

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D NA PREVENÇÃO DE  
NEOPLASIAS: UMA REVISÃO**

**VITAMINA D E PREVENÇÃO DE NEOPLASIAS**

**EFFECT OF VITAMIN D SUPPLEMENTATION ON CANCER PREVENTION:  
A REVIEW**

ANNE CAROLINA CANDIDO DE GODOY

anne-g-@hotmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-0356-5085>

(Graduanda em Nutrição; Pontifícia Universidade Católica de Goiás; Goiânia,  
Goiás, Brasil)

ALLYS VILELA DE OLIVEIRA

allysvilela@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-9533-844X>

(Mestre; Pontifícia Universidade Católica de Goiás; Goiânia, Goiás, Brasil)

## RESUMO

O câncer é uma das maiores causas de morte mundial, pode ser ocasionado por diversos fatores tanto internos como externos e embora nenhum alimento de forma isolada tenha a capacidade de proteger, ou eliminar as neoplasias, alguns podem auxiliar o sistema imunológico nessa luta. Com isso, o objetivo deste trabalho foi investigar o efeito da suplementação de vitamina D na prevenção de neoplasias. Trata-se de uma revisão integrativa de literatura utilizando estudos que verificaram o efeito da suplementação de vitamina D no risco de desenvolvimento de câncer. As pesquisas incluíram 11 artigos completos advindos de oito ensaios clínicos randomizados, publicados entre os anos de 2013 e 2022, nos idiomas inglês ou português. Foram avaliados mais de 36 mil indivíduos, em sua maioria, idosos. Em seis dos ensaios clínicos analisados foram identificados participantes com níveis insuficientes de vitamina D sérica, sendo o com maior prevalência (64%) e o com menor cerca de 10%. Todos os estudos tiveram mais de oito semanas de acompanhamento e a suplementação foi fornecida por meio de cápsulas de vitamina D3 com dosagens de 400 a 4.000 UI/dia. Nenhum dos estudos analisados encontrou efeito da vitamina D na redução da incidência de câncer, mas foi encontrado que pode ser benéfica para alguns desfechos intermediários como doenças cardiovasculares, função pulmonar e arterial, densidade mineral óssea, em pacientes que apresentam deficiência desse nutriente.

Palavras-chave: Vitamina D3, Neoplasias, Suplementos nutricionais, Prevenção de doenças

## INTRODUÇÃO

O câncer (CA) é uma das maiores causas de morte mundial, pode ser ocasionado por fatores externos como os hábitos alimentares, estilo de vida, a exposição a produtos químicos como a acrilamida, o álcool, entre outros. E também por fatores internos que podem ser por predisposição genética, por hormônios e condições imunológicas comprometidas.<sup>1</sup>

O CA surge a partir de uma mutação genética no Ácido Desoxirribonucleico (DNA) da célula, que passa a fornecer instruções erradas para as suas atividades. Essas alterações podem ocorrer nos proto-oncogenes (genes especiais), que a princípio são inativos em células normais. Após ativados, eles tornam-se oncogenes, transformando as células normais em cancerosas, com crescimento acelerado que pode acabar se expandindo para outras estruturas do corpo e até ocasionar a metástase.<sup>1</sup>

Embora nenhum alimento de forma isolada tenha a capacidade de proteger, ou eliminar o câncer, alguns podem auxiliar o sistema imunológico nessa luta.<sup>2</sup> Evidências científicas a respeito desse assunto ainda são variadas. De acordo com dados do consenso do Instituto Nacional do Câncer,<sup>3</sup> o consumo frequente e adequado de frutas, grãos integrais e hortaliças pode ter ação preventiva contra alguns tipos de câncer. Os antioxidantes presentes nesses alimentos como a vitamina C, vitamina E, selênio, zinco, quercetina, vitamina D e o licopeno podem reduzir as espécies reativas do oxigênio, responsáveis pelo dano no DNA.<sup>4</sup>

A vitamina D é um hormônio esteroide que possui as suas ações biológicas mediadas pelo receptor de vitamina D, desenvolvendo, conseqüentemente, papéis relacionados ao controle do crescimento,

diferenciação e proliferação celular, em que, a administração dos seus metabólitos ativos ou análogos podem resultar na inibição da angiogênese, delegando efeitos antiproliferativos e ativação dos mecanismos apoptóticos e de processos inflamatórios.<sup>5</sup>

A Vitamina D existe em duas formas, como vitamina D2 (ergocalciferol) e vitamina D3 (colecalfiferol). A ergocalciferol é obtida de fontes vegetais ou de suplementos orais, enquanto o colecalfiferol de fontes animais como os peixes de água fria, carnes e ovos, ou principalmente, por intermédio da degradação de moléculas de colesterol a partir de exposição da pele à radiação ultravioleta B (UVB) advinda da luz solar. Aproximadamente 80% da vitamina dietética não é absorvida.<sup>6</sup>

Sua forma ativa é a (1,25)-dihidroxitamina D (calcitriol) e a primeira etapa para a sua transformação ocorre no fígado, com os hepatócitos através da enzima 25-hidroxilase formando a 25-hidroxitamina D (25(OH)D) ou calcidiol. A segunda etapa ocorre nas células renais por intermédio da enzima 1-alfa-hidroxilase, formando o calcitriol.<sup>7</sup>

