

CENTRO UNIVERSITÁRIO UNIFACIG

## **RELAÇÃO ENTRE A HIPOVITAMINOSE D E O DESENVOLVIMENTO DE CÂNCER**

Emilly de Almeida Costa

MANHUAÇU/MG  
2022

**EMILLY DE ALMEIDA COSTA**

**RELAÇÃO ENTRE A HIPOVITAMINOSE D E O  
DESENVOLVIMENTO DE CÂNCER**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado no Curso de Superior de  
Medicina do Centro Universitário  
UNIFACIG, como requisito parcial à  
obtenção do título de Médico.

Área de Concentração: Oncologia  
Orientador(a): MSc. Elis de Oliveira Campos Paiva Mol

MANHUAÇU/MG  
2022

**EMILLY DE ALMEIDA COSTA**

**RELAÇÃO ENTRE A HIPOVITAMINOSE D E O  
DESENVOLVIMENTO DE CÂNCER**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado  
no Centro Universitário UNIFACIG, como  
requisito parcial à obtenção do título de  
Médico.

Área de Concentração: Oncologia  
Orientador(a): MSc. Elis de Oliveira Campos Paiva Mol

Banca Examinadora: MSc. Elis de Oliveira Campos Paiva Mol, UNIFACIG.  
MSc. Roberta Mendes Von Randow, UNIFACIG.  
MSc. Karina Gama dos Santos Sales, UNIFACIG.

Data de Aprovação: 07/07/2022

**MANHUAÇU/MG**

**2022**

## RELAÇÃO ENTRE A HIPOVITAMINOSE D E O DESENVOLVIMENTO DE CÂNCER

***Emilly de Almeida Costa***

***MSc. Elis de Oliveira Campos Paiva Mol***

***Curso: Medicina    Período: 11º    Área de Pesquisa: Oncologia***

### **RESUMO:**

A Hipovitaminose D é uma endocrinopatia altamente prevalente afetando cerca de 30 a 50% da população mundial, principalmente mulheres na pós menopausa e idosos. Dessa forma, constitui-se como um problema de saúde pública que vem apresentando um aumento significativo associado ao desenvolvimento de doenças crônicas e oncológicas. Levando-se em consideração a provável ação anticancerígena da vitamina D e o risco de complicações metabólicas, endócrinas e ósseas na sua ausência, observou-se que na presença dessa hipovitaminose houveram múltiplas replicações sistêmicas. Assim, essa relação com a fisiopatologia oncogênica tem se tornado cada vez mais robusta em diversos ensaios clínicos. Já que, este pré-hormônio está diretamente ligado não só ao metabolismo do cálcio e mineralização óssea, mas também ao sistema imunológico na modulação da resposta imune, possuindo receptores dispostos em diversos tecidos corporais. Em especial, estudos destacam essa hipossuficiência como fator de risco para determinados tipos de câncer como o câncer de mama, do cólon e da próstata. Diante desse contexto, realizou-se uma revisão bibliográfica de caráter exploratório e de estratégia qualitativa, a qual analisou materiais relacionados ao tema, objetivando aprofundar o conhecimento científico sobre tal associação patológica, bem como os benefícios de melhoria do prognóstico oncológico na presença da suficiência dessa vitamina e os resultados promissores quanto ao tratamento e adjuvância em diversos tipos de câncer utilizando-se os análogos do calcitriol. Ao final do trabalho, concluiu-se como ocorre essa associação da vitamina D no processo de oncogênese e quais são as possíveis alterações causadas pela tal, além de identificar o efeito protetor/profilático da vitamina D na patogênese de condições crônicas e a sua provável ação anticancerígena, além dos efeitos multissistêmicos que os baixos níveis séricos dessa vitamina podem gerar no organismo humano.

**Palavras-Chave:** Hipovitaminose D; Doenças oncológicas; Doenças crônicas; Câncer; Vitamina D.

## ABSTRACT:

Hypovitaminosis D is a highly prevalent endocrinopathy affecting about 30 to 50% of the world population, especially postmenopausal women and the elderly. Thus, it constitutes a public health problem that has shown a significant increase associated with the development of chronic and oncological diseases. Taking into account the probable anticancer action of vitamin D and the risk of metabolic, endocrine, and bone complications in its absence, it was observed that in the presence of this hypovitaminosis there were multiple systemic replications. Thus, this relationship with oncogenic pathophysiology has become increasingly robust in several clinical trials. Since, this pre-hormone is directly linked not only to calcium metabolism and bone mineralization, but also to the immune system in the modulation of the immune response, having receptors arranged in various body tissues. In particular, studies highlight this hyposufficiency as a risk factor for certain types of cancer, such as breast, colon, and prostate cancer. In view of this context, a literature review of exploratory nature and qualitative strategy was carried out, which analyzed materials related to the theme, aiming to deepen the scientific knowledge about this pathological association, as well as the benefits of improving the oncological prognosis in the presence of sufficiency of this vitamin and the promising results regarding the treatment and adjuvancy in various types of cancer using calcitriol analogues. At the end of the study, we concluded how this association of vitamin D in the oncogenesis process occurs and what are the possible changes caused by this, in addition to identifying the protective/prophylactic effect of vitamin D in the pathogenesis of chronic conditions and its probable anticancer action, besides the multisystemic effects that low serum levels of this vitamin can generate in the human body.

**Key words:** Hypovitaminosis D; Oncological diseases; Chronic diseases; Cancer; Vitamin D.

## SUMÁRIO

|                                                          |    |
|----------------------------------------------------------|----|
| 1. INTRODUÇÃO.....                                       | 06 |
| 2. DESENVOLVIMENTO .....                                 | 07 |
| 2.1 METODOLOGIA DE PESQUISA .....                        | 07 |
| 2.2 DISCUSSÃO DE RESULTADOS .....                        | 08 |
| 2.2.1 VITAMINA D .....                                   | 08 |
| 2.2.1.1 BIODISPONIBILIDADE E NÍVEIS PLASMARES .....      | 08 |
| 2.2.1.2 FUNÇÕES EXTRAÓSSEAS .....                        | 09 |
| 2.2.2 HIPOVITAMINOSE D.....                              | 09 |
| 2.2.2.1 FATORES ASSOCIADOS À HIPOVITAMINOSE D .....      | 10 |
| 2.2.3 RELAÇÃO DA HIPOVITAMINOSE D COM A ONCOGÊNESE ..... | 12 |
| 2.2.3.1 CÂNCER DE MAMA .....                             | 13 |
| 2.2.3.2 CÂNCER COLORRETAL .....                          | 12 |
| 2.2.3.3 CÂNCER DE PRÓSTATA .....                         | 13 |
| 2.2.4 SUPLEMENTAÇÃO DA VITAMINA D .....                  | 14 |
| 2.2.5 APLICAÇÃO DOS ANÁLOGOS DO CALCITRIOL .....         | 14 |
| 3. CONCLUSÃO .....                                       | 15 |
| 4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....                      | 16 |

