

FUNÇÃO DA VITAMINA D COMO FATOR DE PROTEÇÃO ÀS NEOPLASIAS: UMA REVISÃO

Bárbara Bezerra Santos Vieira Pires¹
Carina Leite de Araújo Oliveira²

RESUMO

Diante do crescente número de casos de câncer no Brasil e no mundo, e acompanhando, por meio de uma pesquisa bibliográfica, os estudos que indicam que estamos enfrentando uma epidemia de hipovitaminose D, o presente artigo faz um apanhado de estudos na literatura especializada que fazem referência à relação da vitamina D e seu fator de proteção às neoplasias malignas, usando como fonte de dados as bases de pesquisa PubMed, Medline, Lilacs, Cochrane, Scielo e NCI.

Obtendo-se um n de artigos com correlação entre câncer e vitamina D, usou-se como exclusão metodologias que não abordassem somente a vitamina D como fonte de pesquisa. Assim, foram selecionados 03 (três) artigos de vitamina D como fator de proteção ao câncer de Mama, 02 (dois) artigos de vitamina D como fator de proteção ao câncer de Cólon e Reto e, por fim, 02 (dois) artigos que abordam a suplementação de vitamina D como prevenção ao câncer de Próstata.

Foi observado que as suplementações sugeridas em todas as pesquisas usadas como fonte para produção do artigo, estão além do recomendado pelos órgãos de saúde, tanto do Brasil como nos Estados Unidos, fazendo-se necessário que haja maior número de publicações sobre o assunto como meio de alertá-los para a importância da Vitamina D na prevenção dessas neoplasias.

Palavras-chave: Vitamina D. Vitamina D e Câncer. Metabolismo da Vitamina D no Câncer.

VITAMIN D FUNCTION AS A PROTECTIVE FACTOR FOR CANCER: A REVIEW

ABSTRACT

¹ Discente do Curso de Nutrição do Centro Universitário do Rio Grande do Norte – UNI RN, matrícula nº 2009c010734

E-mail: babivpires@hotmail.com

² Docente e Coordenadora do Curso de Nutrição do Centro Universitário do Rio Grande do Norte UNI RN; Mestre em Nutrição Clínica.

E-mail: nutricao@unirn.edu.br

Faced with the growing number of cancer cases in Brazil and in the whole world, following the results of that found in a vitamin D deficiency epidemic through a literature search, the referring article is an overview of studies in the literature that refer to the relationship of vitamin D and its protective factor for malignancies. Using as a data source research PubMed, Medline, Lilacs, Cochrane, Scielo and NCI.

Getting an N items with correlation between cancer and vitamin D, it was used as exclusion methodologies that did not cover only vitamin D as a source of research. Got therefore three vitamin D articles such as protecting the breast cancer, two articles of vitamin D as a protective factor to cancer of Colon and Rectum, and finally, two articles that discuss vitamin D supplementation to prevent cancer of prostate.

It was observed that the supplementation suggested in all studies used as a source for article production, are beyond recommended by health agencies, both Brazil and in the United States, making it necessary for greater number of publications on the subject as a means of warning them to the importance of vitamin D for the prevention of cancer.

Keywords: Vitamin D, Vitamin D and Cancer, Vitamin D metabolism in Cancer Cells.

1 INTRODUÇÃO

Os primeiros relatos de câncer que a humanidade ouviu falar estão em escritos antigos datados do século VII a.C., onde descrevem uma “massa saliente” encontrada no peito, que tinham irrigações que levavam a outro peito, e possivelmente se tratava de câncer de mama. Até o início do séc. XIX, raras eram as informações a respeito do que viria a ser essa “massa”. Foi chamada de bile negra por Cláudio Galeno, fisiatra grego (130 a.C), quando ainda não havia nenhum sentido do que viria a ser o que hoje chamamos de câncer. Hipócrates, pai das ciências médicas, em 400 a.C, escreveu pela primeira vez, na história da medicina, a palavra *karkinos*, que quer dizer caranguejo em grego, para descrever um tumor irrigado de vasos sanguíneos que se agarravam aos tecidos com obstinação, semelhante às garras dos caranguejos, escreveu também a palavra *onkos*, usada para descrever o estudo dos tumores, dos *karkinos*. (MUKHERJEE, 2012).

No Brasil e ao redor do mundo, o número de casos de câncer registrados vem aumentando, e esse aumento se dá tanto pelos avanços tecnológicos na área de diagnóstico, o que propicia a detecção de mais casos, como pelas mudanças no estilo de vida, incluindo os hábitos alimentares e socioculturais. Além da elevação do consumo de alimentos industrializados, os quais contêm substâncias capazes de promover neoplasias, houve também, uma diminuição da atividade física no cotidiano, com o uso de automóveis e outras tecnologias, o que tornou a população mais sedentária. Além disso, o uso indiscriminado de medicamentos, de cigarro, de álcool e alimentos cultivados com uso de agrotóxicos, também contribuiu para o aumento dos casos de câncer em adultos (GONZALEZ PARDO, 2012).

A neoplasia maligna mais incidente na população em geral é o câncer de pele não melanoma, provocado pela exposição crônica à radiação ultravioleta (BRASIL, 2014). No Brasil, as estimativas para o ano de 2016 apontam para o surgimento de 600 mil casos novos de câncer, reforçando a magnitude do problema do câncer no país. Os tipos mais incidentes serão os cânceres de pele não melanoma (180 mil), próstata (61 mil casos), mama feminino (58 mil casos), cólon e reto (40 mil casos), pulmão (27 mil casos), estômago (28 mil casos) e útero (16 mil casos) (BRASIL, INCA, 2016).

