

## VITAMINA D E CÂNCER DE MAMA: UMA REVISÃO DA LITERATURA

PEREIRA, Natália Vicente<sup>1</sup>

COSTA, Lilian Calazans

MAZZOLI-ROCHA, Flavia

OLIVEIRA, Cytia Ferreira

### RESUMO

O câncer de mama (CM) é o segundo tipo mais frequente no mundo e a quinta causa de morte (522.000 mortes). No Brasil, em 2014, foram esperados 57.120 mil novos casos. Entre os fatores de risco modificáveis, a deficiência de vitamina D tem se destacado e acredita-se ela está relacionada à promoção ou inibição da proliferação de células normais ou neoplásicas. Sendo assim, alguns autores também relacionam a deficiência de vitamina D ao mau prognóstico da doença. No entanto, apesar dos estudos ainda serem controversos, acredita-se que altos níveis de 25(OH)D reduzem a mortalidade de mulheres com CM e níveis muito baixos contribuem para a progressão da doença. Pelo exposto o presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre vitamina D e o CM. Para isso, foram utilizados os termos de busca “câncer de mama” ou “*breast cancer*”, “tratamento do câncer de mama” ou “*breast cancer treatment*” e “vitamina D” ou “*vitamin D*” em bases de dados LILACS, PUBMED, SCIELO, GOOGLE ACADEMICO e Livros. Os resultados apresentados pelos autores selecionados no presente estudo sugerem que o estado nutricional em vitamina D, bem como a suplementação em pacientes com diagnóstico de CM, ou em tratamento quimioterápico, tem o risco de morte e recidiva da doença diminuída.

**Palavras chaves:** Câncer de Mama, Vitamin D, 25(OH)D, Mortalidade, Recidiva.

### VITAMIN D AND BREAST CANCER: A LITERATURE REVIEW.

#### ABSTRACT

Breast cancer (BC) is the second most common type in the world and the fifth leading cause of death (522,000 deaths). In Brazil, in 2014, 57.12 million new cases were expected. Among the other modifiable risk factors, vitamin D deficiency has been highlighted and it is believed it is related to the promotion or inhibition of proliferation of normal and neoplastic cells. Thus, some authors also relate to vitamin D deficiency to poor prognosis. However, despite studies are still controversial, it is believed that high levels of 25 (OH) D reduces mortality of women with low levels CM and contribute to disease progression. For these reasons the present study aimed to carry out a literature review on the influence of vitamin D supplementation on CM prognosis. For this, the search terms used were "breast cancer" or "breast cancer", "treatment of breast cancer" or "breast cancer treatment" and "vitamin D" or "vitamin D" in LILACS, PUBMED, SCIELO, GOOGLE ACADEMICO and books. The authors selected in this study suggests that vitamin D nutritional status as well as vitamin D supplementation in BC patients or in chemotherapy treatment may have a favorable intervention in CM prognosis as it exerts influence on overall survival.

**Keywords:** Breast cancer, Vitamin D, 25(OH)D, Mortality, Recurrence.

---

<sup>1</sup> PEREIRA, Nutricionista Egressa do Centro Universitário de Volta Redonda; COSTA, Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Coordenadora do Curso de Biologia do Centro Universitário Celso Lisboa; MAZZOLI-ROCHA, Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Coordenadora do Curso de Fisioterapia do Centro Universitário Celso Lisboa; Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Coordenadora do Curso de Nutrição do Centro Universitário Celso Lisboa e Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> do Curso de Nutrição e Educação Física de Centro Universitário de Volta Redonda;

## INTRODUÇÃO

Câncer é a denominação dada ao crescimento anormal e desordenado de células que sofreram mutações genética, invadindo órgãos e tecidos (INCA, 2014). Entre os vários tipos, o câncer de mama (CM) é o segundo mais frequente entre as mulheres no mundo, respondendo por 22% dos casos novos a cada ano e a quinta causa de morte por câncer no mundo (522.000 mortes) (IARC, 2012). No Brasil, em 2014, foram esperados 57.120 mil novos casos, com um risco estimado de 56 casos por 100 mil habitantes (MINISTÉRIO DA SAÚDE *apud* INCA, 2014).

