

CAROLINA LOURENÇO DA COSTA

**SUPLEMENTAÇÃO COM VITAMINA D E SEUS DERIVADOS NA
PREVENÇÃO E TRATAMENTO DO CANCRO DA PRÓSTATA**

**UNIVERSIDADE FERNANDO PESSOA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PORTO, 2013**

CAROLINA LOURENÇO DA COSTA

**SUPLEMENTAÇÃO COM VITAMINA D E SEUS DERIVADOS NA
PREVENÇÃO E TRATAMENTO DO CANCRO DA PRÓSTATA**

**UNIVERSIDADE FERNANDO PESSOA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PORTO, 2013**

CAROLINA LOURENÇO DA COSTA

**SUPLEMENTAÇÃO COM VITAMINA D E SEUS DERIVADOS NA
PREVENÇÃO E TRATAMENTO DO CANCRO DA PRÓSTATA**

O Aluno:

.....

Trabalho apresentado à Universidade Fernando
Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do
grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Sumário

Introdução:

O cancro da próstata é, sem dúvida, o tipo mais comum de cancro entre os Homens em todo o mundo. Apesar da sua etiologia não se encontrar totalmente esclarecida, ambos os fatores, genéticos e ambientais, poderão ter uma influência sobre a doença. Alguns estudos epidemiológicos sugerem que a vitamina D pode ter um efeito preventivo no desenvolvimento do cancro da próstata. Ao longo do presente estudo, realiza-se uma prévia contextualização teórica acerca da vitamina D (as suas formas ativa e circulante) e uma revisão de literatura acerca da sua associação com a prevenção e tratamento do cancro da próstata, seguida de uma revisão sistemática de literatura sobre o papel da vitamina D na prevenção e tratamento do cancro da próstata.

Objetivos:

Realizar uma revisão sistemática de literatura acerca do papel da vitamina D na prevenção do cancro da próstata. Analisar variáveis que afetam esta associação, nomeadamente a exposição solar (localização geográfica), dieta alimentar, os grupos étnicos (cor da pele) ou a influência do património genético

Material/Métodos:

Procurou-se rever a literatura existente nas bases de dados informáticas de maior credibilidade científica: iniciou-se com o Cochrane Database of Systematic Reviews, e em seguida, no PubMed “Clinical Queries” e Science Direct, dentro de um período de tempo considerado fiável (1993-2013). A pesquisa centrou-se em artigos redigidos em inglês.

Resultados:

Os estudos selecionados apresentaram resultados relativos a parâmetros diferentes: 7 estudos avaliaram os níveis séricos da vitamina D, 3 estudos analisaram a influência da exposição solar e 1 estudo a relação da dieta alimentar, com o desenvolvimento do cancro da próstata. Os resultados obtidos expressam-se em cada uma das três grandezas, *Odds Ratio* (OR), Risco Relativo (RR) e *Hazard Ratio* (HR), permitindo obter evidências conclusivas. Dos 11 estudos apresentados, encontraram-se evidências favoráveis à relação da vitamina D com o cancro da próstata em apenas 3 estudos

(27%). Os restantes 8 estudos (73%) revelam uma insuficiente, inconsistente e, até mesmo, inexistente evidência do papel preventivo da vitamina D, no desenvolvimento do cancro da próstata (OR, HR, e RR > 1). As variáveis em estudo, a exposição solar (localização geográfica), dieta alimentar ou os grupos étnicos (cor da pele) foram analisadas e concluiu-se que os resultados não são consistentes relativamente à localização geográfica e aos grupos étnicos, no entanto não se verificou a influência positiva da alimentação na prevenção deste tipo de cancro.

Conclusão:

De uma maneira geral, a revisão sistemática não encontrou uma evidência qualitativa que suporte a associação entre a vitamina D e o desenvolvimento do cancro da próstata. Sugerem-se mais e maiores estudos com diferentes populações étnicas, participantes com diferentes localizações geográficas, com informações precisas das dietas alimentares e do património genético, bem como com informações detalhadas sobre as características deste tipo de cancro, no sentido de melhor esclarecer estas evidências.

Palavras-Chave:

“Vitamina D”, “Cancro da próstata”, “Prevenção cancro da próstata” e “Tratamento do cancro da próstata”.

Summary

Introduction:

Prostate cancer is undoubtedly the most common type of cancer among men worldwide. Although its etiology is not fully understood, both genetic and environmental factors may have an influence on the disease. Some epidemiological studies suggest that vitamin D may have a preventative effect on the development of prostate cancer. Throughout this study, carried out on a previous theoretical contextualization of vitamin D (forms active and current) and a review of literature on its association with the prevention and treatment of prostate cancer, followed by a systematic review of literature on the role of vitamin D in the prevention and treatment of prostate cancer.

Objectives:

Conduct a systematic review of literature on the role of vitamin D in the prevention of prostate cancer. Examine variables that affect this association, including sun exposure (geographic location), diet, ethnic groups (skin colour) or the influence of genetic.

Material/Methods:

We sought to review the literature on computer databases of scientific credibility: began with the Cochrane Database of Systematic Reviews, and then in PubMed "Clinical Queries" and Science Direct, within a period of time considered reliable (1993-2013). The research focused on articles written in English.

Results:

The selected studies presented results for different parameters: 7 studies evaluated serum levels of vitamin D, 3 studies examined the influence of sun exposure and one study the relationship of diet, with the development of prostate cancer. The results are expressed in each of the three quantities, odds Ratio (OR), relative risk (RR) and hazard ratio (HR), allowing to obtain conclusive evidence. Of the 11 studies presented, we found evidence supporting the relationship of vitamin D with prostate cancer in only three studies (27%). The remaining eight studies (73%) show an insufficient and inconsistent, even nonexistent, evidence of vitamin D preventive role in the development of prostate cancer (OR, SR and RR > 1). The variables, sun exposure (geographic location), diet or ethnic groups (skin colour) were analyzed and it was

concluded that the results are not consistent with regard to geographical location and ethnic groups, however there was no positive influence of food in preventing this type of cancer.

Conclusion:

In general, the systematic review didn't found qualitative evidence that supports an association between vitamin D and development of prostate cancer. Suggest more and larger studies with different ethnic populations, participants with different geographical locations, with accurate information of diets and genetic as well as detailed information about the characteristics of this type of cancer, in order to better clarify this evidence.

Keywords:

"Vitamin D", "Prostate cancer", "Prevention of prostate cancer" and "Treatment of Prostate cancer."

Dedicatória

Aos meus pais,

pois sem eles nada seria possível.

Agradecimentos

Agradeço...

... aos meus pais e irmãos.

... à minha família.

... ao meu namorado.

... aos meus amigos.

... à Universidade Fernando Pessoa por me ter proporcionado estes 5 anos de aprendizagem.

... agradeço ainda ao Professor Doutor Rui Medeiros por toda a disponibilidade, conhecimento e toda a paciência e compreensão em esclarecer dúvidas que pudessem aparecer.

... àqueles que sempre me apoiaram...

... O Meu Muito Obrigado.

Índice

Sumário.....	v
Summary.....	vii
Dedicatória.....	ix
Agradecimentos.....	x
Índice de Figuras.....	xii
Índice de Tabelas.....	xii
Abreviaturas.....	xiii
I. Introdução.....	1
1. Enquadramento teórico.....	1
2. As Vitaminas.....	1
3. A Vitamina D.....	3
i. Constituição química da vitamina D e seus derivados.....	3
ii. Síntese da vitamina D e suas funções no organismo.....	4
iii. Definição das necessidades diárias de vitamina D.....	6
iv. Definição de níveis séricos de vitamina D e fatores que os influenciam.....	8
v. Fontes da vitamina D.....	14
4. A vitamina D e o cancro da próstata.....	15
i. O cancro da próstata.....	15
ii. Influência da vitamina D na prevenção do cancro da próstata.....	21
iii. Influência da vitamina D no tratamento do cancro da próstata.....	25
II. Revisão Sistemática.....	29
1. Objetivos.....	29
2. Metodologia.....	30
i. Recolha de evidências.....	30
ii. Critérios de inclusão.....	30
iii. Critérios de exclusão.....	31

iv. Recolha de dados.....	31
3. Resultados.....	32
i. Estudos selecionados.....	32
4. Análise/ Discussão de Resultados.....	43
i. Limitações do estudo.....	48
III. Conclusões.....	49
IV. Bibliografia.....	50

Índice de Figuras

Figura I – Síntese da forma ativa da vitamina D.....	5
Figura II – Resultados obtidos para os valores séricos de vitamina D em três grupos de mulheres na Turquia.....	9
Figura III – Resultados obtidos para os valores séricos de vitamina D nos dois grupos (experimental e placebo).....	10
Figura IV – Proporções da vitamina D nas várias fontes alimentares.....	15
Figura V – Taxa de incidência de cancro da próstata no Mundo.....	16
Figura VI – Taxa de incidência de cancro da próstata em residentes étnicos de Singapura.....	19
Figura VII – Taxa de incidência de cancro da próstata em determinados países/continente.....	20

Índice de Tabelas

Tabela I - Quantidade de vitamina D necessária nas diferentes fases de vida, bem como as quantidades máximas da mesma.....	7
Tabela II – Fatores de exclusão dos 36 estudos pré-selecionados.....	32
Tabela III – Estudos incluídos na revisão sistemática.....	42

Abreviaturas

E

EUA – Estados Unidos da América

H

HBP – Hiperplasia Benigna da Próstata

HR – *Hazard Ratio*

I

IOM – Institute of Medicine

IU – Unidade Internacional

O

OMS – Organização Mundial de Saúde, o mesmo que WHO

OR – *Odds ratio*

P

PSA – Teste do Antígeno Específico da Próstata

R

RR – Risco Relativo

U

UV – Ultra Violeta

UVB – Ultra Violet Burn

V

VDR – Recetor da Vitamina D

W

WA - Washington

WHO – World Health Organization

I. Introdução

1. Enquadramento teórico

Na primeira parte deste trabalho, realizar-se-á uma breve descrição acerca das vitaminas no geral, e da vitamina D em particular, bem como os seus derivados, as suas fontes e funções vitais no organismo humano. Em seguida, revelam-se os valores estipulados, pelo Institute of Medicine (Washington, EUA) para as necessidades básicas referentes a esta vitamina e finalizar-se-á com uma análise acerca da determinação e definição dos níveis séricos da vitamina D, bem como os fatores que influenciam os respetivos níveis.

Num terceiro ponto desta contextualização teórica, enquadrar-se-á, a partir de dados recolhidos numa revisão da literatura, a relevância da suplementação com vitamina D na prevenção e tratamento do cancro da próstata. Sendo que, para um estudo mais orientado e perceptível, iniciar-se-á, previamente, com uma descrição geral acerca do cancro da próstata.

2. As Vitaminas

As vitaminas, compostos de natureza orgânica, desempenham um papel importantíssimo na subsistência da saúde do Ser Humano e de outras espécies animais, mesmo atuando em porções bastante reduzidas (da ordem do miligrama). Segundo a literatura, em 1912, o bioquímico polaco Casimir Funk utilizou e definiu, pela primeira vez, o termo vitamina: do latim *vita* (vida) e do sufixo *amina*, como sendo uma substância vital presente nos alimentos (Pereira e Almeida, 2008).

De acordo com Rosenberg, *“As vitaminas são compostos orgânicos, indispensáveis ao crescimento normal e à manutenção da vida dos animais, incluindo o Homem, os quais, como regra, são incapazes de produzir estes compostos por processos anabólicos, independentes do meio com exclusão do ar. Estes compostos são efetivos em pequenas quantidades, não fornecem energia e não são utilizados para a edificação da estrutura*

do organismo, mas são essenciais para a transformação de energia e para a regulação do metabolismo das unidades estruturais.” (Ferreira, 2005, p. 173)

No geral, as vitaminas apresentam uma constituição química variada, em alguns casos revelam na sua estrutura átomos de carbono, oxigénio e hidrogénio, e em outros, estruturam-se com átomos de carbono, oxigénio, hidrogénio e azoto (com ou sem enxofre), no entanto, todas são consideradas compostos orgânicos, tal como já foi referido anteriormente. Quanto à solubilidade, classificam-se como lipossolúveis (solúveis em gordura) ou hidrossolúveis (solúveis em água). Em termos funcionais, refere-se que as vitaminas assumem diferentes papéis:

- Permitem a degradação de determinados constituintes alimentares, contribuindo para a libertação de energia por parte dos mesmos;
- Atuam como sistemas de carácter enzimático ou hormonal, permitindo a regulação de metabolismos;
- Assumem, para além de uma função antioxidante, outras ações vitais no metabolismo humano, como é o caso da vitamina em estudo neste trabalho (Ferreira, 2005).

Uma dieta deficiente em vitaminas tem como consequência o aparecimento de doenças graves para o Ser Humano, nomeadamente o escorbuto, pelagra, beribéri e o raquitismo. Em tempos passados, verificou-se um elevado número de mortes resultantes destas doenças, no entanto, com a evolução do conhecimento acerca dos mecanismos de ação das vitaminas e do aumento do seu consumo sob a forma de alimentos integrais e/ou suplementos, constata-se que hoje em dia, as doenças provenientes da deficiência de vitaminas tornam-se cada vez mais raras na grande maioria dos países e, para além disso, assumem um papel preventivo relativamente a determinadas doenças, como é o caso do cancro. Por outro lado, um aumento excessivo de vitaminas poderá também provocar efeitos tóxicos, igualmente graves para a saúde do Ser Humano (Friedrich, 1988; Fagundes, 2003).

3. A Vitamina D

i. Constituição química da vitamina D e seus derivados

A relevância da vitamina D, a vitamina em foco neste trabalho, registou-se quando a mesma foi reconhecida como fundamental na cura do raquitismo, doença muito divulgada desde o século XVII, a qual é caracterizada fundamentalmente por perturbações do metabolismo do cálcio e do fósforo a nível dos ossos e dentes. Nessa altura, os pacientes começaram a ser administrados com óleo de fígado de bacalhau (fonte de vitamina D) e comprovou-se a eficácia do seu uso no tratamento do raquitismo. Em continuação, pelas suas propriedades terapêuticas, esta vitamina foi conhecida como vitamina anti-raquítica e em 1925 foi, finalmente, identificada como vitamina D. Neste contexto, salienta-se que a apresentação e identificação da estrutura da vitamina D e a sua ligação com o tratamento de doenças, proporcionou, ao grupo de trabalho conduzido por Adolf Windaus, a obtenção do prémio Nobel da Química em 1928 (Ferreira, 2005; Pereira e Almeida, 2008).

Atualmente, são conhecidas pelo menos dez formas da vitamina D, mas apenas duas delas evidenciam um interesse prático e científico. As duas formas foram identificadas pelo mesmo grupo de trabalho citado anteriormente, em 1936, são elas:

- *Colecalciferol* (ou vitamina D₃), apresenta a fórmula empírica de C₂₂H₄₄O, tem origem animal e é a forma mais importante sob ponto de vista biológico e de nutrição;

- *Ergocalciferol* (ou vitamina D₂), apresenta a fórmula empírica de C₂₈H₄₄O, tem origem vegetal e é a forma mais utilizada sob ponto de vista terapêutico (Ferreira, 2005; Waitzberg *et al.*, 2004).

A forma ativa da vitamina D, o calcitriol, é uma hormona sintetizada no organismo humano, sendo descrita e analisada mais à frente. Neste contexto, salienta-se que segundo a definição de vitamina apresentada no ponto anterior, ou seja, uma substância química essencial à saúde do Ser Humano que não pode ser sintetizada pelo mesmo, a vitamina D surge como uma exceção, uma vez que pode ser metabolizada pelo próprio organismo (Rubin, 2011). Todas as formas da vitamina D conhecidas são lipossolúveis,

insolúveis em água, inodoras, de coloração branca no seu estado puro, resistentes ao calor e apresentam enorme dificuldade em se oxidarem (Ferreira, 2005).

