

Deficiência de vitamina d e sua relação com pior prognóstico em melanoma: uma revisão sistemática

Vitamin d deficiency and its relationship with poor prognosis in melanoma: a systematic review

DOI:10.34117/bjdv7n10-432

Recebimento dos originais: 26/09/2021

Aceitação para publicação: 29/10/2021

Fernando Alves de Araújo Neto

Graduando em Medicina pela Universidade Federal de Campina Grande (UFCG)
Instituição: Universidade Federal de Campina Grande (UFCG)
Endereço: R. Carlos Chagas, s/n - Campina Grande - PB, Brasil
E-mail: fernando.alves.neto@hotmail.com

Antônia Távora Pinho Rosado Ventura

Graduanda em medicina pela Universidade Federal de Campina Grande (UFCG)
Instituição: Universidade Federal de Campina Grande (UFCG)
Endereço: R. Carlos Chagas, s/n - Campina Grande - PB, Brasil
E-mail: antoniatprv@hotmail.com

Luciana Silveira Rabello de Oliveira

Professora da disciplina de dermatologia da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG)
Instituição: Universidade Federal de Campina Grande (UFCG)
Endereço: R. Carlos Chagas, s/n - Campina Grande - PB, Brasil
E-mail: lucianasrabello@uol.com.br

RESUMO

O melanoma é o tumor cutâneo de maior letalidade e possui fatores de risco conhecidos, como a exposição solar. Estudos dos últimos anos mostraram o envolvimento da deficiência de vitamina D com o aumento do risco de outros cânceres, além de pesquisas *in vitro* terem revelado possíveis efeitos antiproliferativos e antiangiogênicos dessa vitamina. Devido a isso, iniciaram-se investigações acerca do papel da vitamina D na fisiopatologia e no prognóstico de melanomas. Este é um estudo composto por uma revisão sistemática da literatura cujos objetivos são averiguar se baixos níveis plasmáticos de vitamina D têm relação com um pior prognóstico do melanoma cutâneo e se há ligação entre essa deficiência vitamínica e aumento no índice de Breslow nos pacientes com tal neoplasia. Após análise, foi encontrada associação entre hipovitaminose D e maiores espessuras tumorais, com consequente impacto negativo no desfecho dos pacientes estudados. No entanto, continuam sendo necessárias novas pesquisas a fim de elucidar se a vitamina D, em estágios avançados do melanoma, persiste com seus efeitos antineoplásicos; e se a sua suplementação seria capaz de proporcionar melhora na sobrevida desses pacientes.

Palavras-chave: Melanoma. Vitamina D. Prognóstico.

ABSTRACT

Melanoma is the most lethal cutaneous tumor and has known risk factors, such as sun exposure. Studies in recent years have shown the involvement of vitamin D deficiency with increased risk of other cancers, and *in vitro* research has revealed possible antiproliferative and antiangiogenic effects of this vitamin. Therefore, investigations were initiated on the role of vitamin D in the pathophysiology and prognosis of melanomas. This is a study composed of a systematic review of the literature whose objectives are to ascertain whether low plasma levels of vitamin D are related to a worse prognosis of cutaneous melanoma and if there is a link between this vitamin deficiency and an increase in Breslow index in patients with such neoplasia. After analysis, an association was found between hypovitaminosis D and greater tumor thickness, with a consequent negative impact on the outcome of the studied patients. However, further research is still needed in order to elucidate whether vitamin D, in advanced stages of melanoma, persists with its antineoplastic effects; and whether its supplementation would be able to improve the survival of these patients.

Keywords: Melanoma. Vitamin D. Prognosis.

1 INTRODUÇÃO

O melanoma cutâneo é o tipo histológico mais invasivo e letal dentre os tipos de câncer de pele. Apesar de sua menor recorrência, quando comparado ao carcinoma basocelular e ao carcinoma espinocelular, ele apresenta altas taxas de disseminação e formação de metástases (SCHADENDORF *et al.*, 2018).

O principal fator de risco na gênese do melanoma é a exposição solar, especificamente à radiação ultravioleta (UV), e apesar da crescente conscientização no tocante à proteção aos raios solares, a incidência desse tipo de câncer de pele vem aumentando nos últimos anos (WHITEMAN; GREEN; OLSEN, 2016). Devido a isso, levantou-se a hipótese de que a patogênese do melanoma poderia envolver outros fatores mais complexos, além da radiação UV.

