Vitamina D e câncer

Vitamin D and cancer

Rochele da Silva Boneti[1], Renato Borges Fagundes[2]

RESUMO

A deficiência de vitamina D tem sido implicada como fator de risco no desenvolvimento de alguns tipos de câncer, como o câncer de mama, câncer colorretal, melanoma, câncer de ovário, câncer de próstata e também com relação ao câncer de esôfago, porém, os dados existentes são controversos. Um dos metabolitos biologicamente ativos desta vitamina parece estar envolvido na indução da apoptose e na prevenção da angiogênese, reduzindo a progressão da célula para o fenótipo maligno. Existe uma associação de polimorfismos do receptor nuclear da vitamina D (VDR) que está relacionado ao prognóstico de alguns tipos de câncer. Estudos mostram que níveis sanguíneos mais elevados da vitamina D são protetores principalmente para câncer de mama, câncer colorretal, próstata e carcinoma de células renais, porém, para outros tipos de câncer, como melanoma, câncer de pâncreas e câncer de esôfago, os dados ainda são controversos. Esta revisão foi realizada com o intuito de dar uma visão geral atualizada da relação desta vitamina com alguns tipos de câncer.

UNITERMOS: Vitamina D, Câncer, 25(OH)D, 1,25(OH)2D.

ABSTRACT

Vitamin D deficiency has been implicated as a risk factor for some cancers such as breast cancer, colorectal cancer, melanoma, ovarian cancer, prostate cancer, but its role is controversial in esophageal cancer. Vitamin D metabolites seem to be involved in the induction of apoptosis and angiogenesis and also in preventing and reducing the cell progression to malignant phenotype. There is an association of polymorphisms of the vitamin D nuclear receptor (VDR) with the prognosis of some types of cancers. Several studies show that higher blood levels of vitamin D are protective for breast cancer, colorectal cancer, prostate cancer and renal cell carcinoma, but for other cancers such as melanoma, pancreatic cancer and esophageal cancer data are still controversial. This review brings an updated on the relationship of vitamin D with some types of cancer.

KEYWORDS: *Vitamin D, Cancer, 25(OH)D, 1,25(OH)2D.*

[1] Nutricionista pós-graduada em nutrição enteral e parenteral. Mestranda do Programa de Pós Graduação Ciências em Gastroenterologia e Hepatologia. FAMED. Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

[2] Pós-doutorado. Professor Associado de Gastroenterologia da Universidade Federal de Santa Maria. Professor permanente do Programa de Pós-Graduação em Gastroenterologia e Hepatologia. FAMED. Universidade Federal do Rio Grande do Sul.. Pesquisador do National Institute of Cancer/NIH EUA.

INTRODUÇÃO

Atualmente, a vitamina D não é considerada uma vitamina, e, sim, um hormônio esteroide que regula uma grande variedade de processos biológicos independentes, incluindo o metabolismo ósseo, a resposta imune inata, a proliferação e diferenciação celular. As formas mais importantes da vitamina D são a vitamina D3 (colecalciferol) que é produzida na pele; e a vitamina D2 (ergocalciferol) proveniente da alimentação.

O papel da vitamina D no metabolismo ósseo é bem conhecido. A identificação da expressão do receptor de vitamina D (VDR) na maioria das células e o reconhecimento que algumas células apresentam capacidade para produzir formas ativas da vitamina D têm mostrado evidências da influência desta vitamina na patogenia de outras doenças crônicas, além das doenças osteometabólicas, como diabetes, doenças cardiovasculares, doenças autoimunes, doenças infecciosas e câncer. Neste artigo, é apresentada uma síntese das evidências da associação da vitamina D com câncer.

REVISÃO DA LITERATURA

Vitamina D

A vitamina D é um composto lipossolúvel de origem vegetal (vitamina D2 ou ergocalciferol) ou animal (vitamina D3 ou colecalciferol), responsável principalmente pela manutenção do equilíbrio no metabolismo ósseo (1). A vitamina D pode ser encontrada em alguns alimentos e suplementos alimentares, como óleo de fígado de peixe, salmão, bacalhau, arenque, sardinha, atum, cogumelos e na gema de ovos (2). Porém, sua maior fonte é proveniente da síntese cutânea, a partir da adequada exposição à radiação ultravioleta B (UVB) da luz solar. Apenas cerca de 20% das necessidades corporais diárias são supridas pela alimentação, fato que a torna diferente das demais vitaminas, que geralmente precisam ser adquiridas através da dieta (3).

Os níveis séricos da vitamina D são influenciados por diversos fatores, como envelhecimento, estação climática, latitude, hiperpigmentação cutânea, tempo de exposição solar, ingestão alimentar e uso de bloqueador solar (4).