## 1. INTRODUÇÃO

Nos últimos anos vem-se observando um aumento significativo de achados clínicos referentes à relação entre a deficiência de níveis séricos da vitamina D e os potenciais riscos do desenvolvimento de doenças crônicas e oncológicas. Levando-se em consideração a provável ação anticancerígena desta vitamina e o risco de complicações metabólicas, endócrinas e ósseas na sua ausência, observou-se que na presença de hipovitaminose D houveram múltiplas replicações sistêmicas. Uma vez que esse pré-hormônio está diretamente ligado não só ao metabolismo do cálcio e mineralização óssea, mas também ao sistema imunológico na modulação da resposta imune, por possuir seus receptores dispostos em diversos tecidos corporais. Dessa forma, associando-se ao desenvolvimento de diversas patologias como doenças oncológicas, metabólicas, endócrinas, hematológicas, autoimunes, infecciosas, neuropsiquiátricas e cardiovasculares (GONÇALVES, 2019; KRATZ *et al.*, 2018).

Diante da atual epidemia de hipovitaminose D com a sua alta prevalência mundial (30%-50% dos adultos e crianças) na população, esta constitui-se como um problema de saúde pública e um grande desafio para os profissionais médicos. Considerando a origem multifatorial desse problema, pode-se ressaltar como principais fatores a deficiência materna de vitamina D durante a gestação e amamentação; patologias como a síndrome de má absorção intestinal, insuficiência renal, síndrome nefrótica, obesidade; uso de drogas como rifampicina, isoniazida e anticonvulsivantes (fenitoína e fenobarbital), além da má adesão aos serviços de atenção primária à saúde para rastreamento e acompanhamento de possíveis hipossuficiências; condição socioeconômica precária (fator de risco relativo e indireto); localização geográfica (principalmente áreas urbanas); cobertura excessiva do corpo e uso demasiado de protetores solares; além da maior pigmentação cutânea (fator inerente) (CÂMARA, 2021; MARRAFON, *et al.*, 2020).

Em 2017, Segundo a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) a vitamina D pode ser encontrada sob duas formas: ergocalciferol ou vitamina D2 e colecalciferol ou vitamina D3. Sendo obtida a partir de fontes alimentares ou por meio da síntese cutânea endógena (catalisada pelos raios UVB solares), que se representa como a principal fonte dessa vitamina para a maioria dos seres humanos. Com isso, considera-se que o melhor indicador do estado nutricional de vitamina D se dá através da dosagem da concentração sérica do calcidiol (25-hidróxi-vitamina D), que é a forma de depósito dessa vitamina. Podendo-se dosar complementarmente também as concentrações séricas de cálcio, fósforo e fosfatase alcalina. Os níveis de concentrações séricas da vitamina D são considerados como: suficiente quando acima de 20 ng/mL, como baixo quando entre o intervalo de 10 a 20 ng/mL e como muito baixo quando menor do que 10 ng/mL. Sendo recomendado valores entre 30 e 60 ng/mL para grupos de risco como portadores de doenças crônicas, gestantes e idosos. Ademais, valores maiores que 100 ng/mL já se considera risco para intoxicação e predisposição para o desenvolvimento de hipercalcemia. Portanto, concentrações abaixo de 20 ng/mL já são consideradas como hipovitaminose D (DO NASCIMENTO, *et al.*, 2021; MAEDA, *et al.*, 2014).

No que tange às doenças oncológicas, achados clínicos destacam essa hipossuficiência como fator de risco especialmente para o câncer de mama, do cólon e da próstata. Tendo sido notado que na presença destes carcinomas há coexistência de baixos níveis plasmáticos de 25(OH)D e de expressão do mRNA VDR (receptor da

vitamina D). Desta forma, havendo consequentemente diminuição dos efeitos biológicos da 25(OH)D, bem como das funções anti-neoplásicas e promotoras de apoptose da 25(OH)D, o que interfere na parada de progressão e diferenciação das neoplasias sugerindo, assim, que a deficiência de VDR está associada a esta evolução, bem como ao nível de malignidade e fenótipos mais agressivos destas. Além da associação com um pior prognóstico (SHAH, 2020).

Diante disso, a temática proposta nesse estudo apresenta como problema de pesquisa o seguinte questionamento: “Há relação entre a hipovitaminose D e o desenvolvimento de câncer?”. Dessa forma, a investigação científica procurou levantar evidências que corroborem essa indagação, e ratifiquem a ação promissora da suplementação e reposição da vitamina D na melhoria do prognóstico das doenças oncológicas, além da efetiva função de prevenção e promoção da saúde deliberada à esta vitamina. O objetivo geral visou a compreensão do desenvolvimento de patologias oncológicas quando em hipossuficiência dessa vitamina, bem como os benefícios de melhoria do prognóstico dessas patologias na presença da sua suficiência, enquanto objetivos específicos buscou-se identificar o efeito protetor/profilático da vitamina D na patogênese de condições crônicas e a sua provável ação anticancerígena; ratificar a ação promissora da suplementação e reposição da vitamina D na melhoria do prognóstico das doenças oncológicas; abordar a efetiva função de prevenção e promoção da saúde deliberada à esta vitamina e destacar os efeitos multissistêmicos que os baixos níveis séricos dessa vitamina podem gerar no organismo humano.