A vitamina D é majoritariamente sintetizada na pele mediante a ação dos raios UV, e evidências recentes mostraram uma relação entre a deficiência dessa vitamina e o risco elevado de desenvolver alguns tipos de neoplasias, como o câncer colorretal (GANDINI *et al.*, 2011).

Estudos *in vitro* demonstraram possíveis efeitos antineoplásicos da vitamina D, tais como a inibição da proliferação de células malignas, da angiogênese e diminuição do potencial invasivo (SLOMINSKI *et al.*, 2017). Devido a essas descobertas, novas pesquisas foram conduzidas em humanos, a fim de investigar o papel da vitamina D na fisiopatologia do melanoma.

O prognóstico dos casos de melanoma pode ser melhor previsto mediante o uso do índice de Breslow, uma avaliação anatomopatológica da profundidade do tumor, expressa em milímetros, na qual as neoplasias com maior espessura apresentam uma pior evolução (BALCH *et al.*, 2004). Outras variáveis clínicas também podem ser consideradas para estabelecer uma relação de prognóstico desfavorável, como gênero, idade, história familiar, localização do tumor primário, presença de ulceração e índice de replicação mitótica (BALCH *et al.*, 2001).

Sendo assim, essa revisão sistemática se propõe a analisar criteriosamente a relação dos níveis séricos de vitamina D com o tipo de desfecho nos casos de melanoma cutâneo e a sintetizar o conjunto de evidências disponíveis na literatura científica até o momento.

2 JUSTIFICATIVA

O melanoma, a despeito de ser o tipo de tumor cutâneo com menor incidência, é o mais letal, devido à sua capacidade metastática. Por isso, torna-se relevante estabelecer fatores de pior prognóstico na evolução desse câncer, a fim de auxiliar os profissionais de saúde na tomada de decisões clínicas. Com o intuito de agregar os resultados das publicações científicas, o presente estudo assume importância à medida que procura elucidar, conjuntamente à literatura médica atual, a relação da deficiência de vitamina D com a fisiopatologia e com os potenciais desfechos negativos do câncer de pele tipo melanoma.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Averiguar se baixos níveis plasmáticos de vitamina D têm envolvimento com um pior prognóstico do melanoma cutâneo.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Pesquisar na literatura médica atual se há correlação entre deficiência de vitamina D e aumento no índice de Breslow nos pacientes diagnosticados com melanoma cutâneo.

4 METODOLOGIA

4.1 TIPO DE PESQUISA

O estudo proposto é composto por uma revisão sistemática da literatura cuja base foram adaptações da diretriz PRISMA 2020, usada na elaboração de revisões sistemáticas. Por meio da estratégia PICO, conduzimos a pesquisa de artigos científicos a partir de um questionamento bem estruturado acerca do tema deste estudo.

Quadro 1 - Estratégia PICO

Característica	Descrição
População	Pacientes com melanoma
Intervenção/exposição	Deficiência de vitamina D
Controle	Controles saudáveis
Desfecho (outcome)	Pior prognóstico (Índice de Breslow)

Fonte: Elaborado pelos autores.

Optamos por analisar o índice de Breslow como fator de pior prognóstico nessa pesquisa, visto que essa característica é a principal preditora de desfecho desfavorável nos casos de melanoma.

4.2 BUSCA NA LITERATURA

Uma pesquisa foi realizada com os termos "vitamin D" e "melanoma", utilizando o termo booleano "AND", nas bases de dados do Embase, PubMed, LILACS, BVS e Scielo. A busca foi conduzida pelos dois autores de forma independente. Os seguintes filtros de busca foram empregados durante a pesquisa nas bases de dados eletrônicas: texto na íntegra disponível; estudo observacional.

4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram considerados elegíveis para esta revisão sistemática os seguintes artigos: artigos com texto na íntegra disponíveis; estudos observacionais; estudos conduzidos em humanos; estudos que analisaram a relação entre níveis séricos de vitamina D e índice de Breslow; artigos na língua inglesa, portuguesa e espanhola.

Os estudos duplicados, sem texto completo disponível, ou que não apresentarem os critérios de inclusão necessários foram excluídos da seleção.

4.4 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Na fase de triagem, os autores selecionaram os artigos relevantes para a pesquisa, baseados no título do artigo e na leitura do seu resumo, de forma independente. Não houve discordância entre os autores. Depois da triagem, os artigos foram lidos e analisados na íntegra, avaliando sua elegibilidade. O fluxograma da condução da pesquisa está representado na figura 1.