As vitaminas D pertencem à família dos esteroides, ou seja, provém de esteróis que sofrem alteração por irradiação. Os esteróis não apresentam propriedades anti-raquíticas, no entanto alguns deles, as conhecidas provitaminas, quando sujeitas a radiação UV, em determinadas condições, podem sofrer alterações na sua estrutura molecular adquirindo, assim, propriedades específicas. Neste contexto, define-se provitamina como “*toda a substância capaz de ser modificada (ativada) por exposição aos raios ultravioletas, adquirindo propriedades anti-raquíticas.*” (Ferreira, 2005, p. 258). De entre as várias provitaminas conhecidas, citam-se neste trabalho o *ergosterol*, que se encontra em determinados vegetais (fungos, leveduras e cogumelos) e que após sofrer ativação origina a vitamina D₂ e o *7-dehidrocolesterol*, provitamina que pode ser encontrada nos moluscos, tecidos ou gorduras animais, na pele e em alguns órgãos dos vertebrados e invertebrados, dando origem à vitamina D₃ (Ferreira, 2005).

ii. Síntese da vitamina D e suas funções no organismo

Tal como foi referido no ponto anterior, a vitamina D provém, essencialmente, de duas grandes fontes, da exposição solar e através de uma dieta alimentar. Na Figura I, encontra-se o esquema que evidencia a síntese da forma ativa da vitamina D, tanto por exposição e consequente absorção de radiações UVB, como por uma absorção intestinal dos alimentos ou suplementos (dieta).

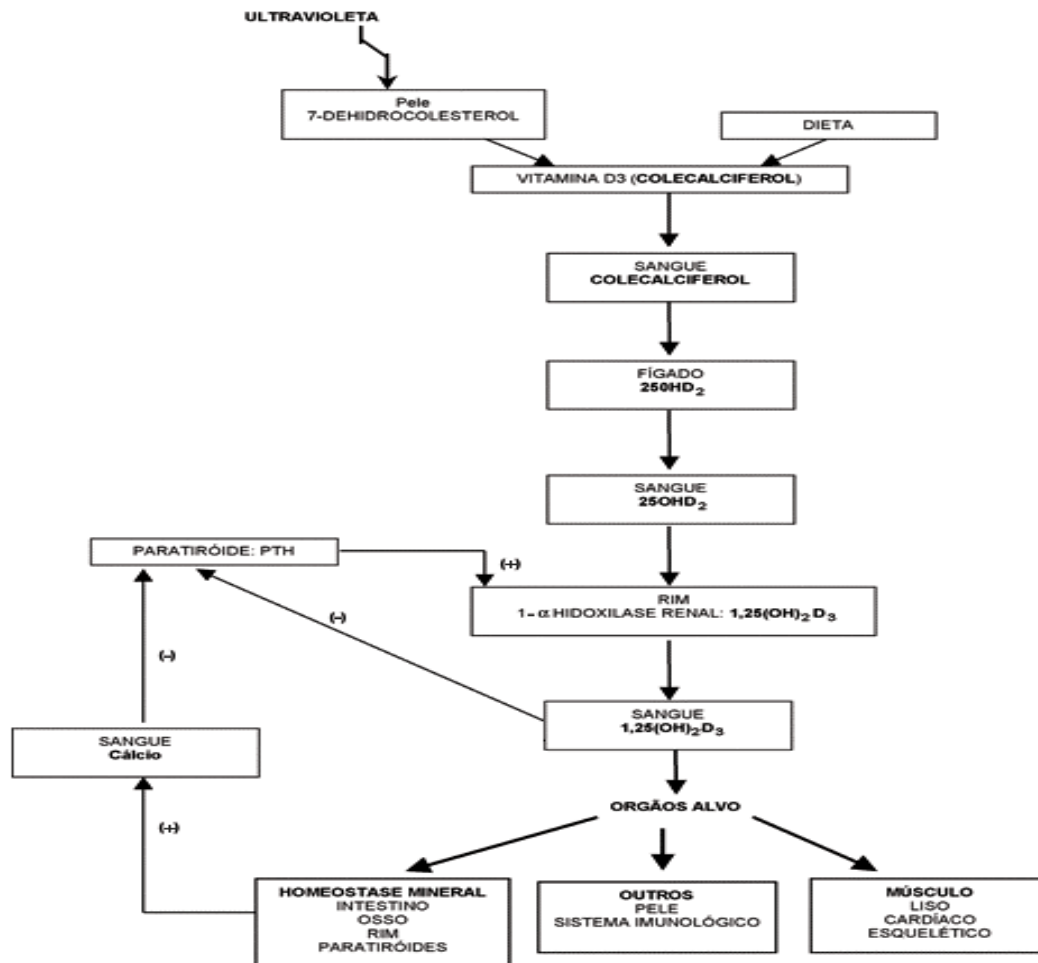


Figura I – Síntese da forma ativa da vitamina D

(Fonte: Pedrosa e Castro, 2005)

Desta forma, refere-se que após a absorção de radiações UVB, via cutânea, inicia-se o processo de síntese da vitamina D, no qual a provitamina 7-dehidrocolesterol, presente na derme e epiderme, é convertida na vitamina D₃, ou seja, no colecalciferol, a forma da vitamina D não ativa metabolicamente (Rubin, 2011).

Após a absorção intestinal ou da síntese da pele, a vitamina D₃ é transportada pela corrente sanguínea até ao fígado, onde rapidamente sofre uma hidroxilação no carbono 25, transformando-se na principal forma circulante da respetiva vitamina, a 25-hidroxitamina D [25(OH)D₃] (Pereira e Almeida, 2008; Feldman *et al.*, 2011). Para se tornar ativa, esta forma da vitamina é conduzida pela corrente sanguínea até ao rim, onde sofre uma última hidroxilação no carbono 1 e 24, por ação da enzima 1-alfa-hidroxilase (1α-OHase), convertendo-se na sua forma hormonal ativa, 1,25(OH)₂D₃ - 1,25 dihidroxivitamina D₃ ou calcitriol (Pedrosa e Castro, 2005).

A forma ativa da vitamina D - $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ - é, então, responsável pelo eficiente transporte e conseqüente absorção intestinal de cálcio e fósforo no organismo humano, destacando-se que em situações de avitaminose (deficiente quantidade de vitamina D) diminui a absorção de cálcio em 50%. Esta diminuição poderá, como é lógico, provocar efeitos negativos na velocidade e perfeição do crescimento ósseo, bem como na sua sustentação (Rubin, 2011; Feldman *et al.*, 2011).

Em suma, a principal função desta vitamina prende-se com a regulação do metabolismo de cálcio e de fósforo no organismo humano. De uma forma direta, favorece a absorção ao nível do intestino regulando as trocas interiores e a eliminação, tanto pela urina como pela parede do intestino e, de uma forma indireta através de sistemas enzimáticos, nomeadamente pela paratiroideia (Ferreira, 2005; Waitzberg *et al.*, 2004). Mais recentemente e em sintonia com o objeto de estudo deste trabalho, esta vitamina tem sido igualmente associada à prevenção do cancro, ao reforço do sistema imunitário e a funções de ordem muscular (Grant e Tangpricha, 2012; Pedrosa e Castro, 2005).

iii. Definição das necessidades diárias de vitamina D

A quantidade de vitamina D necessária à vida humana depende da fase de vida do Homem, o carácter da dieta relativamente à utilização do cálcio e fósforo e, por fim, a maior ou menor exposição da pele aos raios UVB (Feldman *et al.*, 2011).

A Tabela I expressa as quantidades de vitamina D definidas como necessárias para as diferentes fases de vida, bem como as quantidades máximas da mesma, expressas em IU (unidade internacional) e em micrograma (μg).

Fase da vida	Dose diária recomendada para a vitamina D	Quantidade máxima diária de vitamina D
0 a 6 meses	400 IU (10 µg)	1000 IU (25 µg)
6 a 12 meses	400 IU (10 µg)	1500 IU (38 µg)
1 – 3 anos	600 IU (15 µg)	2500 IU (63 µg)
4 – 8 anos	600 IU (15 µg)	3000 IU (75 µg)
9 – 13 anos	600 IU (15 µg)	4000 IU (100 µg)
14 – 18 anos	600 IU (15 µg)	4000 IU (100 µg)
19 – 30 anos	600 IU (15 µg)	4000 IU (100 µg)
31 – 50 anos	600 IU (15 µg)	4000 IU (100 µg)
51 – 70 anos Homem	600 IU (15 µg)	4000 IU (100 µg)
51 – 70 anos Mulher	600 IU (15 µg)	4000 IU (100 µg)
> 70 anos	800 IU (20 µg)	4000 IU (100 µg)
14 – 18 anos grávidas e em aleitamento	600 IU (15 µg)	4000 IU (100 µg)
19 – 50 anos grávidas e em aleitamento	600 IU (15 µg)	4000 IU (100 µg)

Tabela I - Quantidade de vitamina D necessária nas diferentes fases de vida, bem como as quantidades máximas da mesma

(Fonte: Adaptado de Ross *et al.*, 2011)

Uma dieta deficiente em vitamina D implica uma deficiente fixação de cálcio e fósforo nos ossos e dentes, conduzindo ao raquitismo nas crianças, e à osteomalacia, ou seja, uma desmineralização óssea tendo como consequência a fragilidade dos ossos e um risco acrescido da fratura dos mesmos, nos adultos. Ao contrário, o excesso de vitamina D (hipervitaminose D) implica um aumento na absorção intestinal de cálcio e o consequente aumento dos níveis de cálcio no sangue – hipercalemia. A bibliografia consultada refere que estas situações encontram-se normalmente associadas ao consumo de suplementos nutricionais, pelo que os mesmos deverão ser consumidos sob orientação médica bem definida. A exposição solar não é referida como potencial fator de toxicidade relativamente à vitamina D, assim como as fontes alimentares. Por fim, neste contexto, salienta-se que esta vitamina é considerada a mais tóxica de todas as vitaminas (DeBruyne *et al.*, 2008; Kumar *et al.*, 2013; Fennema *et al.*, 2010).

iv. Definição de níveis séricos de vitamina D e fatores que os influenciam

Os níveis séricos da vitamina D indicam as quantidades desta vitamina presente na corrente sanguínea e são determinados pela concentração da principal forma circulante da vitamina D - 25(OH)D₃ - uma vez que a mesma apresenta uma maior semi-vida de circulação (duas semanas) quando comparada com as 15 horas de semi-vida da sua forma ativa - 1,25(OH)₂D₃. Em continuação, a concentração da forma circulante - 25(OH)D₃ - é 1000 vezes superior à correspondente forma ativa, ou seja, a primeira é da ordem de ng/mL e a segunda pg/mL (Feldman *et al.*, 2011; Donkena e Young, 2011).

A definição dos níveis séricos de vitamina D no sangue não reúne um consenso absoluto, no entanto a grande maioria das Sociedades de Medicina de vários países considera que valores de concentração de 25(OH)D₃ inferiores a 25 nmol/L correspondem a uma situação de deficiência da vitamina no organismo; valores entre 25 e 50 nmol/L condizem com um quadro de insuficiência desta vitamina e os valores desejáveis situam-se entre 70-80 nmol/L, sendo o valor suficiente acima de 50 nmol/L (Rubin, 2011; Holick *et al.*, 2005; Grant e Tangpricha, 2012; Feldman *et al.*, 2011). De acordo com Jones (2008), os efeitos tóxicos (hipercalcemia) só se verificam para valores de níveis séricos da vitamina superiores a 500 nmol/L.

Segundo Grant e Tangpricha (2012), níveis séricos acima de 50 nmol/L correspondem a valores recomendados de vitamina D entre 600-800 IU, um intervalo de valores ligeiramente superior ao recomendado pelo Institute of Medicine (600 IU), para crianças e adultos, como se pode confirmar na tabela I. Esta desigualdade tem vindo a ser referida em 130 publicações de jornais com carácter científico, nos quais os autores criticam a atitude conservadora, por parte do IOM, na determinação das necessidades diárias para esta vitamina. Neste contexto, Heaney e Holick (2011) referem que: “*As recomendações do IOM quanto à vitamina D falham grandemente no que se refere à lógica, ciência e a um aconselhamento eficaz no âmbito da saúde pública. Além disso, ao não utilizar um referente psicológico, a abordagem da IOM constitui precisamente o modelo errado para o desenvolvimento de uma política nutricional*” (Heaney e Holick, 2011, p. 455). Segundo Holick (2012) a vitamina D assume, nos dias que correm, uma

importância extrema na prevenção de determinadas doenças, sobretudo o cancro e, por esta razão, acreditam então que os valores diários recomendados pelo IOM, para esta vitamina, deverão ser ajustados às reais capacidades da mesma.

A definição dos níveis de 25(OH)D₃ no sangue depende de fatores, tais como a localização geográfica, a raça e a cultura da população em causa. A localização geográfica de uma população, bem como o grau de exposição solar da mesma, constitui o mais relevante entre todos os fatores, uma vez que a radiação UV é imprescindível para a formação da vitamina D no organismo. Regista-se que a ausência de exposição solar é um dos principais fatores de risco para possíveis quadros de hipovitaminose D (Premaor e Furlanetto, 2006). Neste contexto, referem dois estudos:

- O primeiro efetuado na Turquia, no qual se mediu e comparou níveis séricos de vitamina D, em três grupos de mulheres saudáveis. O gráfico da Figura II mostra os valores obtidos para os níveis séricos desta vitamina, nos três grupos de mulheres em estudo, sendo evidente a relação proporcional entre a exposição solar e a concentração de vitamina D na corrente sanguínea (Alagol *et al.*, 2000).

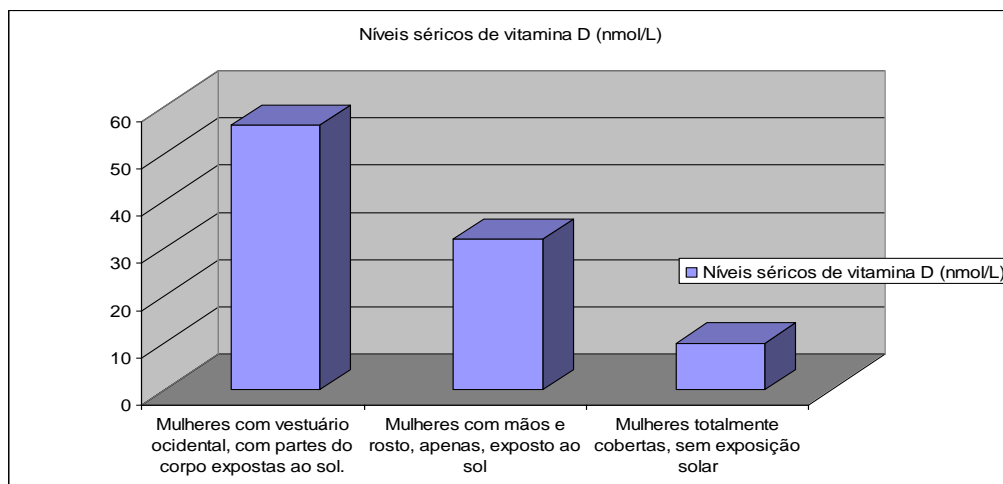


Figura II – Resultados obtidos para os valores séricos de vitamina D em três grupos de mulheres na Turquia

(Fonte: Adaptado de Premaor e Furlanetto, 2006).

