



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE FEIRA DE SANTANA
DEPARTAMENTO DE SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA

HYRLANA LEAL BARBOSA

**LÍQUEN PLANO BUCAL E
A INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C**

FEIRA DE SANTANA
2007

HYRLANA LEAL BARBOSA

**LÍQUEN PLANO BUCAL E
A INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva da Universidade Estadual de Feira de Santana - BA, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre.

Área de concentração: Epidemiologia

Orientadora: Profa. Dra. Viviane Almeida Sarmento
Co-orientador: Prof. Dr. Jean Nunes dos Santos

Ficha Catalográfica

Barbosa, Hyrlana Leal

B1971 Líquen plano bucal e a infecção pelo vírus da hepatite C / Hyrlana Leal
Barbosa. – Feira de Santana, Ba, 2007.
95f.: il.

Orientadora: Viviane Almeida Sarmiento.

Co-orientador: Jean Nunes dos Santos.

Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Universidade Estadual de
Feira de Santana, 2007.

1. Patologia bucal – Etiologia. 2. Patologia bucal – Hepatite C. I.
Sarmiento, Viviane Almeida. II. Santos, Jean Nunes dos. III. Universidade
Estadual de Feira de Santana. IV. Título.

CDU: 616.31:616.36-002

HYRLANA LEAL BARBOSA

**LÍQUEN PLANO BUCAL E
A INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva da Universidade Estadual de Feira de Santana - BA, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre.

Área de concentração: Epidemiologia

Feira de Santana, ____ / ____ / ____

Profª Dra. Viviane Almeida Sarmento
(Universidade Estadual de Feira de Santana)

Profº Dr. Jener Gonçalves de Farias
(Universidade Estadual de Feira de Santana)

Profª Dra. Maria Cristina Teixeira Cangussu
(Universidade Federal da Bahia)

A Deus pela presença constante em minha vida,

Aos meus pais, pelo amor e apoio incondicional que a mim dedicam.
Minha eterna gratidão!

À querida professora Valéria Freitas, exemplo de pessoa e profissional.

AGRADECIMENTOS

À minha irmã Hayana, principal companheira e cúmplice nesta difícil jornada.

Às minhas irmãs Christiane e Juliana que, também, acompanharam de perto as dificuldades enfrentadas e se solidarizaram comigo.

A Jorge pelo grande amor que nos une.

A Pedro Henrique, Rachel, Laio, Gabriel e a pequenina Vivi que me enchem de alegria.

À Prof^a Dra. Viviane Sarmiento, pela extrema confiança dedicada.

Ao Prof^o Dr. Jean Nunes dos Santos, pelo carinho com que sempre me tratou.

Ao Prof^o Dr. Márcio Campos Oliveira pela acessibilidade.

Ao NUCAO, onde tudo começou.

Aos amigos Viviane Simas, Michelle Falcão e Nilton César, pelo carinho e solidariedade.

Aos companheiros de Mestrado que compartilharam os desafios e angústias do curso.

Aos professores da disciplina OPS IV, pelos momentos de aprendizagem.

Ao bolsista Diego, pela colaboração na coleta dos dados.

À FAPESB, pela concessão da bolsa de Mestrado no primeiro ano desta jornada.

Aos pacientes que, voluntariamente, colaboraram com a construção deste trabalho e sem os quais este não existiria.

À Secretaria de Saúde do município de Feira de Santana pela valiosa contribuição sem a qual os exames necessários à execução deste trabalho não poderiam ser realizados.

Enfim, a todos os amigos, pela compreensão e carinho.

“É melhor tentar e falhar, que preocupar-se e ver a vida passar;
É melhor tentar, ainda que em vão, que sentar-se fazendo nada até o final;
Eu prefiro na chuva caminhar, que em dias tristes em casa me esconder;
Prefiro ser feliz, embora pouco, que em conformidade viver”

Martin Luther King

RESUMO

Líquen plano (LP) é uma doença inflamatória crônica que afeta, principalmente, pele e/ou mucosas e cuja origem ainda é desconhecida. Na boca a doença é denominada de líquen plano bucal (LPB). A associação entre o LPB e a infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) tem sido amplamente discutida na literatura, com resultados controversos. Com o propósito de verificar a associação entre o LPB e a infecção pelo VHC, foi conduzido um estudo tipo caso-controle, pareado por idade e gênero. Foram selecionados trinta indivíduos portadores de LPB, diagnosticados no Centro de Referência em Lesões Buciais da Universidade Estadual de Feira de Santana, que compuseram o grupo de casos, e outros trinta indivíduos provenientes da mesma população, que não apresentavam lesões bucais. Os resultados encontrados indicaram não haver associação entre o LPB e a infecção pelo VHC visto que não foram encontrados indivíduos com sorologia reagente para o vírus. Análises adicionais entre a associação do LPB e a presença de doenças sistêmicas e menopausa, uso de medicamentos e hábitos de fumar e consumir bebidas alcoólicas não mostraram significância estatística. Com base nos resultados do presente estudo não foi possível estabelecer a associação entre o LPB e a VHC e, portanto, sugere-se a realização de novos estudos longitudinais, que possam esclarecer tal possível relação.

Palavras-chave: Líquen plano bucal, Etiologia, Hepatite C.

ABSTRACT

Lichen planus (LP) is a chronic inflammatory disease that affects skin and/or mucous and whose origin still is unknown. In the mouth the disease is called oral lichen planus (OLP). The association between OLP and the hepatitis C virus (HCV) infection has been widely argued in literature with controversial results. The aim of this age- and sex-matched case-control study was evaluate the association between OLP and HCV infection. Thirty individuals with OLP diagnosed in the Reference Center of Oral Disease of the State University of Feira de Santana, comprised of the test group (OLP group), and thirty healthy individuals proceeding from the same population were included in the control group. None out of the OLP group or control group were seropositive for anti-HCV. The results showed there is not association between OLP and HCV infection. Analyses add between the association of the LPB and the presence of systemic diseases, drugs use, menopause and habits to smoke and to consume alcoholic beverage did not shown significance statistics. On the basis of the results of the present study were not possible to establish the association between OLP and HCV infection. In conclusion, further new longitudinal studies may be performed in attempt to clarify this matter.

Key-Words: Oral lichen planus, Etiology, Hepatitis C.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1:	Distribuição e freqüência dos indivíduos da população de estudo, segundo características dos perfis sócio-demográfico e profissional	54
Tabela 2:	Distribuição e freqüência dos indivíduos da população de estudo, segundo características de condições de saúde e de estilo de vida	55
Tabela 3:	Distribuição e freqüência dos indivíduos por grupo de estudo, segundo características dos perfis sócio-demográfico e profissionais	57
Tabela 4:	Distribuição e freqüência dos indivíduos por grupo de estudo, segundo características de condições de saúde e de estilo de vida	59
Tabela 5:	Presença de anticorpos para o VHC segundo casos e controles pareados	60
Tabela 6:	Distribuição e freqüência dos indivíduos em relação à apresentação clínica do LPB, de acordo com o gênero	62
Tabela 7:	Distribuição e freqüência dos indivíduos em relação à apresentação clínica do LPB, de acordo com a idade	63
Tabela 8:	Localização das lesões de LPB de acordo com a apresentação clínica da doença	64
Tabela 9:	<i>Odds ratio</i> pareada e Qui-quadrado de <i>McNemar</i> de características de condições de saúde e estilo de vida de casos e controles	66

LISTA DE QUADROS

Quadro 1:	Estatísticas referentes à idade dos participantes do estudo	54
Quadro 2:	Dados referentes ao hábito de fumar na população de estudo	56
Quadro 3:	Dados referentes ao consumo de bebidas alcoólicas na população de estudo	56
Quadro 4:	Proporção de casos do VHC entre indivíduos com LP para grupos de estudo e de controles encontrados em diversos países através da literatura revisada	69
Quadro 5:	Proporção de indivíduos com LP entre infectados pelo HCV para grupos de estudo e de controles encontrados em diversos países através da literatura revisada	70

LISTA DE FIGURAS

Figura 1:	Distribuição da idade, segundo casos e controles	57
Figura 2:	Distribuição do gênero, entre casos e controles	58
Figura 3:	Distribuição das variações clínicas de LPB entre os casos	60
Figura 4:	Líquen plano bucal reticular em mucosa jugal bilateralmente	61
Figura 5:	Líquen plano bucal erosivo em língua	61
Figura 6:	Líquen plano bucal em placa em língua	61
Figura 7:	Líquen plano bucal combinado (reticular e erosivo)	62

LISTA DE SIGLAS

CBO	Classificação Brasileira de Ocupações
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos
CRLB	Centro de Referência de Lesões Bucais
EBV	Vírus Epstein-Baar
ELISA	<i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i>
EUA	Estados Unidos da América
HBV	Vírus da Hepatite B
HPV	Papiloma Vírus Humano
HSV	Vírus do Herpes Simples
IC	Intervalo de Confiança
LPB	Líquen Plano Bucal
LP	Líquen Plano
OMS	Organização Mundial de Saúde
OLP	<i>Oral Lichen Planus</i>
OPS IV	Odontologia Preventiva e Social IV
OR	<i>Odds Ratio</i>
OR _p	<i>Odds Ratio Pareado</i>
RIBA	<i>Recombinant Immunoblotting Assays</i>
RNA	Ácido Ribonucléico
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UEFS	Universidade Estadual de Feira de Santana
VHC	Vírus da Hepatite C
χ^2_{McNemar}	<i>Qui-quadrado de McNemar</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	REVISÃO DA LITERATURA	19
2.1	O LÍQUEN PLANO BUCAL (LPB) E SEUS ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS	19
2.2	FATORES ETIOLÓGICOS DO LPB.....	20
2.3	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DO LPB	23
2.4	PATOGENIA DO LPB.....	26
2.5	DIAGNÓSTICO DO LPB	27
2.6	TRATAMENTO DO LPB	28
2.7	O POTENCIAL DE TRANSFORMAÇÃO MALIGNA DO LPB	29
2.8	O VÍRUS DA HEPATITE C	34
2.9	O VHC E SUA ASSOCIAÇÃO COM O LPB	36
3	PROPOSIÇÃO	40
3.1	OBJETIVO GERAL	40
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	40
4	HIPÓTESE DE ESTUDO	42
5	METODOLOGIA	44
5.1	ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA.....	44
5.1.1	Riscos e Benefícios para os Sujeitos da Pesquisa	44
5.2	MATERIAIS E MÉTODOS	45
5.2.1	Caracterização do Estudo.....	45
5.2.2	Campo de Estudo e Infra-estrutura Disponível.....	46
5.2.3	População do Estudo.....	47
5.2.4	Coleta de Dados: Instrumentos e Procedimentos.....	48
5.2.5	Variáveis do Estudo	49
5.2.6	Análise Estatística	49
5.2.7	Processo de Modelagem.....	50
6	RESULTADOS	53

6.1	CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO DE ESTUDO	53
6.2	ASSOCIAÇÃO ENTRE O LPB E A INFECÇÃO PELO VHC.....	59
6.3	CARACTERIZAÇÃO DOS CASOS EM RELAÇÃO AO LPB.....	60
6.4	ASSOCIAÇÃO DE CO-VARIÁVEIS ADICIONAIS COM O LPB.....	64
7	DISCUSSÃO	68
7.1	LPB E VHC: ASSOCIAÇÃO OU ACASO?	68
7.2	LPB: UM PANORAMA DA DOENÇA.....	74
8	CONCLUSÃO	78
	REFERÊNCIAS	80
	APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	97
	APÊNDICE B – FORMULÁRIO PARA ENTREVISTA	99

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

O Líquen Plano Bucal (LPB) é uma doença inflamatória crônica, mucocutânea, de caráter imunológico, na qual auto-anticorpos são dirigidos contra a camada basal do epitélio produzindo lesões de diversos aspectos clínicos (MCCREARY; MCCARTAN, 1999). A associação entre LPB e a infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) tem sido relatada na literatura de modo controverso (JABER et al., 2003, NAGAO et al., 2000, DARAMOLA et al., 2002, GIMENEZ-GARCIA; PÉREZ-CASTRILLÓN, 2003, MIGNOGNA et al., 1998, PILLI et al., 2002). No Brasil, o estudo realizado no Rio de Janeiro por Issa et al. (1999) não confirmou a associação entre estas duas doenças, diferentemente do trabalho realizado em São Paulo por Figueiredo et al. (2002) que encontrou presença significativamente mais alta do VHC em portadores do LPB, quando comparada à população daquele município.

Embora ainda não esteja clara a etiopatogenia do VHC em indivíduos portadores de LPB, ela pode ser justificada pela habilidade do vírus em induzir desordens imunológicas associadas a uma alta taxa de manifestações extra-hepáticas da infecção (ROMERO et al., 2002). Autores como Chainani-Wu et al. (2004) acreditam que se esta associação for verdadeira, o LPB, em certas populações, pode ser utilizado como um marcador da infecção pelo VHC em pacientes assintomáticos, levando ao diagnóstico e tratamento precoce e à possibilidade de um melhor prognóstico para esta doença que vêm se configurando como uma epidemia mundial.

A cada ano, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) (2005), surgem de três a quatro milhões de novos casos de hepatite C e a doença já atinge cerca de duzentas milhões de pessoas em todo o mundo. No Brasil, estima-se que cerca de 2,5 a 4,0% da população esteja infectada pelo VHC (OMS, 2000), entretanto, ainda não estão disponibilizadas estatísticas de prevalência da doença para o país como um todo. No município de Salvador, em estudo de soroprevalência, foram encontrados 1,25% de portadores do vírus (SILVA et al., 1995), menor que a sugerida pela OMS para o Brasil. O Ministério da Saúde, através da Portaria nº 639/2000, admite a grande incidência da infecção pelo VHC na população brasileira, aceita a necessidade de custear o tratamento, e reconhece a

gravidade das formas evolutivas da enfermidade, principalmente, àquelas não tratadas (BRASIL, 2002).

Tendo em vista o avanço da hepatite C em diversos países, inclusive no Brasil, e que o vírus causador da doença, o VHC, foi apenas descoberto na década de 1980, é importante compreender melhor este assunto de modo a responder aos novos questionamentos a respeito da possível associação entre a infecção por este vírus e doenças outras, como o LPB.

Considerando-se, ainda, a heterogeneidade da associação entre LPB e a presença do VHC em diversos países e no Brasil, investigar esta possível associação no município de Feira de Santana - BA deve contribuir não apenas para o conhecimento da realidade local, como também, para a implementação de um protocolo de tratamento e acompanhamento mais adequado às necessidades destes indivíduos. Isto contribuiria para a melhoria da qualidade de vida e para a redução nos gastos com tratamento pelo setor público de saúde.

No presente estudo, foi investigada a associação entre o LPB e a infecção pelo VHC, buscando conhecer a proporção de casos de infecção por este vírus em uma população de indivíduos portadores de LPB diagnosticados no Centro de Referência de Lesões Bucais (CRLB) do curso de Odontologia da Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS).

2 REVISÃO DA LITERATURA

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 O LÍQUEN PLANO BUCAL (LPB) E SEUS ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

O líquen plano (LP) é uma doença inflamatória imunológica crônica que pode atingir pele e ou mucosas, acometendo, freqüentemente, a mucosa bucal na qual é denominado de líquen plano bucal – LPB (CHAINANI-WU et al., 2001, MIGNOGNA et al., 2001). O LPB é uma doença que apresenta etiologia ainda desconhecida e que se assemelha a um processo de hipersensibilidade (SUGERMAN et al., 2000).

Embora a prevalência do LPB seja desconhecida, vários estudos sugerem que esta doença acometa de 0,5% a 2,0% da população em geral (McCREARY; McCARTAN, 1999, MIGNOGNA et al., 2001, SUGERMAN; SAVAGE, 2002). Prevalências variando de 0.02% a 4,0% também são sugeridas (MARKOPOULOS et al., 1997, RODRÍGUEZ-NÚÑEZ et al., 2001).

Arce; Piazzetta (1995) afirmaram que a baixa prevalência de LPB e o número reduzido de diagnósticos estão associados ao fato das lesões serem, em geral, assintomáticas e não observadas nos exames de rotina.

A maior incidência de casos de LPB ocorre em adultos, principalmente, do gênero feminino com idade média do início das lesões por volta da quarta e quinta décadas de vida, mas, apesar de incomum, indivíduos jovens e crianças também podem apresentar a doença (WRIGHT, 2001, SUGERMAN; SAVAGE, 2002, YAACOB et al., 2002, MIGUEL et al., 2003).

Com relação aos aspectos étnicos, Burkhart et al. (1996) avaliaram 299 indivíduos do sudeste dos Estados Unidos da América (EUA) com LPB e concluíram que a raça branca era a mais acometida. Todavia, outro estudo não encontrou predileção por raça (BRUNO et al., 2002).

2.2 FATORES ETIOLÓGICOS DO LPB

A etiologia do LPB ainda continua pobremente elucidada. Diversos fatores etiológicos já foram especulados como: trauma, bactérias, sífilis, parasitas, viroses, micoses, alergias, hereditariedade e desordens psicológicas (MOLLAOGLU, 2000).

O estudo de Vandis; Parks (1995) objetivou conhecer a prevalência desta lesão em uma população de pacientes diabéticos buscando correlacionar essas duas patologias e indicar um possível fator etiológico associado. Para isso, foram recrutadas 273 pessoas maiores de 18 anos, diabéticas e 273 pessoas saudáveis como grupo controle. Ao fim do estudo, os autores comprovaram não existir relação entre a presença da lesão e os níveis de glicose sanguíneos. Houve, entretanto, uma diferença significativa no tipo de medicamento associado com lesões bucais já que alguns medicamentos tomados por adultos são capazes de provocar reações liquenóides na mucosa que podem ser confundidas clinicamente com o LPB.

Através de uma pesquisa dos receptores de estrógeno e progesterona no LPB, Perez et al. (1996) concluíram que os receptores de prostaglandinas têm papel na patogênese e/ou manutenção da doença. A predileção por mulheres de meia idade talvez ocorra devido às variações nos níveis dos hormônios esteróides que acontecem na menopausa.

Gorsky et al. (1998) e Nagao et al. (2000) afirmaram não haver associação entre LPB e o uso de tabaco e ingestão de bebidas alcoólicas. Entretanto, estes fatores comprovadamente carcinogênicos podem favorecer o desenvolvimento de lesões malignas.