Diante disso, aconteceram mudanças importantes de comportamento da população ao longo dos anos, a população passou a se proteger contra o principal causador do câncer de pele, os raios ultravioletas irradiados pelo sol, sendo essa mudança comportamental considerada umas das causas do aumento da deficiência de vitamina D na população.

Atualmente, a vitamina D tem sua importância reconhecida, não só como corresponsável pela mineralização óssea, mas estudos a apontam como sendo fator de prevenção para alguns tipos de câncer (GRANT, 2005, JUNIOR ET AL, 2011). Verificou-se que a elevada incidência de câncer em todo o mundo, foi também acompanhada pelo aumento do número de casos de doenças relacionadas ao déficit de vitamina D como, osteopenia, osteoporose, fraturas em ossos longos, raquitismo e, por mais que se pensasse que seriam esses casos isolados em ambientes de baixa intensidade de luz solar UVB (Ultra Violeta B), estudos epidemiológicos de vitamina D mostram que há uma epidemia de deficiência de vitamina D, inclusive, em locais onde há insuficiente incidência de luz solar UVB. (HOLICK, 2012). Apesar de o Brasil ser um país de alta incidência solar, estudo realizado pela UNIFESP observou que há uma prevalência de hipovitaminose D de 43,8% em idosos. Isto pode ocorrer devido a pouca capacidade da pele de produzir provitamina D ao se expor aos raios UVB, baixa ingestão na alimentação, diminuição do poder de absorção intestinal, uso de medicamentos e redução do metabolismo da vitamina D. (SARAIVA, 2007).

A partir daí, houve estudos como o de Vieth em 1999, Chen e Holick em 2008 e Holick em 2012 que correlacionam o elevado aparecimento de alguns tipos de câncer e outras patologias com a baixa incidência de vitamina D, integrando fatores genéticos, epigenéticos e ambientais, que promovem o aparecimento de mutações celulares, levando ao câncer, com o receptor, da vitamina D, o VDR, em células específicas.

Os estudos atuais não tratam somente da vitamina D como protetora de doenças ósseas ou preventiva de tipos específicos de câncer. A abrangência do conhecimento científico baseado na genética, biologia celular e molecular, nutrição e outras ciências, nos tem mostrado e evidenciado que a já conhecida vitamina D, é um importante pró-hormônio em diversas outras patologias, como por exemplo, esclerose múltipla, doenças coronarianas, Alzheimer, depressão e doenças

imunológicas. No entanto, a aplicação da vitamina D ainda é considerada como tratamento alternativo, porém, a sua aplicabilidade vem ganhando espaço com o tempo, e seus efeitos já são visíveis em estudos no mundo todo.

Ressalta-se, porém, que os estudos a respeito da aplicação de vitamina D como fator de prevenção às neoplasias são recentes e necessitam de maior aprofundamento. Diante disso, através de uma pesquisa bibliográfica, o referente trabalho busca fazer um apanhado de estudos na literatura especializada que façam referência à relação da vitamina D e o seu fator de proteção às neoplasias malignas, a partir de dados datados do ano 1999 até o presente momento, nas bases de dados PubMed, Medline, Lilacs, Cochrane, Scielo e NCI.

2 METODOLOGIA

Pesquisa de cunho bibliográfico, a partir de dados datados do ano 1999 até o presente momento nas bases de dados PubMed, Medline, Lilacs, Cochrane, Scielo e NCI nas línguas inglesa, espanhola e portuguesa, durante o período de agosto de 2013 a março de 2016. Usando as palavras-chave, nas três línguas: vitamina D, vitamina D e câncer, metabolismo da vitamina D no câncer.

A pesquisa teve como foco os achados da interação da vitamina D como fator de proteção às neoplasias malignas, buscando nessas referências bibliográficas, dados epidemiológicos da hipovitaminose D no Brasil e em todo o mundo e sua correlação com o aparecimento e incidências de neoplasias malignas específicas. O roteiro de seleção dos estudos foi seguindo o modelo fornecido por Sampaio e Mancinni, 2006. Os estudos verificados foram divididos por metodologia e patologias relacionadas.

Dentre os estudos que apresentaram a correlação da vitamina D com neoplasias malignas utilizou-se, como referência para aprofundamento de pesquisa as neoplasias que mais estavam presentes nos estudos. Todos os artigos pesquisados utilizaram estudos em humanos.

Foi usado como critério de exclusão para margear a pesquisa bibliográfica: patologias não relacionadas ao câncer, o aparecimento de neoplasias que não estavam, até o momento, relacionadas com a hipovitaminose D, o excesso de vitamina D como fator do desenvolvimento de neoplasias, a presença de cálcio e/ou

outros minerais na metodologia de pesquisa e a utilização de vitamina D e outras vitaminas ou drogas anti-neoplásicas.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 BASES FISIOPATOLÓGICAS DA NEOPLASIA E DEFICIÊNCIA DA VITAMINA D

Muito pouco se sabia sobre o câncer séculos passados. Gregos faziam referências as formas de tumores e neoplasias em geral, através das palavras Karkinos e Onkos. Hoje, Karkinos e Onkos tornaram apenas definições do que já sabemos ser, câncer e oncologia. (MUKHERJEE, 2012). Estudos avançaram e na idade contemporânea, com o advento da microscopia, estudo de histologia, biologia celular e molecular, e genética, foi possível saber como acontece o processo patológico das neoplasias (WAITZBERG, 2013).

