

# Vitamina D e Melanoma

João Maia Silva<sup>1</sup>, Catarina de Sousa Teixeira<sup>2</sup>, Miguel Correia<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Dermatologista/Consultant of Dermatology; Clínica Universitária de Dermatologia, Faculdade de Medicina de Lisboa, Universidade de Lisboa; Centro de Dermatologia, Hospital CUF Descobertas, Lisboa, Portugal

<sup>2</sup>Interna do Ano Comum de Dermatologia e Venereologia/Resident of the 1<sup>st</sup> year of Dermatology

<sup>3</sup>Dermatologista/Consultant of Dermatology; Centro de Dermatologia, Hospital CUF Descobertas, Lisboa, Portugal

**RESUMO** – A vitamina D participa na homeostasia do cálcio e mineralização óssea. Recentemente, a vitamina D foi implicada na patogénese do cancro e, mais especificamente, do melanoma. A deficiência sérica de 25(OH)D<sub>3</sub>, o precursor da forma ativa da vitamina D, tem sido associado ao aumento da incidência e a pior prognóstico do melanoma. Em modelos *in vitro* de vários tumores, a suplementação de vitamina D tem ação anti-inflamatória e promove a apoptose, induz a diferenciação, inibe a proliferação e sensibiliza as células tumorais para terapias anti-tumorais. Também a modulação da expressão dos recetores da vitamina D (VDR) parece estar implicada no efeito anti-tumoral da vitamina D. A relação entre a vitamina D e o melanoma torna-se mais controversa quando a obtenção de vitamina D através da exposição à radiação ultra-violeta pode estar associado ao aumento do risco de melanoma. Neste artigo é efetuada revisão da literatura e dadas sugestões de atuação no que se refere à exposição solar, níveis séricos de vitamina D e redução da incidência e gravidade do melanoma.

**PALAVRAS-CHAVE** – Luz Solar; Melanoma; Neoplasias da Pele; Vitamina D.

## Vitamin D and Melanoma

**ABSTRACT** – Vitamin D plays an important role in calcium homeostasis and bone metabolism. Recently, vitamin D was shown to play an important part in cancer pathology and, more specifically, in melanoma. Seric deficiency of 25(OH)D<sub>3</sub>, active precursor of vitamin D, has been linked to higher incidence and poorer melanoma prognosis. *In vitro* studies of several tumors showed that vitamin D supplementation has anti-inflammatory and pro-apoptotic properties, induces differentiation, inhibits proliferation and sensitizes tumoral cells to anti-tumoral therapies. Also, the modulation of the expression of vitamin D receptors (VDR) seems to be implied on vitamin D anti-tumoral effect. The relationship between vitamin D and melanoma becomes more controversial when vitamin D synthesis through UV radiation is associated with increased melanoma risk. In this article we review present bibliography and present clinical suggestions concerning solar exposure, seric blood levels of vitamin D and reduction of melanoma incidence and prognosis.

**KEYWORDS** – Melanoma; Skin Neoplasms; Sunlight; Vitamin D.

### INTRODUÇÃO

Ao longo dos últimos anos, nenhuma vitamina foi tão exaustivamente estudada na sua possível relação com a carcinogénese e no prognóstico de doentes com neoplasia quanto a vitamina D.<sup>1</sup> Nos últimos 20 anos têm sido verificados progressos consideráveis no sentido de esclarecer e aprofundar o seu papel neste grupo de patologias através de estudos epidemiológicos e experimentais.<sup>2</sup> Existiu também um avanço muito significativo durante o último século na compreensão da sua formação e ativação.<sup>3</sup>

Com este artigo procuramos ajudar a esclarecer, de

forma simples e atual, algumas questões relativas à vitamina D e à sua relação com o melanoma, abordando a dicotomia que parece existir entre o facto da síntese de vitamina D depender da exposição solar e ter um efeito protetor quanto à carcinogénese e, por outro lado, a exposição solar ser um fator de risco para o desenvolvimento do melanoma.