- No segundo estudo apresentado por Duplessis *et al.* (2005), os autores demonstram que a concentração de níveis séricos de vitamina D é reduzida significativamente quando 51 marinheiros de submarinos ficam em situação de privação da exposição solar em determinados períodos de tempo, mesmo com alguns deles a receberem uma suplementação oral da vitamina D. Os participantes que partiram do U.S fleet ballistic missile submarine (Bangor, WA, latitude 47,7^aN) foram inicialmente divididos em dois grupos: 26 marinheiros receberam a suplementação diária de 400 IU de vitamina D (grupo experimental) e ao segundo grupo de 25 marinheiros foi lhes administrado uma medicação de aparência semelhante, mas sem conter a respetiva dose diária da vitamina (grupo placebo). Os marinheiros estiveram em observação durante 76 dias: numa primeira fase saíram da linha de base e submergiram durante 49 dias, em seguida emergiram e atracaram no porto de Pearl Harbor (Havaí, latitude 21,3°N) permanecendo no mesmo 6 dias e, por fim, tornaram a submergir por mais 21 dias até ultima emersão. Em cada uma das fases, mediram-se os níveis séricos de vitamina D. Os autores admitiram inicialmente que a suplementação diária de 400 IU seria o valor razoável e capaz de manter os níveis séricos de vitamina D dentro de parâmetros normais.

O gráfico da Figura III mostra os resultados obtidos, para os valores de concentrações de vitamina D, em ambos os grupos, em cada fase do estudo.

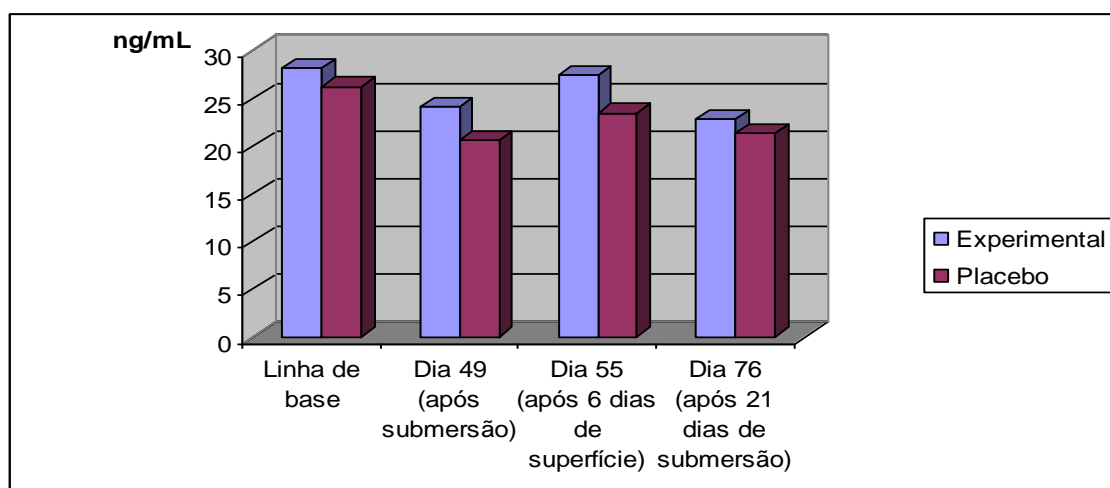


Figura III – Resultados obtidos para os valores séricos de vitamina D nos dois grupos (experimental e placebo)

(Fonte: Adaptado de Duplessis *et al.*, 2005).

Os resultados obtidos confirmam as hipóteses iniciais, levantadas pelos autores, de que os valores de concentração de vitamina D decrescem quando os marinheiros de submarinos ficam em situação de privação da exposição solar, mesmo no grupo onde foi introduzida uma suplementação oral de vitamina D. Regista-se que o grupo experimental, no qual foi introduzida a suplementação, obteve valores ligeiramente superiores ao grupo placebo, no entanto com uma diferença mínima e pouco significativa. Os valores de concentração de vitamina D aumentam ligeiramente na segunda fase do estudo, na qual os marinheiros emergem à superfície por 6 dias, estando por isso expostos à luz solar. Neste estudo observou-se, igualmente, um valor de concentração de vitamina D relativamente baixo ainda na linha de base, o que sugere a existência de um problema crónico e alarmante de deficiência de vitamina D nos marinheiros de submarinos. A este propósito, os autores referem que a diminuição de valores de concentração de vitamina D não é exclusiva dos marinheiros de submarinos, pois verifica-se também numa percentagem apreciável da população oriunda de zonas cujas latitudes sejam a norte do globo terrestre. Conclui-se, ainda, que numa situação de total abstinência solar o valor diário de 400 IU mostra-se manifestamente insuficiente e, por isso, os autores sugerem o valor de 1000 IU como sendo o valor mínimo de suplementação oral da vitamina D. Para finalizar, o estudo sugere que estes marinheiros submarinos possam usufruir de uma suplementação oral com um valor mais elevado ao proposto inicialmente e que os alimentos utilizados durante a submersão sejam fortalecidos com a respetiva vitamina (Duplessis *et al.* 2005).

A exposição solar frequente permite a manutenção de níveis satisfatórios de vitamina D, independentemente da dieta alimentar. No entanto, nem todos os países beneficiam de uma localização geográfica privilegiada em relação à exposição solar, e nestes casos a dieta alimentar assume um papel relevante na obtenção de vitamina D. As estações do ano, sobretudo o Inverno com forte possibilidade de fraca exposição solar, para além da obliquidade dos raios solares, constitui um fator de risco para a hipovitaminose. Segundo Zeeb e Greinert (2010), durante os meses de verão uma exposição solar diária acima de 15 minutos, em zonas descobertas do corpo, é suficiente para uma adequada síntese da vitamina D, no entanto durante os meses de Inverno, nomeadamente em zonas de maior latitude e elevada obliquidade dos raios solares, a intensidade da radiação UV poderá não ser satisfatória para sintetizar valores de vitamina D

adequados. Perante este cenário é possível aumentar os valores de vitamina D a partir de uma exposição artificial de UV (solário), de uma dieta alimentar específica mais rica em vitamina D e, por fim, a introdução médica de suplementos com esta vitamina.

- Relativamente à dieta alimentar, refere-se que o Institute of Medicine (IOM) recomenda o aumento, por um lado, da concentração de vitamina D nos vários alimentos já existentes e, por outro, no número de alimentos fortalecidos com esta vitamina (Holick, 2012). Salienta-se o resultado de um estudo realizado a 151 mulheres japonesas de idades compreendidas entre $66,5 \pm 6,7$ anos, durante o Inverno, no qual se verificou que o grupo de mulheres que consome peixe quatro ou mais vezes por semana apresenta valores mais altos de níveis séricos de vitamina D, quando comparado com outro grupo de mulheres que consome peixe com relativa moderação (1 a 3 vezes por semana) (Nakamura *et al.*, 2000).

- Quanto à exposição solar artificial, a mesma constitui um forte fator de risco de cancro de pele e, por esta razão, não é recomendada como forma de aumentar os níveis de vitamina D (Zeeb e Greinert, 2010). A exposição natural às radiações UV constitui, igualmente, um agente de risco sobretudo dependendo da hora e do tempo de exposição. A elevada taxa de incidência de cancros de pele, na idade jovem e adulta, verificada atualmente exige uma proteção imprescindível contra os raios UV, mesmo que se verifiquem a existência de estudos que reconheçam o efeito protetor da vitamina D em determinados tipos de cancro (Zeeb e Greinert, 2010). Por esta razão, torna-se relevante referir a oposição existente entre os benefícios da exposição solar e os respetivos riscos para a saúde pública. De acordo com Reichrath e Numberg (2009) assiste-se atualmente a uma relevante discussão acerca do balanço entre os efeitos positivos e negativos da exposição solar uma vez que, por um lado, a exposição solar representa o maior agente de risco no desenvolvimento de cancros de pele, e por outro, aproximadamente 90% das necessidades diárias de vitamina D é sintetizada na pele através da respetiva radiação solar. Os mesmos autores acreditam que mais trabalhos deverão surgir no sentido de definir adequadamente o tempo necessário de exposição solar (com as especificidades de cada país) para a obtenção de valores suficientes de vitamina D, sem prejuízo de aumentar o risco do desenvolvimento de cancro de pele. A grande maioria dos

Dermatologistas e Institutos do Cancro, incluindo o *Skin Cancer Foundation* (Nova York, EUA) e a Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia (Lisboa, Portugal), acreditam que uma exposição solar desprotegida contribui para o envelhecimento da pele e o aumento da possibilidade de cancro de pele. De acordo com Gilchrest (2008) não existem estudos científicos suficientes que comprovem a ideia de que a exposição solar diminui o risco de desenvolver certos tipos de cancros, incluído o cancro da próstata. Ao contrário, existe uma relação direta, e provada cientificamente, entre a exposição solar e o cancro de pele. Enquanto os benefícios da vitamina D não estiveram verdadeiramente relacionados com a prevenção de certos tipos de cancro, mais estudos científicos deverão surgir para provar a ideia e os cuidados relativamente à exposição solar deverão manter-se. A mesma autora refere que, acreditando nos hipotéticos benefícios da vitamina D, a mesma pode ser obtida a partir de uma dieta ou com uma suplementação oral (Gilchrest, 2008; *The Health Gazette*, 2013).

O envelhecimento da pele, a utilização de vestuário pouco exposto ao sol e de filtros solares, bem como as imensas horas de trabalho em espaços interiores das sociedades atuais são, igualmente, fatores determinantes e que implicam uma diminuição de valores séricos desta vitamina. Relativamente à utilização do vestuário que cubra na totalidade o corpo, Holick (2006) refere que se verifica uma considerável deficiência de vitamina D com alarmantes casos de osteomalacia em mulheres e raquitismo em crianças da Arábia Saudita (onde a latitude implica uma elevada exposição solar). Para terminar, refere-se a pigmentação da pele (raça) como um fator limitativo da síntese cutânea da vitamina D, verificando-se maior prevalência de deficiência de vitamina D na população afro-americana. A melanina funciona como um filtro natural e neste sentido, uma pele com grande pigmentação (mais escura) reduz significativamente a absorção da radiação UV e conseqüentemente a síntese da vitamina D (Grant e Peiris, 2010).

v. Fontes da vitamina D

Relativamente às fontes da vitamina D, a mesma provém de três formas diferentes: da exposição à luz solar; de uma dieta alimentar e, por fim, da suplementação com esta vitamina. A exposição solar é na realidade a maior fonte de vitamina D. A pele tem a capacidade de a produzir, sob a forma de vitamina D₃, após exposição às radiações solares do tipo UVB e, por este motivo, esta vitamina é vulgarmente citada, em referências bibliográficas, como sendo a vitamina do Sol (Zaidi, 2009). Contudo salienta-se que a exposição prolongada da pele aos raios UVB favorece o envelhecimento precoce da mesma, e em situações mais graves, potencia o risco do respetivo cancro. Para evitar tais situações, é frequente a utilização de protetores solares, no entanto, surge o conflito de que a utilização destes produtos condiciona a síntese da vitamina D na própria pele. A situação poderá ser resolvida com uma exposição solar relativamente frequente, sem filtro solar, porém de pouca duração (2 ou 3 vezes por semana, entre 10 a 15 minutos) para uma pele branca, e mais prolongada no caso da pele escura. Neste âmbito, referem-se fatores que igualmente condicionam a síntese da vitamina D na pele, nomeadamente a localização geográfica, a estação do ano, estilo de vida exterior ou interior, poluição, etc (Rolfes *et al.*, 2009).

Com base numa dieta alimentar, é possível obter a vitamina D₂ e D₃, no entanto, refere-se que, tendo em conta a escassez existente entre as fontes alimentares naturais, só é possível obter apenas uma pequena parte das quantidades necessárias para o Ser Humano. A repartição da vitamina D faz-se, então, por um reduzido número de alimentos consumidos com regularidade pelo ser humano, sendo os mais ricos o leite, a manteiga, a gema do ovo e a sardinha. Os óleos de fígado de peixe, sobretudo os de bacalhau e de atum, são extremamente ricos nesta vitamina. Salienta-se, neste contexto, que a grande maioria dos países recomenda a fortificação destes alimentos com vitamina D (Ferreira, 2005; Grudtner *et al.*, 1997). Na Figura IV encontram-se registados exemplos de fontes alimentares naturais e correspondente proporção em vitamina D, expressa em UI (unidade internacional):



Figura IV – Proporções da vitamina D nas várias fontes alimentares
(Fonte: Adaptado de Ferreira, 2005)

Para finalizar, e tal como já foi referido neste ponto, as fontes alimentares disponíveis comportam uma pequena quantidade de vitamina D, por esta razão em diversas situações, sobretudo acompanhadas de escassa exposição solar, há a necessidade de administração de suplementos de vitamina D (Baynes, 2011).

4. A vitamina D e o cancro da próstata

i. O cancro da próstata

O cancro da próstata é uma das neoplasias características apenas do sexo masculino e com maior incidência após os 60 anos de vida do Homem, sendo que a sua forma predominante é o adenocarcinoma. A próstata é uma glândula que possui três regiões distintas: a zona central, a zona periférica e a zona transicional. Os casos de maior

incidência do adenocarcinoma (70%) ocorrem na zona periférica, na zona transicional surgem 25% dos casos e, os restantes 5% na zona central da glândula. Tal como outras neoplasias, o adenocarcinoma da próstata tem características hereditárias, sendo que um indivíduo com casos na família deste género de cancro, apresenta um risco maior de desenvolver a respetiva doença (Waitzberg, 2004).

Dados disponíveis no Globocan indicam que este tipo de cancro foi o segundo mais diagnosticado entre os Homens de todo o mundo, com 899.000 novos casos detetados (13,6% do total de número de cancros), sendo o quinto tipo de cancro mais comum (Globocan, 2008). A Figura V mostra as taxas de incidência do cancro da próstata no Mundo (Globocan, 2008).