Por volta de 1855, Remark, Virchow e Kolliker tornam-se os detentores da Teoria Celular Moderna, defendendo que "todas as células já existentes são providas de uma célula pré-existente" e dentro do núcleo da célula temos unidades que repassam a nossa hereditariedade.

A divisão celular tem duas finalidades, pelo processo denominado mitose, as células crescem, desenvolvem-se e promovem reparo nos tecidos. A mitose é dividida em quatro fases: 1) prófase: é a fase em que a cromatina se transforma em cromossomos, desaparece o núcleo e há rompimento da carioteca; 2) metáfase: os cromossomos estão maximamente condensados e encontram-se na região central da célula; 3) anáfase: as cromátides irmãs migram para os polos; 4) telófase: processo final em que ocorre a cariocinese e a citocinese. Então de uma única célula-mãe, ao final, temos duas células-filhas com o mesmo material genético. (ALMEIDA ET AL, 2004)

O processo de neoplasia origina-se nas células, mais precisamente nos filamentos de DNA (Ácido Desoxirribonucléico- sigla em inglês) ou RNA (Ácido Ribonucléico - sigla em inglês) esses filamentos são imensas fitas onde há o código genético, os cromossomos. Nós humanos temos 23 pares de cromossomos, sendo 22 pares iguais para os sexos femininos e masculinos, os autossomos e 1 par para a diferenciação dos sexos, os cromossomos X e Y. Os genes são basicamente

unidades hereditárias, já que recebemos 23 cromossomos do gameta feminino e 23 cromossomos do gameta masculino. A maneira como os genes são expressos no nosso código é o que determina a nossa expressão genética e a diferenciação dos seres, lembrando que os genes são os mesmos. Nós temos aproximadamente 25.000 genes diferentes, que determinam desde a cor dos olhos até o metabolismo celular, incluindo a chance de desenvolvimento de algumas doenças, como é o caso do câncer de mama em mulheres com idade menor de 40 anos (GAROFALO, 2012).

O Projeto do Genoma Humano (The Human Genome Project – HGP), concluído em 2003, foi o grande salto para desvendar os genes envolvidos nos processos de formação e de coibição dos cânceres e tumores malignos, através dele possibilitou a descoberta da predisposição genética para tal patologia e o desenvolvimento de drogas específicas para cada tipo de mutação que ocorre no processo de divisão celular, a origem da oncogênese. Waitzberg em 2013 descreve o processo de formação do câncer, a oncogênese, como sendo de causa multifatorial, mas divide suas etapas biológicas em três partes: primeiro, iniciação – processo no qual células sofrem a ação de agentes cancerígenos, podendo estes serem interno (erro inerente ao DNA, ou seja, posse de um gene mutante) ou externo (poluentes, agrotóxicos, tabaco, radiação ultravioleta, entre outros), promovendo a mutação de algum gene. Nesta fase as células se encontram, geneticamente alteradas, porém ainda não é possível se detectar um tumor clinicamente. Elas estão "iniciadas" para a ação de um segundo grupo de agentes que atuará no próximo estágio. O segundo estágio, chamado de promoção, é o estágio da carcinogênese. As células geneticamente alteradas, ou seja, "iniciadas", sofrem o efeito dos agentes cancerígenos classificados como oncopromotores. A célula iniciada é transformada em célula maligna, de forma lenta e gradual. Para que ocorra essa transformação, é necessário um longo e continuado contato com o agente cancerígeno promotor. A suspensão do contato com agentes promotores muitas vezes interrompe o processo nesse estágio. Alguns componentes da alimentação e a exposição excessiva e prolongada a hormônios são exemplos de fatores que promovem a transformação de células iniciadas em malignas. O último e terceiro estágio, é a progressão. Nesse estágio, as células podem apresentar características independentes, como invasão, crescimento metastático, anaplasia e

taxa de crescimento acelerada. É possível evidenciar as primeiras manifestações clínicas da doença, pois já está instalada a formação do tumor (WAITZBERG, 2013).

Os fatores que promovem a iniciação ou progressão da carcinogênese são chamados agentes oncoaceleradores ou carcinógenos. O fumo é um exemplo de um agente carcinógeno completo, pois possui componentes que atuam nos três estágios da carcinogênese. Já hábitos alimentares e de vida saudável, são associados com a coibição da formação de câncer em diversos tipos celulares. Agentes fitoquímicos, vitaminas, citocinas, minerais estão intimamente ligados a promoção de um check-up no DNA ou RNA na sua fase de divisão celular promovendo uma deleção do gene causador de tumor. A vitamina D faz parte dos agentes onco preventores (GARÓFOLO, 2012).

