

Oftalmologia e Otorrinolaringologia

Edição VII

Capítulo 12

LÍQUEN PLANO ORAL COMO MANIFESTAÇÃO EXTRA-HEPÁTICA DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C: UMA ANÁLISE IMUNOPATOGENÉTICA E CLÍNICA

GUTIERREZ SOUZA MARTINS¹

CAMILA SILVA DELGADO²

LAURA BERGMAN SZNAJDER³

MARIA ELISA VIEIRA DA CUNHA RAMOS MITERHOF⁴

1. Graduado em Medicina pela Faculdade de Medicina de Juazeiro do Norte (FMJ); Médico Residente em Otorrinolaringologia, Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP), Universidade Federal Fluminense (UFF).

2. Graduada em Medicina pela Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF); Médica Residente em Otorrinolaringologia, Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP), Universidade Federal Fluminense (UFF).

3. Graduada em Medicina pela Universidade Estácio de Sá – Campus Presidente Vargas (UNESA-PV); Médica especializanda em Otorrinolaringologia, Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP), Universidade Federal Fluminense (UFF).

4. Doutora em Otorrinolaringologia pela Universidade de São Paulo (USP), Chefe do Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP), Universidade Federal Fluminense (UFF).

Palavras-chave: *Líquen Plano Oral; Hepatite C; Imunopatogênese.*

INTRODUÇÃO

A infecção crônica pelo vírus da hepatite C (HCV) é reconhecida como uma condição sistêmica cujo impacto ultrapassa o acometimento hepático, abrangendo uma ampla variedade de manifestações extra-hepáticas (MEHs). Dentre estas, as que acometem a cavidade oral têm recebido atenção crescente devido sua relevância clínica e diagnóstica. O líquen plano oral (LPO), uma doença inflamatória crônica da mucosa mediada por linfócitos T, destaca-se como uma das MEHs mais estudadas e consistentemente associadas à infecção pelo HCV. A possível relação entre o HCV e o LPO foi inicialmente sugerida na década de 1990, quando estudos epidemiológicos identificaram maior prevalência da infecção pelo vírus em indivíduos portadores de líquen plano oral, especialmente em regiões endêmicas. Apesar dos avanços da compreensão dessa associação, os mecanismos imunopatogênicos adjacentes ainda não estão completamente esclarecidos. Evidências recentes apontam para fatores como mimetismo molecular, resposta imunomediada persistente e predisposição genética como potenciais elementos envolvidos na patogênese do LPO em pacientes infectados pelo HCV. Diante desses aspectos, este capítulo tem como objetivo apresentar uma análise abrangente e tecnicamente aprofundada da relação entre o HCV e o LPO, abordando desde a epidemiologia, a imunopatogênese e as manifestações clínicas até o diagnóstico diferencial e as repercussões das terapias antivirais modernas no curso da doença oral.

MÉTODOS

Este estudo consiste em uma revisão narrativa da literatura, conduzida entre setembro e

novembro de 2025. A busca por artigos foi realizada nas bases de dados PubMed, SciELO e LILACS, utilizando os seguintes descritores em inglês e português: “Líquen Plano Oral” (*Oral Lichen Planus*), “Hepatite C” (*Hepatitis C*), “Manifestações Extra-Hepáticas” (*Extrahepatic Manifestations*) e “Antivirais de Ação Direta” (*Direct-Acting Antivirals*). Foram selecionados artigos de revisão, estudos observacionais, meta-análises e relatos de caso publicados nos últimos 15 anos, que abordavam a relação imunopatogênica, clínica e terapêutica entre o LPO e a infecção pelo HCV. A análise crítica dos artigos selecionados permitiu a síntese das informações apresentadas neste capítulo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Epidemiologia e variabilidade geográfica da associação

A associação epidemiológica entre LPO e HCV é robusta, porém marcada por uma heterogeneidade geográfica significativa. Meta-análises e estudos de coorte recentes confirmam que pacientes com LPO têm um risco substancialmente aumentado de soropositividade para o HCV. Uma revisão de 2024 reporta que pacientes com LPO apresentam uma frequência de infecção por HCV quatro vezes maior que a de controles, com *odds ratios* (OR) que podem chegar a 4,5 (DI STASIO *et al.*, 2024).

