



CORRELAÇÃO ENTRE NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D E RISCO DE CÂNCER: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Maria Roseneide dos Santos Torres¹; Felipe Gomes Santiago²; Gabriela Oliveira Chaves²;
Natália Silva Macedo²; Tarcila Gurgel Aquino².

- 1 Doutora em Medicina e Saúde pela Universidade Federal da Bahia. Docente da disciplina Endocrinologia e Metabologia do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG).
- 2 Discentes de Medicina pela UFCG.

RESUMO

A presente revisão objetiva verificar a ação da vitamina D no organismo humano, enfatizando a relação entre os seus níveis séricos, bem como a sua suplementação e de seus análogos com o risco de desenvolvimento de câncer e com a mortalidade por causas relacionadas ao câncer. Trata-se de uma revisão bibliográfica do tipo integrativa realizada entre o período de dezembro de 2016 até maio de 2017, com artigos publicados entre 2006 e 2017 nas plataformas de dados PubMed, SciELO, COCHRANE, LILACS e MEDLINE, tendo sido encontrado um total de 37 artigos. Efeitos antineoplásicos observados *in vitro* mostram ação da Vitamina D sobre células-tronco cancerígenas, os quais foram correlacionados com a elevada expressão de seu receptor (VDR). Os níveis séricos de vitamina D apresentam relação inversa com a incidência de alguns tipos de câncer, como o de mama e o colorretal. Mulheres com concentrações de 25(OH)D de 40 ng/mL ou mais apresentaram um risco 65% menor de câncer do que mulheres com níveis de 20 ng/mL ou menos. Os estudos analisados não encontraram correlação entre a suplementação de vitamina D com a incidência de câncer, apenas uma tendência na diminuição da mortalidade. Foi documentada atividade antineoplásica *in vitro* e *in vivo* da forma ativa da vitamina D. Entretanto, nos estudos em humanos, evidências apontam uma atuação mais incisiva na progressão do câncer do que na própria carcinogênese, com maiores efeitos na redução da mortalidade do que no risco de câncer. Dessa forma, novos estudos precisam ser realizados para melhor esclarecer os efeitos da vitamina D na carcinogênese e progressão do câncer.

Palavras-chave: Vitamina D; Câncer; Hipoavitaminose D.

CORRELATIONS BETWEEN VITAMIN D AND CANCER: REVIEW

ABSTRACT

This review aims to verify the action of the vitamin D in the human body, emphasizing the relationship between its serum levels, as well as its supplementation with the risk of cancer development and with mortality due to cancer-related causes. It was performed a integrative review carried out between December 2016 and May 2017, with articles



published between 2006 and 2017 on the PubMed, SciELO, COCHRANE, LILACS and MEDLINE platforms, and a total of 37 articles were found. Antineoplastic effects observed in vitro show action on cancer stem cells that were correlated with high expression of VDR. Serum levels of vitamin D are inversely related to the incidence of some types of cancer, such as breast and colorectal cancer. Women with concentrations of 25 (OH) D of 40 ng/mL or more had a 65% lower risk of cancer than women with levels of 20 ng/mL or less. The studies analyzed did not find a correlation between vitamin D supplementation and the incidence of cancer, only a tendency to decrease mortality. In vitro and in vivo antineoplastic activity of the active form of vitamin D has been documented. However, in human studies, evidence points to a more incisive performance in cancer progression than in carcinogenesis itself, with greater effects on reducing mortality than on risk of cancer. Therefore, new studies need to be performed to better elucidate the effects of vitamin D on carcinogenesis and cancer progression.

Keywords: Vitamin D; Cancer; Vitamin D Deficiency.

INTRODUÇÃO

Devido à sua crescente prevalência e incidência, o câncer vem ganhando significativa importância nas políticas públicas de saúde da atualidade. De acordo com dados do Instituto Nacional de Câncer, para o biênio 2016-2017 espera-se a ocorrência de cerca de 600 mil casos novos de câncer no Brasil. Excetuando-se o câncer de pele não-melanoma (aproximadamente 180 mil casos novos), ocorrerão cerca de 420 mil casos novos de câncer nesse período. O perfil epidemiológico observado assemelha-se ao da América Latina e do Caribe, onde os cânceres de próstata (61 mil) em homens e mama (58 mil) em mulheres serão os mais frequentes (1).