Há muito tempo, uma forma de vida encontrada na terra e que ainda hoje é presente, os fitos plânctons, já produziam vitamina D a partir dos raios solares. Animais como vertebrados, anfíbios e répteis também possuem essa mesma característica, produzir vitamina D a partir do sol (HOLICK AND CHEN, 2008). 100 milhões de anos após os primeiros achados desses animais, em 1822, um cientista polonês, relacionou os casos de raquitismo com a incidência solar e o quanto crianças de certa região tinham contato com a radiação e menor incidência de raquitismo. Foi assim, que se obteve a relação vitamina D, sol e doenças ósseas, denominando-a de vitamina do sol. (HOLICK, 2012).

Hoje, sabidamente, a vitamina D ainda possui o posto de vitamina do sol, no entanto, estudos recentes a determinam como sendo um hormônio produzido na condição de exposição solar pela epiderme e sendo ativado nos rins e fígado (CARLBERG). Os raios de sol ultravioleta B penetram na pele e reagem com uma substancia presente na epiderme, o 7-Dehidrocolesterol, transformando este em colecalciferol (vitamina D3). Absorvida pela corrente sanguínea é levada até o fígado, onde passa por um processo químico e se transformando em 25-hidroxi-vitamina-D3. Do fígado ela vai aos rins, com a presença do hormônio PTH (Hormônio da Paratireóide - sigla em inglês) e enzimas como a, 1 α oxidase, com a ação destes a forma ativa da vitamina D3 é formada a, 1,25-dihidroxitamina-D3. Partindo dos rins para a grande circulação e diversos outros tecidos do corpo (WELSH, 2012).

Com tantos mistérios para ser desvendados sobre a vitamina D, em 1972 o cientista norte-americano, Doutor Michael F Holick, assume o mestrado no laboratório de estudos da vitamina do D, na Universidade de Wisconsin, nos Estados Unidos. Muito pouco se sabia, a não ser o relacionamento vitamina D e a saúde óssea, até que foi possível identificar em várias células do corpo humano, receptores da vitamina D. Logo, a tão famosa vitamina da saúde óssea, ganhou importância para a saúde geral, sendo importante desde a replicação do DNA até o controle do metabolismo dos lipídios e doenças psicopótentes.

Para que seja possível a interação célula e vitamina D, Yunda e Mancera (2014), publicam que é necessário que esteja presente na parede celular um receptor, denominado Receptor de Vitamina D (Vitamin D Receptor - VDR). O VDR, receptor de vitamina D nas células, está presente em quase todas as células dos mamíferos e é responsável pela entrada da vitamina D₃ (1,25- dihidroxi-vitamina D₃ - forma ativa) nas células. Esse receptor é encontrado em grande número nas células dos tecidos mamário, prostático e colônico.

A ativação do VDR a partir da ligação com o 1,25-dihidroxitamina D (1,25 (OH)₂ D) ativa o gatilho da compreensão genômica, mudando nas células epiteliais a manutenção da diferenciação do fenótipo, resistência ao estresse celular e proteção do genoma, através da ativação da produção de proteínas quinases. Essas proteínas quinases são enzimas que catalisam a fosforilação de proteínas através da transferência de um grupo fosforila de ATP (Adenosina Tri Fosfato) para treonina, serina (quinase específica para Ser/Thr) ou resíduos de tirosina (quinase específica para Tyr). A fosforilação destes resíduos é responsável por estímulos extracelulares e intracelulares, que fornecem um mecanismo altamente eficiente para o controle da atividade de proteínas (DAL BOSCO, 2014). Para tal ação, é necessária a presença da enzima CYP27B1 que é regulada pela produção autoendócrina da 1,25(OH)₂D através do metabolismo da 25-hidroxitamina D (forma inativa). A contribuição para o reparo celular ocorre nas fases do ciclo celular G0/G1 (é a fase de síntese de proteínas, enzimas e RNA) ou G2/M (na G2 ocorre a síntese de moléculas necessárias para a divisão celular e M é a mitose, explicada anteriormente), onde há marcadores de diferenciação, neste momento é possível a indução de células à apoptose ou autofagia, evitando assim, a proliferação de um erro celular. (WELSH, 2012).

Devido ao poder regulador promovido pela ligação VDR com 1,25(OH)₂D no processo de divisão celular, já demonstrado em publicações de diversos países, e diversas metodologias, usando animais knock-out e células *in-vitro* de humanos, até estudos de corte com humanos em processo de tratamento antineoplásico, foi evidenciado que a hiper suplementação da vitamina D (doses de 2000 UI/d, 4000UI/d até 10.000 UI/d) e a presença no exame bioquímico sérico da vitamina D₃ de 40ng/L (100nmol/L) ou superior, estimula a ação do receptor de vitamina D, o VDR, atuando assim, a vitamina D em si, como uma redutora do risco de desenvolvimento de neoplasia de próstata, mama, cólon. (GONZALEZ PARDO, 2012).

A deficiência de D₃, no Brasil, é encontrada em 30% da população entre 50 e 60 anos de idade e em mais de 80% das mulheres com mais de 80 anos de idade. A conclusão a que se chega é que independente da região, localidade e idade, há sim, uma prevalência mundial da deficiência da vitamina D. (BANDEIRA, 2006.) Vê-se que apesar da elevada incidência solar (exposição solar aos raios UVB de 290 – 314 nm) há prevalência para a forma clínica de deficiência do pró-hormônio D (vitamina D₃), caracterizado por nível sérico de D₃ >75 nmol/L ou 30 ng/mL. A forma mais grave, em crianças o raquitismo e em adultos a osteomalácia, não apresenta dados relevantes, sendo considerado raro (HOLICK AND CHEN, 2008). No entanto a forma mais branda da deficiência do hormônio D₃ acomete quase 83% da população brasileira, especialmente os idosos (BANDEIRA, 2006). Infelizmente, ninguém é imune à deficiência de vitamina D, incluindo crianças e adultos que vivem nos Estados Unidos, Europa, Índia, Austrália e Ásia, o estudo elaborado e conduzido por Holick e Chen, em 2008, chegou à conclusão de que de 30 a 50% da população, desses locais estudados, apresentavam nível de vitamina D classificado como deficiente.