Os fatores de risco para o CM podem ser ambientais, hormonais ou hereditários (INCA, 2007; ADAMI, HUNTER; TRICHOPOULOS, 2008; MORENO, ESCAMILLA; GÓMEZ; 2014).

Estudos recentes, também apontam a deficiência em vitamina D como fator de risco para o CM (BONETI; FAGUNDES, 2013; CHLEBOWSKI, 2013). Esta vitamina é um regulador transcricional de vários genes envolvidos na regulação do ciclo celular, diferenciação, apoptose e angiogênese (BONETI; FAGUNDES, 2013; NARVAEZ, 2014). Logo está relacionada à promoção ou inibição da proliferação de células normais ou neoplásicas.

A vitamina D também está relacionada a um mau prognóstico do CM. No entanto, os estudos são controversos, alguns autores não observaram relação entre os níveis séricos de 25(OH) D e risco de mortalidade (VILLASEÑOR *et al.*, 2013; CHLEBOWSKI, 2013) enquanto outros autores sugerem que altos níveis de 25(OH)D (>75nmol/L) reduzem a mortalidade de mulheres com CM (MAALMI *et al.*, 2014); enquanto outros relacionam níveis muito baixos de 25(OH)D à progressão mais rápida do CM metastático (COZZOLINO, 2012).

Tem sido observado que mulheres portadoras de CM com níveis séricos de vitamina D acima de 20ng/dL têm a sobrevida aumentada e maiores chances de não desenvolverem câncer em outros órgãos, comparados a mulheres portadoras de CM que não tem níveis de vitamina D adequados (CAULEY *et al.*, 2013; MAALMI *et al.*, 2014). Além disso, a suplementação de vitamina D tem demonstrado efeitos benéficos na diminuição da recidiva da doença (POOLE *et al.*, 2013).

Diante do exposto o presente estudo tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre a relação entre a vitamina D e o CM.

## MÉTODOS

O trabalho consistiu em uma revisão de literatura, com consulta às bases de dados LILACS, PUBMED, SCIELO, GOOGLE ACADEMICO e Livros, acerca da influencia do estado nutricional em vitamina D no prognóstico de mulheres com CM. Para a efetivação do trabalho, utilizou-se como termo de busca principal “câncer de mama” ou “*breast cancer*”, “tratamento do câncer de mama” ou “*breast cancer treatment*” e “vitamina D” ou “*vitamin D*”. O critério de busca para realização deste trabalho foi de 2010 a 2014.

## REFERENCIAL TEÓRICO

### CÂNCER DE MAMA FEMININA

O câncer é o produto final de um processo complexo de múltiplas alterações genéticas (mutação) e epigenéticas (LOPES, IYEYASU; CASTRO, 2008). O tipo de câncer mais comum entre as mulheres no Brasil é o CM, ficando atrás apenas do câncer de pele não melanoma. O CM é o mais comum em todas as regiões do Brasil, exceto no norte onde o câncer de colo do útero prevalece. Em 2012 foram estimados 52.680 novos casos por 100.000 habitantes. Segundo dados do IARC, no Brasil a estimativa de morte em 2012 foi de 18,1 por 100.000 habitantes, os óbitos por câncer de mama ocuparam o primeiro lugar, representando 15,2% dos óbitos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013). No ano passado os maiores óbitos por câncer de mama foram os do Sudeste (16,2%) e Centro-Oeste (15,8%), seguidos pelos Sul (14,7%) e Nordeste (14,1%). Em 2014 foram estimados 57.120 novos casos por 100.000 habitantes, apresentando uma sobrevida de 61%. Na população feminina abaixo de 40 anos, ocorrem menos de 20 óbitos a cada 100 mil mulheres, enquanto na faixa etária a partir de 60 anos o risco é mais do que o dobro (INCA, 2014).

O CM é o mais comum entre as mulheres acima de 35 anos sendo que seu diagnóstico ainda ocorre em estágios avançados dificultando o tratamento da doença. Estudos com pacientes atendidos no INCA mostram que para os tumores da mama a taxa de sobrevida geral, em cinco anos, foi entre 70-80% para os estádios iniciais (I e II) e entre 5-50% para os estádios III, IV e V (INCA, 2004).

