

Deficiência de vitamina D e risco aumentado para neoplasias sólidas

Leticia Chagas Fernandes; Universidade Nilton Lins; Leticiafernandes0610@gmail.com;
Thiago Silva Zanuto; Universidade de Rio Verde;
Yuri Oliveira Frota de Siqueira; Universidade Nilton Lins;
Joana Bader Sadala Brandão; Universidade Nilton Lins;
Tayanne Graciette Nascimento Silva; Faculdade metropolitana de Manaus (FAMETRO);
Shelley Lopes Frota dos Santos; Universidade Nilton Lins;
Isadora Costa Novo Cabral; Universidade Nilton Lins;
Van Eyck Ferreira Diógenes; Universidade Nilton Lins

1. Introdução

A vitamina D é um hormônio lipossolúvel fundamental para a manutenção da saúde óssea, crescimento, equilíbrio mineral e função imunológica. Sua síntese ocorre principalmente na pele, por meio da exposição à radiação UVB, enquanto a alimentação contribui com cerca de 20% das necessidades diárias na forma de vitamina D3 (animal) e D2 (vegetal). No Brasil, devido à elevada incidência solar, a maior parte da vitamina D é obtida por meio da radiação solar. A produção cutânea depende de fatores como comprimento de onda da luz, quantidade de fótons absorvidos, pigmentação da pele, uso de filtro solar, ângulo de incidência solar e estação do ano, sendo essencial para a regulação de cálcio e fósforo no organismo e para o funcionamento adequado dos ossos, rins, intestino e glândulas paratireoides.

Após a absorção intestinal ou síntese cutânea, a vitamina D sofre hidroxilação hepática, formando o calcidiol (25(OH)D3), principal forma circulante, que posteriormente é convertida nos rins em calcitriol (1,25(OH)2D3), a forma biologicamente ativa. Este hormônio regula mais de 200 genes envolvidos em processos como ciclo celular, diferenciação, apoptose e angiogênese, podendo impactar células normais e neoplásicas. A presença do receptor de vitamina D (VDR) em grande parte das células e os polimorfismos do gene VDR, associados a diferentes tipos de câncer, reforçam o papel da vitamina D na carcinogênese e na prevenção de neoplasias. Estudos indicam que níveis adequados de 25(OH)D3 estão correlacionados com menor risco de câncer de mama, próstata e outros tumores, além de melhores taxas de sobrevida em pacientes diagnosticados².

Apesar do potencial protetor, a relação entre vitamina D e alguns tipos de câncer, como o de pele, é complexa, já que a exposição solar, essencial para a síntese do hormônio, também é um fator de risco para esses tumores. Para contornar efeitos adversos da suplementação excessiva, como a hipercalcemia, pesquisas têm explorado análogos sintéticos da vitamina D, que apresentam ação antiproliferativa, indução de apoptose, bloqueio da angiogênese e potencial de amplificar a eficácia de quimioterápicos. Entre eles, o EB1089 e o inecalcitol mostram resultados promissores em modelos experimentais e ensaios clínicos, demonstrando que os análogos podem representar alternativas terapêuticas seguras e eficazes na prevenção e tratamento adjuvante de diversos tipos de câncer.

2. Material e Métodos

Trata-se de uma revisão integrativa realizada no período de agosto de 2025, por meio de pesquisas na base de dados Pubmed. Na busca, foram utilizados os descritores: "Vitamin D" e "Cancer". Foram encontrados 28 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Nesse tipo de revisão, como critério de inclusão foram incluídos ensaios clínicos, metanálises, estudos de testes randomizados; assim como análises e revisões sistemáticas; todos com o texto em inglês, disponibilizado gratuitamente na íntegra e pertencentes entre os anos de 2012 e 2024. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 6 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva.