4.5 QUALIDADE DOS ESTUDOS

Após a fase de seleção, os artigos selecionados foram avaliados quanto à sua qualidade metodológica, com o auxílio da escala de Newcastle-Ottawa, pelos dois autores de forma independente, a fim de averiguar o risco de vieses.

4.6 EXTRAÇÃO DOS DADOS

Durante a leitura das pesquisas, os dados relevantes para a elaboração da revisão sistemática foram extraídos e sintetizados em forma de tabela.

4.7 DESFECHO PRIMÁRIO

Com essa revisão sistemática, esperamos identificar evidências da associação entre os baixos níveis séricos de vitamina D e o pior prognóstico nos cânceres de pele do tipo melanoma.

4.8 DESFECHO SECUNDÁRIO

Desejamos que os resultados dessa revisão sistemática sirvam como base para auxiliar os profissionais de saúde na tomada de decisões clínicas em relação ao melanoma cutâneo.

4.9 ASPECTOS ÉTICOS

Não houve necessidade de avaliação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa, uma vez que o estudo proposto se trata de uma revisão sistemática de publicações já submetidas a escrutínio prévio na literatura.

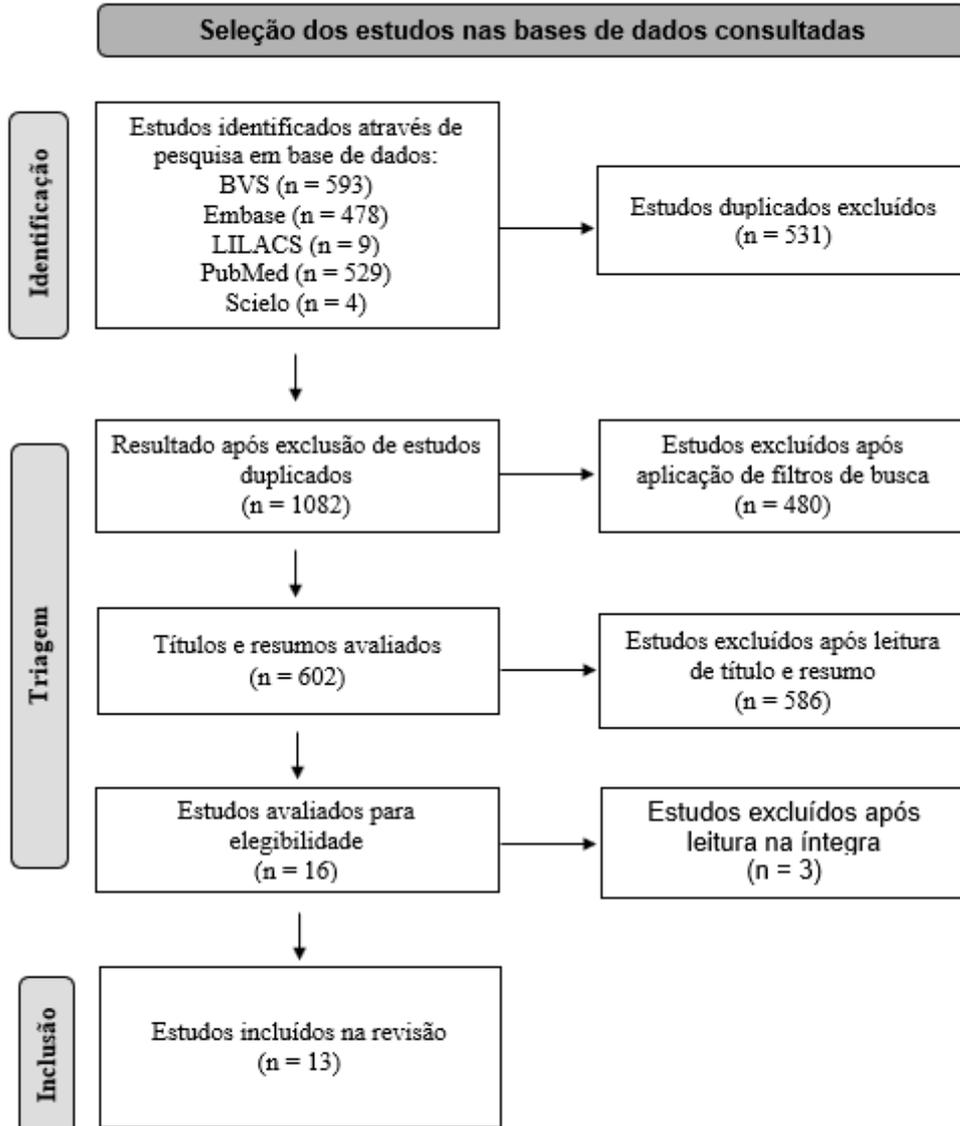
5 RESULTADOS

Após a pesquisa inicial nas bases de dados eletrônicas, 1082 estudos foram incluídos na fase de triagem, dos quais apenas 602 tiveram o título e resumo avaliados após a aplicação dos filtros de busca. Foram selecionados 16 artigos relevantes para a revisão sistemática, que foram lidos na íntegra e avaliados quanto aos critérios de elegibilidade. Desses, 3 estudos foram excluídos, por não apresentarem análise estatística entre os níveis séricos de vitamina D e índice de Breslow. Os 13 artigos restantes foram incluídos nesta revisão. O fluxograma da seleção dos artigos encontra-se representado na Figura 9.

Para analisar quantitativamente os estudos selecionados, estabelecemos um valor de P (p-value) < 0,05 como estatisticamente significativo nessa revisão sistemática. Dos 13 estudos analisados, oito encontraram uma relação significativa entre deficiência de vitamina D e um aumento no índice de Breslow. É importante ressaltar que os estudos nos quais essa relação não foi estabelecida apresentavam uma amostra populacional menor quando comparados às outras pesquisas. Quando a população estudada de cada uma das 13 pesquisas é somada, essa revisão abrangeu uma população de 6850 pacientes com melanoma. A Tabela 1 expõe as características e os principais achados dos estudos analisados.