Também a fim de esclarecer a etiologia do LPB, Yiannias et al. (2000) procuraram identificar a relação entre o aparecimento de lesões e o contato com substâncias alergênicas. Para isso, os autores revisaram a história médica, exames clínico-laboratoriais e tratamento de 198 pacientes sendo que em 46 com diagnóstico de LPB foram realizados testes alérgicos de contato com diferentes antígenos. Os resultados mostraram que 54% dos indivíduos apresentavam alergia a metais, condimentos e plásticos, desenvolvendo reações liquenóides diagnosticadas erroneamente como LPB.

Em 2002, Eisen conduziu um estudo com 723 pacientes com LPB no qual verificou que os principais fatores que levavam à exacerbação da doença foram

estresse (50% dos casos), alimentos, principalmente, tomate e itens cítricos e picantes, intervenções odontológicas, enfermidades sistêmicas e o uso de álcool e tabaco.

Muito se tem discutido a respeito da associação do LPB e fatores emocionais. Desde que foi pela primeira vez descrito, em 1869, por Erasmus Wilson, o LPB tem sido associado com estresse emocional, todavia ainda não se conseguiu estabelecer precisamente o estresse como fator etiológico do LPB ou de que maneira este fator contribui para o desenvolvimento da doença.

O estresse afeta adversamente a saúde, ele pode ser agudo ou crônico e o nível de tensão produzido é influenciado por uma variedade de fatores psicológicos e físicos que podem modificar funções imunológicas do organismo (ÖNDER et al., 2000, RÖDSTRÖM et al., 2001). Períodos de tensão psicológica e ansiedade têm sido relacionados a um desequilíbrio do sistema imune e os indivíduos com LPB normalmente relatam o início ou agravamento dos sintomas da doença a eventos negativos e estressantes (RÖDSTRÖM et al., 2001, SUGERMAN; SAVAGE, 2002).

Com a finalidade de estudar os aspectos psicológicos dos pacientes com reações bucais liquenóides, Bergdahl et al. (1995) analisaram 49 indivíduos com lesões papulares ou reticulares mensurando os fatores psicológicos envolvidos através de testes específicos (Escala de Personalidade Karolinska, Escala de Personalidade, Escala de Funcionamento Psicológico e a Escala de Qualidade de Vida). Os achados deste estudo confirmaram a existência de importantes fatores psicológicos associados com o LPB.

Para a análise do componente psicológico, Burkhart et al. (1996) avaliaram 299 pacientes do Sudeste dos EUA que tiveram biópsia confirmada de LPB. Foram examinados o estilo de vida, os hábitos de saúde e a história médica de cada indivíduo a fim de determinar o potencial de eventos estressantes para a formação do LPB. Nesse estudo, conclui-se que a maioria das pessoas avaliadas acredita ter o LPB causado por estresse, justificando a necessidade de o profissional considerar os benefícios do controle emocional no tratamento dos pacientes. Os autores afirmaram ainda que, embora a etiologia seja desconhecida, o estresse tem sido descrito como fator causal, apesar da dificuldade em ser quantificado e analisado e da escassa documentação comprobatória deste fato.

Com o objetivo de analisar a relação entre o estado psicológico e o LPB, Rojo-Moreno et al. (1998) realizaram uma avaliação psicométrica de 100 casos utilizando os testes Inventário do estado – característica da ansiedade Spielberger, Questionário de Personalidade Cattell 16 PF, Taxa de Ansiedade Depressão Vulnerabilidade Hassanyeh, Inventário de Depressão Beck, Tela de Depressão Raskin e a Tela de Ansiedade Covi. Os resultados desse estudo mostraram que os pacientes com LPB tinham maior ansiedade, mais depressão e eram mais vulneráveis a desordens psicológicas quando comparados a um grupo controle, havendo níveis mais elevados nos pacientes com LPB do tipo erosivo. Estas alterações, segundo os autores, podem representar um co-fator etiológico no desenvolvimento do LPB ou, pelo contrário, a doença e suas lesões podem ser os responsáveis pelos problemas psicológicos.

Utilizando a Escala de Ansiedade Hamilton e a Escala da Taxa de Depressão Montgomery-Asberg, Vallejo et al. (2001) encontraram resultados que confirmaram que indivíduos com LPB têm um elevado risco de exibirem altas taxas de ansiedade e depressão e sugerem que estes constituem fatores de risco que podem influenciar o desenvolvimento do LPB. Afirmando, ainda, que o tratamento concomitante dos problemas psicológicos e das lesões bucais pode trazer benefícios a estes indivíduos.

Em 2003, Koray et al. demonstraram que os níveis de cortisol salivar e ansiedade eram maiores em indivíduos com LPB que entre um grupo controle. Os autores concluíram que o estresse está intimamente relacionado ao desenvolvimento da doença e recomendaram o tratamento psicológico adicional destes indivíduos.

No seu estudo, Escovich (1999) afirmou que as causas psíquicas não só podem desencadear o processo de desenvolvimento do LPB como agravá-lo, transformando lesões reticulares assintomáticas em erosivas e sintomáticas.

A presença de fatores psicológicos, também, foi pesquisada por McCartan et al. (1995) em 50 pacientes com LPB erosivo e não erosivo utilizando testes psicométricos (Escala HAD e o Questionário Cattell 16PF). Diferente de outros trabalhos, estes autores não encontraram nenhuma associação estatisticamente significativa entre LPB erosivo e ansiedade ou depressão.

Uma outra variável associada ao LPB, ainda em estudo, é a presença de anticorpos para o vírus Epstein-Baar (EBV). Em estudo realizado com 52 indivíduos

portadores de LPB ou câncer bucal verificou-se que 17 desses apresentavam positividade para o EBV e no grupo controle, composto por 55 indivíduos, apenas quatro foram EBV positivos. Dessa amostra, 23 indivíduos eram portadores do LPB e, dentre eles, seis apresentavam anticorpos para o EBV. Através desses resultados concluiu-se que o risco dos portadores de LPB ou câncer apresentarem-se EBV positivos foi 6,8 vezes em relação aos indivíduos sem essas lesões (SAND et al., 2002).

O papiloma vírus humano (HPV), também, tem sido associado à etiologia do LPB. No estudo de Campisi et al. (2004b), em 19,7% de indivíduos com LPB foi encontrado ácido ribonucléico (RNA) do HPV como diferença estatisticamente significativa quando comparada ao um grupo controle composto por indivíduos saudáveis.

2.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DO LPB

A ocorrência do líquen plano na mucosa bucal é mais freqüente que sua apresentação cutânea e tende a ser mais persistente e resistente ao tratamento (EDWARDS; KELSCH, 2002). Indivíduos com LPB, freqüentemente, podem apresentar a doença concomitante em um ou mais sítios extrabucais, como a região anogenital, conjuntivas, esôfago ou laringe. (EISEN, 2002, SETTERFIELD et al., 2000, SUGERMAN et al., 2000). Todavia, estas lesões, normalmente, sucedem as bucais (MARKOPOULOS et al., 1997, VILLARROEL et al., 2000).

As lesões de líquen plano cutâneo podem ser descritas como placas púrpuras, poligonais e pápulas pruríticas que, com freqüência, envolvem as superfícies flexoras das pernas e braços, especialmente, os pulsos (EDWARDS; KELSCH, 2002).

O LPB se caracteriza por lesões simétricas e bilaterais ou como lesões múltiplas afetando, principalmente, a mucosa jugal, a língua e a gengiva, embora outros sítios possam ser ocasionalmente envolvidos (MOLLAOGLU, 2000, SUGERMAN; SAVAGE, 2002).

As variações clínicas de LPB que têm sido, mais freqüentemente, descritas são a reticular, erosiva, atrófica, em forma de placa, bolhosa e papular

(MOLLAOGLU, 2000). Esta classificação clínica da doença tem sido consagrada pelo uso, apesar de outras terem sido implementadas como a proposta por Eisen (2002) que consiste de três tipos de lesões: reticular, incluindo linhas brancas, pápulas e placas, atrófica ou eritematosa e erosiva, incluindo ulcerações e bolhas. Não é incomum que um mesmo indivíduo apresente, simultaneamente, múltiplas formas de LPB (EDWARDS; KELSCH, 2002).

O LPB reticular é a forma mais comum da doença e se caracteriza pela presença de uma série de estrias brancas e finas que podem estar cercadas por discretas bordas eritematosas. As estrias denominadas de estrias de Wickham são tipicamente bilaterais e simétricas na mucosa jugal que é o local mais comumente envolvido, mas também podem aparecer na borda lateral da língua e menos, freqüentemente, na gengiva e nos lábios (MOLLAOGLU, 2000, EDWARDS; KELSCH, 2002).

O LPB erosivo é o segundo tipo mais comum da doença. As lesões são geralmente irregulares cobertas por uma placa de fibrina ou uma pseudomembrana no local em que há erosão e que causam dor quando se desprendem. A periferia da lesão é cercada por estrias queratóticas (MOLLAOGLU, 2000). As lesões podem migrar e tendem a ser multifocais (EDWARDS; KELSCH, 2002). Normalmente, os indivíduos com LPB erosivo são os que mais apresentam sintomas e, além da dor, relatam ardência, irritação e sangramento ao escovar os dentes (EISEN, 2002, EPSTEIN et al., 2003).

A forma atrófica do LPB é difusa, vermelha e normalmente há estrias brancas ao redor da lesão. A gengiva inserida é comumente envolvida por isso esta condição é conhecida por gengivite descamativa crônica. Esta forma pode apresentar um padrão simétrico de distribuição nos quatro quadrantes e causar sensação de ardência, principalmente quando em contato com determinados alimentos (MOLLAOGLU, 2000).

As lesões em forma de placa apresentam-se como placas brancas inespecíficas ligeiramente elevadas e lisas que podem ser multifocais e se assemelham a leucoplasia. É mais freqüente no dorso da língua e na mucosa jugal de indivíduos fumantes (MOLLAOGLU, 2000, EDWARDS; KELSCH, 2002). As placas, geralmente, estão associadas a lesões brancas reticulares com ou sem lesões atróficas ou erosivas (EPSTEIN et al., 2003).

O tipo bolhoso se apresenta como pequenas bolhas ou vesículas que tendem a se romper facilmente deixando uma superfície ulcerada e dolorida. É a forma mais rara de LPB e acomete, principalmente, a mucosa jugal em áreas adjacentes aos segundos e terceiros molares inferiores (MOLLAOGLU, 2000).

O LPB papular se apresenta como pequenas pápulas brancas bem definidas com cerca de 0,5 mm de tamanho. É raramente visto e, por isso, pode passar despercebido durante um exame de rotina (MOLLAOGLU, 2000).

Há, ainda, o LPB pigmentado que está associado a depósitos de melanina na mucosa devido ao estímulo causado pela resposta imune característica da doença. Geralmente, acomete pacientes de pele negra (WRIGHT, 2001, SUGERMAN; SAVAGE, 2002).

Alguns indivíduos podem experimentar reações que são, clínica e/ou microscopicamente, semelhantes ao LPB. Estas são chamadas de reações ou lesões liquenoídes e as causas mais comuns destas reações são drogas e contato com materiais restauradores (SUGERMAN; SAVAGE, 2002). Clinicamente, estas diferem do LPB por serem, geralmente, unilaterais (RICE; HAMBURGER, 2002), pelo fato de estarem localizados próximos ao agente causador, quando se tratar de reação alérgica por contato e por aparecerem em sítios não tão freqüentes ao LPB, como o palato (BRATEL et al., 1996, THORNHILL et al., 2003).

Os medicamentos mais comumente associados às reações ou lesões liquenoídes são os anti-hipertensivos, hipoglicemiantes bucais, antiinflamatórios não-esteróides, antiartríticos, drogas psicoativas, antiparasitários, antimicrobianos, entre outros (RICE; HAMBURGER, 2002). O material dentário mais, freqüentemente, envolvido é o amálgama devido ao alto teor de mercúrio presente em sua composição (BRATEL et al., 1996, SCALF et al., 2001, THORNHILL et al., 2003, WONG; FREEMAN, 2002).

As lesões liquenoídes, também, podem estar associadas a doenças como lúpus eritematoso, eritema multiforme, diabetes mellitus e candidíase (SCALF et al., 2001, MYERS et al., 2002).

2.4 PATOGENIA DO LPB

Diversas evidências suportam que a patogênese do LPB apresenta um padrão de desregulação, envolvendo especialmente as células do sistema imunológico (LODI et al., 1998).

As células da camada basal do epitélio são o primeiro alvo de destruição no LPB (MOLLAOGLU, 2000). Os queratinócitos basais podem se tornar alvo de destruição porque expressam em sua superfície antígenos alterados ou estranhos em um mecanismo que envolve linfócitos T, células de Langerhans e macrófagos. É provável que estes antígenos sejam reconhecidos pelas células de Langerhans que induzem a proliferação de linfócitos T (THORNHILL, 2001).

As células T CD8+ autocitotóxicas ativam a apoptose das células do epitélio bucal (NEPPELBERG et al., 2001, KHAN et al., 2003). Este processo imunológico resulta em degeneração vacuolar, lise das células basais e, por último, liquefação destas células. A degeneração dos queratinócitos basais forma corpos colóides, também chamados corpos de Civatte, que aparecem como glóbulos eosinófilos homogêneos (BLOOR et al., 1999, SUGERMAN et al., 2000). Além do infiltrado de linfócitos e da degeneração da camada basal do epitélio, podem ser observados hiperqueratose focal, acantose irregular e uma banda eosinófila amorfa da membrana basal (EISEN, 2002).

Atuando em conjunto com os linfócitos T há um aglomerado de mastócitos que participam do processo de síntese e liberação de citocinas específicas no LPB (ZHAO et al., 2002). Além disso, há um concentrado de fibras nervosas no tecido subepitelial superficial no LPB e nas lesões liquenóides. Há ausência de inervação simpática e as áreas mais severamente envolvidas perdem as fibras nervosas periféricas, conduzindo ao decréscimo dos eventos neuro-mediados e o estímulo trófico (NIISSALO et al., 2000).

A ocorrência da degeneração dos queratinócitos e a descontinuidade da membrana basal epitelial e dos elementos de ligação como, hemidesmossomos, filamentos e fibrilas, resulta em fraqueza na interface epitélio-conjuntivo, originando fendas e bolhas na mucosa bucal em alguns casos (SUGERMAN; SAVAGE, 2002).

2.5 DIAGNÓSTICO DO LPB

Freqüentemente, o diagnóstico de LPB é realizado através da combinação de dados da anamnese, clínicos e histopatológicos (EPSTEIN et al., 2003, SILVERMAN Jr., 2000). Uma descrição detalhada das características clínicas e da distribuição das lesões e a presença de lesões cutâneas características auxiliam o diagnóstico clínico, todavia em muitos casos uma avaliação histopatológica é necessária para o diagnóstico definitivo (MOLLAOGLU, 2000, EDWARDS; KELSCH, 2002).

Clinicamente, o diagnóstico diferencial do LPB deve incluir reações ou lesões liquenoídes, leucoplasia, pênfigo, penfigóide, candidíase, lúpus eritematoso, eritema multiforme e carcinoma escamocelular (MOLLAOGLU, 2000, EDWARDS; KELSCH, 2002).

Van der Meij et al. (2002) indicaram que a significativa subjetividade que permeia os critérios de definição clínica do LPB poderiam explicar as deficiências na avaliação clínica da doença.

Tal subjetividade no diagnóstico clínico do LPB pode ser percebido através de um estudo realizado durante os anos de 1996 a 1998, por NAGAO et al. (2000). Os autores buscaram detectar lesões cancerizáveis e de câncer através de exames da cavidade bucal em 19.056 indivíduos. Os exames foram realizados por dentistas pós-graduados residentes, dentistas que atuavam em hospitais e clínicos gerais. Foram identificadas lesões bucais em 4,1% da amostra avaliada entre as quais 40 apresentaram LPB e havia 39 indivíduos com lesões de câncer ou lesões cancerizáveis, sendo 2 casos de carcinomas e 37 de leucoplasias. Verificou-se no estudo uma boa sensibilidade e especificidade do método, porém observou-se que existe uma certa deficiência por parte dos profissionais em detectar lesões como câncer, leucoplasia e LPB e diferenciá-las de outras lesões brancas e vermelhas. Provavelmente, essa seria uma das causas para a ocorrência dos diagnósticos falso-positivos e para a incorreta determinação do LPB como desencadeador do câncer bucal.

De acordo com Navas-Alfaro et al. (2003), em estudo conduzido a fim de se comparar histopatologicamente o LPB e o cutâneo, o aspecto histopatológico do LP característico é a vacuolização da camada basal acompanhada por infiltrado

linfocitocitário disposto em faixa superficial, junto a alterações das camadas córnea (hiper, orto ou paraceratose), granulosa (hipergranulose por vezes *em cunha*), ceratinócitos apoptóticos (corpos de Civatte) e alterações da zona da membrana basal (fragmentação, espessamento). Entretanto, os autores destacam que algumas diferenças foram observadas entre as lesões cutâneas e bucais devido a variações relacionadas às características locais da mucosa na cavidade oral.

2.6 TRATAMENTO DO LPB

Atualmente, ainda não há cura para o LPB, todavia vários medicamentos têm sido utilizados para o alívio dos sintomas. Muitos indivíduos acometidos pela doença não apresentam quaisquer sintomas, mas secura persistente da boca, ardência e lesões extremamente dolorosas, que podem interferir na alimentação e afetar significativamente a qualidade de vida do indivíduo, têm sido associados à presença do LPB (McCREARY; McCARTAN, 1999, MOLLAOGLU, 2000, CHAINANI-WU, et al., 2001, ANGUS et al. 2004).

A doença tende a se tornar crônica e, normalmente, não responde aos tratamentos. Remissões completas não existem ou não são freqüentes e exacerbações são imprevisíveis e comuns, particularmente, em indivíduos com lesões erosivas (McCREARY; McCARTAN, 1999). Assim, como há o risco de transformação maligna, apesar de pequeno, os indivíduos portadores da doença precisam ser acompanhados em consultas regulares (MOLLAOGLU, 2000).

Muitos indivíduos com LPB não apresentam sintomas e são, freqüentemente, diagnosticados em visitas de rotina ao dentista. Nestes casos, não há necessidade de tratamento, entretanto, tais indivíduos devem ser monitorados e esclarecidos sobre sua doença e possíveis fatores associados e de que precisam retornar periodicamente para revisões (MOLLAOGLU, 2000).