Dado que também é preocupante é a deficiência de D₃ em mulheres pós-menopausa, aparecendo em 8% das mulheres brasileiras. Estudo realizado por BANDEIRA, 2006, verificou valores de D₃ sérico abaixo de 15 ng/mL, 24% das mulheres com valor de D₃ sérico em 20 ng/mL e na maioria de 43% das mulheres pós-menopausa pesquisadas apresentaram 25 ng/mL de D₃ sérico, sendo o valor de referência de 35 ng/mL a 60 ng/mL de D₃.

Um indivíduo com 70 anos de idade tem a absorção de raios UVB prejudicada e logo, prejudicada também é a conversão da forma não ativa (D2) para a forma ativa (D3) em 20%, se comparado a um jovem de 24 anos. Outros fatores que estão associados à ativação da vitamina D, assim como a idade, é a localização geográfica, quanto mais próximo dos trópicos, maior é o espectro de raios UVB (290-315nm), que são reduzidos durante o inverno, tendo que elevar a exposição solar para ter a mesma obtenção de fótons.

A quantidade de melanina na pele também é fator associado à ativação de vitamina D, pois a melanina compete pelo fóton da radiação UVB nos mesmos comprimentos de onda da 7- Deidrocolesterol. Estudos apresentam que pessoas negras possuem uma menor reserva de vitamina D, tendo estes indivíduos uma maior necessidade de exposição para produzir a mesma quantidade que indivíduos que possuem menos melanina (CASTRO, 2011).

Seguindo a mesma linha de incidência da vitamina D, os casos de câncer no Brasil estão em constante crescimento. No Rio Grande do Norte, casos de câncer como os de próstata, ovário, mama e cólon, tiveram um elevado crescimento chegando há, 870 casos, 60 casos, 660 casos e 280 casos, respectivamente, no ano de 2014. Como abordado anteriormente, estas são neoplasias que possuem correlação com a deficiência de vitamina D3. (BRASIL, 2014/2015.)

3.REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 BASES FISIOPATOLÓGICAS DA NEOPLASIA E DEFICIÊNCIA DA VITAMINA D

Muito pouco se sabia sobre o câncer séculos passados. Gregos faziam referências as formas de tumores e neoplasias em geral, através das palavras Karkinos e Onkos. Hoje, Karkinos e Onkos tornaram apenas definições do que já sabemos ser, câncer e oncologia.(MUKHERJEE, 2012). Estudos avançaram e na idade contemporânea, com o advento da microscopia, estudo de histologia, biologia celular e molecular, e genética, foi possível saber como acontece o processo patológico das neoplasias (WAITZBERG, 2013).

Por volta de 1855, Remark, Virchow e Kolliker tornam-se os detentores da Teoria Celular Moderna, defendendo que "todas as células já existentes são

provindas de uma célula pré-existente" e dentro do núcleo da célula temos unidades que repassam a nossa hereditariedade.

A divisão celular tem duas finalidades, pelo processo denominado mitose, as células crescem, desenvolvem-se e promovem reparo nos tecidos. A mitose é dividida em quatro fases: 1) prófase: é a fase em que a cromatina se transforma em cromossomos, desaparece o núcleo e há rompimento da carioteca; 2) metáfase: os cromossomos estão maximamente condensados e encontram-se na região central da célula; 3) anáfase: as cromátides irmãs migram para os polos; 4) telófase: processo final em que ocorre a cariocinese e a citocinese. Então de uma única célula-mãe, ao final, temos duas células-filhas com o mesmo material genético. (ALMEIDA ET AL, 2004)

O processo de neoplasia origina-se nas células, mais precisamente nos filamentos de DNA (Ácido Desoxirribonucleico- sigla em inglês) ou RNA (Ácido Ribonucleico - sigla em inglês) esses filamentos são imensas fitas onde há o código genético, os cromossomos. Nós humanos temos 23 pares de cromossomos, sendo 22 pares iguais para os sexos femininos e masculinos, os autossomos e 1 par para a diferenciação dos sexos, os cromossomos X e Y. Os genes são basicamente unidades hereditárias, já que recebemos 23 cromossomos do gameta feminino e 23 cromossomos do gameta masculino. A maneira como os genes são expressos no nosso código é o que determina a nossa expressão genética e a diferenciação dos seres, lembrando que os genes são os mesmos. Nós temos aproximadamente 25.000 genes diferentes, que determinam desde a cor dos olhos até o metabolismo celular, incluindo a chance de desenvolvimento de algumas doenças, como é o caso do câncer de mama em mulheres com idade menor de 40 anos (GAROFALO, 2012).

