem ser diminuídos se os doentes conseguirem tolerar a mesma dose total em dias alternados. (Ismail, 2007)

Se as lesões são recalcitrantes aos esteróides mais fortes:

- Inibidores de calcineurina:

- Ciclosporina: diversos autores relataram a eficácia da ciclosporina. É um agente imodulador e imunossupressor e tem sido utilizado como bochecho (50-150mg/dia) ou como base adesiva (26-48mg/dia), mas tem elevado custo e é menos efectivo que o clobetasol tópico em induzir a melhoria clínica do LPO. Dois estudos comparativos descobriram que os esteróides tópicos podem ter eficácia similar ou até maior que a ciclosporina no tratamento do LPO. (Farhi, 2010) Na forma de bochecho, coloca-se na cavidade oral 5min 3x/dia durante 8 semanas. (Sebastián, 1995) Por suposto, esta medicação requer uma adequada selecção do doente, vigiando os possíveis efeitos sistémicos do preparado e, sobretudo, a sua passagem para o sangue e conseguinte efeito sistémico. Os inconvenientes das soluções orais incluem mau sabor e sensação de queimadura transitória. Portanto, deve-se ter um cuidado especial na sua utilização, reservando, para os doentes em que as medicações anteriores fracassaram. (Farhi, 2010)

- Tacrolimus: agente imunossupressivo muito forte utilizado no transplante de órgãos e utilizado no manuseio do LPO ulcerativo recalcitrante. Numa dada concentração, o efeito do tacrolimus é 100x mais forte que a ciclosporina e tem maior absorção percutânea que a ciclosporina. A eficácia da pomada tacrolimus 0,1% foi relatada no LPO, mesmo nos casos refractórios a esteróides tópicos. (Farhi, 2010) Há também efeitos adversos do tacrolimus reportados na literatura, tais como irritação local e possível cólera após retirada do agente. Queimadura é um efeito adverso comum e é observado em menos de 20% dos pacientes. Em adição, recidivas do LPO após cessação da terapia de tacrolimus são comuns. Foi demonstrado acelerar a carcinogénese da pele de camundongos, e exemplo disso, a administração americana de alimentos e fármacos restringiu o seu uso. (Ismail, 2007) Foi reportado um caso de cancro oral num doente com LPO tratado com tacrolimus. (Farhi, 2010)

○ Pimecrolimus: a sua eficácia foi demonstrada em diversos pequenos ensaios placebo-controle. (Farhi, 2010) Começou a ser utilizado recentemente no tratamento do LPO. A sua acção é similar à do tacrolimus, mas não tem efeito nas células de Langerhans. A sua capacidade imunossupressora é mais fraca que a ciclosporina ou tacrolimus e tem menos impregnação através da pele que os esteróides tópicos ou tacrolimus tópico. No entanto, a administração americana de alimentos e fármacos emitiu um alerta “caixa preta” ligada ao uso de pimecrolimus devido ao maior risco teórico de malignidade (CCE e linfoma) nos doentes utilizando tacrolimus tópico para psoríase cutânea. (Carrozzo, 2009)

▪ Retinóides: devido aos efeitos ceratolíticos e imunomoduladores, os análogos tópicos de vitamina A (retinóides) também são utilizados no tratamento do LPO.

○ Retinóides tópicos: tretinoína, isotretinoína, fenretinida, tezarotene são utilizados no controle das variantes queratinizadas reticulares e em placa. A administração de ácido retinóico na forma tópica (tretinoína) pode produzir resultados satisfatórios. Não obstante, as lesões recidivam com frequência ao suprimir a medicação. Também se podem empregar pomadas de ácido retinóico 0,1% com orobase, que se aplica 3 a 4x/dia nas lesões, sendo necessários longos períodos de tratamento e tendo em conta a possibilidade de recidivas. No entanto, a utilização de retinóides tópicos no LPO está associado a eventos adversos moderados como sensação de queimadura, aridez, eritema e descamação. Farhi et al. defendem a sua utilização apenas como tratamento de 2ª linha do LPO. (Regezi, 2008; Farhi, 2010; Sebastián, 1995)

○ Retinóides sistémicos: podem ser utilizados nos casos de LP grave com grau variável de sucesso. (Regezi, 2008) No entanto, vários autores assinalaram que o etretinato se utiliza amplamente no tratamento do LP em doses de 75mg/dia demonstrando-se os seus efeitos benéficos nas lesões orais, como também nas cutâneas. (Sebastián, 1995) Os resultados terapêuticos destes agentes parecem ser melhores que os do ácido retinóico, mas os benefícios da terapia sistémica devem ser cuidadosamente avaliados em virtude dos seus efeitos colaterais como queilite, secura das mucosas, esfoliação dos pés, elevação sérica das enzimas hepáticas (hepatotoxicidade) e

triglicerídeos, perda de pêlo, prurido e teratogenicidade, e são menos efectivos que os corticosteróides tópicos. (Carrozzo, 2009)

- PUVA: é frequentemente utilizado para o tratamento de várias dermatoses, incluindo o LP cutâneo. Foi também reportado que a terapia PUVA a longo termo para os doentes tratados para o LP cutâneo e LPO pode aumentar a incidência de CCE e risco de cancro oral, respectivamente. (Carrozzo, 2009)

- Fotoquimioterapia extracorporal: deve ser considerada apenas como tratamento de resgate do LPO erosivo refractório severo. Permanece como tratamento de 3ª linha do LPO e só está disponível num número limitado de centros de saúde. (Scully, 2008)

- Agentes biológicos: basiliximab, etanercepto, efalizumab e alefacept foram propostos, recentemente, para o tratamento do LPO. No entanto, devido á pobre relação custo/benefício no LPO, é provável que a sua utilização seja confinada aos doentes com manifestações severas da doença ou para aqueles que falharam as terapias de 1ª e 2ª linha como os corticosteróides tópicos e inibidores de calcineurina. (Carrozzo, 2009)

- Rapamicina tópica (sirolimus): inibe a resposta da interleucina-2 (IL-2) e, portanto, bloqueia a activação das células B e T. foi recentemente proposto no LPO refractório erosivo. Além disso, a rapamicina tem tantas propriedades imunossupressoras como inibidoras de tumor, diminuindo assim o risco de malignidade do LPO. (Carrozzo, 2009)

- Cirurgia: a ressecção cirúrgica tem sido recomendada para placas isoladas ou erosões não curadas porque proporciona espécimes de tecido excelente para confirmação histológica e é dito por alguns autores que cura lesões localizadas, mas carece de evidência científica. Enxertos de tecido mole livre foram utilizados para áreas localizadas de LPO erosivo, e o LPO sintomático desapareceu completamente após tratamento com enxerto gengival livre após três anos e meio de seguimento. No entanto, a cirurgia periodontal foi reportada que provoca LPO e não é recomendada como tratamento de 1ª escolha devido à condição inflamatória que pode ocorrer. A criocirurgia é utilizada, particularmente, no LPO erosivo resistente a fármacos, mas a

lesão pode desenvolver-se na cicatrização das feridas. O laser também é utilizado para o tratamento do LPO; lasers de dióxido de carbono e laser de baixa dose excimer 308-nm têm sido utilizados para tratar lesões multicêntricas ou áreas difíceis, mas a sua eficácia está por provar. (Scully, 2008)

