

Níveis séricos de vitamina D e câncer de mama no climatério: um estudo caso-controle

Plasma Levels of vitamin D and the breast cancer during the climacteric: a case-control study

Melissa Quirino Souza e Silva¹, Viviane Ferreira Esteves², Laura Zaiden e Ferreira Pinto³, Arnaldo César Couto⁴, Claudia Cardoso Netto⁵, Roberto Vieira⁶, Lizanka Paola Figueiredo Marinheiro⁷

Descritores

Neoplasias da mama
Climatério
Pós-menopausa
Vitamina D
Deficiência de vitamina D

Keywords

Breast neoplasms
Climacteric
Postmenopause
Vitamin D
Vitamin D deficiency

RESUMO

Objetivo: Avaliar a associação entre os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D (25 OHD) e o câncer de mama no climatério. **Métodos:** Trata-se de um estudo do tipo caso-controle com mulheres de 45 a 70 anos atendidas nos ambulatórios de Mastologia e Ginecologia geral do Hospital Materno-Infantil Fernandes Figueira, localizado no município do Rio de Janeiro. Foram selecionados 39 casos incidentes de câncer de mama e 60 controles. As participantes foram submetidas à entrevista para o preenchimento de um questionário estruturado e, em seguida, foi realizada a coleta de sangue para a dosagem de 25 OHD. **Resultados:** Foi observada uma prevalência de 80,8% de hipovitaminose D (<30 ng/mL) entre as participantes do estudo. Em relação à estimativa de risco para carcinoma mamário, o grupo com níveis suficientes de 25 OHD não apresentou diferença com significância estatística do grupo com hipovitaminose D. Porém, na análise das estimativas de risco conforme o *status* menopausal, houve menor chance de exposição e desenvolvimento de câncer de mama nas mulheres pós-menopausadas com níveis suficientes de 25 OHD (OR 0,53; IC95% 0,12–2,41) do que nas mulheres na pré-menopausa com níveis normais de vitamina D (OR 0,97; IC95% 0,13–8,35) quando comparadas ao grupo com hipovitaminose D. **Conclusão:** Os resultados desse estudo sugerem que a hipovitaminose D entre mulheres pós-menopausadas seja um fator de risco para o câncer de mama durante o climatério. Todavia, ainda são necessários mais estudos que também confirmem essa associação.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the association between the plasma levels of 25-hydroxyvitamin D and the breast cancer in the climacteric. **Methods:** It is a kind of case-control study with women between 45

Trabalho realizado no Instituto Fernandes Figueira (IFF) – Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

¹Mestre em Saúde da Mulher e da Criança do IFF da FIOCRUZ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil; Médica Mastologista do Hospital São Francisco de Assis (HSFA) – Jacareí (SP), Brasil.

²Pós-graduanda (Doutorado) em Saúde da Mulher e da Criança do IFF da FIOCRUZ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil; Médica Mastologista Chefe do Serviço de Mastologia do IFF da FIOCRUZ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

³Mestre em Saúde da Mulher e da Criança do IFF da FIOCRUZ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil; Médica Ginecologista do Hospital Estadual Adão Pereira Nunes – Duque de Caxias (RJ), Brasil.

⁴Doutor em Saúde Pública e Meio Ambiente da Escola Nacional de Saúde Pública (ENSP) da FIOCRUZ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil; Professor Adjunto do Centro Universitário Estadual da Zona Oeste (UEZO) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

⁵Pós-Doutora em Saúde da Mulher e da Criança do IFF da FIOCRUZ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil; Professora Adjunta do Departamento de Bioquímica do Instituto Biomédico/Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

⁶Doutor em Saúde da Mulher e da Criança do IFF da FIOCRUZ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil; Chefe do Departamento de Ginecologia e Médico Mastologista do IFF da FIOCRUZ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

⁷Doutora em Saúde da Mulher e da Criança do IFF da FIOCRUZ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil; Professora dos programas de Pós-graduação em Saúde da Mulher e da Criança e de Medicina Clínica aplicada à Saúde da Mulher e da Criança do IFF da FIOCRUZ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Endereço para correspondência: Melissa Quirino Souza e Silva – Avenida Cidade Jardim, 1.865 – Jardim Satélite – CEP 12231-675 – São José dos Campos (SP), Brasil – E-mail: melissaquirino@yahoo.com.br

Fonte de financiamento: A dosagem da vitamina D foi custeada pela pesquisadora em parceria com o Laboratório Sérgio Franco – DASA – Diagnóstico da América, RJ.

