

Suplementação de vitamina D3 (OH25) como terapia adjuvante em paciente com líquen plano oral erosivo: um relato de caso

Millena de Oliveira CALTRAN¹; Millena Lima XAVIER¹; Nádia do Lago COSTA²; Sara Lia Gonçalves de LIMA³

1 - Discentes do curso de Odontologia, Centro Universitário Sul-Americano (UNIFASAM), Goiânia, Goiás; **2** - Professora da Disciplina de Diagnóstico Bucal, Departamento de Ciências Estomatológicas, Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, Goiás; **3** - Doutoranda, Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Goiás (UFG). Professora da Disciplina de Diagnóstico Bucal e Patologia Bucal do Curso de Odontologia, Centro Universitário Sul-Americano (UNIFASAM), Goiânia, Goiás.

Resumo

O líquen plano oral (LPO) é uma doença inflamatória crônica, de natureza autoimune que acomete, principalmente, mulheres de meia idade. Apesar da relativa eficácia dos corticosteróides no alívio dos sintomas, sabe-se que o LPO possui natureza crônica e alta recidiva, o que requer aplicações frequentes e de longo prazo. Neste contexto, a terapia com um análogo sintético da vitamina D3 (calcipotriol) tem sido considerada como alternativa para doenças autoimunes. Diante disso, o objetivo deste trabalho é relatar o caso de uma paciente do sexo feminino, 41 anos de idade com diagnóstico clínico e histopatológico de líquen plano oral erosivo. A paciente possuía sintomatologia dolorosa severa e fez uso de corticosteróide tópico, porém obteve baixa resposta ao tratamento. Foi solicitado para a paciente exame sorológico para VD3 e constatou-se deficiência da mesma (<30 ng/ml) e, diante disso, foi prescrito a suplementação desta vitamina de acordo com o protocolo da Sociedade Internacional de Endocrinologia (6000 UI/diário por 60 dias). Após a implementação do protocolo de suplementação da VD3 adjuvante aos corticosteróides, notou-se regressão na inflamação/ulceração e a paciente relata grande melhora na sintomatologia. A suplementação de VD3 pode ser considerada uma boa alternativa adjuvante aos corticosteróides no manejo de pacientes com LPO.

PALAVRAS-CHAVE: Doenças autoimunes; Líquen plano oral; Vitamina D3.



Copyright © 2024 Revista Odontológica do Brasil Central - Esta obra está licenciada com uma licença Atribuição-NãoComercial-Compartilhável 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0)

Recebido: 19/10/23
Aceito: 06/06/24
Publicado: 13/09/24

DOI: 10.36065/robrac.v33i92.1723

AUTOR PARA CORRESPONDÊNCIA

Sara Lia Gonçalves de Lima

Departamento de Diagnóstico Bucal, Curso de Odontologia
Centro Universitário Sul-Americano (UNIFASAM)
BR-153, Km 502 - Jardim da Luz, Goiânia - GO, 74850-370
E-mail: saraliagoncalves@gmail.com

Introdução

O líquen plano oral (LPO) é uma patologia inflamatória crônica de natureza autoimune, controlada por linfócitos T, que afeta aproximadamente 2% da população global, sendo predominantemente mulheres entre 30 e 80 anos as mais acometidas¹⁻³. As manifestações do LPO podem ser lesões multifocais, simetricamente distribuídas, apresentando-se como áreas brancas ou vermelhas e podem ser classificadas em tipos como reticular/papular, atrófico (eritematoso), erosivo (ulcerativo), em placa e bolhoso².

Os pacientes com LPO podem variar de assintomáticos até graus extremos de dor, impactando significativamente a qualidade de vida^{1,4}. A resposta imune-inflamatória intensa no LPO está correlacionada com a gravidade das lesões, sendo o controle da doença tipicamente realizado por corticosteroides, localmente ou sistemicamente². Apesar da eficácia relativa dos corticosteroides tópicos no alívio dos sintomas, o LPO é uma condição crônica com alta taxa de recorrência, demandando aplicações frequentes e de longo prazo, o que pode expor os pacientes a efeitos colaterais locais e sistêmicos, impactando negativamente a qualidade de vida^{3,5,6}.