Esse trabalho justifica-se na possibilidade de atenuar o importante avanço da hipovitaminose D, visando a identificação precoce da deficiência dessa vitamina no organismo humano. Dessa forma, podendo então promover o fortalecimento imunológico afim de por conseguinte reduzir o desenvolvimento de diversos tipos de câncer. Além de ressaltar a importância desse rastreio quando já identificada uma patologia oncológica, para que se possa antecipar o tratamento e a suplementação da vitamina D, afim de que se tente promover uma parada de progressão da doença, culminando em minimizar o comprometimento desta frente ao paciente portador dessa comorbidade, além de almejar interferir positivamente nos prognósticos de diversos tipos de câncer e doenças crônicas associadas à essa hipovitaminose, aliando-se também a uma melhoria na qualidade de vida da população em geral. Portanto, essa temática e objeto de estudo apresentam elevada relevância tanto para o meio de estudo científico como para o campo médico de atuação por abranger-se de forma complexa e ampla visto essa associação.

## **2. DESENVOLVIMENTO**

### **2.1. Metodologia de pesquisa**

Ao considerar os desafios do diagnóstico precoce da hipovitaminose D e a sua associação com o desenvolvimento de câncer, com o objetivo de antecipar o tratamento e homeostasia desse pré-hormônio, o presente trabalho procurou aprofundar o conhecimento dessa associação utilizando de metodologias referentes à sua finalidade.

Consiste-se em um estudo do tipo Coorte, sendo feito através de uma revisão de literatura, de caráter qualitativo, obtida por meio de uma pesquisa sistemática de artigos científicos, diretrizes e consensos de Sociedades Médicas Brasileiras,

dissertações e teses de monografia e mestrado além de revistas científicas, os quais foram estudados em locais de acesso como PubMed, Biblioteca Científica Eletrônica Virtual (Scielo), Google Acadêmico, no período de 2014 até 2021. Os critérios utilizados para a escolha dos estudos selecionados foram a abordagem do assunto em questão, sendo: o avanço da hipovitaminose D, seus fatores precipitantes e doenças oncológicas associadas; o déficit de rastreio dos níveis séricos de vitamina D na população; além da importância da vitamina D no organismo e suas associações clínicas. A pesquisa nos bancos de dados supracitados foi realizada por intermédio de palavras-chaves, tais como vitamina D, hipovitaminose D, doenças oncológicas, doenças crônicas, câncer, vitamina D e utilizou-se de materiais nos idiomas português, inglês e espanhol, usando o método comparativo entre 34 artigos, os quais corroboraram com a temática proposta.

## **2.2 Discussão de resultados**

### **2.2.1 Vitamina D**

Segundo a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), a vitamina D é um pró hormônio que pode ser obtido de forma exógena (através da ingestão de alimentos com alta concentração dessa vitamina) ou de forma endógena a partir do colesterol, na qual o 7 de-hidrocolesterol (7-DHC) é convertido em colecalciferol D3 (vitamina D3). O processo endógeno não enzimático se dá em duas etapas: pela formação do pré-colecalciferol D3 através da radiação ultravioleta solar, e por um fenômeno termossensível não catalítico no qual o pré-colecalciferol D3 sofre isomerização e transforma-se em colecalciferol D3, assim ligando-se a proteína transportadora de vitamina D (DBP). D2 e D3, são então transportadas para o fígado pela DBP, onde ambas são hidroxiladas e convertidas na 25(OH)D (calcidiol) por 25-hidroxilases diferentes. Desta forma, a 25(OH)D (calcidiol) captada pelos rins é convertida em calcitriol (forma ativa) através da ação da 1-alfa hidroxilase renal (CYP27B1). Sendo essa conversão renal controlada pelo paratormônio (PTH), cálcio, fósforo e calcitonina. E então, já em sua forma ativa, a molécula de vitamina D é liberada na circulação sistêmica ligada a uma proteína: a VDBP (vitamin D binding protein) (BUCHARLES, *et al.*, 2021; WENDER, 2017).

#### **2.2.1.1 Biodisponibilidade e níveis plasmáticos**

Dessa forma, quanto a metabolização da vitamina D, ela se dá através dos mecanismos supracitados. Sendo estes por três etapas específicas: a 25-hidroxilação, 1alfa-hidroxilação e a 24-hidroxilação. Mediadas pela oxidase de função mista do citocromo P450 (CYP). Cada etapa ocorre respectivamente no fígado e nos rins. Assim, ressaltando que patologias que afetam a função ou a estrutura fisiológica destes órgãos, impactam diretamente nos níveis séricos desta vitamina, bem como na sua biodisponibilidade (COSTA, 2015).

No entanto, a biodisponibilidade da Vitamina D3, por ambos os processos de obtenção, é dependente também da absorção intestinal, da velocidade de metabolismo e do armazenamento no tecido adiposo. Sendo esta uma molécula considerada lipossolúvel. Apesar deste armazenamento prolongar a meia-vida de D3 no organismo, estudos demonstraram que a relação entre a quantidade de tecido adiposo e a concentração sérica desta se dá de maneira inversamente proporcional.

Considerando que uma quantidade excessiva de tecido adiposo promova o sequestro da molécula de vitamina D e consequentemente a diminuição da sua biodisponibilidade. Justificando, então, o maior desenvolvimento de hipovitaminose D por pessoas obesas. Além, de ratificar essa deficiência em pacientes portadores de síndromes de má absorção intestinal, já que esta absorção se dá principalmente no intestino delgado (WENDER, 2017).

Apesar de o calcitriol ser a forma biologicamente ativa da vitamina D, o melhor marcador dos níveis séricos desta se dá através da dosagem sanguínea do calcidiol (25- hidroxivitamina D), uma vez que esta molécula apresenta concentrações séricas e período de meia-vida muito maiores do que o calcitriol, devido ao seu armazenamento em grande parte do tecido adiposo e por ser a forma predominante na circulação sistêmica. Portanto, este é o exame mais seguro e adequado para o rastreamento de hipovitaminose D, refletindo com maior fidelidade as reservas corporais dessa vitamina. Dessa forma, essa dosagem não é dependente dos valores de cálcio, PTH e calciúria, tornando-a mais estável já que a hipovitaminose D pode também estar presente ainda que o indivíduo apresente valores normais destes (CÂNDIDO, *et al.*, 2020).