Os medicamentos de primeira escolha para o tratamento para o LPB incluem drogas imunossupressoras tais como corticosteróides, utilizados localmente ou via sistêmica, ciclosporinas e retinóis (LODI et al., 2005b).

Nos casos sintomáticos, como os erosivos e os atróficos, costuma-se realizar o tratamento com corticosteróides tópicos, sistêmicos ou ambos devido as

suas propriedades antiinflamatórias. A escolha do tratamento depende da severidade dos sintomas apresentados. A resposta de indivíduos com LPB ao tratamento com corticosteróides sistêmicos por períodos curtos é notável, todavia, os sinais e sintomas tendem a retornar após a terapia, uma vez que tais medicamentos não devem ser utilizados por longos períodos devido aos seus efeitos colaterais. Por isso a terapia de manutenção é tipicamente realizada com corticosteróides tópicos (CHAINANI-WU et al., 2001).

Villarroel et al. (1997) observaram que a probabilidade de transformação maligna da doença deve ser levada em consideração e a conduta conservadora baseada na utilização de corticosteróides tópicos e controle periódico só deve ser adotada após a confirmação histopatológica de que não existem componentes displásicos, caso contrário, a remoção cirúrgica seria a melhor opção de tratamento.

Em contrapartida, Sugerman; Savage (2002) afirmaram que as lesões erosivas ou atróficas, após o uso dos corticosteróides, se transformam em lesões reticulares, reduzindo o potencial de malignização da doença.

Outra medicação que tem surtido efeito sobre a sintomatologia do LPB e vem sendo utilizada em alguns casos são os retinóis devido ao seu caráter antiqueratinizante e imunomodulatório. Assim como os corticosteróides, estes podem ser usados tanto na forma tópica quanto sistêmica (NAGAO et al., 2001, PETRUZZI et al., 2002).

2.7 O POTENCIAL DE TRANSFORMAÇÃO MALIGNA DO LPB

Diversos fatores de risco estão relacionados ao desenvolvimento do câncer bucal como o hábito de fumar, ingestão de bebidas alcoólicas, destacando-se, ainda, o papel de condições e lesões cancerizáveis como a leucoplasia, a eritroplasia e, de modo ainda discutível, o LPB.

Há muita controvérsia a respeito do potencial de transformação maligna do LPB. Todavia, parece ser ligeiramente mais alta a incidência de carcinoma escamocelular em pacientes com LPB que na população em geral (MIGNOGNA et al., 2002a, SUGERMAN; SAVAGE, 2002).

Para Holmstrup (1992) e Markopoulos et al. (1997) não está estabelecido o processo do desenvolvimento do câncer a partir dessas lesões ou quais os indivíduos mais suscetíveis, todavia alguns autores, como McCreary; McCartan (1999) acreditam no risco de 0,5 a 2,5% de evolução do LPB para carcinoma escamocelular, principalmente, nas formas atrófica e erosiva, o que pode ser explicado pela hipótese de que a doença deixa o epitélio mais susceptível a fatores irritativos externos e eventualmente carcinogênicos (BRUNO et al., 2002, HAYA FERNANDEZ et al., 2001, MOLLAOGLU, 2000). Vescovi et al. (2000) sugerem que co-fatores de risco, também, podem estar associados à transformação maligna do LPB como os vírus VHC, EBV e HSV.

Ao estudar 53 condições potencialmente cancerizáveis em 267 pacientes com lesões bucais, Cecotti et al. (1997) verificaram que 64,1% dos casos tratavam-se de LPB. Destes, 32,3% ocorreram em homens e 67,7% em mulheres, com idade média de 64 anos.

Rode; Kogoj-Rode (2002) observando o potencial maligno do LPB reticular em 55 indivíduos, durante 25 anos, não observaram casos de transformação maligna nesta variação clínica da doença e, assim, sugeriram que esta não é uma lesão cancerizável.

Muitos estudos, no entanto, têm apresentado indícios de que o LPB tem potencial de transformação maligna, trazendo evidências de elementos biológicos e moleculares a esta discussão (MURRAH et al., 1995, SHIFER et al. 1998, MAJORANA et al. 1999, MIGNOGNA et al., 2004, BASCONES et al., 2005).

A expressão anormal do gene p53 foi estudada por Murrah et al. (1995) em 100 casos de LPB. Os autores concluíram que indivíduos com LPB possuem um alto potencial para desenvolver carcinomas de células escamosas quando comparados à população geral. Este mesmo método foi utilizado por Shifer et al. (1998) que concluíram que evidências indicam um pequeno, mas existente, risco de transformação maligna do LPB e, portanto a associação entre uma displasia ou carcinoma com o LPB pode ser esperado e tem sido reportado com freqüência.

Majorana et al. (1999), também, analisaram a expressão das proteínas p53 e p21 em dez biópsias de LPB e concluíram que anormalidades progressivas nestas proteínas reguladoras podem representar importantes eventos no processo de transformação neoplásica, a qual é ocasionalmente encontrada no LPB.

Para Mignogna et al. (2004), o micro-ambiente inflamatório característico da doença parece ser crucial na inicialização e promoção da transformação maligna no LPB concluindo que já existem evidências que confirmam sua natureza cancerizável.

Bascones et al. (2005), em seu estudo sobre apoptose e parada do ciclo celular no LPB, propõe a hipótese de que alterações moleculares relacionadas ao controle do ciclo celular podem produzir um substrato epitelial que favorece a evolução para malignidades.

Dorta et al. (2001), no entanto, ressalta que apenas as formas erosiva e atrófica do LPB que não possuem a barreira epitelial protetora estão mais vulneráveis a agentes carcinogênicos externos, podendo, portanto, ser consideradas cancerizáveis.

Rödström et al. (2004) avaliaram retrospectivamente 1028 indivíduos diagnosticados com LPB na Suécia dos quais 05 casos evoluíram para carcinoma escamocelular. Os autores compararam este resultado com a população do país e observaram que a incidência de carcinoma escamocelular foi maior no grupo de estudo com diferença estatisticamente significativa. A partir destes resultados, os autores concluíram que existe um pequeno, mas aumentado, risco de indivíduos com LPB desenvolverem câncer quando comparados com a população em geral.

Um caso de carcinoma verrucoso ocorrido a partir de uma lesão de LPB foi descrito por Warshaw et al. (2000). Os autores relataram as características comuns deste tipo de tumor e citaram que a inflamação crônica associada ao LPB pode ser um estímulo para o desenvolvimento deste tipo de carcinoma. Entretanto, os autores discutiram que altas incidências de carcinomas em sítios do LPB podem ser decorrentes de erros de documentação ou diagnóstico incorreto e concluíram que, em verdade, a transformação maligna do LPB ocorre em baixas taxas (1%).

Os resultados de uma coorte conduzida por Gandolfo et al. (2004), entre indivíduos italianos, apontaram que os portadores de LPB apresentam maior risco de desenvolverem câncer que a população em geral, além disso, indicaram, a despeito da atuação de alguns confundidores, que este risco é aumentado quando da presença da infecção pelo VHC.

Carrozzo et al. (1997) e Porter et al. (1997) descreveram casos de carcinoma em pacientes com LPB infectados pelo VHC. Nos casos relatados, os fatores de risco clássicos para o desenvolvimento do câncer de boca não foram

identificados na história clínica dos indivíduos, por isso a co-infecção pelo VHC poderia ser especulada como fator de risco para o câncer.

A associação entre a infecção pelo VHC e o câncer de boca foi estudada por Nobles et al. (2004). Os autores observaram uma prevalência significativamente aumentada de câncer na língua em indivíduos positivos para o VHC (21%) que na população em geral (1,4%). Além disso, os autores perceberam que estes indivíduos desenvolveram câncer mais jovens e, ainda, levantaram a hipótese de que a infecção pelo VHC pode ser considerada como co-fator de risco para o desenvolvimento de carcinoma escamocelular e não apenas como uma condição de co-morbidade.

Devido às diversas manifestações extra-hepáticas que têm sido apontadas em alguns estudos (CARROZZO; GANDOLFO, 2003, REMOROZA; WU, 2003, NAGAO et al., 2004), entre elas, o LPB e o câncer bucal, Nagao et al. (1997a, 2002) recomendam que os indivíduos infectados pelo VHC devem ser encaminhados a um dentista a fim de se realizar o exame de boca com freqüência.

Esta recomendação é sustentada por estudos que encontraram associação positiva entre o VHC e displasias do epitélio bucal (NAGAO et al., 1997a, NAGAO et al., 1997b), apesar de o mesmo não ter sido verificado em uma coorte de indivíduos ingleses conduzida por Jaber et al. (2003).

Diferente dos estudos que apontam para uma associação positiva entre o câncer bucal e o LPB, independente da presença da infecção pelo VHC, alguns autores indicam que o LPB não é uma lesão cancerizável, e sim, a displasia liquenóide erroneamente diagnosticada como LPB é que teria este potencial de transformação maligna.

No estudo de Kim et al. (2001) foi demonstrado que a monossomia do cromossomo 9 apresenta um importante papel na progressão para malignidade da displasia liquenóide que deveria ser tratada, então, como uma lesão de elevado potencial de malignização. Este fato explicaria o potencial de transformação maligna da displasia liquenóide e não do LPB, concordando com os achados de Villarroel et al. (1997), Kignel et al. (1999) e Majorana (1999). Todavia, Larsson; Warfvinge (2003) acreditam que a taxa de transformação maligna das lesões ou reações liquenóides é tão baixa quanto à do LPB.

Assim, existe a necessidade de uniformizar os critérios para estabelecer o diagnóstico de LPB e só então o potencial de malignização pode ser avaliado. Isto

foi demonstrado por Van der Meij et al. (1999) que estudaram a possibilidade malignização do LPB após revista de literatura entre o período de 1977 a 1999. Os autores criticaram que em muitos artigos o diagnóstico inicial desta lesão não é suficientemente documentado clínica ou histopatologicamente e apenas 34% dos 98 casos relatados em artigos possuíam dados suficientes sobre a transformação maligna da lesão.

Eisenberg (2000) ressalta que o potencial de transformação maligna do LPB pode ser questionado, especialmente, devido às falhas no diagnóstico inicial da doença e insuficiente história clínica a respeito da sua exposição à carcinógenos. Adicionalmente, Van der Meij et al. (2003), em estudo prospectivo, observaram que a transformação maligna foi apenas observada em displasias liquenóides e não em LPB.

De acordo com Lo Muzio et al. (1998) e Rajentheran et al. (1999), os portadores de líquen são diferentes dos indivíduos típicos que desenvolvem lesões malignas bucais, pois estão menos expostos aos conhecidos fatores de risco ao câncer como tabaco e/ou álcool. Deste modo, um acompanhamento periódico deve ser realizado devido a suspeita de desenvolvimento de câncer bucal a partir lesões de LPB.

Nem a extensão nem o grau dos sintomas do LPB são indicadores precisos da suspeita de transformação maligna. A homogeneidade das lesões em relação a sua localização é um fator mais importante, pois a perda da homogeneidade em um sítio expressa, clinicamente, uma alteração na biologia do epitélio (MIGNOGNA et al., 2001). Quando o exame clínico sugere progressão ou comportamento suspeito da doença, o período de acompanhamento deve ser reduzido à metade e uma biópsia adicional com cuidadosa análise histológica deve ser realizada de modo a diagnosticar precocemente uma evolução para malignidade (MIGNOGNA et al., 2001, MIGNOGNA et al., 2002a).

Mattsson et al. (2002), entretanto, recomendam que o acompanhamento periódico de indivíduos com LPB deva ser reconsiderado devido aos altos custos e das baixas taxas de transformação maligna da doença. Além disso, considera que o acompanhamento não se mostra capaz de alterar a morbi-mortalidade por câncer relacionado ao LPB. Indicam, entretanto, que os indivíduos portadores de LPB devem relatar alterações clínicas observadas.

A despeito das considerações de Mattsson et al. (2002), os diferentes resultados dos trabalhos que discutem o potencial de transformação maligna do LPB e da displasia liquenóide parecem ser considerados por autores que recomendam que os indivíduos com ambas as doenças sejam acompanhados periodicamente (MIGNOGNA et al., 2001, MIGNOGNA et al., 2002a, VAN DER MEIJ et al., 2003).

2.8 O VÍRUS DA HEPATITE C

A hepatite C é uma doença infecciosa que se tornou um dos maiores problemas de saúde coletiva no mundo por apresentar uma alta morbidade e mortalidade (SILVA; ROSSETTI, 2001). A doença é causada pelo vírus C que pertence ao gênero *Hepacivirus* da família *Flaviridae* e apresenta genoma constituído por uma fita simples de RNA (FERREIRA; SILVEIRA, 2004).

Há grande variedade na seqüência genômica do VHC e os seus diferentes genótipos foram reunidos em seis grupos principais que se distribuem geograficamente de forma diferenciada (FERREIRA; SILVEIRA, 2004). No Brasil, os genótipos 1, 2 e 3 são os mais, freqüentemente, encontrados, com predominância do genótipo 1 na maioria dos Estados (SILVA; ROSSETTI, 2001). No município de Salvador, o genótipo 1a foi mais prevalente seguido do 1b, 3a e 2ab (PARANÁ et al. 2000).

A principal via de transmissão do VHC é parenteral por contato direto, percutâneo ou através de sangue contaminado, entretanto, em um percentual significativo de casos não se identifica a via de infecção (LODI et al., 1998, FERREIRA; SILVEIRA, 2004).

O tempo de incubação da hepatite C varia de 1 a 13 meses, com média de 8, sendo que após a contaminação, o melhor marcador da infecção é a determinação do RNA-VHC, já que os anticorpos surgem apenas 4 a 20 semanas após o contágio (STRAUSS, 2001).

Cerca de 70% a 80% de indivíduos cronicamente infectados pelo VHC são portadores assintomáticos e podem, por isso, não ter conhecimento da sua infecção, e vir a apresentar as suas seqüelas apenas após um período de muitos anos sem qualquer manifestação clínica da doença (CHAINANI-WU et al., 2004).

A suspeita da infecção pelo VHC pode ser desencadeada através da observação de manifestações clínicas, mas, na maioria das vezes, o diagnóstico da doença é feito de forma fortuita, no decurso da investigação de alterações das transaminases ou de um programa de rastreamento (FERREIRA; SILVEIRA, 2004).

O diagnóstico da hepatite C se assenta na identificação do vírus ou dos seus anticorpos e pode ser realizado através de testes sorológicos e de biologia molecular (SILVA; ROSSETI, 2001). O teste diagnóstico mais, usualmente, utilizado para identificação do VHC é o ELISA por conta de facilidades como sua elevada sensibilidade e adequada especificidade, além de apresentar as vantagens de ser relativamente barato e facilmente adaptável a grandes grupos populacionais (CONTE, 2000, BRANDÃO et al., 2001).

O teste de ELISA de terceira geração utiliza proteínas recombinantes (*core*, NS3, NS4, NS5) que têm como função capturar anticorpos anti- HCV circulantes no soro dos pacientes, sem, contudo, distinguir a infecção aguda, crônica ou a cura do indivíduo (SILVA; ROSSETI, 2001).

A sensibilidade do teste ELISA de 3ª geração pode alcançar 97% para Brandão et al. (2001), e até 98% para Silva e Rosseti (2001) em indivíduos imunocompetentes. A especificidade dos testes ELISA de 3ª geração em doadores de sangue é de 99,4 a 99,9%.

O valor preditivo positivo do ELISA é maior nas populações de doentes com uma elevada prevalência da doença. Os testes falso-positivos tendem a ocorrer em doentes com baixo risco de infecção, tais como doadores voluntários de sangue e trabalhadores de saúde, numa taxa que pode alcançar 25%. Nestes casos é adequado a realização de um teste suplementar para confirmação como o RIBA (Recombinant Immunoblotting Assays). Os testes falso-negativos, apesar de raros, são mais comuns em doentes severamente imunossuprimidos, em hemodialisados ou em indivíduos que estejam no período de janela sorológica. Nestas situações se justifica a pesquisa do RNA-VHC (BRANDÃO et al., 2001).

A hepatite crônica por vírus C é doença de evolução variável e representa a principal causa de doença hepática que leva à cirrose e ao carcinoma hepatocelular. De maneira geral, a evolução da doença é lenta, insidiosa e progressiva cujo prognóstico a longo prazo não é bem conhecido (CONTE, 2000).

Os medicamentos freqüentemente utilizados no tratamento da Hepatite C, que visam inibir a replicação viral, são o Interferon e a Ribavirina que, além

provocarem efeitos colaterais importantes, devem ser administrados por período de tempo prolongado, exigindo monitorização médica especializada constante (STRAUSS, 2001).

2.9 O VHC E SUA ASSOCIAÇÃO COM O LPB

De acordo com Conte (2000) a persistência prolongada do VHC no hospedeiro e seu particular tropismo pelos hepatócitos e células mononucleares sangüíneas podem explicar as diversas manifestações extra-hepáticas da infecção crônica pelo vírus, entre as quais têm sido relacionados o LPB e o câncer bucal.

Dentre estas manifestações extra-hepáticas, o LPB tem sido associado com freqüência e, de acordo com Lodi et al. (2005a), a doença hepática associada ao vírus C pode preceder o líquen plano ou ambas as doenças podem ser diagnosticadas simultaneamente.

Há duas hipóteses principais acerca do mecanismo de indução do LPB pelo VHC, conforme postulam Chainani-Wu et al. (2004) e Huber (2004). A primeira hipótese é de que o VHC pode replicar no epitélio bucal infectando, diretamente, o queratinócito, de modo a ocasionar antigenicidade alterada e subsequente ativação de células T, o que contribui diretamente para o desenvolvimento das lesões de LPB na mucosa.

Na outra possibilidade, acredita-se que como VHC apresenta alta taxa de mutações, o vírus pode mimetizar um componente estrutural do queratinócito, o que resulta em repetidas ativações de células imunológicas, aumentando a probabilidade de produção de auto-anticorpos contra o tecido infectado e, conseqüentemente, intensificando o risco de desenvolvimento de doenças auto-imunes como o LPB (CHAINANI-WU et al., 2004 e HUBER, 2004).

A prevalência de infecção pelo VHC encontrada entre indivíduos com líquen plano tem variado de 0 a 55% em estudos epidemiológicos, realizados em diversos países, conforme demonstrado por Lodi et al. (2005a), de modo a confirmar ou rejeitar a relação entre estas doenças.