Nesse contexto, o uso de um análogo sintético da vitamina D3 (calcipotriol) tem sido considerado como uma alternativa para doenças autoimunes, especialmente em casos que demandam longos períodos de terapia com corticosteroides tópicos⁷. Estudos recentes, tanto *in vivo* quanto *in vitro*, têm demonstrado que a vitamina D3 [1,25 (OH)₂] (VD₃), por meio de sua ligação ao receptor específico de vitamina D (VDR), exerce influência sobre a resposta inflamatória local e, conseqüentemente, sobre a patogênese do LPO⁸.

Diante desse cenário, este trabalho tem como objetivo relatar o caso de uma paciente do sexo feminino, com 41 anos de idade, diagnosticada com líquen plano oral erosivo e apresentando sintomatologia dolorosa severa. Neste caso, foi implementado um protocolo de suplementação de vitamina D3 (OH₂₅) como adjuvante aos corticosteroides.

Relato de caso

Este relato de caso foi descrito de acordo com guideline CARE⁹. A paciente manifestou consentimento para o tratamento e divulgação do caso em publicação científica através da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

Paciente do sexo feminino, leucoderma, 41 anos foi encaminhada a Clínica de Diagnóstico de uma Universidade de Odontologia da cidade de Goiânia com queixa de “tenho muitas feridas que me impedem de comer”. Ao exame físico intraoral notou-se múltiplas lesões ulceradas em mucosa jugal bilateral, e gengivite descamativa (Figura 1). As hipóteses clínicas foram de líquen plano oral erosivo ou pênfigo de membranas mucosas. Paciente foi submetida à biópsia e o diagnóstico histopatológico confirmou “líquen plano oral erosivo”. A paciente possuía sintomatologia dolorosa severa com nível 8 na escala analógica de dor (EVA)¹⁰ e, diante disso, foi prescrito elixir de dexametasona durante 15 dias, porém obteve baixa resposta ao tratamento, sem alívio dos sintomas com nível 7 de dor (EVA).

Diante das recentes evidências científicas, considerando a relação da vitamina D3 (VD3) e doenças autoimunes, foi solicitado para a paciente exame sorológico para VD3 e constatou-se deficiência da mesma (15ng/ml) e, diante disso, foi prescrito a suplementação desta vitamina de acordo com o protocolo da Sociedade Internacional de Endocrinologia¹¹ onde a paciente fez uso de reposição de VD3 6000 UI diário durante 8 semanas.



FIGURA 1 · Exame intraoral inicial

A paciente foi acompanhada durante este período e compareceu para consultas de retorno com intervalos de 15 dias onde concomitante à suplementação, em apenas um momento, quando houve pico na sintomatologia, a prescrição de elixir de dexametasona foi novamente realizada durante 7 dias. Após 2 meses de acompanhamento e resultados favoráveis dos níveis séricos de VD3 (>30ng/ml) foi prescrito a dose de manutenção de 2000UI por 8 semanas. Concluído todo o protocolo de suplementação, a paciente retornou apresentando níveis sorológicos suficientes para VD3 (>30ng/ml), melhora significativa na sintomatologia, apresentando nível 3 de dor (EVA), apenas com sensação de ardência. Também foi possível notar regressão dos sinais clínicos (Figura 2) com redução das ulcerações e inflamação.

Discussão

A Academia Americana de Patologia Oral e Maxilofacial (AAOMP/2016), propôs alguns critérios clínicos a serem considerados e correlacionados aos histopatológicos para a conclusão do diagnóstico de LPO: lesões de distribuição simétrica, multifocal, podendo apresentar-se na forma reticular, atrófica, erosiva, bolhosa e em placa. Neste sentido, é importante ressaltar que o LPO é uma doença de diagnóstico desafiador, visto seus diversos subtipos clínicos e semelhanças com outras patologias orais³.