Há previsão mundial de que o número anual de novos casos aumente para 22 milhões nas próximas duas décadas. Nos Estados Unidos, estima-se mais de 1,68 milhões de novos casos de câncer diagnosticados em 2016 e quase 600.000 mortes devido ao câncer (2).

No intuito de retardar ou inverter essas tendências ascendentes na incidência do câncer, torna-se imprescindível o foco na prevenção primária, bem como no tratamento, na mortalidade e nos custos associados. Para tanto, diversos estudos vêm sendo realizados com o objetivo de encontrar fatores relacionados à diminuição do risco de câncer ou à redução da mortalidade por essa entidade, na qual a vitamina D merece destaque (3).



Há trinta e cinco anos, foi proposta, pela primeira vez, uma possível correlação entre câncer e vitamina D. Tal hipótese foi idealizada por Garland e Garland, a partir de observações de maior mortalidade por câncer de cólon em latitudes mais altas e em áreas com menos radiação solar. Desde então, vários estudos epidemiológicos têm encontrado uma associação inversa entre a concentração sérica de 25-hidroxitamina D – 25(OH)D – e o risco de muitos tipos de câncer, principalmente, mama, colorretal e próstata(2).

O termo vitamina D engloba um grupo de moléculas esteroides derivadas do 7-deidrocolesterol (7-DHC). É no fígado onde ocorre a metabolização da vitamina D ingerida ou sintetizada pela pele, através da hidroxilação, obtendo-se a 25-hidroxitamina D [25(OH)D ou calcidiol], metabólito mais abundante no organismo; no rim, acontece nova hidroxilação, resultando na forma biologicamente ativa da vitamina, a 1,25-diidroxitamina D [1,25(OH)₂D ou calcitriol]. Com o entendimento de vários aspectos da fisiologia da vitamina D a partir de estudos bioquímicos e moleculares, a 1,25(OH)₂D foi reconhecida como hormônio esteroide, com papel na regulação de grande variedade de processos biológicos independentes, incluindo a modulação da autoimunidade e síntese de interleucinas inflamatórias, o controle da pressão arterial, a proliferação e diferenciação celular, além do importante papel de regulador da fisiologia osteomíneral, assim como no diabetes, nas cardiopatias, nas infecções, nas doenças autoimunes e no câncer (3-4).

Os efeitos da vitamina D no organismo podem ser compreendidos analisando-se os componentes necessários para sua ação, quais sejam as moléculas que compõem o grupo vitamina D, sua proteína carreadora (DBP), VDR e as enzimas que participam de seu metabolismo. Pelo fato de o VDR ter sido encontrado em vários tipos de tecidos humanos, a vitamina D está, cada vez mais, sendo reconhecida por seus efeitos extraesqueléticos, que incluem os efeitos antiproliferativos, pró-diferenciação, indutores da apoptose e regulatórios da angiogênese, reduzindo, dessa forma, a progressão da célula para o fenótipo maligno ao exercer papel antioncogênico (3).

Hipovitaminose D representa um problema de saúde pública universal. Estudos mostram uma elevada prevalência desta condição independente da idade, etnia e da localização geográfica, chegando a afetar mais de 90% dos indivíduos, dependendo da população estudada. No Brasil, baixos níveis de 25(OH)D foram constatados em cerca de 60% dos adolescentes e em 81,1% das mulheres em idade reprodutiva (4-5).



É consenso que a 25(OH)D é o melhor indicador para a avaliação do *status* de vitamina D, classificando-se os indivíduos como deficientes (< 20 ng/mL), insuficientes (20-29 ng/mL) ou suficientes (30-100 ng/mL). De acordo com a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), concentrações de 25(OH)D acima de 30 ng/mL são desejáveis e deve ser a meta para populações de maior risco para doenças osteometabólicas, tendo em vista que, nessa faixa, os benefícios da vitamina D são mais evidentes (4).

O objetivo desta revisão é verificar se há evidências que sustentem a relação entre os níveis séricos de vitamina D e sua suplementação e o risco de desenvolver câncer, bem como a mortalidade por causas relacionadas ao câncer.

MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho consta de uma revisão bibliográfica integrativa, a qual possibilita a síntese do conhecimento através da análise dos resultados de estudos significativos, aprimorando, desta forma, a tomada de decisões na prática clínica. Foram consultadas as plataformas digitais de dados MEDLINE, LILACS, PubMed, SciELO e COCHRANE, usando como palavras-chave Vitamina D, Câncer e hipoavitaminose D. As versões em inglês (“*Vitamin D*”, “*Cancer*”, “*Vitamin D Deficiency*”) foram retiradas do MeSH (Medical Subject Headings). Os critérios de inclusão dos artigos foram publicação em português, inglês ou espanhol, com os resumos disponíveis nas bases de dados selecionadas, no período compreendido entre 2006-2017; preferencialmente, artigos que permitissem obter evidências fortes, ou seja, revisões sistemáticas de múltiplos ensaios clínicos randomizados controlados individuais e estudos observacionais de coorte e caso-controle que correlacionassem os níveis de vitamina D ou a suplementação de vitamina D com o risco de câncer ou com a mortalidade por câncer.

A busca realizada nas bases de dados com os descritores supracitados resultou em 1657 artigos. Após a aplicação dos critérios de inclusão/exclusão, obteve-se um total de 168 artigos. Os resumos de todos os textos (*abstracts*) foram avaliados, com posterior seleção final dos 37 artigos incluídos na revisão.

RESULTADOS/DISCUSSÃO



Os resultados dos estudos encontrados foram subdivididos de acordo com a metodologia adotada em estudos sobre a expressão do VDR e o metabolismo da vitamina D em células cancerígenas; estudos sobre os efeitos antineoplásicos da $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ *in vitro*; estudos sobre os efeitos antineoplásicos da $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ *in vivo* em modelos animais; e, estudos em humanos.

VDR E METABOLISMO DA VITAMINA D

Nos estudos que correlacionam VDR e câncer, verificou-se melhor prognóstico associado à elevada expressão do receptor, sendo a presença desse, pré-requisito para os efeitos antineoplásicos observados (6). Em um estudo que analisou as características do VDR nos casos de câncer de mama em africanos nativos e em caucasianos italianos, constatou-se uma maior atividade e concentração do receptor na população africana, o que poderia explicar as menores taxas de câncer encontradas, podendo a maior expressão do VDR atuar como fator protetor (7).

Em relação ao metabolismo da vitamina D, um fator importante é a expressão do gene CYP27B1 (codificador da enzima 25-hidroxivitamina D-1 α -hidroxilase, produtora da forma ativa da vitamina D) e a do gene GYP24A1 (codificador da enzima catabolizadora da vitamina D, a 1,25-diidroxivitamina D3 24-hidroxilase). Estudos em células oncogênicas mostraram expressão significativamente diminuída do primeiro e aumentada do segundo; já nos tipos de câncer diferenciados, a expressão das proteínas codificadas pelo gene CYP27B1 é maior, enquanto que, nos indiferenciados, foram encontrados níveis mais altos de expressividade do gene GYP24A1 (8-9).

ESTUDOS *IN VITRO*

Dentre os efeitos antineoplásicos observados *in vitro*, estudos recentes mostram importante ação da vitamina D sobre células-tronco cancerígenas, causando nessas a perda da capacidade de autorrenovação e, conseqüentemente, de iniciarem a tumorigênese (10). Outros efeitos importante incluem a indução da apoptose (11), a inibição da invasão de tecidos adjacentes (12) e a supressão da inflamação (13).

ESTUDOS *IN VIVO*



No que diz respeito às evidências *in vivo*, os estudos apontam que ratos mantidos com dieta deficiente em vitamina D e inoculados com células cancerígenas apresentaram tumores com elevadas taxas de crescimento (14). Já os ratos alimentados com a chamada “dieta ocidental” (rica em gorduras e pobre em cálcio e vitamina D) desenvolveram tumores colônicos (15). Foram analisados também outros fatores, como a falta do receptor VDR, cujos resultados foram alta proliferação celular e elevada suscetibilidade à carcinogênese, com ratos apresentando tumores maiores na ausência do receptor VDR funcional (16). Além disso, também foi visto efeito quimiopreventivo e terapêutico da $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ e de seus análogos, uma vez que se observou melhor resposta à quimioterapia e à crioterapia em ratos tratados com vitamina D, possibilitando a administração de doses mais baixas de quimioterápicos, menores efeitos colaterais e manutenção da eficácia do tratamento (17).