Segundo a Sociedade Brasileira de Patologia Clínica e a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), os valores ideais da 25(OH) D foram alterados baseando-se na revisão de literatura atual e classificados de acordo com a idade e as características clínicas de cada indivíduo. Sendo os novos valores de referência da vitamina D no organismo maiores do que 20 ng/mL considerados o desejável para uma pessoa saudável, acima de 30 ng/mL a média ideal para os grupos de risco, e níveis acima de 100 ng/mL considerados como dose tóxica. Ressaltando-se, então, a importância do rastreamento dos níveis séricos dessa vitamina, já que em baixas doses configura-se fator de risco predisponente para o desenvolvimento de inúmeros desequilíbrios metabólicos e imunológicos. Além da sua alta dosagem no organismo também implicar em toxicidade, podendo cursar com sintomas de hipercalcemia como: confusão mental, inapetência, fraqueza, diarreia, vômitos, e aumento do débito urinário (AMORIM, *et al.*, 2019; JAVORSKI e FOPPA, 2018).

### **2.2.1.2 Funções extraósseas**

Por possuir receptores de alta afinidade distribuídos em diversos órgãos-alvo, o calcitriol detém de variadas funções no metabolismo humano além da mineralização óssea. Apesar de por anos essa função e o seu efeito estimulatório sobre a absorção de cálcio e fósforo no intestino terem sido as mais difundidas, diversos ensaios clínicos têm observado o seu envolvimento na modulação da expressão gênica, assim, mediando muitas outras funções no organismo, e dentre elas possíveis ações na oncogênese e doenças crônicas. Uma vez que, após penetrar nos tecidos, o calcitriol liga-se ao VDR, o qual caracteriza-se como um receptor nuclear membro da família dos receptores de progesterona (PR), de estrogênio (ER), de androgênios (AR) e receptores do T4/T3, ativando o gene regulador do calcitriol e recrutando proteínas transcricionais moduladoras que interferem na expressão gênica célula-específica modulando a resposta imune, a proliferação celular, a diferenciação celular, a apoptose, a autofagia celular, o metabolismo ósseo, a homeostasia mineral e a senescência (CÂMARA, 2021).

### **2.2.2 Hipovitaminose D**

A hipovitaminose D, é caracterizada por um achado laboratorial no qual os níveis séricos de vitamina D se encontram abaixo de 20 ng/mL. É uma condição que pode afetar qualquer faixa etária, mas podendo ser intensificada quando o indivíduo a possui associada à determinadas condições patológicas. Sua origem pode estar ligada a três fatores cruciais: por inibição da síntese cutânea, por baixa ingestão de alimentos que contenham a vitamina D2 e/ou pela diminuição da sua biodisponibilidade. Sendo ressaltado por estudos epidemiológicos tanto prospectivos quanto retrospectivos que níveis de vitamina D abaixo de 20 ng/mL estão associados ao risco aumentado de 30 a 50% de incidência de câncer de próstata, cólon e de mama (VAN SCHOOR, 2018).

Considerando sua alta prevalência entre a população geral, estudos observacionais e prospectivos constataram também uma forte tendência crescente à hipovitaminose, principalmente em indivíduos que residem mais distantes da linha do equador e consequentemente apresentam menor exposição solar e absorção cutânea da vitamina D. É válido ressaltar, que a exposição solar é influenciada não só pela geolocalização, mas também pelo tempo de exposição, hora do dia e estação do ano. Outra população que apresentou baixos níveis séricos dessa vitamina, foi a urbana, uma vez que hoje grande parte dos indivíduos realiza suas atividades diárias em ambientes fechados e privados de exposição solar. Em consonância, pode-se observar que a população idosa se caracteriza como uma população de risco para a hipovitaminose D, pois além do envelhecimento cutâneo diminuir a síntese dessa vitamina, há geralmente uma menor ingestão alimentar desta, e uma absorção intestinal diminuída, bem como maior privação solar pela menor realização de atividades ao ar livre (REBELO-MARQUES, *et al.*, 2017).

#### **2.2.2.1 Fatores associados à hipovitaminose D**

A inibição da síntese cutânea de vitamina D devido à baixa exposição à radiação UVB, pode se dar por meio do uso excessivo de protetor solar (principalmente os de maior fator de proteção), pelo uso excessivo de vestimentas (pode ser intensificado por fatores culturais); pelas estações climáticas do ano, latitude, pela capacidade reduzida da pele de sintetizar essa vitamina (como ocorre em condições tais como na senilidade e em pessoas da raça amarela/negra), além de grande permanência em locais com baixa incidência de penetração da luz solar e ambientes urbanos nos quais o excesso de prédios e de poluição bloqueiam ou atrapalham essa incidência solar e consequentemente cursam com uma baixa penetração na pele dos raios UVB e sua posterior conversão em D3. Como pode-se notar também nas regiões onde o inverno é mais intenso e nas que estão mais distantes da linha do equador. Quanto a interferência da raça, esta se dá devido a maior pigmentação cutânea e presença de melanócitos, na qual a concentração de melanina atua como barreira para a penetração da radiação UVB (FÉLIZ, *et al.*, 2019).

Apesar dos níveis de vitamina D serem também influenciados pela maior incidência de luz solar, não se pode afirmar que indivíduos residentes em localizações geográficas mais privilegiadas com a abundância desta, com menor precipitação pluviométrica e em regiões áridas ou semi-áridas estão protegidos de desenvolver a hipovitaminose D. Uma vez que a maior absorção de raios UVB está também relacionada ao tempo e horário da exposição solar. Segundo o Departamento de Nutrologia da Sociedade Brasileira de Pediatria, apenas fatores da geolocalização da exposição solar isoladamente não são capazes de permitir que os indivíduos atinjam as

quantidades adequadas de vitamina D necessárias para a manutenção da saúde e prevenção de doenças (VAN SCHOOR, 2018).

Quanto à exposição solar, devido a angulação mais oblíqua dos raios solares em horários antes das 10:00 e após as 15:00 horas, sintetiza-se pouca vitamina D pela pele. Estima-se que no intervalo entre esses horários, uma exposição de 10 a 15 minutos sobre rosto, braços, mãos e pernas podem produzir vitamina D adequada em populações saudáveis de pele clara, sendo necessária maior exposição para pessoas de pele escura. No entanto, segundo a Academia Americana de Dermatologia, a radiação ultravioleta é potencialmente carcinógena para a pele, necessitando de maior cautela quanto à essa exposição solar. Já em determinados indivíduos afirma-se que tal exposição pode não ser eficiente para a obtenção da vitamina D, sendo muitas vezes recomendado por profissionais médicos a suplementação adequada e individualizada de vitamina D, seja via solução, cápsulas ou comprimidos orais, para se alcançar uma concentração plasmática ideal. Contudo, salvo exceções, afirma-se que a exposição consciente e adequada ao sol, continua sendo a melhor fonte de conversão da Vitamina D (CHANG, *et al.*, 2019; DÂMASO, *et al.*, 2017).