O Projeto do Genoma Humano (The Human Genome Project – HGP), concluído em 2003, foi o grande salto para desvendar os genes envolvidos nos processos de formação e de coibição dos cânceres e tumores malignos, através dele possibilitou a descoberta da predisposição genética para tal patologia e o desenvolvimento de drogas específicas para cada tipo de mutação que ocorre no processo de divisão celular, a origem da oncogênese. Waitzberg em 2013 descreve o processo de formação do câncer, a oncogênese, como sendo de causa multifatorial, mas divide suas etapas biológicas em três partes: primeiro, iniciação – processo no qual células sofrem a ação de agentes cancerígenos, podendo estes

serem interno (erro inerente ao DNA, ou seja, posse de um gene mutante) ou externo (poluentes, agrotóxicos, tabaco, radiação ultravioleta, entre outros), promovendo a mutação de algum gene. Nesta fase as células se encontram, geneticamente alteradas, porém ainda não é possível se detectar um tumor clinicamente. Elas estão "iniciadas" para a ação de um segundo grupo de agentes que atuará no próximo estágio. O segundo estágio, chamado de promoção, é o estágio da carcinogênese. As células geneticamente alteradas, ou seja, "iniciadas", sofrem o efeito dos agentes cancerígenos classificados como oncopromotores. A célula iniciada é transformada em célula maligna, de forma lenta e gradual. Para que ocorra essa transformação, é necessário um longo e continuado contato com o agente cancerígeno promotor. A suspensão do contato com agentes promotores muitas vezes interrompe o processo nesse estágio. Alguns componentes da alimentação e a exposição excessiva e prolongada a hormônios são exemplos de fatores que promovem a transformação de células iniciadas em malignas. O último e terceiro estágio, é a progressão. Nesse estágio, as células podem apresentar características independentes, como invasão, crescimento metastático, anaplasia e taxa de crescimento acelerada. É possível evidenciar as primeiras manifestações clínicas da doença, pois já está instalada a formação do tumor (WAITZBERG, 2013).

Os fatores que promovem a iniciação ou progressão da carcinogênese são chamados agentes oncoaceleradores ou carcinógenos. O fumo é um exemplo de um agente carcinógeno completo, pois possui componentes que atuam nos três estágios da carcinogênese. Já hábitos alimentares e de vida saudável, são associados com a coibição da formação de câncer em diversos tipos celulares. Agentes fitoquímicos, vitaminas, citocinas, minerais estão intimamente ligados a promoção de um check-up no DNA ou RNA na sua fase de divisão celular promovendo uma deleção do gene causador de tumor. A vitamina D faz parte dos agentes onco preventores (GARÓFOLO, 2012).

Há muito tempo, uma forma de vida encontrada na terra e que ainda hoje é presente, os fitos plânctons, já produziam vitamina D a partir dos raios solares. Animais como vertebrados, anfíbios e répteis também possuem essa mesma característica, produzir vitamina D a partir do sol (HOLICK AND CHEN, 2008). 100 milhões de anos após os primeiros achados desses animais, em 1822, um cientista polonês, relacionou os casos de raquitismo com a incidência solar e o quanto

crianças de certa região tinham contato com a radiação e menor incidência de raquitismo. Foi assim, que se obteve a relação vitamina D, sol e doenças ósseas, denominando-a de vitamina do sol. (HOLICK, 2012).

Hoje, sabidamente, a vitamina D ainda possui o posto de vitamina do sol, no entanto, estudos recentes a determinam como sendo um hormônio produzido na condição de exposição solar pela epiderme e sendo ativado nos rins e fígado (CARLBERG). Os raios de sol ultravioleta B penetram na pele e reagem com uma substância presente na epiderme, o 7-Deidrocolesterol, transformando este em colecalciferol (vitamina D₃). Absorvida pela corrente sanguínea é levada até o fígado, onde passa por um processo químico e se transformando em 25-hidroxi-vitamina-D₃. Do fígado ela vai aos rins, com a presença do hormônio PTH (Hormônio da Paratireóide - sigla em inglês) e enzimas como a, 1 α oxidase, com a ação destes a forma ativa da vitamina D₃ é formada a, 1,25-dihidroxi-vitamina-D₃. Partindo dos rins para a grande circulação e diversos outros tecidos do corpo (WELSH, 2012).

Com tantos mistérios para ser desvendados sobre a vitamina D, em 1972 o cientista norte-americano, Doutor Michael F Holick, assume o mestrado no laboratório de estudos da vitamina do D, na Universidade de Wisconsin, nos Estados Unidos. Muito pouco se sabia, a não ser o relacionamento vitamina D e a saúde óssea, até que foi possível identificar em várias células do corpo humano, receptores da vitamina D. Logo, a tão famosa vitamina da saúde óssea, ganhou importância para a saúde geral, sendo importante desde a replicação do DNA até o controle do metabolismo dos lipídios e doenças psicopótentes.

Para que seja possível a interação célula e vitamina D, Yunda e Mancera (2014), publicam que é necessário que esteja presente na parede celular um receptor, denominado Receptor de Vitamina D (Vitamin D Receptor - VDR). O VDR, receptor de vitamina D nas células, está presente em quase todas as células dos mamíferos e é responsável pela entrada da vitamina D₃ (1,25- dihidroxi-vitamina D₃ - forma ativa) nas células. Esse receptor é encontrado em grande número nas células dos tecidos mamário, prostático e colônico.