Este composto lipossolúvel é absorvido no intestino delgado e incorporado por quilomicrons, levada por uma Proteína Carreadora da Vitamina D (DPB) para vários órgãos alvos (5, 6). E é no fígado que ocorre a metabolização da vitamina D ingerida ou sintetizada pela pele, através da hidroxilação do carbono 25 pela enzima D3 25 Hidroxilase (25-OHase), formando a 25 – hidroxivitamina D (25HOVD) ou calcidiol, forma mais abundante deste hormônio no organismo (7, 8).

Além do fígado, outros tecidos, como pele, intestino e rins são capazes de promover a 25-hidroxilação da vitamina D, porém em menor proporção, como no rim, onde ocorre uma nova hidroxilacão e resulta na forma biologicamente ativa da vitamina, a 1,25(OH)2D ou calcitriol (7).

A 25(OH)D (calcidiol) é a forma da vitamina D sem atividade biológica, porém seus níveis circulantes indicam a concentração de vitamina D no organismo e os critérios de diagnósticos propostos para avaliação do estado nutricional de vitamina D foram descrito de acordo com as diretrizes da Sociedade Clinica de Endocrinologia, que define como *deficiência severa*: >25nmol/L, *deficiência:* 25-49 nmol/L, *insuficiência* (50-74nmol/L, *saudável – ideal*: 75 - 150 nmol/L, *intoxicação* (indicado por hipercalcemia e hiperfosfatemia): <250nmol/L (9,10).

Hipovitaminose D

A deficiência de vitamina D tem sido relatada em aproximadamente 36% dos adultos saudáveis jovens e até 57% dos pacientes internados na medicina geral nos Estados Unidos e em percentuais ainda maiores na Europa. Dados epidemiológicos recentes documentaram a alta prevalência de níveis inadequados de vitamina D em pacientes idosos e, especialmente, entre os pacientes com osteoporose. Estima-se que aproximadamente 1 bilhão de indivíduos apresentam deficiência ou níveis insuficientes de vitamina D (11).

No Brasil, existem poucos estudos sobre prevalência de hipovitaminose D, um realizado em crianças no Recife em 1984, não encontrou deficiência de vitamina D, os níveis séricos médios eram de 108nmol/L no verão e 106nmol/L no inverno. Outro estudo, realizado em São Paulo com 177 idosos institucionalizados e 243 ambulatoriais, verificou que 71,2 % dos idosos institucionalizados e 43,8% dos ambulatoriais apresentavam insuficiência de vitamina D, com níveis séricos abaixo de 50 nmol/L (12, 13).

No Rio Grande do Sul, devido às suas características climáticas, existe uma maior possibilidade de deficiência de vitamina D. Estudo realizado em pacientes hospitalizados no Hospital de Clinicas de Porto Alegre avaliou a prevalência da deficiência de vitamina D no primeiro mês da primavera, correlacionando com níveis de paratormônio, cálcio e albumina. O estudo considerou como deficiência severa níveis séricos de 25 (OH)D abaixo de 25nmol/ L e como deficiência moderada os valores entre 25nmol/L e 50nmol/ L. Os resultados demonstraram níveis inferiores a 50 nmol/L em 77,8 % e valores menores que 25nmol/L em 33 % dos pacientes (14).

Em uma amostra de indivíduos jovens sem evidências clínicas de doença, constituída de médicos residentes do Hospital de Clinicas de Porto Alegre, também foi encontrada deficiência da vitamina. Entre os 73 indivíduos avaliados, 57,4% apresentaram níveis abaixo de 50nmol/L (15).

Diante destas particularidades envolvendo a biodisponibilidade da vitamina D nos seres humanos, entende-se o crescente interesse em pesquisas envolvendo este esteroide, visto que estudos em diferentes populações têm mostrado uma alta prevalência de hipovitaminose D e a implicação clínica deste achado ainda continua pouco entendida (16).

Estudos observacionais, combinados com ensaios clínicos, têm mostrado que concentrações adequadas dos níveis séricos circulantes de vitamina D estão associadas com taxa de incidência mais baixas para alguns tipos de câncer, níveis entre 100 - 150 nmol/L impediriam aproximadamente 58.000 novos casos de câncer de mama e 49.000 novos casos de câncer de colorretal a cada ano e três quartos de mortes por essas doenças nos Estados Unidos e Canadá (17).

Vitamina D e Câncer

A vitamina D exerce ações diretas ou indiretas em mais de 200 genes envolvidos na regulação do ciclo celular, diferenciação, apoptose e angiogênese, promovendo ou inibindo a proliferação de células normais ou neoplásicas (18). A identificação da expressão do VDR na maioria das células e a descoberta que algumas células também apresentam mecanismos enzimáticos para produzir formas ativas da vitamina D têm mostrado evidências da influência desta vitamina na patogenia de algumas neoplasias.