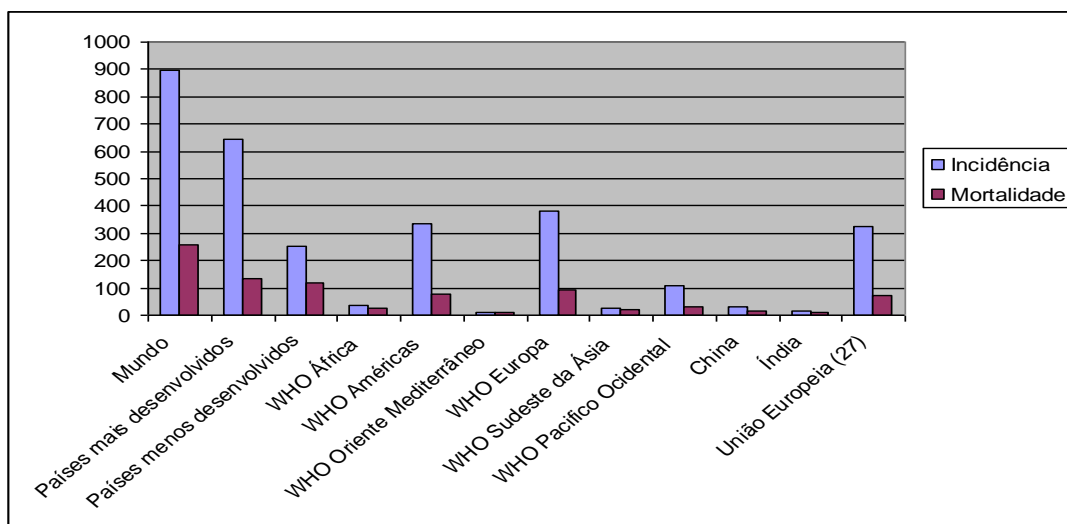


Figura V – Taxa de incidência de cancro da próstata no Mundo

(Fonte: Globocan, 2008)

As maiores taxas de incidência verificam-se em países industrializados como a Austrália, Nova Zelândia, países da Europa Ocidental, Norte da Europa e Norte da América, em parte devido à disponibilidade e ampla utilização do teste PSA – teste de antígeno específico da próstata – teste de rastreio e diagnóstico precoce. Em oposição, registam-se as baixas estimativas para os países em desenvolvimento, como nas regiões Central e Sul da Ásia, as quais podem refletir o escasso número de testes PSA efetuados (Gunderson *et al.*, 2011; Haas *et al.*, 2008). A adoção, cada vez mais generalizada, do teste PSA, pela grande maioria dos países industrializados, tem como consequência um

aumento nas percentagens da incidência do cancro da próstata, quando comparada com a respetiva taxa de mortalidade. O referido teste permite detetar no sangue a quantidade de um determinado constituinte do sémen, produzido pela próstata. Na situação em que o resultado do exame se encontra acima do valor considerado normal, significa que existem alterações na glândula e recomendar-se-ão exames mais específicos no sentido de determinar a melhor forma de tratamento. A título de curiosidade, as taxas normais para homens entre os 40-50 anos é 2,5 mg/mL e para homens entre 50-60 anos as taxas não deverão exceder 4,0 mg/mL; valores acima de 4,0 mg/mL poderão indicar a presença do cancro da próstata ou outras situações, tais como, prostatite (inflamação da próstata) e hiperplasia benigna da próstata (HBP), um aumento de tamanho da próstata que afeta uma grande percentagem de homens idosos (mednet, 2010).

Refere-se uma outra interpretação para os valores das taxas de incidência do cancro da próstata. O estudo apresentado por Gunderson *et al.* (2011), no qual os autores reafirmam que o cancro da próstata apresenta uma forte propensão étnica – prevalece entre os europeus do norte e os americanos africanos e é raro nos asiáticos e norte africanos. Neste estudo, os autores analisaram as taxas de incidência do cancro da próstata em todo o mundo, relacionando com os grupos étnicos das nações e com a história mundial da migração desses mesmos grupos étnicos. Globalmente, as populações com maiores taxas de incidência de cancro da próstata encontram-se no norte da Europa, Canadá, EUA, Austrália e Nova Zelândia, onde a maioria da população é originária do norte da Europa. Assim, estes autores relacionam a elevada incidência nos referidos países com a migração da suscetibilidade genética por parte do norte europeus (sobretudo da Suécia), ou seja, as populações do norte da Europa quando migraram para outras regiões do Mundo transportaram consigo a suscetibilidade genética do cancro da próstata. Referem, ainda, que a maior incidência de casos de cancro regista-se em países das zonas costeiras, o que permite concluir que a migração ocorreu a partir das rotas marítimas. Neste contexto, Kheirandish e Chinegwundoh (2011) referem que em vários estudos científicos analisados a ideia de que os Homens de cor negra apresentam maior risco de desenvolver cancro da próstata e em idades mais jovens, quando comparados com os seus homólogos de raça branca, é verdadeiramente consistente. No estudo apresentado, os autores efetuaram a comparação entre as taxas de incidência de cancro da próstata nos Homens de raça negra e branca, em

países/continentes com grande proporção de Homens de raça negra, tais como Reino Unido, Estados Unidos da América, Caraíbas e África. Os autores estudaram, assim, a incidência de cancros da próstata em diferentes populações étnicas, e em diferentes países/continentes. O objetivo do estudo centrou-se na análise pormenorizada dos resultados disponíveis, para uma melhor compreensão da incidência deste tipo de cancro entre os homens de raça negra, de ascendência africana. Foram, ainda, examinadas as causas étnicas sugeridas pelas disparidades das taxas de incidência deste tipo de cancro, nos Homens de raça negra, bem como a evolução clínica da doença. Os autores concluíram, com base nos dados disponíveis, que de facto os Homens de raça negra têm maior disposição para desenvolver o cancro da próstata, e que a mesma se encontra associada à existência de fator (es) genético(s). As diferenças registadas nas taxas de incidência entre os Homens de raça negra, em vários países/continentes, sugerem a influência de fatores ambientais (dieta alimentar) e das condições sócio económicas. Regista-se que a taxa de incidência da doença é maior nos Homens de raça negra, habitantes dos países ocidentais, nos quais os exames de rastreio são predominantes e o estilo de vida ocidental determinante no desenvolvimento da doença. Os autores terminam o estudo, considerando que em determinadas etnias com maior taxa de incidência de cancro da próstata, nomeadamente Homens das Caraíbas e de África, é plenamente justificável a implementação de programas de rastreio, para um diagnóstico precoce. Ainda neste âmbito, o baixo valor referente às taxas de incidência registado na Ásia poderá estar relacionado com a dieta alimentar desta região. No estudo apresentado anteriormente, Kheirandish e Chingwundoh (2011) salientam que uma dieta rica em gorduras pode conduzir a riscos maiores de desenvolver cancro da próstata, enquanto que uma dieta rica em soja pode apresentar uma função preventiva deste tipo de cancros. Estas observações são, em vários estudos científicos, apontadas como justificação para a baixa incidência deste tipo de cancros na Ásia (tal como se pode ver na figura V). A taxa de incidência de cancro da próstata é maior em homens japoneses a residir na América do que os Homens japoneses nativos, corroborando assim a associação de uma dieta rica em gordura com o desenvolvimento deste cancro. No mesmo artigo, os autores referem o papel preventivo da vitamina D e da soja no cancro da próstata, o que vem de encontro ao propósito deste trabalho.

Chia *et al.* (2008) analisaram a incidência do cancro da próstata em homens de diferentes etnias (chineses, malaios e indianos) a residirem em Singapura, durante os anos de 1968 a 2002. Verificaram que a taxa de incidência aumentou em 5,6%, com maior incidência para os últimos dez anos. O gráfico da Figura VI mostra os resultados obtidos neste estudo.

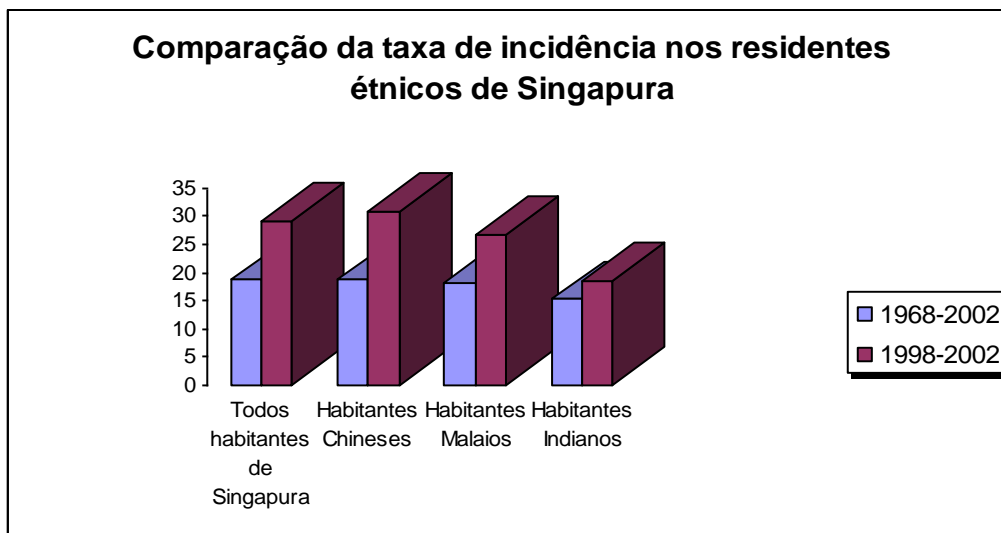


Figura VI – Taxa de incidência de cancro da próstata em residentes étnicos de Singapura

(Fonte: Adaptado de Chia *et al.*, 2008)

Em relação á análise dos grupos étnicos habitantes de Singapura, os autores concluíram que para todos os residentes de Singapura, a taxa de incidência aumentou, especialmente na última década, tal como já foi referido. As diferenças obtidas para os três grupos étnicos podem estar associadas à diferença nos seus estilos de vida, uma vez que apresentam heranças culturais relativamente diferentes. Os Indianos que consomem maior número de legumes apresentam, neste estudo, o valor mais baixo de incidência de cancro da próstata, quando comparado com os chineses ou os malaios. No entanto, o mesmo estudo refere que, segundo dados da Globocan (2002), apesar deste aumento, a taxa de incidência de cancro da próstata em Singapura é muito menor do que nos países ocidentais, mas relativamente alta quando comparada com outros países Asiáticos – Figura VII.

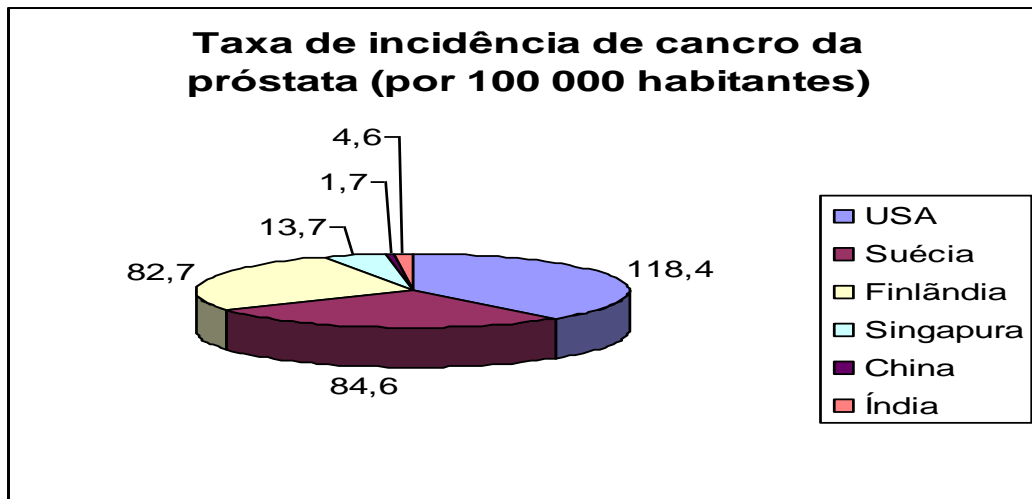


Figura VII – Taxa de incidência de cancro da próstata em determinados países/continente

(Fonte: Adaptado de Chia *et al.*, 2008)

Uma possível explicação, apresentada pelos autores, para o aumento da taxa de incidência em Singapura, quando comparada com os restantes países Asiáticos, prende-se com a crescente adoção de uma dieta alimentar com características mais ocidentais, ou seja, rica em gorduras. Muitos estudos científicos sugerem que a dieta asiática poderá contribuir para uma redução do risco de desenvolvimento deste tipo de cancro. Para além deste facto, salienta-se que nos países em desenvolvimento, durante o período de tempo considerado neste estudo (1968-2002), verificou-se um aumento na taxa de incidência, também devido ao aumento da utilização do teste PSA.

Relativamente às taxas de mortalidade, verifica-se que o valor das mesmas no mundo é praticamente o mesmo, tanto nos países desenvolvidos como nos países em desenvolvimento. Os valores de taxas de mortalidade menores registam-se em países da Ásia, taxas intermédias verificam-se na Europa e Oceânia e, por fim, os valores mais elevados registam-se em regiões do Mundo cujas populações são predominantemente negras, tais como as Caraíbas e África, Ocidental e Sul (Globocan, 2008; Jemal *et al.*, 2010).

ii. Influência da vitamina D na prevenção do cancro da próstata

Segundo Grant e Tangpricha (2012), uma consulta no banco de dados – Pubmed - com a palavra-chave “*Vitamina D*” resultou em 3100 publicações em 2011, 2606 publicações em 2010, 1303 publicações em 2005 e 796 em 2000, evidenciando assim um crescente interesse científico nas propriedades da vitamina D. Após a consulta no banco de dados citado anteriormente, com as palavras-chave “*Vitamina D e prevenção cancro próstata*”, verifica-se alguma inconsistência quanto ao papel da vitamina D na prevenção do cancro. De acordo com Swami *et al.* (2011), vários estudos epidemiológicos têm vindo a avaliar a relação entre a deficiência de vitamina D e o desenvolvimento de cancro da próstata: se por um lado determinados estudos demonstram o aumento do risco de cancro da próstata numa situação de deficiência da vitamina D, por outro, surgem outros estudos que não mostram a relação inversa entre a vitamina D e o cancro da próstata. Existem, ainda, outros artigos que apresentam resultados inconsistentes relativamente a esta relação. Apesar das diferentes opiniões científicas relativamente ao papel da vitamina D na prevenção do cancro da próstata, em seguida, expõem-se alguns dos mais relevantes artigos científicos:

- De acordo com Chakraborti (2011) as propriedades anti cancerígenas da vitamina D têm vindo a ser estudadas em determinados tipos de cancro, incluindo o cancro da próstata. A alteração do estilo de vida pode reduzir significativamente o risco de desenvolvimento de certos tipos de cancro, bem como a ação profilática com base no consumo de vitaminas e seus derivados. De entre as várias vitaminas destaca-se, neste estudo, o papel da vitamina D e a sua relação com o cancro. Assim, a autora refere que a forma ativa da vitamina D – o calcitriol – pode ser sintetizada não só ao nível dos rins, mas também noutros tecidos humanos, nomeadamente os da próstata, colon e peito, a partir da enzima 1-OHase. Esta observação permite deduzir que, para além da regulação dos metabolismos de cálcio, a vitamina D pode influenciar a regulação de outras funções humanas, tais como: regulação da proliferação e diferenciação celular, modulação de funções imunitárias e a segregação da insulina e renina. Para além destas funcionalidades, o presente artigo destaca as propriedades anti cancerígenas da vitamina, a atividade de inibição da angiogenese que permite uma regressão no crescimento do tumor, uma vez que impede as células cancerígenas de se fortalecerem

com nutrientes e oxigénio, evitando assim a sua proliferação. A propósito destas atividades da vitamina D, salientam-se estudos que indicam que uma suplementação com esta vitamina poderá ser benéfica, tanto na prevenção como no tratamento de determinados tipos de cancro. O mecanismo de ação anti cancerígeno da vitamina D, ao nível celular, ainda não se encontra completamente resolvido e entendido. Para a obtenção da vitamina D, assumindo o seu desempenho positivo na prevenção do cancro, a autora refere alguns estudos ecológicos e outros de investigação científica, os quais indicam que a exposição solar é fundamental na prevenção da doença, pois permite aumentar a concentração da vitamina D no sangue. Esta ideia é sustentada, pela autora, com estudos publicados entre 1970 – 2007 que admitem a hipótese do papel preventivo do calcitriol e, estudos epidemiológicos que fundamentam a relação inversa entre a exposição solar/concentração de vitamina D no sangue e o risco de desenvolvimento de cancro. Dos estudos analisados pela autora, a mesma concluiu que a vitamina D apresenta não só um efeito preventivo nos tipos de cancro colo rectal, da próstata e do peito, como também tem a capacidade de provocar a regressão e morte dos constituintes das células cancerígenas em determinados níveis. Refere, ainda, que os mecanismos envolvidos nas ações anti cancerígenas incluem os de anti proliferação, pro diferenciação, morte programada.

