

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE ODONTOLOGIA

CAMILA ALVES FERRI

AVALIAÇÃO DA VITAMINA D NO CARCINOMA ESPINOCELULAR DE
CABEÇA E PESCOÇO E EM LESÕES POTENCIALMENTE MALIGNAS DE
BOCA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Porto Alegre

2019

CAMILA ALVES FERRI

AVALIAÇÃO DA VITAMINA D NO CARCINOMA ESPINOCELULAR DE
CABEÇA E PESCOÇO E EM LESÕES POTENCIALMENTE MALIGNAS DE BOCA:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Graduação em
Odontologia da Faculdade de Odontologia
da Universidade Federal do Rio Grande do
Sul, como requisito parcial para obtenção
do título de Cirurgião-Dentista.

Orientadora: Profa. Dra. Laura de Campos
Hildebrand

Coorientadora: Me. Taiane Berguemaier
de Lima

Porto Alegre

2019

CAMILA ALVES FERRI

AVALIAÇÃO DA VITAMINA D NO CARCINOMA ESPINOCELULAR DE
CABEÇA E PESCOÇO E EM LESÕES POTENCIALMENTE MALIGNAS DE BOCA:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Graduação em
Odontologia da Faculdade de Odontologia
da Universidade Federal do Rio Grande do
Sul, como requisito parcial para obtenção
do título de Cirurgiã-Dentista.

Orientadora: Profa. Dra. Laura de Campos
Hildebrand

Coorientadora: Me. Taiane Berguemaier
de Lima

Porto Alegre, 11 de julho de 2019

Laura de Campos Hildebrand
Professora Adjunta Patologia Bucal UFRGS

Fernanda Visioli
Professora Adjunta Patologia Bucal UFRGS

Nátalia Daroit
Professora Adjunta na Faculdade Meridional - POA

AGRADECIMENTOS

“Quem caminha sozinho pode até chegar mais rápido, mas aquele que vai acompanhado, com certeza vai mais longe” Clarice Lispector.

E com certeza, durante esses cinco anos, eu sempre estive acompanhada por pessoas que fizeram esse caminho ser ainda mais inesquecível.

Agradeço à minha família, por sempre me apoiar e me ensinar que o conhecimento é o nosso maior tesouro, que eu sempre teria apoio para realizar meus sonhos, e suporte para ir atrás deles. Obrigada por me encorajarem a conseguir. Espero que vocês tenham tanto orgulho de mim quanto eu tenho de vocês.

Ao Moysés, meu namorado, meu melhor amigo e companheiro de tantos momentos. Obrigada por acreditar mais em mim do que eu mesma e sempre me incentivar a ser cada dia melhor. Por me ouvir, aconselhar e sempre ter tantas palavras de otimismo em todas as vezes que eu tive medo e dúvida durante esse caminho. Por me encorajar a seguir meus sonhos e, mais do que isso, sonhar comigo. Por todo carinho, amor e compreensão durante esses 5 anos de distância e saudade.

À família Teixeira Abrahão, muito obrigada por todo carinho, recomendações, preocupação, correção do TCC.e apoio de todos esses anos.

À Bruna, Kymberlly, Maieli, e Tatiana, minhas amigas e irmãs da faculdade, obrigada por terem sido, desde o início, um pedaço da minha família em Porto Alegre, por terem dividido as angústias, os medos, as realizações, os sonhos e as conquistas durante todos os dias da graduação.

Às meninas do AP 38 por terem sido, também, minha família em Porto Alegre. Obrigada por dividirem comigo tantas experiências e tanto crescimento pessoal.

À Taiane, minha coorientadora e minha amiga, obrigada por ter me ensinado e ajudado tanto em tantas oportunidades, obrigada pela paciência, pelas conversas, pelos conselhos, por dar vida ao nosso projeto, e por fazer ele ser melhor ainda.

À minha orientadora, professora Laura, por há 3 anos ter me dado a oportunidade de entrar na Patologia e conhecer mais sobre esse pedacinho da odontologia que aprendi a amar mais ainda. Obrigada por ter acreditado nos meus projetos, por ter construído conosco esse trabalho e acreditar nele, nos nossos outros e em mim. Obrigada por todos os ensinamentos, oportunidades, confiança, amizade, carinho e compreensão.

E por último, agradeço à Deus, por ter me dado oportunidades e coragem para seguir e realizar meus sonhos e ter colocado tantas pessoas maravilhosas na minha vida, que fizeram o caminho ser tão incrível quando o destino.

Obrigada a todos.

Foi mais fácil e mais inesquecível porque vocês estiveram comigo.

Eu amo vocês.

“Tudo que um sonho precisa para ser realizado é de alguém que acredite que ele possa ser realizado. ”

Roberto Shinyashiki

RESUMO

O carcinoma espinocelular (CEC) se origina do epitélio de revestimento da mucosa, sendo a neoplasia maligna mais prevalente na boca. Este tumor pode ser precedido por alterações morfológicas, as quais são denominadas desordens potencialmente malignas, sendo a leucoplasia e queilite actínica as mais prevalentes deste grupo. A busca por métodos para diminuir ou eliminar células com potencial maligno demonstrou que a vitamina D pode ter propriedades anti-proliferativas, anti-invasivas e indução de apoptose em diferentes tipos celulares. Sendo assim, o objetivo desta pesquisa foi avaliar o papel da vitamina D no processo de carcinogênese de cabeça e pescoço por meio de uma revisão sistemática. A estratégia de busca dos artigos foi a partir dos termos “squamous cell carcinoma”, “ actinic cheilitis ”, “leukoplakia” e “vitamin D” nas bases de dados Medline e Embase. Após uma busca sistemática computadorizada foram localizados 541 artigos, que foram submetidos a duas etapas de avaliação, na primeira etapa foram excluídos 495 artigos. Desses, 282 não eram relacionados ao tema, 188 se tratavam de tumores e lesões em outras regiões anatômicas e 25 eram revisões de literatura. Na segunda etapa, partindo da leitura dos textos na íntegra, foram excluídos mais 8 artigos: 3 por se tratarem de revisões de literatura e 5 por estarem duplicados. Ao final, foram incluídos 38 artigos. A partir dos artigos analisados, foi possível concluir que a vitamina D e seus análogos atuam de forma favorável ao prognóstico, apresentando propriedades anti-proliferativas, anti-invasivas, indução de apoptose e moduladora do sistema imune, podendo ser utilizadas de forma coadjuvante na terapia para tumores de cabeça e pescoço. Diante dos resultados obtidos, visa-se contribuir para a realização de pesquisas clínicas e experimentais que possibilitem o desenvolvimento de novas drogas antitumorais e para o estabelecimento de novos tratamentos para as neoplasias malignas bem como lesões potencialmente malignas.

Palavras-chave: Vitamina D. Carcinoma de células escamosas. Leucoplasia. Queilite actínica.

ABSTRACT

Squamous cell carcinoma (SCC) originates from the mucosa lining epithelium, being the most prevalent malignant neoplasm in the mouth. This tumor may be preceded by morphological changes, which are called potentially malignant disorders, with leukoplakia and actinic cheilitis being the most prevalent in this group. The search for methods to decrease or eliminate cells with malignant potential has demonstrated that vitamin D may have properties antiproliferative, anti-invasive and induction of apoptosis in different cell types. Therefore, the objective of this research was to evaluate the role of vitamin D in the process of head and neck carcinogenesis through a systematic review. The search strategy of the articles was based on the terms "squamous cell carcinoma", "actinic cheilitis", "leukoplakia" e "vitamin D" in the Medline and Embase databases. After a computerized systematic search, 541 articles were found, which were submitted to two stages of evaluation; in the first stage, 495 articles were excluded. Of these, 282 were not related to the subject, 188 were tumors and lesions in other anatomical areas, 25 were revisions. In the second stage, starting from the reading of the texts in full, another 8 articles were excluded: 3 because they were revisions and 5 because they were duplicates. At the end of the study, 38 articles were included. From the articles analyzed, it was possible to conclude that vitamin D and its analogues, act pro-prognostically, presenting anti-proliferative, anti-invasive, induction of apoptosis and immune system modulator properties, and can be used in a supportive way for head and neck cancer. In view of the obtained results, it is intended to contribute to the accomplishment of clinical and experimental researches that allow the development of new antitumor drugs and for the establishment of new treatments for malignant neoplasias as well as potentially malignant lesions.

Keywords: Vitamin D. Squamous Cell Carcinoma. Leukoplakia. Actinic Cheilitis.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	9
1.1	CARCINOMA ESPINOCELULAR DE CABEÇA E PESCOÇO	9
1.2	LEUCOPLASIA	11
1.3	QUEILITE ACTÍNICA.....	12
1.4	VITAMINA D	13
2	OBJETIVO	18
2.1	OBJETIVO GERAL	18
2.2	OBJETIVO ESPECÍFICO	18
3	MATERIAIS E MÉTODOS	19
3.1	COLETA DE DADOS.....	19
3.2	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	20
3.3	SELEÇÃO DOS ESTUDOS E EXTRAÇÃO E GERENCIAMENTO DE DADOS	21
3.4	REGISTRO DO PROJETO NO PROSPERO	22
4	RESULTADOS	23
4.1	CARCINOMA ESPINOCELULAR DE CABEÇA E PESCOÇO	24
4.2	LESÕES POTENCIALMENTE MALIGNAS	25
5	DISCUSSÃO	30
5.1	EFEITOS VITAMINA D NO CARCINOMA ESPINOCELULAR DE CABEÇA E PESCOÇO	30
5.2	EFEITOS DA VITAMINA D EM LESÕES POTENCIALMENTE MALIGNAS ...	33
6	CONCLUSÃO	35
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS	36
	REFERÊNCIAS	37

1 INTRODUÇÃO

1.1 CARCINOMA ESPINOCELULAR DE CABEÇA E PESCOÇO

Câncer é o nome dado a um grupo de doenças que têm em comum o crescimento desordenado das células com capacidade de invadir tecidos e órgãos vizinhos, além de disseminar para locais distantes, no processo de metástase (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2018). Atualmente é uma das principais causas de morte no mundo, tendo uma estimativa de aproximadamente 20 milhões de casos até o ano de 2025 (TORRE *et al.*, 2016). No Brasil, para os anos de 2018 e 2019, a estimativa é de 600 mil novos casos por ano (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2018).

O câncer de cabeça e pescoço representa as neoplasias malignas das vias aerodigestivas superiores como cavidade bucal, laringe, faringe e seios paranasais (CASATI *et al.*, 2012). Para o câncer de cavidade bucal no Brasil, estimam-se 11.200 casos novos em homens e 3.500 em mulheres para cada ano do biênio 2018-2019 (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2018).

O carcinoma espinocelular (CEC) é o tipo histológico mais comum na boca, originando-se do epitélio de revestimento, sendo as localizações anatômicas mais acometidas a borda da língua, assoalho bucal, lábio inferior e palato (CARVALHO *et al.*, 2012). Cerca de 90% dos pacientes com CEC bucal têm mais de 45 anos de idade no momento do diagnóstico, sendo a maior incidência em homens caucasianos (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2018).

Sabe-se que o CEC é uma doença multifatorial, no entanto, o tabagismo e o alcoolismo são os principais fatores de risco para o desenvolvimento dessa doença, além disso, a associação entre o álcool e o tabaco representa um aumento de até 6 vezes no risco de se desenvolver um câncer bucal (FERNANDES; BRANDÃO; LIMA, 2008; SQUIER; KREMER; WERTZ, 2003; SZYMAŃSKA, *et al.*, 2011). A exposição a raios UV também é considerada um fator de risco para o CEC, sendo relacionada com os tumores de lábio inferior (DAHER; PEREIRA; OLIVEIRA, 2008).