As diferenças na distribuição geográfica da coexistência da hepatite C e do LPB tem sido sugeridas em trabalhos como os de Chainani-Wu et al. (2004) e

Cunha et al. (2005). Esta heterogeneidade ocorre, possivelmente, devido a algum genótipo particular do vírus (CHAINANI-WU et al., 2004, CUNHA et al., 2005) e/ou da existência de possíveis diferenças genéticas entre populações (CARROZZO et al., 2005).

Pilli et al. (2002) realizaram um estudo na Itália com sete pacientes anti-VHC positivos com problemas hepáticos crônicos e três pacientes com infecção crônica por HBV, portadores de LPB. Foi constatada a presença de CD4+ e/ou CD8+ específicos para VHC em lesões de líquen em quatro pacientes. As células T citotóxicas estiveram presentes, em maior número, no tecido do líquen que em outros tecidos periféricos. A mesma metodologia foi utilizada em portadores do vírus da hepatite B e os resultados mostraram ausência do HBV no líquen. Logo, o autor concluiu que existe uma grande possibilidade das células T específicas para VHC estarem associadas à patogênese do LPB em pacientes com infecção por VHC, enquanto que o mesmo não ocorre para os pacientes contaminados pelo HBV. Resultados semelhantes puderam ser observados na Itália, França, EUA, Japão e Espanha (PORTER et al., 1997, MIGNOGNA et al., 2002a).

Em uma área endêmica do Japão verificou-se em pacientes portadores dos anticorpos anti-HCV ou com presença RNA HCV a presença do LPB em 1,5% dos casos. Os autores concluíram que a prevalência dessa lesão em pacientes portadores do VHC é significativamente maior que em pacientes não portadores e há a necessidade de se solicitar exames periódicos para que se possam realizar diagnósticos precoces adotando a conduta adequada (NAGAO et al., 1997).

Porém, estudo realizado no Reino Unido (RU) obteve resultados diferentes. Nenhum dos indivíduos apresentou associação entre LPB e hepatite C. Esse resultado levou os autores a concluírem que a relação pode tratar-se de uma coincidência (JABER et al., 2003).

Embora a patogênese da coexistência do LPB e do VHC permaneça pouco elucidada, a citotoxicidade mediada pelas células infectadas pelo VHC e a presença de queratinócitos danificados no epitélio têm sido especulados como possíveis responsáveis pela coexistência entre as doenças.

De acordo com o estudo de Arrieta et al., 2000, não são observadas mudanças histopatológicas e infiltrado inflamatório ao redor de células epiteliais infectadas pelo VHC, no entanto, os autores consideram que não se pode descartar que o VHC junto com outros fatores seja responsável por alguns casos de LPB.

É importante considerar, também, que apesar de a infecção pelo VHC não influenciar as características histopatológicas e imuno-histoquímicas do LPB conforme estudo de Nagao et al. (2000), Arrieta et al. (2000) sugerem que a infecção das células da mucosa bucal pelo vírus pode aumentar a severidade das lesões de líquen visto que é observada uma elevada percentagem de indivíduos positivos para o VHC com mais alta taxa de infiltrado inflamatório que naqueles VHC negativos. Além disso, também é observada, conforme demonstrado por Mega et al. (2001), um percentual maior de células CD8+ entre indivíduos com LPB infectados pelo VHC que entre aqueles com LPB apenas e reações liquenóides.

Adicionalmente aos achados de Arrieta et al. (2000) e Nagao et al. (2000), Erkek et al. (2001) consideram que o potencial patológico do VHC em desencadear o LP pode ocorrer devido a sua replicação nos tecidos de indivíduos geneticamente susceptíveis ao LP e que estejam infectados pelo vírus.

De modo complementar, Pilli et al. (2002) demonstraram que células T VHC-específicas CD4+ e CD8+ têm um importante papel na patogênese dos danos nas células epiteliais no LPB. Estes danos celulares poderiam ser resultantes de uma agressão imunológica direta às células epiteliais que expressam antígenos do VHC ou poderiam ser sustentadas por citocinas em ambiente favorável para desencadear e manter reações auto-imunes, semelhantemente ao que Femiano e Scully (2005) sugeriram nos resultados do seu estudo. De acordo com estes autores, esta seria uma forte evidência do envolvimento do VHC na patogênese de uma manifestação extra-hepática durante a infecção crônica pelo vírus.

3 PROPOSIÇÃO

3 PROPOSIÇÃO

3.1 OBJETIVO GERAL

Verificar a associação entre o Líquen Plano Bucal (LPB) e a infecção pelo Vírus da Hepatite C (VHC).

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estimar a proporção de casos de indivíduos com VHC em uma população de indivíduos com LPB e em uma população composta por indivíduos não portadores desta doença;
- Identificar as formas clínicas mais frequentes de LPB e sua relação com a presença do VHC;
- Verificar o gênero e a faixa etária mais frequentes nos portadores de LPB e infectados pelo VHC nos indivíduos participantes do estudo;
- Verificar a associação entre fatores bio sociais e a presença de LPB.

4 HIPÓTESE DE ESTUDO

4 HIPÓTESE DE ESTUDO

A partir da literatura pertinente consultada, trabalhou-se com a hipótese de que existe associação positiva entre o LPB e o VHC.

5 METODOLOGIA

5 METODOLOGIA

5.1 ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA

A pesquisa, atendendo à Resolução nº 196/96 (BRASIL, 1996), foi previamente apreciada pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) da UEFS e realizada mediante anuência ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelos indivíduos (TCLE) (Apêndice A).

A coleta de dados foi iniciada apenas após a recomendação do referido CEP. Os dados dos participantes deste estudo serão mantidos em sigilo nos relatórios de pesquisa enviados ao CEP e nas publicações. A identificação dos indivíduos foi necessária apenas para propiciar um atendimento específico, quando necessário, e em comum acordo com os mesmos, na Clínica da Disciplina de Odontologia Preventiva e Social IV (OPS IV) do Curso de Odontologia da UEFS.

5.1.1 Riscos e Benefícios para os Sujeitos da Pesquisa

Riscos: Os sujeitos da pesquisa foram submetidos ao exame de boca. Esse exame é simples e não causa dor ou lesões nos tecidos examinados durante sua realização. O possível leve desconforto causado pela permanência da boca aberta foi evitado, uma vez que o exame foi conduzido por um profissional especializado, de posse do conhecimento necessário para a adequada condução do atendimento odontológico, requerendo poucos minutos de exame.

Benefícios: O LPB é uma patologia que requer tratamento sintomático em algumas ocasiões, além de um acompanhamento periódico, uma vez que é descrito na literatura seu potencial para transformação maligna. Portanto, o diagnóstico desta patologia e, especialmente, se esta estiver relacionada à hepatite C, que também apresenta elevados indicadores de morbi-mortalidade, poderá trazer benefícios para os indivíduos pela possibilidade de uma intervenção precoce no curso clínico destas

doenças. Além disso, os indivíduos com LPB, portadores ou não do VHC, participantes do estudo continuarão em acompanhamento periódico na clínica da disciplina de Odontologia Preventiva e Social IV do Curso de Odontologia da UEFS.

5.2 MATERIAIS E MÉTODOS

5.2.1 Caracterização do Estudo

Trata-se de uma pesquisa epidemiológica analítica classificada como do tipo caso-controle, pareado por idade e gênero e, de acordo com os objetivos propostos, exploratória-explicativa. A pesquisa tem, ainda, natureza quantitativa, por verificar a associação entre a infecção pelo VHC e o LPB em uma população de indivíduos portadores desta última doença.

Um estudo de caso-controle, segundo Rouquayrol e Almeida-Filho (2003), é apropriado para investigar associações etiológicas de baixa incidência, tal como tem sido o LPB. Neste tipo de estudo, ainda de acordo com Rouquayrol e Almeida-Filho (2003), deve-se considerar um grupo de casos seguramente diagnosticados e um grupo controle comparável ao grupo caso retroagindo-se na história de ambos os grupos para investigar possível exposição a fatores de risco no passado que possam ser imputados como causais.

O objetivo de um estudo de caso-controle é identificar características que possam ocorrer em maior ou menor frequência entre casos que em controles. Deste modo, neste tipo de estudo, muitos fatores de risco podem ser investigados ao mesmo tempo com resultados obtidos rapidamente e a um custo reduzido se comparado, por exemplo, com estudos de coorte (MEDRONHO et al., 2004).

Algumas limitações, entretanto, são inerentes a este modelo de estudo, conforme postula Pereira (2005), tais como: existe grande dificuldade em selecionar o grupo controle e em anular a ação de possíveis variáveis confundidoras da associação principal, o que pode ser minimizado através do procedimento de pareamento que possibilita que casos e controles sejam semelhantes em algumas destas variáveis confundidoras.

O pareamento aumenta a eficácia do estudo e permite diminuir o tamanho da população em estudo, caso a variável utilizada no pareamento for forte fator de confundimento, entretanto, dificulta ainda mais a seleção dos controles, além de impossibilitar que se investigue a associação de tal variável com a doença estudada e dificultar a apresentação e interpretação dos dados. Adicionalmente, se faz necessário o uso da regressão logística para controlar outros possíveis confundidores não utilizados no pareamento (MEDRONHO et al., 2004).

Em uma pesquisa exploratória tem-se como objetivo tornar mais explícito o problema sob investigação de modo a aprofundar as idéias sobre o objeto de estudo. A pesquisa explicativa tem como preocupação central identificar os fatores que determinam ou que contribuem para a ocorrência do fenômeno em estudo (ALVES, 2003).

Conforme conceitua Minayo (1999), na pesquisa quantitativa os dados são produzidos por instrumentos padronizados, visando eliminar fontes de propensões de todos os tipos e apresentar uma linguagem neutra de modo a possibilitar generalizações com precisão e objetividade.

5.2.2 Campo de Estudo e Infra-estrutura Disponível

O campo de estudo foi o município de Feira de Santana, segunda maior cidade do interior da Bahia, situado no centro-norte do Estado, com população estimada de 535.820 habitantes, segundo estimativas do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (2006c).

O município, que é considerado um dos mais importantes centros regionais do Estado, abriga a UEFS onde funciona o Centro de Referência em Lesões Buciais, que disponibilizou a infra-estrutura necessária ao desenvolvimento desta pesquisa.

Uma clínica odontológica de ensino localizada no campus universitário e os laboratórios de patologia bucal (técnicas histológicas e de microscopia) foram utilizados no estudo.

5.2.3 População do Estudo

Para o cálculo do tamanho da amostra foram considerados 18% de expostos entre os casos (CHAINANI-WU et al., 2004, LODI et al., 2005) e 1,25% entre os controles (SILVA et al., 1995) a um nível de significância de 5%. Partindo-se destes parâmetros, a população do estudo foi constituída por sessenta indivíduos distribuídos em dois grupos, casos e controles, que procuraram as clínicas do Curso de Odontologia da UEFS para realização de tratamento odontológico. Trata-se, portanto, de uma amostra de conveniência, visto que os indivíduos participantes do estudo são aqueles que procuram um serviço de saúde e, deste modo, não é representativa dos doentes da comunidade.

Inicialmente, os seguintes critérios para inclusão foram estabelecidos para a seleção dos indivíduos que constituiriam o grupo de casos e de controles da população do estudo:

- Apresentar diagnóstico clínico e histopatológico de LPB, segundo critérios bem estabelecidos na literatura (apenas para os casos);
- Não apresentar lesões bucais (apenas para os controles);
- Concordar em participar do estudo mediante anuência ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O grupo de casos foi formado por trinta indivíduos com diagnóstico clínico-histopatológico de LPB que procuraram o serviço do Centro de Referência de Lesões Bucais através da clínica da disciplina de Odontologia Preventiva e Social IV da UEFS e que obedeceram aos critérios de inclusão do estudo. Para a seleção dos casos, todos os indivíduos com diagnóstico de LPB foram convidados a participar do estudo, sendo que, após recusas ou não comparecimento às consultas, trinta indivíduos compuseram o grupo casos.

O grupo controle foi constituído por trinta indivíduos que não possuíam LPB, provenientes da mesma população de referência que originaram os casos (clínicas do Curso de Odontologia da UEFS), de modo a evitar um viés de seleção, sendo pareados com o grupo de casos por gênero e idade numa proporção de um controle para cada caso (1: 1). Para a seleção dos controles foi elaborada uma lista composta por indivíduos em tratamento odontológico ou que o fizeram recentemente

na UEFS, a partir da qual foi convidado um indivíduo para cada gênero e faixa etária correspondente a um caso. Se houvesse recusa, o indivíduo seguinte era convidado.

5.2.4 Coleta de Dados: Instrumentos e Procedimentos

Para a coleta de dados do presente trabalho foi elaborado uma entrevista estruturada (Apêndice B) que abordou questões referentes às características sócio-demográficas, profissionais, de condições de saúde e de estilo de vida da população em estudo.

Adicionalmente à entrevista, todos os indivíduos do grupo de casos foram submetidos à anamnese e exame físico minucioso da boca para verificar as características clínicas e localização topográfica das lesões de LPB. Além disto, foi observada a presença de fatores que pudessem estar relacionadas às lesões ou reações liquenóides a drogas ou materiais dentários.

No grupo controle, também somado à entrevista, foi realizado o exame da boca a fim de se identificar, além do LPB, a presença de outras lesões bucais que pudessem representar confundimento para a associação principal investigada neste estudo.

Para investigar a infecção pelo VHC foram solicitados testes sorológicos Anti-HCV em todos os indivíduos participantes do estudo. A escolha deste teste foi realizada em virtude dos seus adequados percentuais de sensibilidade e especificidade, além de ser, também, o teste de escolha utilizado em estudos que apresentam metodologia semelhante à utilizada neste estudo.

Os casos com diagnóstico reagente para VHC, se encontrados, seriam encaminhados para atendimento médico especializado – hepatologista – que no município de Feira de Santana pode ser encontrado no Centro de Referência em Hepatites Virais.

5.2.5 Variáveis do Estudo

A variável dependente deste estudo foi a presença de LPB, identificado através de critérios clínicos e histopatológicos.

A variável independente foi a presença de anticorpos para o VHC obtida através de exame sorológico Anti-HCV (*ELISA*).

As co-variáveis estudadas foram referentes às características que seguem:

- Variáveis sócio-demográficas: idade (em anos, posteriormente dicotomizada em duas categorias: maior ou igual a 40 anos e menor que 40 anos), gênero (masculino/feminino) e escolaridade (dicotomizada em duas categorias: até ensino médio completo [Não-alfabetizado, 1º Grau Incompleto, 1º Grau Completo, 2º Grau Incompleto, 2º Grau Completo] e com ensino superior completo ou não [3º Grau Incompleto e 3º Grau Completo]);
- Variáveis profissionais: situação ocupacional (ocupado/não ocupado) e ocupação (classificada de acordo com a Classificação Brasileira de Ocupações – CBO);
- Variáveis de condições de saúde: presença e tipo de doenças sistêmicas, presença de menopausa e uso e tipo de medicamentos utilizados (agrupados por grupos de fármacos);
- Variáveis de estilo de vida: hábito de fumar (uso, frequência, duração e tipo) e hábito de consumir bebidas alcoólicas (uso, frequência, duração e tipo).

5.2.6 Análise Estatística

O banco de dados deste estudo foi construído utilizando-se o pacote estatístico *Statistical Package for the Social Sciences for Windows (SPSS)* versão 11.0. Para a análise dos resultados encontrados no estudo, além do *SPSS*, foi utilizado o programa *Epi-Info* versão 6.04d.

Inicialmente, foi realizada uma análise descritiva da população levando-se em consideração a variável dependente principal e a independente, além de covariáveis sócio-demográficas, profissionais, de condições de saúde e de estilo de vida.

Em estudos de caso-controle a medida de associação mais adequada é realizada através da razão de chances ou *odds ratio* (*OR*) e seu intervalo de confiança, que é a medida usada para estimar o risco relativo da doença para o principal fator de risco estudado. Para este estudo, que se trata de caso controle pareado, a análise da associação foi realizada através da razão de chances para dados pareados ou *odds ratio* pareado (*ORp*), levando-se em consideração um intervalo de confiança de 95%, tanto para a associação principal bem como para os demais fatores de risco investigados neste estudo (MEDRONHO et al., 2004).

Para comparar as diferenças estatísticas em relação às proporções de exposição observadas entre os dois grupos em estudo foi utilizado o qui-quadrado de McNemar ($\chi^2_{McNemar}$) que é uma modificação do teste qui-quadrado apropriado para estudos pareados, considerando-se $p < 0,05$ (MEDRONHO et al., 2004).

Para ajustamento da variável principal (presença do VHC) e as variáveis de confundimento (hábito de fumar, consumo de bebidas alcoólicas, o uso de medicamentos e presença de doenças sistêmicas) seria realizada uma análise multivariada que consiste na regressão logística através do *SPSS* versão 11.0.

5.2.7 Processo de Modelagem

Como procedimento de modelagem seria realizada a regressão logística, sendo construído um modelo para a variável principal (presença do VHC) e depois modelos incluindo as possíveis variáveis de confundimento (hábito de fumar, consumo de bebidas alcoólicas, uso de medicamentos, presença de doenças sistêmicas, ocupação e escolaridade). Para o desenvolvimento dos modelos seria utilizado o programa *SPSS* versão 11.0.

Os modelos seriam desenvolvidos considerando-se duas abordagens. Primeiramente, trabalhar-se-ia com a variável principal (presença do VHC) observando-se sua significância em relação à variável dependente (variável

resposta) presença de lesão (LPB). Em seguida, seriam ajustados modelos com as variáveis principais e mais algumas possíveis variáveis de confundimento, com o objetivo de se encontrar o modelo que melhor prediria esta relação.

Para avaliar a significância das variáveis preditoras (confundimento) no modelo, seriam utilizados os critérios usuais de razão e de verossimelhanças, observando a *OR* e seu intervalo de confiança, para uma probabilidade de erro de 5%.

6 RESULTADOS

6 RESULTADOS

Os resultados aqui apresentados são referentes à população de estudo (N= 60) distribuída entre os grupos de casos e de controles que formaram trinta pares para análise dos dados. Inicialmente, são apresentados os resultados da análise descritiva da população, individualmente em relação a casos e controles, e, em seguida, os de associação entre as variáveis estudadas.