- No estudo apresentado por Davis e Milner (2011), os mesmos referem que as primeiras evidências humanas, que relacionam o papel da vitamina D no desenvolvimento de certos tipos de cancro, surgiram a partir de estudos ecológicos e geográficos, nomeadamente os quais mostram que as populações residentes em latitudes menores (sujeitos a uma maior exposição solar) apresentam uma menor incidência de cancro (cólon e próstata). A radiação ultravioleta estimula a formação de vitamina D na pele, o que levou à hipótese de que a vitamina D, ou um dos seus metabolitos ($25(\text{OH})\text{D}_3$ ou $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$), pode apresentar uma função protetora contra o cancro. Tendo em conta os perigos existentes da abusiva exposição solar, os mesmos indicam a alimentação suplementar como uma estratégia de otimização dos valores de vitamina D no organismo humano. Os autores referem, ainda, que a associação entre a vitamina D e o risco do desenvolvimento de cancro da próstata é menos evidente que a relação existente entre a mesma vitamina e outros tipos de cancro, como o colo rectal. Neste artigo é citada uma extensa análise crítica aos dados epidemiológicos sobre a relação

vitamina D/cancro, por parte da Organização Mundial de Saúde (2008), tendo a mesma concluído, a partir de estudos de intervenção, que a suplementação com vitamina D não altera o risco de incidência da generalidade dos cancros e que a referida relação é, ainda, incerta. Por esta razão, deverão surgir mais ensaios clínicos para comprovar a respetiva relação. A mesma Organização refere, também, que até se provar definitivamente a relação vitamina D/cancro, deverá ser adotada uma atitude restritiva relativamente à suplementação com vitamina D e à exposição solar. Os autores reconhecem as inconsistências presentes na literatura sobre a relação entre a vitamina D e o cancro, e admitem a possibilidade de que a vitamina D seja mais eficaz na progressão do cancro do que na diminuição da sua incidência.

- Zeeb e Greinert (2010) resumem os dados atuais sobre o papel da vitamina D na prevenção do cancro, analisam a quantidade da mesma vitamina presente nas populações da Europa e refletem acerca da necessidade, ou não, de alterar a proteção UV recomendada nos dias de hoje (uma vez que, tal como já foi referido nesta contextualização, a exposição solar é a maior fonte de vitamina D). Assim, os autores verificam que níveis mais elevados de vitamina D estão diretamente associados a um menor risco de desenvolvimento de cancro, excetuando o caso do cancro do peito que não foi evidente. Assim, concluem que uma breve, e diária, exposição solar estimula a produção de vitamina D, causando danos desprezáveis na pele. No entanto, os mesmos autores ressaltam que o aumento desta exposição à radiação UV (natural ou artificial) não deverá ser utilizada como forma de elevar os níveis de vitamina D, uma vez que a exposição abusiva poderá contribuir para o aumento do risco de cancro de pele. Desta forma, acreditam que a melhor alternativa será a suplementação oral, sobretudo para grupos de risco (pessoas idosas ou determinados grupos étnicos). Terminam o estudo concluindo que é necessário o aparecimento de mais estudos científicos que comprovem os efeitos preventivos da vitamina D no desenvolvimento do cancro.

- O recente estudo de Gilbert *et al.* (2012) apresenta uma visão ligeiramente distinta das anteriores, questionando os potenciais efeitos preventivos da vitamina D. Apesar do reconhecimento da presença de estudos epidemiológicos que sugerem o efeito protetor da vitamina D no desenvolvimento do cancro da próstata, as evidências

são poucas, muito limitadas, inconsistentes e elaboradas com amostras muito reduzidas (amostras que variam entre 62 a 460 indivíduos). Neste estudo de investigação foram analisados os níveis séricos de vitamina D (a forma circulante da vitamina) em 1447 casos de cancro da próstata, detetados por PSA (uma amostra duas vezes superior ao maior estudo publicado, até então) e em 1449 casos saudáveis (controlo). Sugeriu-se, inicialmente, que um baixo nível sérico de vitamina D poderá está associado a um aumento do risco de desenvolvimento do cancro da próstata e que esta associação é mais evidente em casos de cancro em estado avançado. Após análise e discussão dos resultados, os autores concluíram que: por um lado, não se verificou uma associação evidente e consistente entre os níveis séricos da vitamina D e o risco de desenvolvimento do cancro da próstata, por outro, verificou-se consistência na associação entre altos níveis séricos de vitamina D e o seu efeito protetor contra formas de cancro da próstata mais agressivas (o estudo provou que uma concentração de níveis séricos baixa reduz a capacidade de diferenciação da vitamina D e aumenta a possibilidade de invasão das células cancerígenas a outros órgãos do corpo). Este artigo científico cita o recente estudo controverso, apresentado por Albanes *et al.* (2011), no qual os autores defendem que homens com altos níveis séricos de vitamina D apresentam um risco maior de desenvolver cancro da próstata.

- Em oposição, surge o estudo desenvolvido por Albanes *et al.* (2011), e mencionado anteriormente, o qual indica que os seus resultados permitem concluir que homens com níveis mais altos de vitamina D, no sangue, apresentam um risco maior de desenvolver a doença, pelo que os autores advertem para a necessidade de controlar a suplementação com esta vitamina. Encontraram um aumento de 40 a 60 % de risco de incidência de cancro da próstata em homens com níveis séricos de vitamina D mais elevados, os quais foram medidos a partir três dos métodos mais atuais de avaliação de níveis séricos. Esta observação não é consistente com a maioria dos estudos que potenciam o papel preventivo e terapêutico da vitamina no cancro da próstata, no entanto é suportada por outras pesquisas da Europa e EUA (Park *et al.*, 2010 e Travis *et al.*, 2009). Os resultados obtidos neste estudo mostram que para níveis séricos acima de 50 nmol/L (ou 46 e 60 nmol/L para valores medidos no inverno e verão, respetivamente) verifica-se um maior risco de desenvolvimento deste tipo de cancro, pelo que é necessária uma reavaliação da suplementação desta vitamina. Até ao

momento deste estudo, os autores referem que as amostras utilizadas nos respetivos estudos são relativamente pequenas e com resultados inconsistentes. Tendo em conta a elevada incidência do cancro da próstata nos EUA, e em outros países do mundo, bem como a crescente popularidade da suplementação com vitamina D, dever-se-á adotar uma atitude mais consciente e cautelosa na associação da vitamina com o cancro da próstata.

iii. Influência da vitamina D no tratamento do cancro da próstata

Trump *et al.* (2010) referem que a relação entre a vitamina D e o cancro tem vindo a ser abordada ao longo de vários anos e é suportada por duas linhas de pesquisa: por um lado, a partir de numerosos estudos *in vitro*, os quais têm demonstrado que a exposição das células cancerígenas a altos valores de concentração de vitamina D, conduz à inibição da sua proliferação e, em alguns casos, induz a sua diferenciação; e por outro, estudos epidemiológicos que assentam em várias investigações, as quais analisam a associação entre os fatores externos que conduzem a baixos valores de vitamina D nas populações (localização geográfica, exposição solar, estilo de vida, hábitos alimentares, etc) e a considerável incidência de determinados tipos de cancro (peito, cólon e próstata). O artigo descrito pelos autores revê a bioquímica e a fisiologia da vitamina D e descreve os vários estudos que definem o papel da respetiva vitamina na prevenção e no tratamento do cancro. Em continuação, destacam-se alguns dos artigos científicos analisados:

- O estudo desenvolvido por Tretli *et al* (2009) tem como base observações de que, para determinados tipos de cancros (incluindo o cancro da próstata), a taxa de mortalidade varia de acordo com a exposição solar, sugerindo um papel importante na inibição da progressão das células cancerígenas, por parte da vitamina D. No presente estudo, os autores investigaram a relação entre os níveis séricos da vitamina D e a evolução da patologia em 160 pacientes, diagnosticados com o respetivo cancro. Segundo estudos apontados no respetivo artigo, os autores referem que a deficiência de vitamina D é apontada como um fator de risco para o desenvolvimento de cancro da próstata (Schartz e Hulka, 1990; Luscombe *et al.*, 2001 cit. *in* Tretli *et al* 2009). O efeito

da vitamina D no desenvolvimento do cancro tem sido repetidamente demonstrado, em estudos experimentais, os quais demonstram que a mesma regula processos a nível celular, nomeadamente de proliferação, apoptose e angiogénese de diferentes tecidos. A forma ativa da vitamina D, o calcitriol, é formada a partir da sua forma circulante nos rins e é mantida num nível praticamente constante pela ação da hormona paratiróideia (tal como descrito anteriormente). No entanto, a produção de calcitriol também é possível noutros tecidos humanos, nomeadamente nas células da próstata, onde a mesma se combina com o seu recetor específico (VDR) e efetua a referida função de regulação da diferenciação e proliferação das respetivas células. A quantidade de vitamina D disponível no corpo está diretamente relacionada com a concentração da sua forma circulante no sangue, sendo por esta razão o melhor método para estimar a concentração de vitamina D no corpo humano. Após a análise dos resultados, os autores salientam que este estudo revela uma forte associação entre os níveis da forma circulante da vitamina D e a mortalidade, por causas específicas, dos pacientes com cancro da próstata, sugerindo que os pacientes poderão beneficiar com um aumento de concentração de vitamina D no corpo. No entanto, referem, ainda, que mais estudos deverão ser realizados para dissipar determinadas incertezas que foram surgindo ao longo do seu trabalho.

- Chen e Kittaka (2011) no seu artigo referem que o crescimento das células da próstata é regulado não só por androgénios (hormonas sexuais masculinas, tais como, testosterona), mas também pela vitamina D, uma vez que estas células, tais como os tecidos humanos, contêm recetores específicos da forma ativa desta vitamina (calcitriol) – os denominados VDRs. A vitamina D exerce as suas funções, ao nível da regulação do crescimento e diferenciação celular, bem como a clássica regulação de cálcio e mineralização óssea, através da interação com o respetivo recetor, VDR. Vários artigos e estudos têm demonstrado que o calcitriol estimula a diferenciação das células e inibe a proliferação, invasão e consequente metastização das células do cancro da próstata. Estes resultados corroboram a necessidade de utilização da vitamina D nos processos terapêuticos do cancro da próstata, uma vez que alguns processos utilizados regularmente, nomeadamente a utilização de anti androgénios com o intuito de bloquear a ação da hormona testosterona, não têm vindo a surtir o efeito desejado. No entanto, os resultados dos primeiros ensaios clínicos com calcitriol revelaram que a hormona

utilizada apresenta como efeito secundário um quadro de hipercalcemia grave. Desta forma, surgem com especial interesse, e em incidência neste artigo em particular, a utilização de análogos da vitamina D que apresentem o mesmo efeito terapêutico, mas com um risco menor de hipercalcemia. Entre os vários análogos sintéticos da vitamina D citados neste artigo destaca-se o Seocancitol (EB 1089), considerado o composto análogo com maior número de estudos e com uma eficiência na regulação do crescimento e diferenciação das células de cancro considerável, quando comparada com o calcitriol. Em simultâneo, apresenta 50% menos hipóteses de ocorrer um quadro de hipercalcemia. O presente artigo analisa, pormenorizadamente, a síntese e atividade anti cancerígena do composto análogo da vitamina D, o MART-10, bem como os efeitos colaterais previamente citados. Assim, em comparação com o calcitriol, este análogo da vitamina D apresenta uma atividade anti cancerígena mais eficiente, para além de não se verificar um aumento nos níveis de cálcio no sangue, sugerindo que MART-10 é um potencial terapêutico no tratamento das diversas fases do cancro da próstata.

- Hendrickson *et al.* (2011) referem, no seu estudo, a existência de dados epidemiológicos que sugerem a interação da forma circulante da vitamina D, a 25-hidroxitamina D ou 25(OH)D₃, com o recetor específico da forma ativa da respetiva vitamina (VDR). Desta interação resulta a diminuição da proliferação das células cancerígenas e o aumento da sua apoptose (morte celular programada), embora as evidências relativamente às células do cancro da próstata sejam menos consistentes. No presente estudo, foi analisada a expressão VDR nos tecidos cancerígenos de 841 pacientes, diagnosticados com cancro da próstata, de forma a avaliar o risco de progressão letal deste tipo de cancro. Nos pacientes cujos tumores apresentaram alta expressão de VDR, verificou-se que o mesmo se encontrava num estágio menos avançado. Esta observação permitiu concluir que uma expressão de VDR alta significa um reduzido risco de cancro da próstata letal, o que confirma o papel determinante da vitamina D na progressão do cancro da próstata.

- Num estudo mais recente e com uma visão diferente, Pettersson *et al.* (2012) analisam a relação entre a ingestão de leite e produtos lácteos (fonte de vitamina D), em 3 918 pacientes diagnosticados com cancro da próstata, entre 1986 e 2006, e a

incidência de mortes ou de casos que metastizaram originários do respetivo cancro. Os dados sobre a ingestão do leite e laticínios foram obtidos por questionários específicos e repetidos. Os autores obtiveram como resultados 229 mortes e 69 casos de pacientes onde surgiram metástases, sendo que a principal análise permitiu concluir que a ingestão de leite e produtos lácteos, após o diagnóstico desta patologia, não se encontra associada a um maior risco de cancro da próstata letal.

II. Revisão Sistemática

Os dados provenientes das investigações científicas, nesta temática ou noutra qualquer, fornecem informações que expressam uma tendência de resultados com maior ou menor consistência. Os resultados das investigações permitem dar resposta a uma questão inicial e podem ser trabalhados e analisados a partir de vários estudos.

Uma forma de sumariar as informações recolhidas num elevado número de ensaios clínicos é a partir da elaboração de uma revisão sistemática – investigações científicas que apresentam uma estratégia, pré definida, de inclusão dos artigos mais relevantes, avaliando e sintetizando os dados inseridos nos mesmos. A combinação de informações recolhidas em múltiplos estudos permite a consolidação de uma evidência e uma maior segurança na tomada de decisões clínicas, quando comparada com as informações disponíveis nos estudos individuais. As revisões sistemáticas e o tratamento estatístico das suas informações (meta-análise), têm vindo a normalizar-se no campo científico e, neste momento, assumem um papel cada vez mais relevante na pesquisa de evidências para usos clínicos (Feldstein, 2005).

No presente trabalho, optou-se por desenvolver uma revisão sistemática, a qual permite reunir a informação existente sobre a temática em causa, analisando-a qualitativamente, para que possam surgir resultados conclusivos e fiéis às investigações.

1. Objetivos

Esta revisão sistemática tem como propósito avaliar a relação existente entre a suplementação com vitamina D e a prevenção do cancro da próstata, de forma a compreender a extensão dos efeitos preventivos desta substância e verificar a variação dos resultados citados nos respetivos estudos. Constitui, ainda, objetivo deste estudo analisar as variáveis que afetam esta associação, nomeadamente a exposição solar (localização geográfica), dieta alimentar, os grupos étnicos (cor da pele) ou a influência do património genético.

2. Metodologia

i. Recolha de evidências

Depois de definidos os objetivos do estudo, começou-se por realizar uma pesquisa no sentido de encontrar evidências no maior número de estudos empíricos possível, os quais relacionassem a temática em causa, utilizando as palavras-chave “*vitamin D*”, “*prostate cancer*”, “*prostate cancer prevention*” e “*prostate cancer therapy*”, separadas ou combinadas, nas bases de dados informáticas de maior credibilidade científica: iniciou-se com o Cochrane Database of Systematic Reviews, e em seguida, no PubMed “Clinical Queries” e Science Direct.

