

# VITAMINA D E CÂNCER DE PELE: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Rocha JL<sup>I</sup>, Nunes IFOC<sup>II</sup>, Melo MTSM<sup>III</sup>, Rodrigues NC<sup>III</sup>, Cruz KJC<sup>III</sup>, Carvalho CMRG<sup>IV</sup>

## Resumo

*O câncer de pele é uma neoplasia de ampla incidência no Brasil e evidências apontam que a vitamina D tem efeito antioncogênico. O objetivo deste estudo foi avaliar o status da vitamina D e os desfechos da suplementação em indivíduos com câncer de pele. Trabalho exploratório, realizado por consulta em acervo bibliográfico online, no período de setembro a outubro de 2016, nas bases de dados SCIELO, LILACS e MEDLINE. Os descritores utilizados foram: “câncer de pele”, “neoplasias cutâneas”, “melanoma”, “vitamina D” e “deficiência de vitamina D”. Um total de 542 artigos foram encontrados, após análise e filtragem nove publicações foram lidas na íntegra. Observou-se em seis estudos influência da vitamina D no câncer de pele. Uma das pesquisas identificou que a suplementação foi benéfica para mulheres com histórico familiar causando diminuição do risco de melanoma. Nos resultados não existiu unanimidade e lacunas acerca do papel da vitamina D na proteção oncogênica ainda devem ser esclarecidas.*

*Palavras-chave:*

*Neoplasias Cutâneas.; Melanoma; Vitamina D.*

## Abstract

*Skin cancer is a neoplasm of wide incidence in Brazil and evidence indicates that vitamin D has antioncogenic effect. The aim of this study was to assess the status of vitamin D and the outcomes of supplementation in individuals with skin cancer. Exploratory work, carried out by consulting in an online bibliographic collection, from September to October 2016, in the databases SCIELO, LILACS and MEDLINE. The descriptors used were: “Skin cancer”, “cutaneous neoplasms”, “melanoma”, “vitamin D” and “vitamin D deficiency”. A total of 542 articles were found, after analysis and filtering nine publications were read in full. The influence of vitamin D on skin cancer was observed in six studies. One of the research on supplementation was beneficial for women with a family history causing a decreased risk of melanoma. One study found that supplementation was beneficial for women with a family history of melanoma causing decreased risk. In the results there was no unanimity and gaps about the role of vitamin D in oncogenic protection still need to be clarified.*

*Keywords:*

*Cutaneous Neoplasms; Melanoma; Vitamin D.*

## INTRODUÇÃO

O câncer de pele (CP) é de grande incidência no Brasil e o indivíduo acometido torna-se um hospedeiro de células neoplásicas com multiplicação descontrolada. A gênese do CP tem causas genéticas, reitera-se que o excesso de exposição à radiação ultravioleta (UV) sem proteção pode facilitar mutações gênicas e a ter também efeito supressor no sistema imune cutâneo<sup>1</sup>.

O CP pode ser de dois tipos, o não melanoma (NM) [carcinoma de células basais (CCB), carcinoma de células escamosas (CCE), Doença de Bowen (SB) e Sarcoma de Kaposi (SK)] e o melanoma (ML), sendo que este último devido à agressividade e potencial metastático requer tratamento mais complexo<sup>2</sup>.

Nesse sentido, pesquisas atuais buscam evidências para entender a problemática do câncer à luz de novas perspectivas, como por exemplo, o papel da vitamina D nessa problemática, que segundo Castro<sup>3</sup>, baixos níveis séricos de 25(OH)D parecem ter associação com o risco do câncer.

<sup>I</sup> Graduada em Nutrição pela Universidade Federal do Piauí. Especialista em Nutrição Clínica e Funcional pela Faculdade Santo Agostinho-FSA, Teresina, PI, Brasil.

<sup>II</sup> Universidade Federal do Piauí. Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Alimentos e Nutrição, PI, Brasil e Docente do Curso Bacharelado em Nutrição, PI, Brasil.

<sup>III</sup> Universidade Federal do Piauí. Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Alimentos e Nutrição, PI, Brasil.

<sup>IV</sup> Universidade Federal do Piauí. Docente do Programa de Pós-Graduação em Alimentos e Nutrição e do Curso Bacharelado em Nutrição, PI, Brasil.