A 1,25 dihidroxivitamina D exerce ação inibitória do fator nuclear kappa B (NFkB), que estimula atividade inflamatória, inibe a proliferação de células com fenótipo maligno induzindo o bloqueio em uma das fases do ciclo celular, modulando a expressão e a atividade de fatores de crescimento em células neoplásicas.<sup>8</sup>

De acordo com a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), os valores atuais de suficiência da 25 OH vitamina D são considerados adequados para população saudável em geral quando maiores

do que 20 ng/mL. Entre 30 e 60 ng/mL é o recomendado para grupos de risco como idosos, gestantes, pacientes com osteomalácia, raquitismos, osteoporose, hiperparatireoidismo secundário, doenças inflamatórias, doenças autoimunes e renal crônica e pré-bariátricos. Já os valores entre 10 e 20 ng/mL são considerados insuficientes e menor do que 10 ng/mL deficientes, com risco de evoluir com defeito na mineralização óssea, que é a osteomalácia, e raquitismo e é importante se atentar que os valores acima de 100 ng/mL são tóxicos.<sup>9</sup>

Apesar do avanço científico no entendimento dessa vitamina na saúde óssea e até na imunidade, seu papel no CA tem sido estudado com resultados diversos. Considerando o crescente interesse da comunidade nos possíveis benefícios da vitamina D e a falta de um consenso sobre o papel de sua suplementação na neoplasia, será investigado o efeito da suplementação de vitamina D na prevenção do câncer.

## **MÉTODOS**

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura utilizando ensaios clínicos que verificaram o efeito da suplementação de vitamina D em indivíduos sem neoplasias atuais e o risco de desenvolvimento de câncer.

### **Fontes de informação**

As buscas foram realizadas na base de dados virtual *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) a partir das Publicações Médicas (PubMed) via *National Library of Medicine* (NLM).

## **Critérios de elegibilidade**

As pesquisas incluíram apenas artigos completos advindos de ensaios clínicos randomizados, publicados entre os anos de 2013 e 2022, nos idiomas inglês ou português, com indivíduos de idade maior que 18 anos e sem diagnóstico de neoplasia atual. Como critério de exclusão, foram descartados os artigos advindos de estudos observacionais, estudos duplicados; também os artigos teóricos ou de revisão, metanálises, as teses e dissertações, os livros e/ou capítulos de livros; pesquisas experimentais envolvendo animais ou estudos in vitro; e estudos feitos em grávidas ou crianças e adolescentes.

## **Busca**

Foram utilizados os indexadores a partir dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “neoplasia”, “Carcinogênese”, “Vitamina D”, “Ergocalciferóis”, “Calcitriol”. E do *Medical Subject Heading Terms* (MeSH): “*neoplasia*”, “*Carcinogeneses*”, “*Vitamin D*”, “*Ergocalciferols*”, “*Calcitriol*”. Eles foram combinados nas buscas da seguinte forma: “neoplasia” OU “Carcinogênese” E “Vitamina D” OU “Ergocalciferóis” OU “Calcitriol”. E os filtros aplicados nas bases de dados para a busca foram o período de publicação dos artigos de até no máximo 10 anos; o tipo de estudo sendo apenas clínico; os idiomas apenas inglês e português.

## **Seleção dos estudos**

Após entrar na Base de dados e utilizar os termos de busca foram aplicados os filtros de pesquisa selecionados. Os artigos retornados após essa etapa tiveram seus títulos analisados, foi observado se indicavam que a

pesquisa abordava a associação do risco de desenvolver neoplasias e a suplementação da vitamina D, e se a amostra não apresentava diagnóstico atual de neoplasia, caso positivo o artigo foi selecionado para a próxima etapa. Nesse estágio da pesquisa, houve exclusão dos documentos em duplicada obtidos a partir dos diferentes termos de busca. A próxima etapa na seleção dos artigos consistiu na leitura de resumos, foi observado o objetivo e se os seus resultados auxiliavam na resposta do objetivo do estudo. Dentro dos artigos considerados relevantes, ocorreu leitura dos artigos completos e então foram selecionados aqueles que compõe esta revisão, conforme pode ser visualizado na Figura 1.

## **FIGURA 1**

### **Processo de coleta de dados e Síntese de resultados**

As informações foram extraídas durante a leitura completa dos artigos selecionados, realizada por um único pesquisador e inseridas em um quadro resumo e, posteriormente, foram apresentadas nos resultados do estudo e que auxiliam na análise das informações para desenvolvimento da conclusão. Os dados incluíram detalhes específicos que abrangeram informações sobre a apresentação do artigo, o ano de publicação, qual a autoria do estudo e o país em que ele foi realizado. Foi selecionado também o público da pesquisa, iniciando pela caracterização e o tamanho da amostra, qual o gênero dessa amostra, a média de idade, o peso/IMC e foi coletado também a média de 25-hidroxi vitamina D sanguíneo inicial e final destes participantes quando disponível.

Em relação aos métodos, foi identificada a descrição do tipo de tratamento, qual a dose utilizada, a duração total do tratamento, o protocolo de suplementação, e além disso o método de aferição de resultado. Quanto aos resultados observou-se o desfecho primário (diagnóstico de neoplasia, ou ausência do diagnóstico de neoplasia), os desfechos secundários (aumento ou diminuição do estresse oxidativo, mortalidade ou não mortalidade) e os possíveis efeitos adversos (desidratação, vômitos, fadiga, fraqueza muscular e calcificação metastática dos tecidos moles).