Nos grandes estudos de coorte (FANG *et al.*, 2016; HARDIE *et al.*, 2020; NEWTON-BISHOP *et al.*, 2009), os quais foram bem delimitados e com boa qualidade metodológica, foram encontradas fortes medidas de associação entre a hipovitaminose D e aumento da espessura do tumor. Já nos estudos de coorte com menor amostragem populacional (LIPPLAA *et al.*, 2018; MORENO-ARRONES *et al.*, 2019; TIMERMAN *et al.*, 2017), uma associação estatística significativa não pode ser estabelecida. Os estudos do tipo caso-controle (BADE *et al.*, 2014; BEFON *et al.*, 2019; GAMBICHLER *et al.*, 2013; LIM; SHAYAN; VARIGOS, 2018; LOMBARDO *et al.*, 2021; NÜRNBERG *et al.*, 2009; WYATT *et al.*, 2015) apresentaram resultados variáveis.

Figura 1 – Fluxograma de pesquisa e seleção dos estudos



Fonte: Elaborado pelos autores.

Tabela 1 – Características e desfechos dos estudos incluídos

Autor e ano	País	Tipo de estudo	População (amostra)	Escala de Newcastle-Ottawa	Índice de Breslow	Níveis de 25(OH)D	Valor p (p-value)	Desfechos do estudo
NEWTON-BISHOP <i>et al.</i> , 2009	Reino Unido	Coorte	1132	8	< 0,75 mm 0,75 – 1 mm 1 – 2 mm 2 – 3 mm > 3 mm	22,88 ng/mL* 21,64 ng/mL* 20,69 ng/mL* 20,32 ng/mL* 19,84 ng/mL*	0,002	<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes com deficiência de vitamina D apresentaram maior índice de Breslow. - Maior Índice de Breslow foi associado com maiores taxas de recidiva (HR 1,35 / IC 95% 1,26 – 1,44) e mortalidade (HR 1,29 / IC 95% 1,21 – 1,38) - Pacientes que apresentaram um aumento de 20 nmol/L nos níveis de vitamina D apresentaram menores índices de recidiva (HR 0,75 / IC 95% 0,64 – 0,90) e mortalidade (HR 0,80 / IC 95% 0,68 – 0,96)
NÜRNBERG <i>et al.</i> , 2009	Alemanha	Caso-controle	205	7	2,55 mm 1,63 mm 1,50 mm	< 10 ng/mL 10 – 20 ng/mL > 20 ng/mL	0,078	<ul style="list-style-type: none"> - Sem associação estatística entre índice de Breslow e baixos níveis séricos de vitamina D. - Pacientes em estágio IV apresentaram menores níveis de vitamina D comparados com pacientes em estágio I (P = 0,006).
GAMBICHLER <i>et al.</i> , 2013	Alemanha	Caso-controle	764	8	< 1 mm 1 – 4 mm > 4 mm	15,1 ng/mL 10,7 ng/mL 9,4 ng/mL	0,028	<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes com deficiência de vitamina D apresentaram maior índice de Breslow. - Deficiência de vitamina D foi associada a tumores em estágios avançados (P = 0,036).