### VITAMINA D: COMO É SINTETIZADA E QUAL O SEU PAPEL NO ORGANISMO?

A vitamina D é uma pro-hormona lipossolúvel produzida pela pele a partir da exposição à radiação ultravioleta B

**Correspondência:** João Maia Silva  
Clínica Universitária de Dermatologia - Faculdade de Medicina de Lisboa,  
Universidade de Lisboa - Hospital de Santa Maria  
Av. Prof. Egas Moniz - 1649-028 Lisboa, Portugal  
**E-mail:** maiasilva@fm.ul.pt

**Recebido/Received**  
2 Novembro/November 2016  
**Aceite/Accepted**  
18 Janeiro/January 2017

## Artigo de Revisão

(UVB) em comprimentos de onda de 290-320 nm.<sup>4</sup> A irradiação UVB do 7-desidrocolesterol produz vitamina D<sub>3</sub>, que será depois metabolizada no fígado, a partir de um processo de hidroxilação, em 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub>. Esta, por sua vez, será metabolizada no rim em 1-alfa,25-dihidroxivitamina D<sub>3</sub>, que é a forma metabolicamente ativa da vitamina D.<sup>3</sup> Estudos em modelos animais revelaram a existência de hidroxilases na epiderme e hoje sabe-se que esta forma ativa da vitamina D pode também ser completamente produzida pelos queratinócitos.<sup>5,6</sup> Esta produção local tem pouca influência nos níveis séricos e, portanto, pouca influência sistémica, mas, devido à presença dos seus recetores de membrana (VDRs) nos queratinócitos e melanócitos, sabe-se que exerce na pele ação a nível da proliferação, diferenciação e apoptose celular.<sup>4,7</sup>

Existem vários fatores que condicionam a síntese cutânea de vitamina D, tais como a latitude da zona geográfica, a estação do ano, a hora do dia, a superfície corporal exposta e duração da exposição, o uso de protetor solar, a pigmentação da pele, a obesidade e a idade. É, no entanto, muito importante referir que a exposição prolongada e desprotegida ao sol não garante valores adequados de vitamina D: um estudo realizado em 93 surfistas no Havai, em que a exposição solar com pouca ou nenhuma proteção rondava as 22,4 horas semanais, determinou que o valor médio de vitamina D foi apenas 30 ng/mL e que em um quarto dos surfistas o valor estava baixo (<20 ng/mL).<sup>1,8</sup> É também de salientar que a síntese endógena de vitamina D é autolimitada em pessoas de pele clara, diminui significativamente após 5 a 10 minutos e a exposição prolongada não aumentará a síntese, mas aumentará o risco de cancro cutâneo.<sup>9</sup> É fundamental informar os doentes desta questão, especialmente considerando os elevados riscos associados à exposição solar.

Relativamente ao papel da vitamina D, sabe-se que a sua forma ativa pode funcionar a partir de duas vias major, a genómica e a não genómica. A genómica modula a expressão de mais de 900 genes envolvidos em diversos processos fisiológicos, incluindo aqueles que regulam a carcinogénese.<sup>10</sup> A não genómica resulta da ligação da vitamina D ativa aos VDRs, ativando assim as cascatas de sinalização celular.<sup>11</sup> Apesar do seu papel ser crucial na homeostasia do cálcio e fósforo,<sup>12</sup> a vitamina D é muito importante noutros mecanismos. Os VDRs estão presentes em cerca de 60 tipos de células<sup>13</sup> pelo que muitas das suas possíveis funções estão ainda por estudar.<sup>13</sup> Além da diversidade de efeitos biológicos, a variabilidade da expressão dos VDRs poderá justificar a existência de pessoas com doença endocrinológica e doseamentos normais de vitamina D, assim como, de pessoas "saúáveis" embora com níveis de vitamina D alterados.