## **RESULTADOS**

A amostra foi composta por 11 artigos científicos publicados provenientes de oito ensaios clínicos diferentes, dos quais seis deles são Norte Americanos, um da Nova Zelândia e um da Finlândia. A revisão trata, na somatória de indivíduos participantes das pesquisas selecionadas, de 36.583 indivíduos, sendo que o estudo com maior número possui 25.871 e o menor oito participantes. Essa amostra totaliza 51% de homens e 49% de mulheres. O estudo com pessoas mais novas possuía pessoas com 25 anos e o com as mais velhas 84 anos ou mais de idade.

O estudo de Virtanen JK, Nurmi T, Aro A, Bertone-Johnson ER, Hyppönen E, Kröger H, et al. 2022<sup>10</sup> apontou que havia deficiência nos níveis basais de vitamina D em cerca de 10% da amostra, enquanto o estudo de Chatterjee R, Fuss P, Vickery EM, LeBlanc ES, Sheehan PR, Lewis MR, et al., 2021<sup>11</sup> em cerca de 22%, já o de Crew KD, Anderson GL, Hershman DL, Terry MB, Tehranifar P, Lew DL, et al., 2019<sup>12</sup> encontrou insuficiência em 32% dos participantes, o de Scragg R, Khaw KT, Toop L, Sluyter J, Lawes CMM,



Waayer D, et al. 2018<sup>13</sup> em cerca 30% da amostra, o de Hossein-nezhad A, Spira A, Holick MF, 2013<sup>14</sup> identificou insuficiência em 50% e no ensaio de Wood ME, Liu H, Storricks E, Zahrieh D, Le-Petross HC, Jung SH, et al., 2021<sup>15</sup> 64% das mulheres apresentaram níveis insuficientes de vitamina D na linha de base. Dois ensaios clínicos não demonstraram os valores de deficiência, apresentando apenas média e mediana com valores de 30,8 ng/mL<sup>16</sup> e 15,3 ng/mL<sup>17</sup> respectivamente. Todos os estudos apresentaram valores de 25-hidroxi Vitamina D inicial, contudo, nem todos apresentaram os valores finais dessa dosagem, com essas informações disponíveis em apenas cerca de 40% (n= 5) dos artigos selecionados.

Todos os estudos têm mais de oito semanas de duração, sendo que o mais curto foi realizado em oito e o mais longo relatou uma mediana de 60 semanas de acompanhamento. A suplementação foi realizada utilizando cápsulas de vitamina D3 ou placebo, com dosagens de 400 a 4.000 UI/dia. Em cinco dos estudos avaliados houve ainda associação com outro tipo de suplementação, seja cálcio ou ômega-3.

O protocolo de tratamento foi variado entre os estudos, na maioria (N= 6) deles a suplementação foi diária, com 2.000 UI sendo a dose que mais se repetiu, seguida de 4.000 UI/dia. A dose semanal e a mensal foram usadas em apenas um estudo cada uma dessas frequências, com dosagens de 20.000 UI e 100.000 UI respectivamente.

Os métodos de avaliação aplicados para verificar resultados da suplementação, conforme pode ser visualizado no **Quadro 1**, foram: coleta de amostras sanguíneas para análise bioquímica, exames de urina, questionários sociodemográficos e dietéticos autoperenchidos, mamografias, exames

endoscópicos, biópsias, além de busca ativa de informações de saúde da amostra nos dados oficiais do Ministério da Saúde sobre óbitos, altas, prescrições dispensadas e registros de câncer.

## **QUADRO 1**

O estudo com maior dosagem de Vitamina D mostrou que a suplementação de 4.000 UI/dia durante três meses conseguiu elevar a 25(OH)D plasmática, os valores alcançados chegaram a níveis que previamente foram associados a redução de câncer em estudos observacionais. Já o estudo que ofereceu menor dosagem resultou em aumento de 50% na expressão de 291 genes envolvidos na apoptose, função imunológica, regulação transcricional, modificação epigenética, resposta ao estresse, atividade do ciclo celular e diferenciação naqueles indivíduos suplementados.

Nenhum dos estudos analisados encontrou efeito da vitamina D na redução da incidência de câncer, mas foi encontrado que pode ser benéfica para alguns desfechos intermediários como doenças cardiovasculares, função pulmonar e arterial, densidade mineral óssea, em pacientes que apresentam deficiência desse nutriente.

Efeitos adversos foram observados em dois dos estudos, incluindo sintomas como toxicidade gastrointestinal, dor abdominal, náuseas, prisão de ventre, episódio de hipercalemia e hipercalciúria. Em outros dois ensaios as doses de vitamina D ofertadas foram consideradas seguras, pois as taxas de efeitos adversos não divergem entre os grupos suplementados ou não, e nos

quatro estudos restantes não foram apresentadas informações ou comentado sobre eventos adversos.

## **DISCUSSÃO**

Apesar de alguns estudos comprovarem que a vitamina D pode desempenhar funções em mecanismos extraósseos, com papel imunomodulador, antiproliferativo e controlando condições neoplásicas,<sup>18</sup> não foi possível identificar na presente revisão um efeito significativo da redução da incidência de câncer a partir desta suplementação a curto prazo.