6.1 CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO DE ESTUDO

Para a avaliação das características dos indivíduos que compuseram a população de estudo foram observadas as frequências do gênero, da idade, de escolaridade, ocupação, presença de doenças sistêmicas, presença de menopausa entre as mulheres, uso de medicamentos e de hábitos de fumar e de consumir bebidas alcoólicas para a totalidade da população (Tabelas 1 e 2) bem como as frequências relativas para os dois grupos de estudo (Tabelas 3 e 4).

Foi observado que a maioria dos indivíduos era do gênero feminino correspondendo a 70% da população do estudo em proporção de, aproximadamente, 2,3 mulheres para cada homem. Em relação à idade, cerca de 73,3% tinham 40 anos ou mais de idade, sendo 19 anos a idade mínima e 84 anos a idade máxima observada. Ainda em relação à idade, a média foi de $49,03 \pm 15,58$ anos, apresentando moda em 40 anos (Quadro 1).

Quanto à escolaridade, a maioria dos indivíduos (88,3%) completou até no máximo o 2^o grau (hoje denominado ensino médio), sendo que prevaleceram os que concluíram este nível de escolaridade (39%), seguidos daqueles com 1^o grau incompleto (30,5%). Apenas 11,7% cursaram ou cursam o ensino superior.

Ao se considerar a situação ocupacional dos indivíduos, foi observado que 38,3% das pessoas não tinham, no momento da coleta de dados, inserção no mercado de trabalho, sendo representados por estudantes, donas-de-casa, aposentados e pensionistas e desempregados.

Tabela 1: Distribuição e freqüência dos indivíduos da população de estudo, segundo características dos perfis sócio-demográfico e profissional

CO-VARIÁVEL	n	%
GÊNERO		
Masculino	18	30,0
Feminino	42	70,0
IDADE (Anos)		
< 40 anos	16	26,7
≥ 40 anos	44	73,3
ESCOLARIDADE		
Até ensino médio completo	53	88,3
Ensino superior completo ou não	7	11,7
SITUAÇÃO PROFISSIONAL		
Ocupados	37	61,7
Não ocupados	23	38,3

Quadro 1: Estatísticas referentes à idade dos participantes do estudo

IDADE (Anos)	
Mínima	19
Máxima	84
Moda	40
Média	49,03
Desvio-padrão	15,58

Ao se analisar as características de condições de saúde foi observado que 40% dos indivíduos apresentavam algum tipo de doença sistêmica com maior predominância de problemas cardiovasculares, com destaque para a hipertensão arterial. Adicionalmente, entre as mulheres, a menopausa esteve presente em metade delas, enquanto que a utilização de medicamentos foi relatada por 55% dos indivíduos, estando mais associada à presença das doenças sistêmicas referidas.

Em relação ao estilo de vida, o hábito de fumar foi relatado por 18,3% dos indivíduos entre os quais 90,9% mantinham o hábito por mais de 10 anos, sendo que 81,8% utilizavam cigarro industrializado. A média de consumo diário era de 10 a 20 cigarros (45,5%) (Quadro 2).

Ainda em relação ao estilo de vida, o consumo de bebidas alcoólicas foi identificado em 18,3% dos indivíduos, que em sua totalidade consumiam este tipo de bebida socialmente. A cerveja (81,8%) foi o veículo mais utilizado para a manutenção do hábito, com duração de mais de 10 anos em 54,5% destes indivíduos (Quadro 3).

Tabela 2: Distribuição e freqüência dos indivíduos da população de estudo, segundo características de condições de saúde e de estilo de vida

CO-VARIÁVEL	n	%
PRESENÇA DE DOENÇAS SISTÊMICAS		
Sim	24	40,0
Não	36	60,0
MENOPAUSA*		
Sim	21	50,0
Não	21	50,0
USO DE MEDICAMENTOS		
Sim	33	55,0
Não	27	45,0
HÁBITO DE FUMAR		
Sim	11	18,3
Não	49	81,7
HÁBITO DE CONSUMIR BEBIDA ALCOÓLICA		
Sim	11	18,3
Não	49	81,7

* dados referentes a vinte e uma mulheres

Quadro 2: Dados referentes ao hábito de fumar* na população de estudo

HÁBITO DE FUMAR	n	%
FREQÜÊNCIA (cigarros por dia)		
• Menos de 10	4	36,4
• De 10 a 20	5	45,5
• De 21 a 40	2	18,2
VEÍCULO		
• Cigarro de palha	2	18,2
• Cigarro industrial	9	81,8
DURAÇÃO (anos)		
• De 1 a 5	1	9,1
• Mais de 10	10	90,9

* Dados referentes apenas aos indivíduos que apresentaram o hábito

Quadro 3: Dados referentes ao consumo de bebidas alcoólicas* na população de estudo

CONSUMO DE BEBIDAS ALCOÓLICAS	n	%
FREQÜÊNCIA		
• Socialmente	11	100
VEÍCULO		
• Cerveja	9	81,8
• Vinho	1	9,1
• Whisky	1	9,1
DURAÇÃO (anos)		
• De 1 a 5	2	18,2
• De 5 a 10	3	27,3
• Mais de 10	6	54,5

* Dados referentes apenas aos indivíduos que apresentaram o hábito

Em relação às características sócio-demográficas e profissionais (Tabela 3), é possível observar que, em virtude do pareamento, as freqüências referentes à idade (Figura 1) e ao gênero (Figura 2) se mantêm quando comparadas aos dados da totalidade da população do estudo. Diferenças entre casos e controles começam a ser observadas para as demais co-variáveis, tais como:

- 90% dos indivíduos do grupo casos apresentam baixa escolaridade. Entre os controles esta proporção diminui para 86,7%;

- Em relação à situação ocupacional, 70% dos indivíduos entre os casos relataram inserção no mercado de trabalho, enquanto que entre os controles esta proporção alcançou 53,3%.

Tabela 3: Distribuição e freqüência dos indivíduos por grupo de estudo, segundo características dos perfis sócio-demográfico e profissionais

CO-VARIÁVEL	CASOS		CONTROLES	
	n	%	n	%
GÊNERO				
Masculino	9	30,0	9	30,0
Feminino	21	70,0	21	70,0
IDADE (Anos)				
< 40 anos	8	26,7	8	26,7
≥ 40 anos	22	73,3	22	73,3
ESCOLARIDADE				
Até ensino médio completo	27	90,0	26	86,7
Ensino superior completo ou não	3	10,0	4	14,3
SITUAÇÃO OCUPACIONAL				
Ocupados	21	70,0	16	53,3
Não ocupados	9	30,0	14	46,7

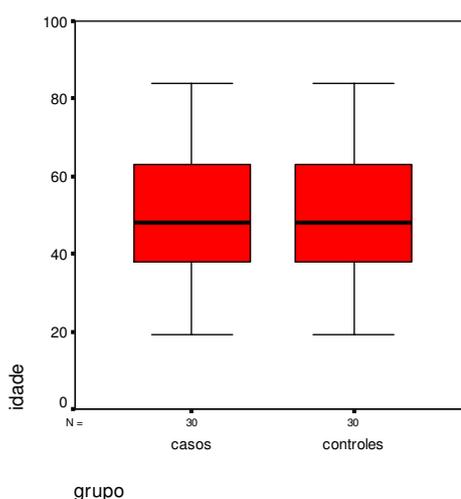


Figura 1: Distribuição da idade, segundo casos e controles

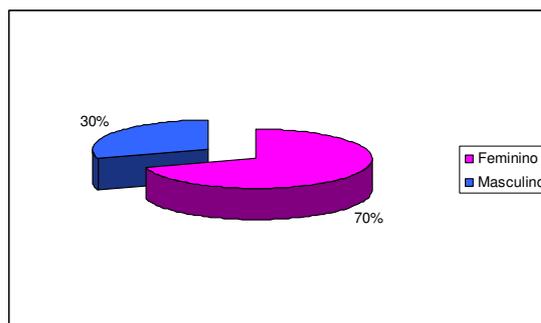


Figura 2: Distribuição do gênero, entre casos e controles

Através dos dados da tabela 4, observa-se que a presença de doenças sistêmicas se distribuiu, coincidentemente, com iguais frequências (40%) entre casos e controles. Em relação a mulheres menopausadas 47,6% delas estavam entre os casos, enquanto que 52,7% das mulheres no grupo controle apresentaram esta condição. O uso de medicamentos foi relatado por 60% dos casos, proporção esta que entre os controles foi de 50%.

Em relação às co-variáveis referentes ao estilo de vida, foi observado que, entre os casos, 16,7% dos indivíduos apresentavam o hábito de fumar. Entre os controles esta proporção foi maior: 20% dos indivíduos eram fumantes.

O hábito de consumir bebidas alcoólicas se apresentou em maior proporção para os casos (26,7%) que para os controles, entre os quais 10% relataram o referido hábito.

Tabela 4: Distribuição e freqüência dos indivíduos por grupo de estudo, segundo características de condições de saúde e de estilo de vida

CO-VARIÁVEL			CASOS		CONTROLES	
			n	%	n	%
PRESENÇA	DE	DOENÇAS				
		SISTÊMICAS				
Sim			12	40,0	12	40,0
Não			18	60,0	18	60,0
		MENOPAUSA*				
Sim			10	47,6	11	52,4
Não			11	52,4	10	47,6
		USO DE MEDICAMENTOS				
Sim			18	60,0	15	50,0
Não			12	40,0	15	50,0
		HÁBITO DE FUMAR				
Sim			5	16,7	6	20,0
Não			25	83,3	24	80,0
		HÁBITO DE CONSUMIR BEBIDA ALCOÓLICA				
Sim			8	26,7	3	10,0
Não			22	73,3	27	90,0

* dados referentes a vinte e um pares de mulheres

6.2 ASSOCIAÇÃO ENTRE O LPB E A INFECÇÃO PELO VHC

Os dados da tabela a seguir (tabela 5) indicam que não foi encontrada nenhuma diferença entre as proporções de indivíduos com diagnóstico reagente para o VHC entre os casos e os controles. Não foram encontrados pares discordantes em relação à presença de anticorpos para o VHC nem em casos e nem em controles, deste modo, foi observada a nulidade no cálculo da ORp e do $\chi^2_{McNemar}$ para a associação entre o LPB e a infecção pelo VHC.

De acordo com estes dados, que não demonstraram associação entre o LPB e a infecção pelo VHC neste estudo, não foi possível realizar análises de regressão necessárias ao controle de co-variáveis potenciais confundidoras.

Tabela 5: Presença de anticorpos para o VHC segundo casos e controles pareados

CASOS	CONTROLES				TOTAL	
	VHC (+)		VHC (-)		N	%
	n	%	n	%		
VHC (+)	–	–	–	–	–	–
VHC (-)	–	–	30	100	30	100
TOTAL	0	0	30	100	30	100

6.3 CARACTERIZAÇÃO DOS CASOS EM RELAÇÃO AO LPB

A figura 3 mostra os dados relativos às variações clínicas do LPB encontrados neste estudo. É possível perceber que a forma reticular (Figura 4) da doença foi predominante na população do estudo, representando 73% do total de casos encontrados, seguida pelas lesões erosivas (Figura 5) (13%) e em placa (Figura 6) (7%). Os demais 7% dos casos foram representados por lesões aqui denominadas de combinadas (Figura 7), por apresentarem mais de uma variação clínica da doença em um mesmo sítio.

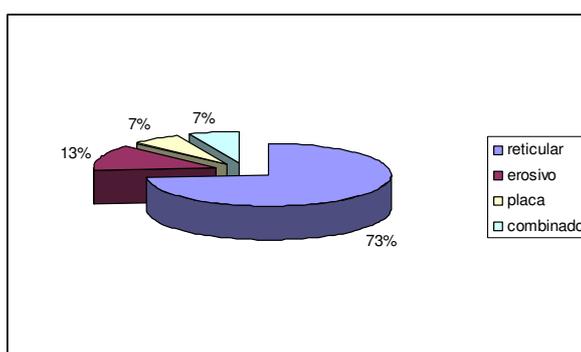


Figura 3: Distribuição das variações clínicas de LPB entre os casos



Figura 4: Líquen plano bucal reticular em mucosa jugal bilateralmente



Figura 5: Líquen plano bucal erosivo em língua



Figura 6: Líquen plano bucal em placa em língua

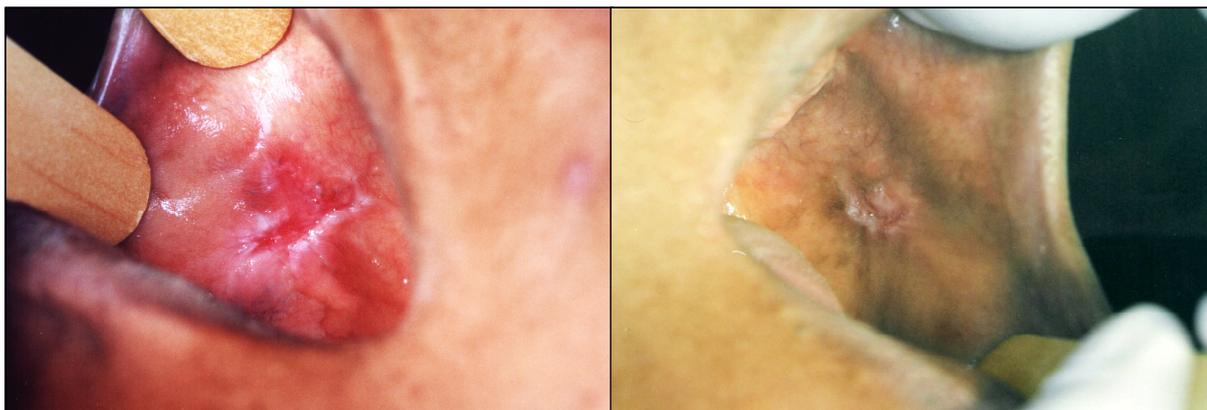


Figura 7: Líquen plano bucal combinado (reticular e erosivo)

Conforme os dados apresentados na tabela 6 é possível observar que o LPB acometeu com maior frequência as mulheres em proporção de 2,3 mulheres para cada homem. Nas mulheres, predominaram as lesões do tipo reticular (76,2%) seguidas pelo tipo erosivo (14,3%), em placa (4,8%) ou por mais de um tipo clínico (combinado) que ocorreu em 4,8% dos casos. Entre os homens, predominou a apresentação reticular da doença (66,7%) seguida por iguais proporções (11,1%) das formas erosiva, em placa ou com a presença simultânea de mais de uma forma clínica.

Tabela 6: Distribuição e frequência dos indivíduos em relação à apresentação clínica do LPB, de acordo com o gênero

APRESENTAÇÃO CLÍNICA	GÊNERO				TOTAL	
	FEMININO		MASCULINO		N	%
	n	%	n	%		
Reticular	16	76,2	6	66,7	22	73,3
Erosivo	3	14,3	1	11,1	4	13,3
Placa	1	4,8	1	11,1	2	6,7
Combinado	1	4,8	1	11,1	2	6,7
TOTAL	21	100	9	100	30	100

A partir da tabela 7, percebe-se que a doença ocorreu com mais freqüência entre os indivíduos com idade igual ou superior a quarenta anos, nos quais predominou a forma reticular do LPB (81,8%), seguida por lesões erosivas (13,3%). Entre os indivíduos mais jovens, também, predominaram as lesões reticulares (50%), seguidas pela combinação de mais de uma forma clínica (25%).

Tabela 7: Distribuição e freqüência dos indivíduos em relação à apresentação clínica do LPB, de acordo com a idade

APRESENTAÇÃO CLÍNICA	IDADE				TOTAL	
	< 40 ANOS		≥ 40 ANOS		N	%
	n	%	n	%		
Reticular	4	50	18	81,8	22	73,3
Erosivo	1	12,5	3	13,6	4	13,3
Placa	1	12,5	1	4,5	2	6,7
Combinado	2	25	—	—	2	6,7
TOTAL	8	100	22	100	30	100

Ao avaliar a apresentação clínica do LPB de acordo com a sua localização topográfica, foi possível observar que a maioria das lesões reticulares estavam localizadas na mucosa jugal bilateralmente. Esta apresentação clínica do LPB também foi observada com menor freqüência na língua, gengiva, lábios e na região de trígono retromolar. As lesões erosivas e em placa apenas foram observadas na língua, enquanto que em lesões com mais de uma apresentação clínica simultânea foram observadas além de na língua, também na mucosa jugal.

Tabela 8: Localização das lesões de LPB de acordo com a apresentação clínica da doença

LOCALIZAÇÃO TOPOGRÁFICA	APRESENTAÇÃO CLÍNICA				TOTAL N
	RETICULAR n	EROSIVO n	PLACA n	COMBINADO n	
Língua	5	4	2	2	13
Mucosa Jugal	20	–	–	1	21
Trígono retromolar	1	–	–	–	1
Lábio	1	–	–	–	1
Gengiva	1	–	–	–	1
TOTAL	28	4	2	3	37*

* Foram encontradas lesões de LPB em mais de um sítio em alguns indivíduos

6.4 ASSOCIAÇÃO DE CO-VARIÁVEIS ADICIONAIS COM O LPB

A fim de investigar se as co-variáveis referentes a condições de saúde e estilo de vida poderiam se configurar como fatores de risco para o LPB foi realizada análise bivariada e calculadas a ORp e o $\chi^2_{McNemar}$, com seus respectivos intervalos de confiança e valores de p , para cada uma destas variáveis, conforme apresentado na tabela que segue adiante.

É possível observar que 40% dos pares estudados não apresentaram doenças sistêmicas, enquanto que para 20% destes foi observada a presença de doenças tanto no caso quanto em seu controle correspondente. Para esta associação não foi encontrada significância estatística.

Conforme pode ser observado na tabela 9 em relação à presença de menopausa entre os pares de mulheres e sua relação com o LPB, 38,1% dos pares foram concordantes tanto para a presença quanto para a ausência de menopausa entre as mulheres. Em relação às medidas de associação, não foi encontrada significância estatística para esta co-variável.

A associação entre o LPB e a utilização de medicamentos foi analisada neste estudo e seus dados se apresentam resumidos na tabela adiante. Em 30% dos pares foi encontrada concordância positiva para o uso de medicamentos, mesma proporção encontrada para pares discordantes em que esta prática era

realizada apenas pelo controle. Concordância negativa foi observada em 20% dos pares, proporção esta que se repetiu para pares discordantes entre os quais apenas o caso utilizava medicamentos. Para esta situação foi encontrada uma fraca associação positiva, sem significância estatística.