A 1,25(OH)2D (calcitriol) liga-se ao VDR nuclear para determinar uma resposta genômica através da regulação da transcrição genética (Figura 1). VDR têm sido relatados na mama, em células ósseas, renais e intestinais, em células do sistema reprodutivo feminino (útero, ovário, placenta) e masculino (testículo e próstata), nas células do sistema imune e sistema endócrino (pâncreas, hipófise, tireoide e adrenal). Células musculares esqueléticas, coração, cérebro e fígado também apresentam VDR. Além da presença de VDR em quase todas as células do organismo humano, algumas delas apresentam a enzima 1-alfa-hidroxilase que produz localmente a forma ativada da vitamina D (1,25(OH)2D) (19).

O VDR é sintetizado a partir de um gene localizado no cromossomo 12, conhecido como gene VDR. Vários polimorfismos têm sido identificados neste gene e alguns deles apresentam associação com os níveis de 25(OH)D (calcidiol) (19).

Uma revisão sistemática da literatura analisou a relevância da associação de polimorfismos do VDR com alguns tipos de cânceres. Com algumas controvérsias, as evidências apontam para uma associação mais consistente dos polimorfismos de VDR Fok1com risco para câncer de próstata, BSM1 para câncer de mama e melanoma cutâneo, Taq1 para câncer de mama e carcinoma de células renais (20).

A deleção do gene VDR tem sido estudada em camundongos e estes parecem desenvolver câncer quando expostos a carcinógenos específicos, quando comparados com controles que apresentam VDR (21).

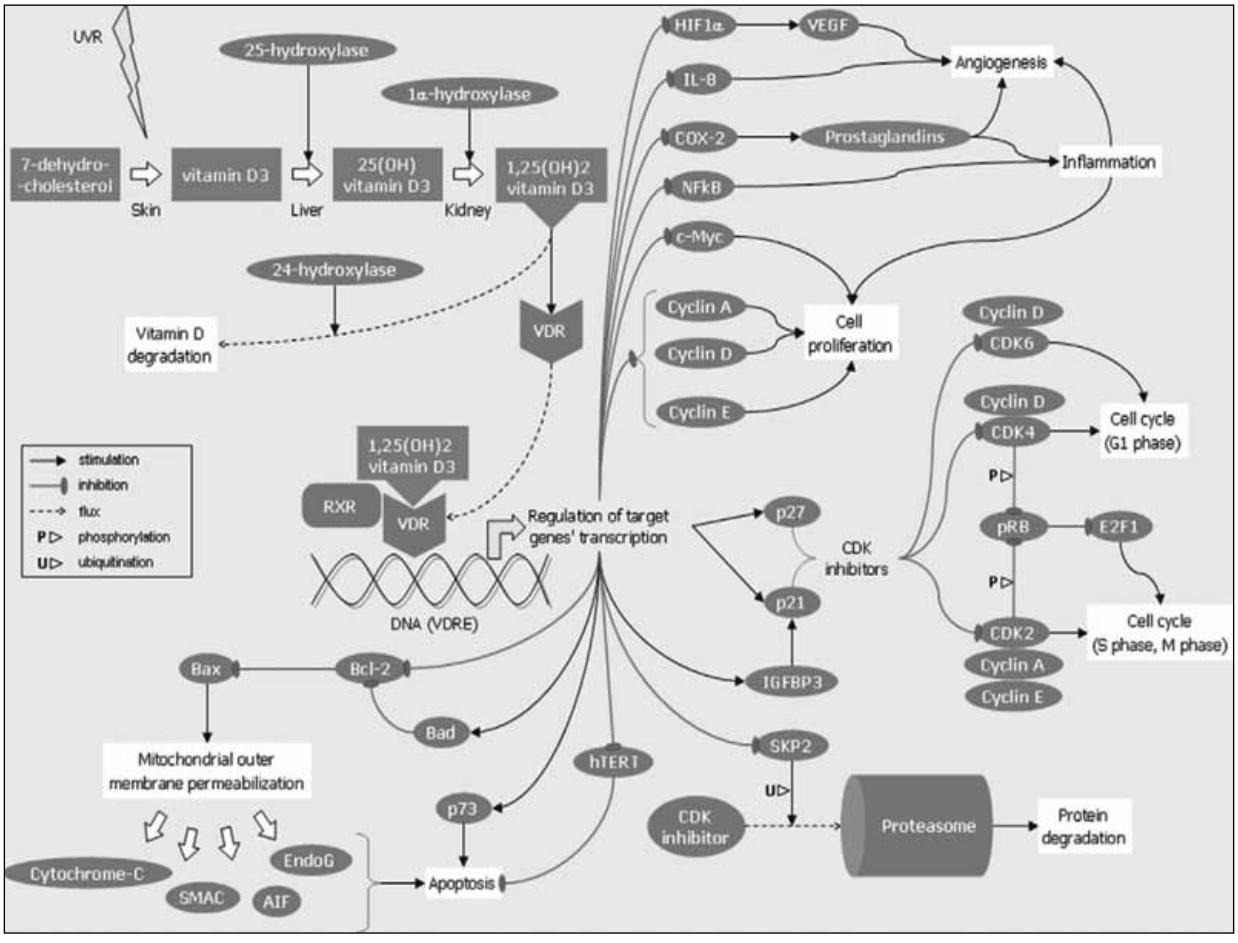


FIGURA 1 – Metabolismo da vitamina D e sua participação no ciclo celular.

