ACTA
PORTUGUESA
DE NUTRIÇÃO

ASSOCIAÇÃO
PORTUGUESA
DE NUTRIÇÃO

VITAMINA D E CANCRO: DOS MECANISMOS BIOLÓGICOS À UTILIDADE TERAPÊUTICA

A.R.
ARTIGO DE REVISÃO

VITAMIN D AND CANCER: FROM BIOLOGICAL MECHANISMS TO THERAPEUTIC UTILITY

Joana Silva[1,2]; Paula Pereira[2-4]; Nuno Couto[5]; Renata Ramalho[2-4]

[1] Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, Rua Dr. António Bernardino de Almeida, 4200-072 Porto, Portugal

[2] Grupo de Estudos em Nutrição Aplicada do Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, Campus Universitário Quinta da Granja, 2829-511 Monte de Caparica, Portugal

[3] Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, Campus Universitário Quinta da Granja, 2829-511 Monte de Caparica, Portugal

[4] Centro de Investigação Interdisciplinar Egas Moniz (CiiEM), Campus Universitário Quinta da Granja, 2829-511, Monte de Caparica, Portugal

[5] Champalimaud Foundation, Champalimaud Clinic Centre – Digestive Cancer Unit, Avenida Brasília, 1400-038 Lisboa, Portugal

*Endereço para correspondência:

Joana Silva
Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, Campus Universitário, Quinta da Granja, 2829 - 511 Monte de Caparica, Portugal
jrrsilva3397@onutricionistas.pt

Histórico do artigo:

Recebido a 24 de outubro de 2017
Aceite a 30 de março de 2018

RESUMO

Atualmente, a deficiência em vitamina D é prevalente em todo o mundo. A associação entre esta deficiência e o desenvolvimento de doenças ósseas é já reconhecida; contudo, evidências mais recentes têm-na também relacionado com o aumento do risco de desenvolvimento de vários tipos de cancro.

Nos últimos anos, estudos *in vitro* e *in vivo* têm vindo a mostrar que a 1,25-dihidroxivitamina D (1,25(OH)D) é capaz de exercer efeitos anticancerígenos através da sua ligação a um recetor intracelular específico, o *vitamin D receptor* (VDR), o qual se encontra ativo tanto nas células benignas como nas malignas, em vários órgãos e tecidos de diversos sistemas do organismo, promovendo a transcrição de genes e a síntese de proteínas. Esta descoberta levou a um aumento do interesse clínico para a potencial utilização da vitamina D como fator adjuvante na prevenção e no tratamento do cancro.

Os autores apresentam uma revisão da literatura no que respeita aos mecanismos biológicos e bioquímicos responsáveis pelos efeitos anticancerígenos da vitamina D; e exploram pormenorizadamente estes efeitos à luz da evidência atual.

PALAVRAS-CHAVE

1,25(OH)D, Apoptose, Cancro, Carcinogénese, Vitamina D

ABSTRACT

Vitamin D deficiency is a worldwide concern. The relationship between this deficiency and bone diseases is well established. However, recent studies have also linked this deficiency to increase risk of different types of cancer.

Recently, *in vitro* and *in vivo* studies have shown that 1,25-dihydroxyvitamin D (1,25(OH)D) is able to produce anticancer effects through its binding to a specific intercellular receptor, the vitamin D receptor (VDR), which is active in both malignant and benignant cells in different organs and tissues, promoting gene transcription and protein synthesis. This discovery led to an increased clinical interest for the potential usage of vitamin D as a major help for the prevention and treatment against cancer.

The authors present a review of the literature regarding the biological and biochemical mechanisms responsible for the anticancer effects of vitamin D; and explore in detail these effects towards the current evidence.

KEYWORDS

1,25(OH)D, Apoptosis, Cancer, Carcinogenesis, Vitamin D

INTRODUÇÃO

Na natureza, existem duas formas principais da vitamina D: a vitamina D_2, sintetizada fotoquimicamente nas plantas e nos fungos através da irradiação ultravioleta do ergosterol, e a vitamina D_3, sintetizada fotoquimicamente na pele dos animais e dos humanos, através da irradiação ultravioleta (nomeadamente radiações UVB com o comprimento de onda entre 290-315 nm) do precursor do colesterol, o 7-desidrocolesterol (1, 2). A forma vitamina D_2 apenas pode ser adquirida através da sua ingestão na alimentação, enquanto que a vitamina D_3 também o pode ser através da síntese cutânea por exposição à radiação solar. Na maior parte dos países da Europa, a vitamina D é adquirida maioritariamente (90%) através da síntese cutânea, sendo apenas 10% adquirida através da sua ingestão na alimentação (2).

Atualmente, a deficiência em vitamina D é considerada uma pandemia que afeta adultos e crianças (3-5). A relação entre a deficiência em vitamina D e o desenvolvimento de doenças ósseas está bem documentada; uma vez que esta é essencial para uma mineralização óssea normal (1, 3, 4, 6). Contudo, evidências mais recentes têm relacionado a deficiência em vitamina D com o aumento do risco de desenvolvimento de outras patologias, tais como doenças cardiovasculares, diabetes *Mellitus* tipo 1 e 2, doenças autoimunes, doenças infeciosas, doenças inflamatórias, doenças neurodegenerativas, infeções respiratórias e o cancro (1-4, 6, 7).

