

Líquen plano bucal *versus* diabetes melito e infecção pelo HCV – revisão atualizada

Oral lichen planus versus diabetes mellitus and infection by Hepatitis C virus – an up-to-date review

José Ricardo Sousa Costa¹

Jonas Tibola¹

Daniela Venturini¹

Sandra Beatriz Chaves Tarquínio²

Resumo

O líquen plano (LP) é uma doença mucocutânea crônica, de natureza inflamatória, relativamente comum na população em geral (em média 1%), cuja causa é ainda desconhecida. Diversos estudos têm sugerido o envolvimento de doenças sistêmicas no desenvolvimento do LP bucal, dentre as quais o diabetes melito (DM) e a hepatite C são as mais frequentemente citadas. O presente trabalho tem por objetivo realizar uma revisão atualizada da literatura a respeito do assunto, abordando de forma crítica o tema e discutindo as principais correntes de pensamento. Embora diversas teorias tentem explicar os mecanismos patogênicos envolvidos na correlação entre a infecção pelo vírus HCV e o DM com as lesões bucais de LP, ainda não foi estabelecida uma associação direta entre essas doenças sistêmicas e o LP bucal.

Palavras-chave: líquen plano, diabetes melito, hepatite C, doença hepática crônica, doenças sistêmicas.

Revisão da literatura

Líquen plano (LP) é um distúrbio mucocutâneo imunologicamente mediado de causa desconhecida. Atinge o epitélio estratificado pavimentoso, apresentando infiltrado inflamatório linfocitário subepitelial, com a participação de células apresentadoras de antígeno no epitélio (células de Langerhans) e macrófagos no tecido conjuntivo adjacente. Apesar de a etiologia não ter sido ainda elucidada, vários fatores podem estar envolvidos, como predisposição genética, estresse, hipersensibilidade a drogas, imunossupressão, infecção bacteriana ou viral e algumas doenças sistêmicas (SCULLY et al., 1998).

A prevalência de LP é de aproximadamente 0,1 a 2% na população em geral (MARGOT et al., 1995). A proporção entre homens e mulheres é de 1:2, respectivamente, raramente acometendo crianças (SCULLY et al., 1998), porém, a raça e a área geográfica também são relatadas por muitos autores como fatores que predispoem ao aparecimento da patologia (MARGOT et al., 1995).

Quanto à localização, pode acometer somente a pele ou a cavidade bucal e, por vezes, ambos. Na boca, a mucosa jugal, língua, palato mole, gengiva e lábios são os sítios preferenciais; frequentemente, a boca é o sítio primário, ou, mesmo, exclusivo, das lesões de LP. O aspecto das lesões pode ser: reticular, apresentando linhas de estrias esbranquiçadas entrelaçadas, denominadas “linhas de Wickham”; em placa, como lesão solitária ou múltipla de espessura variável; o tipo atrófico ou erosivo, que frequentemente se associa com áreas eritematosas com a forma reticular da doença disposta perifericamente. Outra variação, raramente observada, é a forma bolhosa, que se manifesta como pequenas bolhas e vesículas ou ulcerações (PETROU-AMERICA-NOU et al., 1998).

Como descrito anteriormente, a ligação entre LP e doenças sistêmicas tem sido bastante discutida e muitas doenças são citadas: colite ulcerativa, alopecia areata, vitiligo, miastenia grave, cirrose biliar primária, esclerose múltipla, fibrose pulmonar primi-

¹ Alunos de graduação da Faculdade de Odontologia da UFPel/RS.

² Professora Adjunta do Departamento de Semiologia e Clínica da FO-Ufpel/RS - Mestre e Doutora em Patologia Bucal pela FO-USP, São Paulo/SP.

tiva, hipertensão e, em especial, diabetes melito (DM) e hepatite C (HC) (MARGOT et al., 1995). As duas últimas têm sido mais amplamente abordadas na literatura, levantando-se a possibilidade de sua associação com o LP bucal.

Por outro lado, Scully et al. (1998) enfatizaram que o LP é uma doença relativamente comum, que acomete indivíduos com idade avançada, o que leva a aumentar os riscos de ocorrência concomitante de doença sistêmica, sem que, no entanto, haja qualquer relação entre elas.

Dada a controvérsia existente em relação à associação de DM e HC com o aparecimento de LP bucal, o objetivo do presente estudo é fazer uma revisão da literatura com o propósito de possibilitar um melhor entendimento dos fatores que propõem essas ligações.