Procurou-se rever a literatura existente nos *abstracts* e artigos científicos, dentro de um período de tempo considerado fiável (1993-2013), utilizando por diversas vezes as referências incluídas em determinados artigos, para que o número de estudos encontrados permitissem obter resultados estáveis e conclusivos. A pesquisa centrou-se em artigos redigidos em inglês. A seleção dos estudos com maior relevância para esta revisão sistemática baseou-se em critérios de inclusão e de exclusão, previamente definidos.

ii. Critérios de inclusão

A pesquisa concentrou-se em artigos de revistas científicas e nas referências neles incluídas. Foram abrangidos, nesta revisão sistemática, estudos primários de investigação: estudos de caso-controlo, estudos de coorte prospetivos e ensaios clínicos aleatorizados, que cumpriram o principal requisito de inclusão dos mesmos, ou seja, estudos que refletissem dados concretos e conclusivos acerca da associação entre o consumo de vitamina D e prevenção/tratamento do cancro da próstata, com respetiva informação do risco relativo (RR), *odds ratio* (OR) ou *hazard ratio* (HR), com informações dos intervalos de confiança correspondente a 95 %.

iii. Critérios de exclusão

Foram excluídos desta revisão sistemática estudos realizados em animais (apenas considerados os estudos em humanos), estudos com uma amostra inferior a 150 ($n < 150$) e estudos com informação pouco clara e insuficiente.

iv. Recolha de dados

Os dados disponíveis nos estudos selecionados foram recolhidos e registados em tabela para melhor perceção do leitor. Os resultados dos estudos apresentam-se, quantitativamente, segundo umas das três grandezas: o *odds ratio* (OR), risco relativo (RR) ou *hazard ratio* (HR).

O OR indica a probabilidade de um indivíduo com determinadas características (exposição solar, raça, regime alimentar) desenvolver determinada doença (neste caso, cancro da próstata) em comparação com a probabilidade de outro indivíduo, sem as determinadas características, desenvolver a referida doença. O RR é definido como a relação entre a taxa de incidência (neste caso, do cancro da próstata) dos indivíduos expostos a determinados fatores e a taxa de incidência em indivíduos que não se encontram expostos aos referidos fatores. Uma outra grandeza é o Hazard ratio (HR) que é a razão da taxa de incidência do cancro (Feldstein, 2005).

Para as três grandezas, valores superiores a 1,0 indicam que determinada característica, ou fator, constitui um risco acrescido de desenvolvimento da doença (neste caso, do cancro da próstata), por outro lado, valores inferiores a 1,0 indicam que a mesma característica ou fator conferem uma proteção relativamente ao desenvolvimento da respetiva doença (Feldstein, 2005).

3. Resultados

i. Estudos selecionados

Uma primeira pesquisa no Pubmed Queries, definindo estudos etiológicos, com as palavras-chave apontadas anteriormente, permitiu a obtenção de 512 resultados. Aplicando um filtro mais específico (narrow), obteve-se 99 resultados. Em seguida, aplicou-se um novo filtro para aquisição do tipo de estudos clínicos definidos previamente, com a limitação temporal desejada (1998 a 2013) e com a informação de texto completamente disponível para consulta. Desta restrição, restaram apenas 47 estudos. Os 47 estudos encontrados foram cuidadosamente e pormenorizadamente analisados e, após esta fase, foram apenas incluídos 11 estudos.

As razões pelas quais os 36 estudos foram excluídos encontram-se resumidas na tabela II.

Número de estudos	Fator para exclusão
5	n<150
7	Informação insuficiente (número de participantes, resultados finais,..)
11	Estudos realizados fora do tempo limite definidos
10	Relação da vitamina D com o cancro, no geral, ou outros tipos de cancro
1	Relação da vitamina D com a osteoporose
1	Relação da vitamina D com outra patologia
2	Revisão sistemática e meta-análise (estudos secundários)

Tabela II – Fatores de exclusão dos 36 estudos pré-selecionados

(Fonte: Adaptado Pubmed Queries - etiology)

ii. Síntese dos resultados

Em seguida, apresentam-se os 11 estudos que cumpriram os critérios de inclusão, sendo que a sua descrição far-se-á separadamente e de uma forma resumida, recorrendo a uma tabela. Os estudos diferem nos parâmetros avaliados: 7 estudos avaliam os níveis séricos da vitamina D, 3 estudos analisam a influência da exposição solar e 1 estudo a relação com a dieta alimentar, com o desenvolvimento do cancro da próstata. Os resultados obtidos expressam-se em cada uma das três grandezas definidas anteriormente, *Odds Ratio* (OR), Risco Relativo (RR) e *Hazard Ratio* (HR).

Nome/ Autor	Tema	Tipo e duração do estudo	Dimensão da amostra (participantes e intervalo de idades)	Intervenção	Resultados (<i>outcomes</i> medidos)	Evidências
Gilbert <i>et al.</i> , 2009	Investigação acerca da possível associação entre a exposição solar, ao longo da vida, e o cancro da próstata.	Estudo de caso- controlo 2001-2008	Após fatores de exclusão, dos 39 856 participantes iniciais foram selecionados: - 1020 casos de cancro da próstata - 5044 controlos. 50-69 anos	Questionário acerca do estilo de vida, a condição de saúde, a pigmentação da pele (reação da pele ao sol/cor da pele e cabelo) e o nível de exposição solar (tempo gasto ao sol/tipo de proteção solar utilizado).	<p>Não se verificou diferença significativa entre os casos e os controlos.</p> <p>Tanto os Homens com tom de pele castanha/bronzeada (OR = 1,47, 95% IC: 1,00-2,17), como os que apresentaram rara/nunca exposição solar (OR = 1,11, 0,95-1,29) e os que declararam baixos níveis de intensa exposição solar (OR = 1,24; 1,03-1,50), nos dois anos anteriores ao diagnóstico, mostraram um risco acrescido de desenvolver cancro da próstata.</p> <p>No entanto, entre os Homens com cancro da próstata, aqueles que tiveram menos tempo expostos ao Sol (OR = 0,49; 0,27-0,89) e os que apresentaram rara/nunca exposição solar (OR = 0,71; 0,47-1,08) tiveram uma redução no risco de desenvolver cancro avançado</p>	<p>Os resultados deste estudo oferecem um suporte reduzido à hipótese inicial de que uma fraca exposição solar poderia aumentar o risco de desenvolvimento de cancro da próstata.</p> <p>O estudo introduz, também, face aos resultados obtidos para os Homens com cancro da próstata, um possível efeito adverso da grande exposição solar sobre a progressão do cancro.</p>

<p>Gilbert <i>et al.</i>, 2012</p>	<p>Investigação acerca da associação entre a forma circulante da vitamina D (25-hidroxivitamina D) com a fase de diagnóstico, estágio e progressão do cancro da próstata.</p>	<p>Estudo de caso-controlo 2001-2009</p>	<p>Dos 100 00 Homens que fizeram parte do recrutamento inicial, foram selecionados após várias fases: - 1447 casos de cancro da próstata (1289 casos de cancro localizado, 153 de cancro em estágio avançado e 5 sem estágio definido). - 1449 controlos. 50-69 anos</p>	<p>Recolha de amostras de sangue para determinar a concentração da vitamina D. (concentrações medidas em ng/mL e classificadas consoante o intervalo de valores em: alta, adequada, insuficiente e deficiente. Questionário acerca da condição geral de saúde e história familiar dos participantes com cancro da próstata. - Casos T1 e T2 definidos como cancros localizados - Casos T3/T4/N1/M1 definidos como Cancro avançado - Casos de cancro Gleason com alto grau e baixo grau</p>	<p>O total da concentração de vitamina D no sangue não difere muito entre os casos e os controlos (23,0 ng/mL e 22,9 ng/mL, respetivamente).</p> <p>A concentração total de vitamina D no sangue é menor em Homens com cancro avançado do que com cancro localizado (21,6 ng/mL e 23,2 ng/mL, respetivamente).</p> <p>A concentração total de vitamina D no sangue é menor em Homens com cancro Gleason de alto grau do que com baixo grau (22,4 ng/mL e 23,6 ng/mL, respetivamente)</p> <p>Relativamente à relação entre as concentrações de vitamina D e o cancro da próstata: 1 – Fortes evidências na associação entre os baixos valores de concentração de vitamina D e o aumento do risco de cancro avançado relativamente ao localizado (OR para concentração total deficiente em relação à adequada = 2,33, 95% CI: 1.26,4.28); 2- Tendência linear no aumento do risco de cancro avançado quando os valores de vitamina D passaram de alto para deficiente (OR = 1,30, 95% CI : 1.06,1.59) 3 – Evidências na associação entre o decréscimo de vitamina D e o risco de Gleason de alto grau relativamente ao baixo grau (OR para cancro de alto grau, com concentração total de deficiente para adequado 1.78, 95% CI: 1.15,2.77).</p>	<p>Não se verificou uma evidência sustentável de uma relação linear entre o total de 25(OH)D e a incidência de cancro da próstata, no geral.</p> <p>No entanto, o mesmo estudo fornece evidências em relação a cancros mais agressivos, uma vez que baixos valores de concentrações de 25(OH)D relacionam-se com o desenvolvimento e progressão de cancros mais agressivos (cancros avançados em relação ao localizado e cancro Gleason alto grau em relação ao baixo grau).</p> <p>Os autores referem que uma exposição solar moderada permite obter uma concentração de vitamina d adequada e, assim, reduzir a incidência de cancros agressivos, nos Homens com cancro da próstata.</p>
--	---	--	--	---	--	--

<p>John <i>et al.</i>, 2004</p>	<p>Associação entre a exposição à luz solar e o risco de cancro da próstata.</p>	<p>Estudo de coorte prospetivo</p>	<p>De 3414 Homens brancos que completaram a entrevista inicial e exame dermatológico em 1971-1975, foram seguidos até 1992: - 153 casos de cancro da próstata</p>	<p>Questionários ao longo do estudo.</p>	<p>Os riscos relativos RR (e respetivos intervalos de confiança a 95%) foram utilizados para as medidas de exposição à luz solar residencial, a idade, a história familiar de cancro da próstata e para a dieta alimentar (cálcio).</p> <p>Valores RR relativamente ao desenvolvimento de cancro da próstata: .- Participantes com residência a Sul (RR = 0,68, IC = 0,41-1,13); - Participantes residentes ainda mais a Sul (RR = 0,62, IC = 0,40-0,95); - Participantes sujeitos a grande exposição solar no nascimento/infância (RR = 0,49, IC = 0,30-0,79).</p> <p>Valores de RR mostram reduções significativas e substanciais no risco de desenvolver cancro da próstata.</p>	<p>Os dados deste estudo de coorte prospetivo suportam a hipótese de que a exposição à luz solar reduz o risco de cancro da próstata, tendo implicações importantes para a prevenção do respetivo cancro.</p>
<p>Kristal <i>et al.</i>, 2002</p>	<p>Associação entre a dieta alimentar, neste caso especial o cálcio e a vitamina D com o desenvolvimento de cancro da próstata</p>	<p>Estudo de caso-controlo</p>	<p>- 605 casos de cancro da próstata - 592 controlos</p> <p>40-64 anos</p> <p>Total de participantes 1197</p>	<p>Questionário acerca da dieta alimentar e a frequência no consumo de determinados alimentos. Entre outras questões, as mais significativas para este trabalho prendem-se com a ingestão de cálcio e vitamina D.</p>	<p>Os resultados deste estudo para o cálcio os <i>odds ratio</i> são OR = 1,07 (95% IC: 0,63-1,84), no caso de cancro da próstata localizados e OR = 2,12 (1,02-4,38) no caso de cancros não localizados.</p>	<p>Não se verificou qualquer associação entre a vitamina D e o cancro da próstata.</p>

<p>Platz <i>et al.</i>, 2004</p>	<p>Associação entre as concentrações plasmáticas de vitamina D com o subsequente risco de cancro da próstata, entre médicos americanos.</p>	<p>Estudo de caso-controlo</p>	<p>O estudo iniciou-se com 38 350 participantes, tendo sido selecionados, após várias fases: - 749 casos de cancro da próstata - 781 controlos</p> <p>Total de participantes: 1530</p>	<p>Questionários e colheitas de sangue, a todos os participantes, ao longo do estudo.</p>	<p>As concentrações médias das formas circulante e ativa da vitamina D foram ligeiramente, mas não foi estatisticamente significativas, mais elevadas nos casos do que nos controlos.</p> <p>O <i>odds ratio</i> relativamente ao cancro da próstata para Homens com o maior quartil da forma ativa da vitamina D foi OR = 1,25 (95 % CI: 0,82-1,90) e para a forma circulante foi OR = 1,19 (95 % CI: 0,79-1,79).</p> <p>Os resultados dos OR mostram que, para qualquer forma da vitamina D, há um risco acrescido de desenvolvimento do cancro da próstata.</p>	<p>Neste estudo prospetivo não se observou uma associação inversa entre as concentrações plasmáticas das formas da vitamina D e a incidência de cancro da próstata. O estudo ressalva que não se pode descartar potenciais efeitos em estágios mais avançados da doença.</p>
<p>Park <i>et al.</i>, 2010</p>	<p>Associação entre os níveis séricos da vitamina D (forma circulante) e o risco de desenvolvimento de cancro da próstata</p>	<p>Estudo de coorte multi-étnico (utilizando o desenho de um estudo de caso-controlo). 1993-1996 2001-2006</p>	<p>O estudo iniciou com 215 000 participantes (45-75 anos) com respostas a questionários, entre 1993 e 1996.</p> <p>Após 2006, forma selecionados: - 329 casos de cancro da próstata (Americanos de</p>	<p>Os níveis séricos da vitamina D foram obtidos, tanto nos casos como nos controlos, e analisados no mesmo local e segundo as mesmas condições.</p> <p>Os níveis séricos foram escalados segundo os parâmetros: <20 – nível deficiente;</p>	<p>Os níveis séricos da vitamina D não diferem, estatisticamente, entre os casos (34,0 ng/mL) e os controlos (33,1 ng/mL).</p> <p>Os níveis séricos da vitamina D são mais altos em habitantes do Hawai do que da Califórnia, igualmente altos no verão, para os casos, e na primavera, para os controlos.</p> <p>Os níveis séricos da vitamina D variam consoante o grupo étnico, sendo maior para os Homens de descendência branca e menor para os Americanos de descendência africana.</p>	<p>Os resultados deste estudo de coorte multi-étnico não sustentam a hipótese do possível papel preventivo da vitamina D no desenvolvimento do cancro da próstata.</p>

			<p>descendência africana, Americanos de descendência japonesa, nativos do Hawaii, Latinos e Homens de descendência branca)</p> <p>- 656 controlos</p> <p>Total de participantes 985</p>	<p>20-30 ng/mL – nível insuficiente; 30-50 ng/mL – nível suficiente e >50 ng/mL – nível alto.</p>	<p>De uma maneira geral, não foi encontrada qualquer associação entre os níveis séricos e o risco de cancro da próstata. Os <i>odds ratio</i> para os diferentes níveis séricos de vitamina D foram:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <20 ng/mL o OR = 1,10 (95% IC: 0,68-1,78), - 20-30 ng/mL o OR = 1,04 (95% IC: 0,73-1,48), - >50 ng/mL o OR = 1,52 (95% IC: 0,92-2,51). <p>Verifica-se, até, um aumento do risco para valores de níveis séricos de vitamina D maiores.</p>	
Ahn <i>et al.</i> , 2008	Associação entre os níveis séricos da vitamina D e o risco do cancro da próstata.	Estudo de caso-controlo	<p>O estudo iniciou-se com 38 350 participantes, tendo sido selecionados, após várias fases:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 749 casos de cancro da próstata - 781 controlos <p>Total de participantes 1530</p>	<p>Questionários e colheitas de sangue, a todos os participantes, ao longo do estudo.</p>	<p>Os resultados deste estudo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Os níveis séricos de vitamina D foram ligeiramente superiores entre os casos do que nos controlos, embora a diferença não tenha sido estatisticamente significativa; - Homens com problemas de saúde (diabetes, obesidade, inatividade física) apresentam níveis séricos de vitamina D inferiores; - O níveis séricos de vitamina D foram superiores nas colheitas de sangue durante os meses do verão/ primavera do que durante os meses de outono/inverno; - Níveis séricos de vitamina D não foram associados com cancros não- agressivos, no entanto valores maiores de concentração no 	<p>Os resultados desta análise prospetiva não suportam a hipótese de que níveis séricos mais elevados de vitamina D estão associados à diminuição do risco de cancro da próstata. Na realidade, concentrações mais elevadas de vitamina D podem estar associadas a um aumento do risco de desenvolvimento de cancro da próstata mais agressivo.</p>