Nos últimos anos confirmou-se que células e tecidos têm a capacidade de ativar a vitamina D (convertendo 25[OH]D em 1,25[OH] 2D). E muitas dessas células expressam receptores de vitamina D que ativam processos metabólicos relacionados ao reparo do DNA, atividade antioxidante e regulação do crescimento e diferenciação celular.<sup>19</sup> Por esse motivo, a deficiência de vitamina D tem sido associada ao câncer.<sup>20,21</sup>

O processo de desenvolvimento do câncer, em geral acontece lentamente, podendo levar vários anos para que uma célula neoplásica se prolifere e dê origem a um tumor visível.<sup>22</sup> As neoplasias sendo uma doença crônica não transmissível (DCNT) tem como característica o desenvolvimento gradual e multifatorial, o qual só poderia ser observado em estudos de longo prazo, e este pode ter sido um dos principais motivos que impediu de ser observado um efeito mais pronunciado da suplementação de vitamina D nesta revisão.

Seis dos ensaios clínicos analisados apresentaram participantes com níveis insuficientes de vitamina D sérica, sendo a maior prevalência (64%) em

um estudo somente com mulheres no período pré-menopausa e idade inferior a 55 anos, e o que apresentou menor prevalência de deficiência tem cerca de 10% em um estudo com ambos os sexos e idade acima de 60 anos.

A SBEM não recomenda a suplementação generalizada de vitamina D para toda a população, visto que os benefícios do tratamento com essa vitamina são mais evidentes nas populações com risco para deficiência. A dose habitual para correção da deficiência é de 50.000 UI/semana. Para manutenção, a dose varia de 400 a 2.000 UI / dia, dependendo da idade e condição clínica do paciente.<sup>23</sup> Essas recomendações diferem de algumas diretrizes internacionais e estas medidas visam garantir que os pacientes recebam os benefícios da suficiência de vitamina D sem o risco adicional do tratamento excessivo.<sup>24</sup> Cinco pesquisas ultrapassaram a dosagem recomendada, com valores chegando a 4.000 UI/dia, e outros três estudos estavam com valores dentro da recomendação.

Uma hipótese postulada na literatura seria que a sobrevida dos portadores de CA pode estar associada a seus níveis de vitamina D ou serem influenciados pela suplementação de vitamina D, ao revisar sobre o tema Zhang Y, Fang F, Tang J, Jia L, Feng Y, Xu P, et al., 2019<sup>25</sup> encontraram um risco reduzido em 15% na mortalidade por câncer, mas não por outras causas. Houve grande variação nos métodos empregados dentre os estudos selecionados, contudo foi possível verificar que esses resultados foram obtidos a partir de ensaios em que cerca de 60% das amostras receberam suplementação inferior a 2.000 UI de vitamina D e que em 80% deles houve acompanhamento inferior a três anos.

Em outra revisão sistemática com meta-análise sobre vitamina D, Voutsadakis IA, 2021<sup>26</sup> observou que há uma grande prevalência de insuficiência de vitamina D em pacientes com câncer de mama, e essa deficiência influencia no risco de desenvolvimento ou progressão da doença. Apesar de evidências apontarem para esse possível papel da vitamina D, não são claros seus benefícios no tratamento do CA de mama além daqueles relacionados a saúde óssea.

Na literatura há outros achados em consonância com a presente revisão, como é o caso de Lichtenstein A, Júnior MF, Sales MM, Aguiar FB, Fonseca LAM, Sumita NM, et al., 2013<sup>27</sup> de Torres MR, Santiago FG, Chaves GO, Macedo NS, Aquino TG., 2018<sup>28</sup> e de Moreira M, Santos A, Lopes J, Hespanhol C., 2021<sup>29</sup> que também não encontraram efeitos positivos com a suplementação de vitamina D. Inclusive os primeiros autores citados não recomendaram em seu estudo a dosagem e o uso da suplementação dietética desta vitamina como método preventivo. Já Torres MR, Santiago FG, Chaves GO, Macedo NS, Aquino TG., 2018<sup>28</sup> encontrou apenas uma tendência na diminuição da mortalidade com a suplementação da vitamina D e no estudo de Moreira M, Santos A, Lopes J, Hespanhol C., 2021<sup>29</sup> a suplementação não demonstrou eficiência na prevenção do câncer de mama em mulheres na Perimenopausa.

Esta revisão traz um apanhado sobre um tema relevante e muito discutido, o papel da vitamina D nas neoplasias. Nesse contexto, há de ser ressaltado que todos os estudos incluídos na análise apresentaram valores basais das concentrações séricas de 25-hidroxi vitamina D das amostras, fato que permite melhor análise da influência quando o nutriente está deficiente no

indivíduo. Outro ponto forte foi que em todos os estudos foram ingeridas doses dentro do limite superior tolerável estabelecido pelo *Institute of Medicine* (IOM),<sup>30</sup> e foram utilizados o colecalciferol (vitamina D3) como a forma de vitamina D utilizada, devido à sua potência em comparação com ergocalciferol (vitamina D2).<sup>31</sup>

A presente revisão possui limitações, pois baseou-se unicamente em ensaios clínicos publicados que relataram desfechos em análise de risco de desenvolvimento de CA. O número de sujeitos estudados foi limitado na maioria dos estudos selecionados, além disso o tempo de duração e acompanhamento podem ter sido insuficientes para avaliação do desfecho analisado.