A ativação do VDR a partir da ligação com o 1,25-dihidroxi-vitamina D (1,25 (OH)₂ D) ativa o gatilho da compreensão genômica, mudando nas células epiteliais a manutenção da diferenciação do fenótipo, resistência ao estresse celular e proteção

do genoma, através da ativação da produção de proteínas quinases. Essas proteínas quinases são enzimas que catalisam a fosforilação de proteínas através da transferência de um grupo fosforila de ATP (Adenosina Tri Fosfato) para treonina, serina (quinase específica para Ser/Thr) ou resíduos de tirosina (quinase específica para Tyr). A fosforilação destes resíduos é responsável por estímulos extracelulares e intracelulares, que fornecem um mecanismo altamente eficiente para o controle da atividade de proteínas (DAL BOSCO, 2014). Para tal ação, é necessária a presença da enzima CYP27B1 que é regulada pela produção autoendócrina da 1,25(OH₂)D através do metabolismo da 25-hidroxivitamina D (forma inativa). A contribuição para o reparo celular ocorre nas fases do ciclo celular G0/G1 (é a fase de síntese de proteínas, enzimas e RNA) ou G2/M (na G2 ocorre a síntese de moléculas necessárias para a divisão celular e M é a mitose, explicada anteriormente), onde há marcadores de diferenciação, neste momento é possível a indução de células à apoptose ou autofagia, evitando assim, a proliferação de um erro celular. (WELSH, 2012).

Devido ao poder regulador promovido pela ligação VDR com 1,25(OH₂)D no processo de divisão celular, já demonstrado em publicações de diversos países, e diversas metodologias, usando animais knock-out e células *in-vitro* de humanos, até estudos de corte com humanos em processo de tratamento antineoplásico, foi evidenciado que a hiper suplementação da vitamina D (doses de 2000 UI/d, 4000UI/d até 10.000 UI/d) e a presença no exame bioquímico sérico da vitamina D3 de 40ng/L (100nmol/L) ou superior, estimula a ação do receptor de vitamina D, o VDR, atuando assim, a vitamina D em si, como uma redutora do risco de desenvolvimento de neoplasia de próstata, mama, cólon. (GONZALEZ PARDO, 2012).

A deficiência de D3, no Brasil, é encontrada em 30% da população entre 50 e 60 anos de idade e em mais de 80% das mulheres com mais de 80 anos de idade. A conclusão a que se chega é que independente da região, localidade e idade, há sim, uma prevalência mundial da deficiência da vitamina D. (BANDEIRA, 2006.) Vê-se que apesar da elevada incidência solar (exposição solar aos raios UVB de 290 – 314 nm) há prevalência para a forma clínica de deficiência do pró-hormônio D (vitamina D3), caracterizado por nível sérico de D3 >75 nmol/L ou 30 ng/mL. A forma mais grave, em crianças o raquitismo e em adultos a osteomalácia, não apresenta

dados relevantes, sendo considerado raro (HOLICK AND CHEN, 2008). No entanto a forma mais branda da deficiência do hormônio D3 acomete quase 83% da população brasileira, especialmente os idosos (BANDEIRA, 2006). Infelizmente, ninguém é imune à deficiência de vitamina D, incluindo crianças e adultos que vivem nos Estados Unidos, Europa, Índia, Austrália e Ásia, o estudo elaborado e conduzido por Holick e Chen, em 2008, chegou à conclusão de que de 30 a 50% da população, desses locais estudados, apresentavam nível de vitamina D classificado como deficiente.

Dado que também é preocupante é a deficiência de D3 em mulheres pós-menopausa, aparecendo em 8% das mulheres brasileiras. Estudo realizado por BANDEIRA, 2006, verificou valores de D3 sérico abaixo de 15 ng/mL, 24% das mulheres com valor de D3 sérico em 20 ng/mL e na maioria de 43% das mulheres pós-menopausa pesquisadas apresentaram 25 ng/mL de D3 sérico, sendo o valor de referência de 35 ng/mL a 60 ng/mL de D3.

Um indivíduo com 70 anos de idade tem a absorção de raios UVB prejudicada e logo, prejudicada também é a conversão da forma não ativa (D2) para a forma ativa (D3) em 20%, se comparado a um jovem de 24 anos. Outros fatores que estão associados à ativação da vitamina D, assim como a idade, é a localização geográfica, quanto mais próximo dos trópicos, maior é o espectro de raios UVB (290-315nm), que são reduzidos durante o inverno, tendo que elevar a exposição solar para ter a mesma obtenção de fótons.

A quantidade de melanina na pele também é fator associado à ativação de vitamina D, pois a melanina compete pelo fóton da radiação UVB nos mesmos comprimentos de onda da 7- Deidrocolesterol. Estudos apresentam que pessoas negras possuem uma menor reserva de vitamina D, tendo estes indivíduos uma maior necessidade de exposição para produzir a mesma quantidade que indivíduos que possuem menos melanina (CASTRO, 2011).

Seguindo a mesma linha de incidência da vitamina D, os casos de câncer no Brasil estão em constante crescimento. No Rio Grande do Norte, casos de câncer como os de próstata, ovário, mama e cólon, tiveram um elevado crescimento chegando há, 870 casos, 60 casos, 660 casos e 280 casos, respectivamente, no ano de 2014. Como abordado anteriormente, estas são neoplasias que possuem correlação com a deficiência de vitamina D3 (BRASIL, 2014/2015).