Contudo, a força dessa associação varia drasticamente entre diferentes regiões do globo. A correlação é particularmente forte em países do Mediterrâneo (especialmente Itália e Egito), Japão, e outras partes da África e Sudeste Asiático, com ORs que podem exceder 8.5 (DI STASIO *et al.*, 2024). Em contraste, estudos conduzidos na Europa Setentrional e América do Norte frequentemente falham em demonstrar uma associação estatisticamente significativa (BINNIE *et al.*, 2024). Essa disparidade geográfica é

atribuída a uma complexa interação de fatores, incluindo:

- **Diversidade genética do hospedeiro:** a prevalência de determinados alelos de antígenos leucocitários humanos (HLA), como o HLA-DR6, que podem predispor ao desenvolvimento de LPO em resposta a um gatilho viral.

- **Distribuição de genótipos do HCV:** diferentes genótipos do HCV (notadamente 1b, 2 e 4) parecem ter um potencial liquenogênico variável. Estudos demonstram que o genótipo 1b é frequentemente o mais prevalente em coortes de pacientes com LPO e HCV (BRZDEK *et al.*, 2025; DI STASIO *et al.*, 2024).

- **Fatores ambientais e endêmicos:** a prevalência basal do HCV na população geral de uma determinada região influencia diretamente a probabilidade de ocorrência.

Brzdek *et al.* (2025), por exemplo, encontraram uma prevalência de LPO de 19% em sua coorte de pacientes com HCV, um valor significativamente elevado, e identificou o genótipo 1b como um preditor independente para o desenvolvimento de patologias orais.

Imunopatogênese: a intersecção entre a resposta antiviral e a autoimunidade

A patogênese do LPO associado ao HCV é um paradigma de como uma resposta imune antiviral pode evoluir para um processo autoimune tecido-específico. O mecanismo central é uma reação de hipersensibilidade do tipo IV, mediada por células T, direcionada contra queratinócitos basais da mucosa oral que são percebidos como “não-próprios”. Diversos fatores interligados contribuem para a quebra da auto-tolerância (**Quadro 12.1**).

Quadro 12.1 Mecanismos imunopatogênicos no LPO associado ao HCV

Mecanismo proposto	Descrição detalhada
Tropismo viral e apresentação de antígenos	Embora o HCV seja primariamente hepatotrópico, há evidências de sua capacidade de infectar e replicar-se em tecidos extra-hepáticos, incluindo o epitélio oral. A detecção de RNA do HCV e de proteínas virais em biópsias de lesões de LPO sugere que os queratinócitos basais podem funcionar como reservatórios virais. Esses queratinócitos podem processar e apresentar antígenos virais via MHC de classe I, tornando-se alvos para linfócitos T CD8+ citotóxicos específicos para o HCV (DI STASIO <i>et al.</i> , 2024).
Mimetismo molecular	Sequências de aminoácidos de proteínas do HCV podem compartilhar a homologia estrutural com autoantígenos presentes nos queratinócitos (ex: desmogleínas). A resposta imune inicialmente direcionada contra o vírus pode, por reatividade cruzada, passar a atacar esses autoantígenos, perpetuando a inflamação mesmo na ausência de replicação viral ativa local.
Ativação linfocitária e infiltrado inflamatório	A resposta imune crônica ao HCV é caracterizada por um perfil de citocinas predominantemente Th1, com altos níveis de Interferon-gama (IFN- γ) e Fator de Necrose Tumoral-alfa (TNF- α). O IFN- γ , em particular, induz a superexpressão de moléculas de MHC de classe I e II nos queratinócitos, aumentando sua capacidade de apresentar antígenos (virais ou autoantígenos) e tornando-os mais suscetíveis ao ataque por células T. Isso atrai um denso infiltrado de linfócitos T para a interface epitélio-conjuntivo, a marca histopatológica do LPO (DI STASIO <i>et al.</i> , 2024).
Disfunção de linfócitos T reguladores (Tregs)	A infecção crônica pelo HCV está associada a uma redução no número e na função das células T reguladoras (Tregs), que são cruciais para manter a tolerância periférica. Uma disfunção nas Tregs permite que as respostas de células T autorreativas escapem do controle, facilitando o desenvolvimento de patologias autoimunes como o LPO.