Há também uma associação entre o vírus HPV e a presença de câncer, sendo considerado um oncovírus (GILLISON *et al.*, 2000). Existem mais de 120 subtipos

diferentes de HPV, incluindo os tipos de baixo risco, com HPV 6 e HPV 11, responsáveis pela proliferação benigna do epitélio, e os tipos oncogênicos de alto risco HPV 16 e HPV 18, que são ambos iniciadores bem estabelecidos de mais de 90% dos cânceres cervicais, 70% dos cânceres anogenitais e 20-72% de câncer orofaríngeo (ELREFAEY *et al.*, 2014). A natureza oncogênica dos HPVs de alto risco é devido às propriedades imortalizantes e transformadoras das oncoproteínas E6 e E7 do HPV, que visam às vias supressoras de tumor p53 e pRB, respectivamente, tornando as células infectadas suscetíveis a mutações e formação de câncer (GILLISON *et al.*, 2000; ELREFAEY *et al.*, 2014).

O tratamento do CEC é baseado em cirurgia, radioterapia ou quimioterapia, podendo ser utilizada a associação de mais de uma técnica terapêutica. A remoção cirúrgica é a terapia de primeira escolha, variando de acordo com a extensão clínica ou estágio da doença, bem como condições sistêmicas do paciente (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2018). A radioterapia é utilizada em associação à cirurgia, ou isoladamente, caso o paciente não apresente condições clínicas para ser submetido à cirurgia ou não aceitar os possíveis defeitos que esta pode deixar (BRENER *et al.*, 2006), enquanto a quimioterapia é indicada nos casos de lesões irrissecáveis (BRENER *et al.*, 2006).

Apesar dos avanços no tratamento desta doença, a taxa de sobrevida ainda é de 50% em 5 anos (LIU *et al.*, 2010), sendo o prognóstico desses pacientes dependente do estágio clínico em que o tumor é diagnosticado (GUTIÉRREZ-PASCUAL *et al.*, 2012; INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2018; SARGERAM *et al.*, 2009).

O CEC pode ser precedido por lesões clínicas que apresentam risco de transformação maligna, as quais são denominadas desordens potencialmente malignas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1978). Dentre este grupo de lesões, as mais frequentes apresentam-se como manchas ou placas de coloração branca (VAN DER WALL, 2009; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1978).

1.2 LEUCOPLASIA

Leucoplasia é o termo utilizado para denominar lesões clínicas em forma de placas ou manchas brancas que não podem ser caracterizadas como qualquer outra doença (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1978).

A prevalência da leucoplasia bucal é de aproximadamente 2-3% no mundo (PETTI *et al.*, 2003; EL-NAGGAR *et al.*, 2017), sendo mais comum em homens após a quarta década de vida (LIMA *et al.*, 2012; EL-NAGGAR *et al.*, 2017). Sua etiologia é multifatorial, sendo seis vezes mais comum em fumantes do que em não fumantes e tendo o álcool como um fator de risco independente (WARNAKULASURIYA, 2017). Infecções fúngicas, lesões sexualmente transmissíveis, infecções virais, distúrbios hormonais e exposição aos raios ultravioleta também são relatados como possíveis fatores de risco para o desenvolvimento da leucoplasia (VAN DER WAAL, 2009)

O diagnóstico clínico da leucoplasia é realizado por exclusão, descartando outras patologias semelhantes da mucosa bucal (VAN DER WAAL, 2009). Frente ao diagnóstico clínico de leucoplasia, a realização do exame histopatológico é mandatória para a identificação das alterações epiteliais presentes (VAN DER WAAL, 2009). Por meio do exame microscópico é possível observar os distúrbios de maturação epitelial presentes no tecido e com isso determinar a conduta para esse paciente (GEDOZ *et al.*, 2001; VAN DER WAAL, 2009).

Microscopicamente, a leucoplasia pode apresentar um ou mais distúrbios de maturação epitelial, caracterizados como hiperplasia epitelial, hiperqueratose, acantose ou displasia epitelial (FERNANDES; BRANDÃO; LIMA, 2008). A displasia epitelial é a alteração mais relacionada com o processo de malignização, uma vez que são identificadas no tecido alterações morfológicas e celulares também presentes no CEC (FERNANDES; BRANDÃO; LIMA, 2008).

É considerado que a taxa de transformação maligna de lesões leucoplásicas, anualmente, é de aproximadamente 1-34% (VAN DER WAAL, 2009; WARNAKULASURIYA, ARIYAWARDANA, 2016). Estudos indicam que existe uma possibilidade de 12-36% de transformação maligna da leucoplasia oral quando essa apresenta diagnóstico histopatológico de displasia epitelial (LIMA *et al.*, 2012; MEHANNA *et al.*, 2009).

Da mesma forma, outras características clínicas foram associadas com maior risco de transformação maligna, tais como: lesões localizadas na língua e assoalho de boca, aspecto clínico não homogêneo, diâmetro maior que 20mm e em mulheres não expostas aos fatores de risco (HOLMSTRUP *et al.*, 2006; LIMA *et al.*, 2012; LIU *et al.*, 2010; NAPIER; SPEIGHT, 2008; SILVERMAN; LUANGJARMEKORN; GREENSPAN, 1984; VAN DER WAAL, 2009).

1.3 QUEILITE ACTÍNICA

A queilite actínica (QA) é a lesão potencialmente maligna causada pela excessiva e prolongada exposição aos raios ultravioleta (GONZAGA *et al.*, 2017), considerada uma desordem crônica e inflamatória (CAVALCANTE; ANBINDER; CARVALHO, 2008). Ocorre quase exclusivamente no lábio inferior de pessoas de pele clara, sendo mais comum em pacientes mais velhos com exposição solar de forma crônica e ocupacional (GIRARD; HOFFMAN, 1980).

Por ser menos protegido das radiações ultravioletas devido ao seu epitélio mais fino com uma fina camada de ceratina e menor quantidade de melanina, o lábio é o local mais vulnerável para o surgimento dessas lesões (VIEIRA *et al.*, 2012). O fumo é relatado como um fator de risco para a transformação maligna (VIEIRA *et al.*, 2012), bem como sua associação com a exposição solar produz um efeito sinérgico (CAVALCANTE; ANBINDER; CARVALHO, 2008).

As características clínicas da queilite actínica são variáveis e podem incluir alterações irreversíveis (atrofia do limite do vermelhão do lábio) e reversíveis (áreas eritematosas ou leucoplásicas, fissuras e erosões, *secura* e dor) (GONZAGA *et al.*, 2017; LOPES *et al.*, 2015). A presença de ulcerações ou nódulos são indicativos de possível malignização e progressão para carcinoma espinocelular de lábio (SAVAGE; MCKAY; FAULKNER, 2010).

Histologicamente, a queilite actínica caracteriza-se por um epitélio escamoso estratificado atrófico, normalmente com acentuada produção de ceratina, além da possível presença de displasia epitelial, sendo que o potencial para o desenvolvimento de carcinoma aumenta de acordo com a gravidade dessa alteração. No tecido conjuntivo é possível evidenciar uma alteração conhecida como elastose solar, representada por

uma degeneração basofílica do colágeno, induzida pela luz ultravioleta (PILATI *et al.*, 2016; VIEIRA *et al.*, 2012).

Ainda não é possível prever quais casos de QA sofrerão uma transformação maligna, e o diagnóstico precoce e tratamento adequado são necessários (ULRICH *et al.*, 2007). Existem diferentes tratamentos disponíveis para pacientes com QA, dependendo da extensão clínica das lesões e as alterações epiteliais observadas (GONZAGA *et al.*, 2017). Os principais tratamentos para esse tipo de lesão visam remover ou destruir o epitélio anormal. No entanto, qualquer tratamento será eficaz apenas com a colaboração dos pacientes e do conhecimento sobre a importância da proteção solar e de consultas regulares para controle da progressão das lesões (GONZAGA *et al.*, 2017; VIEIRA *et al.*, 2012).

1.4 VITAMINA D

Para o carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço, a cirurgia em combinação com a radioterapia é o tratamento padrão atual (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2018). No entanto, a anatomia complexa e as funções importantes na região da cabeça e pescoço geralmente fazem com que pacientes com CEC de cabeça e pescoço apresentem comorbidades graves (CHIANG, *et al.*, 2013). Visando encontrar métodos para diminuir ou eliminar células com potencial maligno, novas pesquisas têm sido feitas com diferentes agentes, entre eles, a vitamina D, que demonstrou ter propriedades antiproliferativas, anti-invasivas e de indução de apoptose em tipos de células tumorais, incluindo carcinoma espinocelular, bem como de lesões potencialmente malignas (ANAND *et al.*, 2017).

A vitamina D é um hormônio esteroide essencial para o desenvolvimento humano (TSUPRYKOV *et al.*, 2018), estando presente em inúmeros processos biológicos como o metabolismo ósseo, regulação do metabolismo do cálcio e fosfato, modulação da resposta imune e regulação da proliferação e diferenciação celular (RAI *et al.*, 2017). Diferentemente das vitaminas essenciais A, B e C, que precisam ser obtidas diretamente dos alimentos, a vitamina D pode ser produzida pelo organismo, por meio de uma reação fotossintética na pele (PETERS; MARTINI, 2014)

O índice para medir o nível de vitamina D circulante no sangue é dado pela concentração total de 25-hidroxi vitamina D3 (CAMPBELL; TRUMP, 2017; TSUPRYKOV *et al.*, 2018). A concentração de vitamina D circulante pode ser influenciada pela função hepática, renal, níveis de estrogênio e predisposição genética (TSUPRYKOV *et al.*, 2018). Sua deficiência tem sido relacionada com o desenvolvimento de diversas doenças, entre elas, o câncer (FLEET, *et al.*, 2012; TSUPRYKOV *et al.*, 2018).

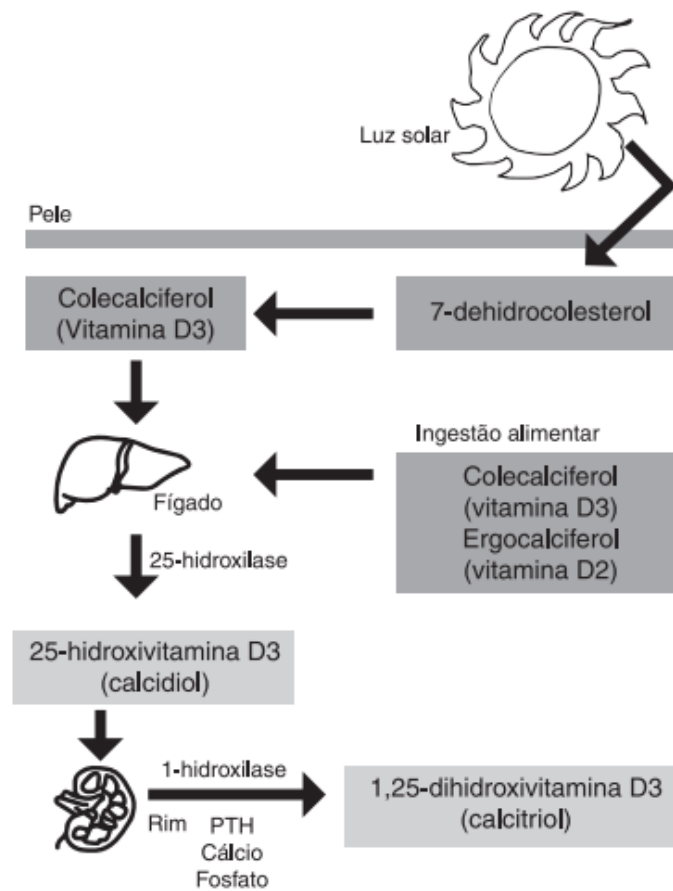
Na literatura há relatos de baixos níveis séricos de vitamina D em todas as faixas etárias de todas as regiões do mundo, independentemente de variações sazonais (BOCHEN *et al.*, 2018; GRIMM *et al.*, 2015; LIPWORTH *et al.*, 2009; ORELL-KOTIKANGAS *et al.*, 2012; YUAN *et al.*, 2014; ZHANG *et al.*, 2015). A prevalência de baixo nível de vitamina D pode estar relacionada a vários fatores, como por exemplo, menor fotossíntese da vitamina em indivíduos com mais melanina na pele, o processo de envelhecimento e a escassa exposição a luz solar (PALACIOS; GONZALEZ, 2014).