Conflito de interesses: nada a declarar.

Recebido em: 23/04/2013. Aceito em: 23/04/2013

*until 70 years old attended in clinics of mastology and gynecology of the maternal-infantile hospital Fernandes Figueira, localized in Rio de Janeiro city. Thirty-nine incident cases of breast cancer and 60 controls were selected. The participants were submitted to an interview for filling out of a structured questionnaire and forthwith it was made the swab blood for the dosage of 25 OHD. **Results:** A prevalence of 80.8% of vitamin D deficiency (<30 ng/mL) was spotted among the participants of the study. In relation to the estimate of risk for breast cancer, the group with sufficient levels of 25 OHD did not present difference with significance statistic of the group with vitamin D deficiency. Nevertheless, during the analysis of the estimate of risk according to menopausal status, there were less chance of exposition and development of the breast cancer in postmenopausal women with sufficient levels of 25 OHD (OR 0.53; 95%CI 0.12–2.41) than the premenopausal women with normal levels of vitamin D (OR 0.97; 95%CI 0.13–8.35) when compared to the group with vitamin D deficiency. **Conclusion:** The results of this study suggests that the vitamin D deficiency among postmenopausal women is a factor of risk for the breast cancer during the climacteric. However, more studies are still necessary to confirm this association.*

Introdução

O câncer de mama é o segundo tipo de neoplasia maligna mais frequente no mundo e o de maior incidência entre as mulheres¹. A maior parte dos casos tem caráter esporádico e dessa forma, aspectos nutricionais e de estilo de vida vêm ocupando posição de destaque nas pesquisas sobre a etiologia da doença. Embora com resultados conflitantes, alguns estudos sugerem que a vitamina D estaria envolvida na gênese do carcinoma mamário^{2,3}.

Altos níveis séricos de vitamina D estariam associados com uma diminuição no risco de câncer de mama⁴. Mohr et al. avaliaram indivíduos de 175 países e observaram menores taxas dessa neoplasia nas localidades mais próximas da linha do Equador, onde há maior grau de insolação e, portanto, maior produção de vitamina D através da pele⁵. As mulheres com dieta mais rica em vitamina D e cálcio ou que recebem suplementação desses elementos também teriam redução no risco de câncer de mama e câncer em geral^{6,7}. Atualmente, a hipovitaminose D pode ser observada em vários locais no Brasil e no mundo. A prevalência da deficiência dessa vitamina varia bastante e os locais com maior latitude ou com clima predominantemente frio geralmente possuem as maiores taxas da doença⁸. Um estudo com 600 homens e 634 mulheres caucasianos acima dos 65 anos apresentou prevalência de 81,6% de hipovitaminose D⁹. Todavia, a hipovitaminose D também tem sido observada em países de clima tropical. Malhotra et al. observaram níveis insuficientes de 25 OHD em 100% de uma amostra de mulheres no menacme residentes na Índia¹⁰. No Brasil, um trabalho com mulheres menopausadas, portadoras de desgaste ósseo e residentes no município do Rio de Janeiro registrou hipovitaminose D em 66,9% das participantes¹¹.

Embora alguns vegetais e alimentos de origem animal sejam fontes de vitamina D, é na epiderme exposta à radiação ultravioleta que a maior quantidade dessa vitamina é produzida. O processo de absorção e ativação da vitamina D envolve vários

órgãos, como intestino, fígado e rins. Outros sítios como as células endoteliais, mamas, pâncreas, glândulas paratireoides, placenta e próstata possuem receptores de vitamina D e também são capazes de ativá-la¹². Intensidade da exposição solar, medicações, comorbidades hepáticas e/ou renais e a deficiência de estrogênio são fatores capazes de alterar a síntese e a ativação da vitamina D¹³. A idade avançada e a consequente atrofia cutânea também alteram a produção de vitamina D, justificando a maior prevalência da hipovitaminose D nos idosos¹⁴.

A presença de receptores de vitamina D em múltiplos órgãos associada ao seu mecanismo de ação, que envolve transcrição gênica e síntese de proteínas, tem embasado um número crescente de publicações. Algumas pesquisas apontam a presença de uma associação de risco entre a deficiência dessa vitamina e o desenvolvimento de comorbidades como neoplasias, esclerose múltipla, diabetes, hipertensão arterial, aterosclerose e maior susceptibilidade a infecções microbianas¹⁵.