Os fatores de risco para o CM podem ser esporádicos ou hereditários (5-10%), sendo este último relacionado principalmente a mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2* (MORENO; ESCAMILLA; GÓMEZ; 2014). Entre os outros fatores de risco destacam-se menarca precoce, menopausa tardia, primeira gravidez após os 30 anos, nuliparidade, terapia de reposição hormonal, obesidade, alcoolismo, fatores dietéticos

e sedentarismo (BOFF; SCHAPPO; KOLHS, 2010; SANTOS; ARAÚJO, 2012; SILVA; RIUL, 2012; MAALMI *et al.*, 2014).

## VITAMINA D

A vitamina D pertence a um grupo de compostos lipossolúveis essenciais para manter o equilíbrio mineral no corpo (GALVÃO *et al.*, 2013). Pode ser encontrada na natureza na forma de vitamina D2 (ergocalciferol) ou vitamina D3 (colecalfiferol). O ergocalciferol é obtido de leveduras e plantas, enquanto que o colecalfiferol pode ser obtido por síntese cutânea e ingestão de alimentos fonte, como óleo de peixes, gema de ovo, alimentos enriquecidos entre outros (COZZOLINO, 2012).

A vitamina D proveniente da dieta é absorvida no intestino delgado na forma lipossolúvel incorporada a quilomícrons, que são absorvidos no sistema linfático e entram na circulação. No fígado, esse complexo se liga a uma proteína-ligante de vitamina D e é metabolizado, juntamente com a vitamina D3 sintetizada pela pele. A vitamina D sofre hidroxilação na posição C-25 pela enzima hepática 25-hidroxilase, resultando na formação da 25-hidroxicolecalciferol (25(OH)D3 ou calcidiol) principal forma circulante da vitamina D. Nos rins ocorre uma segunda hidroxilação na posição C-1 do calcidiol através da enzima 1-alfa-hidroxilase (CYP27B1), formando o 1,25(OH)2D3, a forma mais ativa da vitamina D no organismo (COZZOLINO, 2012; WAYHS, 2011; CASTRO, 2011).

A vitamina D3 é produzido a partir da conversão da 7-deidrocolesterol, os raios ultra violetas (UV) desencadeiam uma clivagem fotoquímica produzindo a pré vitamina D na membrana plasmática de queratinócitos e fibroblastos nas camadas da epiderme, os homodímeros são formados em 24 horas, e se transformam em vitamina D (COZZOLINO, 2012; WHAYS, 2011; CHESNEY, 2012; HOSSEIN-NEZHAD; HOLICK, 2013).

A vitamina D age via seus receptores (VDR) após a ligação da 1,25(OH)2D com o VDR, eles interagem com o receptor do ácido retinoico, e forma o complexo heterodimérico (RXR-VDR) que se liga a algumas sequências específicas do DNA, conhecidas como elemento responsivo à vitamina D (VDRE) (MCDONNELL; PIKE; O'MALLEY, 1988, WALTERS, 1992). Os principais órgãos-alvo para da 1,25(OH)2D são glândulas paratireoides, ossos, intestino e rim. Entretanto, a presença de seus receptores foi demonstrada em vários outros tecidos, incluindo o de mama (CABRAL; GRUEZO, 2010).

O calcitriol estimula a absorção intestinal do cálcio em 30-40% e fósforo em 80%, respectivamente. No osteoblasto, ele interage com o receptor da vitamina D, induzindo os monócitos imaturos a tornarem-se osteoclastos maduros, que dissolvem a matriz e mobilizam cálcio e outros minerais do esqueleto. No rim, ele estimula a reabsorção de cálcio do filtrado glomerular inibindo a excreção deste mineral pela urina (ALVES *et al*, 2013). E ele também se liga no receptor de vitamina D (VDR) nuclear para dar uma resposta genômica através da transcrição genética (BONETI; FAGUNDES, 2013).