### MELANOMA E EXPOSIÇÃO SOLAR

O melanoma maligno é uma neoplasia de melanócitos ou de células estaminais de melanócitos. Os melanócitos têm origem na crista neural e migram para a epiderme,

úvea, meninges e mucosa ectodérmica.<sup>14</sup> A incidência anual de melanoma maligno tem aumentado dramaticamente ao longo das últimas décadas, sendo uma das neoplasias malignas mais agressivas.<sup>15</sup>

É reconhecido que a exposição à radiação ultravioleta (UVR) A e B, é o principal fator etiológico ambiental da maioria dos melanomas.<sup>16</sup> Esta hipótese surgiu inicialmente a partir da análise da mortalidade associada ao melanoma de acordo com a latitude na Austrália, em que se verificou que a mortalidade era geralmente maior para menores latitudes, o que foi subsequentemente suportado por diversos estudos.<sup>9</sup> Os mecanismos pelos quais a UVR parece ser um eficiente indutor de melanoma incluem a formação de dímeros de pirimidinas, a imunossupressão e a produção de espécies reativas de oxigénio.<sup>17</sup>

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de melanoma provocado pela radiação solar são os escalões agudos e intensos, especialmente nas zonas do corpo com exposição solar intermitente e em pessoas jovens de fototipo de Fitzpatrick I e II.<sup>18</sup> Já a exposição solar contínua apresenta uma relação inversa com o risco de desenvolver melanoma.<sup>9</sup> A exposição a fontes artificiais de radiação ultravioleta, como os solários, também aumentam o risco de melanoma, especialmente em pessoas com idades inferiores a 35 anos.<sup>9,16</sup>

### VITAMINA D E MELANOMA

A deficiência de vitamina D está associada ao aumento do risco de vários tipos de cancro.<sup>19</sup> A vitamina D e seus metabolitos exercem efeito protetor por inibirem a angiogénese tumoral e por inibirem a proliferação celular por reforço da inibição por contacto intercelular.<sup>18</sup> Outros mecanismos parecem estar implicados como a modulação da diferenciação celular e da metastização.<sup>19</sup> O seu efeito antiproliferativo foi demonstrado em melanócitos e em células de melanoma *in vitro*.<sup>20</sup> Existe evidência que o eixo vitamina D<sub>3</sub>/1,25D<sub>3</sub>/VDR tem um papel importante no desenvolvimento quer do melanoma<sup>21</sup> quer de outras neoplasias, como por exemplo, a neoplasia do cólon, mama e próstata.<sup>22</sup>

Apesar destes dados promissores, continua por esclarecer de que forma os níveis séricos de vitamina D se relacionam especificamente com o risco de desenvolver melanoma, e existe alguma controvérsia na literatura até à data. É de referir os resultados do ensaio clínico realizado por Tang *et al* com dados do Women's Health Initiative (análise *post hoc*) que mostraram que, em mulheres na menopausa com antecedentes de cancro cutâneo não-melanoma a tomar diariamente 1000mg de cálcio e 400 IU de vitamina D, existia uma redução de 57% na incidência de melanoma quando comparada com as que estavam a tomar placebo ( $p=0,04$ ). Apesar do resultado promissor neste subgrupo de alto-risco, no geral do estudo (36 282 mulheres), a suplementação não estava associada com a redução do risco de melanoma.<sup>23,24</sup> Um outro estudo realizado em 2012 por Major *et al*<sup>25</sup> em 368 homens Finlandeses, que foi depois extrapolado para 47 800 homens

utilizando um algoritmo que relacionava os níveis séricos de vitamina D com variáveis como a vitamina D obtida por alimentação e suplementação, a zona onde residiam e o tempo de atividade ao ar-livre, não encontrou uma relação significativa entre os níveis séricos e o risco de melanoma. É, no entanto, de salientar certas limitações com que estes estudos se depararam, nomeadamente a baixa dosagem da suplementação e o grande número de variáveis, o que provoca um aumento do viés e não facilita o estabelecimento de uma relação causa-efeito.

Ainda no que diz respeito à relação entre o risco de desenvolver melanoma e, mais especificamente, na ação local da vitamina D, estudos *in vivo* mostram que a aplicação tópica de 1,25 D imediatamente após a exposição UVR aumenta a expressão de p53 e suprime os metabolitos do óxido nítrico. Estas ações resultam em menor lesão ao DNA, em menor imunossupressão e menor fotocarcinogénese.<sup>17</sup> Levanta-se assim a possibilidade de existir benefício na incorporação de análogos da 1,25 D em protetores solares e loções *after-sun*.<sup>26,27</sup> Estes estudos levantam também a possibilidade de, no que diz respeito à prevenção do melanoma, a ação local da vitamina D ser pelo menos tão significativa que a sua ação sistémica. Consideramos ser importante a investigação neste sentido.