Além de atuar na homeostase óssea, regulando a absorção intestinal de cálcio e fósforo, a vitamina D age no epitélio mamário normal controlando o crescimento e a ramificação dos ductos mamários, além da diferenciação da célula mamária na gestação e lactação. Também possui efeitos anticarcinogênicos tais como: bloqueio da progressão do ciclo de crescimento celular neoplásico nos estágios G0/G1; estímulo da diferenciação celular e indução da apoptose de células cancerígenas. Essas ações estão diretamente relacionadas à expressão de genes que regulam o ciclo celular¹³. A vitamina D atua na modulação da transcrição desses genes que codificam proteínas reguladoras da multiplicação celular, como os genes supressores de tumor p21 e p27 e os proto-oncogenes c-fos e c-myc¹⁶. Dessa forma, acredita-se que polimorfismos do receptor de vitamina D estejam associados ao desenvolvimento do carcinoma mamário¹⁷.

Com o objetivo de se aprofundar na análise dos fatores de risco do câncer de mama, o presente estudo buscou avaliar

a associação entre os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D (25OHD) e o câncer de mama no climatério.

Metodologia

Foi desenvolvido um estudo do tipo caso-controle com mulheres no climatério atendidas nos ambulatórios de Mastologia e Ginecologia Geral do Instituto Fernandes Figueira da Fundação Oswaldo Cruz (IFF/FIOCRUZ) no período de abril de 2011 a fevereiro de 2012.

Participaram do estudo 99 mulheres com idades entre 45 e 70 anos, sendo 39 casos e 60 controles. A inclusão de mulheres acima dos 60 anos de idade baseou-se na definição de climatério proposta pelas Sociedades Internacional e Norte Americana de Menopausa¹⁸. Considerou-se como caso, as mulheres com comprovação histopatológica de neoplasia mamária maligna que não haviam recebido qualquer tipo de tratamento até o momento do recrutamento para a pesquisa. Os controles foram mulheres atendidas no mesmo período de tempo em que foram recrutados os casos, porém, com investigação clínica, laboratorial e radiológica negativas para neoplasias. As mulheres com história pregressa de neoplasia maligna, as portadoras de morbidades que pudessem dificultar a realização da entrevista e as que estavam em uso de suplemento contendo vitamina D foram excluídas do estudo.

Todas as participantes assinaram o termo de consentimento livre esclarecido (TCLE) e foram submetidas à entrevista para preenchimento de questionário estruturado contendo informações socioeconômicas e clínicas de interesse. No caso das mulheres portadoras de carcinoma mamário, também foram obtidas informações do prontuário médico tais como: tipo histopatológico, estadiamento e *status* do receptor de estrogênio (RE) e receptor de progesterona (RP).

A coleta de sangue para a dosagem de 25 OHD foi realizada por técnicos do laboratório do IFF/FIOCRUZ. O material coletado foi armazenado e posteriormente enviado para análise no laboratório Sérgio Franco – DASA/Diagnóstico da América, RJ. A dosagem de 25 OHD foi realizada pelo método de Imunoensaio por Quimioluminescência, utilizando o kit 25-OH Vitamin D, com coeficientes de variação intra e interensaio de 0,5 a 1,5% e 2,6 a 4,6% respectivamente. Foram utilizados como valores de referência para vitamina D os recomendados pela *International Osteoporosis Foundation* (IOF): suficiência – os níveis de 25 OHD maiores que 30; insuficiência – os valores entre 21 e 29 e deficiência - os resultados

inferiores a 20 ng/mL¹⁹. Consideramos como hipovitaminose D os valores inferiores a 30 ng/mL.

A diferença entre as proporções da distribuição de frequências das variáveis de interesse em casos e controles foi calculada utilizando o teste de qui-quadrado e o teste exato de Fisher (*two-sided*). A estratégia de modelagem para avaliar a possível associação entre a exposição de interesse e o desenvolvimento de câncer de mama foi realizada pela regressão logística não condicional, sendo obtidas razões de chance ajustadas por variáveis selecionadas e seus respectivos intervalos de confiança pelo uso do *software Statistical Package for Social Science* – (SPSS 15.0).