No que respeita à doença oncológica, têm sido desenvolvidos estudos que demonstram que a vitamina D pode ter a capacidade de retardar o desenvolvimento e

ACTA PORTUGUESA DE NUTRIÇÃO 12 (2018) 32-37 | LICENÇA: cc-by-nc | http://dx.doi.org/10.21011/apn.2018.1206
ASSOCIAÇÃO PORTUGUESA DE NUTRIÇÃO® | WWW.ACTAPORTUGUESADENUTRICAO.PT | ACTAPORTUGUESADENUTRICAO@APN.ORG.PT

o crescimento de células cancerígenas, realçando a hipótese de poder desempenhar um papel significativo na prevenção e no tratamento desta doença (8, 9).

Deficiência em vitamina D

A 25-hidroxivitamina D (25(OH)D), para além de ser a principal forma circulante de vitamina D (10-12) é considerada um biomarcador de exposição (8, 13), tem uma semivida de circulação de 2-3 semanas (11, 14) e a sua concentração reflete a disponibilidade de vitamina D num período de 4-6 semanas; pelo que se considera, consensual, que o seu nível sérico é o melhor indicador do estado da vitamina D no organismo, sendo o seu doseamento o melhor índice para avaliar a presença de deficiência (12-16).

No que respeita à definição da deficiência em vitamina D, os intervalos de valores/pontos de corte e a nomenclatura utilizada para os denominar variam entre diferentes autores, parecendo não existir valores de referência globalmente aceites (5, 8, 11, 17). Contudo, o *Institute of Medicine* sugere três pontos de corte no que respeita aos níveis séricos de 25(OH)D: risco de deficiência (< 30 nmol/L ou < 12 ng/mL), risco de inadequação (≥ 30 e < 50 nmol/L ou ≥ 12 e < 20 ng/mL) e suficiência (≥ 50 nmol/L ou ≥ 20 ng/mL) (8). Dada esta nomenclatura, nesta revisão, a deficiência e a inadequação em vitamina D serão denominadas "carência".

Prevalência da carência em vitamina D

Segundo o Inquérito Alimentar Nacional e de Atividade Física (IAN-AF), respeitante aos anos 2015-2016, a população portuguesa não se encontra a atingir os valores diários de referência de vitamina D preconizados pela Autoridade Europeia de Segurança dos Alimentos (EFSA). Os resultados do IAN-AF mostram que a quantidade de vitamina D ingerida por 92% das crianças (< 10 anos), 97,5% dos adolescentes (10-17 anos), 96% dos adultos (18-64 anos) e 95% dos idosos (65-84 anos) participantes no inquérito é inferior à ingestão adequada (18).

Os dados de um estudo realizado na Europa sugerem que a deficiência em vitamina D é generalizada e que as respetivas taxas de prevalência atingem os critérios para a considerar uma pandemia (5). Em Portugal, até há pouco tempo, não existiam estudos populacionais gerais dos níveis séricos de vitamina D, existindo apenas estudos limitados a populações específicas (19). Por exemplo, um estudo observacional realizado no Hospital de Braga com 3257 participantes com idade entre os 0 e os 99 anos, mostrou que 60,3% dos participantes apresentava níveis séricos de 25(OH)D sugestivos de deficiência e 20,7% apresentava níveis sugestivos de insuficiência (20). Um estudo de coorte realizado com 198 participantes saudáveis com idade entre os 18 e os 67 anos, residentes no Porto, mostrou que quase metade da população estudada apresentava níveis séricos de 25(OH)D sugestivos de deficiência (21) (Nota: os pontos de corte e a nomenclatura utilizados nestes dois estudos foram diferentes dos mencionados nesta revisão). E ainda, enquadrada no estudo de coorte EPITeen (*Epidemiological Health Investigation of Teenagers in Porto*), uma avaliação transversal realizada com 521 adolescentes portugueses, com 13 anos e estudantes em escolas públicas e privadas do Porto, concluiu que existe uma necessidade emergente de estratégias que promovam o aumento das fontes alimentares de vitamina D, de forma a reduzir a elevada prevalência da carência neste micronutriente (22). Em 2017, começaram a surgir os primeiros estudos nacionais mais representativos da população portuguesa, sendo realizados com participantes de várias zonas do país. No âmbito do projeto *Nutrition UP 65*, foi realizado um estudo observacional transversal com uma amostra representativa de 1500 portugueses com idade igual ou superior a 65 anos, o qual mostrou que 39,6% dos participantes estavam em risco de deficiência e 29,4% em risco de inadequação, ou seja, mais de dois-terços dos participantes apresentavam níveis séricos de 25(OH)D deficientes ou inadequados (23). Por último, enquadrado no estudo transversal PORMETS (*PORtuguese METabolic Syndrome*), um estudo nacional que inclui uma amostra de 4095 adultos registados nos centros de cuidados de saúde primários, foi realizado um estudo com uma subamostra de 500 participantes selecionada aleatoriamente, o qual mostrou que níveis de deficiência de 25(OH)D estavam presentes em 37,7% dos participantes e níveis de inadequação em 47,9% (19).