Relativamente ao papel da vitamina D na evolução da doença, a literatura atual é menos divergente e permite inferir a existência de uma relação. Vários estudos demonstram uma forte correlação inversa entre os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D e o índice de Breslow,<sup>2</sup> parâmetro histológico com interesse prognóstico. Estes dados poderão indicar algum papel da vitamina D na evicção da evolução da doença. Simultaneamente, foram encontrados níveis séricos significativamente mais baixos em doentes com melanoma no estadio IV do que em doentes no estadio I.<sup>28</sup> Verificou-se também que doentes com melanoma e níveis séricos de vitamina D <10 ng/mg estavam mais predispostos a desenvolver metástases precocemente comparando com aqueles que apresentavam níveis séricos >20 ng/mL.<sup>28</sup> Num estudo europeu realizado em 2008 por Rosso *et al*<sup>29</sup> em 260 pacientes com melanoma, concluiu-se que aqueles que tiveram previamente férias em destinos com muito sol tinham uma sobrevida superior. Em 2011, Shipman *et al*<sup>30</sup> avaliou a média de horas de sol anual de 36 cidades europeias e comparou com as taxas de melanoma, deparando-se com uma menor mortalidade em cidades mais solarengas.<sup>16</sup> Mais recentemente, em 2013, um estudo realizado por Gandini *et al* em 289 pacientes com diagnóstico recente de melanoma e em 402 pacientes em *follow-up*, veio reforçar as conclusões dos estudos supracitados, tendo observado que férias em destinos solarengos dois anos antes do diagnóstico estavam associadas a um menor índice de Breslow em mulheres e que se verificava diminuição da reincidência em ambos os sexos, apesar de admitirem limitações, como por exemplo não terem sido considerados os níveis séricos de vitamina D.<sup>31</sup> Gandini *et al* obteve resultados semelhantes em 2016, mas em muito

maior escala (2738 pacientes com melanoma), em que demonstrou que, apesar de não ser uma relação causal e de, novamente, não serem considerados os níveis séricos de vitamina D, férias em destinos solarengos cinco anos antes do diagnóstico estavam significativamente associados a melhores fatores prognósticos.<sup>32</sup>

### QUAL A FORMA MAIS SEGURA DE OBTENÇÃO DE VITAMINA D?

A vitamina D pode ser obtida através da exposição à UVR, através da alimentação ou através da suplementação oral. Já vimos que a exposição da pele à luz solar constitui um fator de risco para os tumores de pele.

No que diz respeito à alimentação, a vitamina D está presente num número muito reduzido de alimentos, sob a forma de vitamina D3 (colecalfiferol) ou vitamina D2 (ergosterol), sendo que os estudos consideram que são ambas igualmente eficazes no aumento dos níveis séricos de vitamina D.<sup>9</sup> As fontes alimentares mais importantes são os peixes gordos e os óleos de fígado de peixe,<sup>33</sup> e, em quantidades ainda menos significativas, em alimentos como o queijo e a gema de ovo.<sup>34</sup> A alimentação, só por si, não é suficiente para garantir níveis séricos adequados de vitamina D.

Desta forma, a opção mais segura e eficaz de obtenção de níveis séricos adequados de vitamina D parece ser a suplementação oral. Na Islândia, país de elevada latitude em que a radiação UVB que permite a síntese endógena de vitamina D está ausente de 6 a 7 meses por ano, compararam-se os níveis séricos de vitamina D em indivíduos saudáveis com idades compreendidas entre os 30 e 85 anos que faziam suplementação com os que não faziam e concluiu-se que a toma de cerca de 12,5 µg/dia estava associada a níveis séricos quase sempre superiores a 18 ng/mL durante todo o ano, níveis mais baixos de PTH e muito menos variação sazonal de 25 hidroxivitamina D, reduzindo assim o "winter gap".<sup>9</sup>