FIGURA 2 · Aspecto após tratamento

Traçar um tratamento efetivo para o LPO é, ainda, desafiador, visto a dificuldade no diagnóstico da doença¹². Dessa forma, as opções terapêuticas se limitam apenas ao alívio dos sintomas, sendo usado principalmente os corticosteroides¹³. No tratamento é importante considerar a severidade do LPO e a extensão das lesões sendo, portanto, a terapia individualizada para cada paciente⁴.

O uso dos corticosteroides para tratamento do LPO pode ser realizado de forma sistêmica ou, principalmente, via tópica, através de bochechos ou orabase com aplicações de duas a três vezes ao dia, sendo a dexametasona e triancinolona mais utilizados^{1,14,15}.

Em 2003, um estudo ensaio clínico foi realizado com o objetivo de comparar o tratamento com corticoesteróide sistêmico e tópico no LPO em relação à sua efetividade. Quarenta e nove pacientes com LPO atrófico-erosivo histologicamente comprovado foram divididos em dois grupos pareados por idade e sexo. Um grupo com 26 pacientes foi tratado sistemicamente com prednisona (50 mg / dia) e posteriormente com pomada de clobetasol em meio adesivo enquanto o grupo controle (23 pacientes) foi tratado apenas topicamente com clobetasol. Percebeu-se remissão completa dos sinais e sintomas em 68,2% do grupo caso e 69,6% do grupo controle, respectivamente ($P = 0,94$). Os autores concluíram que a terapia corticosteróide mais adequada no manejo do LPO é a terapia tópica, que é mais fácil e com maior custo-efetividade do que a terapia sistêmica seguida de terapia tópica¹⁶.

Apesar da relativa eficácia dos corticoesteróides tópicos no alívio dos sintomas, sabe-se que o LPO possui natureza crônica e alta recidiva, o que requer aplicações frequentes e de longo prazo, podendo expor, dessa forma, os pacientes a efeitos colaterais locais e sistêmicos⁶.

Novas opções terapêuticas como pastas mucoadesivas contendo curcumina e terapia fotodinâmica ou terapia a laser de baixa intensidade tem sido estudadas através de pesquisas de comparação

com os corticoesteróides tópicos, contudo, ainda existe a necessidade de mais estudos prospectivos para a elaboração de outras opções terapêuticas que auxiliem no tratamento do LPO¹⁷⁻¹⁹.

A vitamina D, ou calcitriol, é um hormônio esteróide, que tem sua forma ativa expressa pela fórmula 1,25 (OH) 2D3 e possui como função principal a regulação da homeostase do cálcio, formação e reabsorção óssea, através da sua interação com as paratireóides, os rins e os intestinos²⁰⁻²².

O nível sérico desejado de vitamina D é um assunto amplamente discutido, contudo, há um acordo por parte da Sociedade Americana de Endocrinologia ¹¹ que níveis superiores a 30 ng/ml são considerados suficientes, 21- 29 ng/ml insuficientes e < 20 ng/ml deficientes.

As funções fisiológicas da vitamina D são moduladas pelo seu receptor (VDR), que é marcadamente expresso em vários tipos de células²². Segundo Lopes²³ (2014), com a descoberta do VDR em muitos tipos de células que não estão envolvidas no metabolismo ósseo e mineral, tais como células do aparelho reprodutor, músculos, pele, mucosas, coração, intestino, fígado, sistema endócrino (pâncreas, tiróide, paratiróides, supra-renais), sistema nervoso central e sistema imunológico, a vitamina D e seu receptor específico tem sido considerados em várias outras funções fisiológicas importantes. Algumas funções não clássicas da vitamina D, tais como sua influência no sistema imune através de seus efeitos imunomodulatórios com indução da secreção de citocinas anti-inflamatórias, tem sido foco de vários estudos; sendo que falhas na via VD3/VDR tem sido associadas a doenças crônicas^{24,25}.