Apesar das diferenças existentes nos pontos de corte, na nomenclatura dos mesmos e nas populações estudadas, a prevalência da carência em vitamina D além de ser elevada, apresenta uma tendência crescente (1).

Deficiência em vitamina D como fator de risco para o desenvolvimento de cancro

Ao longo dos anos têm vindo a ser realizados estudos observacionais e ensaios clínicos que analisam as diferenças nas taxas de incidência do cancro, de acordo com a concentração sérica de 25(OH)D, resultante da exposição à radiação UVB, mas também da alimentação e suplementação (24). Alguns destes estudos mostram existir uma associação inversa entre os níveis de 25(OH)D sérica e o risco de desenvolvimento de vários cancros, tais como o cancro colorretal, da mama, da próstata, do estômago, do ovário, do pulmão, entre outros, e procuram estabelecer uma relação dose-resposta (2, 24, 25). A título de exemplo, um estudo observacional mostrou que adultos com níveis de 25(OH)D < 20 ng/ml (acompanhados durante 19 anos) apresentavam um risco aumentado em 30-50% de desenvolverem cancro colorretal, da mama, da próstata, entre outros (4); numa revisão sistemática, todos os estudos selecionados sobre cancro da próstata (3 estudos ecológicos, 3 estudos de caso-controlo e 2 estudos de coorte), cancro da mama (4 estudos ecológicos, 1 estudo de caso-controlo e 2 estudos de coorte) e cancro do ovário (2 estudos ecológicos e 1 estudo de caso-controlo) mostraram uma relação inversa significativa entre a exposição à luz solar e a incidência da doença (26); um outro estudo observacional mostrou que um elevado consumo de vitamina D através de óleos de peixe, entre os homens japoneses, estava associado com uma menor incidência de cancro da próstata (15). Contudo existem também estudos que não suportam o papel protetor da vitamina D, tais como um ensaio clínico aleatorizado, duplamente cego e controlado por placebo, *Women's Health Initiative*, realizado com 36282 mulheres pós-menopáusicas, com idade entre os 50 e os 79 anos, concluiu que a suplementação com 400UI/dia de vitamina D_3 + 1000 mg/dia de cálcio, durante 7 anos, não teve efeito sobre a incidência total de cancro invasivo (27); e, um ensaio clínico aleatorizado, duplamente cego e controlado por placebo recente, realizado com 2303 mulheres pós-menopáusicas saudáveis, com idade igual ou superior a 55 anos, concluiu que a suplementação com 2000UI/dia de vitamina D_3 + 1500 mg/dia de cálcio, durante 4 anos, não resultou numa redução significativa do risco de desenvolvimento de todos os tipos de cancro (28).

Uma questão crítica prende-se com o cancro da pele e com o facto de a exposição à radiação solar ser um fator de risco para o desenvolvimento do mesmo. Hoje sabe-se que a radiação UV é o maior fator de risco para o cancro da pele, incluindo o melanoma maligno (o tipo mais perigoso de cancro da pele) e pensa-se que 80% dos melanomas em pessoas caucasianas são causados pela exposição excessiva ao sol (29). Perante estes números, ressalta a importância da utilização de proteção solar de forma a que a pele seja resguardada dos danos genéticos causados pela exposição prolongada à radiação UVA e UVB. Contudo, a exposição à radiação UVB é necessária para a síntese cutânea de vitamina D (8).

Neste sentido, um estudo de coorte recente, realizado com doentes oncológicos portugueses com diagnóstico de melanoma permitiu compreender que, apesar de Portugal ser um dos países europeus mais ensolarados, os comportamentos protetores que estes doentes são instruídos a ter, como evitar a exposição solar e utilizar foto-proteção, podem constituir um fator importante na contribuição para a deficiência em vitamina D após o diagnóstico (30). No que respeita a esta questão, parece que o padrão da exposição tem uma grande influência. Uma exposição intensa e intermitente (por exemplo, os banhos de sol nas férias) que conduz a queimaduras é associada com um risco aumentado para o desenvolvimento de melanoma, contudo, uma exposição crónica e cumulativa (por exemplo, pessoas cuja profissão é ao ar livre) tem vindo a ser associada a um potencial efeito protetor contra o melanoma (26, 29). Segundo Holick e colaboradores, crianças e adultos jovens que estão expostos a mais luz solar, têm um risco reduzido de morte por melanoma maligno, uma vez desenvolvido, em comparação com aqueles que têm menos exposição à luz solar (6).