BADE <i>et al.</i> , 2014	Alemanha	Caso-controle	324	7	1,9 mm 1,4 mm 1 mm	< 10 ng/mL 10 – 20 ng/mL > 20 ng/mL	0,002	- Pacientes com deficiência de vitamina D apresentaram maior índice de Breslow.
WYATT <i>et al.</i> , 2015	Austrália	Caso-controle	100	8	< 0,75 mm ≥ 0,75mm	23,88 ng/mL* 20,28 ng/mL*	0,04	- Pacientes com deficiência de vitamina D apresentaram associação estatística com maior índice de Breslow (OR 3,82 / IC 95% 1,03 – 14,14)
FANG <i>et al.</i> , 2016	Estados Unidos	Coorte	1042	9	< 1 mm 1 – 2 mm 2 – 4 mm > 4 mm	26,51 ng/mL 25,20 ng/mL 23,89 ng/mL 21,86 ng/mL	0,001	- Pacientes com deficiência de vitamina D apresentaram maior índice de Breslow. - Pacientes com níveis deficientes de vitamina D tiveram pior SG (HR 1,44 / IC 95% 1,13 – 1,85 / P = 0.0036) e SEM (HR 1,37 / IC 95% 1,00 – 1,87 / P = 0,0475)
TIMERMAN <i>et al.</i> , 2017	Estados Unidos	Coorte	252	5	< 1 mm 1 – 4 mm > 4 mm	< 20 ng/mL ≥ 20 ng/mL	0,846	- Deficiência de vitamina D foi associado com doença em estágio avançado (HR 1,93 / IC 95% 1,15 – 3,22). - Deficiência de vitamina D foi associado com maior mortalidade (P = 0,012) - Sem associação estatística entre nível de Breslow e baixos níveis séricos de vitamina D.
LIM; SHAYAN; VARIGOS, 2018	Austrália	Caso-controle	109	6	< 0,75 mm 0,75 – 1 mm 1 – 2 mm 2 – 3 mm > 3 mm	26,88 ng/mL* 26,16 ng/mL* 25,12 ng/mL* 17,4 ng/mL* 23,9 ng/mL*	0,045	- Pacientes com deficiência de vitamina D apresentaram maior índice de Breslow.

LIPPLAA <i>et al.</i> , 2018	Reino Unido	Coorte	341	7	≤ 2 mm $> 2 - 4$ mm > 4 mm	20,6 ng/mL* 21,92 ng/mL* 21,36 ng/mL*	0,30	<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes com deficiência de vitamina D não tiveram desfechos piores em termos de SG (P = 0,42) ou TLD (P = 0,78), comparado com aqueles pacientes com níveis maiores de vitamina D - Sem associação estatística entre nível de Breslow, ulceração ou estágio avançado e baixos níveis séricos de vitamina D.
BEFON <i>et al.</i> , 2019	Grécia	Caso-controle	99	7	< 1 mm 1 – 4 mm > 4 mm	ND	0,370	<ul style="list-style-type: none"> - Sem associação estatística entre nível de Breslow e baixos níveis séricos de vitamina D.
MORENO-ARRONES <i>et al.</i> , 2019	Espanha	Coorte	204	7	≤ 1 mm > 1 mm	< 10 ng/mL 10 – 30 ng/mL > 30 ng/mL	0,057	<ul style="list-style-type: none"> - Sem associação estatística entre nível de Breslow e baixos níveis séricos de vitamina D. - Maior risco de ulceração em pacientes com deficiência de vitamina D (OR = 6.8 / IC 95% 1,5 – 29,7 / P = 0,012).
HARDIE <i>et al.</i> , 2020	Reino Unido	Coorte	2124	7	ND	< 20 ng/mL ≥ 20 ng/mL	0,001	<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes com deficiência de vitamina D apresentaram maior índice de Breslow. - Níveis deficientes de vitamina D foram associados a um risco aumentado de morte específica para melanoma (HR 1,59 / IC 95% 1,06 – 2,41 / P = 0,03). - Níveis deficientes de vitamina D foram associados a um risco

								aumentado de morte geral (HR 1,57 / IC 95% 1,10 – 2,25 / P = 0,01).
LOMBARDO <i>et al.</i> , 2021	Itália	Caso-controle	154	7	≤ 1 mm > 1 mm	21,1 ng/mL 17,8 ng/mL	0,0154	- Deficiência de vitamina D foi associado com maior índice de Breslow. - Maior atividade mitótica em pacientes com deficiência de vitamina D.