Não obstante, segundo a SBEM inclui-se também a necessidade de uma abordagem alimentar quanto a orientação afim da adaptação à uma dieta rica em alimentos como fígado de boi, gema de ovo, leite e derivados: iogurte e queijos, além de óleos de salmão, sardinha e atum. Pois a baixa ingestão de alimentos que contenham a vitamina D2 também se classifica como um fator para o desenvolvimento de hipovitaminose D. Além disso, vale ressaltar que indivíduos veganos e vegetarianos ou que possuam distúrbios alimentares são mais propensos a apresentar deficiência de vitamina D. Outrossim, o fator socioeconômico precário pode também se entrelaçar como um fator de dificuldade para estabelecer-se uma alimentação balanceada (SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA, 2020).

Já em relação a hipovitaminose D por diminuição da biodisponibilidade, esta pode ser causada por alterações metabólicas da 25(OH)D e da 1,25(OH)D provenientes de outras patologias associadas como: doenças gastrointestinais, renais, hepáticas e fatores como a obesidade e uso de drogas anticonvulsivantes, antirretrovirais e uso prolongado de corticosteroides, os quais podem afetar diretamente na metabolização, absorção e armazenamento desta. Sabe-se, que a Vitamina D também regula a imunidade inata e adaptativa, havendo uma desregulação deste sistema em sua deficiência. Mediante a deficiência dessa vitamina comprovadamente relacionou-se a prevalência de doenças autoimunes, hematológicas, acidose sistêmica, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio, doença arterial coronariana, diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2, hipertensão, acidente vascular cerebral, hiperlipidemia, doença vascular periférica, esteatose hepática não alcoólica, morte incidente e o desenvolvimento de câncer, especialmente do cólon, da mama e da próstata, por mecanismos semelhantes relacionados às diversas funções biológicas exercidas por essa vitamina no organismo humano (RODRIGUES, 2019).

Apesar de não ser restrita à determinada idade ou sexo, pode-se observar uma alta prevalência da deficiência de vitamina D em cerca de 30% das mulheres entre os 50 e 60 anos e mais de 80% das mulheres com mais de 80 anos. Além de estar amplamente presente em homens com idade maior que 50 anos. Notando-se um aumento significativo com o avanço da idade e uma maior recorrência em mulheres no período pós menopausa, no qual há uma redução significativa dos hormônios sexuais. Ademais, análise de dados epidemiológicos mundiais demonstraram que cerca de 5% a 25% da população idosa independente e 60 a 80% dos pacientes

institucionalizados apresentam insuficiência ou deficiência de vitamina D (DAMASCENO, *et al.*, 2015).

Em geral, as manifestações clínicas da deficiência dessa vitamina podem ser indetectáveis ou inespecíficas. Devendo-se se atentar quando houver queixas de dor crônica, fadiga e fraqueza muscular. Ressaltando sempre a importância e a necessidade do acompanhamento de rotina em um serviço de saúde, afim de se realizar o rastreio via exames laboratoriais, principalmente em mulheres após a menopausa, pacientes idosos ou já portadores de doenças crônicas. Já que a detecção precoce dessa deficiência auxilia também na prevenção da progressão e agravamentos destas. Quanto aos achados clínicos mais comuns em idade pediátrica na presença de hipovitaminose D constituem-se: hipocalcemia, hipofosfatemia, osteomalácia e raquitismo, além de em adultos e idosos tender a precipitar e exacerbar a osteoporose (BARONCINI, *et al.*, 2018; Sociedade Brasileira de Pediatria, 2014).

### **2.2.3 Relação da hipovitaminose D com a oncogênese**

Com o aumento da expectativa de vida da população mundial, aliada ao grande avanço tecnológico e científico, notou-se também a descoberta de novas doenças, e o aumento da prevalência de doenças crônicas e oncológicas já conhecidas, além de novas deficiências na saúde humana que podem acarretá-las. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), atualmente as doenças crônicas (DCNTs) são responsáveis por 71% de todas as mortes no mundo. O que implica em um problema de saúde pública, o qual desencadeia a perda de qualidade de vida e diminuição da população ativa, culminando também em impactos econômicos e sociais.

Dentre essas novas descobertas e deficiências associadas, pode-se ressaltar evidências científicas que demonstram a forte associação entre a insuficiência da vitamina D e o surgimento e agravamento de neoplasias. Dessa forma, a vitamina D tem se tornado alvo crescente de pesquisas nos últimos anos. Sendo destacadas suas funções extraósseas, incluindo sua interação com o sistema imunológico na resposta inata e adaptativa, e assim sendo ligada à oncogênese. Ressalta-se que o sistema imune também possui o VDR, o qual possui efeitos transcricionais e se expressa em vários outros tipos celulares. Por fim, estima-se que há uma ação direta do calcitriol em determinados tumores cujas células expressam a  $1\alpha$ -hidroxilase, como: câncer de mama, colorretal e de próstata (RODRIGUES, *et al.*, 2021).

Segundo estudos de metanálise, a vitamina D tem ação direta e indireta em genes que estão envolvidos tanto na regulação do ciclo celular como no processo de diferenciação e apoptose celular, podendo então promover ou inibir a proliferação de células normais ou neoplásicas. Como é sabido, uma intensa e descontrolada proliferação celular associada às mutações genéticas específicas, constitui-se o mecanismo pelo qual se origina doenças como o câncer. Com isso, devido a comprovação científica de que a  $1\alpha,25$ -(OH) $_2$ D $_3$  estimula a diferenciação celular capaz de evitar mutações e inibe a proliferação celular, esta pode ser considerada como um potente hormônio anti-carcinogênico. No entanto, ressaltar-se que quando em sua hipossuficiência, predispõe-se ao processo inverso: o desenvolvimento de neoplasias, além de notar-se a prevalência de tipos mais agressivos e malignos de tumores (COSTA, 2015).