Líquen plano *versus* diabetes melito

Tem-se mostrado através de estudos histológicos e bioquímicos que as células epiteliais, nas lesões de LP, exibem anormalidade em sua atividade enzimática, bem como expressão defeituosa de carboidratos, o que altera o seu metabolismo (LUNDSTRÖM et al., 1983; PETROU-AMERIKANOU et al., 1998).

Apesar de os critérios de análise da associação entre o LP e o diabetes melito serem muito diversificados, o que não permite comparações entre os resultados das investigações, vários autores acreditam na possibilidade de existência de associação de LP e DM (CHRISTENSEN et al., 1977; LUNDSTRÖM et al., 1983; ALBRECHT et al., 1992; BORGHELLI et al., 1993; MARGOT et al., 1995; GORSKY et al., 1996; PETROU-AMERIKANOU et al., 1998).

Albrecht et al. (1992) avaliaram 1 600 pacientes com diabetes melito (815 tipo I e 761 tipo II) e 621 pessoas de um grupo de controle, tendo observado que a prevalência de LP em diabéticos foi de 1%. Desses, a maioria era de pacientes tratados com insulina, com dois anos de diagnóstico da doença. Es-

tes autores consideraram alta a prevalência de LP nos pacientes diabéticos e afirmaram que drogas utilizadas para tratar o DM poderiam levar ao aparecimento de alterações liquenóides, semelhantes às do LP.

Investigando a incidência de DM, segundo critérios de diagnóstico da Organização Mundial da Saúde, em pacientes com LP e analisando os níveis séricos de glicose e glicosúria, Lundström et al. (1983) encontraram 11 pacientes (28%) com DM, dois dos quais na forma latente. Verificou-se ainda que os homens apresentaram maior incidência de DM que as mulheres, de 50%, contra 18% dessas. Os autores, baseados em seus achados, acreditam na correlação entre as duas doenças; inferem, ainda, que a alta incidência de DM nos homens poderia indicar desordem endócrina e que a alteração hormonal se expressaria diferentemente em homens e mulheres.

Por outro lado, alguns autores não acreditam na associação direta entre doenças sistêmicas e a presença de lesões bucais de LP, uma vez que, inclusive nos casos de pacientes com DM ativo, foi observada remissão das mesmas. Os achados de Christensen et al. (1977) reafirmam essa hipótese. Examinando 123 pacientes com LP os autores não evidenciaram nenhum decréscimo de tolerância à glicose, tampouco aumento da frequência

de DM quando as lesões de LP foram mais duradouras nesses indivíduos em comparação à população em geral. Também nenhuma diferença de prevalência do DM foi encontrada entre a população geral e portadores de LP (157 casos), segundo os achados de Gorsky et al. (1996), não correlacionando, assim, uma doença a outra.

Igualmente, Margot et al. (1995) não evidenciaram associação positiva entre a presença de lesões de LP e a duração do DM, pois não encontraram relação significativa entre os níveis de glicose e a presença do LP. Contudo, observaram uma alta variedade nos tipos de medicações associadas com lesões orais, nas quais antiinflamatórios não esteróides (NSAIDs) e inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) são, provavelmente, os mais implicados, comparando-se com outras medicações. No trabalho destes autores, o índice de prevalência de lesões de LP em diabéticos e população de controle foi maior que em outros relatos na literatura. Esse índice pode demonstrar falhas no diagnóstico das lesões de LP, por ter sido baseado em características clínicas, não histológicas. O estudo de Margot et al. (1995) mostrou, ainda, que a ingestão de alguns medicamentos tem implicado reações liquenóides na mucosa, com um baixo índice na população em geral (Tab. 1).

Tabela 1 – Prevalência de DM em pacientes com LP e de LP em pacientes com DM em diferentes países

Autor/Ano	País	Prevalência (%) DM	LP
Christensen et al./1997	Dinamarca	14,6	
Lundström et al./1983	Suíça	28	
Grosky et al./1996	Israel	13,3	
Petrou-Amerikanou et al./1998	Grécia	3,6	
Albrecht et al./1992	Hungria		1
Borghelli et al./1993	Argentina		0,55
Margot et al./1995	EUA		4

Na Argentina, Borghelli et al. (1993) não evidenciaram diferença estatisticamente significativa entre pacientes diabéticos (729) e não diabéticos (676) quanto à presença de LP, encontrando 0,55% em diabéticos e 0,74% em não diabéticos. Os autores verificaram ainda que, quando há coincidência na associação em DM e LP, esta se dá em pessoas mais idosas, faixa etária de maior prevalência para o DM tipo II e para o LP. Pela comparação entre idade e sexo de pacientes diabéticos com os valores da população de prova, não se confirmou a associação entre DM e LP.