[ivonefreirecosta@yahoo.com.br](mailto:ivonefreirecosta@yahoo.com.br)

Vale destacar, que a vitamina D é conhecida a priori como reguladora de processos relacionados ao sistema esquelético. Entretanto, estudos têm mostrado que a  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  está envolvida na homeostase de vários outros processos celulares e inclusive há a possibilidade que desempenhe papel antioncogênico<sup>4</sup>.

Portanto, informações científicas sobre associação entre a vitamina D e o câncer de pele ainda representa uma lacuna na literatura a ser mais explorada. Desse modo, o objetivo desta pesquisa é realizar um estudo exploratório de resultados de pesquisas originais que avaliam se a vitamina D influencia no aumento do risco oncológico.

## **METODOLOGIA**

Esta pesquisa ocorreu por meio de levantamento bibliográfico nas bases de dados, *Scientific Electronic Library On-line (SCIELO)*, *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS)* e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE)* da *National Library of Medicine*, no período de setembro a outubro de 2016.

As palavras-chave utilizadas nas buscas foram: (“câncer de pele”, “neoplasias cutâneas”, “melanoma”) e (“vitamina D” e “deficiência de vitamina D”). Os termos foram cruzados individualmente com o outro por meio do conectivo booleano “E”. Para otimizar a pesquisa usou-se os correspondentes dos termos e conectivos nos idiomas inglês e espanhol. Os artigos de revisão e trabalhos repetidos (duplicados) nas diferentes bases de dados foram excluídos.

## **RESULTADOS**

A pesquisa originou 542 artigos, sendo 252 no SCIELO, 193 no LILACS e 97 no MEDLINE. Contudo, nove publicações foram analisadas pois se enquadravam nos critérios de elegibilidade. As pesquisas ocorreram em países de diferentes continentes, Europa (n=1), a América (Norte=3; Sul=1) e Oceania (n=1). Os desenhos metodológicos eram coorte (n=2), transversais (n=1), caso-controle (n=4) e ensaio clínico (n=2)

O número amostral era 92 a 68.611 indivíduos, a idade variou de 18 a 80 anos ou mais. Houve pesquisa que avaliou ambos os sexos (n=5), algumas somente o gênero masculino (n=2) e outras apenas o feminino (n=2). Observou-se em quatro estudos associação entre vitamina D e câncer de pele, enquanto em três publicações não houve associação. A suplementação em um dos trabalhos mostrou redução do risco de melanoma. Tabela 1.

Tabela 1 — Síntese dos estudos avaliados quanto aos autores, amostra, objetivo e desfecho principal

<b>Autores/Ano-País</b>	<b>N</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Desfechos</b>
<b>Coorte</b>			
Liang et al. <sup>5</sup> . (2012) EUA	4.641	Associar 25(OH)D e risco de CPNM.	Houve associação positiva com CCB e CCE.
Van der Pols et al. <sup>6</sup> . (2013) Austrália	1.191	Associar os níveis de VD e risco de câncer de pele.	Houve associação positiva com CCB e ML.
<b>Transversal</b>			
Wyatt et al. <sup>7</sup> . (2015) Austrália	100	Relacionar 25(OH)D com espessura do ML.	Houve associação com tumores mais espessos.
<b>Caso-Controlle</b>			
Asgari et al. <sup>8</sup> . (2010) EUA	GE=220 GC=220	Associar os níveis 25(OH)D no pré-diagnóstico e risco CCB.	Houve associação com maior risco CCB.
Tang et al. <sup>9</sup> . (2010) EUA	GE=178 GC=930	Associar os níveis de 25(OH)D e risco de CPNM.	Houve associação com menor risco do CPNM.
Major et al. <sup>10</sup> . (2012) Finlândia	GE=92 GC=276	Associar os níveis de 25(OH)D e ML	Não houve associação.
Oliveira Filho et al. <sup>11</sup> . (2014) Brasil	GE=100 GC=145	Comparar 25(OH)D no ML em atividade e sem atividade.	Não relação entre VD e gravidade do ML.
<b>Suplementação</b>			
Asgari et al. <sup>12</sup> . (2009) EUA	77.719	Investigar se a ingestão de vitamina D está associada com o risco de ML.	Não houve associação.
Tang et al. <sup>13</sup> . (2011) EUA	36.282	Avaliar os efeitos da VD e Ca <sup>2+</sup> no câncer de pele.	Diminuição do risco de ML.