3. Resultados e Discussão

A vitamina D é um hormônio lipossolúvel essencial para a saúde óssea, crescimento, equilíbrio mineral e função imunológica. Ela é produzida principalmente pela exposição da pele à radiação UVB, com a alimentação contribuindo com cerca de 20% das necessidades, na forma de D3 (animal) e D2 (vegetal). No Brasil, devido à elevada incidência solar, a maior parte da vitamina D é obtida pela radiação solar. Sua produção depende do comprimento de onda da luz, quantidade de fótons absorvidos e fatores como pigmentação da pele, uso de filtro solar, ângulo de incidência solar e estação do ano, sendo crucial para manter níveis adequados de cálcio e fósforo no organismo e atuar nos ossos, rins, intestino e glândulas paratireoides¹.

A vitamina D obtida pela alimentação é absorvida no intestino delgado, incorporada a quilomícrons e transportada pelo sistema linfático até a circulação, onde segue para o fígado. Lá, juntamente com a vitamina D3 sintetizada na pele pela ação dos raios UV sobre o 7-deidrocolesterol, sofre hidroxilação pela enzima 25-hidroxilase, originando o calcidiol (25(OH)D3), principal forma circulante. Posteriormente, nos rins, o calcidiol é convertido pela enzima 1-alfa-hidroxilase em calcitriol (1,25(OH)2D3), a forma biologicamente ativa do hormônio. Esse processo garante a regulação de importantes funções metabólicas no organismo.

Segundo as diretrizes atuais, níveis de vitamina D 25(OH) acima de 20 ng/mL são suficientes para indivíduos saudáveis com até 60 anos, garantindo adequado funcionamento do organismo. Entretanto, para populações mais vulneráveis — como idosos, gestantes, mulheres em fase de lactação, pessoas com histórico de fraturas, osteoporose, raquitismo, doenças inflamatórias, autoimunes, insuficiência renal crônica ou síndromes de má absorção — os níveis ideais são mais elevados, variando entre 30 e 60 ng/mL, a fim de reduzir riscos associados a complicações ósseas e metabólicas. Por outro lado, concentrações superiores a 100 ng/mL representam risco de toxicidade, especialmente pela indução de hipercalcemia, o que limita a suplementação indiscriminada da vitamina, mesmo diante de seu potencial papel na prevenção de neoplasias. Assim, a definição de faixas seguras e eficazes de vitamina D é fundamental para equilibrar benefícios clínicos e evitar efeitos adversos.

A vitamina D exerce influência direta ou indireta na regulação de mais de 200 genes envolvidos em processos como ciclo celular, diferenciação, apoptose e angiogênese,

impactando tanto células normais quanto neoplásicas. A ampla presença de receptores de vitamina D (VDR) nas células e a capacidade de algumas delas sintetizarem metabólitos ativos reforçam seu papel na patogênese de certos cânceres. O gene VDR, localizado no cromossomo 12, apresenta diversos polimorfismos associados a níveis séricos de 25(OH)D e ao risco de neoplasias, com evidências mais consistentes ligando o polimorfismo Fok1 ao câncer de próstata, o BSM1 ao câncer de mama e melanoma cutâneo, e o Taq1 ao câncer de mama e carcinoma de células renais.

A vitamina D, em sua forma ativa, regula genes essenciais ligados ao ciclo celular, diferenciação, apoptose e angiogênese, podendo estimular ou inibir a proliferação de células normais e tumorais. Estudos indicam que níveis elevados dessa vitamina no sangue reduzem o risco de alguns cânceres, como o de mama, ao bloquear a multiplicação de células malignas e retardar a carcinogênese. Em contrapartida, a deficiência de 25(OH)D está associada a um risco até cinco vezes maior de câncer de mama e à progressão mais rápida de neoplasias metastáticas².