Um dado interessante é o de que países com longos invernos têm menores taxas de deficiência, comparados aos os países ensolarados, o que provavelmente está relacionado com a suplementação vitamínica em alimentos específicos (leite), o consumo maior de peixe e o uso regular de suplemento de vitamina D (ORELL-KOTIKANGAS *et al.*, 2012; PALACIOS; GONZALEZ, 2014).

No Brasil, igualmente, há prevalência de baixos níveis séricos da vitamina D, sendo 60% em adolescentes, 40%-58% em adultos jovens e 42%-83% em idosos (CASTRO, 2011; PREMAOR, *et al.* 2008).

Essa vitamina apresenta duas formas metabólicas, D2 e D3. A vitamina D2 é sintetizada a partir do ergosterol, por radiação UVB, em plantas, leveduras e fungos, e pode ser ingerida em uma dieta contendo alimentos de origem vegetal, como cogumelos. A vitamina D3 é sintetizada a partir do deidrocolesterol por radiação UVB na epiderme e pode ser ingerida em uma dieta com alimentos de fonte animal, como peixes, ovos e leite. Estima-se que 80% a 90% da vitamina D corpórea seja adquirida pela síntese cutânea, e o restante pela ingestão de alimentos que contenham essa vitamina (JEON; SHIN, 2018; PETERS; MARTINI, 2014).

Figura 1 - Vias de metabolização da vitamina D.



Fonte: Peter e Martini (2014, 24 p)

No fígado, a vitamina D é metabolizada pela vitamina D 25-hidroxilase (citocromos CYP2R1 e CYP27A1) a 25(OH)D (calcidiol), que é posteriormente metabolizado para 25(OH)D 1 α -hidroxilase (CYP27B1), principalmente no túbulo proximal do rim para 1 α , 25-di-hidroxivitamina D (1,25(OH)₂D₃, calcitriol), que é a forma mais biologicamente ativa de vitamina D. O calcitriol entra, então, na circulação e, após a ligação com a proteína transportadora da vitamina D (VDBP ou Gc-globulin), é entregue aos tecidos-alvo, como intestino, ossos e rins, onde a vitamina D é conhecida por regular a absorção, mobilização e reabsorção, respectivamente, de cálcio e fosfato (JEON; SHIN 2018).

Os efeitos biológicos da vitamina D são mediados pelo seu receptor (VDR), um fator de transcrição que pertence à família de receptores hormonais nucleares. O VDR é expresso em quase todas as células humanas e parece participar, de maneira direta

ou indireta, de regulação de cerca de 3% do genoma humano (BOUILLION *et al.*, 2008; CASTRO 2011).

O receptor nuclear de vitamina D (VDR) está envolvido em múltiplos processos, e, algumas dessas vias, acabam implicado na carcinogênese. Assim há a sugestão de que o VDR tem um papel a desempenhar na biologia do câncer (ADISA *et al.*, 2017) e em células escamosas orais, bem como lesões potencialmente malignas, onde a expressão do VDR apresenta-se aumentada (ANAND *et al.*, 2017).

Há a hipótese de que a vitamina D melhora a qualidade de vida dos pacientes durante o tratamento com quimioterapia, amenizando os efeitos adversos desta terapia, tais como eritema, edema, ulceração e dor na mucosa bucal (ANAND *et al.*, 2017). Evidências recentes indicam que a forma ativa de vitamina D (calcitriol) já mostrou ter importante potencial antitumoral (EL MAATY; WÖLFL, 2017).

Pesquisas sugerem que a vitamina D pode regular todo o processo de carcinogênese, desde a iniciação até a metástase e interações célula-microambiente, inclusive em células tumorais de carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço (ANAND *et al.*, 2017; SATAKE *et al.*, 2003).

Esses mecanismos incluem a regulação de comportamentos celulares, tais como proliferação, diferenciação, apoptose, autofagia, transição epitélio-mesênquima (EMT) e modulação de interações entre a célula e o microambiente tumoral, como o sistema imunológico, angiogênese e inflamação. (ANAND *et al.*, 2017; FLEET, *et al.*, 2012; JEON; SHIN, 2018; RAI *et al.*, 2017; TSUPRYKOV *et al.*, 2018, YOUNG; DAY, 2013).

A iniciação tumoral é um processo que introduz mutações genéticas irreversíveis em células normais, induzindo à transformação maligna (VISVADER *et al.*, 2008). Um conjunto de dados confirma que a vitamina D desempenha um papel fundamental na prevenção do estágio inicial, exercendo defesas antiinflamatórias, antioxidantes e processos de reparo do dano ao DNA (JEON; SHIN, 2018). Mesmo em células com mutações genéticas estabelecidas durante o estágio de iniciação, a vitamina D ainda parece apresentar uma função bloqueando o estágio de promoção do tumor, através da inibição da proliferação celular, indução da diferenciação e morte celular (PLUDOWSKI *et al.*, 2013).

A proliferação celular é essencial para o crescimento; já a diferenciação celular é o resultado da especialização das células. Em geral, a diferenciação celular leva à diminuição da proliferação. Entretanto, a proliferação descontrolada associada a mutações específicas pode acarretar doenças como o câncer (GRANT; MOHR, 2009).

A suplementação dietética de vitamina D e de cálcio podem modular a hiperplasia epitelial e fornecer uma justificativa para a forma como a dieta, a inflamação e as células alteradas podem interagir e modular a progressão do câncer (CAMPBELL; TRUMP, 2017). Segundo Garland *et al.* (2006), há fortes evidências de que a suplementação com vitamina D é capaz de reduzir a incidência e mortalidade do câncer do colón, mama, próstata e ovário (GARLAND *et al.*, 2006).

Helde-Frankling, em avaliação da suplementação de vitamina D em pacientes com câncer, encontrou que a suplementação pode reduzir as doses de opióides, reduzir infecções e melhorar a qualidade de vida sem causar danos aos pacientes (HELDE-FRANKLIN *et al.*, 2017).

Frente a isso, foi realizada uma revisão sistemática com o objetivo de mostrar os principais efeitos da vitamina D em carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço e em lesões potencialmente malignas de boca, uma vez que existem evidências das propriedades anti-proliferativas, anti-invasivas e de indução de apoptose, além da modulação do sistema imune, já reportadas em outros tumores (ANAND *et al.*, 2017).

2 OBJETIVO

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o papel da vitamina D no processo de carcinogênese do tecido epitelial da mucosa da região de cabeça e pescoço.

2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

Realizar uma revisão sistemática sobre a função da vitamina D, seus análogos e receptor nuclear VDR em lesões potencialmente malignas de boca e carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 COLETA DE DADOS

Foi realizada uma busca sistemática computadorizada nas bases de dados eletrônicas Medline e EMBASE em dezembro de 2018 a partir das estratégias de buscas que tiveram como palavras-chave ou Medical Subject Heading (MeSH) os termos relacionados a “Squamous cell carcinoma”, “Vitamin D”, “Leukoplakia” e “Actinic cheilitis” e seus sinônimos disponibilizados pelas bases de dados.

Na base de dados Medline, a pesquisa foi realizada a partir da estratégia de busca: "Carcinoma squamous cell"[MESH] OR "Carcinomas, Squamous Cell"[tw] OR "Squamous Cell Carcinomas"[tw] OR "Squamous Cell Carcinoma"[tw] OR "Carcinoma, Squamous"[tw] OR "Carcinoma, Squamous"[tw] OR "Squamous Carcinoma"[tw] OR "Squamous Carcinomas" OR "Carcinoma, Epidermoid"[tw] OR "Carcinomas, Epidermoid"[tw] OR "Epidermoid Carcinoma"[tw] OR "Epidermoid Carcinomas"[tw] OR "Leukoplakia, oral"[MESH] OR "Leukoplakias, Oral"[tw] OR "Oral Leukoplakia"[tw] OR "Oral Leukoplakias"[tw] OR "Leukokeratosis, Oral"[tw] OR "Leukokeratoses, Oral"[tw] OR "Oral Leukokeratoses"[tw] OR "Oral Leukokeratosis"[tw] OR "Actinic cheilitis"[Mesh] OR "Actinic cheilitis"[tw] OR "Actinic cheilosis"[tw]) AND ("25-Hydroxyvitamin D 2" OR "Vitamin D"[Mesh] OR Vitamin D*[tw] OR "Dihydroxyvitamin D" OR "Hydroxyvitamin D" OR "Hydroxyvitamins D" OR Dihydroxycholecalciferol* OR Cholecalciferol* OR Hydroxycholecalciferol* OR "1,25-dihydroxy-20-epi-Vitamin D3" OR "1,25 dihydroxy 20 epi Vitamin D3" OR "D3, 1,25-dihydroxy-20-epi-Vitamin" OR "1,25(OH)2-20epi-D3" OR "1 alpha, 25-dihydroxy-20-epi-Vitamin D3" OR "1 alpha, 25 dihydroxy 20 epi Vitamin D3" OR "25(OH)D" OR "1,25 Hydroxyvitamin" OR "1-25 Hydroxyvitamin" OR "1,25(OH)D" OR "1-25(OH)D" OR VDR[tw]).

Na base de dados EMBASE, a estratégia de busca usada foi: ('squamous cell carcinoma'/exp OR 'leukoplakia'/exp OR 'actinic cheilitis'/exp OR 'Squamous Cell Carcinoma':ti,ab,kw OR 'Squamous Carcinoma':ti,ab,kw OR 'Squamous Cell Carcinomas':ti,ab,kw OR 'Squamous Carcinomas':ti,ab,kw OR 'Epidermoid Carcinoma':ti,ab,kw OR 'Epidermoid Carcinomas':ti,ab,kw OR 'Oral Leukoplakia':ti,ab,kw OR 'Oral Leukoplakias':ti,ab,kw OR 'Oral

Leukokeratosis':ti,ab,kw OR 'Oral Leukokeratoses':ti,ab,kw OR 'Actinic cheilitis':ti,ab,kw OR 'Actinic cheilosis':ti,ab,kw) AND ('vitamin d'/exp OR '25-Hydroxyvitamin D 2':ti,ab,kw OR 'Vitamin D':ti,ab,kw OR 'Dihydroxyvitamin D':ti,ab,kw OR 'Hydroxyvitamin D':ti,ab,kw OR 'Hydroxyvitamins D':ti,ab,kw OR Dihydroxycholecalciferol*':ti,ab,kw OR Cholecalciferol*':ti,ab,kw OR Hydroxycholecalciferol*':ti,ab,kw OR '1,25-dihydroxy-20-epi-Vitamin D3':ti,ab,kw OR '1,25 dihydroxy 20 epi Vitamin D3':ti,ab,kw OR 'D3, 1,25-dihydroxy-20-epi-Vitamin':ti,ab,kw OR '1,25(OH)2-20epi-D3':ti,ab,kw OR '1 alpha, 25-dihydroxy-20-epi-Vitamin D3':ti,ab,kw OR '1 alpha, 25 dihydroxy 20 epi Vitamin D3':ti,ab,kw OR '25(OH)D':ti,ab,kw OR '1,25 Hydroxyvitamin':ti,ab,kw OR '1-25 Hydroxyvitamin':ti,ab,kw OR '1,25(OH)D':ti,ab,kw OR '1-25(OH)D':ti,ab,kw OR VDR:ti,ab,kw.