Legenda: n (Número amostral), GE (Grupo experimental), GT (Grupo controle), CPNM (Câncer de pele não melanoma), ML (Melanoma), CCB (Carcinoma de células basais), CCE (Carcinoma de células escamosas).

## DISCUSSÃO

A presente pesquisa analisou evidências sobre a importância da vitamina D no câncer de pele. Nesse contexto, Liang et al.<sup>5</sup> conduziram uma pesquisa com 4641 mulheres americanas com idade de 25 a 55 anos participantes do *Nurses' Health Study* (NHS) e NHS II e verificaram o dobro de risco de CCB (carcinoma de células basais) nos indivíduos do quartil mais elevado de 25(OH)D em comparação com os do quartil mais baixo, tanto no NHS (OR=2,28, IC 95%:1,58-3,29, p < 0,0001) como no NHS II (OR=1,93, IC 95%:1,10-3,37, p=0,01). Ademais, as participantes no quartil mais elevado de 25(OH)D tiveram 3 vezes maior risco para a CCE (carcinoma de células escamosas) em comparação com aquelas no quartil mais baixo (OR=3,77, IC 95%:1,70-8,36, p=0,0002).

Após 11 anos de acompanhamento de 1191 australianos adultos de ambos os sexos, que possuíam histórico de câncer de pele e cuja idade média era de 54 anos Van der Pols et al.<sup>6</sup> detectaram que 25% da amostra desenvolveu CCB, 15% CCE e 1% melanoma. Enfatiza-se que níveis de 25(OH)D acima de 30 ng/mL foram associados com o aumento da incidência de CCB (OR=1,51, IC 95%=1,1-2,07, p=0,01) e de melanoma (OR=2,71, IC 95%=0,98-7,48, p=0,05). Entretanto, concentrações entre 20 e 30 ng/mL, não foram associadas com elevação desse risco.

Wyatt et al.<sup>7</sup> ao avaliarem 100 pacientes australianos com idade igual ou superior a 18 anos de ambos os sexos identificaram que a concentração sérica média de 25(OH)D foi 23,2 ng/mL (mínimo=6,4 e máximo=45,6 ng/mL) e que 36,0% dos pesquisados tinham menos que 20 ng/mL. Observaram também associação entre níveis maiores de 25(OH)D e diminuição da probabilidade de se ter pior prognóstico de melanoma e aumento de quase quatro vezes na espessura de Breslow quando os níveis de 25(OH)D são menores que 20 ng/mL em comparação com >20 ng/mL. Enfatiza-se que a deficiência de vitamina D no momento do diagnóstico do melanoma foi associada a tumores mais espessos de pior prognóstico.

Em um estudo realizado na Califórnia com 220 pacientes e 220 controles de ambos os sexos com idade média de 54,9 anos Asgari et al.<sup>8</sup> encontraram associação positiva entre maiores níveis de 25(OH)D e aumento do risco CCB. O acréscimo de 1 ng/mL nos níveis séricos de vitamina D repercutiu na elevação de 3% no risco de CCB. Outro dado importante, é que indivíduos com valores suficientes de 25(OH)D ( $\geq 30$  ng/mL) estavam em risco aumentado em comparação com os deficientes (<10 ng/mL).

Em 2010, Tang et al.<sup>9</sup> encontraram resultados diferentes ao analisarem 930 homens brancos americanos com idade maior ou igual a 65 anos, foi detectado no quartil mais elevado de 25(OH)D (>30 ng/mL) chances 47% menores de CPNM (câncer de pele não melanoma) (OR=0,53, IC 95%:0,30-0,93, p=0,026) em comparação com o quartil mais baixo. Desse modo, averiguaram nos pacientes mais velhos níveis maiores de 25(OH)D associados com menor risco de CPNM. Provavelmente a idade mais avançada em conjunto com concentrações mais elevadas da vitamina D culminam em melhor qualidade de vida da população e conseqüentemente, reduz-se o risco de desenvolvimento do câncer de pele.