Fonte: Elaborado pelos autores. ND – Não disponível HR – *Hazzard ratio* OR – *Odds ratio* IC – Intervalo de confiança SG – Sobrevida geral SEM – Sobrevida específica para melanoma TLD – Tempo livre de doença *Valores convertidos de nmol/L para ng/mL

6 DISCUSSÃO

Os autores deste estudo revisaram e analisaram a literatura médica existente na atualidade sobre a relação entre os níveis séricos de vitamina D e pior prognóstico nos casos de melanoma. A maioria dos estudos incluídos nessa revisão sistemática demonstraram uma associação inversa entre os níveis de vitamina D e índice de Breslow, nos quais os pacientes com menores taxas séricas de 25-OH-vitamina D apresentavam tumores mais espessos (maior índice de Breslow).

As pesquisas que não mostraram relação significativa entre os níveis de vitamina D e maior espessura do melanoma apresentaram alguns vieses, como pequena amostragem no estudo; estudo monocêntrico; deficiência de vitamina D no grupo controle; baixa incidência de melanoma no país onde a pesquisa foi conduzida; e até mesmo disparidade na seleção de casos de melanoma.

Além do índice de Breslow, os artigos incluídos na revisão também analisaram outros aspectos prognósticos que não foram inicialmente incluídos no objetivo do estudo presente. Timermann *et al* (2017) observaram que a deficiência de vitamina D também estava relacionada com estágios avançados de melanoma; Fang *et al* (2016) demonstraram que níveis reduzidos de vitamina D estavam associados a uma pior sobrevida geral, a uma pior sobrevida específica para melanoma e a um pior tempo livre de doença; Hardie *et al* (2020) verificaram que os menores níveis de vitamina D foram associados a uma maior mortalidade específica para melanoma assim como uma maior mortalidade geral; Lombardo *et al* (2021) evidenciaram que a vitamina D também estava inversamente relacionada com o aumento da taxa mitótica.

Apesar desses achados, o papel dos níveis de vitamina D nos casos de melanoma ainda é controverso, uma vez que os níveis de 25-OH-vitamina D podem ser influenciados por diversos fatores ambientais, o que limita uma análise homogênea entre os diversos estudos. Esse parâmetro laboratorial é principalmente uma demonstração dos estoques corporais de vitamina D, e não reflete com exatidão a funcionalidade da vitamina no organismo.

Nos estudos de coorte, os níveis de vitamina D são dosados antes do diagnóstico de câncer e acompanhados durante um período de tempo pré-estabelecido. Porém, quando levamos em conta os estudos de caso-controle, a dosagem de 25-OH-vitamina D é realizada no momento do diagnóstico de melanoma. Dessa forma, tal dosagem da vitamina D pode não representar fidedignamente a variabilidade de seus valores ao longo da evolução e do desenvolvimento tumoral. Nesses pacientes, a vitamina D pode estar

diminuída pela atividade da doença tumoral, pelos possíveis tratamentos realizados ou pela redução da exposição solar após o diagnóstico de câncer de melanoma. Sendo assim, esse tipo de estudo consegue apenas demonstrar uma correlação, e não uma relação causal entre a deficiência de vitamina D e os fatores prognósticos.

De acordo com Newton-Bishop *et al* (2009), os pacientes que obtiveram um aumento de 20 nmol/L nos níveis de vitamina D apresentaram maiores índices de sobrevida e menores índices de mortalidade pelo melanoma, podendo justificar que apenas variações nos níveis séricos de 25-OH-vitamina D durante o seguimento seria um marcador prognóstico, e não o seu nível no momento do diagnóstico.