As concentrações de 25(OH)D no soro aceitáveis são maiores que 30 nmol/L, baixa são menores que 25 nmol/L e níveis deficientes são menores que 12 nmol/L (COZZOLINO, 2012). A deficiência desta vitamina pode ser observada em indivíduos com pouca exposição ao sol ou problemas no metabolismo lipídico, podendo causar osteoporose, osteomalácia (COZZOLINO, 2012). Por outro lado, a ingestão excessiva de vitamina D pode ocasionar toxicidade, pelo aumento da absorção intestinal do cálcio e do fósforo, podendo causar náusea, dor de cabeça, hipercalcemia entre outros (COZZOLINO, 2012).

Heaney *et al.* (2010) realizaram um estudo com 33 adultos saudáveis por 12 semanas. No grupo 1, cada participante recebia uma cápsula por semana de Vitamina D2 com 50.000 UI. O outro grupo, o 2 recebeu cinco cápsulas de vitamina D3 com 10.000 UI. Onze participantes aceitaram fazer uma biópsia com anestesia local (primeira e última semanas), onde foram colhidas amostras de gordura abdominal. O objetivo dessas biópsias era avaliar qual forma de vitamina D tinha sido armazenada em maior quantidade. Dois participantes desistiram da biópsia, totalizando apenas 9 concluintes. O estudo concretizou que a vitamina D3 (colecalfiferol) tem 87% mais eficiência comparada a vitamina D2 (ergocalciferol), e é armazenada de duas a três vezes mais que a D2. Concluindo assim que a colecalfiferol é a melhor opção para suplementação. Binkley *et al.* (2011) conduziram um estudo com 63 indivíduos aleatoriamente escolhidos para receberem suplementos de 1.600 UI diários, 50.000 UI mensais de vitaminas D2 ou D3, ou placebo, pelo período de um ano. Para averiguação do potencial dos dois suplementos coletou-se soro para dosagem de 25(OH)D no início do estudo, no primeiro, segundo, terceiro, sexto, nono e décimo segundo mês de seguimento. Após verificados os resultados das análises, observou-se durante os 12 meses de estudo o aumento diário da vitamina D3 e D2, que foi de 9,2 *versus* 6,1 ng / ml, respectivamente, além de um aumento mensal, que foi de 8,9

*versus* 3,6 ng / ml, respectivamente. Nesse caso, chegou-se à conclusão de que a vitamina D3 é ligeiramente, mas significativamente mais eficaz do que a vitamina D2 em aumentar os níveis de 25 (OH) D no soro. O estudo ainda demonstrou que suplementação com vitamina D2 ou D3 (1.600 UI dia ou 50.000 UI mensal) não apresenta toxicidade.

#### VITAMINA D E O CÂNCER DE MAMA

A vitamina D está relacionada à carcinogênese porque sua forma ativa age na regulação transcricional de vários genes no organismo, esses genes se encontram envolvidos na regulação do ciclo celular, diferenciação, apoptose e angiogênese (BONETI; FAGUNDES, 2013; NARVAEZ, 2014). Sendo assim, a vitamina D está relacionada à promoção ou inibição da proliferação de células normais ou neoplásica (COZZOLINO, 2012; BONETI; FAGUNDES, 2013). Alguns estudos indicam que altos níveis séricos desta vitamina estão associados a redução de alguns tipos de câncer, entre eles o de mama, uma vez que ela inibe a proliferação celular de fenótipo maligno o que conseqüentemente retarda o processo de carcinogênese (WHAYS, 2011). Segundo Cozzolino (2012) mulheres com deficiência de 25(OH)D tem cinco vezes mais chance de desenvolverem o CM, e níveis muito baixos de 25(OH)D estão relacionados à progressão mais rápida de câncer metastático.

Villaseñor *et al.* (2013) realizaram um estudo com 1183 mulheres ( $55,8 \pm 10,8$  anos de idade) acompanhadas durante 9,2 anos. Foi observado que no início do estudo 211 mulheres estavam deficientes em vitamina D,  $<20$  ng/mL e 189 mulheres apresentavam níveis insuficientes ( $25,5 \pm 2,9$  ng/mL). As mulheres com deficiência em 25(OH)D, comparadas aquelas com níveis suficientes apresentaram menores riscos de mortalidade. No entanto, não foi observada relação entre níveis séricos de vitamina D e sobrevida global. Sendo assim, apesar dos resultados poderem apontar uma melhora na sobrevida, ainda são necessários mais estudos.