O 1,25(OH)2D (calcitriol) inibe a proliferação de células com fenótipo maligno induzindo o bloqueio em uma das fases do ciclo celular, modulando a expressão e a atividade de fatores de crescimento em células neoplásicas. No câncer de próstata, a 1,25(OH)2D (calcitriol) parece determinar um estímulo na expressão do fator de crescimento IGFBP3, que por sua vez, estimula a expressão de p21 inibindo a proliferação celular (22).

Tem sido demonstrado o efeito transcricional da 1,25(OH)2D (calcitriol) em genes envolvidos no canceres de cólon, mama, ovário e algumas leucemias. A vitamina D determina a baixa regulação do Skp2 e existem evidências que o tratamento adjuvante com 1,25(OH)2D determina supressãodo proto-oncogene MYC, contribuindo significativamente para os efeitos antiproliferativos (22).

A vitamina D é um potente inibidor da angiogenese e de processos inflamatórios. A 1,25(OH)2D reduz a expressão de VEGF (vascular endothelial growth factor) que é um promotor da angiogenese e inibe a expressão da Interleucina 8, que tem ação pró-angiogênica. Também exerce ação inibitória do NFkB, que estimula atividade inflamatória (22, 20).

Vitamina D e Câncer de Pele

Os raios UVB são conhecidos por causar câncer de pele, mas também aumentam a síntese cutânea de vitamina D, portanto, a relação entre a vitamina D e o câncer de pele é complexa e muitos estudos apresentam resultados conflitantes.

Um estudo recente observou que níveis de 25 (OH) D acima de 75nmol/L foram associados a uma maior frequência de carcinoma de células basais e melanoma e uma redução pouco significativa de carcinoma de células escamosas (23).

Níveis elevados, 1,25(OH)2D (calcitriol) inibem a proliferação de queratinócitos *in vitro* e regulam a diferenciação destas células e a interação com o cálcio regula a diferenciação dos queratinócitos (20, 24). Uma meta-análise sugere um possível papel significativo do VDR com polimorfismo de FokI e BsmI em melanoma cutâneo maligno e risco para câncer de pele não maligno (25). A deficiência de VDR nos queratinócitos determina efeito hiperproliferativo e diminuição a apoptose (26).

O efeito foto-protetor de 1,25(OH)2D (calcitriol) em queratinócitos pode ser dose – dependente, estudos sugerem que a 1,25(OH)2D (calcitriol) exerce seu efeito foto protetor contra uma moderada gama de irradiação UVB, mas que em doses mais elevadas, este efeito é perdido, doses elevadas de exposição UVB é associada com um aumento no risco de câncer de pele (26). Atualmente, não existe um consenso para recomendações de ingestão de vitamina D e ótimos níveis relacionados com a prevenção de câncer de pele (26).

Segundo Lindelof et al., a hipótese de que a produção de vitamina D através da exposição solar tenha uma efeito protetor no desenvolvimento do câncer de pele não é sustentada (27).

Vitamina D e câncer de mama

A enzima 25-hidroxivitamina-D 24-hidroxilase, codificada pelo gene CYP24A1, catalisa um passo irreversível e limitante da velocidade da degradação de 1,25(OH)2D (calcitriol). CYP24A1 e o VDR são encontrados no tecido mamário normal e em tumores da mama (28). O CYP24A1 é fortemente estimulado pela sinalização do VDR, que proporciona um mecanismo de realimentação negativa para a vitamina D. A expressão e atividade de CYP24A1 são importantes determinantes da disponibilidade de vitamina D ativada na mama (29).

Recente estudo de caso controle, realizado Estados Unidos, estudou seis polimorfismos em CYP24A, e dois genes variantes do VDR em associação com o risco de câncer de mama. De seis polimorfismos em CYP24A1, duas variantes encontradas em regiões independentes do gene estavam significativamente associados com o risco de câncer da mama. Em VDR, alelos raros de BSM1 também foram significativamente associados com o risco de câncer de mama (30).

Em metanálise sobre a vitamina D e prevenção de câncer de mama, foi encontrada redução de 45 % do risco de câncer em mulheres com níveis séricos de 25(OH)D (calcidiol) em torno de 60nmol/L quando comparadas com mulheres com níveis mais baixos (31), indicando que a vitamina D apresenta evidências de envolvimento na carcinogênese do câncer de mama.