Petrou-Amerikanou et al. (1998) determinaram a prevalência de LP em pacientes diabéticos tipo I e II. Dos 492 pacientes diabéticos, 139 eram do tipo I e 353, do tipo II, os quais foram comparados com 274 pacientes sem diabetes melito (GC). Os pacientes cujos resultados foram positivos para a presença de LP distribuíram-se da seguinte forma: no tipo I, foram cinco casos (3,6%) em homens e três (2,16%) em mulheres; no tipo II, dois casos (0,57%) no sexo masculino e oito (2,26%) no feminino; no GC, Petrou-Amerikanou et al. (1998) encontraram dois casos (0,73%) com DM e três casos (1,09%), respectivamente, em homens e mulheres. Como total, foram oito pacientes (5,76%) tipo I, dez pacientes (2,83%) tipo II e cinco pacientes (1,82%) do grupo de controle não apresentando LP bucal; houve diferença estatisticamente significativa, conseqüentemente, não correlacionando uma entidade a outra. Não pôde ser observada associação de DM tipo II e LP; observou-se uma possível associação entre DM tipo I e LP, contudo o limitado número de pacientes do tipo I não permite uma avaliação mais aprofundada sobre o assunto.

Líquen plano versus HCV

Nas últimas duas décadas tem sido proposta uma associação entre o LP e a infecção pelo HCV, embora a ligação entre essas duas doenças ainda não tenha sido claramente elucidada. Recentemente,

foram publicados diversos estudos de grupos de indivíduos com hepatite crônica que desenvolveram LP em resposta à infecção pelo vírus HCV (LUMDSTRÖM et al., 1983; GISED, 1990; ALBRECHT et al., 1992; PETROU-AMERIKANOU et al., 1998; CHUANG et al., 1999).

As principais vias de transmissão do HCV são as transfusões sanguíneas, via parenteral, o uso de drogas injetáveis e, em menor frequência, a transmissão sexual (CRIBIER et al., 1994). O diagnóstico da infecção pelo HCV é baseado nos testes sorológicos, ou seja, na identificação de anticorpos circulantes anti-HCV, e na detecção do RNA viral por técnicas de biologia molecular (LODI, PORTER, SCULLY, 1998).

A prevalência de anticorpos anti-HCV em grupos de LP cutâneo e/ou oral varia de 4% a 65% (VAN DER MEIJ e VAN DER WALL, 2000); alguns estudos têm apresentado uma grande prevalência do HCV vírus na população de determinados países, em especial no sul da Europa, no Japão e em populações do Mediterrâneo.

As razões que determinam a associação da infecção pelo vírus HCV com o LP bucal ainda não foram bem determinadas, sendo sugeridos diferentes mecanismos imunológicos. Uma das teorias postula que o vírus seria um antígeno potencial apresentado pelas células de Langerhans aos linfócitos, os quais migram para o sítio lesional, resultando em danos às células basais, mediados pelas células T citotóxicas CD8+ (LAPIDOTH et al., 1997). Outro possível papel desempenhado pelo vírus seria a ação da antigenicidade epidérmica, direcionando a ativação de células T citotóxicas (SÁNCHEZ-PÉREZ et al., 1996; LAPIDOTH et al., 1997). A replicação do HCV nos tecidos cutâneos poderia ativar uma superantigenicidade, induzindo a reação auto-imune, comandada por clones de células T (NICKLOFF et al., 1991).

Golding, Smith, Williams (1973), analisando as conseqüências multissistêmicas das doenças

crônicas do fígado, relataram apenas dois casos de LP de um total de 36 (17%) com algum tipo de manifestação dermatológica.

Chuang et al. (1999) analisaram 340 casos de LP no Wishard Memorial Hospital (Indianápolis/Indiana), comparando-os com dois grupos de controle: um formado por 577 pacientes com psoríase (Grupo 1) e o outro (Grupo 2), por 149 756 doadores de sangue em 1997. Com base na titulação de anticorpos e em testes da função hepática, verificaram que 55% dos 22 pacientes com LP exibiram anticorpos anti-HCV. No Grupo 1, de 40 indivíduos analisados, 25% evidenciaram a presença do anticorpo anti-HCV, ao passo que no Grupo 2 somente 0,17% pacientes eram anti-HCV positivos. Os autores concluíram que, embora os mecanismos da patogenicidade do HCV no LP não sejam ainda totalmente conhecidos, parece haver uma associação real entre o LP e a hepatite C.