Mecanismo proposto	Descrição detalhada
Papel dos linfócitos B e crioglobulinemia	O HCV possui um conhecido tropismo por linfócitos B, podendo induzir sua proliferação policlonal e a produção de autoanticorpos e crioglobulinas. Embora a crioglobulinemia mista seja a MEH mais comum, a disfunção de linfócitos B pode contribuir para o ambiente inflamatório geral e a produção de autoanticorpos que podem ter um papel na patogênese do LPO (BRZDEK <i>et al.</i> , 2025).

Apresentação clínica, diagnóstico e patologias orais associadas

Clinicamente, o LPO em pacientes com HCV não difere substancialmente da forma idiopática, podendo manifestar-se como várias formas:

- Forma reticular: a mais comum, com estrias brancas finas e entrelaçadas, estrias de Wickham, tipicamente bilaterais e na mucosa jugal (GANDOLFO *et al.*, 2021).

- Forma atrófica/erosiva/ulcerada: caracterizada por áreas de eritema, atrofia epitelial e ulcerações dolorosas. Esta forma é mais debilitante e possui um maior potencial de transformação maligna (GANDOLFO *et al.*, 2021).

O diagnóstico é primariamente clínico, mas a biópsia incisional é mandatória, especialmente nas formas erosivas, para confirmação histopatológica e para excluir displasia ou carcinoma de células escamosas. Histologicamente, observa-se o clássico infiltrado linfocitário em banda na lâmina própria, degeneração hidrópica da camada de células basais e corpos apoptóticos (corpos de Civatte).

É crucial notar que pacientes com HCV e LPO frequentemente apresentam um “campo de cancerização” oral mais amplo e um risco aumentado de desenvolver outras patologias orais. Brzdek *et al.* (2025) demonstraram que, além do LPO, pacientes com HCV tinham prevalências significativamente maiores de:

- Xerostomia: 47,1% dos pacientes, associada a maiores níveis de RNA do HCV.
- Candidíase oral: 45,1%, com associação significativa ao gênero masculino.

- Queilite angular: 33,3%.

- Pior saúde periodontal: maior necessidade de tratamento periodontal e maior perda dentária.

Esses achados sublinham a necessidade de uma avaliação oral integral em todo paciente com hepatite C, não se limitando à busca por lesões de LPO.

O impacto da terapia com antivirais de ação direta (DAA)

A era dos DAAs transformou o prognóstico da hepatite C e, consequentemente, o manejo de suas manifestações extra-hepáticas. Diversos estudos e revisões recentes documentam o impacto positivo da erradicação do HCV no curso clínico do LPO (DI STASIO *et al.*, 2024). A terapia com DAA tem sido associada a:

- Melhora clínica e resolução das lesões: uma proporção significativa de pacientes experimenta uma melhora notável, com redução da dor, do eritema e do tamanho das lesões erosivas. Em alguns casos, observa-se a resolução completa do LPO após a obtenção de uma resposta virológica sustentada (RVS) (DI STASIO *et al.*, 2024).