Um recente estudo encontrou uma associação entre as concentrações de vitamina D e a expressão do gene ID1, um oncogene que tem sido associado ao crescimento tumoral e a metástases no câncer de mama e em outros tipos de câncer. Uma maior expressão desse gene foi encontrada em tumores presentes em ratos alimentados com dieta pobre em vitamina D. Outro braço do estudo verificou se os achados encontrados nos modelos animais aplicavam-se para o câncer de mama em humanos. Em uma linhagem de células de câncer de mama amplamente estudadas, os autores verificaram que o tratamento celular com calcitriol reduziu a expressão das proteínas do oncogene ID1 e, quando analisaram vitamina D e expressão do ID1 em tumores de pacientes participantes de um *trial* que incluía mulheres em estágio inicial de câncer de mama, observaram concentrações maiores de vitamina D associadas com menor expressão do ID1 nos tumores (18).

ESTUDOS EM HUMANOS

Em se tratando dos estudos em humanos, os resultados encontrados referem-se a estudos observacionais e ensaios clínicos randomizados. Os estudos observacionais demonstraram que os níveis séricos de vitamina D apresentam relação inversa com a incidência de alguns tipos de câncer. Ou seja, níveis entre 40-60 ng/mL impediriam, aproximadamente, 58.000 novos casos de câncer de mama e 49.000 novos casos de câncer colorretal por ano (19).



Outro estudo recente procurou determinar qual o nível sanguíneo de vitamina D necessário para reduzir de forma eficaz o risco de câncer não-melanoma em mulheres com idade maior ou igual a 55 anos (2). O marcador utilizado foi a 25-hidroxivitamina D. Os pesquisadores usaram uma abordagem pouco tradicional, reunindo análises de dois estudos anteriores, um ensaio clínico randomizado de 1.169 mulheres - Estudo Lappe (20) - e uma coorte prospectiva de 1.135 mulheres - Estudo GrassrootsHealth (21) -. Os autores do estudo agrupado encontraram clara associação entre os níveis de vitamina D e o risco de câncer, tendo a incidência de câncer diminuído com aumento de 25(OH)D. Mulheres com concentrações de 25(OH)D de 40 ng/mL ou mais apresentaram um risco 65% menor de câncer do que aquelas com níveis de 20 ng/mL ou menos. Os autores não especificaram qual a ingestão diária ótima de vitamina D ou a melhor forma de obtenção (dieta, exposição solar ou suplementação). O estudo limita-se a sugerir que o risco reduzido de câncer se torna mensurável a partir de 40 ng/mL, com benefício adicional em níveis mais elevados (2).

Ainda em relação a estudos em humanos, duas metanálises verificaram relação inversa entre o risco de câncer colorretal e os níveis de 25(OH)D (22-23); a segunda (23) encontrou que, para cada aumento de 10 ng/mL nas concentrações plasmáticas de 25(OH)D, havia uma diminuição de 26% no risco de câncer colorretal. Em relação ao câncer de mama, outras duas metanálises que verificaram a relação entre os níveis de 25(OH)D e o risco de câncer de mama, chegaram a resultados similares. Não existe, porém, correlação entre concentrações satisfatórias de 25(OH)D e risco de câncer em mulheres pré-menopausadas, apenas em mulheres pós-menopausadas (24-25).

Um importante estudo americano também analisou a associação entre a suplementação de cálcio e vitamina D com o desenvolvimento de câncer colorretal e de mama em mulheres na pós-menopausa (26). Os resultados obtidos não encontraram associação entre administração de vitamina D e risco de câncer (27). Entretanto, este estudo recebeu algumas críticas acerca da sua metodologia, uma vez que a dose de 400 UI utilizada para a suplementação foi insuficiente para aumentar os níveis séricos de 25(OH)D. Todavia, quando níveis basais de vitamina D eram comparados, concentrações maiores foram associadas com menor risco de câncer (redução de 60% no risco de câncer colorretal para níveis ≥ 23 ng/mL *versus* < 12 ng/mL e de 78% para níveis ≥ 26 ng/mL *versus* < 13 ng/mL) (26).



Em se tratando de outros tipos de câncer, tais como bexiga e próstata, não foi encontrada relação entre o risco desses cânceres e a concentração de 25(OH)D (28-29). Sobre o câncer de pele, sua relação com a vitamina D é complexa e muitos estudos apresentam resultados conflitantes (30). A hipótese de que a produção de vitamina D através da exposição solar tenha um efeito protetor no desenvolvimento do câncer de pele não é sustentada (31).