A suplementação pode ser via oral ou intramuscular. Um estudo em idosos demonstrou que a injeção intramuscular de 15 mg de vitamina D3 podia aumentar os níveis de 25 hidroxivitamina D3 pré-injeção inferiores a 5 ng/mL para quase 30 ng/mL em 6 meses.<sup>9</sup>

É, contudo, de salientar que os efeitos na saúde de níveis séricos excessivos de vitamina D, além da hipercalcémia, ainda não estão bem estudados, mas sabe-se que a vitamina D tem uma baixa toxicidade, fator que contribui para a sua segurança, especialmente se mantida dentro dos valores recomendados. Por este motivo é aconselhada a monitorização periódica dos níveis séricos em doentes que se encontrem a tomar suplementos em doses muito elevadas (por exemplo >5000 IU/dia) e estudos emergentes sugerem que os níveis séricos devem ser (<60 ng/mL).<sup>1,33</sup> Na Tabela 1 encontram-se estratificadas as recomendações da International Osteoporosis Foundation para a dosagem de vitamina D de acordo com fatores que influenciam a sua produção endógena.<sup>35</sup>

## Artigo de Revisão

**Tabela 1 - Recomendações relativas à dosagem de suplementação com vitamina D<sup>35</sup>**

<b>&lt;20 ug/dia</b>
• Exposição solar
<b>20-25 ug/dia</b>
• Idosos
<b>&lt;50 ug/dia</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obesidade</li> <li>• Osteoporose</li> <li>• Exposição solar limitada (indivíduos institucionalizados, incapacidade em sair de casa)</li> <li>• Malabsorção</li> <li>• População de risco não-europeia (Médio Oriente e Ásia do Sul)</li> </ul>

A média estimada de vitamina D para os idosos alcançarem níveis séricos de 30 ng/ml é 20-25 ug/dia. Valores inferiores a 20 ug/dia poderão ser adequados para indivíduos com exposição solar regular. A dose poderá ser aumentada até 50 ug/dia em indivíduos obesos, com osteoporose, exposição solar limitada (indivíduos institucionalizados, incapacidade em sair de casa), malabsorção e em populações não europeias que se sabe de risco, como as do médio-oriente e sul da ásia e emigrantes dessas regiões a viver na europa. Noutros indivíduos de alto risco, é recomendado medir os valores séricos. a dose necessária pode ser estimada a partir do nível medido. Cada 2,5 ug de vitamina D aumentará os níveis séricos cerca de 1,0 ng/ml. Devido à variabilidade nas respostas individuais à suplementação, os valores séricos devem ser pedidos cerca de três meses após o início da suplementação.<sup>35</sup>

### CONCLUSÃO

A síntese da vitamina D é maioritariamente cutânea e dependente da exposição à UVR, nomeadamente à radiação ultravioleta B. A vitamina D participa na homeostasia de mecanismos celulares, não só pela sua ação no metabolismo do osso e sistema imunitário, como pelo seu efeito protetor na carcinogénese de vários tumores. Embora os níveis séricos de vitamina D pareçam influenciar o prognóstico no melanoma,<sup>30</sup> não foi ainda claramente estabelecida uma relação causa-efeito entre ambos.

Por outro lado, a exposição à UVR é um fator de risco para o melanoma. Recomendações para reduzir a exposição solar, tais como a evicção da exposição ao sol, a utilização de vestuário protetor e a aplicação de protetor solar de largo espectro, demonstraram reduzir a incidência de tumores da pele.

Então o que devemos dizer aos nossos doentes? Devemos recomendar-lhes a exposição solar não protegida para aumentar os níveis da vitamina D “protetora”? Ou, ao invés, devemos valorizar que tal exposição solar aumenta o risco de desenvolvimento de melanoma? Devemos então recomendar suplementos de vitamina D para diminuir o risco de melanoma? Ou simplesmente monitorizar os níveis de vitamina D e recomendar suplementação em caso de deficiência? E qual a relação custo/benefício desta monitorização?