O estudo foi registrado na vice-diretoria de pesquisa do IFF/FIOCRUZ sob o nº 1060/Dpq/2010 e aprovado pela Comissão de Ética e Pesquisa da mesma instituição em 30 de março de 2011 (nº cadastro FR404919).

Resultados

Participaram do estudo 99 mulheres, sendo 39 casos e 60 controles. Não foram observadas diferenças significativas envolvendo os dados sócio-demográficos e clínicos dos dois grupos (considerando-se $p < 0,05$). A maior parte, 46,2% dos casos e 53,3% dos controles, encontrava-se na faixa de 50 a 59 anos; não completou o ensino médio (61,5 e 48,3%), era casada (46,2 e 53,3%), residia em área urbana (84,6 e 95%), já utilizou contraceptivos orais (74,4 e 75%), nunca fez terapia de reposição hormonal (82,1 e 72,2%), já havia engravidado ao menos uma vez (97,4 e 90%) e amamentado seus filhos (79,5 e 83%, respectivamente). No quesito cor de pele, em ambos os grupos a maioria das participantes era branca (43,6 e 38,3%) ou parda (43,6% dos casos e 38,3% dos controles, respectivamente). Quanto ao uso de tabaco, o grupo dos casos apresentou maior número de mulheres fumantes (61,5%) que os controles (46,7%). Mais da metade de ambos os grupos encontrava-se na pós-menopausa (66,6% dos casos e 68,3% dos controles).

A análise descritiva dos casos de câncer de mama mostrou que a maior parte das mulheres tinha tumores invasores do tipo carcinoma ductal infiltrante (59%), no estágio I (46,2%) e com RE (61,5%) e RP (56,4%) positivos.

Foi observada uma prevalência de 80,8% de hipovitaminose D (<30 ng/mL). Apenas 19,2% das 99 mulheres do estudo apresentaram níveis séricos suficientes ou normais de 25 OHD (>30 ng/mL). Os valores das dosagens de 25 OHD foram bastante semelhantes em ambos os grupos (Tabela 1).

Tabela 1. Média, desvio-padrão e mediana segundo valores de 25 hidroxivitamina D, Rio de Janeiro, RJ, 2012

Vitamina D (ng/mL)	Mínimo	Máximo	Média	Desvio-padrão	Mediana
Casos (39)	11,8	41,8	24,7	6,6	22,8
Controles (60)	11,3	42,0	24,1	6,4	22,4

Em relação à estimativa de risco, *odds ratio* (OR), para carcinoma mamário, o grupo com níveis suficientes de 25 OHD não apresentou diferença com significância estatística do grupo com hipovitaminose D (Tabela 2).

Analisando as estimativas de risco conforme o *status* menopausal, houve menor chance de exposição e desenvolvimento de câncer de mama nas mulheres pós-menopausadas com níveis suficientes de 25 OHD (OR 0,53; IC95% 0,12–2,41) do que nas mulheres na pré-menopausa com níveis normais de vitamina D (OR 0,97; IC95% 0,13–8,35) quando comparadas ao grupo com hipovitaminose D (Tabela 3).

Discussão

Observou-se alta proporção de mulheres, principalmente na pós-menopausa, com níveis inadequados de vitamina D. Mais de 80% das participantes apresentou níveis de 25 OHD inferiores ao limite mínimo recomendado de 30 ng/mL. Alguns estudos brasileiros também encontraram resultados semelhantes, porém com menor prevalência de hipovitaminose D. Saraiva et al. observaram deficiência de 25 OHD superior a 40% em amostra de idosos, de ambos os sexos, residentes na cidade de São Paulo²⁰. Outro trabalho que envolveu somente mulheres na pós-menopausa encontrou deficiência de vitamina D em 24% delas²¹. Estudo conduzido na capital mineira com homens e mulheres dos 14 aos 91 anos também demonstrou 24% de níveis insuficientes de vitamina D²². Embora o Rio de Janeiro tenha alto grau de insolação durante todo o ano, a maior parte dessa pesquisa transcorreu durante o período

de outono e inverno, o que poderia justificar a alta prevalência de hipovitaminose D entre os casos e os controles. Apesar da maior radiação solar observada nos locais mais próximos da linha do Equador, Binkley et al. tiveram 51% de prevalência de hipovitaminose D em pesquisa realizada com adultos jovens de Honolulu no Havaí²³. Por outro lado, fatores como idade mais avançada e uso de protetor solar também podem ter influenciado a alta proporção de hipovitaminose D encontrada no presente estudo. Já se sabe que a atrofia cutânea, mais expressiva a partir do início do climatério e com o evento da menopausa, bem como o uso de barreiras cutâneas, como vestimentas e protetores solares, são capazes de diminuir a síntese de 25 OHD pela pele^{14,24}.