No tocante ao melanoma, o trabalho desenvolvido na Finlândia por Major et al.<sup>10</sup> com 368 homens fumantes de meia-idade não foi observada associação entre níveis séricos de 25(OH)D e risco dessa enfermidade. Por sua vez, Oliveira Filho et al.<sup>11</sup> analisaram indivíduos com 22 a 80 anos de idade de ambos os sexos, com média de idade de 54,67 anos com melanoma e verificaram que a média de vitamina D $\beta$  (25,7 ng/mL) nos pacientes com melanoma foi inferior aos valores suficientes (>30 ng/mL). A deficiência da vitamina D $\beta$  apresentou distribuição semelhante nos dois grupos de pacientes com melanoma em atividade e sem atividade: 76,5% e 67,5%, respectivamente (p=0,5728).

Um fator ambiental importante é a dieta e uso de suplementos de vitamina D no âmbito do melanoma. No estudo de Asgari et al.<sup>12</sup> realizado em 10 anos de acompanhamento de 37.382 homens e 40.337 mulheres americanos com idade entre 50-76 anos, o consumo alimentar de vitamina D e uso de suplementos multivitamínicos e individuais foram investigados para se determinar a ingestão de vitamina D. As maiores fontes de vitamina D na dieta foram lácteos e peixe. Cerca de 64% dos pacientes tomavam regularmente algum tipo de multivitamínico e 14% usavam apenas vitamina D. Os resultados sugerem diminuição do risco de melanoma nos usuários de altas doses do suplemento [ $\geq 15$  mcg/dia médio por 10 anos, risco relativo ajustado (RR) = 0,77, IC 95%:0,34-1,72, p=0,67].

Em contrapartida, esses mesmos autores<sup>12</sup> não encontraram associação entre a ingestão de vitamina D e espessura do tumor (p=0,20). A associação entre a ingestão total de vitamina D e risco de melanoma não foi diferente por sexo, o RRS entre homens (RR ajustado=0,97 para o quartil 4 contra o quartil 1; IC 95%: 1,73-1,29) e mulheres (RR ajustado=1,10 para o quartil 4 contra o quartil 1; IC 95%:0,70-1,73) foi semelhante (p=0,51).

No estudo randomizado de Tang et al.<sup>13</sup> realizado com 36.282 mulheres em pós-menopausa com idade 50 a 79 anos inscritas no Health Initiative (WHI) que tomavam suplemento de vitamina D e cálcio (400 UI de vitamina D $\beta$  e 1000 mg de cálcio) em comparação com placebo durante um tempo médio de acompanhamento de 7 anos, houve redução da incidência de melanoma em mulheres com história de câncer de pele não-melanoma. Porém os efeitos independentes de vitamina D e cálcio não puderam ser verificados e a associação em um subgrupo de mulheres é difícil ser expandida para outros grupos populacionais. Reitera-se que a suplementação de vitamina D com cálcio não reduziu a incidência global de CPNM (câncer de pele não-melanoma) ou melanoma.

Vale destacar que resultados de estudos de base populacional que investigam a maior ingestão dietética ou suplementar de vitamina D têm sido inconsistentes, alguns mostrando redução do risco de melanoma e outros

mostrando nenhuma associação, sendo que a ingestão dietética de vitamina D é de difícil avaliação e pode não refletir com precisão o status da vitamina D<sup>10</sup>.

Para o Instituto de Medicina tomando por base estudos de associação com câncer de pele recomenda que os níveis séricos de 25(OH)D estejam entre 20-30ng/ml e que o uso de 400 UI de vitamina D parece ser benéfica na redução da incidência de melanoma em pacientes com história de câncer de pele não melanoma. Como a exposição UV continua a ser um agente cancerígeno da pele bem conhecido, a vitamina D oral pode ser uma estratégia mais segura e mais confiável<sup>14</sup>.

Reitera-se que os estudos avaliados são ainda pontuais e de baixa reprodutibilidade para outros grupos populacionais, aspecto que dificulta ampliar as informações, até mesmo porque o câncer de pele possui muitas variantes que responderam de modo diferente à ação da vitamina D, portanto ainda existe a necessidade de mais estudos para compreender a relação dessa vitamina com o câncer de pele.