Os estudos que se propuseram a analisar a correlação entre mortalidade por câncer e suplementação ou concentração de vitamina D apresentaram resultados mais promissores. Três metanálises que correlacionaram níveis de vitamina D com mortalidade encontraram resultados semelhantes, quais sejam taxas reduzidas de mortalidade associadas a adequadas concentrações de 25(OH)D (32-34).

Em relação à suplementação com vitamina D, duas metanálises realizadas analisaram a correlação entre a suplementação com vitamina D e o risco ou a mortalidade por câncer (35-36). A partir de dados extraídos de 18 ensaios clínicos randomizados, com um total de 50.623 participantes, não foram encontradas evidências de correlação entre a suplementação e a incidência de câncer, entretanto, verificou-se uma tendência à diminuição da mortalidade.

De acordo com os resultados encontrados em estudos observacionais (22-25,33), um menor risco de câncer associado a níveis satisfatórios de vitamina D foi observado de maneira mais consistente no câncer colorretal. Em relação ao câncer de mama, encontrou-se associação entre os níveis de vitamina D e o risco de câncer apenas em mulheres pós-menopausadas. No entanto, diversas metanálises (32-34) recentes apontam inversa associação entre os níveis circulantes de 25(OH)D e a mortalidade relacionada ao câncer, sugerindo que os efeitos da vitamina D possam ser mais significativos na redução da mortalidade do que na redução do risco de câncer.

Quanto aos ensaios clínicos randomizados, os resultados disponíveis apresentam uma limitação em sua análise, já que na maioria desses estudos, o objetivo primário não estava relacionado à mortalidade ou ao risco de câncer. No entanto, é importante destacar também a influência maior da vitamina D na redução da mortalidade do que na redução do risco de câncer. Dentre os estudos atualmente em andamento, cujos objetivos primários incluem a verificação da correlação entre suplementação com vitamina D e seus análogos com mortalidade ou risco de câncer, tem-se o estudo VITAL, nos Estados Unidos, que tem por objetivo verificar o efeito da



suplementação de vitamina D (2.000 UI/dia) associada ou não ao ômega 3 (1 g/dia) no desenvolvimento de câncer (37).

Os resultados dos estudos em humanos aqui apresentados encontram-se resumidos no Quadro 1.

Quadro 1 – Descrição dos estudos incluídos na Revisão de Literatura segundo autor(es), ano de publicação, metodologia e resultado.

ESTUDO	METODOLOGIA	RESULTADO
McDonnell <i>et al.</i> (2016) (2)	Estudo agrupado de dois outros estudos (2.304 indivíduos).	Mulheres com concentrações de 25(OH)D de 40ng/ml ou mais apresentaram um risco 65% menor de câncer do que mulheres com níveis de 20 ng/ml ou menos.
Lee <i>et al.</i> (2011) (22)	Metanálise de 8 estudos (6.528 indivíduos).	Relação inversa entre o risco de câncer colorretal e os níveis de 25(OH)D.
Ma <i>et al.</i> (2011) (23)	Metanálise de 17 estudos (1.000.000 indivíduos).	
Bauer <i>et al.</i> (2013) (24)	Metanálise de 9 estudos (11.656 indivíduos).	Sem correlação satisfatória entre [25(OH)D] e risco de câncer de mama em mulheres pré-menopausadas, apenas em mulheres pós- menopausa.
Maalmi <i>et al.</i> (2014) (25)	Metanálise de 5 estudos (4.413 indivíduos).	
Women's Health Initiative (2006) (27)	Ensaio clínico randomizado com 36.282 participantes suplementadas com 400 UI de vitamina D.	Não encontrou associação entre baixas taxas de [25(OH)D] e suplementação com risco de câncer.
Mondul <i>et al.</i> (2012) (28)	Caso-controle com 375 casos (câncer de bexiga) e 375 controles.	Não encontrou associação entre baixas taxas de [25(OH)D] e risco de câncer de bexiga.
Gilbert <i>et al.</i> (2011) (29)	Metanálise de 25 estudos (11.768 indivíduos).	Não encontrou relação entre os níveis de vitamina D e risco de câncer de próstata.
Caini <i>et al.</i> (2014) (30)	Metanálise de 20 estudos (3.737 indivíduos).	Relação inversa entre os níveis plasmáticos de vitamina D e a espessura do melanoma no momento do diagnóstico.