					<p>sangue de vitamina D tendem a aumentar o risco de desenvolver cancros mais agressivos.</p> <p>Os <i>odds ratio</i> para cancros não-agressivos são. Q2 - OR = 0,92 (95% IC: 0,57-1,48); Q3 - OR = 1,13 (95% IC: 0,71-1,79);</p> <p>Q4 - OR = 1,17 (95% IC: 0,74-1,87); Q5 - OR = 1,05 (95% IC: 0,65-1,69);</p> <p>Os <i>odds ratio</i> para cancros mais agressivos são. Q2 - OR = 1,31 (95% IC: 0,72-1,39); Q3 - OR = 2,10 (95% IC: 1,21-3,63);</p> <p>Q4 - OR = 1,79 (95% IC: 1,02-3,14); Q5 - OR = 1,66 (95% IC: 0,93-2,97);</p> <p>Nota: Q = quartil (categorias da concentração de vitamina D no sangue)</p>	
Barnett <i>et al.</i> , 2010	Associação entre os níveis séricos da vitamina D e o risco do cancro da próstata, entre Homens mais idosos.	Estudo de caso-coorte prospetivo	O estudo iniciou-se com 5 995 participantes com mais de 65 anos de idade. Entre 2000 e 2002 ocorreu a fase de recrutamento. Nos 3 anos seguintes realizaram-se questionários e	Questionários e colheitas de sangue, a todos os participantes, ao longo do estudo. Os níveis séricos de vitamina D foram categorizados clinicamente segundo	Os valores dos níveis séricos de vitamina D são similares, tanto nos casos como nos não-casos. Para cada Q de nível sérico de vitamina D, não se verificou uma associação significativa com o risco de cancro da próstata. Em comparação com o quartil mais baixo de vitamina D (<20 ng/mL), a razão do risco para o quartil mais alto de vitamina D (> 30 ng / mL) teve o valor de 1,22 (IC 95% 0,50-1,72). Não se observou um aumento do risco de cancro da próstata, mesmo com uma deficiência grave dos níveis de vitamina D (<15 ng / mL - HR 0,61 , IC 0,36-1,02)	Neste estudo de caso-coorte prospetivo, aplicado em Homens mais idosos, não se encontrou nenhuma associação entre os níveis séricos da vitamina D e o risco de cancro da próstata, no geral. Para além disso, verificou-se que os Homens com os mais baixos níveis séricos de vitamina D (<15 ng/mL) não parecem estar

			<p>após fatores de exclusão, foram selecionados</p> <ul style="list-style-type: none"> - 297 casos de cancro da próstata - 141 casos de cancro da próstata Gleason (<7) - 151 casos de cancro da próstata Gleason (>7) - 1351 não-casos 	<p>determinada forma: de deficiência (<20 ng/mL no Q mais baixo) e suficiência (> 30 ng/mL no Q mais elevado)</p>		<p>em risco elevado de cancro da próstata.</p>
<p>Li <i>et al.</i>, 2007</p>	<p>Estudo prospetivo de metabolitos plasmáticos da vitamina D, polimorfismos do VDR e o cancro da</p>	<p>Estudo de caso-controlo</p>	<p>Em 1982, 22 071 participantes (40-84 anos) responderam a um questionário inicial. Foram recolhidas amostras de sangue, elaborados questionários e</p>	<p>Questionários e colheitas de sangue, a todos os participantes, ao longo do estudo.</p> <p>Os níveis séricos de vitamina D foram categorizados clinicamente segundo</p>	<p>Os níveis séricos de vitamina D foram superiores nas colheitas de sangue durante os meses entre o verão e Outono do que durante os meses inverno à primavera.</p> <p>Os <i>odds ratio</i> para menores valores de níveis séricos da vitamina D foram:</p> <p>cancros não-agressivos são: OR = 1,89 (95% IC: 1,10-3,25);</p> <p>Cancros agressivos OR = 2,53 (95% IC: 1,10-5,80);</p>	<p>A associação inversa entre os níveis séricos da vitamina D com cancro da próstata, sobretudo o agressivo, fornecem evidências adicionais de que ambas as formas (circulante e ativa) podem desempenhar um papel importante na prevenção da progressão do cancro da</p>

	próstata.		<p>analisadas as situações até 2000. foram , em seguida, identificados:</p> <p>- 1066 casos de cancro da próstata</p> <p>- 1618 controlos</p> <p>Total de participantes 2684</p>	<p>determinada forma: de deficiência (<20 ng/mL no Q mais baixo) e suficiência (> 30 ng/mL no Q mais elevado)</p>	<p>Cancros fatais/metastizados OR = 2,40 (95% IC: 0,69-8,38).</p> <p>Os <i>odds ratio</i> para maiores valores de níveis séricos da vitamina D foram:</p> <p>cancros não-agressivos OR = 0,37 (95% IC: 0,18-0,74);</p> <p>Cancros agressivos OR = 0,30 (95% IC: 0,11-0,82);</p> <p>Cancros fatais/metastizados OR = 0,26 (95% IC: 0,06-1,22).</p> <p>Para valores maiores de níveis séricos da vitamina D verifica-se um decréscimo no risco evidenciando um papel preventivo da vitamina D, sobretudo nos cancros mais agressivos.</p>	<p>próstata, especialmente entre Homens mais idosos.</p>
<p>Luscombe <i>et al.</i>, 2001</p>	<p>Relação entre a exposição à radiação ultravioleta com a sensibilidade e idade de aparecimento do cancro da próstata.</p>	<p>Estudo de caso-controlo</p>	<p>- 210 casos de cancro da próstata</p> <p>- 155 controlos</p>	<p>Comparação da exposição solar</p>	<p>Este estudo revela valores de OR para situações diferentes de exposição solar com relação ao desenvolvimento de cancro da próstata:</p> <p>- Pele bronzeada desde a infância (OR = 0.18, 95% CI 0,08-0,38);</p> <p>- Pele bronzeada com regularidade, em férias (OR = 0,41, 0,25-0,68);</p> <p>- Pele sujeita a banhos de sol pontuais (OR = 0,83, 0,76-0,89);</p> <p>- Pele com baixa exposição à radiação UV (OR = 3,03, 1,59-5,78).</p> <p>Para além disso, casos com baixa exposição à radiação UV desenvolveram cancro em idade média mais jovem (67,7 anos, IQR 61,5-74,6) do que os casos com maior exposição (72,1 anos, 67,5-76,4).</p>	<p>Os resultados deste estudo mostram o papel preventivo da radiação UV no desenvolvimento do cancro da próstata.</p>

<p>Gann <i>et al.</i>, 1996</p>	<p>Avaliação da relação entre os níveis plasmáticos das formas circulante e ativa da vitamina D com o diagnóstico de cancro da próstata.</p>	<p>Estudo de caso-controlo</p>	<p>Inicialmente, 14 916 participantes com recolhas de amostras de sangue (congeladas entre 1982-1983) Até 1992, forma selecionados: - 232 casos de cancro da próstata - 414 controlos</p> <p>Total de participantes - 646</p>	<p>Questionários e colheitas de sangue, a todos os participantes, ao longo do estudo.</p>	<p>Nível médio das formas circulante e ativa da vitamina D foram indistinguíveis, entre casos e controlos</p> <p>Homens no quartil mais alto de vitamina D apresentaram um <i>odds ratio</i> OR = 0,88 (IC 95% = 0,53-1,45) em comparação com aqueles no quartil mais baixo.</p>	<p>Os resultados do estudo não corroboram a hipótese de que os altos níveis de circulação de metabolitos de vitamina D reduzem o risco de desenvolver cancro da próstata.</p>
---------------------------------	--	--------------------------------	--	---	---	---

Tabela III – Estudos incluídos na revisão sistemática

4. Análise/ Discussão de Resultados

Após revisão de literatura, foram incluídos estudos que permitissem a avaliação da relação existente entre a suplementação com vitamina D e a prevenção do cancro da próstata, com a análise de determinadas variáveis que afetam esta relação, nomeadamente a exposição solar (localização geográfica), dieta alimentar, os grupos étnicos (cor da pele) ou a influência do património genético.

Os resultados obtidos nos 11 estudos selecionados diferem nos parâmetros avaliados: 7 estudos avaliam os níveis séricos da vitamina D, 3 estudos analisam a influência da exposição solar e 1 estudo a relação com a dieta alimentar, com o desenvolvimento do cancro da próstata. Os resultados obtidos expressam-se em cada uma das três grandezas definidas anteriormente, *Odds Ratio* (OR), Risco Relativo (RR) e *Hazard Ratio* (HR), permitindo obter evidências assertivas.

Dos 11 estudos apresentados, há evidências favoráveis à relação da vitamina D com o cancro da próstata em apenas 3 estudos (27%). Os restantes 8 estudos (73%) revelam uma insuficiente, inconsistente e, até mesmo, inexistente evidência do papel preventivo da vitamina D, no desenvolvimento do cancro da próstata (OR, HR, e RR>1).

Uma vez que os estudos incluídos nesta revisão sistemática avaliam parâmetros distintos, a análise detalhada aos resultados obtidos far-se-á separadamente, tendo em conta os respetivos parâmetros:

Estudos que avaliam a relação entre a vitamina D e o cancro da próstata:

No estudo apresentado por Gilbert *et al.* (2012), verificou-se que a concentração total de vitamina D no sangue é menor em Homens com cancro avançado do que com cancro localizado e em Homens com cancro Gleason de alto grau do que com baixo grau, sendo que os valores de OR > 1 sugerem um risco acrescido de desenvolvimento e

progressão de cancros mais agressivos (cancros avançados em relação ao localizado e cancro Gleason alto grau em relação ao baixo grau). Os autores referem que uma exposição solar moderada permite obter uma concentração de vitamina D adequada e, assim, reduzir a incidência de cancros agressivos, nos Homens com cancro da próstata. Apesar desta evidência favorável, globalmente o estudo não sustenta a evidência de uma relação linear entre os níveis séricos da vitamina D e a incidência de cancro da próstata, no geral. Da mesma forma, os resultados obtidos por Platz *et al.* (2004) mostram valores de OR > 1 para concentrações menores da forma ativa e circulante da vitamina D, comprovando que, para qualquer uma das formas da vitamina D, há um risco acrescido de desenvolvimento do cancro da próstata.

Park *et al.* (2010) apresentam um estudo de coorte multi-étnico cujos resultados não sustentam a hipótese do possível papel preventivo da vitamina D no desenvolvimento do cancro da próstata. O mesmo estudo indica que os níveis séricos da vitamina D variam consoante o grupo étnico, sendo maior para os Homens de descendência branca e menor para os Americanos de descendência africana. Indica, ainda, que os níveis são mais altos em habitantes do Havaí do que da Califórnia e mais elevados no verão e na primavera. Estes resultados estão em concordância com as evidências apontadas na contextualização teórica, ou seja, os níveis de vitamina D são mais altos em meses do verão, habitantes cujas localizações geográficas tem maior exposição solar e Homens de descendência branca, em comparação com Homens de descendência africana. De uma maneira geral, não foi encontrada qualquer associação entre os níveis séricos e o risco de cancro da próstata. Os valores de OR, para os diferentes níveis séricos de vitamina D, foram superiores a 1, verificando-se, até, um aumento do risco para valores de níveis séricos de vitamina D maiores.

Os resultados obtidos no estudo de Ahn *et al.* (2008) permitem comprovar as evidências apontadas anteriormente, uma vez que Homens com problemas de saúde (diabetes, obesidade, inatividade física) apresentam níveis séricos de vitamina D inferiores e, mais uma vez, os níveis séricos de vitamina D foram superiores nas colheitas de sangue durante os meses do verão/ primavera do que durante os meses de outono/inverno. Não se verificou a associação entre os níveis séricos de vitamina D e os cancros não

agressivos, no entanto o estudo também sugere que valores maiores de concentração no sangue de vitamina D tendem a aumentar o risco de desenvolver cancros mais agressivos (OR > 1).

Barnett *et al.* (2010) desenvolvem um estudo com Homens mais idosos e verificam que, para qualquer valor de concentração de vitamina D, não se encontrou uma associação significativa com o risco de cancro da próstata, no geral. Para além disso, não se observou um aumento do risco de cancro da próstata, mesmo com uma deficiência grave dos níveis de vitamina D (HR > 1).

Os resultados do estudo desenvolvido por Gann *et al.* (1997) também não corroboram a hipótese de que os altos níveis séricos de vitamina D reduzem o risco de desenvolver cancro da próstata, uma vez que se verificou que Homens com elevado nível de vitamina D no sangue apresentaram um *odds ratio* (OR) aproximadamente igual a 1, quando comparado com Homens com níveis mais baixos de vitamina D.

Por fim, o estudo desenvolvido por Li *et al.* (2007) apresenta resultados diferentes dos restantes, uma vez que no mesmo se verificou uma associação inversa entre os níveis séricos da vitamina D e o cancro da próstata, sobretudo o agressivo, fornecendo evidências adicionais de que ambas as formas (circulante e ativa) podem desempenhar um papel importante na prevenção da progressão deste tipo de cancro, especialmente entre Homens mais idosos. O estudo constatou, também, que os níveis séricos de vitamina D foram superiores nas colheitas de sangue durante o verão do que durante o inverno. Os valores dos *odds ratio* (OR) para baixos níveis séricos da vitamina D foram superiores a 1 (OR > 1), para qualquer tipo de cancro da próstata, evidenciando um aumento no risco de desenvolver este tipo de cancro. Ao contrário, para concentrações maiores de vitamina D, os OR foram significativamente baixos, para qualquer tipo de cancro, evidenciando um decréscimo no risco e um efeito protetor da vitamina D, sobretudo nos cancros mais agressivos. Apenas este último estudo evidencia o papel preventivo da vitamina D na prevenção e tratamento do cancro da próstata.

Em praticamente todos os estudos apontados verificou-se que os valores dos níveis séricos de vitamina D são similares, tanto nos casos como nos não-casos/controles.

Estudos que avaliam a relação entre a exposição solar e o cancro da próstata:

O estudo de John *et al.* (2004) mostra riscos relativos inferiores a 1 relativamente ao desenvolvimento de cancro da próstata, para habitantes a Sul do globo terrestre, sendo que para os participantes mais a sul os RR são ainda menores. O mesmo se verifica para participantes sujeitos a grande exposição solar no nascimento/infância. Os dados deste estudo de coorte prospetivo suportam a hipótese de que a exposição à luz solar reduz o risco de cancro da próstata, tendo implicações importantes para a prevenção do respetivo cancro.