Os estudos foram identificados e selecionados a partir da busca sistemática computadorizada. Na primeira etapa do trabalho foram analisados todos os estudos encontrados e, a partir da avaliação dos títulos e resumos dos mesmos, foram incluídos aqueles que se aplicavam aos critérios de inclusão e exclusão.

3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídos estudos clínicos ou laboratoriais nos quais o efeito da vitamina D ou o seu receptor nuclear VDR foram avaliados em lesões potencialmente malignas de boca e carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço.

Foram excluídos estudos que não cumpriram os critérios de inclusão, bem como estudos duplicados, resumos, relatos de caso e lesões em outras regiões anatômicas que não cabeça e pescoço e revisões de literatura. No entanto, tais estudos foram avaliados para o desenvolvimento da discussão. Não houve restrição quanto ao idioma dos estudos, nem quanto ao ano de publicação.

3.3 SELEÇÃO DOS ESTUDOS E EXTRAÇÃO E GERENCIAMENTO DE DADOS

Os artigos foram primeiramente avaliados a partir do título e resumo, independentemente, por dois revisores (Ferri, C. A.; de Lima, T. B.), onde foi avaliada a elegibilidade para a revisão sistemática a partir da estratégia “PICO”, em que:

1º Pacientes ou problemas: Estudos envolvendo CEC de cabeça e pescoço e LPM de boca (queilite actínica e leucoplasia), podendo ser estudos *in vitro* ou *in vivo*.

2º Intervenção: Avaliação do nível sérico de vitamina D, expressão do receptor VDR e tratamento com vitamina D/análogos.

3º Controlado ou comparação: comparação entre os níveis séricos de vitamina D, expressão do VDR e tratamento com vitamina D/análogos em pacientes, tecido, cultura de células e modelo animal com e sem lesão.

4º Desfechos (Outcomes): Vitamina D apresenta papel protetor no processo de carcinogênese; a expressão de VDR é aumentada em CEC e LPM.

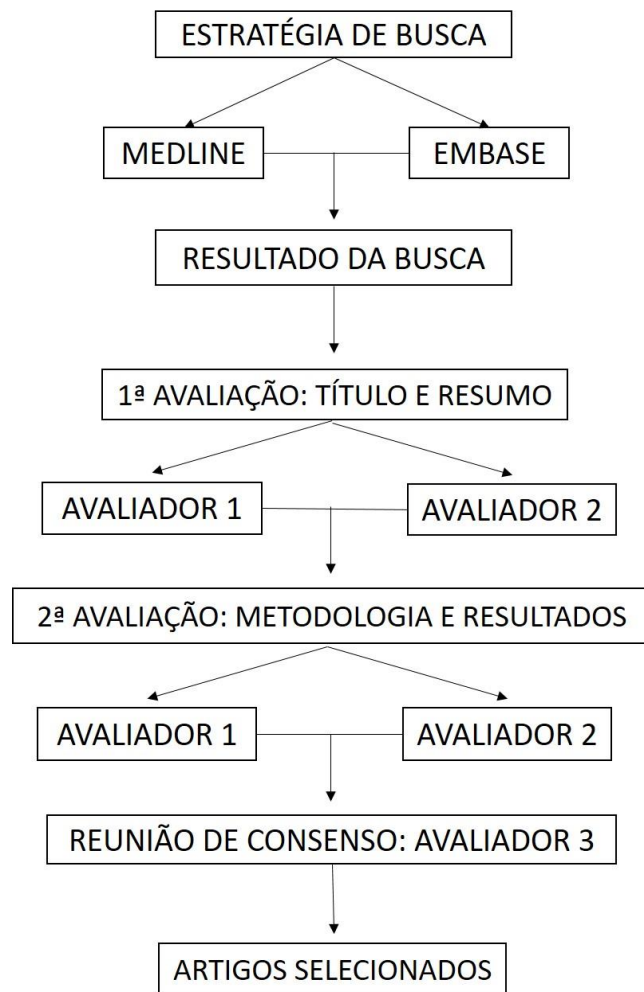
A partir da estratégia foi desenvolvida a pergunta de pesquisa: Qual a função da vitamina D no processo de carcinogênese do tecido epitelial da mucosa da região de cabeça e pescoço?

Os estudos foram incluídos e excluídos de acordo com os critérios delineados.

A partir dos artigos selecionados na primeira etapa, uma segunda avaliação foi realizada pelos mesmos revisores de forma independente, na qual foram extraídas informações qualitativas e quantitativas dos estudos e removidos os artigos com informações irrelevantes. Um terceiro revisor (Hildebrand, L. C.) avaliou os estudos em que houve discordância entre os avaliadores iniciais.

O fluxograma da metodologia desta pesquisa está ilustrado na Figura 2.

Figura 2: Fluxograma da metodologia do estudo.



Fonte: a autora.

3.4 REGISTRO DO PROJETO NO PROSPERO

O protocolo de revisão sistemática foi cadastrado no banco de dados internacional de revisões sistemáticas PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Reviews) do NIHR (National Institute for Health Research) sob o número 135592.

4 RESULTADOS

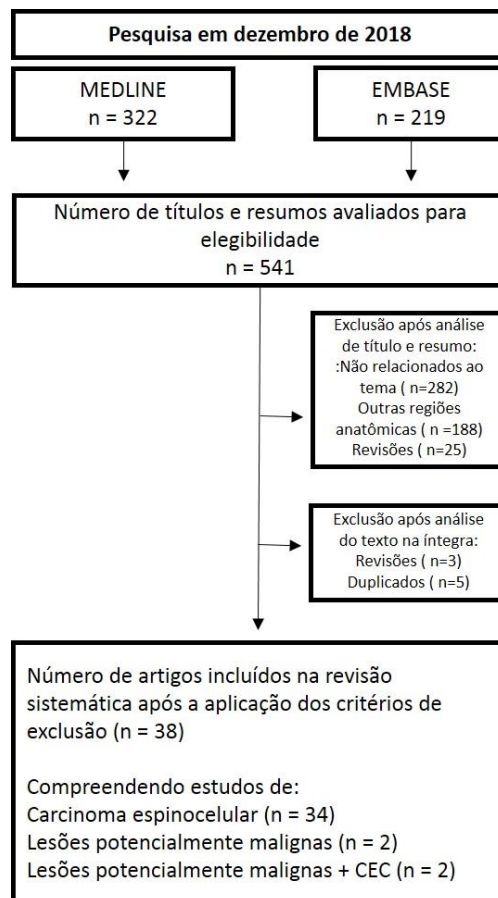
Após a busca sistemática computadorizada foram localizados 541 artigos, que foram submetidos às duas etapas de avaliação descritas na metodologia.

Na primeira etapa foram excluídos 495 artigos. Desses, 282 não eram relacionados ao tema, 188 se tratavam de tumores e lesões em outras áreas anatômicas, 25 eram revisões.

Na segunda etapa, partindo da leitura dos textos na íntegra, foram excluídos mais 8 artigos: 3 por se tratarem de revisões e 5 por estarem duplicados. Ao final, foram incluídos 38 artigos (Tabela 1), de acordo com o fluxograma apresentado na Figura 3.

Na Tabela 1 estão os artigos incluídos no estudo, bem como as informações coletadas e julgadas importantes para avaliação e discussão dos resultados obtidos em nossa revisão sistemática.

Figura 3: Fluxograma de busca e seleção



Fonte: da autora, 2019.

4.1 CARCINOMA ESPINOCELULAR DE CABEÇA E PESCOÇO

Dos estudos avaliados, 34 investigavam o papel da vitamina D e seus análogos ou expressão do receptor nuclear VDR em carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço.

As pesquisas que avaliaram o nível sérico de vitamina D encontraram níveis abaixo do recomendado, tanto em pacientes com CEC quanto nos pacientes controle (BOCHEN *et al.*, 2018; ORELL-KOTIKANGAS *et al.*, 2012; ZHANG *et al.*, 2015). A suplementação de vitamina D em pacientes com CEC parece modular o sistema imune, melhorando os níveis de citocinas pró-inflamatórias, além de aumentar o tempo de recorrência do tumor (BOCHEN *et al.*, 2018; KULBERSH *et al.*, 2009; LATHERS *et al.*, 2004; WALKER *et al.*, 2012; WALSH *et al.*, 2010; YOUNG; LEVINGSTON; JOHNSON, 2015).

Nos estudos com cultura de células, os autores observaram que a vitamina D induz diminuição da proliferação e viabilidade celular em linhagens neoplásicas. Além disso, a vitamina D é capaz de regular os fatores de crescimento, ciclo celular e vias de sinalização, resultando na inibição do crescimento do tumor *in vitro* (CHIANG *et al.*, 2013; DALISARONI, 2012; GEDLICKA *et al.*, 2006; HAGER *et al.*, 2001; HAGER *et al.*, 2004; KORNFEHL *et al.*, 1996; OSAFI, 2014; PRUDENCIO *et al.*, 2001; ROSLI *et al.*, 2012; ROSLI *et al.*, 2014; SATAKE *et al.*, 2003; SHINTANI *et al.*, 2015; SUNDARAM *et al.*, 2014; TRÉMEZAYGUES *et al.*, 2009; XIAO, 2018; YANG *et al.*, 2016;; YUAN *et al.*, 2014).

Com relação aos estudos com análogos da vitamina D, foram relatadas menor migração celular, maior expressão de E caderina e menor expressão de N caderina após o tratamento com o análogo Mart 10 (YANG *et al.*, 2016). Os demais estudos com análogos (análogo 3, ED71 e EB1089) mostraram que estas substâncias também apresentam papel de inibição no crescimento celular, a partir da sua ação anti-proliferativa em células tumorais, efeito semelhante ao observado com a vitamina D (CHIANG *et al.*, 2013; GÁNDARA *et al.*, 2012; PRUDENCIO *et al.*, 2001; SATAKE *et al.*, 2003; SHINTANI *et al.*, 2015; YANG *et al.*, 2016).

Os estudos que avaliaram a imunoexpressão do VDR observaram maior expressão em células malignas do que em células não neoplásicas (BOTHWELL *et*

al., 2015; CHIANG *et al.*, 2013; GRIMM *et al.*, 2015; GRIMM *et al.*, 2013; YUAN *et al.*, 2014) e essa expressão torna-se ainda mais alta após a suplementação dos pacientes com vitamina D (GEDLICKA *et al.*, 2006). Além disso, no tecido tumoral, há maior polimorfismo desse receptor (BEKTAS-KAYHAN *et al.*, 2010; BOTHWELL *et al.*, 2015; HAMA *et al.*, 2011; ZELJLIC *et al.*, 2012), sendo que a presença desta alteração estaria associada a menor sobrevida dos pacientes (ZELJIC *et al.*, 2012).

4.2 LESÕES POTENCIALMENTE MALIGNAS

Em estudo de Femiano *et al.* (2001) a aplicação tópica de vitamina D (calcipotriol) em leucoplasias provocou a redução das lesões após 2 semanas de uso e após 5 semanas, 80% das lesões haviam desaparecido (FEMIANO *et al.*, 2001). A expressão do receptor nuclear VDR foi maior em displasias de alto risco do que em CEC (GRIMM *et al.*, 2015). Em queilite actínica, é relatada menor imunoeexpressão do VDR do que no tecido saudável, sendo inversa à expressão de P53 (LEE *et al.*, 2018).