Dentre as limitações desta revisão, destacamos a dificuldade em analisar os estudos de forma homogênea, uma vez que as pesquisas apresentaram diferentes metodologias quanto à população selecionada, à dosagem da vitamina D, aos testes estatísticos e aos ajustes nos níveis de vitamina D por estação do ano, latitude, IMC, sexo e idade. Além disso, esta revisão não compreende uma metanálise, o que impossibilita uma síntese estatística dos estudos independentes em uma única estimativa de efeito.

Apesar de não haver recomendações oficiais quanto à dosagem de vitamina D nos pacientes com melanoma, a investigação clínica deve ser encorajada nesses pacientes, uma vez que a diminuição na exposição solar os coloca em risco de desenvolver deficiência de vitamina D. Quando identificada, a deficiência deve ser tratada com reposição de colecalciferol, como sugerem as diretrizes da SBEM. Até o momento, não está claro se a suplementação de vitamina D é capaz de reduzir o risco de melanoma ou de melhorar os desfechos de pacientes diagnosticados com esse tipo de câncer de pele, devido à ausência de ensaios clínicos randomizados que endossam essa teoria. Porém, a suplementação deve ser instituída nesses casos para melhora da saúde óssea, pois a maioria dos pacientes com melanoma encontra-se na terceira idade e há benefícios comprovados da reposição vitamínica nessa população de risco.

7 CONCLUSÃO

Este estudo objetivou avaliar a deficiência de vitamina D como um fator de pior prognóstico nos casos de melanoma, mais especificamente observando a sua influência no índice de Breslow. Em geral, os dados aqui apresentados apontaram para um aumento na espessura tumoral em pacientes com hipovitaminose D, o que representa um impacto negativo no prognóstico dessa população.

Nossa pesquisa apresentou resultados em prol da elucidação do efeito complexo que a vitamina D exerce na patogênese e na progressão do melanoma. No entanto, ainda existem outros fatores, que não a deficiência dessa vitamina, os quais podem influenciar nesse processo. Apesar de estudos mostrarem que a vitamina D pode inibir o desenvolvimento e a disseminação do melanoma durante estágios iniciais da doença, ainda é incerto se ela possui algum efeito antineoplásico durante estágios avançados da doença.

Mediante o exposto, são necessários novos estudos a fim de investigar se a suplementação da vitamina D seria capaz de proporcionar uma melhora na sobrevida dos pacientes com melanoma. Ainda que não exista uma recomendação oficial, aconselha-se que os profissionais de saúde investiguem a deficiência de vitamina D nos pacientes diagnosticados com melanoma, uma vez que essa população tem como recomendação médica evitar rigorosamente a exposição solar, podendo se beneficiar da suplementação com colecalciferol para manutenção da saúde óssea.

FINANCIAMENTO

Os custos do estudo foram financiados pelos autores

REFERÊNCIAS

BADE, B. et al. Low Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Are Associated with Increased Risk for Melanoma and Unfavourable Prognosis. *PLoS ONE*, 1 dez. 2014. v. 9, n. 12, p. e112863. Disponível em: <<https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0112863>>. Acesso em: 19 abril de 2021

BALCH, C. M. et al. Prognostic Factors Analysis of 17,600 Melanoma Patients: Validation of the American Joint Committee on Cancer Melanoma Staging System. *Journal of Clinical Oncology*, 15 ago. 2001. v. 19, n. 16, p. 3622–3634. Disponível em: <<http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2001.19.16.3622>>. Acesso em: 05 abril de 2021

BALCH, C. M. et al. An Evidence-based Staging System for Cutaneous Melanoma. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 1 maio. 2004. v. 54, n. 3, p. 131–149. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.3322/canjclin.54.3.131>>. Acesso em: 05 abril de 2021

BEFON, A. et al. Serum Total 25-Hydroxyvitamin D Levels in Patients With Cutaneous Malignant Melanoma: A Case-Control Study in a Low-Risk Southern European Population. *Dermatology Practical & Conceptual*, 31 dez. 2019. v. 10, n. 1, p. e2020010. Disponível em: <<https://dpcj.org/index.php/dpc/article/view/dermatol-pract-concept-articleid-dp1001a10>>. Acesso em: 19 abril de 2021

FANG, S. et al. Association of Vitamin D Levels With Outcome in Patients With Melanoma After Adjustment For C-Reactive Protein. *Journal of Clinical Oncology*, 20 maio. 2016. v. 34, n. 15, p. 1741–1747. Disponível em: <<https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2015.64.1357>>. Acesso em: 19 abril de 2021