A hipótese de que a hipovitaminose D esteja associada com o maior risco de desenvolvimento de câncer vem sendo testada através de vários estudos realizados em diversos países. A relação inversa entre os baixos níveis de vitamina D e o câncer colorretal parece já estar bem estabelecida na literatura. Porém, ainda não existe um consenso em relação ao câncer de mama²⁵. Há uma grande dificuldade na avaliação dos estudos pela variada metodologia empregada na avaliação do *status* da vitamina D nos indivíduos. Sabe-se que a 25 OHD é a principal forma circulante da vitamina D e que a sua dosagem sérica constitui a melhor maneira de se avaliar a concentração desse hormônio no organismo. A dosagem do calcitriol ou 1,25 hidroxivitamina D (1,25 OHD), principal metabólito ativo da 25 OHD, não é aconselhada porque seus níveis plasmáticos são cerca de cem vezes menores que o de 25 OHD e costumam ficar estáveis mesmo na vigência do hiperparatiroidismo secundário. Além disso, sua meia vida é menor, cerca de seis horas,

Tabela 2. Níveis séricos de vitamina D e câncer de mama, Rio de Janeiro, RJ, 2012

Níveis séricos de Vitamina D	Casos (n=39), (%)	Controles (n=60), (%)	OR Bruta (IC95%)	OR ajustada* (IC95%)
Hipovitaminose (0 a 29 ng/mL)	31 (79,5)	49 (81,7)	1,00	1,00
Suficiência (30 a 100 ng/mL)	8 (20,5)	11 (18,3)	1,15 (0,42–3,17)	0,98 (0,30–3,24)

*Ajustada por idade, cor da pele, escolaridade, uso de contraceptivos, reposição hormonal, tabagismo, menopausa, gravidez e lactação. OR: *odds ratio*; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Tabela 3. Níveis séricos de vitamina D e câncer de mama, Rio de Janeiro, RJ, 2012

Níveis séricos de Vitamina D	Pré-menopausa (n=31)				Pós-menopausa (n=68)			
	Casos (n=12), (%)	Controles (n=19), (%)	OR Bruta IC95%	OR ajustada* IC95%	Casos (n=27), (%)	Controles (n=41), (%)	OR Bruta IC95%	OR ajustada** IC95%
Hipovitaminose (até 29 ng/mL)	9 (75,0)	15 (78,9)	1,00	1,00	22 (81,5)	34 (82,9)	1,00	1,00
Suficiência (30 a 100 ng/mL)	3 (25,0)	4 (21,1)	1,12 (0,21–6,14)	0,97 (0,13–8,35)	5 (18,5)	7 (17,1)	1,10 (0,31–3,92)	0,53 (0,12–2,41)

*Ajustada por idade, cor da pele, escolaridade, uso de contraceptivos, tabagismo, gravidez e lactação.

**Ajustada por idade, cor da pele, escolaridade, uso de contraceptivos, reposição hormonal, tabagismo, gravidez e lactação. OR: *odds ratio*; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

enquanto a de 25 OHD é de duas a três semanas^{14,26}. Ainda assim, Janowsky et al. documentaram um efeito protetor da 1,25 OHD contra o carcinoma mamário em mulheres brancas. No entanto, metanálise recente que analisou quatro outros estudos não comprovou tal associação, possivelmente pelo fato da mensuração de 1,25 OHD não ser um bom indicador do *status* de vitamina D^{4,27}.