Ao se analisar a associação entre o LPB e o hábito de fumar foi observado que entre 66,7% dos pares ocorreu concordância negativa em relação ao hábito. Concordância positiva foi encontrada em apenas 3,3% dos pares. Em 13,3% dos pares foi verificada a presença do hábito de fumar pelo caso e em 16,7% tal hábito foi referido apenas pelo controle. Os valores encontrados indicam não haver, neste estudo, associação positiva entre as características avaliadas.

Em relação ao consumo de bebidas alcoólicas, não foram encontrados pares concordantes quando ambos, casos e controles, consumiam bebidas alcoólicas. A maioria dos pares foram concordantes em relação ao não consumo deste tipo de bebida. Ao avaliar a discordância entre os pares, foi observado que em 36,7% destes o consumo positivo de bebida alcoólica era realizado ou apenas entre os casos ou apenas entre os controles. De acordo com os valores apresentados no, é possível observar que, embora exista associação positiva entre o LPB e o consumo de bebidas alcoólicas, mesmo que pouco freqüente como foi anteriormente demonstrado através do quadro 2, não foi encontrada significância estatística para esta associação.

Tabela 9: Odds ratio pareada e Qui-quadrado de McNemar de características de condições de saúde e estilo de vida de casos e controles

Característica	Casos	Controles	ORp (I.C. 95%)	$\chi^2_{McNemar}$ (p-valor)
Presença de doença sistêmica			1,00	0,08
Sim	27 (90%)	26 (86,7%)	(0,29 – 3,49)	(0,7728)
Não	3 (10%)	4 (14,3%)		
Menopausa*			0,67	0,00
Sim	10 (47,6%)	11(52,4%)	(0,08 – 4,87)	(1,0000)
Não	11(52,4%)	10(47,6%)		
Uso de medicamentos			1,50	0,27
Sim	18 (60%)	15 (50%)	(0,49 – 4,73)	(0,6056)
Não	12 (40%)	15 (50%)		
Hábito de fumar			0,80	0,00
Sim	5 (16,7%)	6 (20%)	(0,18 – 3,41)	(1,0000)
Não	25 (83,3%)	24 (80%)		
Hábito de consumir bebida alcoólica			2,67	1,45
Sim	8 (26,7%)	3 (10%)	(0,18 – 3,41)	(0,2278)
Não	22 (73,3%)	27 (90%)		

* dados referentes a vinte e um pares de mulheres

7 DISCUSSÃO

7 DISCUSSÃO

7.1 LPB E VHC: ASSOCIAÇÃO OU ACASO?

Desde que Rebora et al., em 1978, relatou a associação entre o LPB e doença hepática crônica, diversos autores (BAGÁN et al., 1994, INGAFOU et al., 1998) têm procurado demonstrar uma associação positiva entre estas duas doenças, especialmente quando a doença hepática apresenta etiologia viral (BÁGAN et al., 1998, CAMPISI et al., 2004(a), 2004(c), CUNHA et al., 2005, LODI et al., 1998, MIGNOGNA et al., 1998, NAGAO et al., 1997).

Em relação a hepatite crônica ocasionada pelo vírus C, os achados de diversos estudos indicam haver uma elevada prevalência de infecção pelo VHC entre indivíduos portadores de LPB (BÁGAN et al., 1998, CAMPISI et al., 2004(a), MIGNOGNA et al., 1998), bem como de uma proporção significativa de LPB em indivíduos cronicamente infectados pelo VHC (HENDERSON et al., 2001, NAGAO et al., 1996, NAGAO et al., 2002). Apesar destes resultados, permanecem as controvérsias que perpetuam as discussões a respeito da possibilidade de o LPB ser considerado como uma manifestação extra-hepática da infecção crônica pelo VHC.

De acordo com os dados revisados da literatura pertinente à associação entre o LPB e a infecção pelo VHC foram construídos os quadros 4 e 5, a fim de comparar estes resultados com aqueles que foram encontrados neste estudo.

As taxas de infecção pelo VHC entre portadores de LPB variaram de 0% a 28,8% nos grupos de estudo e de 0% a 18,4% nos grupos controles conforme foi observado nos estudos epidemiológicos consultados para este trabalho e resumidos no quadro 4, com destaque para as diferenças geográficas demonstradas entre diferentes países, semelhante ao que foi descrito por Lodi et al. (2005a) em relatório de consenso sobre o LPB. Neste estudo, foram encontrados 0% de sorologia tanto para os casos, quanto para os controles (tabela 5).

Quadro 4: Proporção de casos do VHC entre indivíduos com LP para grupos de estudo e de controles encontrados em diversos países através da literatura revisada

REFERÊNCIA	PAÍS	N	GRUPO DE ESTUDO		GRUPO CONTROLE	
			n	VHC+(%)	n	VHC+(%)
Figueiredo et al., 2002	Brasil	ND*	68 (LPB)	6 (8,8%)	**	ND* (1,40%)
Guerreiro et al., 2005	Brasil	45.013	66 (LP)	5 (7,5%)	44.947	ND* (0,69%)
Issa et al., 1999	Brasil	94	34 (LP)	(5,9%)	60	(1,7%)
Bágan et al., 1998	Espanha	200	100 (LPB)	23 (23%)	100	5 (5%)
Del Olmo et al., 2000	Espanha	128	128 (LPB)	4 (3,1%)	***	***
Guimenez-Garcia; Perez-Castrillon, 2003	Espanha	200	101 (LP/LPB)	9 (8,9%)	99	2 (2,02%)
Eisen, 2002	EUA ⁺	195	195 (LPB)	0 (0%)	***	***
Van der Meij; Van der Waal, 2000	Holanda	55	55 (LPB)	0 (0%)	***	***
Campisi et al., 2004 (a)	Itália	1.681	859 (LPB)	236 (27,9%)	822	151 (18,4%)
Lodi et al., 1998	Itália	581	303 (LPB)	58 (19,1%)	278	9 (3,2%)
Mignogna et al., 2004	Itália	363	263 (LPB)	76 (28,8%)	100	3 (3%)
Daramola et al., 2002	Nigéria	81	57 (LP)	9 (15,8%)	24	0 (0%)
Ingafou et al., 1998	RU ⁺⁺	165	55 (LPB)	0 (0%)	110	0 (0%)
Bokor-Bratic, 2004	Sérvia	108	48 (LPB)	0 (0%)	60	0 (0%)
Klanrit et al., 2003	Tailândia	120	60 (LPB)	5 (8,33%)	60	0 (0%)
Erkek et al., 2001	Turquia	108	54 (LP)	7 (12,9%)	54	2 (3,7%)
Harman et al., 2004	Turquia	256	128 (LP)	8 (6,25%)	128	1 (0,78%)

⁺ EUA - Estados Unidos da América;

⁺⁺ RU - Reino Unido

* ND – Não Determinado

** Dados secundários advindos de estudo de prevalência em São Paulo

*** Sem grupo controle

O quadro 5 evidencia os dados referentes aos estudos epidemiológicos conduzidos a fim de se verificar a proporção de portadores de LPB em indivíduos cronicamente infectados pelo VHC. Os dados empíricos revelaram que de 1,5% a 53,5% dos indivíduos positivos para o VHC apresentavam LP ou LPB. Entre os controles esta proporção variou de 0,6% a 1,1%.

Quadro 5: Proporção de indivíduos com LP entre infectados pelo HCV para grupos de estudo e de controles encontrados em diversos países através da literatura revisada

REFERÊNCIA	PAÍS	N	GRUPO DE ESTUDO		GRUPO CONTROLE	
			n	LP+(%)	n	LP+(%)
Cunha et al., 2005	Brasil	229	134 VHC (+)	2 (1,5%)	95	1(1,1%)
Figueiredo et al., 2002	Brasil	1.024	126 VHC+	6 (4,7%)	898	6 (0,6%)
Bágan et al., 1998	Espanha	605	505 VHC (+)	17 (3,36)	100	1 (1%)
Campisi et al., 2004 (c)	Itália	178	178 VHC (+)	5 LPB (2,8%)	*	*
Nagao et al., 1996	Japão	43	43 VHC (+)	23 (53,5%)	*	*
Nagao et al., 1997(a)	Japão	675	84 VHC (+)	4 LPB (4,8%)	591	6 LPB (1%)
Nagao et al., 2002	Japão	59	59	5 LPB (8,5%)	*	*
Henderson et al., 2001	RU ⁺	40	40 VHC (+)	8 LPB (20%)	*	*

Muito embora diversos estudos epidemiológicos sugiram uma forte associação entre o LPB e a infecção pelo VHC, especialmente, na Itália (CAMPISI et al., 2004(c), MIGNOGNA et al., 1998, LODI et al., 1998), Japão (NAGAO et al., 1996, 1997, 2002) e Espanha (BAGÁN et al., 1998), outros, ao contrário, não encontraram associação significativa, ou mesmo nenhuma associação, entre as duas doenças, tal qual foi encontrada neste estudo (INGAFOU et al., 1998, EISEN, 2002, VAN DER MEIJ; VAN DER WAAL, 2000, CAMPISI et al., 2004(a), GUIMENEZ-GARCIA; PEREZ-CASTRILLON, 2003, BOKOR-BRATIC, 2004).

Por conta dos diferentes resultados que têm sido apresentados na literatura pertinente, a associação entre o LPB e a infecção crônica pelo vírus C tem sido atribuída ao acaso. A exemplo disso, Mignogna et al. (2002b) discute que, semelhante à epidemiologia do LPB que ocorre com maior frequência em indivíduos a partir da quarta década de vida, a infecção pelo VHC tem ocorrido de modo similar nestes mesmos estratos etários. Por conta destas divergências, tem sido especulado que a ocorrência simultânea de LPB e hepatite C coincida com as elevadas prevalências da hepatite encontradas em alguns países e/ou regiões e a coincidência pode ser atribuída a ausência do pareamento por idade da maioria dos estudos realizados, o que, no entanto não ocorreu neste estudo que utilizou no

procedimento metodológico o pareamento tanto por idade quanto pelo gênero dos participantes.

Entretanto, Campisi et al. (2004a) conseguiram demonstrar uma fraca, mas existente, associação entre o LPB e o VHC em diferentes regiões da Itália, nas quais a infecção pelo VHC é endêmica, através de duas coortes ajustadas por idade. Com base nestes resultados, é possível inferir que a associação entre estas duas doenças não se trate apenas de uma coincidência.

Às diferenças epidemiológicas observadas na associação do LPB com a infecção pelo VHC somam-se outras características que têm sido estudadas a fim de esclarecer a patogênese da ocorrência simultânea destes dois eventos.

Devido a estes diferenciais geográficos, têm sido especulados que os diversos genótipos e subtipos do VHC podem apresentar influência nas elevadas taxas de LPB em indivíduos portadores do vírus. Apesar dos diferentes genótipos e subtipos do VHC, possivelmente, apresentarem influências nas manifestações clínicas da infecção pelo vírus e no prognóstico do tratamento (BASSIT et al., 1999), alguns estudos têm examinado a distribuição destes genótipos e o LPB, sem conseguir estabelecer, no entanto, uma associação entre estes (NAGAO et al., 1996, CARROZZO et al., 2001). Este aspecto não pôde ser avaliado neste estudo em virtude de não terem sido encontrados indivíduos com sorologia reagente para o vírus.

A associação entre o LPB e a infecção pelo VHC em indivíduos co-infectados por outros vírus tais como o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e os vírus da hepatite B (VHB) e da hepatite G (VHG) também tem sido investigada, entretanto, sem que seja encontrada associação significativa entre estas (LODI et al., 2000, CAMPISI et al., 2004c, MICÓ-LLORENS et al., 2004). Semelhante ao que ocorreu para a pesquisa do genótipo do VHC, não foram pesquisadas co-infecções por outros vírus neste estudo.

Alguns estudos têm discutido a possibilidade de que o tratamento para a hepatite viral C, freqüentemente, realizada através de interferon alfa e/ou ribavirina, possa explicar a coexistência da infecção pelo VHC e o LP, entretanto, Harden et al. (2003) e Klanrit et al. (2003) afastam esta possibilidade e corroboram os estudos que indicam que o LP deve estar relacionado aos padrões de desregulação imunológica causados pelo vírus (ARRIETA et al., 2000, NAGAO et al., 2000). Além disso, em estudo de corte transversal realizado por Friedrich et al. (2003), não foram

observadas lesões de LPB durante o tratamento com interferon. Para se tentar esclarecer este aspecto no município de Feira de Santana seria necessário se conduzir uma investigação com portadores do vírus em tratamento com interferon alfa e/ou ribavirina.

Alguns estudos sugerem que fatores imunogenéticos poderiam explicar parcialmente a heterogeneidade geográfica da associação entre a infecção pelo VHC e o líquen plano entre diferentes populações (CARROZZO et al., 2001 CARROZZO; GANDOLFO, 2003, CARROZZO et al., 2005, FEMIANO; SCULLY, 2005).

Em estudo conduzido por Carrozzo et al. (2001) e corroborado por Carrozzo et al. (2005) foi demonstrada maior frequência do alelo HLA-DR6 em indivíduos italianos com LPB infectados pelo VHC sugerindo que o hospedeiro do vírus poderia apresentar influência na evolução clínica da doença. Além disso, os autores sugerem que tal situação poderia explicar parcialmente a heterogeneidade da associação entre o LPB e a infecção pelo VHC.

No Brasil, alguns estudos foram realizados a fim de se investigar a existência de uma relação causal entre o LP e a infecção pelo VHC (CUNHA et al., 2005, FIGUEIREDO et al., 2002, GUERREIRO et al., 2005, ISSA et al., 1999). Entretanto, assim como na literatura mundial que permeia esta questão, os resultados permanecem controversos e inconclusivos.

A despeito de diversos estudos apontarem uma prevalência elevada da infecção pelo VHC entre portadores de LPB, neste estudo, corroborado por Ingafou et al. (1998), Van der Meij; Van der Waal (2000), Bokor-Bratic (2004) não foram encontrados anticorpos para VHC entre os indivíduos participantes. Deste modo, os resultados deste estudo epidemiológico indicam não haver associação causal entre o LPB e a infecção pelo VHC.

Os estudos que tratam da associação entre o LPB e a infecção pelo VHC e que foram consultados para este estudo têm utilizado como instrumento de diagnóstico o exame anti-HCV (ELISA) corroborando os trabalhos que indicam este exame para o diagnóstico da infecção, por conta da boa sensibilidade e especificidade do teste (CONTE, 2000, BRANDÃO et al., 2001, SILVA; ROSSETI, 2001). Neste estudo, semelhante ao que tem sido preconizado por estes autores, este exame foi utilizado para o diagnóstico da infecção pelo VHC o que pode favorecer a comparação deste com outros estudos semelhantes.

Os resultados controversos que permeiam a associação entre a infecção pelo VHC e o LPB, Campisi et al. (2004a) ressaltam que apenas os dados epidemiológicos não são capazes de responder a este questionamento. A plausibilidade biológica e patogênese desta associação bem como fatores imunogenéticos das populações são importantes elementos que têm sido incorporados a esta discussão. No entanto, a epidemiologia é uma importante ferramenta no estudo de suspeitas associações causais, constituindo-se como um dos primeiros passos para que relações como as que têm sido especuladas sobre o LPB e o VHC, possam ser esclarecidas. Deste modo, se justifica a escolha do método empregado neste estudo.

Também, a despeito dos resultados dos estudos realizados a fim de se esclarecer a associação entre o LPB e a infecção pelo VHC não permitirem confirmar ou rejeitar se o LPB é uma manifestação extra-hepática da infecção pelo VHC de modo a ser considerada como fator de risco para o desenvolvimento do LPB, é importante que a investigação sorológica para o VHC continue fazendo parte do protocolo de acompanhamento clínico dos indivíduos portadores de LPB, corroborando as conclusões de Al Robaee e Al Zolibani (2006).

Apesar dos resultados encontrados neste estudo, os indivíduos portadores de LPB identificados no Centro de Referência de Lesões Bucais da UEFS têm sido submetidos a um protocolo de atendimento clínico que inclui a solicitação de exames complementares entre os quais o Anti-HCV está presente. Além disso, após diagnóstico pautado em critérios clínicos e histopatológicos, estes indivíduos são orientados a realizar acompanhamento periódico das lesões bucais a fim de se observar possíveis alterações nas características tais como extensão, perda de homogeneidade e sintomatologia referida.

O presente trabalho, com os limites de uma pequena população de estudo, não consegue dar suporte suficiente para confirmar ou rejeitar a associação entre o LPB e a infecção pelo VHC em Feira de Santana, entretanto, sugere que outros estudos longitudinais prospectivos sejam realizados a fim de esclarecer esta associação no município, investigando não apenas indivíduos com LPB em relação ao VHC, mas também, indivíduos portadores do VHC em relação ao LPB.

7.2 LPB: UM PANORAMA DA DOENÇA

O LPB é uma doença inflamatória crônica que apresenta predileção por mulheres de meia idade (SUGERMAN; SAVAGE, 2002, MOLLAOGLU, 2000). No presente estudo, 70% dos indivíduos acometidos pela doença foram mulheres com idade média de 49,03 anos, corroborando os achados destes autores.

Em cerca de um terço dos casos de LP observa-se a ocorrência simultânea de LPB e LP cutâneo (MIGNOGNA et al., 1998). Em estudo conduzido no Brasil por Gonzaga et al. (1999), entretanto, a proporção da presença concomitante da forma bucal e da forma sistêmica do LP foi de 22,2% e, neste estudo, a forma cutânea do LP não foi observada.

O LPB é, freqüentemente, classificado em seis formas clínicas predominantes (SUGERMAN; SAVAGE, 2002, MOLLAOGLU, 2000), quais são: reticular, erosiva, bolhosa, em placa, papular e atrófica. Neste estudo, apenas as formas reticular, erosiva e em placa foram encontradas, diferente dos resultados de Gonzaga et al. (1999) que encontraram apenas lesões reticulares, papulares e em placa.

A apresentação clínica das lesões de LPB e sua localização foram avaliadas neste estudo. Os resultados demonstram que a forma reticular da doença foi mais, freqüentemente, encontrada, sendo que a mucosa jugal bilateralmente foi acometida na maioria dos casos. As lesões erosivas e em placa foram encontradas apenas na língua. Estes achados são semelhantes àqueles descritos por Mollaoglu, 2000 e Edwards; Kelsch, 2002.