Ações biológicas da vitamina D: Efeitos genómicos e efeitos não genómicos

Todas as ações biológicas da vitamina D são exercidas pelo metabolito biologicamente ativo, a 1,25-dihidroxivitamina D (1,25(OH)D) (15, 20). A ação biológica clássica da vitamina D consiste no estabelecimento e na manutenção da homeostasia do cálcio e do fósforo (15, 20). Para além da sua ação clássica, tem vindo a ser estudado e demonstrado em estudos *in vitro* e *in vivo* a sua capacidade em exercer efeitos reguladores no crescimento e diferenciação de vários tipos de células. Este facto tem conduzido a um aumento do interesse clínico para a potencial utilização de compostos da vitamina D na prevenção e no tratamento adjuvante de doenças que são caracterizadas por uma desregulação do crescimento e diferenciação celular, como o cancro (2, 8, 15).

A 1,25(OH)D pode exercer as suas ações através da via genómica ou da via não genómica. Na via genómica, todas as ações da 1,25(OH)D ocorrem por interação da mesma com um recetor intracelular específico, o *vitamin D receptor* (VDR), o qual se localiza principalmente no núcleo das células-alvo (2, 8, 15) e se encontra ativo em vários órgãos e tecidos de diversos sistemas do organismo, tais como do sistema cardiovascular, endócrino, gastrointestinal, imunitário, renal, respiratório, osteomuscular, reprodutivo, nervoso central, pele, mama, próstata, entre outros (2, 10, 25). Nestes órgãos e tecidos, tanto as células benignas como as malignas expressam o VDR (2). A 1,25(OH)D, ao ser uma molécula lipofílica relativamente pequena, penetra facilmente na membrana celular através de difusão simples (15). Dentro da célula, tal como referido anteriormente, a 1,25(OH)D liga-se com alta afinidade ao VDR, o qual se liga, seguidamente, a outro recetor nuclear, o *retinoid* X *receptor* (RXR), sendo esta uma interação essencial para a atividade transcricional do VDR. Seguidamente, o complexo 1,25(OH)D-VDR-RXR liga-se a uma sequência específica do ADN denominada *vitamin D* response *element* (VDRE), a qual se localiza na região promotora dos genes regulados por esta vitamina (15, 31). Em conjunto com vários fatores de transcrição, este complexo conduz à transcrição desses genes, levando à formação de um ARNmensageiro que será seguidamente traduzido em proteínas funcionais (2).

Tal como a via genómica, a presença da via não genómica também foi demonstrada em diferentes tecidos humanos (15). Na via não genómica, a 1,25(OH)D liga-se a uma cavéola presente na membrana plasmática, ou, segundo a sugestão de alguns estudos, a um novo recetor de membrana denominado 1,25D3-MARRS (*membrane-associated, rapid response steroid-binding*), originando os efeitos não genómicos que consistem em respostas biológicas rápidas (de segundos a 1-2 minutos) (2, 15). A ligação da 1,25(OH)D na membrana plasmática resulta na abertura de canais de cálcio voltagem-dependentes, na abertura de canais de cloreto ou na ativação de um ou mais sistemas de mensageiros secundários, incluindo a fosfolipase C, a proteína cínase C (*protein kinase* C, PKC), os recetores acoplados à proteína G ou o fosfatidilinositol-3-cínase (2, 15). Apesar da via não genómica não depender da transcrição, pode afetá-la indiretamente, uma vez que alguns destes mensageiros secundários, particularmente o *Rapidly Accelerated Fibrosarcoma/Mitogen-Activated Protein Kinase* (RAF/MAPK), podem modular um *cross-talk* com o núcleo para ajudarem na regulação da expressão genética, existindo assim uma cooperação entre a via genómica e a via não genómica (por exemplo, a *Extracellular Signal-regulated Kinase* (ERK) pode aumentar a atividade transcricional do VDR e a ativação não genómica da PKC pode estabilizar o VDR via fosforilação) (2).

Mecanismos envolvidos no efeito anticancerígeno da vitamina D

Estudos *in vitro* e *in vivo* com células malignas têm vindo a mostrar que a 1,25(OH)D exerce efeitos anticancerígenos. Com esta descoberta, têm sido estudados vários mecanismos que possam estar associados a estes efeitos, bem como os mediadores moleculares responsáveis pelos mesmos, sabendo-se hoje que existe especificidade para diferentes células (9, 15). Alguns dos efeitos anticancerígenos da vitamina D são seguidamente apresentados:

Controlo do ciclo celular

A vitamina D exerce um controlo significativo sobre a taxa de evolução do cancro nos tecidos epiteliais, dado influenciar o ciclo celular (32). Quando o nível sérico de vitamina D é elevado, as células epiteliais são submetidas a um ciclo celular normal, sendo a sua taxa de reprodução a mínima necessária para o correto funcionamento do organismo. Quando o nível sérico de vitamina D é baixo, a taxa de reprodução das células epiteliais aumenta de forma anormal, fazendo com que haja uma perda de fidelidade na replicação do ADN e, consequentemente, uma maior probabilidade de ocorrência de mutações somáticas que podem conduzir ao desenvolvimento de células cancerígenas. Se, devido ao acaso, os defeitos genéticos da replicação atingirem primeiramente os genes supressores de tumores, tais como o gene p53, a evolução do processo cancerígeno é ainda mais acelerada (24).