Tendo em vista a ampla expressão do VDR em queratinócitos, células imune- inflamatórias e outras, a interação da vitamina D com o sistema imunológico, fez com que a mesma fosse sugerida como um fator extrínseco capaz de afetar a prevalência e tratamento de doenças autoimunes^{8, 22}.

Manousaridis *et al.*⁷ (2013) considerou um análogo sintético da vitamina D₃ (calcipotriol) como uma alternativa aos corticosteroides tópicos, principalmente quando longos períodos de terapia são necessários. Ensaio clínico randomizado controlado comparando a efetividade do calcipotriol 0,05mg/g *versus* beta-metasona 0,1% duas vezes ao dia por 12 semanas em pacientes com Líquen plano (LP) cutâneo demonstrou que ambos os tratamentos se apresentam igualmente efetivos²⁶.

Estudos *in vitro* publicados recentemente indicam que a via VD₃/VDR parece influenciar significativamente a resposta inflamatória local do LPO e, conseqüentemente, a patogênese dessa doença^{8,22}. Du *et al.*⁸ (2017) avaliaram, a partir de experimentos *in vitro* e *in vivo*, a função protetora da VD₃ e de seu receptor (VDR) no desenvolvimento do LPO. Os principais achados dos experimentos de cultura de células epiteliais normais (HaCat) foram: VD₃ reduz a produção de mediadores pró-inflamatórios e essa redução é devido a inibição do gene NF- κ B. A avaliação das amostras teciduais de 14 pacientes com LPO foram: baixa expressão do VDR em queratinócitos e elevada resposta imunológica T helper tipo 1 (perfil inflamatório). Os autores concluíram que a VD, ao se ligar no seu receptor específico, desempenha um papel anti-inflamatório no LPO por inibir a via de sinalização NF- κ B, sugerindo, assim, que sua suplementação pode ser uma boa estratégia para o tratamento 14 LPO.

Alguns estudos caso-controle, série de casos, ensaios clínicos têm associado a deficiência de VD₃ com maior severidade de doenças autoimunes como lúpus eritematoso sistêmico, pênfigo, entre outras²⁷.

Um estudo clínico recentemente publicado por Nazeer *et al.*²⁸ (2020) realizou a suplementação de VD₃ em 450 pacientes com LPO reticular, administrando 60.000 UI/semana. Os resultados sugeriram que houve uma melhora significativa nas lesões e nos sintomas relatados pelos pacientes. Contudo, os autores relataram a necessidade de mais estudos e correlações clínicas visto

que na amostra não havia todos subtipos clínicos frequentes do LPO. Este caso clínico demonstra melhora significativa nos sinais clínicos e sintomas da forma mais severa do LPO.

Dessa forma, percebe-se que há evidências recentes quanto a relação entre a VD3 e a severidade das doenças autoimunes, contudo, até o momento, os dados da suplementação desta vitamina em doenças autoimunes ainda são escassos, necessitando de mais estudos clínicos que reforcem os resultados e, especificamente para LPO, os resultados para o subtipo erosivo, como o do presente caso clínico, que é a forma mais agressiva da doença.

Conclusões

Considerando os resultados obtidos neste caso clínico onde a suplementação de VD3 auxiliou na maior regressão da inflamação/ulceração das lesões de LPO e amenizou a sintomatologia dolorosa, conclui-se que a implementação da VD3 pode ser uma boa alternativa adjuvante aos corticosteróides, principalmente, nos casos erosivos. Contudo, mais estudos clínicos devem ser realizados para corroborar com estes achados.