Observou-se assim, que a vitamina D e os seus análogos, inibem a progressão do ciclo celular e o crescimento de células tumorais em várias linhagens celulares cancerígenas. Tendo sido demonstrado tanto *in vitro* como *in vivo* em diversas

neoplasias malignas. O seu efeito modulador nas células cancerosas demonstra-se quando a 1,25(OH)<sub>2</sub>D estimula a expressão dos inibidores do ciclo celular p21 e p27<sup>26</sup> e a expressão da molécula de adesão celular *E-cadherina*, inibindo ao mesmo tempo a atividade transcricional da *β-catenin*.<sup>27, 28</sup>, bloqueando o potencial proliferativo destas células. Já a interferência no processo da imunogênese resulta em um *up regulation* dos linfócitos reguladores da interleucina (IL)-10 e, concomitante ao bloqueio das citocinas *T helper* como a IL-2, IL-10, IL-32, interferon-γ, e IL-17,11, levando também à modificação da sinalização do padrão molecular (ORTIZ-SÁNCHEZ, *et al.*, 2020).

### **2.2.3.1 Câncer de mama**

No que tange o câncer de mama, no Brasil este é o tumor considerado mais comum na população feminina, compreendendo cerca de 28% de todos os tumores diagnosticados anualmente em mulheres. Estudos apontaram significativa relação entre o câncer de mama e a hipovitaminose D, onde pode-se observar que o calcitriol induziu, de maneira molecular, a apoptose celular por inibição da expressão do gene Bcl-2 (anti-apoptótico). Já em outras células a 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> induziu a apoptose pela down-regulation de genes anti-apoptóticos como Bcl-2. Em ensaios clínicos utilizando amostras de células mamárias saudáveis e cancerígenas de diferentes mulheres, notou-se que as células retiradas das amostras do tecido carcinogênico foram inibidas pela 1,25-diidroxivitamina D e obteve-se resultados positivos tanto na expressão gênica, como no controle da proliferação e diferenciação celular, ratificando o papel anti-carcinogênico dessa vitamina. Além de sugerir que níveis adequados de vitamina D<sub>3</sub> podem interferir positivamente nos resultados do câncer da mama e no seu prognóstico. Assim, conclui-se que a modulação regulatória dessas células pelo calcitriol suprime a gênese de tumores nas células mamárias saudáveis e inibe o crescimento do câncer de mama já existente, sendo níveis ótimos plasmáticos dessa vitamina considerados como um fator protetivo contra esse câncer (DELMONICO, *et al.*, 2018, SHENG, *et al.*, 2016).

### **2.2.3.2 Câncer colorretal**

O câncer colorretal é considerado um neoplasma maligno e está ligado a alta mortalidade por câncer no mundo. Neste tipo de câncer, a interferência da vitamina D também se dá via ligação da 25(OH)D no receptor VDR presente no epitélio colônico. Assim mediando a regulação do ciclo celular, da proliferação, metaplasia e apoptose celular. Dessa forma, influenciando o desenvolvimento e progressão do câncer colorretal. Ademais, observou-se em ensaios clínicos, diferentes expressões do mRNA VDR em tecidos normais (níveis significativamente maiores) do que nos tecidos de adenomas e adenocarcinomas colorretais. Além da presença de baixos níveis plasmáticos de vitamina D em pacientes portadores de neoplasias colorretais. Sugerindo que a deficiência de 25(OH)D e de expressão do mRNA VDR constituem-se como fatores de risco para o desenvolvimento dessas lesões para-neoplásicas e do carcinoma colorretal em si. Somando-se também a possibilidade paralela dessa hipovitaminose afetar o desenvolvimento e progressão do adenoma colorretal para o adenocarcinoma (FANG, *et al.*, 2021)

### **2.2.3.3 Câncer de próstata**

Já no que diz respeito ao câncer de próstata, estudos epidemiológicos afirmam que este é o segundo tipo mais comum entre os homens e é a quinta causa mais comum de morte por câncer nessa população específica. Assim, diversos estudos transversais e retrospectivos associam a insuficiência de vitamina D à maior mortalidade por câncer da próstata e por sua linhagem mais agressiva. Dessa forma, novos estudos sugerem que níveis ótimos de vitamina D no organismo podem se caracterizar como potencial fator de prevenção e/ou progressão do câncer da próstata através dos seus efeitos nos níveis de testosterona. Considerando também que a vitamina D aumenta a diferenciação e a apoptose celular, além de diminuir a proliferação e metástase nas células cancerosas da próstata. Podendo sua suplementação ser considerada também como uma intervenção terapêutica benéfica para bons prognósticos (ROBLES, *et al.*, 2019; Sung *et al.*, 2021).

#### **2.2.4 Suplementação da Vitamina D**

Diante das associações supracitadas entre a vitamina D e o desenvolvimento de diversos tipos de câncer, além do seu papel imunomodulador, comprovou-se que a deficiência dessa vitamina no organismo humano pode possuir inúmeras implicações. Dessa forma, sugere-se que a administração da vitamina D e seus análogos podem não só prevenir o desenvolvimento de neoplasias e doenças autoimunes, como também poderiam ser efetivas no seu tratamento. Ademais, pesquisas demonstraram que a suplementação de vitamina D já se tem mostrado, em adjuvância, terapeuticamente efetiva em patologias como: câncer, doenças respiratórias, autoimunes, reumatológicas e metabólicas. Quanto à redução do risco de desenvolvimento do câncer de mama, colorretal e de próstata, observou-se uma redução de 30 a 50% quando na presença de níveis ótimos de vitamina D (FRANCEZ, *et al.*, 2021).

A reposição da vitamina D é feita em geral com a utilização de vitamina D3 (colecalciferol), sendo a dose inicial de 50.000 UI/semana, administrada por oito semanas, como recomendado SBEM. Lembrando que esta é realizada quando os níveis séricos dessa vitamina se encontrarem < 20 ng/ml. Sendo recomendado o rastreio para pacientes que apresentem sintomas ou pertençam a grupos de risco. Usualmente existem outras variações no método de reposição, podendo ser também através da ingestão de 7.000 UI ao dia, por 8 semanas ou 3.000 a 5.000 UI ao dia, por 6 a 12 semanas, para se atingir níveis superiores a 20 ng/ml. Ressalta-se que a dosagem específica e o período de tratamento deve ser realizado de forma individualizada, levando em consideração a deficiência do paciente, seu quadro clínico e histórico patológico, bem como as suas limitações (PEREIRA, *et al.*, 2020).