4 CONCLUSÃO

Diante do crescente número de casos de câncer e da busca constante por meios de preveni-los e melhor trata-los diversos novos tratamentos vem surgindo. Entretanto, alguns deles, ainda com estudos em andamento.

A vitamina D como prevenção de neoplasias vem contribuir de maneira benéfica a esses novos estudos científicos relacionados com a prevenção e tratamento do câncer.

Devido ao grande volume de estudos em torno do assunto e com um número expressivo de confirmação do efeito antineoplásico, vem sendo observado uma prática da prescrição de suplementação dessa vitamina, usando tais estudos como base.

No entanto, o tratamento com hiperdosagens de vitamina D3 no combate à diversas doenças incluindo o câncer, ainda não foi regulamentado por nenhum órgão de saúde como, FDA (Food and Drug Administration) americano ou a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) brasileiro, e enquanto isso não ocorre, a suplementação de tais doses é considerada tratamento alternativo no combate à diversas doenças incluindo o câncer. Dessa forma, é preciso que mais estudos sejam feitos demonstrando a importância da vitamina D no processo de reparação celular além de sua função ligada à saúde óssea.

Enquanto o tratamento com hiperdosagens de vitamina D ainda segue sem evolução pelos órgãos regulamentadores, as formas seguras de adquiri-la é através da exposição solar, como já foi mencionado, e da alimentação.

REFERÊNCIAS

- MUKHERJEE, Siddhartha. **O imperador de todos os males: uma biografia do câncer**. 1 ed. São paulo, sp. Companhia das Letras, 2012.
- WAITZBERG, Dan L. **Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica**. 2 ed. São Paulo, SP. Editora Atheneu, 2009.

PARDO, Veronica Gonzalez; BOLAND, Ricardo; BOLAND, Ana Russo de. **Vitamiin D and cancer: antineoplastic effects of 1,25(OH)-vitamin D**. Medicina, Buenos Aires, Argentina. Vol.72, n.2, p.143-149. 2012.

CHAMPE, Pamela C; HARVEY, Richard A; FERRIER, Denise R. **Bioquímica ilustrada**. 4 ed. Porto Alegre, RS. Artmed, 2009.

ENDRIUKAITE, Luciana. **O consumo de vitamina D**. Nutrição em pauta, São Paulo, SP. Ano XIX, n.108, mai/jun, 2011.

Holick, Michael f. **vitamina D: como um tratamento tão simples pode reverter doenças tão importantes**. 1 ed. São Paulo, SP. Fundamento educacional, 2012.

BANDEIRA, Francisco, et al. **Vitamin D deficiency: a global perspective**. Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia, vol.50, n.4. Recife, PE, 2006.

GARÓFALO, Adriana (org). **Nutrição Clínica, Funcional E Preventiva Aplicada À Oncologia: teoria e prática profissional**. 1 ed. Rio de Janeiro, RJ. Editora Rúbio, 2012.

NAVES, Andréia; SANTANA, Viviane; PASCHOAL, Valéria. **Nutrição clínica funcional**. 1 ed. São Paulo, SP. Valéria Paschoal Editora Ltda, 2012.

DAL BOSCO, Simone M; GENRO, Julia Pasqualini. **Nutrigenética E Implacções Na Saúde Humana**. 1 ed. São Paulo, SP. Editora Atheneu, 2014.

HOLICK, M F; CHEN, Tai. **Vitamin D Deficiency: a worldwide problem with health consequences**. American Journal Of Clinical Nutrition. V. 87, 2008.

CARLBERG, carsten. **Molecular basis of the selective activity of vitamin D analogues**. Journal of cellular biochemistry – 88: 274 – 281. Kuopio, Finlândia, 2003.

WELSH, JoEllen. **Cellular and Molecular Efficcts of Vitamin D in Carcinogenesis**. National Institute of Health. Cancer Research Center – 523: 107-114. Albany, NY, 2012.

CALVO, Maria S; WHITING, Susan J; BARTON, Curtis N. **Vitamin D fortification in the United States and Canada: current status and date needs.** The American Journal of Clinical Nutrition – 80. Estados Unidos, 2004.

WHITING, S J; GREEN, T J; CALVO, M S. **Vitamin D intakes in North America na Asia-Pacific countries are not sufficient to prevent vitamin D insufficiency.** Journal of Steroid Biochemical Mol Biology – 103. Estados Unidos, 2007.

YUNDA, Diego F; MANCERA, Fabián M C. **Metilacion del ADN:** implicaciones em carcinogéneses. Revista Cubana de Investigaciones Biomedicas – 33: 81-93. Havana, Cuba. 2014.

JACOBS, Elizabeth T; et al. **Vitamin D and Colorectal, Brast and Prostate cancers:** A review of the epidemiological evidence. Journal of Cancer – 7: 232-240. Estados Unidos, 2016.

VIETH, Reinhol. **Vitamin D supplementation, 25- hydroxyvitamin D concentrations and safety.** The American Journal of Clinical Nutrition. 1999.

CHEN, Tai C; et al. **Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary source of vitamin D.** NIH Public – 460: 213-217. Estados Unidos, 2007.

YIN, L; GRANDI, N; RAUM, E; et al. **Meta-analysis:** serum vitamin D and colorectal adenoma risk. Prev Med – 2: 6-10. Estados Unidos, 2011.