O LP em sua forma erosiva tem sido mais, freqüentemente, relatado em indivíduos com doença hepática crônica e entre aqueles infectados pelo VHC (REBORA et al., 1978, GUIMENEZ-GARCIA; PEREZ-CASTRILLON, 2003), entretanto, no estudo de Campisi et al. (2004a), apenas a forma reticular da doença foi encontrada entre os indivíduos que apresentaram sorologia positiva para o VHC. Esta característica não pôde ser observada neste estudo em virtude de não terem sido encontrados entre os participantes que compuseram o grupo de casos, indivíduos portadores da infecção pelo VHC.

De acordo com Rodríguez-Núñez et al. (2001) e Seoane et al. (2004), a diversidade de apresentações clínicas do LPB pode estar associada a diferentes

comportamentos da doença. Rodríguez-Núñez et al. (2001) encontraram diferenças imunológicas em dois grupos de lesões de LPB (reticulares e atrófico-erosivas), o que os permitiu sugerir a possibilidade de diferenças nos mecanismos da imunopatogênese da doença.

Complementando os achados de Rodríguez-Núñez et al. (2001), Seoane et al. (2004) compararam dois grupos de indivíduos portadores de LPB a fim de avaliar as características clínico-patológicas das lesões e as diferenças no seu comportamento biológico. Os autores concluíram que as lesões atrófico-erosivas apresentavam, significativamente, mais longa evolução clínica e extensão e mais sítios afetados pela doença quando comparadas com as lesões reticulares. Estes diferenciais de comportamento podem ser associados, ainda, à severidade da doença.

As diferenças no comportamento biológico de lesões de LPB, também, têm sido consideradas quando se questiona o potencial de transformação maligna da doença. Estudos indicam que as lesões erosivas e em forma de placa apresentam maior risco de evoluírem para câncer, muito embora, conforme Lodi et al. (2005b) haja poucas evidências científicas para sustentar esta teoria.

Desde sua descrição inicial, muitas controvérsias se perpetuam sobre os fatores etiológicos envolvidos na patogênese do LPB. Além do VHC, diversos fatores de risco para o desenvolvimento da doença têm sido especulados, sem que seja possível confirmar associações epidemiológicas comprovadamente causais.

As variáveis relacionadas à escolaridade e situação profissional não têm sido reportadas ou investigadas como fatores que compõem a possível rede de causalidade do LPB, por outro lado, estas variáveis têm sido apontadas como contribuintes importantes para a exacerbação do estresse e da ansiedade, estes sim, associados ao desenvolvimento do LPB em diversos estudos (BURKHART et al., 1996, ROJO-MORENO et al., 1998, VALLEJO et al., 2001, KORAY et al., 2003)

As análises sobre as variáveis de condições de saúde avaliadas neste estudo demonstraram, que sob o ponto de vista epidemiológico, tal como Vandis e Parks (1995) e Sugerman; Savage (2002), os estudos têm falhado ao tentar estabelecer uma associação causal entre o LPB e a presença de doenças sistêmicas, de modo semelhante ao que pôde ser observado neste estudo. Em relação ao uso de medicamentos, estes mesmos autores, chamam a atenção de que alguns medicamentos utilizados para o tratamento de determinadas doenças

sistêmicas apresentam associação positiva com as reações liquenóides, entretanto, o mesmo não é observado com o LPB. Neste estudo no qual apenas o LPB foi avaliado, não foi encontrada associação estatística significativa quando se avaliou o uso de medicamentos.

Do modo contrário aos achados de Perez et al. (1996), que concluiu que o período da menopausa com suas peculiaridades hormonais pode favorecer o aparecimento do LPB, neste estudo, não foi encontrada associação estatisticamente significativa.

As variáveis de estilo de vida avaliadas neste estudo, semelhante ao que foi encontrado com as características de condições de saúde, também não se apresentaram como estatisticamente significantes. Semelhanças são observadas quando se comparam os resultados deste estudo com os de Gorsky et al. (1998), Nagao et al. (2000) e Eisen (2002). Para estes autores e neste estudo, particularmente, os hábitos de fumar e de consumir bebidas alcoólicas não apresentaram associação positiva com o LPB, entretanto se configuram como fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de boca e, por isso, os indivíduos com LPB devem ser alertados sobre a eliminação destes hábitos.

Desta maneira, neste estudo, de modo semelhante ao que tem sido descrito na literatura, a associação do LPB com a presença de doenças sistêmicas e menopausa, uso contínuo de medicamentos e os hábitos de fumar e consumir bebidas alcoólicas foram avaliados sem que uma associação positiva ou estatisticamente significativa, do ponto de vista epidemiológico, fosse encontrada.

8 CONCLUSÃO

8 CONCLUSÃO

De acordo com os resultados encontrados neste estudo pode-se concluir que:

- Não foi encontrada associação entre a presença de LPB e o VHC, visto que nenhum dos casos ou controles apresentou sorologia positiva para o vírus;
- As lesões reticulares foram predominantes, sendo a mucosa jugal bilateralmente o local de maior ocorrência do LPB;
- Em relação à epidemiologia do LPB, a maioria dos indivíduos acometidos pela doença é representada por mulheres com idade a partir da 4^a década de vida;
- Os fatores biossociais avaliados na população de portadores e não portadores de LPB, relacionados às condições de saúde e estilo de vida, não apresentaram diferença significativa.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

AI ROBAEE, AA; AI ZOLIBANI, AA. Oral lichen planus and hepatitis C vírus: is there real association? **Acta Dermatoven APA**, v. 15, n. 1: p. 14-19, 2006.

ALVES, M. **Como Escrever Teses e Monografias: Um Roteiro Passo a Passo**. Rio de Janeiro: Campus, 2003.

ARCE, GA; PIAZZETTA, CM. Aspectos Clínicos das Lesões de Líquen Plano na Mucosa Bucal: Pacientes da Disciplina de Diagnóstico Bucal da Universidade Federal do Paraná. **DENS**, Curitiba, v.11: p.15-22, 1995.

ARRIETA, JJ et al. 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**, v. 32, n. 1: p. 97-103, 2000.

BAGÁN, JV et al. Oral lichen planus and chronic liver disease: A clinical and morphometric study of the oral lesions in relation to transaminase elevation. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics**, v. 88, n. 3: p. 337-342, 1994.

BAGÁN, JV et al. Preliminary investigation of the association of oral lichen planus and hepatitis C. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics**, v. 85, n. 5: p. 532-536, 1998.

BASCONES, C et al. Apoptosis and cell cycle arrest in oral lichen planus. Hypothesis on their possible influence on its malignant transformation. **Archives of Oral Biology**, v. 50: p. 873-881, 2005.

BASSIT, L et al. Chronic hepatitis C virus infections in Brazilian patients: association with genotypes, clinical parameters and response to long term alpha interferon therapy. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo**, v. 41, n. 3: p. 183-189, 1999.

BERGDAHL, J et al. Psychologic aspects of patients with oral lichenoid reactions. **Acta odontologica Scandinavica**, v.53: p.236-240, 1995.

BLOOR, BK et al. Quantitative assessment of apoptosis in oral lichen planus. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics**, v. 88, n. 2: p. 187-195, 1999.

BRANDÃO, ABM et al. Diagnóstico da hepatite C na prática médica: revisão da literatura. **Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health**, v. 9, n. 3: p. 161-168, 2001.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução Nº 196, de 10 de outubro de 1996**. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Brasília: Ministério da Saúde, 1996.

BRASIL. Fundação Nacional de Saúde. **Guia de vigilância epidemiológica, vol. 1 – AIDS/Hepatites virais**. 5ª ed, Brasília: FUNASA, 2002.

BRATEL, J et al. Effect of replacement of dental amalgam on oral lichenoid reactions. **Journal of Dentistry**, v. 24, ns. 1-2: p. 41-45, 1996.

BOKOR-BRATIC, M. Lack of evidence of hepatic disease in patients with oral lichen planus in Serbia. **Oral Diseases**, v. 10; p. 283–286, 2004.

BRUNO, E et al. Malignant degeneration of oral lichen planus: our clinical experience and review of the literature. **Anales otorrinolaringologicos ibero-americanos**, v. 29, n. 4: p. 349-57, 2002.

BURKHART, N.W. et al. Assessing the characteristics of patients with oral lichen planus. **The Journal of the American Dental Association**, v.127: p.648-661, 1996.

CAMPISI, G et al. HCV infection and oral lichen planus: a weak association when HCV is endemic. **Journal of Viral Hepatitis**, n. 11: p. 465-470, 2004a.

CAMPISI, G et al. HPV DNA in clinically different variants of oral leukoplakia and lichen planus. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics**, v. 98, n. 6: p. 705-711, 2004b.

CAMPISI, G et al. Oral lichen planus, hepatitis C virus, and HIV: No association in a cohort study from an area of high hepatitis C virus endemicity. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 51: p.364-370, 2004c.

CARROZZO, M et al. An atypical verrucous carcinoma of the tongue arising in a patient with oral lichen planus associated with hepatitis C virus infection. **Oral Oncology**, v. 33, n. 3: p. 220-225, 1997.

CARROZZO, M et al. Hepatitis C virus-associated oral lichen planus: is the geographical heterogeneity related to HLA-DR6? **Journal of oral pathology & medicine**, v. 34: p. 204-208, 2005.

CARROZZO, M et al. Increased frequency of HLA-DR6 allele in Italian patients with hepatitis C virus-associated oral lichen planus. **British Journal of Dermatology**, v. 144: p. 803-808, 2001.

CARROZZO, M; GANDOLFO, S. Oral diseases possibly associated with hepatitis c virus. **Critical reviews in oral biology and medicine**, v. 14, n. 2: p. 115-127, 2003.

CECCOTI, E.L. Lesiones cancerizables. **Revista de la Asociacion Odontologica Argentina**, v. 85, n. 4: p. 411-413, ago./set., 1997.

CHAINANI-WU, N et al. Oral lichen planus: patient profile, disease progression and treatment responses. **The Journal of the American Dental Association**, v. 132, n. 7: p. 901-909, Jul., 2001.

CHAINANI-WU, N et al. Hepatitis C virus and lichen planus: A review. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics**, v. 98, n. 2: p. 171-183, 2004.

COLQUHOUN, AN et al. An association between oral lichen planus and a persistently dry mouth. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics**, v. 98, n. 1: p. 60-68, 2004.

CONTE, VP. Hepatite crônica por vírus C. Parte 1. Considerações gerais. **Arquivos de gastroenterologia**, v. 37, n. 3: 187-194, 2000.

CUNHA, KSG et al. Prevalence of oral lichen planus in brazilian patients with HCV infection. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics**, v. 100, n. 3: p. 330-333, 2005.

DARAMOLA, OOM et al. Hepatitis C virus and lichen planus in Nigerians: any relationship? **International Journal of Dermatology**, v. 41: p. 217-219, 2002.

DORTA, RG et al. Gingival Erosive Lichen Planus: Case Report. **Brazilian Dental Journal**, v.12, n.1: p.63-66, 2001.

EDWARDS, PC; KELSCH, R. Oral lichen planus: clinical presentation and management. **Journal (Canadian Dental Association)**, v. 68, n. 8: p. 494-499, 2002.

EISEN, D. The clinical features, malignant potential, and systemic associations of oral lichen planus: a study of 723 patients. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 46, n. 2: p. 207-214, Feb., 2002.

EISENBERG, E. Oral lichen planus: a benign lesion. **Journal of oral and maxillofacial surgery**, v. 58: p. 1278-1285, 2000.

EPSTEIN, JB et al. Oral lichen planus: progress in understanding its malignant potential and implications for clinical management. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics**, v. 96, n. 1: p. 32-37, 2003.

ERKEK, E. et al. Hepatitis C virus infection prevalence in lichen planus: examination of lesional and normal skin of hepatitis C virus-infected patients with

lichen planus for the presence of hepatitis C virus RNA. **Clinical and Experimental Dermatology**, v. 26: p. 540-544.

ESCOVICH, L. Líquen Plano Bucal. In: KOWALSKY, **Prevenção, diagnóstico e tratamento do câncer bucal**. 1ª ed., São Paulo: Frôntis Editorial, Collectanea Symposium, Série Medicina e Saúde, 1999. p.31-41.

FEMIANO, S; SCULLY, C. Functions of the cytokines in relation oral lichen planus hepatitis C. **Medicina y Patología Oral**, v. 10: p. 40-44, 2005.

FERREIRA, CT e SILVEIRA, TR. Hepatites virais: aspectos da epidemiologia e da prevenção. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 7, n. 4: 473-487, 2004.

FIGUEIREDO, LC et al. Oral lichen planus and hepatitis C virus infection. **Oral diseases**, v. 8: p. 42-46, 2002.

FRIEDRICH, RE et al. Oral lichen planus in patients with chronic liver diseases. **Infection**, v. 31, n. 6: p. 383-386, 2003.

GANDOLFO, S et al. Risk of oral squamous cell carcinoma in 402 patients with oral lichen planus: a follow-up study in an Italian population. **Oral Oncology**, v. 40: p. 77-83, 2004.

GIMENEZ-GARCIA, R.; PÉREZ-CASTRILLÓN. Lichen planus and hepatitis C vírus infection. **Journal of European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 17: p. 291-295, 2003.

GONZAGA, HFS et al. Prevalence of oral lichen planus in brazilian patients with cutaneous lichen planus. **Revista da Faculdade de Odontologia de Bauru**, v.7, n. 3/4: p. 71-75, jul./dez, 1999.

GORSKY, M. et al. Clinical characteristics and treatment of patients with oral lichen planus in Israel. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, Endodontics**, v.82: p.644-649, 1998.

GUERREIRO, TDT et al. Associação entre líquen plano e infecção pelo vírus da hepatite C: um estudo prospectivo envolvendo 66 pacientes da clínica de dermatologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 80, n. 5: p. 475-80, 2005.

HARDEN et al. Lichen planus associated with hepatitis C virus: No viral transcripts are found in the lichen planus, and effective therapy for hepatitis C virus does not clear lichen planus. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 49, n. 5: p. 847-52, 2003.

HARMAN, M et al. Lichen planus and hepatitis c virus infection: an epidemiologic Study. **International journal of clinical practice**, v. 58, n. 12: p: 1118–1119, 2004.

HAYA-FERNÁNDEZ, C et al. Prevalencia de liquen plano oral y leucoplasia oral en 112 pacientes con carcinoma oral de células escamosas. **Acta otorrinolaringologica espanola**, v. 52: p. 239-243. 2001.

HIETANEN, J et al. A retrospective study of oral lichen planus patients with concurrent and subsequent development of malignancy. **Oral Oncology**, v. 35: p. 278-282, 1999.

HOLMSTRUP, P. The controversy of a premalignant potencial of oral lichen planus. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics**, v.73, n.6: p.704-706, jun. 1992.

HUBER, MA. Oral Lichen Planus. **Quintessense International**, v. 35, n. 9: p. 731-752, 2004.

INGAFOU, M et al. No evidence of HCV infection or liver disease in British patients with oral lichen planus. **International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 27: p. 65-66, 1998.

ISSA, MCA et al. Líquen plano e hepatite C. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 74: p. 459-463, 1999.

JABER, MA et al. Lack of association between hepatitis C virus and oral epithelial dysplasia in british patients. **International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery**, v. 32: p. 181-183, 2003.

KHAN, A et al. Th1 Cytokines in oral lichen planus. **Journal of oral pathology & medicine**, v. 32: p. 77-83, 2003.

KIGNEL, S et al. Câncer Bucal: comunicação do diagnóstico ao paciente. In: KOWALSKY, **Prevenção, diagnóstico e tratamento do câncer bucal**. São Paulo: Frôntis editorial, Collectanea Symposium, Série Medicina e Saúde, 1999. p.119-123.

KIM, J et al. Evaluation of premalignant potential im oral lichen planus using interphase cytogenetics. **Journal of oral pathology & medicine**, v. 30: p. 65-72, 2001.

KLANRIT, P et al. Hepatitis C virus infection in Thai patients with oral lichen planus, **Oral Diseases**, v. 9: p. 292–297, 2003.

KORAY, M et al. The evaluation of anxiety and salivary cortisol levels in patients with oral lichen planus. **Oral Diseases**, v. 9: p. 298–301, 2003.

LARSSON, A; WARFVINGE, G. Malignant transformation of oral lichen planus. **Oral Oncology**, v. 32: p. 77-83, 2003.

LODI, G et al. Current controversies in oral lichen planus: Report of an international consensus meeting. Part 1. Viral infections and etiopathogenesis. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics.**, v. 100, n. 1: p. 40-51, 2005a.

LODI, G et al. Current controversies in oral lichen planus: Report of an international consensus meeting. Part 2. Clinical management and malignant

transformation. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics**, v. 100, n., 2: p. 164-178, 2005b.

LODI, G et al. Hepatitis C virus-associated oral lichen planus: no influence from hepatitis G virus co-infection. **Journal of oral pathology & medicine**, v. 29: p. 39-42, 2000.

LODI, G et al. Hepatitis C virus infection: review and implications for the dentist. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics**, v. 86, n. 1: p.8-22, 1998.

LODI, G et al. Lichen planus and hepatitis C virus: a multicentre study of patients with oral lesions and a systematic review. **British Journal of Dermatology**, v. 151: p. 1172–1181, 2004.

Lo MUZIO, L et al. The possible association between oral lichen planus and oral squamous cell carcinoma: a clinical evaluation on 14 cases and a review of the literature. **Oral Oncology**, v. 34: p. 239-246, 1998.

MAJORANA, A et al. Apoptosis-associated markers in oral lichen planus. **Journal of oral pathology & medicine**, v.28: p.47-48, 1999. Letter.

MARKOPOULOS, AK et al. Malignant potential of oral lichen planus: a follow-up study of 326 patients. **Oral Oncology**, v. 33, n. 4: p. 263-269, 1997.

MATTSSON, U et al. Oral lichen planus and malignant transformation: is a recall of patients justified? **Critical reviews in oral biology and medicine**, v. 13, n. 5: p. 390-396, 2002.

McCARTAN, B.E. Psychological factors associated with oral lichen planus. **Journal of oral pathology & medicine**, v.24: p.273-275, 1995.

McCREARY, CE; McCARTAN, BE. Clinical management of oral lichen planus. **British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 37: p. 338-343, 1999.

MEDRONHO, RA et al. **Epidemiologia**. São Paulo: Editora Atheneu, 2004.

MEGA, H et al. Immunohistochemical study of oral lichen planus associated with hepatitis C virus infection, oral lichenoid contact sensitivity reaction and idiopathic oral lichen planus. **Oral Diseases**, v. 7: p. 296-305, 2001.