Referências

- 1 - Chiang C, Chang JY. Science direct oral lichen planus e differential diagnoses, serum autoantibodies, hematinic deficiencies, and management. *J Formos Med Assoc.* 2018; 117(9): 756-765.
- 2 - Cheng YL, Gould A, Kurago Z, Fantasia J, Muller S. Diagnosis of oral lichen planus: a position paper of the American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2016; 122(3): 332-54
- 3 - Lima SL, Arruda JA, Abreu LG, Mesquita RA, Ribeiro-Rotta RF, Mendonca EF, Arantes DA, Batista AC. Clinicopathologic data of individuals with oral lichen planus: a brazilian case series. *J Clin Exp Dent.* 2019; 11(12): e1109-e1119.
- 4 - Gorouhi F, Davari P, Fazel N. Cutaneous and mucosal lichen planus: a comprehensive review of clinical subtypes, risk factors, diagnosis, and prognosis. *Scientific World Journal.* 2014; 2014: 742826.
- 5 - Karbach J, Al-Nawas B, Moergel M, Daublander M. Oral health-related quality of life of patients with oral lichen planus, oral leukoplakia, or oral squamous cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014; 72(8): 1517-22.

- 6 - Ramadas AA, Jose R, Arathy SL, Kurup S, Chandu ML, Kumar SP. Systemic absorption of 0.1% triamcinolone acetonide as topical application in management of oral lichen planus. *Indian J Dent Res.* 2016; 27(3): 230-5.
- 7 - Manousaridis I, Manousaridis K, Peitsh WK, Schneider SW. Individualisierte behandlung und therapiewahl bei lichen planus: Ein schrittweiser ansatz. *JDDG - Journal of the German Society of Dermatology.* 2021; 11(10): 981-992.
- 8 - Du J, Li R, Yu F, Yang F, Wang J, Chen Q, *et al.* Experimental study on 1,25(OH)2D3 amelioration of oral lichen planus through regulating NF- κ B signaling pathway. *Oral Dis.* 2017; 23(6): 770-778.
- 9 - Gagnier JJ, Kienle G, Atman DG, Moher D, Sox H, Riley D, *et al.* The CARE guidelines: consensus-based clinical case reporting guideline development. *Glob Adv Health Med.* 2013;2(5): 38-43.
- 10 - Bernardelli RS, Santos BC, Scharan KO, Corrêa KP, Silveira MIB, Moser ADL. Application of the refinements of ICF linking rules to the visual analogue scale, roland morris questionnaire and sf-36. *Cien Saude Colet.* 2021; 26(3):1137-1152.
- 11 - Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari A, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, *et al.* Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(7): 1911-30.
- 12 - Munde AD, Karle RR, Wankhede PK, Shaikh SS, Kulkurni M. Demographic and clinical profile of oral lichen planus: a retrospective study. *Contemp Clin Dent.* 2013; 4(2): 181-5.
- 13 - Chainani-Wu N, Silverman Jr. S, Lozada-Nur F, Mayer P, Watson JJ. Oral lichen planus: patient profile, disease progression and treatment responses. *J Am Dent Assoc.* 2001; 132 (7): 901-9.
- 14 - Ismail SB, Kumar SKS, Zain RB. Oral lichen planus and lichenoid reactions: etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation. *J Oral Sci.* 2007; 49(2): 89-106.
- 15 - Kurago ZB. Etiology and pathogenesis of oral lichen planus: an overview. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2016; 122(1): 72-80.
- 16 - Carbone M, Goss E, Carrazzo M, Castellano S, Conrotto D, Broccoletti R, Gandolfo S. Systemic and topical corticosteroid treatment of oral lichen planus: a comparative study with long-term follow-up. *J Oral Pathol Med.* 2003; 32(6):323-9.
- 17 - Bouloc A, Revuz J, Bagot M, Wechsler J, Natta P. KH 1060 for the treatment of lichen planus: a multicenter, randomized, double-blind, vehicle-controlled study. *Arch Dermatol.* 2000; 136(10): 1272.
- 18 - Mirza S, Redman N, Alrahlah A, Alamri WR, Vohra F. Efficacy of photodynamic therapy or low level laser therapy against steroid therapy

in the treatment of erosive-atrophic oral lichen planus. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2018; 21: 404-408.