Tabela 1 – Características dos estudos selecionados

(continua)

AUTOR E ANO DE PUBLICAÇÃO	LOCAL	LESÃO	TIPO DO ESTUDO	EXPOSIÇÃO À VITAMINA D	AVALIAÇÃO	PRINCIPAIS RESULTADOS
BOCHEN, F. <i>et al.</i>, 2018.	Alemanha	CEC	Observacional e experimental	Suplementação Vitamina D	Análise nível sérico Cultura de células	Vitamina D estimula a atividade antitumoral do sistema imune e baixos níveis de vitamina D são associados com pior prognóstico
XIAO, T. T. <i>et al.</i>, 2018.	China	CEC	Experimental	Tratamento com Vitamina D	Cultura de células	Vitamina D diminui taxa de proliferação celular e aumenta taxa de apoptose
YANG, S. W. <i>et al.</i>, 2016.	China	CEC	Experimental	Tratamento com Vitamina D e MART 10	Cultura de células	Vitamina D e MART 10 diminuem a migração celular
BOTHWELL, K. D. <i>et al.</i>, 2015.	EUA	CEC	Experimental	Tratamento com Vitamina D	Tecido tumoral	Tratamento com vitamina D inibe crescimento tumoral
SHINTANI, T. <i>et al.</i>, 2015.	Japão	CEC	Experimental	Tratamento com ED-71	Cultura de células Tecido tumoral	ED-71 inibe crescimento celular
ZHANG, H. <i>et al.</i>, 2015.	China	CEC	Observacional	Vitamina D	Análise nível sérico	Pacientes com CEC e pacientes controle apresentam baixo nível sérico de vitamina D; sem diferença entre os grupos
OSAFI, J. <i>et al.</i>, 2014.	EUA	CEC	Experimental	Tratamento com Vitamina D	Cultura de células	Vitamina D inibe crescimento e viabilidade celular; ativa vias apoptóticas
ROSLI, S. N. <i>et al.</i>, 2014.	Japão	CEC	Experimental	Tratamento com vitamina D	Cultura de células	Tratamento com vitamina D suprime HBp17 / FGFBP-1 e reduz a FGF-2
SUNDARAM, K. <i>et al.</i>, 2014.	EUA	CEC	Experimental	Tratamento com Vitamina D	Cultura de células	Vitamina D aumenta expressão de CYP2R1 e VDR. IHQ CYP2R1 forte marcação nos tumores
YUAN, F. N. <i>et al.</i>, 2014.	EUA	CEC	Experimental	Tratamento com Vitamina D	Cultura de células Modelo animal	Deficiência de vitamina D, isoladamente, não é capaz de alterar a homeostase do epitélio

Tabela 1 – Características dos estudos selecionados

(continuação)

AUTOR E ANO DE PUBLICAÇÃO	LOCAL	LESÃO	TIPO DO ESTUDO	EXPOSIÇÃO À VITAMINA D	AValiação	PRINCIPAIS RESULTADOS
CHIANG, K. C. <i>et al.</i>, 2013.	Taiwan	CEC	Experimental	Tratamento com Vitamina D e MART 10	Cultura de células	MART-10 é mais potente que a vitamina D na supressão do crescimento celular
GRIMM, M. <i>et al.</i>, 2013.	Alemanha	CEC	Experimental	VDR	Cultura de células	Baixa expressão do VDR é associada à recorrência do tumor; correlação inversa da expressão de VDR e Ki-67; maior expressão de VDR em células tumorais
DALIRSANI, Z. <i>et al.</i>, 2012.	Irã	CEC	Experimental	Vitamina D	Cultura de células	Vitamina D inibe proliferação celular
GÁNDARA, Z. <i>et al.</i>, 2012.	Argentina	CEC	Experimental	Vitamina D e Análogo 3	Modelo animal	Análogo 3 tem maior efeito em inibir proliferação tumoral do que a vitamina D
MAŁODOBRA-MAZUR, M. <i>et al.</i>, 2012.	Polonia	CEC	Observacional	Polimorfismo VDR	Análise genética	Polimorfismo no gene VDR relacionado com maior risco de desenvolvimento do CEC
ORELL-KOTIKANGAS, H. <i>et al.</i>, 2012.	Finlandia	CEC	Observacional	Vitamina D	Análise nível sérico	Baixo nível sérico de vitamina D em pacientes com CEC
ROSLI, S. N. <i>et al.</i>, 2013.	Japão	CEC	Experimental	Tratamento com vitamina D	Cultura células	Tratamento com vitamina D suprime HBp17 / FGFBP-1
WALKER, D. D. <i>et al.</i>, 2012.	EUA	CEC	Experimental	Suplementação com vitamina D	Nível de citocinas inflamatórias no sangue	Vitamina D modula o sistema imune de forma sistêmica e no microambiente tumoral
ZELJIC, K. <i>et al.</i>, 2012.	Sérvia	CEC	Observacional	Polimorfismo VDR e CYP24A1	Análise genética	Polimorfismo do VDR associado com pior sobrevida; polimorfismo do CYP24A1 aumenta a susceptibilidade de desenvolver CEC
HAMA, T. <i>et al.</i>, 2011.	Japão	CEC	Observacional	Polimorfismo VDR	Análise genética	Polimorfismo do VDR foi associado com pior prognóstico

Tabela 1 – Características dos estudos selecionados

(continuação)

AUTOR E ANO DE PUBLICAÇÃO	LOCAL	LESÃO	TIPO DO ESTUDO	EXPOSIÇÃO À VITAMINA D	AValiação	PRINCIPAIS RESULTADOS
BEKTAS-KAYHAN, K. <i>et al.</i> , 2010.	Turquia	CEC	Observacional	Polimorfismo VDR	Análise genética	Polimorfismo do VDR associado com maior risco de desenvolvimento do CEC, especialmente em pacientes do sexo feminino
WALSH, J. E. <i>et al.</i> , 2010.	EUA	CEC	Experimental	Suplementação com vitamina D	Análise nível sérico	Vitamina D modula o sistema imune e aumenta o tempo de recorrência do tumor
KULBERSH, J. S. <i>et al.</i> , 2010.	EUA	CEC	Experimental	Suplementação com vitamina D	IHQ CD34	Vitamina D modula o sistema imune no microambiente tumoral
LIPWORTH L. <i>et al.</i> , 2009.	Itália	CEC	Observacional	Vitamina D na dieta	Questionário sobre dieta	Associação inversa entre ingestão de vitamina D e risco de CEC
TRÉMEZAYGUES, L. <i>et al.</i> , 2009.	Alemanha	CEC	Experimental	Tratamento com Vitamina D	Cultura de células	Vitamina D protege células epiteliais dos efeitos nocivos da radiação UV-B
MEIER, J. D. <i>et al.</i> , 2007.	EUA	CEC	Experimental	Tratamento com vitamina D	Modelo animal	Vitamina D inibe crescimento tumoral
GEDLICKA, C. <i>et al.</i> , 2006.	Austria	CEC	Experimental	Tratamento com vitamina D	Cultura de células	Vitamina D inibe proliferação celular aumentando a regulação de p18
LIU, Z. <i>et al.</i> , 2005.	EUA	CEC	Observacional	Polimorfismo VDR	Análise genética	Os alelos de VDR <i>f</i> e <i>t</i> podem proteger contra o desenvolvimento do CEC
HAGER, G. <i>et al.</i> , 2004.	Austria	CEC	Experimental	Tratamento com vitamina D	Cultura de células	Vitamina D induz expressão de p21 e p27; parada das células nas fases G0:G1 do ciclo celular
LATHERS, D. M. <i>et al.</i> , 2004.	EUA	CEC	Experimental	Suplementação com vitamina D	Nível de citocinas inflamatórias no sangue	Vitamina D modula o sistema imune; reduz o número de células CD34
SATAKE, K. <i>et al.</i> , 2003.	Japão	CEC	Experimental	Tratamento com vitamina D	Cultura células	Vitamina D diminui a proliferação celular e fatores angiogênicos, induz apoptose e a interrupção do ciclo celular
HAGER, G. 2001.	Áustria	CEC	Experimental	Tratamento com vitamina D	Cultura células	Vitamina D regula expressão de p21 e p27, mantendo as células nas fases G0:G1

Tabela 1 – Características dos estudos selecionados

(conclusão)

AUTOR E ANO DE PUBLICAÇÃO	LOCAL	LESÃO	TIPO DO ESTUDO	EXPOSIÇÃO À VITAMINA D	AValiação	PRINCIPAIS RESULTADOS
PRUDENCIO, J. et al., 2001.	Canadá	CEC	Experimental	Tratamento com vitamina D e EB1089	Cultura de células Modelo animal	Vitamina D e EB1089 inibem proliferação celular e crescimento tumoral
KORNFEHL J. et al., 1996.	Áustria	CEC	Experimental	Tratamento com vitamina D	Cultura de células	Vitamina D bloqueia o ciclo celular nas fases G1:S
AUTOR E ANO DE PUBLICAÇÃO	LOCAL	LESÃO	TIPO DO ESTUDO	EXPOSIÇÃO À VITAMINA D	AValiação	PRINCIPAIS RESULTADOS
YOUNG M.R.I. et al., 2015.	EUA	CEC e LPM	Experimental	Suplementação com vitamina D	Nível de citocinas inflamatórias no sangue e tecido	Citocinas pró inflamatórias aumentadas em pacientes com LPM e diminuídas em pacientes com CEC; nível de citocinas pró inflamatórias aumenta nos pacientes com CEC tratados com vitamina D
GRIMM, M. et al., 2015.	Alemanha	CEC e LPM	Observacional	Vitamina D VDR	Análise nível sérico IHQ VDR	Maior expressão de VDR em LPM e CEC; sem correlação entre nível sérico de vitamina D e IHQ VDR
LEE, J. S. et al., 2018.	Coreia do sul	QA	Observacional	VDR	IHQ VDR	Expressão do VDR queilite actínica menor que em tecido não alterado
FEMIANO, F. et al., 2001.	Reino Unido	Leucoplasia	Experimental	Tratamento com vitamina D	Aplicação tópica	Vitamina D reduz leucoplasia

FONTE: da autora, 2019.

NOTA: Legenda das abreviações: CEC: carcinoma espinocelular; LPM: lesões potencialmente malignas; QA: queilite actínica; IHC: imunohistoquímica.

5 DISCUSSÃO

Neste estudo, procuramos analisar as evidências encontradas na literatura sobre a relação da vitamina D, seus análogos e a expressão do receptor nuclear VDR com o carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço e lesões potencialmente malignas de boca. Segundo registro no PROSPERO, esta é a primeira revisão sistemática realizada relacionado a vitamina D com estas lesões.

5.1 EFEITOS VITAMINA D NO CARCINOMA ESPINOCELULAR DE CABEÇA E PESCOÇO

Pacientes com CEC apresentam nível sérico de vitamina D abaixo do recomendado, sendo esses níveis ainda mais baixos do que na população em geral (BOCHEN *et al.*, 2018; LATHERS *et al.*, 2004; LIPWORTH *et al.*, 2009; ORELL-KOTIKANGAS *et al.*, 2012; ZHANG *et al.*, 2015; CALMARZA *et al.*, 2017). Calmarza *et al.* (2017) detectaram deficiência de vitamina D em pacientes recém-diagnosticados com câncer, sendo os menores índices nos portadores de câncer colorretal e de cabeça e pescoço (CALMARZA *et al.*, 2017).

Esse baixo nível sérico de vitamina D, em pacientes com CEC, pode ser considerado um preditor de sobrevida desfavorável, uma vez que o baixo nível de vitamina D foi associado à presença de metástase regional (BOCHEN *et al.*, 2018). Esses pacientes, quando receberam suplementação com vitamina D, apresentaram um aumento significativo na atividade citotóxica no tecido tumoral (BOCHEN *et al.*, 2018; WALKER *et al.*, 2012), além de apresentarem tempo mais longo para a recorrência do tumor em comparação com pacientes não tratados (WALSH, 2010).

Sabendo disso, deve ser dada atenção à correção da deficiência nutricional de vitamina D, principalmente em pacientes com câncer, uma vez que essa deficiência pode aumentar a morbidade relacionada à terapia oncológica (BOCHEN *et al.*, 2018; LATHERS *et al.*, 2004; LIPWORTH *et al.*, 2009; ORELL-KOTIKANGAS *et al.*, 2012).