- Confirmação da ligação patogênica: a resposta favorável do LPO à terapia antiviral serve como uma forte evidência *in vivo* da relação causal entre o HCV e a doença oral. A remoção do gatilho viral (HCV) permite a restauração da homeostase imune e a atenuação da resposta inflamatória na mucosa oral.

No entanto, a resposta não é universal. Alguns pacientes podem apresentar persistência

ou mesmo exacerbação das lesões, sugerindo que, em certos indivíduos, o processo autoimune pode ter se tornado autônomo e independente da presença contínua do vírus. Fatores como a duração da doença, a predisposição genética e a presença de outros cofatores autoimunes podem influenciar o resultado.

Implicações clínicas e direções futuras

Para o especialista, a associação HCV e o líquen plano oral traz implicações diagnósticas e terapêuticas diretas:

- Rastreamento de HCV: o diagnóstico de líquen plano oral, particularmente em populações de risco ou em regiões de alta prevalência, deve ser entendido como uma indicação para o rastreamento sorológico do HCV (BINNIE *et al.*, 2024).

- Manejo multidisciplinar: o cuidado do paciente com LPO associado ao HCV deve envolver uma abordagem integrada entre hepatologistas, gastroenterologistas, dermatologistas e cirurgões-dentistas/estomatologistas, assegurando avaliação abrangente e conduta coordenada.

- Tratamento do LPO: em indivíduos com infecção ativa pelo HCV, a terapia antiviral com DAAs deve ser considerada o eixo central do tratamento, visto que a erradicação viral frequentemente reduz a atividade inflamatória do LPO. O manejo sintomático com corticosteroides tópicos pode ser usado como adjuvante, mas a erradicação do vírus é o objetivo primário.

- Vigilância oncológica: pacientes com LPO, especialmente as formas erosiva e atrófi-

ca, possuem um risco aumentado de transformação maligna para carcinoma de células escamosas. Esses pacientes requerem acompanhamento clínico rigoroso e a longo prazo, mesmo após a cura da hepatite C.

O futuro da pesquisa nessa interface LPO-HCV aponta para horizontes promissores. Avanços relevantes devem surgir com a identificação de biomarcadores capazes de prever a resposta do LPO à terapia antiviral, permitindo estratégias mais personalizadas. Paralelamente, a elucidação mais profunda dos mecanismos de autoimunidade que persistem após a erradicação viral poderá esclarecer o porquê de alguns pacientes evoluírem com sintomas refratários. Esses caminhos, aliados ao desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas para casos resistentes, têm o potencial de redefinir o entendimento clínico imunológico dessa complexa relação.

CONCLUSÃO

O líquen plano oral representa mais do que uma simples lesão de mucosa; em um subgrupo significativo de pacientes, ele é a expressão visível de uma complexa interação imunológica desencadeada pela infecção pelo vírus da hepatite C. A compreensão de sua epidemiologia, dos mecanismos imunopatogênicos envolvidos e de suas respostas às terapias antivirais modernas é fundamental tanto para o reconhecimento precoce da infecção sistêmica quanto para o manejo clínico adequado e individualizado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BINNIE, R. *et al.* Oral lichen planus and lichenoid lesions: challenges and pitfalls for the general dental practitioner. *British Dental Journal*, v. 236, p. 285, 2024. doi: 10.1038/s41415-024-7063-y.

BRZDEK, M. *et al.* Oral manifestations in patients with chronic hepatitis C. *BMC Oral Health*, v. 25, 2025. doi: 10.1186/s12903-025-06307-5.

DI STASIO, D. *et al.* Hepatitis C virus (HCV) infection: pathogenesis, oral manifestations, and the role of direct-acting antiviral therapy: a narrative review. *Journal of Clinical Medicine*, v. 13, p. 4012, 2024. doi: 10.3390/jcm13144012.

GANDOLFO, S. *et al.* Oral lichen planus and hepatitis C virus: a review of current knowledge. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, v. 50, p. 219, 2021. doi: 10.1111/j.1600-0714.1994.tb01098.x.