- 19 - Nosratzahi T, Arbabi-Kalati, Hamishehkar H. Bagheri S. Comparison of the Effects of Curcumin Mucoadhesive Paste and Local Corticosteroid on the Treatment of Erosive Oral Lichen Planus Lesions. J Natl Med Assoc. 2018; 110(1): 92-97.
- 20 - Collota F, Jansson B, Bonelli F. Modulation of inflammatory and immune responses by vitamin D. J Autoimmun. 2017 Dec;85:78-97.
- 21 - Marques CDL, Dantas AT, Fragoso TS, Duarte ALBP. A importância dos níveis de vitamina D nas doenças autoimunes. Rev Bras Reumatol. 2010; 50(1): 67- 80.
- 22 - Zhao B, Li R, Yang F, Yu F, Xu N, Zhang F. *et al.* LPS-induced Vitamin D Receptor Decrease in Oral Keratinocytes Is Associated With Oral Lichen Planus. Sci Rep. 2018; 15;8(1):763.
- 23 - Lopes PMA. O papel da vitamina D nas doenças auto-imunes sistêmicas. [s.l.] Universidade do Porto, 2014.
- 24 - Dankers W, Colin EM, Hamburg JPV, Lubberts E. Vitamin D in Autoimmunity: Molecular Mechanisms and Therapeutic Potential. Front Immunol. 2017; 20;7:697.
- 25 - Hewison M. An update on vitamin D and human immunity. Clin Endocrinol (Oxf). 2012 Mar;76(3):315-25.
- 26 - Theng CTS, Tan SH, Goh CL, Suresh S, Wong HB, Machin D, *et al.* A randomized controlled trial to compare calcipotriol with betamethasone valerate for the treatment of cutaneous lichen planus. J Dermatolog Treat. 2004;15(3):141-5.
- 27 - Cutolo M, Pizzorni C, Sulli A. Vitamin D endocrine system involvement in autoimmune rheumatic diseases. Autoimmun Rev. 2011;11(2):84-7.
- 28 - Nazeer J, Singh S, Jayam C, Singh R, Iqbal MA, Singh R. Assessment of the Role of Vitamin D in the Treatment of Oral Lichen Planus. J Contemp Dent Pract. 2020 ;21(4): 390-395.

Vitamin D3 (OH25) supplementation as adjuvant therapy in a patient with erosive oral lichen planus: a case report

Abstract

Oral lichen planus (OLP) is a chronic inflammatory disease of autoimmune nature that mainly affects middle-aged women. Despite the relative effectiveness of corticosteroids in relieving symptoms, it is known that OLP is chronic and has a high recurrence rate, requiring frequent and long-term applications. In this context, therapy with a synthetic analog of vitamin D3 (calcipotriol) has been considered an alternative for autoimmune diseases. Therefore, the objective of this study is to report the case of a 41-year-old female patient with a clinical and histopathological diagnosis of erosive oral lichen planus. The patient had severe painful symptoms and used topical corticosteroids, but showed a poor response to treatment. A serological test for VD3 was requested for the patient, revealing a deficiency (<30 ng/ml). Consequently, vitamin D supplementation was prescribed according to the protocol of the International Society of Endocrinology (6000 IU/daily for 60 days). After implementing the vitamin D3 supplementation protocol in addition to corticosteroids, a regression in inflammation/ulceration was observed, and the patient reported a significant improvement in symptoms. VD3 supplementation can be considered a good adjunctive alternative to corticosteroids in managing patients with OLP.

KEYWORDS: Autoimmune diseases; Oral lichen planus; Vitamin D3.

Como citar este artigo

Caltran MO, Xavier ML, Costa NL, Lima SLG. Suplementação de vitamina D3 (OH25) como terapia adjuvante em paciente com líquen plano oral erosivo: um relato de caso. Rev Odontol Bras Central 2024; 33(92): 116-126. DOI: 10.36065/robrac.v33i92.1723