Interrupção do crescimento das células cancerígenas e estimulação da diferenciação

A 1,25(OH)D tem a capacidade de inibir a proliferação de várias células malignas através da indução da interrupção do ciclo celular na fase G0/G1, fazendo com que as células não atinjam a fase S, na qual iria ocorrer a autorreplicação das moléculas de ADN (9, 15). Para além disso, é consensual que a inibição do crescimento celular é acompanhada por uma estimulação da diferenciação celular, sendo a 1,25(OH)D capaz de estimulá-la em muitas células cancerígenas, resultando na geração de células que adquirem um fenótipo com características mais maduras e menos malignas (9). Quanto mais diferenciadas forem as células, menor a sua capacidade de invasão e metástase (15). Como prova destas informações, tem vindo a ser observado que culturas de células da mama, do cólon, da próstata, da pele, do pulmão, entre outras, possuidoras de VDR, quando expostas à 1,25(OH)D, sofrem uma marcada inibição do crescimento e a indução da diferenciação terminal (2, 15).

Apoptose

A apoptose é um processo de regulação natural do corpo que consiste

ACTA PORTUGUESA DE NUTRIÇÃO 12 (2018) 32-37 | LICENÇA: cc-by-nc | http://dx.doi.org/10.21011/apn.2018.1206
ASSOCIAÇÃO PORTUGUESA DE NUTRIÇÃO® | WWW.ACTAPORTUGUESADENUTRICAO.PT | ACTAPORTUGUESADENUTRICAO@APN.ORG.PT

na morte de células que não respeitem os padrões normais, por forma a estabelecer e a manter um controlo adequado do volume celular e do tamanho dos tecidos (15). A 1,25(OH)D é capaz de induzir a apoptose em várias células cancerígenas. Por exemplo, em células cancerígenas da mama e da próstata, a 1,25(OH)D ativa a via intrínseca de apoptose, causando a rutura da função mitocondrial, a libertação de citocromo e a produção de espécies reativas de oxigénio. Estes efeitos são conseguidos através da repressão da expressão das proteínas anti-apoptóticas, tais como a *B-cell lymphoma* 2 (Bcl-2), e a estimulação da expressão de proteínas pró-apoptóticas, tais como a *Bcl-2-like protein 4* (Bax) e a *Bcl-2-associated death promoter* (Bad) (9, 33).

Inibição da invasão e metástase

A invasão e metástase são as principais causas de morte na maioria dos doentes com cancro. Ambas são processos complexos que envolvem múltiplos fatores tais como, a ligação das células cancerígenas a componentes da matriz extracelular da célula adjacente, a degradação da matriz extracelular da mesma, a locomoção das células cancerígenas através da área degradada, a indução da angiogénese e a secreção de enzimas proteolíticas (15). Todo este processo se inicia quando as proteínas das junções intercelulares começam a diminuir (nomeadamente a E-caderina), fazendo com que a junções deixem de ser intactas e consequentemente com que as células percam a sua estrutura e se tornem cada vez mais amorfas, com perda de função e polaridade basal apical. Quando tal acontece, as células ficam com as suas membranas extracelulares totalmente em contacto e, por seleção natural, as células que adquiriram mutações somáticas, invadem as células normais (24, 25). A 1,25(OH)D reduz a capacidade de invasão e metástase de muitas células cancerígenas através de mecanismos como o aumento da expressão da E-caderina, a diminuição da expressão da tenascina-C (proteína da matriz extracelular que promove o crescimento, invasão e angiogénese), a inibição da angiogénese, a regulação da expressão de moléculas-chave envolvidas na invasão e metástase, tais como os componentes do sistema ativador do plasminogénio e as metaloproteínas da matriz, entre outros (9, 34).

Efeitos anti-inflamatórios

O cancro apresenta vários fatores de risco, sendo um deles, a inflamação crónica, a qual está envolvida no desenvolvimento e progressão de muitos tipos de cancro (2, 9). A inflamação relacionada com o cancro é caracterizada pela presença de células inflamatórias no local do tumor e pela expressão exacerbada de mediadores inflamatórios como as citocinas, prostaglandinas e espécies reativas de oxigénio no tecido tumoral. Grande parte destes mediadores ativam "interruptores" angiogénicos, promovendo a progressão do tumor, a invasão e a metástase. Hoje, já é sugerido que a 1,25(OH)D apresenta efeitos anti-inflamatórios uma vez que a regulação da expressão genética exercida pela mesma conduz à inibição da síntese e das ações biológicas das prostaglandinas e das citocinas pró-inflamatórias, à supressão da ativação e sinalização do *Nuclear Factor kappa B* (NF_KB) (fator de transcrição que regula a expressão dos genes envolvidos na resposta inflamatória e na proliferação celular) (9, 33) e à indução da expressão de várias enzimas envolvidas no sistema de defesa antioxidante que protegem o ADN através da redução do impacto biológico das espécies reativas de oxigénio (31).