Na Turquia, Erkek, Bozdogan, Olutt, (2001) compararam 54 pacientes com LP com 54 com outras dermatoses (grupo de controle-GC), quanto à presença do vírus HCV no soro e em tecidos de biópsia de pele lesional e não lesional, através da técnica da reação em cadeia da polimerase (PCR). O HCV esteve presente em sete (12,9%) pacientes com LP e em 3,7% dos pacientes do GC, não sendo observada diferença estatística significativa entre eles. Contudo, porém evidenciaram-se altos níveis de *Aspartate Aminotransferase* (AST) e *Alanine Aminotransferase* (ALT) em pacientes anti-HCV positivos quando comparados com anti-HCV negativos. Assim, os autores sugerem uma influência do vírus na etiopatogenia do LP, ainda que não tivesse sido a causa primária da doença.

Provavelmente, o HCV possa exercer papel mais efetivo na etiopatogenia do LP quando, simultaneamente, estiver presente alguma doença crônica do fígado, conforme observaram Del Olmo et al. (2000) em 18% dos 267 pacientes

estudados. Tais suposições baseiam-se no fato de que, dos 78% dos casos exclusivos de LP, nenhum apresentou titulação positiva para os anticorpos anti-HCV.

Dentre as variantes clínicas do LP, a forma erosiva parece ser a mais freqüente em pacientes com doença do fígado (CHEONG et al., 1981; REBORA, 1981; AYALA et al., 1986; GISED, 1990; SÁNCHEZ-PÉREZ et al., 1996).

Sánchez-Pérez et al. (1996), analisando 78 pacientes com LP, observaram que a forma erosiva da doença se fez presente em cinco casos (38%) de 13 pacientes com HCV infecção, ao passo que, de 65 pacientes sem a infecção pelo HCV, oito (12%) apresentaram a forma erosiva do LP.

Mignogna et al. (2000), analisando 263 pacientes com LP, observaram que a forma reticular foi a mais comum no grupo de pacientes com anticorpos anti-HCV (25%), ao passo que o LP em placa foi o mais presente no grupo sem anticorpos anti-HCV (15,5%). A forma erosiva freqüentemente associada à infecção pelo HCV não demonstrou diferença estatisticamente significativa quando comparada com os dois outros grupos. Para esses autores, a diferença pode ocorrer em virtude das distin-

tas características fenotípicas e/ou genéticas das populações estudadas.

Nos estudos de Van Der Meij e Van Der Wall (2000), na análise de 55 pacientes com LP bucal, dos quais 73% (40) apresentaram a forma não erosiva da doença e 27% (15), a forma erosiva, não se demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os testes de função hepática e de presença de anticorpos anti-HCV por Elisa e PCR. Levando em consideração que a Holanda é um país com baixa freqüência de infecção por HCV, os autores concluíram que o fator geográfico tem papel preponderante na determinação dessa relação, não correlacionando, dessa forma, uma doença a outra.

A prevalência da infecção pelo HCV e sua associação com LP parece ser caracterizada por uma distribuição geográfica variada (LODI e PORTER, 1997). A maioria dos estudos que acreditam na possibilidade da associação entre hepatite C e LP foi realizada em países cujas populações apresentam altos índices de prevalência de infecção pelo HCV, como países da Europa e o Japão (NAGAO et al., 1995; GROTE et al., 1998; INFAGOU et al., 1998; VAN DER MEIJ e VAN DER WALL, 2000) (Tab. 2).

Cribier et al. (1994), estudando 52 pacientes com LP, observaram que apenas dois (3,8%) apresentaram anticorpos anti-HCV. No grupo de controle (112 pacientes com outras dermatoses), três (2,6%) evidenciaram presença de anticorpos anti-HCV, sugerindo que, embora isolados casos de LP associados à infecção pelo HCV tenham sido descritos, a associação entre as duas doenças não pode ser estabelecida. Os autores afirmaram ainda que, além de a diferença da prevalência entre os grupos não ser significativa, a presença de anticorpos anti-HCV não é suficiente para determinar que o HCV esteja envolvido no desenvolvimento de lesões cutâneas.