Da revisão efetuada podemos afirmar que não se deve recomendar aos doentes com melanoma prolongar os

períodos de exposição não protegida para aumentar os níveis de vitamina D sob risco de aumentar a incidência de tumores da pele, incluindo novo melanoma. Da mesma forma e atendendo aos dados atuais, parece prematuro recomendar a suplementação com vitamina D ou análogos como profilaxia ou tratamento do melanoma.

De qualquer modo, foi demonstrado que um grande número de doentes com melanoma tem défice de vitamina D no momento do diagnóstico e que as recomendações habitualmente dadas aos doentes com melanoma para evitar a exposição solar não protegida podem baixar os níveis de vitamina D. Estas observações combinadas com a possibilidade real que os doentes com baixos níveis de vitamina D tenham pior prognóstico do que os que têm níveis normais ou elevados, aliada à baixa toxicidade da vitamina D, parecem suficientes para recomendar a determinação da vitamina D no momento do diagnóstico do melanoma, seguido de suplementação oral e monitorização seriada para os doentes com deficiência de vitamina D.

Para clarificar a relação entre a vitamina D e o melanoma, será necessário esclarecer o complexo efeito celular da vitamina D. Um corpo crescente de dados sugere que os níveis de vitamina D plasmática não são o único determinante para a sua atividade. Outros fatores como as proteínas de ligação da vitamina D, polimorfismos dos recetores da vitamina D, ativação da vitamina D pelo rim e a ingestão de cálcio podem influenciar a atividade da vitamina D pelo que merecem investigação adicional para que se possa compreender melhor a influência desta vitamina no desenvolvimento e prognóstico do melanoma.

**Conflitos de interesse:** Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

**Suporte financeiro:** O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

**Conflicts of interest:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Financing Support:** This work has not received any contribution, grant or scholarship.

### REFERÊNCIAS

1. Sondak VK, McIver B, Kanetsky PA. Vitamin D and Melanoma: What Do We Tell Our Patients? *J Clin Oncol*. 2016; 34:1713-14.
2. Bade B, Zdebik A, Wagenpfeil S, Stefan Gräber, Geisel J, Vogt T, Reichrath J. Low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with increased risk for melanoma and unfavourable prognosis. *PLoS One*. 2014; 9: e112863.
3. Burns EM, Elmetts CA, Yusuf N. Vitamin D and skin cancer. *Photochem Photobiol*. 2015; 91:201-9.
4. Tang JY, Fu T, Lau C, Oh DH, Bikle DD, Asgari MM. Vitamin D in cutaneous carcinogenesis: part I. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67:803.