Vitamina D e câncer do aparelho digestivo

Giovannucci e colaboradores realizaram em 2006 um estudo prospectivo que investigou a incidência de câncer e outras doenças crônicas nos EUA em profissionais da saúde (*Health Professionals Follow – Up Study)*. Neste estudo, foram analisados os preditores dos níveis séricos da 25(OH)D (pigmentação da pele, obesidade, localização geográfica da residência, exposição solar e aporte dietético e suplementar de Vitamina D) em 47.800 homens com idade entre 40 e 75 anos e a relação destes níveis com o risco de câncer do sistema digestivo. Os resultados deste estudo demonstraram que um incremento de 25nmol/ L da 25(OH) D circulante esteve associado com a redução de 43% na incidência e 45 % na mortalidade por cânceres do sistema digestivo (32).

Câncer esofágico e gástrico

Um estudo realizado na região central da China abordou indivíduos predominantemente de área rural e que apresentavam baixa ingestão de vitamina D em sua dieta. De uma coorte de 29.558 indivíduos com idades entre 40 – 69 anos seguidos durante 5,25 anos, houve a ocorrência de 640 casos novos de carcinoma epidermoide do esôfago (CEE), 435 adenocarcinomas da cárdia e 104 adenocarcinomas gástricos não cárdicos. Identificou-se que, nesta população com baixos níveis de 25(OH)D, concentrações séricas mais altas foram associadas com risco aumentado de CEE em homens, mas não em mulheres e não foi en-

contrada associação dos níveis de 25(OH)D (calcidiol) para o carcinoma gástrico tanto cárdico como não cárdico (33).

Em recente estudo de caso-controle autores avaliaram a associação entre os níveis circulantes de 25(OH)D e o risco de câncer do trato gastrointestinal superior. Casos e controles foram pareados dentro de oito coortes da China, Finlândia e Estados Unidos. A concentração sérica de 25(OH)D não foi estatisticamente associada com o risco de câncer do trato gastrointestinal superior, porém, em análise por subgrupo de raça demonstrou que concentrações mais baixas, menores que 25 nmol/L de 25(OH)D, foram associadas com redução do risco de câncer do trato gastrointestinal superior em asiáticos. Porém, em caucasianos não foi observada nenhuma associação estatisticamente significativa entre a 25(OH)D circulante e risco para câncer do tubo digestivo superior. Não fumantes, com concentrações menores que 25nmol/L, apresentaram baixo risco para câncer digestivo superior (34). Quanto ao consumo de álcool, duas tendências opostas foram observadas. Indivíduos com baixo consumo alcoólico e com baixas concentrações de Vitamina D apresentaram risco reduzido para a ocorrência de câncer enquanto aqueles com ingestão alcoólica superior a 14 gramas de álcool/dia as baixas concentrações de vitamina D foram associadas com risco mais alto de câncer (34).

Estudo de caso-controle conduzido no norte da Itália, que objetivou estudar a associação da ingestão de Vitamina D com câncer de orofaringe e esôfago, concluiu que o consumo de vitamina D na dieta representava fator de proteção para o câncer do trato aerodigestivo superior, em alcoolistas e tabagistas (35).

Estudo realizado sobre a expressão do receptor de expressão da vitamina D (VDR) na terapia neoadjuvante em adenocarcinoma esofágico e no tecido da mucosa da junção esofagogástrica demonstrou que os tumores que não responderam as terapias neoadjuvantes apresentavam maior expressão de VDR do que aqueles que apresentaram resposta completa. Os dados deste estudo sugerem associação entre expressão de VDR e resposta à terapia neoadjuvante. Também existem evidências que os receptores se encontram fortemente marcados na camada epitelial do esôfago de Barrett quando comparados com a mucosa gástrica normal (36, 37).

Câncer colorretal

Em 1980, Garland & Garland relacionaram a incidência de câncer colorretal (CCR) com regiões em que a população tem pouca exposição solar, sugerindo que a vitamina D é um fator de proteção contra o CCR (10). Outro estudo nos Estados Unidos, Califórnia, verificou que indivíduos que ingeriam mais que 1.000 UI por dia de vitamina D ou apresentavam nível sérico de 25(OD)D igual ou maior que 82,5 nmol/L apresentaram uma redução na frequência de CCR em aproximadamente 50% (38).

Câncer pancreático

Estudos ecológicos sugerem a associação da exposição ao sol com menores taxas de mortalidade com câncer de pâncreas em Caucasianos (39, 40), japoneses (41) e populações afroamericanas (42). Células das ilhotas, do ducto pancreático e tecidos adenocarcinomatosos pancreáticos expressam a 1,25(OH)2D e a enzima que a catalisa, a 24-hidroxilase/CYP24A1, sugerindo que o crescimento de linhagens celulares de câncer de pâncreas possa ser inibido por 25(OH)D3 (43). Assim como também foi demonstrado *in vitro* que a 25(OH)D3 inibe a proliferação de células neoplásicas pancreáticas, induzindo a diferenciação e promovendo a apoptose (44).