#### **2.2.5 Aplicação dos análogos do calcitriol**

Quanto a ação anticancerígena desta suplementação, diferentes estudos experimentais com culturas de células tumorais demonstraram que o calcitriol bloqueia o crescimento dessas células, podendo ser promissora e efetiva no tratamento de câncer, e/ou adjuvante neste. No entanto, o calcitriol se utilizado nas doses requeridas para inibir o crescimento tumoral pode possuir efeitos hipercalcêmicos. Dessa forma, alternativamente encontram-se em ensaios clínicos análogos sintéticos da vitamina D que possuam as mesmas propriedades anticancerígenas do calcitriol, porém sem os efeitos hipercalcêmicos. Sendo estes o análogo EB1089, BXL0124, Inecalcitol e o Calcipotriol. Esses análogos estão sendo analisados quanto ao seu potencial na

capacidade anticancerígena, através de mecanismos como a habilidade de inibir a proliferação celular, promover a diferenciação celular, bloquear a angiogênese, inibir a capacidade de invasão e metástase, regular a homeostase do cálcio intracelular, prevenir a inflamação, promover a resposta imune, bloquear a produção de prostaglandinas específicas e inibir a expressão de genes tumorais. Já possuindo resultados promissores (CARVALHO, 2017).

Quadro 1: Análogos sintéticos da vitamina D em investigação para atividade anticâncer

| NOME            | NOME QUÍMICO                                                                                                               | EM ENSAIO CLÍNICO | TIPO DE CÂNCER                 |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|--------------------------------|
| EB1089          | 22,24-diene-24,26,27-trishomo-1 $\alpha$ ,25(OH)2D3                                                                        | Sim               | Colorretal e Mama              |
| BXL0124         | 1 $\alpha$ ,25-di-hidroxi-20R-21(3-hidroxy-3-deuteromethyl-4,4,4-trideuterobutyl)-23-ine- 26,27-hexafluoro-cholecalciferol | Não               |                                |
| Inecalcitol     | TX-522 or 19-nor-14-epi-23-ine-1,25-(OH)2D3                                                                                | Sim               | Próstata                       |
| Calcipotriol    | 22-ene-26,27-de-hidro-1 $\alpha$ ,25(OH)2D3                                                                                | Não               |                                |
| Alfacalcidol    | 1 $\alpha$ (OH)D3                                                                                                          | Não               |                                |
| EM1             | Dietil [(5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-di-hidroxi-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-23-in-24-il]                                        | Não               |                                |
| TX527           | 19-nor-14,20-bisepi-23-ine-1 $\alpha$ ,25(OH)2D3                                                                           | Não               |                                |
| Paricalcitol    | 19-nor-1 $\alpha$ ,25(OH)2D2                                                                                               | Sim               | Mama, próstata, reto, pâncreas |
| Tacalcitol      | 1 $\alpha$ ,24(R)(OH)2D3                                                                                                   | Não               |                                |
| Maxacalcitol    | 22oxa-1 $\alpha$ ,25(OH)2D3                                                                                                | Não               |                                |
| PRI-2205        | (5E,7E)-22-ene-26,27-dehidro-1 $\alpha$ , 25(OH)2D3                                                                        | Não               |                                |
| Doxercalciferol | 1S,3R,5Z,7E,22E)-9,10-secoergosta-5,7,10,22-tetraene-1,3-diol                                                              | Não               |                                |
| MART10          | 1 $\alpha$ ,25(OH)2D3 análogo, 19-nor-2 $\alpha$ -(3-hidroxipropil)-1 $\alpha$ ,25-di-hidroxivitamina D3                   | Não               |                                |

Fonte: CARVALHO, 2017.

### 3. CONCLUSÃO

Face a todas as implicações clínicas desta hipovitaminose, principalmente no que tange a oncologia, os níveis insuficientes desta vitamina são considerados como fatores de risco para o desenvolvimento de diversos tipos de câncer, entre eles o de cólon, mama e próstata, além de estar associada a subtipos mais agressivos e piores prognósticos. Assim, conclui-se que a vitamina D está envolvida em diversos mecanismos que se dão desde a prevenção da proliferação celular até à indução de apoptose ou supressão da expressão de moléculas de adesão celular e fatores de crescimento que contribuem também para a metástase cancerosa. Desta forma, inúmeros estudos corroboram a ação promissora da suplementação e reposição da vitamina D na promoção da saúde e prevenção de patologias neoplásicas e autoimunes, bem como adjuvante ao tratamento destas e de doenças crônicas.

Assim, pode-se concluir que a administração da vitamina D e seus análogos na prática clínica, considerando os seus importantes benefícios sistêmicos, são de grande importância para que se exerça uma medicina preventiva, voltada ao cuidado holístico de forma a abranger o paciente como um todo, levando em consideração os efeitos multissistêmicos e as implicações que a deficiência dessa vitamina pode gerar no organismo humano.

Diante disso, essa associação entre a hipovitaminose D e o desenvolvimento de doenças oncológicas, destaca-se como um tema de suma importância para estudo e aprofundamento, afim de que se torne amplamente difundida, agregando não só conhecimento, como também ampliando as possibilidades terapêuticas e preventivas no que tange à oncologia, e possibilitando maior promoção e prevenção à saúde. Ressaltando que já se encontram em testes, em ensaios clínicos, alguns análogos sintéticos da vitamina D de propriedades anticancerígenas, apresentando resultados promissores quanto ao tratamento e/ou adjuvância de patologias oncológicas, bem como para melhoria de prognósticos.

#### 4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMORIM, Solange da Silva et al. Intoxicação por vitamina D em paciente idosa: relato de caso. **Geriatr., Gerontol. Aging (Impr.)**, p. 173-176, 2019.

BARONCINI, Camila Varotto et al. Prevalência de hipovitaminose D e hiperparatireoidismo secundário em mulheres na pós-menopausa. **Revista de Medicina**, v. 97, n. 4, p. 378-384, 2018.

BUCHARLES, Sérgio Gardano Elias; BARRETO, Fellype Carvalho; OLIVEIRA, Rodrigo Bueno de. Hipovitaminose D na doença renal crônica. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 43, p. 639-644, 2021.