Estudos de ensaio clínico observaram menores níveis de CD34+ tanto no tecido tumoral quanto no sangue periférico de pacientes suplementados com

vitamina D (KULBERSH *et al.*, 2009; LATHERS *et al.*, 2004). Além disso, outras citocinas pró-inflamatórias são moduladas com a adição da vitamina D no protocolo terapêutico, sugerindo que ela pode melhorar a resposta imune (LATHERS *et al.*, 2004; WALKER *et al.*, 2012).

Outra observação importante feita por Orell-Kotikangas *et al.* (2012) foi que indivíduos fumantes do sexo masculino apresentam menor nível sérico de vitamina D (ORELL-KOTIKANGAS *et al.*, 2012). Somando a este grupo de maior risco para LPM e CEC (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2018) mais um fator para o desenvolvimento destas patologias.

Desta forma, é possível afirmar que a deficiência da vitamina D, isoladamente, não é um fator de risco para o desenvolvimento do CEC (YUAN *et al.*, 2014), porém em pacientes portadores desta neoplasia, ela atua de forma favorável ao prognóstico (BOCHEN *et al.*, 2018; KULBERSH *et al.*, 2009; LATHERS *et al.*, 2004).

Os estudos demonstram que a ação da vitamina D em neoplasias está relacionada com a proliferação celular e a indução de apoptose (OSAFI *et al.*, 2014; SATAKE *et al.*, 2003), etapas cruciais na progressão e invasão do tumor.

A vitamina D induz diminuição da proliferação e viabilidade celular em linhagens neoplásicas (OSAFI *et al.*, 2014) e essa propriedade antiproliferativa da vitamina D é mediada por múltiplos mecanismos, incluindo a regulação dos fatores de crescimento, ciclo celular e vias de sinalização (GEDLICKA *et al.*, 2006; HAGER *et al.*, 2001; HAGER *et al.*, 2004; KORNFEHL *et al.*, 1996; OSAFI, 2014; SUNDARAM *et al.*, 2014).

Estudos com cultura celular relatam maior expressão de p21, p27 e p18 induzida pela vitamina D e seus análogos, provocando a parada das células nas fases G0-G1 do ciclo celular (GEDLICKA *et al.*, 2006; HAGER, 2001 *et al.*; HAGER *et al.*, 2004). Resultado semelhante foi encontrado por Kornfehl *et al.* (1996), que demonstrou o bloqueio na transição de células da fase G1 para fase S do ciclo celular após a adição de vitamina D em linhagens de células neoplásicas (KORNFEHL *et al.*, 1996).

Yang *et al.* (2016) observaram em cultura de células tratadas com vitamina D e seu análogo MART-10, o aumento da expressão de E caderina e diminuição de N caderina, moléculas importantes na adesão e migração celular relacionadas com o processo de EMT. (YANG *et al.*, 2016). Durante o processo

de metástase tumoral, as células malignas do epitélio tornam-se migratórias e invasivas, por meio do processo de transição epitelial-mesenquimal (EMT) (YEUNG *et al.*, 2017). As células em EMT deixam de exibir características epiteliais e adquirem um fenótipo mesenquimal (expressão de vimentina e/ou N-caderina), resultando em aumento da mobilidade, invasibilidade e potencial metastático (YEUNG *et al.*, 2017; KRISANAPRAKORNKIT, IAMAROON, 2012).

Chiang, et al (2013), demonstrou que o MART-10 é cerca de 100 vezes mais potente que a vitamina D em reprimir o crescimento celular, provocando uma parada do ciclo nas fases G0/G1 e aumento da expressão de p21 e p27 (CHIANG *et al.*, 2013). A perda da expressão de p27 foi descrita como um evento envolvido na patogênese do CEC de cabeça e pescoço (HASHMI *et al.*, 2019). Além disso, o MART-10 se mostrou resistente à degradação do CYP24A1 (componente do citocromo P450), sugerindo que o análogo apresenta meia-vida mais longa dentro das células para exercer suas atividades antitumorais (CHIANG *et al.*, 2013).

A propriedade anti-proliferativa da vitamina D e seus análogos sobre as células tumorais foi testada também em estudos *in vivo*, que relatam resultados positivos quanto a sua capacidade de inibição do crescimento tumoral. Estes estudos demonstram que a terapia sistêmica com a vitamina retarda o processo da carcinogênese (BOTHWELL *et al.*, 2015; GÁNDARA *et al.*, 2012; MEIER *et al.*, 2007; PRUDENCIO *et al.*, 2001).

O receptor nuclear VDR, quando ligado a uma sequência nucleotídea específica, pode ativar ou suprimir a expressão de múltiplos genes, incluídos os envolvidos na carcinogênese (HAMA *et al.*, 2011). Dos estudos envolvendo o receptor nuclear, é relatada a maior expressão do VDR em CEC, tanto *in vivo* quanto *in vitro* (BOTHWELL *et al.*, 2015; GRIMM *et al.*, 2013; YUAN *et al.*, 2014). A baixa expressão deste receptor foi associada à recorrência do tumor, sendo considerado um fator de prognóstico independente (GRIMM *et al.*, 2013), bem como sua alta expressão foi associada ao aumento da sobrevida nos casos de câncer de próstata e de mama (GRANT, 2018; KRISHNAN *et al.* 2010). Além disso, a expressão do VDR apresentou correlação inversa com a expressão de Ki-67 e p53, demonstrando sua relação no processo de proliferação celular (GRIMM *et al.*, 2013; LEE *et al.*, 2018).

O polimorfismo do VDR apresenta um importante papel na carcinogênese de vários tipos de tumores, afetando o metabolismo da vitamina D nas células e tecidos (RAI *et al.*, 2017). Esta alteração foi detectada tanto no tecido dos tumores quanto nas amostras sanguíneas dos pacientes com CEC (HAMA *et al.*, 2011), sendo relacionado com maior risco para o desenvolvimento do tumor (MALODOBRA-MAZUR *et al.*, 2012). Entretanto, a imunexpressão do receptor nuclear VDR não apresentou relação com as características clínico-patológicas dos tumores em estudo de Grimm *et al.* (2013).

5.2 EFEITOS DA VITAMINA D EM LESÕES POTENCIALMENTE MALIGNAS

Femiano *et al.* (2001) observaram o desempenho satisfatório e promissor do uso da vitamina D em leucoplasias bucais, onde a aplicação tópica foi capaz de provocar a regressão total de 80% das lesões em 5 semanas (FEMIANO *et al.*, 2001).

A queilite actínica, por ser uma lesão causada pela excessiva e prolongada exposição aos raios ultravioleta (GONZAGA *et al.*, 2017; CAVALCANTE; ANBINDER; CARVALHO, 2008), poderia ter importantes benefícios no tratamento com a vitamina D. A mesma resposta positiva ao tratamento tópico observada no estudo de Femiano (2001) poderia ser esperada nas QA.

A expressão do VDR em lesões de queilite actínica foi menor do que em tecido não alterado, sendo inversa à expressão de p53 (LEE *et al.*, 2018), porém a expressão do VDR aumenta quando a QA sofre transformação maligna (REICHRATH *et al.*, 2004). Este aumento da expressão do VDR pode estar relacionado às citocinas pró-inflamatórias secretadas pelas próprias células tumorais (LEE *et al.*, 2018). Reforçando este achado, os níveis de citocinas foram alterados em pacientes portadores de LPM e CEC tratados com vitamina D (YOUNG *et al.*, 2015). É reconhecido o papel das citocinas como sendo moléculas envolvidas na emissão de sinais entre as células durante o desencadeamento das respostas imunes (LATHERS *et al.*, 2004; WALKER *et al.*, 2012), frente a isso, a atuação da vitamina D, aumentando os níveis de citocinas em pacientes, mostra-nos um promissor agente coadjuvante em imunoterapias.

Grimm *et al.* (2015) relataram expressão do receptor nuclear VDR maior em LPM e CEC do que no tecido não alterado, porém, a expressão do VDR foi maior nas displasias de alto risco do que em CEC (GRIMM *et al.*, 2015), os autores justificam este resultado a partir da hierarquia celular presente na lesão maligna, em que apenas uma subpopulação celular retém as características de iniciação e manutenção do tumor (VISVADER *et al.*, 2008). Esta teoria sugere que apenas uma subpopulação de células tumorais apresenta potencial tumorigênico, enquanto as demais células neoplásicas têm capacidade limitada de proliferação (WICHA *et al.*, 2006).

Foram encontrados nessa revisão sistemática poucos estudos envolvendo a vitamina D e o VDR em lesões potencialmente malignas de boca. A escassez de estudos não permite maiores conclusões sobre o papel da vitamina e seu receptor nuclear na biologia destas lesões.

6 CONCLUSÃO

Já existe uma posição bem estabelecida sobre o papel da vitamina D em tumores como de mama, próstata e colorretal (GARLAND *et al.*, 2006; GRANT, 2018; KRISHNAN, *et al.*, 2010). Quanto ao câncer de cabeça e pescoço, existem evidências que demonstram a relação desta vitamina com o processo de carcinogênese, porém mais estudos são necessários para compreender esta interação. As evidências científicas são escassas quando relacionadas às lesões potencialmente malignas.

A partir da avaliação dos estudos incluídos nesta revisão sistemática, foi possível concluir que tanto a vitamina D quanto seus análogos atuam de forma favorável ao prognóstico, por apresentarem propriedades anti-proliferativas, anti-invasivas, indução de apoptose e moduladora do sistema imune. Desta forma, estas substâncias podem ser um potencial coadjuvante na terapia, prevenção, tratamento e preservação para pacientes portadores de carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS

A partir da pesquisa realizada, é possível observar o potencial da vitamina D e seus análogos como agentes anti-tumorais importantes. Essas evidências expõem uma possibilidade da vitamina D ser um promissor agente coadjuvante nas terapias anticâncer, bem como a avaliação do polimorfismo do VDR em pacientes com LPM também pode auxiliar na identificação dos pacientes com maior risco de transformação maligna.

Os achados da presente revisão sistemática nos instigam a prosseguir com a pesquisa sobre a vitamina D e suas diferentes funções na carcinogênese, especialmente nas lesões potencialmente malignas. Na queilite actínica, por exemplo, o fator etiológico é a exposição de forma crônica ao sol, sendo esta exposição responsável pela produção da vitamina D na pele.

Estudos clínicos e experimentais relacionando a vitamina D, seus análogos e a expressão do VDR com lesões potencialmente malignas de boca podem elucidar o papel desta vitamina nas etapas iniciais do processo de carcinogênese bucal, podendo ser uma possível forma de impedir a progressão dessas lesões.

Às lesões potencialmente malignas, deve ser dada importante atenção, uma vez que não é possível prever quais lesões sofrerão a transformação maligna. O cuidado com essas lesões pode impactar na redução das taxas de prevalência e, conseqüentemente, mortalidade relacionadas ao carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço, atuando de forma preventiva nessas lesões.

Com esse trabalho, esperamos fornecer melhor entendimento da biologia da carcinogênese bucal e o papel da vitamina D no processo de transformação maligna do tecido epitelial. Este estudo também servirá de base para a realização de uma meta-análise sobre a vitamina D em pacientes com carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço. Visamos, desta forma, contribuir para o desenvolvimento de novas drogas terapêuticas e com uma base teórica para o desenvolvimento de pesquisas clínicas e experimentais que possam colaborar para o estudo dessa doença.

REFERÊNCIAS

ADISA A.O. *et al.* Immunohistochemical expression of vitamin-d receptor in oral and skin squamous cell carcinoma of a black african subpopulation. **Med J Zambia.**, Lusaka, v. 44, n. 2, p. 64-68, 2017.