Lindelof <i>et al.</i> (2012) (31)	Caso-controle com 115.016 casos (carcinoma basocelular) e 987.893 controles.	Os achados contradizem a hipótese de que produção de vitamina D através de extensa exposição solar tenha efeito protetor sobre o câncer. Verificou-se risco aumentando com maior exposição solar.
Schottker <i>et al.</i> (2014) (32)	Metanálise de 8 estudos (26.018 indivíduos).	Diminuição na mortalidade por causas gerais (por câncer em pacientes com história prévia da doença).
Li <i>et al.</i> (2014) (33)	Metanálise de 25 estudos (17.332 indivíduos).	Pacientes com níveis de vitamina D mais altos no momento do diagnóstico de câncer possuem melhores desfechos.
Chowdhury <i>et al.</i> (2014) (34)	Metanálise de 95 estudos (880.128 indivíduos).	Diminuição na mortalidade por causas gerais (inclusive por câncer).
Bjelakovic <i>et al.</i> (2014) (35)	Metanálise de 18 estudos (50.623 indivíduos). Correlação entre suplementação e risco de câncer.	Sem correlação entre suplementação com vitamina D e risco de câncer.
Bjelakovic <i>et al.</i> (2014) (36)	Metanálise de 50 estudos (94.148 indivíduos). Correlação entre suplementação e mortalidade.	Verificou-se diminuição na mortalidade (inclusive por câncer).

CONCLUSÃO

Existe ampla evidência da atividade antineoplásica *in vitro* da forma ativa da vitamina D atuando na redução do comportamento maligno das células, como reportado por diversos estudos. Todavia, na análise dos modelos *in vivo*, verificou-se que muitos estudos concordam com a atuação da vitamina D de forma mais incisiva na progressão do câncer do que na carcinogênese em si, resultado corroborado pelos estudos que demonstraram maiores efeitos da vitamina D na redução da mortalidade do que na redução do risco de câncer. Assim, é de extrema importância a realização de novos estudos com o intuito de ampliar o atual entendimento sobre esta substância, bem como seus efeitos diversos no organismo humano.

AGRADECIMENTOS

Torres MRS et al. Correlação entre níveis séricos de vitamina D e risco de câncer: uma revisão de literatura. *RSC online*, 2018; 7 (1): p 102-114.



A todos os docentes que compõem a disciplina de Endocrinologia e Metabologia do curso de Medicina da UFCG.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva – Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil. Ministério da Saúde – Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Rio de Janeiro-RJ, 2015.
2. McDonnell SL, Baggerly C, French CB, Baggerly LL, Garland CF, Gorham ED *et al.* Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations ≥ 40 ng/ml Are Associated with $>65\%$ Lower Cancer Risk: Pooled Analysis of Randomized Trial and Prospective Cohort Study. PLoS ONE. 2016; 11(4): e0152441.
3. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev.* 2016; 96: 365–408.
4. Maeda SS, Borba VZC, Camargo MBR, Silva DMW, Borges JLC, Bandeira F *et al.* Recommendations of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabology (SBEM) for the diagnosis and treatment of hypovitaminosis D. *Arq Bras Endocrinol Metab* [Internet]. 2014 July [cited 2017 Apr 25]; 58(5): 411-433. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302014000500411&lng=en. doi: 10.1590/0004-2730000003388.
5. Lopes VM, Lopes JRC, Brasileiro JPB, Oliveira I, Lacerda RP, Andrade MRD *et al.* Highly prevalence of vitamin D deficiency among Brazilian women of reproductive age. *Arch. Endocrinol. Metab.* [Internet]. 2017 Feb [cited 2017 May 10]; 61(1): 21-27. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2359-39972017000100021&lng=en. Epub 2016 Oct 10. doi: 10.1590/2359-3997000000216.
6. Orlow I, Reiner AS, Thomas NE, Roy P, Kanetsky PA, Luo L *et al.* Vitamin D receptor polymorphisms and survival in patients with cutaneous melanoma: a population-based study. *Carcinogenesis.* 2016 Jan; 37(1): 30-8. Epub 2015 Oct 31. doi: 10.1093/carcin/bgv157.
7. Amadori D, Serra P, Masalu N, Pangan A, Scarpi E, Bugingo AM *et al.* Vitamin D receptor polymorphisms or serum levels as key drivers of breast cancer development? The question of the vitamin D pathway. *Oncotarget.* 2017 Feb 21; 8(8): 13142–13156. Epub 2017 Jan 4. doi: 10.18632/oncotarget.14482.
8. Kong J, Xu F, Qu J, Wang Y, Gao M, Yu H *et al.* Genetic polymorphisms in the vitamin D pathway in relation to lung cancer risk and survival. *Oncotarget.* 2015 Feb 10; 6(4): 2573-82.
9. Osanai M, Lee GH. CYP24A1-induced vitamin D insufficiency promotes breast cancer growth. *Oncol Rep.* 2016 Nov; 36(5): 2755-2762. Epub 2016 Sep 5. doi: 10.3892/or.2016.5072.
10. Peng W, Wang K, Zheng R, Derwahl M. 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits the proliferation of thyroid cancer stem-like cells via cell cycle arrest. *Endocr Res.* 2016 May; 41(2): 71-80. Epub 2016 Mar 30. doi: 10.3109/07435800.2015.1037048.
11. Gonzalez-Pardo V, Soares A, Verstuyf A, Clercq P, Boland R, Boland AR. Cell cycle arrest and apoptosis induced by $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ and TX 527 in Kaposi sarcoma is VDR dependent. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2013 Dec 5; 144 Pt A, 197-200.