GAMBICHLER, T. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D serum levels in a large German cohort of patients with melanoma. *British Journal of Dermatology*, mar. 2013. v. 168, n. 3, p. 625–628. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2133.2012.11212.x>>. Acesso em: 19 abril de 2021

GANDINI, S. et al. Meta-analysis of observational studies of serum 25-hydroxyvitamin D levels and colorectal, breast and prostate cancer and colorectal adenoma. *International Journal of Cancer*, 15 mar. 2011. v. 128, n. 6, p. 1414–1424. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/ijc.25439>>. Acesso em: 05 abril de 2021

HARDIE, C. M. et al. Environmental Exposures Such as Smoking and Low Vitamin D Are Predictive of Poor Outcome in Cutaneous Melanoma rather than Other Deprivation Measures. *Journal of Investigative Dermatology*, fev. 2020. v. 140, n. 2, p. 327- 337.e2. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022202X19327034>>. Acesso em: 19 abril de 2021

LIM, A.; SHAYAN, R.; VARIGOS, G. High serum vitamin D level correlates with better prognostic indicators in primary melanoma: A pilot study. *Australasian Journal of Dermatology*, ago. 2018. v. 59, n. 3, p. 182–187. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/ajd.12648>>. Acesso em: 19 abril de 2021

LIPPLAA, A. et al. 25-hydroxyvitamin D serum levels in patients with high risk resected melanoma treated in an adjuvant bevacizumab trial. *British Journal of Cancer*, 23 out.

2018. v. 119, n. 7, p. 793–800. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/s41416-018-0179-6>>. Acesso em: 19 abril de 2021

LOMBARDO, M. et al. Role of vitamin D serum levels in prevention of primary and recurrent melanoma. *Scientific Reports*, 12 dez. 2021. v. 11, n. 1, p. 5815. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/s41598-021-85294-3>>. Acesso em: 19 abril de 2021

MORENO-ARRONES, O. M. et al. Decreased vitamin D serum levels at melanoma diagnosis are associated with tumor ulceration and high tumor mitotic rate. *Melanoma Research*, dez. 2019. v. 29, n. 6, p. 664–667. Disponível em: <<https://journals.lww.com/10.1097/CMR.0000000000000638>>. Acesso em: 19 abril de 2021

NEWTON-BISHOP, J. A. et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D 3 Levels Are Associated With Breslow Thickness at Presentation and Survival From Melanoma. *Journal of Clinical Oncology*, 10 nov. 2009. v. 27, n. 32, p. 5439–5444. Disponível em: <<http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2009.22.1135>>. Acesso em: 19 abril de 2021

NÜRNBERG, B. et al. Reduced serum 25-hydroxyvitamin D levels in stage IV melanoma patients. *Anticancer Research*, 2009. v. 29, n. 9, p. 3669–3674. Acesso em: 19 abril de 2021

SCHADENDORF, D. et al. Melanoma. *The Lancet*, set. 2018. v. 392, n. 10151, p. 971–984. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673618315599>>. Acesso em: 05 abril de 2021

SLOMINSKI, A. T. et al. Vitamin D signaling and melanoma: Role of Vitamin D and its receptors in melanoma progression and management. *Laboratory Investigation*, 20 jun. 2017. v. 97, n. 6, p. 706–724. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/labinvest20173>>. Acesso em: 05 abril de 2021

TIMERMAN, D. et al. Vitamin D deficiency is associated with a worse prognosis in metastatic melanoma. *Oncotarget*, 24 jan. 2017. v. 8, n. 4, p. 6873–6882. Disponível em: <<https://www.oncotarget.com/lookup/doi/10.18632/oncotarget.14316>>. Acesso em: 19 abril de 2021

WHITEMAN, D. C.; GREEN, A. C.; OLSEN, C. M. The Growing Burden of Invasive Melanoma: Projections of Incidence Rates and Numbers of New Cases in Six Susceptible Populations through 2031. *Journal of Investigative Dermatology*, 2016. v. 136, n. 6, p. 1161–1171. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jid.2016.01.035>>. Acesso em: 05 abril de 2021

WYATT, C. et al. Vitamin D Deficiency at Melanoma Diagnosis Is Associated with Higher Breslow Thickness. *PLOS ONE*, 13 maio. 2015. v. 10, n. 5, p. e0126394. Disponível em: <<https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0126394>>. Acesso em: 19 abril de 2021