Seguindo a mesma linha de pensamento, Dupin et al. (1997) concluíram que o HCV não tem papel ativo na patogênese do LP. Em seus relatos, 4,9% dos pacientes com LP (102 casos) apresentaram anticorpos anti-HCV quando comparados a 4,5% de um total de 306 pacientes sem LP. Esses autores verificaram também a prevalência do LP em pacientes com anticorpos anti-HCV, nos quais se fez presente em 2,8%.

Considerações finais

A revisão da literatura demonstra que a associação do LP bucal com doenças sistêmicas, como o DM e a infecção pelo HCV, tem sido sugerida, inclusive, com implicações no engatilhamento dessa doença dermatológica de reconhecido envolvimento imunológico.

Embora várias teorias tentem explicar os mecanismos patogênicos envolvidos na correlação entre infecção pelo HCV e o DM com as lesões bucais de LP, não foi estabelecida, até o presente momento, uma associação direta entre tais doenças sistêmicas e o LP. A revisão de diferentes investigações realizadas em grupos populacionais demonstra a controvérsia que ainda envolve o assunto.

Tabela 2 – Presença de anticorpos anti-HCV em populações com líquen plano em diferentes países

Autor/ano	País	LP (População)	Anti-HCV (%)
Cribier et al./1994	França	52	3,8
Nagao et al./1995	Japão	45	62
Sánchez-Pérez et al./1996	Espanha	78	16,6
Dupin et al./1997	França	102	4,9
Grote et al./1998	Alemanha	24	4,2
Ingafou et al./1998	Inglaterra	55	0
Chuang et al./1999	EUA	22	55
Meij e Wall/2000	Holanda	54	0
Mignogna et al./2000	Itália	263	28,8
Erkek et al./2001	Turquia	54	12,9

Abstract

Lichen Planus (LP) is a common mucocutaneous chronic inflammatory disorder of uncertain etiology. Recently, an increasingly strong association between LP and some systemic diseases has been suggested, especially Diabetes Mellitus and Hepatitis C virus infection. The present study aimed to make a critical review of the literature concerning this issue. Several hypotheses have discussed the pathogenetic mechanisms that support an association between oral LP and DM and HCV infection. However, a direct correlation between these systemic disorders and OLP it is not well-defined yet.

Key words: lichen planus, diabetes mellitus, hepatitis C, chronic liver diseases, systemic diseases.