Ademais, cabe destacar que alguns estudos têm buscado definir a concentração sérica ideal de vitamina D para reduzir o risco de câncer, utilizando como marcador a 25-hidroxivitamina D (25OH). Pesquisas apontam que mulheres com níveis ≥ 40 ng/mL apresentaram até 67% menos risco de desenvolver câncer em comparação às que tinham ≤ 20 ng/mL. Esses achados são reforçados por estudos epidemiológicos, que indicam um efeito protetor da vitamina D tanto na incidência quanto na mortalidade por diferentes tipos de câncer. Análises conjuntas de ensaios clínicos confirmam que concentrações de 25OH iguais ou superiores a 40 ng/mL estão associadas a significativa redução de neoplasias invasivas. De forma semelhante, estudos de coorte demonstraram que valores ≥ 30 ng/mL também se relacionam à menor ocorrência de cânceres ligados ao tabagismo em fumantes. Assim, fica evidente que níveis adequados de vitamina D desempenham papel relevante na prevenção de neoplasias³.

Entre os cânceres que tem associação direta com a hipovitaminose D, o câncer de mama é um dos principais. O câncer de mama acomete principalmente mulheres acima dos 35 anos e, muitas vezes, é diagnosticado em estágios avançados, o que dificulta o tratamento. Segundo o INCA, a taxa de sobrevivência em cinco anos varia de 70% a 80% nos estágios iniciais, mas cai para 5% a 50% nos mais avançados. Além dos fatores de risco clássicos, como mutações nos genes BRCA1 e BRCA2, menarca precoce, menopausa tardia e primeira gestação após os 30 anos, estudos mostram que baixos níveis séricos de vitamina D (25OH) estão associados a maior incidência da doença, especialmente em mulheres pós-menopausa, e ainda se correlacionam inversamente com formas mais agressivas do câncer em diferentes fases da vida. Metanálises também evidenciam que concentrações mais altas de vitamina D no sangue estão ligadas a melhores taxas de sobrevivência em pacientes com câncer de mama⁴.

Além disso, cabe destacar que um estudo investigou os efeitos da 1,25-dihidroxivitamina D₃ em uma linhagem celular prostática não maligna. Os resultados mostraram que o tratamento com 1,25-dihidroxivitamina D₃ levou à supressão da expressão dos biomarcadores ANLN e ECT2, que estão associados à sobrevivência celular e à organização do citoesqueleto de actina. Além disso, o tratamento modulou genes e vias de sinalização envolvidos na carcinogênese prostática e transformação maligna, sugerindo um potencial terapêutico para a 1,25-dihidroxivitamina D₃ na prevenção e tratamento adjuvante do câncer de próstata, especialmente em homens afro-americanos que podem ser mais propensos à deficiência de vitamina D⁵.

A relação entre vitamina D e câncer de pele é complexa e contraditória, já que a radiação UVB, embora essencial para a síntese cutânea da vitamina, também é um dos principais fatores de risco para esses tumores. Estudos mostram resultados divergentes: níveis elevados de 25(OH)D foram associados ao aumento de carcinoma basocelular e melanoma, com redução pouco significativa no carcinoma espinocelular. O calcitriol [1,25(OH)₂D] demonstrou, *in vitro*, inibir a proliferação de queratinócitos e modular sua diferenciação, sendo que polimorfismos do gene VDR podem influenciar a suscetibilidade a diferentes cânceres de pele. Além disso, a ausência de VDR favorece a hiperproliferação celular e reduz a apoptose. Os efeitos fotoprotetores do calcitriol parecem depender da dose, podendo proteger contra radiação UVB moderada, mas perder eficácia em concentrações elevadas. Assim, ainda não existe consenso sobre os níveis ideais de vitamina D para prevenção de câncer cutâneo⁶.

A vitamina D, especialmente em sua forma ativa (calcitriol), exerce papel importante na prevenção de neoplasias, mas sua suplementação excessiva pode causar hipercalcemia, o que torna preferível o uso de análogos sintéticos. Esses compostos apresentam potenciais mecanismos anticancerígenos, como inibição da proliferação celular, indução de diferenciação, bloqueio da angiogênese, prevenção da metástase e modulação da resposta imune, além de potenciarem a ação de quimioterápicos. No câncer de mama, destacam-se efeitos antiproliferativos e interação com receptores de estrogênio. Entre os principais análogos, o EB1089 mostrou potência muito superior ao calcitriol, induzindo apoptose e regressão tumoral sem causar hipercalcemia, com eficácia contra diferentes tipos de câncer em modelos experimentais. O inecalcitol demonstrou indução eficiente de apoptose em tumores como mama e próstata, além de resultados promissores em ensaios clínicos, como redução significativa do PSA em câncer prostático avançado. Já o BXL0124, ainda em fase experimental, apresentou ação protetora na invasão tumoral em modelos animais de câncer de mama. Assim, os análogos da vitamina D surgem como alternativas promissoras na oncologia, embora ainda demandem maiores evidências clínicas.