5. Bikle DD, Nemanic MK, Gee E, Elias P. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 production by human keratinocytes. Kinetics and regulation. *J Clin Investig.* 1986; 78:557-66.
6. Bikle DD, Nemanic MK, Whitney JO, Elias PW. Neonatal human foreskin keratinocytes produce 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Biochemistry.* 1986; 25:1545-8.
7. Fawzi MM, Mahmoud SB, Ahmed SF, Shaker OG. Assessment of vitamin D receptors in alopecia areata and androgenetic alopecia. *J Cosmet Dermatol.* 2016; 15:318-23.
8. Binkley N, Novotny R, Krueger D, Kawahara T, Daida YG, Lensmeyer G, et al. Low vitamin D status despite abundant sun exposure. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92:2130-5.
9. IARC Working Group Reports. Vitamin D and cancer. 2008[accessed May 2016]. Available from: [https://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk/wrk5/Report\\_VitD.pdf](https://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk/wrk5/Report_VitD.pdf)10.
10. Schuster I. Cytochromes P450 are essential players in the vitamin D signaling system. *Biochim Biophys Acta.* 2011;1814:186-99.
11. Trochoutsou AI, Kloukina V, Samitas K, Xanthou G. Vitamin-D in the Immune System: Ge-nomic and Non-Genomic Actions. *Mini Rev Med Chem.* 2015; 15:953-63.
12. Cranney A, Weiler HA, O'Donnell S, Puil L. Summary of evidence-based review on vitamin D efficacy and safety in relation to bone health. *Am J Clin Nutr.* 2008; 88:513S-9S.
13. Holick MF, Chen TC, Lu Z, Sauter E. Vitamin D and skin physiology: A D-lightful story. *J Bone Miner Res.* 2007; 22 (Suppl 2):V28-V33.
14. Winston WT. Malignant Melanoma. Medscape 2016. [accessed May 2016]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/280245-overview>
15. Matos D, Alves J, António AM, Bártole E. Melanoma maligno: análise retrospectiva 2006-2013. *Rev Soc Port Dermatol Venereol.* 2015; 71: 321-28.
16. Berwick M, Erdei O. Vitamin D and melanoma incidence and mortality. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2013; 26:9-15.
17. D'Orazio J, Jarrett S, Amaro-Ortiz A, Scott T. UV Radiation and the Skin. *Int J Mol Sci.* 2013; 14: 12222-48.
18. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Picconi O, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer.* 2005; 41:45-60.
19. Chakraborti C. Vitamin D as a promising anticancer agent. *Indian J Pharmacol.* 2011; 43:113-20.
20. Field S, Newton-Bishop JA. Melanoma and vitamin D. *Mol Oncol.* 2011; 5:197-214.
21. Osborne, JE, Hutchinson PE. Vitamin D and systemic cancer: Is this relevant to malignant melanoma? *Br J Dermatol.* 2002; 147:197-213.
22. Bouillon R, Carmeliet G, Daci E, Segaert S, Verstuyf A. Vitamin D metabolism and action. *Osteoporos Int.* 1998; 8 Suppl 2:S13-9.23.
23. Tang JY, Fu T, Leblanc E, Manson JE, Feldman D, Linos E, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of nonmelanoma and melanoma skin cancer: post hoc analyses of the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol.* 2011; 29:3078-84.
24. Kavitha K, Reddy. The role of vitamin D in melanoma prevention: Evidence and hyperbole. *J Am Acad Dermatol.* 2014; 71:1005.
25. Major JM, Kiruthu C, Weinstein SJ, Horst RL, Syder K, Virtamo J, et al. Pre-diagnostic circulating vitamin D and risk of melanoma in men. *PLoS ONE.* 2012; 7, e35112.
26. Mason RS, Sequeira VB, Dixon KM, Gordon-Thomson C, Pobre K, Dilley A, et al. Photoprotection by 1alpha, 25-dihydroxyvitamin D and analogs: Further studies on mechanisms and implications for UV-damage. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010; 121:164-8.
27. Dixon KM, Deo SS, Norman AW, Bishop JE, Halliday GM, Reeve VE, et al. In vivo relevance for photoprotection by the vitamin D rapid response pathway. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007; 103:451-6.
28. Nurnberg B, Graber S, Gartner B, Geisel J, Pfohler C, Schadendorf D, et al. Reduced serum 25-hydroxyvitamin D levels in stage IV melanoma patients. *Anticancer Res.* 2009; 29: 3669-74.
29. Rosso S, Sera F, Segnan N, Zanetti R. Sun exposure prior to diagnosis is associated with improved survival in melanoma patients: results from a long-term follow-up study of Italian patients. *Eur J Cancer.* 2008; 44:1275-81.
30. Shipman AR, Clark AB, Levell NJ. Sunnier European countries have lower melanoma mortality. *Clin Exp Dermatol.* 2011; 36:544-7.
31. Gandini S, De Vries E, Tosti G, Botteri E, Spadola G, Maisonneuve P, et al. Sunny holidays before and after melanoma diagnosis are respectively associated with lower breslow thickness and lower relapse rates in Italy. *PLoS ONE.* 2013; 8:e78820.
32. Gandini S, Montella M, Ayala F, Benedetto L, Rossi CR, Vecchiato A, et al. Sun exposure and melanoma prognostic factors. *Oncol Lett.* 2016; 11:2706-14.
33. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington: National Academic Press; 2010.
34. Ovesen L, Brot C, Jakobsen J. Food contents and biological activity of 25-hydroxyvitamin D: a vitamin D metabolite to be reckoned with? *Ann Nutr Metab.* 2003; 47:107-13.
35. Dawson-Hughes B, Mithal A, BonjourJP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GE, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int.* 2010; 21:1151-4.