Estudo prospectivo realizado com profissionais da saúde mostrou evidências que níveis mais elevados de vitamina D estiveram associados com menor incidência total de câncer, incluindo o câncer de pâncreas (32).

Vitamina D e câncer do sistema urinário e próstata

Estudo epidemiológico sobre a incidência e mortalidade do câncer de próstata apresentou evidências de que a deficiência de vitamina D representa um fator de risco para este tipo de câncer (25). Skowronski e colaboradores identificaram que o calcitriol (1,25(OH)2D inibe o crescimento de duas das três linhas de células neoplásicas da próstata (45). Miller e colaboradores demonstraram que a inibição era proporcional a presença do VDR, e que altos níveis de 24-hidroxilase/CYP24A1 reduziriam esta inibição, concluindo que o calcitriol pode retardar a evolução do câncer de próstata (46).

Vitamina D e câncer de ovário

A presença de VDR no epitélio do ovário normal e em linhas celulares de tumores ovarianos parece influenciar o desenvolvimento do câncer de ovário, tendo sido identificado em mulheres afroamericanas que expressam pelo menos um polimorfismo do VDR, um maior risco para desenvolver câncer de ovário (47, 48, 49).

A expressão do VDR foi encontrada em plaquetas de mulheres com câncer epitelial de ovário em níveis significativamente maiores do que em mulheres saudáveis, a resposta ao regime quimioterápico pareceu ser melhor e a sobrevida foi em média 6 vezes maior nas pacientes com valores mais elevados de VDR plaquetário. Este estudo sugere que o VDR plaquetário pode ser considerado como um marcador patológico (50).

COMENTÁRIOS FINAIS

Existem evidências que as interações da vitamina D, *25*(OH)D, seus níveis plasmáticos de exposição à radiação UV desempenham um papel importante na ocorrência de câncer. Porém, para determinados tipos de câncer, as evidências das associações são inconsistentes. Muitos estudos mostram associação do receptor da vitamina D, VDR, em tecidos normais e/ou tumores malignos na mama, próstata, pâncreas e ovário. O VDR parece desempenhar um papel relevante na carcinogênese. Porém, quando se rela-

ciona níveis plasmáticos da vitamina D e a ingestão alimentar com determinados tipos de câncer, esta associação fica menos consistente, mas existem tendências sugerindo que níveis mais baixos de vitamina D estão relacionados como fator de risco para câncer de mama, câncer colorretal, próstata e alguns tipos de câncer do aparelho digestivo.

As recomendações diárias alimentares (RDA) aumentaram nos últimos anos de 400 UI/dia para 600UI/dia e indicações para suplementação com 50.000 UI uma ou duas vezes por mês são cada vez mais rotineiras para populações vulneráveis como residentes de casa de repouso ou centros de deficiência, mulheres em período de menopausa com osteopenia e também para indivíduos sob risco para alguns tipos de câncer.

A variação sazonal é também uma limitação dos estudos, provavelmente mais importante em latitudes mais altas do que em latitudes mais baixas, por causa das grandes variações de ângulos de elevação de sol com aumento da latitude, pois um dos fatores que não pode ser desconsiderado é o impacto da exposição solar sobre as taxas da doença.