12. Yingyu M, Wei-Dong Y, Bing S, Mukund S, Wei L, Donald LT *et al.* Regulation of motility, invasion, and metastatic potential of squamous cell carcinoma by 1alpha,25-dihydroxycholecalciferol. *Cancer*. 2013 Feb 1; 119(3): 563–574. Epub 2012 Jul 25. doi: 10.1002/cncr.27531
13. Van Belle TL, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D in autoimmune, infectious and allergic diseases: a vital player? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011 Aug; 25(4): 617-32. doi: 10.1016/j.beem.2011.04.009.
14. Ray R, Banks M, Abuzahra H, Eddy VJ, Persons KS, Lucia MS *et al.* Effect of dietary vitamin D and calcium on the growth of androgen-insensitive human prostate tumor in a murine model. *Anticancer Res*. 2012 Mar; 32(3): 727–731.
15. Itano O, Fan K, Yang K, Suzuki K, Quimby F, Dong Z *et al.* Effect of caloric intake on Western-style diet-induced intestinal tumors in a mouse model for hereditary colon cancer. *Nutrition and Cancer J*. 2012 Jan 11; 64(3): 401-8. Epub 2012 Mar 22. doi: 10.1080/01635581.2012.660672.
16. Larriba MJ, Ordóñez-Morán P, Chicote I, Martín-Fernández G, Puig I, Moñoz A *et al.* Vitamin D receptor deficiency enhances Wnt/beta-catenin signaling and tumor burden in colon cancer. *PLoS One*. 2011; 6(8): e23524. Epub 2011 Aug 15. doi: 10.1371/journal.pone.0023524.
17. Milczarek M, Rosinska S, Psurski M, Maciejewska M, Kutner A, Wietrzyk J. Combined colonic cancer treatment with vitamin D analogs and irinotecan or oxaliplatin. *Anticancer Res*. 2013 Feb; 33(2): 433-44.
18. Williams JD, Aggarwal A, Swami S, Krishnan AV, Ji L, Albertelli MA *et al.* Tumor Autonomous Effects of Vitamin D Deficiency Promote Breast Cancer. *Endocrinology*. 2016 Apr; 157(4): 1341-7. Epub 2016 Mar 2. doi: 10.1210/en.2015-2036.
19. Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, Garland FC. Vitamin D for cancer prevention: global perspective. *Ann Epidemiol*. 2009 Jul; 19(7): 468-83. doi: 10.1016/j.annepidem.2009.03.021.
20. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr*. 2007 Jun; 85(6): 1586-91.
21. Garland CF, French CB, Baggerly LL, Heaney RP. Vitamin D supplement doses and serum 25-hydroxyvitamin D in the range associated with cancer prevention. *Anticancer Res*. 2011 Feb; 31(2): 607-11.
22. Lee JE, Li H, Chan AT, Hollis BW, Lee IM, Stampfer MJ *et al.* Circulating levels of vitamin D and colon and rectal cancer: the Physicians' Health Study and a meta-analysis of prospective studies. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2011 May; 4(5): 735-43. Epub 2011 Mar 23. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-10-0289.
23. Ma Y, Zhang P, Wang F, Yang J, Liu Z, Qin H. Association between vitamin D and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. *J Clin Oncol*. 2011 Oct 1; 29(28): 3775-82. Epub 2011 Aug 29. doi: 10.1200/JCO.2011.35.7566.
24. Bauer SR, Hankinson SE, Bertone-Johnson ER, Ding EL. Plasma vitamin D levels, menopause, and risk of breast cancer: dose-response meta-analysis of prospective studies. *Medicine (Baltimore)*. 2013 May; 92(3): 123-31. doi: 10.1097/MD.0b013e3182943bc2.
25. Maalmi H, Ordóñez-Mena JM, Schöttker B, Brenner H. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and survival in colorectal and breast cancer patients: Systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Cancer*. 2014 May; 50(8): 1510-21. Epub 2014 Feb 28. doi: 10.1016/j.ejca.2014.02.006.