Estudos futuros com tamanhos amostrais maiores e duração mais longa de intervenção com suplementação de vitamina D3 são necessários para examinar a influência desse nutriente na redução da prevalência e/ou incidência de câncer. Também seria necessário verificar se as doses de suplementação foram efetivas no aumento sérico da vitamina D com os valores de 25-hidroxi vitamina D final e outro ponto importante seria a realização dos testes de avaliação genotípica para rastrear os indivíduos com maior risco de desenvolver a doença e aplicar a suplementação neste grupo.

## **CONCLUSÃO**

Não foi possível observar no presente estudo a redução significativa na incidência dos casos de câncer com a suplementação da vitamina D, mas houve alterações a nível genético que sugerem que poderiam favorecer a longo prazo uma menor prevalência da doença em populações com níveis

adequados da vitamina. Além disso, foram encontradas melhoras em aspectos de saúde não relacionados diretamente as neoplasias em pessoas com deficiência de vitamina D suplementadas nos estudos.

## REFERÊNCIAS

1 - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Câncer: o que é câncer? Rio de Janeiro: INCA; 2022.

2 - Munhoz MP, Oliveira J, Gonçalves RD, Zambon T B, Oliveira LCN. Efeito do exercício físico e da nutrição na prevenção do câncer. Rev Odontol Araçatuba (Impr). 2016;37(2):34-40.

3 - Instituto Nacional de Câncer. Consenso Nacional de Nutrição Oncológica. Rio de Janeiro: INCA; 2011. v.2

4 - Araújo LRL, Viana FCV, Casimiro VC, Nogueira TBSS. Antioxidantes na prevenção do câncer em idosos. Journal of Medicine and Health Promotion. 2016;1(1):18-26.

5 - Souza MC, Coser MP. A influência da vitamina D sobre o câncer: uma revisão integrativa. RSD. 2021;10(1):e-9610111388. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i1.11388> doi: 10.33448/rsd-v10i1.11388

6 – Andrade PCO, Castro LS, Lambertucci MS, Lacerda MIPB, Araújo VPRJ, Bremm TAL et al. Alimentação, fotoexposição e suplementação: influência nos níveis séricos de vitamina D. Rev. méd. Minas Gerais, 2015;25(3). <http://www.dx.doi.org/10.5935/2238-3182.20150082> doi:10.5935/2238-3182.20150082

7 - Castro, LCGO. Sistema endocrinológico vitamina D. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2011;55(8):566-575. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302011000800010> doi: 10.1590/S0004-27302011000800010

8 - Mocellin S. Vitamin D and cancer. Deciphering the truth. Biochim Biophys Acta. 2011;1816(2):172-8. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbcan.2011.07.001> doi: 10.1016/j.bbcan.2011.07.001

9 - Maeda SS, Borba VZ, Camargo MB, Silva DM, Borges JL, Bandeira F, et al. Brazilian Society of Endocrinology and Metabology (SBEM). Recommendations of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabology (SBEM) for the diagnosis and treatment of hypovitaminosis D. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2014;58(5):411-33. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/0004-2730000003388> doi: 10.1590/0004-2730000003388



10 - Virtanen JK, Nurmi T, Aro A, Bertone-Johnson ER, Hyppönen E, Kröger H, et al. Vitamin D supplementation and prevention of cardiovascular disease and cancer in the Finnish Vitamin D Trial: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2022;115(5):1300-1310. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/nqab419> doi:10.1093/ajcn/nqab419

11 - Chatterjee R, Fuss P, Vickery EM, LeBlanc ES, Sheehan PR, Lewis MR, et al. Vitamin D Supplementation for Prevention of Cancer: The D2d Cancer Outcomes (D2dCA) Ancillary Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(9):2767-2778. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgab153> doi:10.1210/clinem/dgab153

12 - Crew KD, Anderson GL, Hershman DL, Terry MB, Tehranifar P, Lew DL, et al. Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Biomarker Modulation Study of Vitamin D Supplementation in Premenopausal Women at High Risk for Breast Cancer (SWOG S0812). *Cancer Prev Res (Phila).* 2019;12(7):481-490. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-18-0444> doi:10.1158/1940-6207.CAPR-18-0444

13 - Scragg R, Khaw KT, Toop L, Sluyter J, Lawes CMM, Waayer D, et al. Monthly High-Dose Vitamin D Supplementation and Cancer Risk: A Post Hoc Analysis of the Vitamin D Assessment Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2018;4(11):e182178. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.2178> doi:10.1001/jamaoncol.2018.2178.

14 - Hossein-nezhad A, Spira A, Holick MF. Influence of vitamin D status and vitamin D3 supplementation on genome wide expression of white blood cells: a randomized double-blind clinical trial. PLoS ONE. 2013;8(3):e58725. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0058725>  
doi:10.1371/journal.pone.0058725

15 - Wood ME, Liu H, Storrick E, Zahrieh D, Le-Petross HC, Jung SH, et al. The Influence of Vitamin D on Mammographic Density: Results from CALGB 70806 (Alliance) a Randomized Clinical Trial. Cancer Prev Res (Phila). 2021;14(7):753-762. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-20-0581> doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-20-0581

16 - Song M, Lee IM, Manson JE, Buring JE, Dushkes R, Gordon D, et al. No Association Between Vitamin D Supplementation and Risk of Colorectal Adenomas or Serrated Polyps in a Randomized Trial. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021;19(1):128-135.e6. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2020.02.013> doi: 10.1016/j.cgh.2020.02.013