De igual forma, Luscombe *et al.* (2001) revelam resultados de um estudo de caso-controlo que potencia o efeito preventivo da exposição solar sob o risco de desenvolvimento de cancro da próstata. Os valores de OR obtidos variam consoante o tom de pele e o tempo de exposição solar, sendo que para peles bronzeadas ou com exposição solar regular os mesmos são inferiores a 1, evidenciado o papel preventivo da radiação UV. Para uma pele sujeita a banhos de sol pontuais, o valor de OR foi aproximadamente 1 e, por último, para peles com baixa exposição à radiação UV, o valor de OR é significativamente superior a 1 (OR = 3,03), implicando assim um aumento no risco de desenvolver a doença em causa. Para além disso, casos com baixa exposição à radiação UV desenvolveram cancro em idade média mais jovem (67,7 anos) do que os casos com maior exposição (72,1 anos).

Estes dois estudos suportam a evidência do efeito preventivo de uma exposição solar cuidadosa, no desenvolvimento de cancro da próstata, tal como já tinha sido abordado na contextualização teórica.

Ao contrário, Gilbert *et al.* (2009) mostram resultados de OR > 1 para diferentes situações de exposição solar (Homens bronzeados, com baixos níveis de intensa

exposição solar e com rara/nunca exposição solar), evidenciando um risco acrescido de desenvolvimento de cancro da próstata em qualquer uma das situações. Surpreendentemente, entre os Homens com cancro da próstata, os valores de OR foram inferiores a 1, evidenciando um papel preventivo da exposição solar. No entanto, aqueles que tiveram menos tempo expostos ao Sol obtiveram um valor de OR inferior aqueles que apresentaram uma rara/nunca exposição solar, permitindo interpretar, face a estes resultados, um possível efeito adverso da grande exposição solar sobre a progressão do cancro da próstata.

Estudo que avalia a relação entre a dieta alimentar e o cancro da próstata:

O único estudo selecionado que aborda a relação entre a dieta alimentar e o cancro da próstata (Kristal *et al.*, 2002) mostra resultados que não comprovam esta associação: valores de OR superiores a 1 para o consumo de cálcio no caso de cancros da próstata localizados e um OR ainda maior (2,12) no caso de cancros não localizados. Desta forma, apesar de algumas evidências apontadas na contextualização teórica, no único estudo incluído nesta meta análise, não se demonstra a respetiva associação.

Das variáveis em estudo, o património genético não foi avaliado nos estudos incluídos na revisão sistemática. Das restantes, a localização geográfica, a dieta alimentar ou os grupos étnicos (cor da pele), concluiu-se que relativamente à localização geográfica os habitantes das regiões com maior exposição solar apresentam níveis séricos de vitamina D igualmente maiores, no entanto a relação destes níveis elevados com a prevenção de cancro da próstata foi inconsistente. No estudo relativo á dieta alimentar não ficou provada a influência da alimentação na prevenção deste tipo de cancro. Por fim, em relação aos grupos étnicos (tom de pele dos Homens), os resultados também não são consistentes, com Luscombe *et al.* (2001) a corroborarem a influência do tom de pele bronzeado na redução do risco de desenvolver cancro da próstata. Ao contrário, Gilbert *et al.* (2009) mostram resultados para diferentes situações de exposição solar (Homens bronzeados, com baixos ou raros níveis de intensa exposição solar), evidenciando um risco acrescido de desenvolvimento de cancro da próstata em qualquer uma das situações.

i. Limitações do estudo

A presente revisão sistemática apresenta, de certo, algumas limitações que na eventualidade poderão afetar os resultados.

Apontam-se algumas restrições para este estudo: a seleção dos estudos ter sido realizada apenas por uma pessoa, com óbvia supervisão do Orientador, e obedecendo a determinados critérios de inclusão e exclusão; a dificuldade em encontrar estudos experimentais nos quais fosse avaliada diretamente a relação vitamina D e cancro da próstata; a existência de estudos com informação inacessível e insuficiente, embora com *abstracts* e temas muito pertinentes; os vários estudos com um número de participantes relativamente reduzido que podem influenciar os resultados finais; estudos de duração mais curta e a restrição à língua inglesa e portuguesa no momento da pesquisa.

III. Conclusões

O presente estudo tem início com uma breve contextualização teórica acerca da vitamina D e da sua relação com a prevenção e tratamento do cancro da próstata. A revisão de literatura relativa à associação entre a vitamina D e a prevenção/tratamento deste tipo de cancro permitiu concluir que o tema é bastante controverso, não reunindo o consenso da comunidade científica, no geral.

Os resultados da revisão sistemática corroboram a falta de unanimidade citada anteriormente relativamente ao papel da vitamina D no cancro da próstata, uma vez que, globalmente, não se encontrou uma evidência qualitativa que suporte a associação entre a vitamina D e o desenvolvimento do respetivo cancro. Dos 11 estudos incluídos nesta revisão sistemática, existem evidências favoráveis à relação da vitamina D com o cancro da próstata em apenas 3 estudos (27%). Os restantes 8 estudos (73%) revelam uma insuficiente, inconsistente e, até mesmo, inexistente evidência do papel preventivo da vitamina D, no desenvolvimento do cancro da próstata, com valores das grandezas OR, HR, e RR superiores a 1, indicando um aumento do risco de desenvolver esta doença.

Hipoteticamente os baixos níveis séricos de vitamina D podem ter um papel negativo no prognóstico de alguns tipos de cancro, no entanto, neste estudo, esta evidência não foi totalmente perentória. Assim, conclui-se que é prematuro prescrever a suplementação com esta vitamina na prática clínica rotineira. Os níveis séricos de vitamina D, potencialmente associados a um maior risco de morte ou de progressão em pacientes com este tipo de cancro, necessitam de ser melhor investigados em futuras pesquisas.

Para finalizar, é notória a necessidade de surgirem mais e maiores estudos, abrangendo participantes com diferentes etnias, com vasta informação acerca da sua dieta alimentar, tempo de exposição solar e património genético, bem como informações acerca da relação bioquímica da vitamina D nas células cancerígenas, para que as evidências possam ser conclusivas.

IV. Bibliografia

Ahn, J. *et al.* (2008). Serum vitamin D concentration and prostate cancer risk: a nested case-control study. *Journal of the National Cancer Institute*, 100 (11), pp. 796-804.

Alagol, F. *et al.* (2000). Sunlight exposure and vitamin D deficiency in Turkish women. *Journal of Endocrinological Investigation*, 23, pp. 173-177.

Albanes, D. *et al.* (2011). Serum 25-hydroxy vitamin D and prostate cancer risk in a large nested case-control study. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 20 (9) pp. 1850-1860.

Barnett, C. *et al.* (2010). Serum 25-OH vitamin D levels and risk of developing prostate cancer in older man. *Cancer Causes & Control*, 21 (8), pp. 1297-1303.

Baynes, J. (2011). *Bioquímica Médica*. Rio de Janeiro, Elsevier Editora Limitada.

Chakraborti, C. (2011). Vitamin D as a promising anticancer agent. *Indian Journal of Pharmacology*, 43 (2), pp. 113-120.

Chen, T. e Kittaka, A. (2011). Novel vitamin D analogs for prostate cancer therapy. *ISRN Urology*, 2011, pp. 1-9.

Chia, S. *et al.* (2008). Incidence, mortality and survival patterns of prostate cancer among residents in Singapore from 1968 to 2002. *BioMed Central Cancer*, 8 (368), pp. 1-6.

Davis, C. e Milner, J. (2011). Nutrigenomics, vitamin D and cancer prevention. *Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics*, 4 (1), pp. 1-11.

DeBruyne, L. *et al.* (2008). *Nutrition and diet therapy: principles and practice*. 7ª Edição. Belmont, Wadsworth.

Donkena, K. e Young, C. (2011). Vitamin D, sunlight and cancer risk. *Advances in Preventive Medicine*, 2011, pp. 1-13.

Duplessis, C. *et al.* (2005). Vitamin D supplementation in underway submariners. *Aviation, Space and Environmental Medicine*, 76 (6), pp. 569-575.

Fagundes, L. (2003). *Guia da alimentação natural*. Brasil, AGE Ltda.

Feldman, D. *et al.* (2011). *Vitamin D*. Londres, Academic Press Elsevier.

Feldstein, D. (2005). Clinician's guide to systematic reviews and meta-analyses. *Wisconsin Medical Journal*, 104 (3), pp. 26-29.

Fennema, O. *et al.* (2010). *Química dos alimentos de Fennema*. 4ª Edição. Porto Alegre, Artmed.

Ferreira, F. (2005). *Nutrição Humana*. Lisboa, Fundação Calouste Gulbenkian.

Friedrich, W. (1998). *Vitamins*. Berlim, Walter de Gruyter & Co.

Gilbert, R. *et al.* (2009). Life course sun exposure and risk of prostate cancer: population-based nested case-control study and meta-analysis. *International Journal of Cancer*, 125 (6), pp. 1414-1423.

Gilbert, R. *et al.* (2012). Associations of circulating 25-hydroxyvitamin D with prostate cancer diagnosis, stage and grade. *International Journal of Cancer*, 131 (5), pp. 1187-1196.

Globocan (2008) [Em linha]. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr/factsheet.asp> [Consultado em 11/03/13].

Gann, P. *et al.* (1996). Circulating vitamin D metabolites in relation to subsequent development of prostate cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 58 (2), pp. 121-126.

Grant, W. e Peiris, A. (2010). Possible role of serum 25-hydroxyvitamin D in black-white health disparities in the United States. *Journal of American Medical Directors Association*, 11 (9), pp. 617-628.

Grant, W. e Tangpricha, V. (2012). Vitamin D: Its role in disease prevention, *Endocrinology*, 4(2), pp. 81-83.

Grudtner, V. *et al.* (1997). Aspectos da absorção no metabolismo do cálcio e da vitamina D. *Revista Brasileira Reumatol*, 37 (3), pp. 143-149.

Gunderson, K. *et al.* (2011). Global prostate cancer incidence and the migration, settlement and admixture of the Northern Europeans. *Cancer Epidemiology*, 35 (4), pp. 320-327.

Haas, G. *et al.* (2008). The worldwide epidemiology of prostate cancer: Perspectives from autopsy studies. *The Canadian Journal of Urology*, 15 (1), pp. 3866-3871.

Heaney, R. e Holick, M. (2011). Why the IOM recommendations for vitamin D are deficient. *Journal of Bone and Mineral Research*, 26 (3), pp. 455-457.

Hendrickson, W. *et al.* (2011). Vitamin D receptor protein expression in tumor tissue and prostate cancer progression. *Journal Clinical Oncology*, 29(17), pp. 2376-2385.

Holick, M. (2006). High Prevalence of Vitamin D Inadequacy and Implications for Health. *Mayo Clinical Proceedings*, 81(3), pp. 352-373.

Holick, M. (2012). Evidence-based debate on health benefits of vitamin D revisited. *Dermato-endocrinology*, 4(2), pp.183-190

Institute of Medicine of the National Academies. [Em linha]. Disponível em: <http://www.iom.edu/>. [Consultado em 15/11/12].

Jemal, A. *et al.* (2010). Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiology Biomarkers Prevention*, 19(8), pp. 1893-1907.

John, E. et al. (2004). Residential sunlight exposure is associated with a decreased risk of prostate cancer. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 89-90 (1-5), pp. 549-556.

Jones, G. (2008). Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *American Journal Clinical Nutrition*, 88, pp. 582-586.

Kheirandish, P e Chinegwundoh, F. (2011). Ethnie differences in prostate cancer. *British Journal Cancer*, 105 (4), pp. 481-485.

Kristal, A. et al. (2002). Associations of energy, fat, calcium, and vitamin D with prostate cancer risk. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 11 (8), pp. 719-725.

Kumar, V. et al. (2013). *Patologia Básica*. Califórnia, Elsevier.

Li, H. et al. (2007). A prospective study of plasma vitamin D metabolites, vitamin D receptor polymorphisms and prostate cancer. *PLOS Medicine*, 4 (3), pp. 1-6.

Luscombe, C. et al. (2001). Exposure to ultraviolet radiation: association with susceptibility and age at presentation with prostate cancer. *Lancet*, 358 (9282), pp. 641-642.

Mednet (2010) [Em linha]. Disponível em: <http://www.mednet.ca/en/report/androgen-deprivation-therapy-in-prostate-cancer.html> [Consultado em 20/03/13].

Nakamura, K. et al. (2000). Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and related dietary factors in peri and postmenopausal Japanese women, *American Journal of Clinical Nutrition*, 71 (5), pp. 1161-1165.

Organização Mundial de Saúde (2008) [Em linha]. Disponível em: <http://www.who.int/bulletin/volumes/85/5/06-039446/en/>. [Consultado em 24/03/13].

Park, S. *et al.* (2010). Plasma 25-hydroxyvitamin D and prostate cancer risk: the multiethnic cohort. *European Journal of Cancer*, 46 (5), pp. 932-936.

Pedrosa, M. e Castro, M. (2005). Papel da vitamina D na função neuro-muscular, *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 49 (4), pp. 1-13.

Pereira, F. e Almeida, M. (2008). Vitamina D: Uma verdadeira hormona. *Nutricias*, 8, pp. 42-47.

Petterson, A. *et al.* (2012). Milk and dairy consumption among men with prostate cancer and risk of metastases and prostate cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 21 (3), pp. 428-436.

Platz, E. *et al.* (2004). Plasma 1,25-dihydroxy and 25-hydroxyvitamin D and subsequent risk of prostate cancer. *Cancer Causes & Control*, 15 (3), pp. 255-265.

Premaor, M. e Furlanetto, T. (2006). Hipovitaminose D em adultos: Entendendo melhor a apresentação de uma velha doença. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 50 (1), pp. 26-37.

Reichrath, J. e Nunberg, B. (2009). Cutaneous vitamin D synthesis versus skin cancer development. *Dermato-Endocrinology*, 1 (5), pp. 253-261.

Rolfes, S. *et al.* (2009). *Understanding normal and clinical nutrition*. Belmont, Wadsworth.

Ross, A. *et al.* (2011). The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from Institute of Medicine: What Clinicians need to know. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96 (1), pp. 53-58.

Rubin, A. (2011). *Vitamin D for Dummies*. Indianapolis, Wiley Publishing, Inc.

Skin Cancer Foundation. [Em linha]. Disponível em: www.skincancer.org/ [Consultado em 6/01/13].

Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia. [Em linha]. Disponível em: spdv.com.pt/. [Consultado em 6/01/13].

Swami, S. *et al.* (2011). Vitamin D metabolism and action in the prostate: Implications for health and disease. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 347 (1), pp. 61-69.

The Health Gazette (2013). Vitamin D: are you getting enough? [Em linha]. Disponível em: <http://health.greenbaypressgazette.com/textitem.aspx?id=4592>. [Consultado em 6/01/13].

Travis, R. *et al.* (2009). Serum vitamin D and risk of prostate cancer in a case-control analysis nested within the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *American Journal of Epidemiology*, 169 (10), pp. 1223-1232.

Tretli, S. *et al.* (2009). Association between serum 25(OH)D and death prostate cancer. *British Journal of Cancer*, 10083, pp. 450-454.

Trump, D. *et al.* (2010). Vitamin D: Considerations in the continued development as an agent for cancer prevention and therapy. *Cancer Journal*, 16 (1), pp. 1-9.

Waitzberg, D. *et al.* (2004). *Dieta, Nutrição e Câncer*. São Paulo, Editora Atheneu.

Zaidi, S. (2009). *Power of vitamin D*. USA, Outskirts Press, Inc.

Zeeb, H. e Greinert, G. (2010). The role of vitamin D in cancer prevention: does UV protection conflict with the need to raise low levels of vitamin D, *Deutsches Arzteblatt International*, 107 (37), pp. 638-643.