MICÓ-LLORENS, JM et al. Association between B and/ or C chronic viral hepatitis and oral lichen planus. *Oral Medicine and Pathology*, v. 9: p. 183-190, 2004.

MIGNOGNA, MD et al. Clinical behavior of malignant transforming oral lichen planus. **European Journal of Surgical Oncology**, v. 28: p. 838-843, 2002a.

MIGNOGNA, MD et al. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection: the slowly unraveling picture of oral lichen planus. **Journal of Hepatology**, v. 37: p. 412-413, 2002b.

MIGNOGNA, MD et al. Clinical guidelines in early detection of oral squamous cell carcinoma arising in oral lichen planus: a 5-year experience. **Oral Oncology**, v. 37: p. 262-267, 2001.

MIGNOGNA, MD et al. Immune activation and chronic inflammation as the cause of malignancy in oral lichen planus: is there any evidence? **Oral Oncology**, n. 40: p. 120-130, 2004.

MIGNOGNA, MD et al. Oral lichen planus and HCV infection: a clinical evaluation of 263 cases. **International Journal of Dermatology**, v. 37: p. 575-578, 1998.

MIGUEL, MCC et al. Líquen plano oral: relato de caso em criança. **Revista Brasileira de Patologia Oral**, v.2, n.3: p.14-17, jul/set, 2003.

MINAYO, MCS. **O Desafio do Conhecimento: Pesquisa Qualitativa em Saúde**. 6ª Edição. São Paulo: Hucitec-ABRASCO, Rio de Janeiro: ABRASCO, 1999.

MOLLAOGLU, N. Oral lichen planus: a review. **The British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 38: p. 370-377, 2000.

MURRAH, VA et al. Aberrant P53 expression in oral lichen planus. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics**, v. 80: p. 454-455, 1995.

MYERS, S. L. et al. A retrospective survey of oral lichenoid lesions: revisiting the diagnostic process for oral lichen planus. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics**, v. 93, n. 6: p. 676-681, 2002.

NAGAO, T. et al. Outcome following a population screening programme for oral cancer and precancer in Japan. **Oral Oncology**, v. 36: p. 340-346, 2000.

NAGAO, T. et al. Serum antioxidant micronutrient levels in oral lichen planus. **Journal of oral pathology & medicine**, v. 30: p. 264-267, 2001.

NAGAO, Y et al. High incidence of extrahepatic manifestations in an HCV hyperendemic área. *Hepatology Research*, v. 22: p. 27–36, 2002.

NAGAO, Y et al. High incidence of oral precancerous lesions in a hyperendemic area of hepatitis C virus infection. **Hepatology Research**, v. 8: p. 173-177, 1997a.

NAGAO, Y et al. High prevalence of hepatitis C virus antibody and RNA in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Hepatology Research*, v. 7: p. 206-212, 1997b.

NAGAO, Y et al. Histopathological and immunohistochemical study of oral lichen planus-associated HCV infection. **European Journal of Internal Medicine**, v. 11: p. 277-282, 2000.

NAGAO, Y et al. Quantitative analysis of HCV RNA and genotype in patients with chronic hepatitis C accompanied by oral lichen planus. **European Journal of Clinical Investigation**, v. 26: p. 495-498, 1996.

NAGAO, Y; SATA, M. Hepatitis C virus and lichen planus. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, v. 19: p. 1101-1113, 2004.

NAVAS-ALFARO, SE et al. Análise histopatológica comparativa entre líquen plano oral e cutâneo. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 39, n. 4: p. 351-360, 2003.

NEPPELBERG, E et al. Apoptosis in Oral Lichen Planus. **European journal of oral sciences**, v. 109: p. 361-364, 2001.

NISSALO, S. et al. Disorder-specific changes in innervation in oral lichen planus and lichenoid reactions. **Journal of oral pathology & medicine**, v. 29: p. 361-369, 2000.

NOBLES, J et al. Prevalence and epidemiology of hepatitis C virus in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope*, v. 114: p. 2119-2122, 2004.

OMS. UNAIDS. **AIDS epidemic update: 2004**. Suíça: UNAIDS/WHO, 2004.

OMS. **Hepatitis C**. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en>>. Acesso em 13 out. 2005.

OMS. Hepatitis C – global prevalence (update). **Weekly epidemiological Record**, n. 3, v. 21: p. 17-28, 2000.

ÖNDER, M. et al. Stress and skin diseases in musicians: evaluation of the Beck Depression Scale, General Psychologic Profile (The Brief Symptom Inventory-BSI), Beck Anxiety Scale and stressful life events in musicians. **Biomed & Pharmacother**, v. 54: p. 258-262, 2000.

PARANÁ, R et al. HCV INFECTION IN NORTHEASTERN BRAZIL: unexpected high prevalence of genotype 3a and absence of African genotypes. **Arquivos de gastroenterologia**, v.37, n.4: p. 213-216, 2000.

PEREIRA, MG. **Epidemiologia Teoria e Prática**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

PEREZ, L.M.; GILCHRIST, E.P.; MURRAH, V.A. Estrogen and progesterone receptors in oral lichen planus. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics**, v. 82: p. 209, 1996.

PETRUZZI, M. et al. Oral Lichen Planus: a preliminary clinical study on treatment with tazarotene. **Oral Diseases**, v. 8: p. 291-295, 2002.

PILLI, M et al. Oral lichen planus pathogenesis: a role for the HCV-specific cellular immune response. **Hepatology**, v. 36: p. 1446-1452. 2002.

PORTER, SR et al. Development of squamous cell carcinoma in hepatitis C virus-associated lichen planus. **Oral Oncology**, v. 33, n. 1: p. 58-59, 1997.

RAJENTHERAN, R et al. Malignant transformation of oral lichen planus. **European Journal of Surgical Oncology**, v. 25: p. 520-523, 1999.

REBORA, A et al. Erosive lichen planus and cirrhotic hepatitis. **Italian general review of dermatology**, v. 15: p. 23-31, 1978.

REMOROZA, R; WU, GY. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. **Chinese Journal of Digestive Diseases**, v. 4: p. 93-99, 2003.

RICE, PJ; HAMBURGER, J. Oral lichenoid drug eruptions: their recognition and management. **Dental Update**, v. 29, n. 9: p. 442-447, 2002.

RODE, M; KOGOJ-RODE, M. Malignant potential of the reticular form of oral lichen planus over a 25-year observation period in 55 patients from Slovenia. **Journal of oral science**, v. 44, n. 2: p. 109-111, 2002.

RODRÍGUEZ-NÚÑEZ, I et al. Peripheral T-cell subsets in patients with reticular and atrophic-erosive oral lichen planus. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics**, v. 91, n. 2: p. 180-188, 2001.

RÖDSTRÖM P-O et al. Cancer and oral lichen planus in a Swedish population. *Oral Oncology*, v. 40: p. 131–138, 2004.

RÖDSTRÖM P-O et al. Erosive oral lichen planus and salivary cortisol. **Journal of oral pathology & medicine**, v. 30, n. 5: p. 257-263, 2001.

ROJO-MORENO, J.L. et al. Psychologic Factors and oral lichen planus: A psychometric evaluation of 100 cases. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics.*, v. 86: p. 687-691, 1998.

ROMERO, MA et al. Clinical and pathological characteristics of oral lichen planus in hepatitis C-positive and -negative patients. **Clinical otolaryngology and allied sciences**, v. 27: p. 22-26, 2002.

ROUQUAYROL, MZ; ALMEIDA-FILHO, N. **Epidemiologia e Saúde**. 6. ed. Rio de Janeiro: Medsi, 2003.

SAND, L. P. et al. Prevalence of Epstein-Barr virus in oral squamous cell carcinoma, oral lichen planus and normal oral mucosa. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics**, v. 93, n. 5: p. 86-92, 2002.

SCALF, L. A et al. Dental metal allergy in patients with oral, cutaneous and genital lichenoid reactions. **American Journal of Contact Dermatitis**, v. 12, n. 3: p. 146-150, 2001.

SETTERFIELD, J.F et al. The management of oral lichen planus. **Clinical and Experimental Dermatology**, v. 25, n. 3: p. 176-182, 2000.

SEOANE, J et al. Oral lichen planus: a clinical and morphometric study of oral lesions in relation to clinical presentation. **Brazilian Dental Journal**, v. 15, n. 1: p. 9-12, 2004.

SHIFER, M et al. Epithelial p 53 gene expression and mutational analysis, combined with growth fraction assessment in oral lichen planus. *Journal of oral pathology & medicine*, v. 27: p. 318-324, 1998.

SILVA, CMD e ROSSETTI, MLR. Hepatite C e testes diagnósticos. **Caderno de Farmácia**, v. 17, n. 2: p. 111-115, 2001.

SILVA, L et al. Prevalência do vírus da hepatite C em populações urbana e rural no Nordeste do Brasil: estudo piloto. **Arquivos de gastroenterologia**, v. 32, n. 4: p. 168-171, 1995.

SILVERMAN Jr., S, M.A. Oral Lichen planus: a potentially premalignant lesion. **Journal of oral and maxillofacial surgery**, v. 58: p. 1286-1288, 2000.

STRAUSS, E. Hepatite C. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 34, n. 1: p. 69-82, jan-fev, 2001.

SUGERMAN, PB et al. Oral lichen planus. **Clinics in Dermatology**, v. 18: p. 533-539, 2000.

SUGERMAN, PB; SAVAGE, NW. Oral lichen planus: causes, diagnosis and management. **Australian Dental Journal**, v. 47, n. 4: p. 290-297, 2002.

THORNHILL, MH et al. Amalgam-contact hypersensitivity lesions and oral lichen planus. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics**, v. 95, n. 3: p. 291-299, 2003.

THORNHILL, MH. Immune mechanisms in oral lichen planus. **Acta odontologica Scandinavica**, v. 59: p. 174-177, 2001.

VALLEJO, M. J. G-P. et al. Anxiety and depression as risk factors for oral lichen planus. **Dermatology**, v. 203, n. 4: p. 303-307, 2001.

VAN DER MEIJ, EH et al. A review of the recent literature regarding malignant transformation of oral lichen planus. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, v.88, n.3: p.307-310, sep. 1999.

VAN DER MEIJ, EH; VAN DER WAAL, I. Hepatitis C virus infection and oral lichen planus: a report from the Netherlands. *Journal of oral pathology & medicine*, v. 29: 255–258, 2000.

VAN DER MEIJ, EH et al. Interobserver and intraobserver variability in the clinical assessment of oral lichen planus. *Journal of oral pathology & medicine*, v. 31: 95–98, 2002.

VAN DER MEIJ, EH et al. The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: A prospective study. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, v. 96, n. 2: p. 164-171, 2003.

VANDIS, M.L.; PARKS, E.T. Prevalence of oral lichen planus in patients with diabetes mellitus. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics.**, v.79: p.696-700, 1995.

VESCOVI, P et al. La cancerizzazione del lichen planus orale II: associazione con co-fattori di rischio. **Minerva stomatologica**, v. 49, n. 5: p. 257-266, May, 2000b.

VILLARROEL M. et al. Estudio descriptivo de un grupo de pacientes con Liquen Plano bucal. **Acta Odontologica Venezolana**, v. 38, n. 1, 2000.

VILLARROEL, M et al. Transformación maligna del líquen plano bucal Vs displasia liquenóide: Presentación de Caso Clínico. **ACTA Odontologica Venezolana**, v. 35, n. 2: p. 61-63, 1997.

WARSHAW, EM et al. Verrucous carcinoma occurring in a lesion of oral lichen planus. **Cuttis**, v. 65, n. 4: p. 219-222, 2000.

WONG, L; FREEMAN, S. Oral lichenoid lesions (OLL) and mercury in amalgam fillings. **Contact Dermatitis**, v. 48: p. 74–79, 2003.

WRIGHT, JM. A review and update of intraoral lichen planus. **Texas Dental Journal**, p. 450-454, June, 2001.

YAACOB, HB et al. Malignancy in oral lichen planus: a review of a group from the Malaysian population. **Journal of oral science**, v. 44, n. 2: p. 65-71, Jun., 2002.

YIANNIAS, JA et al. Relevant contact sensitivities in patient with diagnosis of oral lichen planus. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 42: p. 177-182, feb. 2000.

ZHAO, ZZ et al. Mast cell/T cell interactions in oral lichen planus. **Journal of oral pathology & medicine**, v. 31: p. 189-195, 2002.

APÊNDICES

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto: Associação entre Líquen Plano Bucal e a Infecção pelo Vírus da Hepatite C

Versão: 02

Data: 09/05/2005

Nome do investigador principal: Prof^a Valéria Souza Freitas

Você está sendo convidado para participar de uma pesquisa. Antes de decidir, é importante que entenda o porquê do estudo que está sendo realizado e o que ele envolve. Eu estarei a sua disposição, pessoalmente, no UEFS – Departamento de Saúde – Colegiado do Curso de Odontologia - Km 03, BR 116, Campus Universitário, 6º Módulo, 44031-460, Feira de Santana-BA, ou pelos telefones 0xx75-3224-8093/3224-8116 para prestar qualquer esclarecimento caso você precise de mais informações.

Esta pesquisa tem a duração de 24 meses e pretende avaliar que fatores podem influenciar para o aparecimento de uma alteração na boca conhecida como líquen plano. Essas alterações são manchas brancas ou vermelhas que podem ser vistas através do exame da boca. Alguns estudos mostram que ela pode ser causada pela infecção por um micróbio chamado de vírus da hepatite C.

Como em algumas situações o líquen plano bucal pode aparecer antes do surgimento do câncer de boca espera-se com este estudo conhecer melhor os fatores que podem causar o líquen plano de forma a prevenir a doença.

Para participar desta pesquisa serão convidadas 30 pessoas que apresentem o líquen plano e outras 30 sem qualquer tipo de alteração.

Você pode ou não participar da pesquisa. Se decidir participar, mas mudar de idéia durante a pesquisa poderá sair a qualquer momento sem se desculpar. Isto não afetará em nada o seu atendimento na Clínica Odontológica da UEFS. Todas as informações coletadas sobre você durante a pesquisa serão mantidas em sigilo.

Você ao concordar em participar da pesquisa deverá, durante uma visita sua a Clínica da UEFS, responder a perguntas de uma entrevista, bem como permitir que se façam fotografias da boca, nas quais você não será identificado e que serão guardadas pela pesquisadora responsável por cinco anos e depois destruídas, e um exame da boca com a duração de 30 minutos. Este exame é muito simples, e embora não cause dor ou lesões na boca, você pode sentir um leve desconforto por permanecer com a boca aberta durante alguns

minutos, o que será atentamente controlado, uma vez que se trata de um exame feito por profissional especializado, de posse do conhecimento necessário para a adequada condução do atendimento odontológico. Além disso, será solicitado um exame de sangue (anti-HCV) em laboratório, que tem a finalidade de investigar a presença do micróbio que causa a hepatite C. Caso haja algum prejuízo por quaisquer danos decorrentes dessa pesquisa você terá direito a compensações que estarão de acordo com as normas da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

Caso deseje, o resultado deste exame poderá ser dito diretamente a você e se o resultado mostrar alguma alteração você poderá contar com orientação e tratamento na Clínica da UEFS ou será encaminhado a serviços especializados.

Os resultados deste estudo serão publicados, no qual você poderá obter caso seja da sua vontade uma cópia dos resultados nos quais o seu nome será removido de forma a não permitir a sua identificação.

Se você achar que foi bem informado (a) durante a conversa com o pesquisador e quiser participar voluntariamente da pesquisa “Associação entre Líquen Plano Bucal e a Infecção pelo Vírus da Hepatite C”, permitindo que os resultados da mesma sejam publicados, você deverá assinar este documento juntamente com ele, em duas vias, com duas folhas cada uma e manter uma cópia com você.

Feira de Santana, de de

Assinatura do Participante ou Impressão Digital

Assinatura do Investigador Principal – Prof^a Valéria Souza Freitas

Deseja saber o resultado do exame?

SIM

NÃO

1ª Via para o(a) Participante da Pesquisa

2ª Via para o Investigador Principal

APÊNDICE B – FORMULÁRIO PARA ENTREVISTA

DATA DA ENTREVISTA:	
ENTREVISTADOR:	
Caso ()	Controle ()

IDENTIFICAÇÃO

NOME:
GENERO:
DATA DE NASCIMENTO:
ESCOLARIDADE: ()
1- Analfabeto 2- 1º Grau Incomp. 3- 1º Grau Comp. 4- 2º Grau Incomp. 5- 2º Grau Comp. 6-3º Grau Incomp. 7-3º Grau Comp. 8-Ignorado
OCUPAÇÃO ATUAL:
OCUPAÇÃO ANTERIOR;

PRESENÇA DE DOENÇAS SISTÊMICAS

1 () Sim	Quais?
2 () Não	

ESTÁ EM MENOPAUSA

1 () Sim
2 () Não

USO DE MEDICAMENTOS

1 () Sim	Quais?
2 () Não	

HÁBITO DE FUMAR

4. HÁBITOS TABAGISTAS () 1 Sim 2 Não	5. QUANTO TEMPO () 1 não informou 2 menos de seis meses 3 De 6 meses há 1 ano 4 De um ano há 5 anos 5 De 5 há 10 anos 6 Mais de 10 anos	6. TIPO DE CIGARRO () 0. Não fuma 1. Cigarro de palha 2. Cigarro Industrial 3. Cachimbo 4. Charutos 5. Outros
7. QUANTIDADE DE CIGARRO/DIA () 0. Não fuma 1. Menos que 10 2. 10 – 20 3. 21- 40 4. ≥ 40		

INGESTÃO DE BEBIDAS ALCÓOLICAS

8. USO DE BEBIDA ALCOÓLICA () 1 Sim 2 Não	9. FREQUÊNCIA () 0 Não informou 1 Bebe socialmente 2 Bebe freqüentemente mas em pequenas quantidades ; 3 Bebe raramente mas em grande quantidade 4 Bebe freqüentemente em grande quantidade.
10 TIPO DE BEBIDA () 1 Cerveja 2 Vinho 3 Whisky 4 Cachaça 5 Outros	
11. HÁ QUANTO TEMPO BEBE () 0 Não informou 3 De 1 ano a 5 anos 1 Menos de 6 meses 4 De 5 a 10 anos 2 De 6 meses a 1 ano 5 Mais de 10 anos	