Maalmi *et al.* (2014) avaliaram artigos publicados entre 2009 e 2013 conduzidos na América do Norte (dois estudos) e Europa (três estudos). Nesses estudos, um total de 4.413 pacientes com CM e 2.330 pacientes de câncer colorretal foram acompanhados durante 4,7 anos de seguimento. Altos níveis de 25(OH)D ( $>75$ nmol/L) foram associados a menor mortalidade. Os pacientes de CM com altos níveis de 25(OH)D apresentaram redução de 37% em morte específica em relação aos pacientes com baixa nos níveis.

Vrieling *et al.* (2014) realizaram um estudo de caso controle com 2177 mulheres na pós menopausa com CM em que os níveis séricos de 25(OH)D foram medidos antes do início da quimioterapia. Os participantes com baixos níveis de 25(OH)D foram diagnosticados em uma idade um pouco mais velhos, tiveram maior IMC no momento do recrutamento, e menos tempo de atividade física desde 50 anos de idade em comparação com os participantes com as concentrações de 25(OH)D mais altas. Eles apresentaram um maior tamanho de tumor, mais envolvimento de gânglios linfáticos, metástases e um grau de tumor mais elevado. Foi encontrada associação entre baixo níveis de 25(OH)D e aumento de risco de mortalidade por CM nos estágios I-III, mas não em estágios mais avançados IIIb-IV.

A suplementação de vitamina D tem sido realizada em mulheres com CM e os estudos sugerem que ela pode auxiliar de forma positiva no tratamento e no prognóstico da doença. No estudo de Poole *et al.* (2013), 12.019 mulheres utilizando suplementos vitamínicos (A, B, C, D e E) e acompanhadas por cinco anos pós diagnóstico de CM foi observada uma redução do risco de 15% para o uso de qualquer suplemento anti-oxidante, com efeitos mais fortes entre as mulheres que usaram mais de um tipo de vitamina anti-oxidante.

Neste estudo foi observado que a suplementação com vitamina D diminuía em 46% o risco de recidiva da doença em mulheres com tumores de receptores de estrogênio positivo (ER+). Estes receptores hormonais são proteínas especializadas, presentes em células mamárias, que ao se ligarem aos hormônios correspondentes desencadeiam uma série de eventos nas funções celulares, incluindo multiplicação celular e, conseqüentemente, o crescimento do tumor. A presença de RE+ permite que os estrogênios exerçam suas funções dentro das células, como a proliferação celular e a síntese de várias moléculas, entre as quais outros receptores, como o da progesterona (LOPES; IYEYASU; CASTRO, 2008; MORENO, ESCAMILLA; GÓMEZ, 2014).

Zeichner *et al.* (2015) realizaram uma revisão retrospectiva dos prontuários de 308 pacientes entre 2006 e 2012 que receberam (n=134) ou não (n=112) suplementação de vitamina D durante o tratamento quimioterápico. Entre os pacientes que receberam suplementação vitamina D, a dose média foi de 10.472 UI/semana com acompanhamento médio de 29,5 meses. Os pacientes que receberam vitamina D tiveram uma significativa melhora sobrevida livre de doença (HR, 0,36; IC 95%, 0,15-0,88; P = 0,026).

## CONCLUSÃO

Apesar das evidências de que o estado nutricional adequado em vitamina D, bem como sua suplementação pode auxiliar em um melhor prognóstico do CM, os estudos ainda são controversos. Com base na revisão dos estudos, a vitamina D está possivelmente associada a maior sobrevida global de pacientes de CM e diminuição da chance de recidiva da doença.

No entanto, ainda alguns pontos ainda não estão claros como o papel da vitamina D na inibição da progressão da doença e a quantidade de vitamina D ingerida. Além disso é importante destacar que existem variáveis importantes como obesidade, frequência em que sol transmite raios ultra violetas de acordo com regiões geográficas, tempo de suplementação, etilismo, tabagismo e tratamentos com quimioterapia/ radioterapia.