Inibição da angiogénese tumoral

A angiogénese é um processo essencial para a continuação do crescimento, da progressão e da metástase tumoral, uma vez que consiste na formação de novos vasos sanguíneos a partir da vascularização já existente (9). Este processo depende de uma variedade de fatores pró-angiogénicos, sendo o principal o *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF). Entre outros fatores pró-angiogénicos importantes, destacam-se as prostaglandinas (9, 31). Estudos indicam que a 1,25(OH)D é um potente inibidor da angiogénese tumoral, uma vez que consegue diminuir a formação e proliferação de células endoteliais no microambiente tumoral, bem como a vascularização do tumor, duas das condições necessárias para a progressão do mesmo. Para além disso, a 1,25(OH)D consegue ainda suprimir a expressão dos fatores--chave que controlam a angiogénese, tais como o VEGF, entre outros fatores pró-angiogénicos (9, 31).

Vitamina D como prevenção e tratamento adjuvante do cancro

Como evidenciado na literatura, a vitamina D, aquando presente em concentrações suficientes poderá apresentar potencial para desempenhar um papel tanto na prevenção primária, como no tratamento, funcionando como um adjuvante aos tratamentos existentes para o cancro, tal como a quimioterapia e a radioterapia (15, 24), contudo, os estudos existentes até ao momento têm demonstrado resultados inconsistentes e não concordantes, fazendo com que existam conclusões ambíguas no que respeita a recomendações (28, 32, 35). Independentemente de tal facto, como descrito anteriormente, todos os estudos mostram que a população a nível nacional e europeu apresenta uma concentração sérica de 25(OH)D significativamente abaixo daquela que é considerada suficiente e saudável (5, 19-23) e, posto isso, é sem dúvida muito importante o restabelecimento deste micronutriente para ajudar a melhorar a saúde pública nos seus diferentes parâmetros, visto que níveis adequados de 25(OH)D estão associados a muitos outros benefícios (32). Atualmente, a comunidade científica encontra-se a rever evidências fisiológicas e dados de ensaios clínicos com o objetivo de rever as recomendações sobre a ingestão de vitamina D, por forma a que as mesmas se aproximem dos valores que seriam ideais para a saúde. No que respeita ao papel da vitamina D no cancro, hoje já se sabe que são necessárias concentrações suprafisiológicas de 1,25(OH)D para que esta desempenhe os seus efeitos anticancerígenos, contudo, concentrações séricas ótimas para a prevenção/tratamento do cancro ainda não foram totalmente definidas (2). Segundo uma revisão da literatura recente a concentração ótima de 25(OH)D é, certamente, acima de 75 nmol/L e, mais provavelmente, próxima de 100-150 nmol/L, concentração esta que poderá necessitar de uma suplementação de 1000-5000 UI/dia de vitamina D3 ou uma quantidade moderada de exposição solar (32).

Apesar do potencial benefício da utilização da vitamina D na prevenção e tratamento do cancro, existe um efeito secundário à necessidade de utilização de doses suprafisiológicas. A janela terapêutica da 1,25(OH)D é extremamente estreita e, como tal, as doses eficazes ao desempenho dos efeitos anticancerígenos não podem ser administradas sem induzir hipercalcemia (15, 34, 36). Na tentativa de ultrapassar este problema, têm vindo a ser feitas pesquisas e testes clínicos, no sentido de se desenvolverem análogos sintéticos da vitamina D capazes de separarem os efeitos calcémicos dos não calcémicos, isto é, análogos com a capacidade de desempenharem os seus efeitos anticancerígenos, sem causarem hipercalcemia (15, 31, 34, 36). Hoje já foram desenvolvidas várias centenas de análogos, os quais têm vindo a ser estudados tanto *in vitro* como *in vivo* e numa grande variedade de tipos de células cancerígenas. Alguns dos análogos estudados, tem demonstrado ser 100-1000 vezes mais potentes no seu efeito antiproliferativo do que a hormona natural (10). A título de exemplo, um análogo promissor é o Inecalcitol, o qual é 10 vezes mais potente em inibir a proliferação de células cancerígenas da mama e 400 vezes menos potente na indução de efeitos calcémicos do que a hormona natural (36).

ANÁLISE CRÍTICA

Tal como descrito anteriormente, a deficiência em vitamina D é real, bastante prevalente e apresenta muitas implicações clínicas, devendo, por isso, ser encarada como um problema de saúde pública merecedor de uma atuação efetiva.