Quanto a possível associação entre níveis inadequados de 25 OHD e câncer de mama, é importante destacar que a maior parte das publicações é composta por trabalhos que foram realizados somente com mulheres na pós-menopausa. Poucas pesquisas envolveram mulheres na pré e pós-menopausa como o presente estudo. Uma importante coorte americana conhecida como *Women's Health Initiative* analisou como desfechos secundários a prevenção de fraturas, a associação entre os níveis basais de 25 OHD e a suplementação de cálcio e vitamina D com o desenvolvimento de câncer colorretal e de mama em mulheres na pós-menopausa. Tanto a suplementação quanto os baixos níveis de 25 OHD não apresentaram associação com o risco de câncer de mama²⁸. Outra coorte de mulheres na pós-menopausa também encontrou resultados semelhantes tanto para a 25 OHD quanto para a 1,25 OHD²⁹. De forma semelhante a esta pesquisa, Bertone-Johnson et al. realizaram estudo de caso-controle aninhado numa grande coorte de enfermeiras americanas na pré e pós-menopausa. E embora tenham observado que altos níveis de 25 OHD e 1,25 OHD estiveram associados a um menor risco de câncer de mama, os resultados obtidos também não foram estatisticamente significativos³⁰. Por outro lado, outros estudos de caso-controle apontaram diminuição do risco de câncer significativa comparando mulheres com níveis adequados e inadequados de vitamina D. Em dois trabalhos, os autores observaram que a diminuição do risco de câncer foi concentração de vitamina D – dependente, ou seja, diferentes níveis de 25 OHD promoveram diferentes graus de proteção contra o câncer de mama. E em conformidade com os resultados encontrados no presente estudo, essa redução de risco restringiu-se somente às mulheres na pós-menopausa^{31,32}. Abbas et al. também registraram resultado semelhante, porém somente em mulheres na pré-menopausa, com redução de até 55% no risco da doença naquelas com valores de 25 OHD superiores a 60 nmol/mL ou 40 ng/mL³³.

A inconsistência dos resultados desse trabalho certamente se deve a sua principal limitação, que foi o reduzido número de participantes. Em consequência disso, destaca-se o pequeno número de mulheres pré-menopausadas com relato de uso de terapia de reposição hormonal que acabou inviabilizando a ajuste da OR por essa variável nesse grupo de mulheres. É, portanto, possível que o tamanho amostral desse estudo tenha influenciado os seus resultados. Talvez diante de um maior número de participantes, os resultados pudessem ter sido mais significativos e não restritivos às mulheres na pós-menopausa com níveis suficientes de vitamina D.

Esse estudo mostrou, ainda que de forma pouco consistente, mas reforçando os resultados encontrados em outros trabalhos, a presença de associação entre níveis suficientes de 25 OHD na pós-menopausa e a menor chance de câncer de mama no climatério. Os resultados obtidos sugerem que a hipovitaminose D entre mulheres pós-menopausadas seja um fator de risco para o câncer de mama durante o climatério. Todavia, ainda são necessários mais estudos que também confirmem essa associação.

Referências

1. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008. Geneva, Switzerland: WHO [Internet]. 1981. [cited 2012 Mar 31] Available from: <http://globocan.iarc.fr>
2. Garland CF, Gorham ED, Mohr SB et al. Vitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103:708-11.
3. Cui Y, Rohan TE. Vitamin D, Calcium, and Breast Cancer Risk: A Review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(18):1427-37.
4. Chen P, Hu P, Xie D, Qin Y, Wang F, Wang H. Meta-analysis of vitamin D, calcium and the prevention of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;121:469-77.
5. Mohr SB, Garland CF, Gorham ED, Grant WB, Garland FC. Relationship between Low Ultraviolet B Irradiance and Higher Breast Cancer Risk in 107 Countries. *The Breast Journal*. 2008;14(3):255-60.
6. Rossi M, McLaughlin JK, Lagiou P, Bosetti C, Talamini R, Lipworth L, et al. Vitamin D intake and breast cancer risk: a case-control study in Italy. *Ann Oncol*. 2009;20(2):374-8.
7. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J of Clin Nutr*. 2007;85(6):1586-91.
8. Bandeira F, Griz L, Dreyer P, Eufrazino C, Bandeira C, Freese E. Vitamin D Deficiency: A Global Perspective. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006;50(4):640-6.
9. Wicherts IS, van Schoor NM, Boeke AJ, Visser M, Deeg DJ, Smit J, et al. Vitamin D status predicts physical performance and its decline in older persons. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(6):2058-65.
10. Malhotra N, Mithal A, Gupta S, Shukla M, Godbole M. Effect of vitamin D supplementation on bone health parameters of healthy young Indian women. *Arch Osteoporos*. 2009;4:47-53.
11. Russo LA, Gregório LH, Lacativa PG, Marinheiro LP. Concentração plasmática de 25 hidroxivitamina D em mulheres na pós-menopausa com baixa densidade mineral óssea. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2009;53(9):1079-87.
12. Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(Suppl):491S-95S.
13. Welsh J, Wietzke JA, Zinser GM, Byrne B, Smith K, Narvaez CJ. Vitamin D-3 Receptor as a Target for Breast Cancer Prevention. *J Nutri*. 2003;133(7 Suppl):2425S-2433S.
14. Mosekilde L. Vitamin D and the elderly. *Clinical Endocrinology*. 2005;62(3):265-81.
15. Muszkat P, Camargo MB, Griz LH, Lazaretti-Castro M. Evidências das ações não esqueléticas da vitamina D. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2010;54(2):110-7.