## REFERÊNCIAS

ADAMI H., HUNTER, D. e TRICHOPOULOS, D. **Textbook of Cancer Epidemiology**. 2nd ed.: Oxford University Press, 2008.

ALVES,M.; BASTOS,M.; LEITÃO, F.; MARQUES, G.; RIBEIRO,G.; CARRILHO, F. Vitamina D – importância da avaliação laboratorial. **Port Endocrinol Diabetes Metab**. V.8, n.1, p.32-39, 2013.

BINKLEY,N.; GEMAR,D.; ENGELKE,J.; GANGNON, R.; RAMAMURTHY,R.; KRUEGER, D.; DREZNER,M.K. Evaluation of Ergocalciferol or Cholecalciferol Dosing, 1,600 IU Daily or 50,000 IU Monthly in Older Adults. **Clin Endocrinol Metab**, n.96, v.4, p.981-988, 2011.

BOFF, A.; SCHAMPPPO, C.R.; KOLHS, M.. CÂNCER DE MAMA: PERFIL DEMOGRÁFICO E FATORES DE RISCO. **Saúde Públ. Santa Cat**. v. 3, n. 1, p.21-31, 2010.

BONETI, R. S.; FAGUNDES, R. B. Vitamina D e Câncer. **AMRIGS**, n. 57, v. 1, p. 71-77, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer (INCA). **Atlas de mortalidade por câncer**. Disponível em: [http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/agencianoticias/site/home/noticias/2014/inca\\_lanca\\_atlas\\_de\\_mortalidade\\_no\\_dia\\_nacional\\_de\\_combate\\_ao\\_cancer](http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/agencianoticias/site/home/noticias/2014/inca_lanca_atlas_de_mortalidade_no_dia_nacional_de_combate_ao_cancer)

CASTRO, L.C.G. O sistema endocrinológico vitamina D. **Arq Bras Endocrinol Metab**. V.55, n.8, p.566-575, 2011.

CAULEY,J.A.; CHLEBOWSKI, R.T.; WACTAWSKI-WENDE, J.; ROBBINS,J.A.; RODABOUGH,R.J.; CHEN, Z.; JOHNSON, K.C.; SULLIVAN, M.J.; JACKSON, R.D.; MANSON, J.E. Calcium Plus Vitamin D Supplementation and Health Outcomes Five Years After Active Intervention Ended: The Women’s Health Initiative - **Journal of Women’s Health**. v.22, n.11, p.915 – 929, 2013.



CHLEBOWSKI, R.T. Vitamin D and Breast Cancer Incidence and Outcome. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry**. v.13, n.1, p.98-106, 2013.

CORNEJO-MORENO, B. A.; URIBE-ESCAMILLA, D.; SALAMANCA-GÓMEZ, F. Breast Cancer Genes: Looking for BRaCA's Lost Brother. **IMAJ** • v.16, p.787-792, 2014.

COMINETTI, C.; COZZOLINO, S.M.F. VITAMINA D (CALCIFEROL). IN: COZZOLINO, S.M.F. **Biodisponibilidade de Nutrientes**. 4º ed. SP: Manole, 2012. p. 343-363.

GALVÃO, L. O.; GALVÃO, M.F.; REIS, C.M.S.; BATISTA, C.M.A.; CASULARI, L.A. Considerações atuais sobre a vitamina D. **Brasília Med**, v.50, n.4, p.324-332, 2013.

HEANEY, R.P.; RECKER, R.R; GROTE, J.; HORTS, R. L.; ARMAS, L.A.G. Vitamin D3 Is More Potent Than Vitamin D2 in Humans. **J Clin Endocrinol Metab, March**. n.96, v.3, p.447- 452, 2011.

HOSSEIN-NEZHAD, A.; HOLICK, M.F. Vitamin D for health: a global perspective. **Mayo Clin Proc**.v.88, n.7, p.720-755, 2013.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). **Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012**. Disponível em: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx). Acesso em 15 de Fevereiro.