17 - Chandler PD, Scott JB, Drake BF, Ng K, Manson JE, Rifai N, et al. Impact of vitamin D supplementation on inflammatory markers in African Americans: results of a four-arm, randomized, placebo-controlled trial. Cancer Prev Res (Phila). 2014;7(2):218-25. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-13-0338-T> doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-13-0338-T

18 - Ślebioda Z, Szponar E, Dorocka-Bobkowska B. Vitamin D and Its Relevance in the Etiopathogenesis of Oral Cavity Diseases. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 2016;64(5):385-97. Disponível em:

<http://dx.doi.org/10.1007/s00005-016-0384-z> doi: 10.1007/s00005-016-0384-z

19 - Piotrowska A, Wierzbicka J, Żmijewski MA. Vitamin D in the skin physiology and pathology. Acta Biochim Pol. 2016;63(1):17-29. Disponível em:

[http://dx.doi.org/10.18388/abp.2015\\_1104](http://dx.doi.org/10.18388/abp.2015_1104) doi: 10.18388/abp.2015\_1104

20 - Lee C. Controversial Effects of Vitamin D and Related Genes on Viral Infections, Pathogenesis, and Treatment Outcomes. Nutrients. 2020;12(4):962. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/nu12040962> doi: 10.3390/nu12040962

21 - Bae M, Kim H. Mini-Review on the Roles of Vitamin C, Vitamin D, and Selenium in the Immune System against COVID-19. Molecules. 2020;25(22):5346. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/molecules25225346> doi: 10.3390/molecules25225346

22 - Instituto Nacional de Câncer. ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer. Rio de Janeiro: Inca; 2011. 128 p.: il.

23 - Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia – SBEM. Vitamina D: Novos Valores de Referência. Departamento de Metabolismo Ósseo e Mineral, 2017. Disponível em: <https://www.endocrino.org.br/vitamina-d-novos-valores-de-referencia/>. Acesso em: 30 out. 2022.

24 - Moreira CA, Ferreira CEDS, Madeira M, Silva BCC, Maeda SS, Batista MC, et al. Reference values of 25-hydroxyvitamin D revisited: a position statement from the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM) and the Brazilian Society of Clinical Pathology/Laboratory Medicine (SBPC). Arch Endocrinol Metab. 2020;64(4):462-478. doi: 10.20945/2359-3997000000258

25 - Zhang Y, Fang F, Tang J, Jia L, Feng Y, Xu P, et al. Association between vitamin D supplementation and mortality: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2019;366:l4673. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.l4673> doi: 10.1136/bmj.l4673.

26 - Voutsadakis IA. Vitamin D baseline levels at diagnosis of breast cancer: A systematic review and meta-analysis. Hematol Oncol Stem Cell Ther. 2021;14(1):16-26. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hemonc.2020.08.005> doi: 10.1016/j.hemonc.2020.08.005

27 - Lichtenstein A, Júnior MF, Sales MM, Aguiar FB, Fonseca LAM, Sumita NM, et al. Vitamina D: ações extraósseas e uso racional. Rev. Assoc. Med. Bras.. 2013;59(5):495-506. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ramb.2013.05.002> doi: 10.1016/j.ramb.2013.05.002

28 - Torres MR, Santiago FG, Chaves GO, Macedo NS, Aquino TG. Correlação entre níveis séricos de vitamina D e risco de câncer: uma revisão de literatura. RSC online, 2018;7(1):102-114.

29 - Moreira M, Santos A, Lopes J, Hespanhol C. Efeitos da suplementação de vitamina D na prevenção do câncer de mama em mulheres na perimenopausa: uma revisão sistemática. Conference: 45º Congresso da SGORJ XXIV Trocando Ideias. 2021:16-16.

30 - Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(1):53-8. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2010-2704> doi: 10.1210/jc.2010-2704

31 - Houghton LA, Vieth R. The case against ergocalciferol (vitamin D2) as a vitamin supplement. Am J Clin Nutr. 2006;84(4):694-7. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/84.4.694> doi: 10.1093/ajcn/84.4.694