Apesar de muitos estudos já terem sido realizados, dada a inconsistência de resultados atual, é crucial que a investigação não cesse uma vez que é essencial compreender o verdadeiro potencial desta vitamina no que respeita ao seu papel na prevenção do cancro, a fim de contribuir para a redução do risco de desenvolvimento do mesmo, e no tratamento, por forma a ajudar a reduzir a taxa de mortalidade por esta doença. Para além disso, ainda existe muita informação tanto por confirmar como por desvendar no que diz respeito: 1. Ao conhecimento sobre os mecanismos de atuação da vitamina D e dos seus análogos nos diferentes tecidos, bem como à quantidade necessária dos mesmos para que os efeitos se manifestem; 2. À fonte de obtenção da vitamina D, isto é, perceber se existe uma fonte preferencial ou se o benefício será maior com uma combinação de fontes, avaliando o risco/benefício de incentivar uma exposição moderada à radiação solar, aumentar o tipo de alimentos fortificados/a quantidade fortificada ou optar pelo recurso aos suplementos e, portanto, pelo aumento das doses de vitamina D nos multivitamínicos existentes. Neste sentido, grandes expectativas se colocam nos ensaios clínicos de grande escala (N> 10000 participantes) que se encontram a decorrer em todo o mundo com suplementação de vitamina D e nos quais o cancro é um dos principais *endpoints* (37). A este respeito, salientam-se: o estudo VITAL (Estados Unidos) – 25874 homens e mulheres com idade superior a 50 e a 55 anos, respetivamente, e suplementação de vitamina D em dose de 2000 UI/dia (oral) (38); o estudo D-Health (Austrália) – 20000 adultos com idade entre os 60 e os 84 anos e suplementação de vitamina D em dose de 60000 UI/mês (oral) (39); o estudo FIND (Finlândia) – 18000 homens e mulheres com idade superior a 60 e a 65 anos, respetivamente, e suplementação de vitamina D em dose de 1600 UI/dia ou 3200 UI/dia (oral) (37); e o estudo VIDAL (Reino Unido) – 20000 adultos com idade entre os 65 e os 84 anos e suplementação de vitamina D em dose de 100000 UI/mês (oral) (37). Todos estes estudos têm a duração prevista de 5 anos e encontram-se, à data, em diferentes fases de desenvolvimento. Os resultados destes estudos, e de outros a decorrer em menor escala (37), poderão contribuir para novas (in)certezas e novos rumos e, possivelmente, para decisões importantes no que respeita ao papel da vitamina D na prevenção e no tratamento do cancro.

CONCLUSÕES

Conclui-se que é de extrema importância tornar mais clara esta recente associação entre a vitamina D e o cancro e providenciar as informações necessárias para que as entidades responsáveis atualizem as recomendações atuais, providenciem as medidas necessárias à sua concretização e transmitam a informação aos profissionais de saúde e à população, de forma a que estes fiquem sensibilizados e alertados para o problema atual e saibam como minimizá-lo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alves M, Bastos M, Leitão F, Marques G, Ribeiro G, Carrilho F. Vitamina D - importância da avaliação laboratorial. Rev Port Endocrinol Diabetes Metab. 2013;8(1):32-9.
2. Vuolo L, Di Somma C, Faggiano A, Colao A. Vitamin D and cancer. Front Endocrinol (Lausanne). 2012;3:58.
3. Bandeira F, Griz L, Dreyer P, Eufrazino C, Bandeira C, Freese E. Vitamin D deficiency: A global perspective. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2006;50(4):640-6.
4. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. Am J Clin Nutr. 2008;87(4):1080s-6s.
5. Cashman KD, Dowling KG, Skrabakova Z, Gonzalez-Gross M, Valtuena J, De Henauw S, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? Am J Clin Nutr. 2016;103(4):1033-44.
6. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007;357(3):266-81.
7. Pereira F, Almeida MDV. de. Vitamina D: uma verdadeira hormona [Internet]; 2008 [citado 3 abr 2016]. Disponível em: https://repositorio aberto.up.pt/bitstream/10216/10777/2/47749.pdf.
8. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D [Internet]. Washington, DC: The National Academies Press; 2011 [citado 17 mar 2016]. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070/pdf/Bookshelf_NBK56070.pdf.
9. Krishnan AV, Trump DL, Johnson CS, Feldman D. The role of vitamin D in cancer prevention and treatment. Endocrinol Metab Clin North Am. 2010;39(2):401–18.
10. Holick MF. Vitamin D: its role in cancer prevention and treatment. Prog Biophys Mol Biol. 2006;92(1):49-59.
11. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, 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. Garland CF, Garland FC, Gorham ED, Lipkin M, Newmark H, Mohr SB, et al. The role of vitamin D in cancer prevention. Am J Public Health. 2006;96(2):252-61.
13. Jacobs ET, Martinez ME, Jurutka PW. Vitamin D: marker or mechanism of action? Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2011;20(4):585-90.
14. Pearce SH, Cheetham TD. Diagnosis and management of vitamin D deficiency. BMJ. 2010;340:b5664.
15. Hansen CM, Binderup L, Hamberg KJ, Carlberg C. Vitamin D and cancer: effects of 1,25(OH)2D3 and its analogs on growth control and tumorigenesis. Front Biosci. 2001;6:D820-48.
16. Pisco L, Barros H, Mascarenhas M, Carvalheiro M, Cantista P, Laíns J, et al. Declaração portuguesa da vitamina D [Internet]; 2009 [citado 7 mai 2016]. Disponível em:http://www.spmi.pt/pdf/Declaracao_Port_VitD_2009_final.pdf.
17. Pludowski P, Holick MF, Pilz S, Wagner CL, Hollis BW, Grant WB, et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality-a review of recent evidence. Autoimmun Rev. 2013;12(10):976-89.
18. Lopes C, Torres D, Oliveira A, Severo M, Alarcão V, Guiomar S, et al. Inquérito Alimentar Nacional e de Atividade Física (IAN-AF) 2015-2016 [Internet]; 2017 [citado 13 fev 2018]. Disponível em: https://ian-af.up.pt/.
19. Raposo L, Martins S, Ferreira D, Guimaraes JT, Santos AC. Vitamin D, parathyroid hormone and metabolic syndrome - the PORMETS study. BMC Endocr Disord. 2017;17(1):71.
20. Santos MJ, Fernandes V, Garcia FM. [Vitamin D Insufficiency in a Hospital Population: A Photograph from the Laboratory Perspective]. Acta Med Port. 2015;28(6):726-34.
21. Bettencourt A, Boleixa D, Reis J, Oliveira JC, Mendonca D, Costa PP, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels in a healthy population from the North of Portugal. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology. 2018;175:97-101.
22. Cabral M, Araujo J, Lopes C, Barros H, Guimaraes JT, Severo M, et al. Relationship between dietary vitamin D and serum 25-hydroxyvitamin D levels in Portuguese adolescents. Public Health Nutr. 2018;21(2):325-32.
23. Santos A, Amaral TF, Guerra RS, Sousa AS, Alvares L, Moreira P, et al. Vitamin D status and associated factors among Portuguese older adults: results from the Nutrition UP 65 cross-sectional study. BMJ Open. 2017;7(6):e016123.
24. Garland CF, Grant WB, Mohr SB, Gorham ED, Garland FC. What is the dose-response relationship between vitamin D and cancer risk? Nutr Rev. 2007;65(8 Pt 2):S91-5.
25. Ingraham BA, Bragdon B, Nohe A. Molecular basis of the potential of vitamin D to prevent cancer. Curr Med Res Opin. 2008;24(1):139-49.
26. van der Rhee HJ, de Vries E, Coebergh JW. Does sunlight prevent cancer? A systematic review. Eur J Cancer. 2006;42(14):2222-32.
27. Brunner RL, Wactawski-Wende J, Caan BJ, Cochrane BB, Chlebowski RT, Gass ML, et al. The effect of calcium plus vitamin D on risk for invasive cancer: results of the Women's Health Initiative (WHI) calcium plus vitamin D randomized clinical trial. Nutr Cancer. 2011;63(6):827-41.