ROSEN, C.J.; ABRAMS, S.A.; ALOIA, J.F.; BRANNON, A.P.M.; CLINTON, S.K.; DURAZO-ARVIZU, R.A.; GALLAGHER, J.C.; GALLO, R.L.; JONES, G.; KOVACS, C.S.; MANSON, J.E.; MAYNE, S.T.; ROSS, C.A.; SHAPSES, S.A.; TAYLOR, C.L. IOM Committee Members Respond to Endocrine Society Vitamin D Guideline. **J Clin Endocrinol Metab**. V.97, n.4, p. 1146-1152, 2012.

LOPES, A.; IYEUSU, H.; CASTRO, R.M.R.P.S. **Oncologia para a Graduação** 2º ed..São Paulo, Abreu, 2008.

MAALMI, H.; ORDÓÑEZ-MENA, J.M.; SCHÖTTKER, B.; BRENNER, H. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and survival in colorectal and breast cancer patients: Systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. **European Journal of Cancer** v.50, p.1510-1521, 2014.

MAEDA, S.S.; BORBA, V.Z.C.; BASILIO, M.; CAMARGO, R.; SILVA, D.M.W.; BORGES, J.L.C.; BANDEIRA, F.; LAZARETTI-CASTRO, M. Recommendations of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabology (SBEM) for the diagnosis and treatment of hypovitaminosis D. **Arq Bras Endocrinol Metab**. V. 58, N.5, P.411-433, 2014.

NARVAEZ, C.; MATTHEWS, D.; PORTA, E.; SIMMONS, K.M.; BEAUDIN, S.; WELSH, J.E. The impact of vitamin D in breast cancer: genomics, pathways, metabolism. **Frontiers in Physiology | Integrative Physiology**.v.5, n.213, p.1-10, 2014.

National Cancer Institute (NCI) 2014. Disponível em:  
<http://www.cancer.gov/cancertopics/types/breast>. Acesso em 15 de fevereiro.

POOLE, E.M.; SHU, X.O.; CAAN, B.J.; FLATT, S.W.; HOLMES, M.D.; LU, W.; KWAN, M.L.; NECHUTA, S.J.; JOHN P. PIERCE, J.P.; CHEN, W.Y. **Breast Cancer Res Treat.** v.139, n.2, p.529-537, 2013.

SILVA, P.A.; RIUL, S. S. Câncer de mama: fatores de risco e detecção precoce. **Rev Bras Enferm.** V.64, n.6, p. 116-121, 2011.

VILLASEÑOR, A.; BALLARD-BARBASH, R.; AMBS, A.; BERNSTEIN, L.; BAUMGARTNER, K. BAUMGARTNER, R.; ULRICH, C.M.; HOLLIS, B.W.; MCTIERNAN, A.; NEUHouser, M.L. Associations of serum 25-Hydroxyvitamin D with overall and breast cancer-specific mortality in a multi-ethnic cohort of breast cancer survivors. **Cancer Causes Control.** N.24, v.4, p.759-767, 2013.

VRIELING, A.; SEIBOLD, P.; JOHNSON, T.S.; HEINZA, J.; OBIA, N.; KAKS, R.; FLESCH-JANYS, D.; CHANG-CLAUDE, J. Circulating 25 hydroxyvitamin D and postmenopausal breast cancer survival: Influence of tumor characteristics and lifestyle factors? **Int. J. Cancer.** V.134, 2014.

WALTERS, M.R. Newly identified actions of the vitamin D endocrine system. **Endocr Rev.** v.13, n.4, p. 719-764, 1992.

WAYHS, M.C. Vitamina D – ações além do metabolismo do cálcio. **Med Minas Gerais.** v.21n.3, p.38-40, 2011.

ZEICHNER, S.B.; KORU-SENGUL, T.; SHAH, N.; LIU, Q.; MARKWARD, N.J.; MONTEIRO, A.J.; GLUCK, S.; SILVA, O.; AHN, E.R. Improved Clinical Outcomes Associated With Vitamin D Supplementation During Adjuvant Chemotherapy in Patients With HER2p Non metastatic Breast Cancer. **Elsevier Inc.** V.15, n. 1, p.1-11, 2015.