Referências

- ALBRECHT, M.; BANOCZY, J.; DINYA, E. et al. Occurrence of oral leukoplakia and lichen planus in diabetes mellitus. *J. Oral Pathol. Med.*, v. 21, n. 8, p. 364-366, 1992.
- AYALA, F.; BALATO, N.; TRANFAGLIA, A. et al. Oral erosive lichen planus and chronic liver disease. *J. Am. Acad. Dermatol.*, v. 14, n. 1, p. 139-140, 1986.
- BORGHELLI, R. F.; PETTINARI, I. L.; CHUCHURRU, J. A. et al. Oral lichen planus in patients with diabetes: an epidemiologic study. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, v. 75, n. 4, p. 498-500, 1993.
- CHEONG, B.; JONES, D. Skin problems in chronic active hepatitis. *Lancet*, ii: p. 1045, 1981.
- CHRISTENSEN, E.; HOLMSTRUP, P.; WIBERG-JORGENSEN, F. et al. Glucose tolerance in patients with oral lichen planus. *J. Oral Pathol.*, v. 6, n. 3, p. 143-151, 1977.
- CHUANG, T. Y.; STITLE, L.; BRASHEAR, R. et al. Hepatitis C virus and lichen planus: A case-control study of 340 patients. *J. Am. Acad. Dermatol.*, v. 41, n. 5, p. 787-789, 1999.
- CRIBIER, B.; GARNIER, C.; LAUSTRIAT, D. et al. Lichen planus and hepatitis C virus infection: An epidemiologic study. *J. Am. Acad. Dermatol.*, v. 31, n. 6, p. 1070-1072, 1994.
- DEL OLMO, J. A.; PASCUAL, I.; BAGAN, J. V. et al. Prevalence of hepatitis C virus in patients with lichen planus of the oral cavity and chronic liver disease. *Eur. J. Oral Sci.*, v. 108, n. 5, p. 378-382, 2000.
- DUPIN, N.; CHOSIDOW, O.; LUNEL, F. et al. Oral lichen planus and Hepatitis C virus infection: A fortuitous Association? *Arch. Dermatol.*, v. 133, n. 8, p. 1052-1053, 1997.
- EL-KABIR, M.; SCULLY, C.; PORTER, S. et al. Liver function in UK patients with oral lichen planus. *Clin. Exp. Dermatol.*, v. 18, n. 1, p. 12-16, 1993.
- ERKEK, E.; BOZDOGAN, Ö.; OLUTT, A. I. 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. *Clin. Exp. Dermatol.*, v. 26, n. 6, p. 540-544, 2001.
- GISED - Gruppo Italiano Studi Epidemiologici in Dermatologia (GISED). Lichen planus and liver diseases: a multi-centre case control study. *BMJ*, v. 300, n. 6719, p. 227-230, 1990.
- GOLDING, P. L.; SMITH, M.; WILLIAMS, R. Multisystem involvement in chronic liver disease: studies on the incidence and pathogenesis. *Am. J. Med.*, v. 55, n. 6, p. 772-782, 1973.
- GORSKY, M.; RAVIV, M.; MOSKONA, D. et al. Clinical characteristics and treatment of patients with oral lichen planus in Israel. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Oral Endod.*, v. 82, n. 6, p. 644-649, 1996.
- GROTE, M.; REICHART, P. A.; BERG, T. et al. Hepatitis C virus (HCV)-infection and oral lichen planus. *J. Hepatol.*, v. 29, n. 6, p. 1034-1035, 1998.
- INGAFOU, M.; PORTER, S. R.; SCULLY, C. et al. No evidence of HCV infection or liver disease in British patients with oral lichen planus. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, v. 27, n. 1, p. 65-66, 1998.
- LAPIDOTH, M.; ARBER, N.; BEM-AMITAI, D. et al. Successful interferon treatment for lichen planus associated with chronic active hepatitis due hepatitis C virus infection. *Acta Derm. Venereol.*, v. 77, n. 2, p. 171-172, 1997.
- LODI, G.; PORTER, S. R. Hepatitis C virus infection and lichen planus: A short review. *Oral Diseases*, v. 3, n. 2, p. 77-81, 1997.
- LODI, G.; PORTER, S. R.; SCULLY, C. Hepatitis C virus infection - Review and implications for the dentist. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Oral Endod.*, v. 86, p. 8-22, 1998.
- LUNDSTRÖM, I. M. C. Incidence of diabetes mellitus in patients with lichen planus. *Int. J. Oral Surg.*, v. 12, n. 3, p. 147-152, 1983.
- MARGOT, L.; PARKS, E. T. Prevalence of oral lichen planus in patients with diabetes mellitus. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Oral Endod.*, v. 79, n. 6, p. 696-700, 1995.
- MIGNOGNA, M. D.; MUZIO, L. L.; FAVIA, G. et al. Oral lichen planus: different clinical features in HCV-positive and HCV-negative patients. *Int. J. Dermatol.*, v. 39, n. 2, p. 134-139, 2000.
- NAGAO, Y.; SATA, M.; TANIKAWA, K. et al. Lichen planus and hepatitis C virus in the northern Kyushu region of Japan. *Eur. J. Clin. Invest.*, v. 25, n. 12, p. 910-914, 1995.
- NICKOLOFF, B. J. The cytokine network in psoriasis. *Arch. Dermatol.*, v. 127, n. 6, p. 871-874, 1991.
- PETROU-AMERIKANOU, C.; MARKOPOULOS, A. K.; BALAZI, M. et al. Prevalence of oral lichen planus in diabetes mellitus according to the type of diabetes. *Oral Diseases*, v. 4, n. 1, p. 37-40, 1998.
- REBORA, A. Lichen planus and the liver. *Lancet*, 10, 2(8250), 805-806, 1981.
- SÁNCHEZ-PÉREZ, J.; DE CASTRO, M.; BUEZO, G. F. et al. Lichen planus and hepatitis C virus: prevalence and clinical presentation of patients with lichen planus and hepatitis C virus infection. *Br. J. Dermatol.*, v. 134, n. 4, p. 715-719, 1996.
- SCULLY, C.; BEYLI, M.; FERREIRO, M. C. et al. Update on oral lichen planus: etiopathogenesis and management. *Crit. Rev. Oral Biol. Med.*, v. 9, n. 1, p. 86-122, 1998.
- VAN DER MEIJ, E. H.; VAN DER WALL, I. Hepatitis C virus infection and oral lichen planus: a report from the Netherlands. *J. Oral Pathol. Med.*, v. 29, n. 6, p. 255-258, 2000.

Endereço para correspondência

Sandra Beatriz Chaves Tarquinio
Rua Gonçalves Chaves, 851/403.
CEP 96015-560 Centro - Pelotas - RS
E-mail: sancha@uol.com.br