ANAND, A. *et al.* Expression of vitamin D receptor and vitamin D status in patients with oral neoplasms and effect of vitamin D supplementation on quality of life in advanced cancer treatment. **Contemp Oncol (Pozn)**, Poznań; v. 21, n. 2, p. 145-151, June 2017.

BEKTAS-KAYHAN, K. *et al.* Association of vitamin D receptor Taq I polymorphism and susceptibility to oral squamous cell carcinoma. **In Vivo**, Athens. v. 24, n. 5, p. 755-9, Sept./Oct. 2010.

BOCHEN F. *et al.* Vitamin D deficiency in head and neck cancer patients - prevalence, prognostic value and impact on immune function. **Oncoimmunology**. Austin, v. 7, n. 9, e14768172018, July 2018.

BOTHWELL K.D. *et al.* Impact of Short-term 1,25-Dihydroxyvitamin D3 on the Chemopreventive Efficacy of Erlotinib against Oral Cancer. **Cancer Prev Res. (Phila)**., Philadelphia, v. 8, n. 9, p. 765-76, Sept. 2015.

BOUILLON R., *et al.*, Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. **Endocr Rev.**, New York, v. 29, n. 6, p. 726-76, Oct. 2008.

BRENER, S. *et al.* Carcinoma de células escamosas orais: uma revisão de literatura entre o perfil do paciente, estadiamento clínico e tratamento proposto. **Rev. Bras. Cancerol.**, Rio de Janeiro, v. 53, n. 1, p. 63-69, jun. 2007.

CALMARZA, P., *et al.* Niveles de vitamina D en pacientes recién diagnosticados de cáncer. **Nutr Hosp.** Madrid, v. 35, n. 4, p. 903-908, Apr. 2018.

CAMPBELL, M.J.; TRUMP, D.L. Vitamin D Receptor Signaling and Cancer. **Endocrinol Metab Clin North Am.** New York, v. 46, n. 4, p. 1009-1038, Dec. 2017.

CARVALHO, A. L. H. *et al.* Head and neck squamous cell carcinoma: decline in clinical stage at the time of diagnosis in a reference hospital in southern Brazil. **Appl Cancer Res.**, Ribeirão Preto, v. 32, n. 4, 2012.

CASATI, M. F. M. *et al.* Epidemiologia do câncer de cabeça e pescoço no Brasil: estudo transversal de base populacional. **Rev. bras. cir. cabeça pescoço.**, São Paulo, v. 41, n. 4, p. 186-191, out./dez. 2012.

CASTRO, L. C. G. O sistema endocrinológico vitamina D. **Arq Bras Endocrinol Metab.**, São Paulo, v. 55, n. 8, p. 566-75, nov. 2011.

CAVALCANTE, A. S. R.; ANBINDER, A. L.; CARVALHO, Y. R. Actinic Cheilitis: clinical and histological features. **J Oral Maxillofac Surg**. Philadelphia, v. 66, n. 3, p. 498-503, Mar. 2008.

CHIANG, K. C. *et al.* MART-10, a novel vitamin D analog, inhibits head and neck squamous carcinoma cells growth through cell cycle arrest at G0/G1 with upregulation of p21 and p27 and downregulation of telomerase. **J Steroid Biochem Mol Biol.**, Oxford, v. 138, p. 427-34, Nov. 2013.

DAHER, G. C. A.; PEREIRA, G. A., OLIVEIRA, A. C. S. D. Características epidemiológicas de casos de câncer de boca registrados em hospital de Uberaba no período 1999-2003: um alerta para a necessidade de diagnóstico precoce. **Rev. bras. Epidemiol.**, São Paulo, v.11, n.4, p.584-596, 2008.

DALIRSANI, Z. The effects of 5-fluorouracil alone and in combination with 13-cis retinoic acid and vitamin D3 on human oral squamous cell carcinoma lines. **J Contemp Dent Pract**. New Delhi, v. 13, n. 3, p.345-50, May. 2012.

EL MAATY M.A.A., WÖLFL S. Vitamin D as a Novel Regulator of Tumor Metabolism: Insights on Potential Mechanisms and Implications for Anti-Cancer Therapy. **Int J Mol Sci**, Basel, v.18, n. 10, Oct. 2017.

EL-NAGGAR, A. K. *et al.* **WHO Classification of Head and Neck Tumours**. 4. ed. Lyon: IARC, 2017, 347p.

ELREFAEY, S. *et al.* HPV in oropharyngeal cancer: the basics to know in clinical practice. **Acta Otorhinolaryngol Ital**. Pisa, v. 34, n. 5, p. 299-309, Oct. 2014.

FEMIANO, F. *et al.* Oral leukoplakia: open trial of topical therapy with calcipotriol compared with tretinoin. **Int. J. Oral Maxillofac. Surg**. Copenhagen, v. 30, n. 5, p. 402–406, Oct. 2001.

FERNANDES, J. P.; BRANDÃO, V. S. G.; LIMA, A. A. S. Prevalência de lesões cancerizáveis bucais em indivíduos portadores de alcoolismo. **Rev. Bras. Cancerol.**, Rio de Janeiro, v.54, n. 3, p. 239-244, 2008.

FLEET, J. C. *et al.*, Vitamin D and Cancer: A review of molecular mechanisms. **Biochem J**. London, v. 441, n. 1, p. 61-76, Jan. 2012.

GÁNDARA, Z. *et al.* Synthesis and biological evaluation of a new vitamin D2 analogue. **Bioorg Med Chem Lett.**, Oxford, v. 22, n. 19, p. 6276-9, Oct. 2012.

GARLAND, C.F. *et al.* The role of vitamin d in cancer prevention. **Am J Public Health.**, Washington, v.96, n.2, p. 252–261, Feb. 2006.

GEDLICKA, C. *et al.* 1,25(OH)₂Vitamin D3 induces elevated expression of the cell cycle inhibitor p18 in a squamous cell carcinoma cell line of

the head and neck. **J Oral Pathol Med.** Copenhaguem, v. 35, n. 8, p. 472-478, Sept. 2006.

GEDOZ, L. *et al.* Leucoplasia: condutas de diagnóstico e controle clínico. **Rev. Fac. Odontol. Porto Alegre**, Porto Alegre, v. 12, n. 1, p. 38-43, July 2001.

GILLISON, M. L. *et al.* Prevalence of oral HPV infection in the United States, 2009-2010. **JAMA.** Chicago, v. 307, n. 7, p. 693-703, Feb. 2012.

GIRARD, K. R.; HOFFMAN, B. L. Actinic cheilitis: report of a case. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol.** Saint Louis, v. 50, n. 1, p.21-4, July, 1980.

GONZAGA, A. K. G. *et al.* Diclofenac sodium gel therapy as an alternative to actinic cheilitis. **Clin Oral Investig**, Berlin, v. 22, n. 3, p. 1319-1325, Apr. 2017.

GRANT, W. B.; MOHR, S. B. Ecological studies of ultraviolet B, vitamin D and cancer since 2000. **Ann. Epidemiol.** New York, v. 19, n. 7, p. 446-454, July 2009.

GRANT, W. B. A Review of the Evidence Supporting the Vitamin D-Cancer Prevention Hypothesis in 2017. **Anticancer Res.**, Athens. v. 38, n. 2, p. 1121-1136, Feb. 2018.

GRIMM, M. *et al.* Serum vitamin D levels of patients with oral squamous cell carcinoma (OSCC) and expression of vitamin D receptor in oral precancerous lesions and OSCC. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal.** Valencia, v. 20, p. 2, p. e188-95, Mar. 2015.

GRIMM M. *et al.* Is 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor expression a potential Achilles' heel of CD44+ oralsquamous cell carcinoma cells? **Target Oncol.**, Paris, v. 8, n. 3, p.189-201, Sept. 2013.

GUTIÉRREZ-PASCUAL, M. *et al.* Squamous cell carcinoma of the lip. A retrospective study of 146 patients. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, Amsterdam, v. 26, n. 9, p. 1116-21, Sept., 2012.

HAGER G. *et al.* 1,25(OH)₂ Vitamin D₃ induces elextated expression of the cell cycle-regulating genes p21 and p27 in squamous carcinoma cell lines of the head and neck. **Acta Otolaryngol.**, Valencia, v. 121, n. 1, p. 103-109, Jan. 2001.

HAGER, G. *et al.* Molecular analysis of p21 promoter activity isolated from squamous carcinoma cell lines of the head and neck under the influence of 1,25(OH)₂ vitamin D₃ and its analogs. **Acta Otolaryngol.**, Valencia, v. 124, n. 1, p. 90-96, Jan. 2004.

HAMA, T. *et al.* Prognostic significance of vitamin d receptor polymorphisms in head and neck squamous cell carcinoma. **PLoS ONE.**, San Francisco, v. 6, n. 12, p. e29634, Dec. 2011.

HASHMI, A. A. *et al.* Low p27^{kip1} expression in head and neck squamous cell carcinoma: association with risk factors and adverse outcomes. **Appl Cancer Res.**, Ribeirão Preto, v. 39, n. 5, 2019.

HELDE-FRANKLING, M. *et al.* Vitamin D supplementation to palliative cancer patients: protocol of a double-blind, randomised controlled trial 'Palliative-D'. **BMJ Support Palliat Care.**, London, v. 7, n. 4, p. 458-463, Dec. 2017.

HOLMSTRUP, P. *et al.* Long-term treatment outcome of oral premalignant lesions. **Oral Oncol**, Oxford, v. 42, n. 5, p. 461-474, May 2006.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Estimativa 2018**: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Inca, 2018. 126 p.

JEON, S. M.; SHIN, E. A. Exploring vitamin D metabolism and function in cancer. **Exp Mol Med.**, Seoul, v.50, n. 4, p. 20, Apr 2018.

KORNFEHL, J. *et al.* Antiproliferative effects of the biologically active metabolite of vitamin D3 (1,25 [OH]₂ D3) on head and neck squamous cell carcinoma cell lines. **Eur Arch Otorhinolaryngol.** Heidelberg, v. 253, n. 6, p. 341-344, 1996.

KRISANAPRAKORNKIT, S.; IAMAROON, A. Epithelial-mesenchymal transition in oral squamous cell carcinoma. **ISRN Oncol**, 2012;

KRISHNAN, A. V. *et al.* The role of vitamin D in cancer prevention and treatment. **Endocrinol Metab Clin North Am.**, New York, v. 39, n. 2, p. 401-418, June 2010.

KULBERSH J. S. *et al.* 1alpha,25-Dihydroxyvitamin D(3) to skew intratumoral levels of immune inhibitory CD34(+) progenitor cells into dendritic cells. **Otolaryngol Head Neck Surg.** Rochester, v. 140, n. 2, p.235-40, Feb. 2009.

LATHERS, D. M. *et al.* Phase 1B study to improve immune responses in head and neck cancer patients using escalating doses of 25-hydroxyvitamin D3. **Cancer Immunol Immunother**, Berlin, V. 53, n. 5, p. 422-340, May 2004.

LATHERS, D. M. *et al.* Phase 1B study of 25-hydroxyvitamin D(3) treatment to diminish suppressor cells in head and neck cancer patients. **Hum Immunol**, New York, v. 62, n. 11, p. 1282-93, Nov. 2001.

LEE, J. S. *et al.* Claudin-1 expression decreases with increasing pathological grade in actinic keratosis and may be a marker of high-risk actinic keratosis. **Clin Exp Dermatol.**, Oxford, v. 12, Oct. 2018.

LIMA, J. S. *et al.* Oral leukoplakia manifests differently in smokers and non-smokers. **Braz Oral Res.**, São Paulo, v. 26, n. 6, p. 543-549, Nov./Dec. 2012.