16. Colston KW, Hansen CM. Mechanisms implicated in the growth regulatory effects of vitamin D in breast cancer. *Endocrine-Related Cancer*. 2002;9(1):45-59.
17. Chen WY, Bertone-Johnson ER, Hunter DJ, Willett WC, Hankinson SE. Associations Between Polymorphisms in the Vitamin D Receptor and Breast Cancer Risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(10):2335-9.
18. North American Menopause Society. Menopause core curriculum study guide. 2nd. ed. Cleveland (USA): NAMS; 2002.
19. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GE, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int*. 2010;21(7):1151-4.
20. Saraiva GL, Cendoroglo MS, Ramos LR, Araújo LM, Vieira JG, Maeda SS, et al. Prevalência da deficiência, insuficiência de vitamina D e hiperparatireoidismo secundário em idosos institucionalizados e moradores na comunidade da cidade de São Paulo, Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007;51(3):437-42.
21. Bandeira F, Griz L, Freese E, Lima DC, Thé AC, Diniz ET, et al. Vitamin D deficiency and its relationship with bone mineral density among postmenopausal women living in the tropics. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2010;54(2):227-32.
22. Silva BC, Camargos BM, Fujii JB, Dias EP, Soares MM. Prevalência de deficiência e insuficiência de vitamina D e sua correlação com PTH, marcadores de remodelação óssea e densidade mineral óssea, em pacientes ambulatoriais. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008;52(3):482-8.
23. 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 Metabolism*. 2007;92(6):2130-5.
24. Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA, et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int*. 2009;20(11):1807-20.
25. Gandini S, Boniol M, Haukka J, Byrnes G, Cox B, Sneyd MJ, et al. D levels and colorectal, breast and prostate cancer and colorectal adenoma. *Int. J. Cancer*. 2011;128(6):1414-24.
26. Premaor MO, Furlanetto TW. Hipovitaminose D em Adultos: Entendendo Melhor a Apresentação de Uma Velha Doença. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006;50(1):25-37.
27. Janowsky EC, Lester GE, Weinberg CR, Millikan RC, Schildkraut JM, Garrett PA, et al. Association between low levels of 1,25-dihydroxyvitamin D and breast cancer risk. *Public Health Nutr*. 1999;2(3):283-91.
28. Chlebowski RT, Johnson KC, Kooperberg C, Pettinger M, Wactawski-Wende J, Rohan T, et al. Calcium Plus Vitamin D Supplementation and the Risk of Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(22):1581-91.
29. Freedman DM, Chang SC, Falk RT, Purdue MP, Huang WY, McCarty CA, et al. Serum Levels of Vitamin D Metabolites and Breast Cancer Risk in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17(4):889-94.
30. Bertone-Johnson ER, Chen WY, Holick MF, Hollis BW, Colditz GA, Willett WC, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(8):1991-7.
31. Abbas S, Linseisen J, Slanger T, Kropp S, Mutschelknauss EJ, Flesch-Janys D, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and risk of postmenopausal breast cancer—results of a large case-control study. *Carcinogenesis*. 2008;29(1):93-9.
32. Crew KD, Gammon MD, Steck SE, Hershman DL, Cremers S, Dworakowski E, et al. Association between plasma 25-hydroxyvitamin D and breast cancer risk. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2009;2(6):598-604.
33. Abbas S, Chang-Claude J, Linseisen J. Plasma 25-hydroxyvitamin D and premenopausal breast cancer risk in a German case-control study. *Int J Cancer*. 2009;124(1):250-5.