A suplementação, a exposição solar, a ingestão adequada das doses recomendadas e políticas de implementação de vitamina D em alguns tipos de alimentos são medidas importantes relacionadas com a prevenção de alguns tipos de câncer.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. De Luca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. Am J Clin Nutr.2004;80(6 Suppl);1689S-96S.
2. Camargo VMP. Vitaminas – aspectos nutricionais, bioquímicos, clínicos e analíticos. 2008;3:79-119.
3. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. Mayo Clin Proc. 2006;81(3):353-73.
4. Cuppari L, Lopes MGG, Unger MD. Aspectos fisiopatológicos e epidemiológicos da deficiência de vitamina D. Diagnósticos da fome oculta. 2009;26:85-95.
5. Porsová, Du Toid I, Blashosj, Rovenský J, Babický A, Justové V. Studies on the imunomodulatory effects of vitamin D. Endocr. Regul. 1993;27(2):75-82.
6. Krall EA, Sahyoun N, Tannenbaum S, Dallai GE, Dawson-Hughes B. Effect of vitamin D intake on seasonal variation in parathyoid hormone secretion in postmenpausal women. New Engl J Med. 1989;231(26):1777-83.
7. Quesada JM, Coopmans W, Ruiz B, Aljama P, Jans I, Bouillon R. Influence of vitamin D on parathyroide function in the elderly. J Clin Endocrinol Metab. 1992;75:494-501.
8. Boonen S, Aerssens J, Dequerker J. Age related endocrine deficiencies and fractures of the proximal fêmur. II. Implications of vitamin D deficiency in the elderly. J Endocrinol. 1996;149:7-13.
9. Wimalawansa JS. The vitamin D in the new millennium. Curr Osteoporos Rep. 2012;10:4-15.
10. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(7):1911-30.
11. Holick MF.High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. Mayo Clin Proc. 2006;81(3):353-73.
12. Linhares ER, Jones DA, Round JM, Edward RH. Effect of nutrition on vitamin D status: studies on healthy and poorly nourished Brazilian children. Am J Clin Nutr. 1984;39(4):625-30.
13. Saraiva GL, Cendoroglo MS, Ramos LR, Araújo LMQ,Vieira JGH, Maeda SS, et al. Prevalência da deficiência, insuficiência de vitamina D e hiperparatiroidismo secundário em idosos institucionalizados e moradores na comunidade da cidade de São Paulo, Brasil. Arq Bras Endocrinol Metab. 2007;51(3):437-442.
14. Premaor MO, Furlanetto TW. Hyperparathyroidism secondary to hypovitaminosis D in hypoalbuminemic is less intense than in normoalbuminemic patients: a prevalence study in medical inpatients in southern Brazil. Endocrine. 2004;24(1):47-53.
15. Premaor MO, Furlanetto TW. Hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism in resident physicians of a general hospital in southern Brazil. J Endocrinl Invest. 2008;31(11):991-5.
16. Holick MF. Vitamin D deficiency. New Engl J Med. 2007;357(3):266-81.
17. Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, Garland FC. Vitamin D for cancer prevention: global perspective. Ann Epidemiol. 2009;19(7):468-83.
18. Bouillon R, Eelen G, Verlinden L, Mathieu C, Carmeliet G, Verstuyf A. Vitamin D and cancer. J Steroid Biochem Mol Biol. 2006;102(1-5):156-62
19. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. Am J Clin Nutr. 2004 Dec;80(6 Suppl):1689S-96S.
20. Popadic S, Ramic Z, Medenica L, Mostarica Stojkovic M, Trajkovic V, Popadic D. Antiproliferative effect of vitamin A and D analogues on adult human keratinocytes in vitro. Skin Pharmacol Physiol. 2008;21:227-34.
21. McGrath JJ, Saha S, Burne TH, Eyles DW. A systematic review of the association between common single nucleotide polymorphisms and 25-hydroxyvitamin D concentrations. J Steroid Biochem Mol Biol. 2010;121(1-2):471-7.
22. Mocellin S. Vitamin D and cancer. Deciphering the truth. Biochim Biophys Acta. 2011;1816(2):172-8.
23. Reddy KK. Vitamin d level and Basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, and melanoma risk. J Invest Dermatol. 2013;Mar;133(3):589-92.
24. Bikle DD, Gee E, Pillai S. Regulation of keratinocyte growth, differentiation, and vitamin D metabolism by analogs of 1,25-dihydroxyvitamin D. J Invest Dermatol. 1993;101:713-8.
25. Gandini S, Raimondia S, Gnagnarella P, Dore JF, Maisonneuve P, Testoric A. Vitamin D and skin cancer: A meta-analysis. 2009;45(4):634-41.
26. Tang JY, Fu T, Lau C, Oh DH, Bikle DD, Asgari MM. Vitamin D in cutaneous carcinogenesis: part II.J Am Acad Dermatol. 2012;67(5):817.e1-11.
27. Lindeof B, Krynitz B,Ayoubi S, Martschin C, Wiegleb-Edstrom D, Wiklund. Previous extensive sun exposure and subsequent vitamin D production in patients with basal cell carcinoma of the skin,has no protective effect on internal cancers. Eur J Cancer. 2012;48(8):1154-8.
28. Welsh J. Vitamin D and prevention of breast cancer. Acta Pharmacol Sin. 2007;28:1373-1382.
29. Mehta R J, Peng X, Alimirah F, Murillo G, Mehta R. Vitamin D and breast cancer: Emerging concepts. Cancer Letters. published online 20 December 2012.
30. Fuhrman BJ, Freedman DM, Bhatti P, Doody MM,Fu YP, Chang SC, Linet MS, Sigurdson AJ. Sunlight, polymorphisms of vitamin D-related genes and risk of breast cancer. Anticancer Res. 2013;33(2):543-51.
31. Chen P, Hu P, Xie D, Qin Y, Wang F, Wang H. Meta-analysis of vitamin D, calcium and the prevention of breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2010;121(2):469-77.
32. Giovannucci E, Liu Y, Rimm EB, Hollis BW, Fuchs CS, Stampfer MJ, Willett WC. Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. J Natl Cancer Inst. 2006;98:451-9.
33. Chen W, Dawsey SM, Qiao YL, Mark SD, Dong ZW, Taylor PR, Zao P, Abnet CC. Prospective study of serum 25(OH) vitamin D concentration and risk of oesophageal and gastric cancers. Br J Cancer. 2007; 97(1):123-128.
34. Abnet CC, Yu Chen, Wong-Ho Chow, Yu-Tang Gao, Helzlsouer KJ, Le Marchand L, et al. Circulating 25-Hydroxyvitamin D and risk of esophageal and gastric cancer cohort consortium vitamin D pooling project of rarer cancers. Am Journal of Epdemiol. 2010;l 172:94-16.