CÂMARA, Janaína Lopes et al. Vitamina D: uma revisão narrativa. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 2, p. 5904-5920, 2021.

CÂNDIDO, Marília de Barros et al. **Hipovitaminose D: uma revisão de literatura**. 2020.

Carvalho JP. Papel da vitamina D na oncogênese e sobre o risco de câncer. In: A importância da vitamina D na saúde da mulher. São Paulo: **Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia**; 2017. Cap. 6, p.44-56. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO; no.14/Comissão Nacional Especializada em Osteoporose)

CHANG, Szu-Wen; LEE, Hung-Chang. Vitamin D and health-The missing vitamin in humans. **Pediatrics & Neonatology**, v. 60, n. 3, p. 237-244, 2019.

COSTA, Felipe de Oliveira. Hipovitaminose D e a Carcinogênese mamária. Tese de monografia. **Repositório Centro Universitário de Brasília (UNICEUB)**, 2015.

DAMASCENO, Millena Vanessa Oliveira et al. PREVALÊNCIA DE HIPOVITAMINOSE DE ASSOCIAÇÃO COM COMPONENTES DA SÍNDROME METABÓLICA EM

HOMENS AVALIADOS EM PROGRAMA DE DETECÇÃO DO CÂNCER DE PRÓSTATA. **Revista de Saúde Coletiva da UEFS**, v. 5, n. 1, p. 17-22, 2015.

DAMASO, Ênio Luis et al. Does the access to sun exposure ensure adequate levels of 25-Hydroxyvitamin D?. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 39, p. 102-109, 2017.

DELMONICO, Lucas et al. Low Levels of Vitamin D in a Cohort of Women with Impalpable Breast Lesions from Rio de Janeiro/Brazil. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP**, v. 19, n. 11, p. 3087, 2018.

DO NASCIMENTO, Diego Zapelini et al. Prevalência de hipovitaminose D após alteração dos valores de referência. **RELATOS DE CASOS**, v. 65, n. 2, p. 205-209, 2021.

Documentos Científicos. Departamentos Científicos. **Sociedade Brasileira de Pediatria**. Outubro, 2014. Deficiência de vitamina D em crianças e adolescentes.

FANG, Ying et al. The clinical significance of vitamin D levels and vitamin D receptor mRNA expression in colorectal neoplasms. **Journal of Clinical Laboratory Analysis**, v. 35, n. 11, p. e23988, 2021.

FÉLIZ, Débora Azevedo; DE ANDRADE, Romário Pereira; DO ROSÁRIO, Kauane Durães. Influência da vitamina D na saúde humana. **Revista de Iniciação Científica e Extensão**, v. 2, n. 3, p. 163-166, 2019.

FRANCEZ, Felipe et al. SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA. **Revista Higei@-Revista Científica de Saúde**, v. 3, n. 5, 2021.

GONÇALVES, Tânia Raquel Pereira. **Vitamina D na doença oncológica pediátrica**. 2019.

JAVORSKI, Jocelaine M.; FOPPA, Talize. USO RACIONAL DA VITAMINA D. UM ESTUDO NA HIPERVITAMINOSE E HIPOVITAMINOSE. **Extensão em Foco (ISSN: 2317-9791)**, v. 6, n. 1, 2018.

KRATZ, Daniela Barbosa; SILVA, Giancarlos Soares; TENFEN, Adrielli. Deficiência de vitamina D (25OH) e seu impacto na qualidade de vida: uma revisão de literatura. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 50, n. 2, p. 118-23, 2018.

MAEDA, Sergio Setsuo et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 58, p. 411-433, 2014.

MARRAFON, André Afonso et al. Uma revisão sobre a Vitamina D seus efeitos e problematizações em sua ausência. **Brazilian Applied Science Review**, v. 4, n. 5, p. 3202-3210, 2020.

ORTIZ-SÁNCHEZ, Carmen et al. Circulating Vitamin D Levels and DNA Repair Capacity in Four Molecular Subtypes of Women with Breast Cancer. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 18, p. 6880, 2020.

PEREIRA, Tiago Spizzirri et al. Avaliação da reposição semanal de vitamina D em adultos e idosos não-obesos. **Revista Eletrônica Acervo Científico**, v. 12, p. e4989-e4989, 2020.

REBELO-MARQUES, Alexandre et al. A vitamina D nos Cuidados de Saúde Primários, a importância do seu doseamento e a sua suplementação. **Patient Care**, v. 22, n. 1, p. 30-41, 2017.

ROBLES, Luke A. et al. Does testosterone mediate the relationship between vitamin D and prostate cancer? A systematic review and meta-analysis protocol. **Systematic reviews**, v. 8, n. 1, p. 1-6, 2019.

RODRIGUES, Bráulio Brandão et al. Vitamina D na regulação do organismo humano e implicações de sua deficiência corporal. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 2, n. 5, p. 4682-4692, 2019.

RODRIGUES, Carla Pereira Fiuza et al. O papel da vitamina D no sistema imunológico e suas implicações na imunidade inata e adquirida. **Interação**, v. 21, n. 1, p. 249-269, 2021.

SHAH, S. I. A. Beneficial role of vitamin D in common cancers: Is the evidence compelling enough. **World Cancer Res J**, v. 7, p. e1574, 2020.

SHENG, Lei et al. Identification of vitamin D3 target genes in human breast cancer tissue. **The Journal of steroid biochemistry and molecular biology**, v. 164, p. 90-97, 2016.

SUNG, H., FERLAY, J., SIEGEL, R.L., LAVERSANNE, M., SOERJOMATARAM, I., JEMAL, A. y BRAY, F., 2021. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA: **A Cancer Journal for Clinicians**, vol. 71, no. 3, pp. 209-249.

**Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM).** Vitamina D: Novos Valores de Referência. 2017. Disponível em: <https://www.endocrino.org.br/vitamina-d-novos-valores-de-referencia/>. Acessado em: 29 de abr. de 2022.

VAN SCHOOR, Natasja; LIPS, Paul. Worldwide vitamin D status. **Vitamin D**, p. 15-40, 2018.

WENDER, Maria Celeste Osorio. Diagnóstico da hipovitaminose D. A importância da vitamina D na saúde da mulher. São Paulo: **Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 14, p. 67-73, 2017.