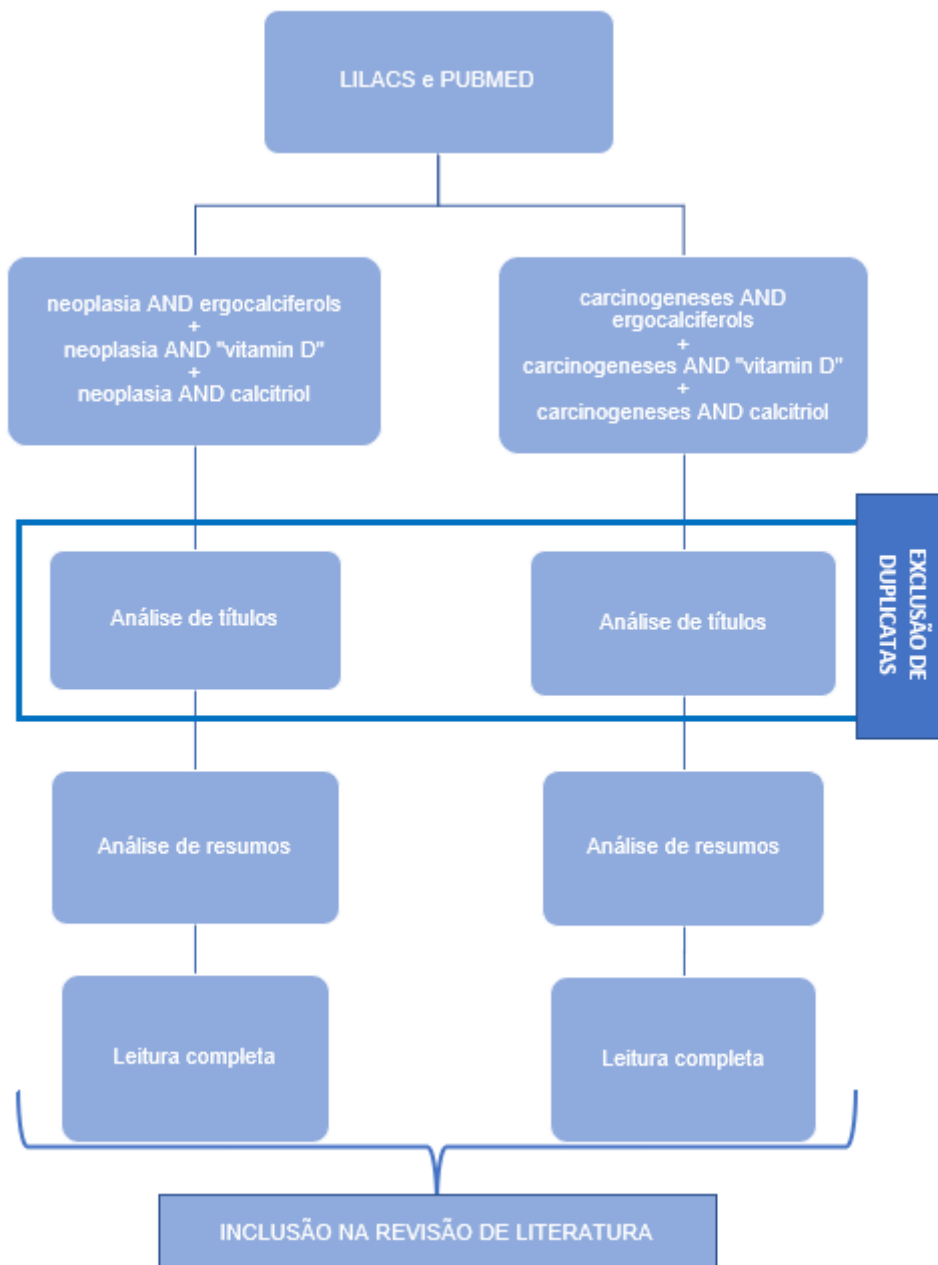
32 - Scragg R. The Vitamin D Assessment (ViDA) study - Design and main findings. J Steroid Biochem Mol Biol. 2020;198:105562. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.105562> doi: 10.1016/j.jsbmb.2019.105562

33 - Song M, Lee IM, Manson JE, Buring JE, Dushkes R, Gordon D, et al. No Association Between Vitamin D Supplementation and Risk of Colorectal Adenomas or Serrated Polyps in a Randomized Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;19(1):128-135.e6. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2020.02.013> doi: 10.1016/j.cgh.2020.02.013

34 - Scragg RKR. Overview of results from the Vitamin D Assessment (ViDA) study. *J Endocrinol Invest.* 2019;42(12):1391-1399. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s40618-019-01056-z> doi: 10.1007/s40618-019-01056-z

35 - Ng K, Scott JB, Drake BF, Chan AT, Hollis BW, Chandler PD, et al. Dose response to vitamin D supplementation in African Americans: results of a 4-arm, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2014;99(3):587-98. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.113.067777> doi: 10.3945/ajcn.113.067777

Figura 1. Fluxo de busca de artigos nas bases de dados para inclusão na revisão de literatura integrativa.



Quadro 1. Resumo de informações dos artigos científicos selecionados para a revisão (n= 11).

AUTOR	N	IDADE	MÉTODO DE AVALIAÇÃO	DOSE	TEMPO DE DURAÇÃO	DESFECHO PRIMÁRIO
	(F/M)					
Virtanen JK, Nurmi T, Aro A, Bertone-Johnson ER, Hyppönen E, Kröger H, et al., 2022.	2.495 F: 1069 (43%) M: 1426 (57%)	68,2 ± 4,5	Questionários anuais e Cromatografia líquida de alto desempenho das amostras coletadas	pílulas de vitamina D3 1x/dia placebo= 0 UI, grupo1=1600 UI, grupo 2= 3200 UI	60 meses (5 anos)	A suplementação não reduziu a incidência de câncer invasivo.
Scragg R. 2020.	5.108 F: 2.139 (42%) M: 2.969 (58%)	65,9 ± 8,3	Questionários, amostras de sangue e dados do Ministério da Saúde.	pílulas de vitamina D3 mensal placebo ou 100.000 UI	4 anos	Não houve efeito da vitamina D em todo o câncer
Crew KD, Anderson GL, Hershman DL, Terry MB, Tehranifar P, Lew DL, et al., 2019.	208 mulheres	Mediana vitamina D: 44,3 (27 – 49) Mediana Placebo: (44,9 (21 – 50)	Soro de 25(OH)D e densidade mamográfica de linha de base, mamografia, amostras de sangue e urina	pílulas de vitamina D3 semanal placebo ou 20.000 UI (+ 600 UI/dia)	12 meses	Sem evidências suficientes para apoiar o uso de suplementação de vitamina D para redução do risco de câncer de mama entre mulheres pré-menopausa de alto risco
Chatterjee R, Fuss P, Vickery EM, LeBlanc ES, Sheehan PR, Lewis MR, et al., 2021.	2.385 F:1.062 (45%) M:1.323 (55%)	60,0 ± 9,9	Consultas 4 vezes/ano, questionários, exames endoscópicos e biópsias de próstata, mama ou pele	pílulas de vitamina D3 1x/dia placebo ou 4000 UI	média 2,9 anos	A suplementação de vitamina D não teve um efeito significativo sobre o risco de câncer incidente ou pólipos colorretais.
Scragg R, Khaw KT, Toop L, Sluyter J, Lawes CMM, Waayer D, et al., 2018.	5.108 F: 2.139 (42%) M: 2.969 (58%)	65,9 ± 8,3	Questionários, amostras de sangue e dados do Ministério da Saúde.	pílulas de vitamina D3 dose inicial= 200 000 UI + placebo ou 100 000 UI/mês	4 anos	A suplementação mensal de alta dose de vitamina D não está associada a reduções na incidência de câncer ou mortalidade por câncer e não deve ser usada para este fim.