4. Conclusões

Diante das evidências apresentadas, observa-se que a vitamina D exerce papel fundamental não apenas na homeostase do cálcio e fósforo, mas também na regulação de processos celulares críticos, como proliferação, diferenciação, apoptose e angiogênese. A presença de receptores de vitamina D (VDR) em diversos tecidos e a relação de seus polimorfismos com o risco de neoplasias reforçam sua importância na prevenção e progressão de diferentes tipos de câncer, como mama, próstata e pele. No entanto, os efeitos da vitamina D sobre essas neoplasias podem variar conforme fatores genéticos, ambientais e metabólicos, além das concentrações séricas atingidas. Isso demonstra que a manutenção de níveis adequados da vitamina deve ser vista como parte de uma estratégia preventiva ampla, aliada a outros fatores de estilo de vida e acompanhamento clínico.

Por outro lado, é imprescindível considerar os riscos da suplementação indiscriminada, visto que concentrações elevadas podem induzir hipercalcemia e complicações metabólicas. Nesse cenário, os análogos sintéticos da vitamina D despontam como alternativas promissoras, com potenciais efeitos anticancerígenos e maior segurança em relação à toxicidade. Ainda assim, estudos clínicos robustos são necessários para confirmar sua eficácia e definir protocolos terapêuticos. Portanto, o equilíbrio entre exposição solar, alimentação, suplementação adequada e investigação científica contínua é essencial para que a vitamina D seja utilizada de forma

segura e eficaz, consolidando seu papel como um aliado na prevenção e no tratamento auxiliar das neoplasias.

Palavras-Chave: Palavras-Chave: Câncer; Vitamina D; Oncologia; Gene.

Divulgação

O (s) autor (es) e revisores não relataram qualquer conflito de interesse durante a sua avaliação. Logo, o Congresso Pan-Amazônico de Oncologia detém os direitos autorais, tem a aprovação e a permissão dos autores para divulgação deste resumo, por meio eletrônico.

5. Referências

Galvão LO, Galvão MF, Reis CMS, Batista CMA, Casulari LA. Considerações atuais sobre a vitamina D. *Brasília Med.* 2013;50(4):324-32.

Cominetti C, Cozzolino SMF. Vitamina D (Calciferol). In: Cozzolino SMF, editor. *Biodisponibilidade de Nutrientes*. 4th ed. São Paulo: Manole; 2012; 343-363.

McDonnell SL, Baggerly C, French CB, Baggerly LL, Garland CF, Gorham ED, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations ≥ 40 ng/mL are associated with $>65\%$ lower cancer risk. *PLoS One.* 2016 Apr 6;11(4):e0152441.

O'Brien KM, Sandler DP, Taylor JA, Weinberg CR. Serum vitamin D and risk of breast cancer within five years. *Environ Health Perspect.* 2017 Jul 6;125(7):077004. doi: 10.1289/EHP943.

Johnson JR, Martini RN, Yuan YC, Woods-Burnham L, Walker M, Ortiz-Hernandez GL, et al. 1,25-Dihidroxi-vitamina D₃ suprime biomarcadores prognósticos de sobrevida associados ao ciclo celular e organização do actina em uma linha celular prostática não maligna de afro-americanos. *Biologia.* 2024;13(5):346. doi: 10.3390/biology13050346.

Tang JY, Fu T, Lau C, Oh DH, Bikle DD, Asgari MM. Vitamin D in cutaneous carcinogenesis: part II. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(5):817.e1-11.