26. Neuhouser ML, Manson JE, Millen A, Pettinger M, Margolis K, Jacobs ET *et al.* The influence of health and lifestyle characteristics on the relation of serum 25-hydroxyvitamin D with risk of colorectal and breast cancer in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* (2012) 175 (7): 673-684. Epub 2012 Feb 22. doi: 10.1093/aje/kwr350.
27. Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, Assaf AR, Brunner RL, O'Sullivan MJ *et al.* Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2006 Feb 16; 354: 684-696. doi: 10.1056/NEJMoa055222.
28. Mondul AM, Weinstein SJ, Horst RL, Purdue M, Albanes D. Serum vitamin D and risk of bladder cancer in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012 Jul; 21(7): 1222–1225. Epub 2012 May 23. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-12-0439.
29. Gilbert R, Metcalfe C, Fraser WD, Donovan J, Hamdy F, Neal DE *et al.* Associations of circulating and dietary vitamin D with prostate cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Int J Cancer.* 2012 Sep 1; 131(5): 1187–1196. Epub 2011 Dec 21. doi: 10.1002/ijc.27327.
30. Caini S, Boniol M, Tosti G, Magi S, Medri M, Stanganelli I *et al.* Vitamin D and melanoma and non-melanoma skin cancer risk and prognosis: A comprehensive review and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2014 Oct; 50(15): 2649-58. Epub 2014 Jul 30. doi: 10.1016/j.ejca.2014.06.024.
31. Lindelöf B, Krinitz B, Ayoubi S, Martschin C, Wiegleb-Edström D, Wiklund K. 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 May; 48(8): 1154-8.
32. Schöttker B, Jorde R, Peasey A, Thorand B, Jansen EHJM, Groot L *et al.* Vitamin D and mortality: meta-analysis of individual participant data from a large consortium of cohort studies from Europe and the United States. *Bmj.* 2014; 348:g3656. Epub 2014 Jun 17. doi: 10.1136/bmj.g3656.
33. Li M, Chen P, Li J, Chu R, Xie D, Wang H. Review: the impacts of circulating 25-hydroxyvitamin D levels on cancer patient outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99 (7): 2327-2336. Epub 2014 Jul 1. doi: 10.1210/jc.2013-4320.
34. Chowdhury R, Kunutsor S, Vitezova A, Oliver-Williams C, Chowdhury S, Kiefte-de-Jong JC *et al.* Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. *BMJ.* 2014 Apr 1; 348:g1903. doi: 10.1136/bmj.g1903.
35. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, Whitfield K, Krstic G, Wetterslev J *et al.* Vitamin D supplementation for prevention of cancer in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jun 23; (6):CD007469. doi: 10.1002/14651858.CD007469.pub2.
36. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, Whitfield K, Wetterslev J, Simonetti RG *et al.* Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Jul 6; (7):CD007470. doi: 10.1002/14651858.CD007470.pub2.
37. Manson JE, Bassuk SS, Lee IM, Cook NR, Albert MA, Gordon D *et al.* The VITamin D and Omega-3 Trial (VITAL): rationale and design of a large randomized controlled trial of vitamin D and marine omega-3 fatty acid supplements for the primary prevention of cancer and cardiovascular disease. *Contemp Clin Trials.* 2012 Jan; 33(1): 159-71. Epub 2011 Oct 2. doi: 10.1016/j.cct.2011.09.009.