ACTA PORTUGUESA DE NUTRIÇÃO 12 (2018) 32-37 | LICENÇA: cc-by-nc | http://dx.doi.org/10.21011/apn.2018.1206
ASSOCIAÇÃO PORTUGUESA DE NUTRIÇÃO® | WWW.ACTAPORTUGUESADENUTRICAO.PT | ACTAPORTUGUESADENUTRICAO@APN.ORG.PT

28. Lappe J, Watson P, Travers-Gustafson D, Recker R, Garland C, Gorham E, et al. Effect of Vitamin D and Calcium Supplementation on Cancer Incidence in Older Women: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017;317(12):1234-43.
29. Ashwell M, Stone EM, Stolte H, Cashman KD, Macdonald H, Lanham-New S, et al. UK Food Standards Agency Workshop Report: an investigation of the relative contributions of diet and sunlight to vitamin D status. Br J Nutr. 2010;104(4):603-11.
30. Cunha N, Campos S, Serrao V. Vitamin D levels in a cohort of Portuguese melanoma patients relate to time of follow-up from diagnosis, sun-exposure behaviour, and use of photoprotection. Eur J Dermatol. 2017.
31. Fleet JC, DeSmet M, Johnson R, Li Y. Vitamin D and cancer: a review of molecular mechanisms. Biochem J. 2012;441(1):61-76.
32. Grant WB. A Review of the Evidence Supporting the Vitamin D-Cancer Prevention Hypothesis in 2017. Anticancer Res. 2018;38(2):1121-36.
33. Abu El Maaty MA, Wolfl S. Vitamin D as a Novel Regulator of Tumor Metabolism: Insights on Potential Mechanisms and Implications for Anti-Cancer Therapy. International Journal of Molecular Sciences. 2017;18(10).
34. Luong K, Nguyen LT. The beneficial role of vitamin D and its analogs in cancer treatment and prevention. Crit Rev Oncol Hematol. 2010;73(3):192-201.
35. Dimitrakopoulou VI, Tsilidis KK, Haycock PC, Dimou NL, Al-Dabhani K, Martin RM, et al. Circulating vitamin D concentration and risk of seven cancers: Mendelian randomisation study. BMJ. 2017;359:j4761.
36. Verstuyf A, Bouillon R. Vitamin D and cancer. Cell Cycle. 2013;12(7):1018.
37. Manson JE, Bassuk SS. Vitamin D research and clinical practice: at a crossroads. JAMA. 2015;313(13):1311-2.
38. Pradhan AD, Manson JE. Update on the Vitamin D and OmegA-3 trial (VITAL). The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. 2016;155(Pt B):252-6.
39. Neale RE, Armstrong BK, Baxter C, Duarte Romero B, Ebeling P, English DR, et al. The D-Health Trial: A randomized trial of vitamin D for prevention of mortality and cancer. Contemporary Clinical Trials. 2016;48:83-90.