## CONCLUSÃO

Alguns estudos mostraram que a vitamina D parece contribuir para o aumento do câncer de pele quando se encontra em elevadas quantidades no organismo humano, outras pesquisas não encontraram o mesmo resultado. A associação entre suplementação com vitamina D e câncer de pele apresenta dados conflitantes, tendo em vista que não houve efeito benéfico em todos os trabalhos.

Portanto, é necessário a realização de estudos mais aprofundados para se determinar o papel da vitamina D e de acordo com o tipo de câncer de pele, para que se tenha uma compreensão clara desse processo e de como intervir adequadamente.

Sugere-se a possibilidade de que a vitamina D não consiga ser antioncogênica em indivíduos com histórico de câncer e naqueles com diagnóstico. Ademais o questionamento ainda a ser respondido é se o uso da vitamina D ou concentrações adequadas no organismo têm aspectos preventivos de atuação.

## REFERÊNCIAS

- 1 Silva ER, Santos EP, Ricci-Júnior E. Terapia fotodinâmica no tratamento do câncer de pele: conceitos, utilizações e limitações. *Rev. Bras. Farm.*2009;90(3):211-217.
- 2 Castilho IG, Sousa MAA, Leite RMS. Foto exposição e fatores de risco para câncer da pele: uma avaliação de hábitos e conhecimentos entre estudantes universitários. *An. Bras. Dermatol.*2010;85(2):173-178.
- 3 Castro LCG. O sistema endocrinológico vitamina D. *Arq Bras Endocrinol Metab.*2011;55(8):566-575.
- 4 Pinheiro TMM. A importância clínica da vitamina D. Tese de Doutorado - Universidade Fernando Pessoa - Porto, 2015.
- 5 Liang G, Nan H, Qureshi AA, Han J. Pre-diagnostic plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of non-melanoma skin cancer in women. *Plos One.*2012;7(4):1-7.
- 6 Van Der Pols JC, Russell A, Bauer U, Neale RE, Kimlin MG, Green AC. Vitamin D status and skin cancer risk independent of time outdoors: 11-year prospective study in an australian community. *J Invest Dermatol.*2013;133(3):637-641.
- 7 Wyatt C, Lucas RM, Hurst C, Kimlin MG. Vitamin D deficiency at melanoma diagnosis is associated with higher breslow thickness. *Plos One.*2015;10(5)1-13.
- 8 Asgari MM, Tang J, Warton EM, Chren MM, Quesenberry JR CP, Bikle D, et al. Association of prediagnostic serum vitamin D levels with the development of basal cell carcinoma. *J Invest Dermatol.*2010;130(5)1438-1444.
- 9 Tang JY, Parimi N, Wu A, Boscardin WJ, Shikany JM, Chren MM, et al. Inverse association between serum 25(OH) vitamin D levels and non-melanoma skin cancer in elderly men. *Cancer Causes Control.*2010;21(3)387-391.
- 10 Major JM, Kiruthu C, Weinstein SJ, Horst RL, Snyder K, Virtamo J, et al. Pre-diagnostic circulating vitamin D and risk of melanoma in men. *Plos One.* 2012;7(4)1-5.
- 11 Oliveira filho RS, Oliveira DA, Martinho VAM, Antoneli CBG, Marcussi LAL, Ferreira CES. Nível sérico de vitamina D<sub>3</sub> em portadores de melanoma cutâneo. *Einstein.* 2014; 12(4)473-476.
- 12 Asgari MM, Maruti SS, Kushi LH, White E. A cohort study of vitamin D intake and melanoma risk. *J Invest Dermatol.* 2009;129(7)1675-1680.
- 13 Tang JY, Fu T, Leblanc E, Manson JE, Feldman D, Linos E, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of non melanoma and melanoma skin cancer: post hoc analyses of the women's health initiative randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2011; 29(22)3078-3084.
- 14 Reddy KK. Vitamin D level and basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, and melanoma risk. *J Invest Dermatol.* 2013;133(3)589-592.