LIPWORTH, L, *et al.* Dietary vitamin D and cancers of the oral cavity and esophagus. **Ann Oncol.**, London, v. 20, n. 9, p. 1576-81, Sept. 2009.

LIU, W. *et al.* Malignant transformation of oral leukoplakia: a retrospective cohort study of 218 Chinese patients. **BMC Cancer.**, London, v. 10, p. 685, Dec. 2010.

LIU, Z. *et al.* Polymorphisms of vitamin D receptor gene protect against the risk of head and neck cancer. **Pharmacogenet Genomics**, Hagerstown, v. 15, n. 3, p. 159-65. Mar. 2005.

LOPES, M. L. D. S. *et al.* Clinicopathological profile and management of 161 cases of actinic cheilitis. **An Bras Dermatol.**, Rio de Janeiro, v. 90, p. 505–512, Jul./Aug. 2015.

ALVES, M. *et al.* Vitamin D – importance of laboratory evaluation. **Rev Port Endocrinol Diabetes Metab**, Lisbon, V. 8, n. 1, p. 32–39, Jan./June 2013;

MALODOBRA-MAZUR, M. *et al.* VDR gene single nucleotide polymorphisms and their association with risk of oral cavity carcinoma. **Acta Biochim Pol**, Warszawa, v. 59, n. 4, p. 627-30, 2012.

MEHANNA , H. M. *et al.* Treatment and follow-up of oral dysplasia - a systematic review and meta-analysis. **Head Neck**. New York, v. 31, n. 12, p. 1600-1609, Dec. 2009.

MEIER, J. D. *et al.* Treatment with 1-alpha,25-dihydroxyvitamin D₃ (vitamin D₃) to inhibit carcinogenesis in the hamster buccal pouch model. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg.**, Chicago, v. 133, n. 11, p. 1149-52, Nov. 2007.

NAPIER, S. S.; SPEIGHT, P. M. Natural history of potentially malignant oral lesions and conditions: an overview of the literature. **J Oral Pathol Med.**, Copenhagen, v. 37, n. 1, p. 1-10, Jan. 2008.

ORELL-KOTIKANGAS, H. *et al.* High prevalence of vitamin D insufficiency in patients with head and neck cancer at diagnosis. **Head Neck**, New York, v. 34, n. 10, p. 1450-1455, Oct. 2012.

OSAFI, J. Differential effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on oral squamous cell carcinomas in vitro. **J Diet Suppl.**, London, v. 11, n. 2, p. 145-54, June 2014.

PALACIOS, C.; GONZALEZ, L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? **J Steroid Biochem Mol Biol.**, Oxford, v. 144 part A, p. 138-145, Oct. 2014.

PETERS, B. S. E.; MARTINI, L. A. **Funções plenamente reconhecidas de nutrientes: vitamina D**. 2. ed. São Paulo: International Life Sciences Institute do Brasil, 2014. 24 p.

- PETTI, S. Pooled estimate of world leukoplakia prevalence: a systematic review. **Oral Oncol.**, Oxford, v. 39, n. 8, p. 770–780, Dec. 2003.
- PILATI, S. F. M. *et al.* Histopathologic features in actinic cheilitis by the comparison of grading dysplasia systems. **Oral Dis**, Amsterdam, v. 23, n. 2, p. 219-224, Mar. 2017.
- PLUDOWSKI, P. *et al.* Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality-a review of recent evidence. **Autoimmun Rev.**, Amsterdam, v. 12, n. 10, p. 976-989, Aug. 2013.
- PREMAOR, M. O. *et al.* Hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism in resident physicians of general hospital in Southern Brazil. **J Endocrinol Investigation.**, Milan, v. 31, n. 11, p. 991-995, Nov. 2008.
- PRUDENCIO, J. *et al.* Action of low calcemic 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃ analogue EB1089 in head and neck squamous cell carcinoma. **J Natl Cancer Inst.** Washington, v. 93, n. 10, p. 745-753, May. 2001.
- RAI, V. *et al.* Vitamin D receptor polymorphism and cancer: An Update. **Anticancer Res.**, Athens, v. 37, n. 8, p. 3991-4003, Aug. 2017.
- REICHRATH, J. *et al.* Analysis of the vitamin D system in cutaneous squamous cell carcinomas. **J Cutan Pathol.** Malden, v. 31, n. 3, p. 224–31, Mar. 2004.
- ROSLI, S. N. *et al.* 1 α ,25OH₂D₃ down-regulates HBp17/FGFBP-1 expression via NF- κ B pathway. **J Steroid Biochem Mol Biol.**, New York, v. 136, p. 98-101, July 2013.
- ROSLI, S. N. *et al.* 1 α ,25(OH)₂D₃ inhibits FGF-2 release from oral squamous cell carcinoma cells through down-regulation of HBp17/FGFBP-1. **In Vitro Cell Dev Biol Anim.** Berlin, v. 50, n. 9, p. 802-6, Oct. 2014.
- REICHRATH, S.; REICHRATH, J. No evidence for induction of key components of the Notch signaling pathway (Notch-1, Jagged-1) by treatment with UV-B, 1,25(OH)₂D₃, and/or epigenetic drugs (TSA, 5-Aza) in human keratinocytes in vitro. **Dermatoendocrinol**, Austin, v. 4, .1 p. 44-52, Jan. 2012.
- SARGERAN, K. *et al.* Survival after lip cancer diagnosis. **J Craniofac Surg**, Burlington, v. 20, n. 1, p. 248–52, Jan. 2009.
- SATAKE, K. *et al.* Anti-tumor effect of Vitamin A and D on head and neck squamous cell carcinoma. **Auris Nasus Larynx**, Amsterdam, v. 30, n. 4, p. 403-412, Dec. 2003.
- SAVAGE, N. W.; MCKAY, C.; FAULKNER, C.; Actinic cheilitis in dental practice. **Australian Dental Journal**, Brisbane, v. 55, p. 78-84, May. 2010.

- SHINTANI, T. *et al.* Eldecalcitol (ED-71), an analog of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 as a potential anti-cancer agent for oral squamous cell carcinomas. **J Steroid Biochem Mol Biol.**, New York, v. 164, p. 79-84, Nov. 2016.
- SILVERMAN, S. J. R.; LUANGJARMEKORN, L.; GREENSPAN, D. Occurrence of oral Candida in irradiated head and neck cancer patients. **J Oral Med.** Saint Louis, v. 39, n. 4, p. 194-6. Oct./Dec. 1984.
- SQUIER, C. A.; KREMER, M. J.; WERTZ, P. W. Effect of ethanol on lipid metabolism and epithelial permeability barrier of skin and oral mucosa in the rat. **J Oral Pathol Med.** Copenhaguem, v. 32, n. 10, p. 595-599, Nov. 2003.
- SUNDARAM, K. *et al.* 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 modulates CYP2R1 gene expression in human oral squamous cell carcinoma tumor cells. **Horm Cancer**, New York, v. 5, n. 2, p. 90-7. Apr. 2014.
- SZYMAŃSKA, K. *et al.* Alcohol and tobacco, and the risk of cancers of the upper aerodigestive tract in Latin America: a case–control study. **Cancer Causes Control**, Dordrecht, v. 22, n. 7, p.1037-1046, July 2011.
- TORRE, L. A. *et al.* Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends--An Update. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.** Philadelphia, v. 25, n. 1, p.16-27, Jan. 2016.
- TRÉMEZAYGUES, L. *et al.* 1,25-dihydroxyvitamin D(3) protects human keratinocytes against UV-B-induced damage: In vitro analysis of cell viability/proliferation, DNA-damage and -repair. **Dermatoendocrinol.** Austin, v. 1, n. 4, p. 239-45. July 2009.
- TSUPRYKOV, O. *et al.* Why should we measure free 25(OH) vitamin D? **J Steroid Biochem Mol Biol.**, New York, v.180, p. 87-104, June 2018.
- ULRICH, M. *et al.* Noninvasive diagnosis and monitoring of actinic cheilitis with reflectance confocal microscopy. **J Eur Acad Dermatol Venereol.**, Amsterdam, v. 25, n. 3, p. 276–284, Mar, 2010.
- VAN DER WALL, I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification, and present concepts of management. **Oral Oncol.**, Oxford, v. 45, n. 4-5, p. 317-323, Apr./May 2009.
- VIEIRA, R. A. M. A. R. *et al.* Actinic cheilitis and squamous cell carcinoma of the lip: clinical, histopathological and immunogenetic aspects. **An Bras Dermatol.**, Rio de Janeiro, v. 87, n. 1, p. 105-114, Jan./Feb. 2012.
- VISVADER, J. E.; LINDEMAN, G. J. Cancer stem cells in solid tumours: accumulating evidence and unresolved questions. **Nat Rev Cancer.**, London, v. 8, n. 10, p. 755-768, Oct. 2008.

WALKER, D. D. *et al.* Immunological modulation by 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck.

Cytokine, Philadelphia, v. 58, n. 3, p. 448-445, June 2012.

WALSH, J. E. *et al.* Use of alpha,25-dihydroxyvitamin D3 treatment to stimulate immune infiltration into head and neck squamous cell carcinoma. **Hum**

Immunol, New York, v. 71, n. 7, p. 659-65, July 2010.

WARNAKULASURIYA, S. Diagnostic adjuncts on oral cancer and precancer: an update for practitioners. **Br Dent J.**, London, v. 223, n. 9, p. 663-666. Nov. 2017.

WARNAKULASURIYA, S, ARIYAWARDANA, A. Malignant transformation of oral leukoplakia: a systematic review of observational studies. **J Oral Pathol Med.** v. 45, n. 3, p.155-166, Mar. 2016

WICHA MS, LIU S, DONTU G. Cancer stem cells: an old idea-a paradigm shift. **Cancer Res.**, v. 66, p. 1883-1890, 2006.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Colaboration Centre for Oral Precancerous Lesions. Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, Saint Louis, v. 46, n. 4, p. 518-539, Oct. 1978.

XIAO, T. T. Combined effects of aspirin and vitamin D3 on two OSCC cell lines: a preliminary study. **Biotechnol Lett.** Dordrecht, v. 40, n. 3, p. 551-559, Mar. 2018.

YANG, S. W. *et al.* MART-10, a newly synthesized vitamin D analog, represses metastatic potential of head and neck squamous carcinoma cells. **Drug Des Devel Ther.** Auckland, v. 10, p. 1995-2002, June 2016.

YEUNG, K.T.; YANG J. Epithelial-mesenchymal transition in tumor metastasis. **Mol Oncol.** v. 11, n. 1, p.28-39, 2017.

YOUNG, M.R.; DAY, T. A. Immune regulatory activity of vitamin d3 in head and neck cancer. **Cancers (Basel).**, Basel, v.5, n. 3, p. 1072-1085. Aug. 2013.

YOUNG, M. R.; LEVINGSTON, C; JOHNSON, S. D. Cytokine and Adipokine Levels in Patients with Premalignant Oral Lesions or in Patients with Oral Cancer Who Did or Did Not Receive 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D3 Treatment upon Cancer Diagnosis. **Cancers (Basel)**, Basel, v. 7, n. 3, p. 1109-11024, June 2015.

YUAN, F. N. *et al.* Vitamin D signaling regulates oral keratinocyte proliferation in vitro and in vivo. **Int J Oncol.**, Athens, v. 44, n. 5, p. 1625-1633, May 2014.

ZELJIC, K. *et al.* Vitamin D receptor, CYP27B1 and CYP24A1 genes polymorphisms association with oral cancer risk and survival. **J Oral Pathol Med.**, Copenhaguem, v. 41, n. 10, p. 779-787, Nov. 2012.

ZHANG, H. *et al.* In serum, higher parathyroid hormone but not lower vitamin D is associated with oral squamous cell carcinoma. **Curr Oncol.**, Toronto, v. 22, n. 4, p. e259-63, Aug. 2015.