35. Lipworth L, Rossi M, McLaughlin L K, Negri E, Talamini R, Levi F, Franceschi S, La Vecchia C et al. Dietary vitamin D and cancers of the oral cavity and esophagus. Annals of Oncology. 2009;20:1576-1581.
36. Trowbridge R, Mittal SK, Sharma P, Hunter WJ, Agrawal DK. Vitamin D receptor expression in the mucosal tissue at the gastroesophageal junction. Exp Mol Pathol. 2012;93:246-249.
37. Trowbridge R, Mittal SK, Sharma P, Hunter WJ, Agrawal DK. Vitamin D receptor expression and neoadjuvant therapy in esophageal adenocarcinomas. Experimental and Molecular Pathology. 2012;93:147-153.
38. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, Grant WB, Mohr SB, Lipkin M et al. Vitamin D and prevention of colorectal cancer. J Steroid Biochem Mol Biol. 2005;97:179-94.
39. Grant WB. An ecologic study of cancer mortality rates in Spain with respect to indices of solar UVB irradiance and smoking. Int J Cancer. 2007;120:1123-1128.
40. Boscoe FP, Schymura MJ. Solar ultraviolet-B exposure and cancer incidence and mortality in the United States, 1993-2002. BMC Cancer. 2006;6:264.
41. Mizoue T. Ecological study of solar radiation and cancer mortality in Japan. Health Phys. 2004;87:532-538.
42. Kinoshita S, Wagatsuma Y, Okada M. Geographical distribution for malignant neoplasm of the pancreas in relation to selected climatic factors in Japan. Int J Health Geogr. 2007;6:34.
43. Schwartz GG, Eads D, Rao A, Cramer SD, Willingham MC, Chen TC, Jamieson DP, et al. Pancreatic cancer cells express 25-hydroxyvitamin D-1 alpha-hydroxylase and their proliferation is inhibited by the prohormone 25-hydroxyvitamin D3. Carcinogenesis 2004;25:1015-1026.
44. Schwartz GG, Eads D, Naczki C, Northrup S, Chen T , Koumenis C. 19-nor-1 alpha,25- dihydroxyvitamin D2 (paricalcitol) inhibits the proliferation of human pancreatic cancer cells in vitro and in vivo. Cancer Biol Ther. 2008;7:430-436.
45. Skowronski RJ, Peehl DM, Feldman D. Actions of vitamin D3, analogs on human prostate cancer cell lines: comparison with 1,25-dihydroxyvitamin D3. Endocrinology. 1995;136(1):20-6.
46. Miller GJ. Vitamin D and prostate cancer: biologic interactions and clinical potentials. Cancer Metastasis Rev. 1999;17(4):353-60.
47. Saunders DE, Christensen C, Wappler NL, Schultz JF, Lawrence WD, Malviya VK, Malone JM and Deppe G. Inhibition of c-myc in breast and ovarian carcinoma cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3, retinoic acid and dexamethasone. Anticancer Drugs. 1993;4:201-208.
48. Villena-Heinsen C, Meyberg R, Axt-Fliedner R, Reitnauer K, Reichrath J, Freidrich M. Immuno histochemical analysis o 1,25 dihydroxyvitamin D3 receptors, oestrogen and progesterone receptors and Ki-67 in ovarian carcinoma. Anticancer Res. 2002;22:2261-2267.
49. Grant DJ, Hoyo C, Akushevich L, Iversen ES, Whitaker R, Marks J. et al. Vitamin D receptor (VDR) polymorphisms and risk of ovarian cancer in caucasian and african american women. Gynecol Oncol. 2012;21:S0090-8258.
50. Silvagno F, Poma CB, Realmuto C, Ravarino N, Ramella A, Santoro N et al. Analysis of vitamin D receptor expression and clinical correlations in patients with ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2010;119:121-124.

✉ Endereço para correspondência
Rochele da Silva Boneti
Rua Dr. Murtinho, 979/207
91.420-070 – Porto Alegre, RS – Brasil
☎ (51) 3094-6464 / (51) 3086-4273 / (51) 9516-1921
💻 rocheleboneti@hotmail.com
Recebido: 11/3/2013 – Aprovado: 13/3/2013