AUTOR	N	IDADE	MÉTODO DE AVALIAÇÃO	DOSE	TEMPO DE DURAÇÃO	DESFECHO PRIMÁRIO
Hosseini-nezhad A, Spira A, Holick MF, 2013.	8 F=37,5% M=62,5%	26,5 ± 4	Contagem de quantas capsulas de vitamina D3 sobraram na garrafa, amostras de sangue	pílulas de vitamina D3 1x/dia Grupo I: 400 UI/dia Grupo II: 2.000 UI/dia	2 meses (8 semanas)	Qualquer melhora no status da vitamina D afeta a expressão de genes que têm uma grande variedade de funções biológicas de mais de 160 vias ligadas ao câncer associadas à deficiência de vitamina D
Song M, Lee IM, Manson JE, Buring JE, Dushkes R, Gordon D, et al., 2021.	n= 25.871 F: 13.085 (51%), M: 12.786 (49%)	67,1 ± 7,1	Questionários anuais e Amostras de sangue	pílulas de vitamina D3/dia e ácido graxo marinho ω-3 2000 UI e 1g	Mediana: 5,3 anos	a suplementação não reduziu o risco de adenomas convencionais ou pólipos serrilhados em comparação com o placebo
Scragg RKR, 2019.	5.108 F: 2.139 (42%) M: 2.969 (58%)	65,9 ± 8,3	Questionários, amostras de sangue e dados do Ministério da Saúde.	pílulas de vitamina D3 mensal placebo ou 100.000 UI	4 anos	A suplementação mensal de alta dose D não previne o câncer
Ng K, Scott JB, Drake BF, Chan AT, Hollis BW, Chandler PD, et al. 2014	328 F: 222 (68%) M:106 (32%)	Mediana: 51,0	Amostras de sangue, Questionário, chamadas telefônicas quinzenais, visitas mensais, e contagem de comprimidos.	pílulas de vitamina D3 e cálcio/dia placebo ou 1000, 2000, ou 4000 UI vitamina D3 e 100mg Ca	3 meses	1640 UI vitamina D3/d foi necessário para alcançar uma concentração de plasma alvo 25(OH)D de 20 ng/mL, enquanto 4000 UI/d foi necessário para elevar o plasma 25(OH)D a uma concentração potencialmente associada à redução do câncer

<b>AUTOR</b>	<b>N</b>	<b>IDADE</b>	<b>MÉTODO DE AVALIAÇÃO</b>	<b>DOSE</b>	<b>TEMPO DE DURAÇÃO</b>	<b>DESFECHO PRIMÁRIO</b>
Chandler PD, Scott JB, Drake BF, Ng K, Manson JE, Rifai N, et al., 2014.	328 F: 222 (68%) M:106 (32%)	Mediana :51,0	Amostras de sangue, Questionário, chamadas telefônicas quinzenais, visitas mensais, e contagem de comprimidos.	pílulas de vitamina D3 e calcio/dia placebo ou 1.000, 2.000 ou 4.000 UI, + 200mg de Ca	3 meses	Não foi encontrado influência de suplementação relativamente curta com vitamina D3 redução de risco de câncer em uma coorte de afro-americanos
Wood ME, Liu H, Storrick E, Zahrieh D, Le-Petross HC, Jung SH, et al., 2021.	202 mulheres	42,0 ± 6,0	Mamografia digital, exame físico e avaliação laboratorial	pílulas de vitamina D3 placebo ou 2.000 UI/dia	12 meses	Aumentou substancialmente os níveis de vitamina D das mulheres.

Quadro 2. Números de artigos dos filtros encontrados após uso de filtros e seleção.

	“Neoplasia” AND “Vitamin D”	“Neoplasia” AND “25- hidroxyvitamin D”	“Neoplasia” AND “Calcitriol”	“Cancer” AND “Vitamin D	“Cancer” AND “25- hidroxyvitamin D”	“Cancer” AND “Calcitriol”
Termo de Busca	236	25	81	8.321	1.606	2.977
Tipo de estudo	18	2	6	664	236	140
10 anos	12	2	4	475	184	61
Idiomas	12	2	4	473	183	61
Título	9	2	3	19	40	8
Duplicado	9	0	1	17	27	3
Resumo	0	0	0	10	2	0
Completo	0	0	0	10	1	0