



REPOSIÇÃO HORMONAL E A INCIDÊNCIA DE CÂNCER DE MAMA

Sonaly Maria Clemente Silva¹; Marinna Gomes de Sousa²; Mauro Castro de
Albuquerque Filho³; Stteferson Tavares Camargo Sobrinho⁴; Ezymar Gomes Cayana⁵

*Discente de Medicina da Universidade Federal De Campina Grande; ¹sonalyclemente@gmail.com
²Marinnagsousa@gmail.com; ³maurocastro1996@gmail.com; ⁴sttefferson.cs@gmail.com; ⁵Prof. do curso de
Medicina da Universidade Federal De Campina Grande; egcayana@gmail.com.*

Resumo: Sabe-se, hoje, que existe uma relação direta entre reposição hormonal e os efeitos carcinogênicos dos hormônios administrados na saúde da mulher. Por isso, o uso racional da Terapia de Reposição Hormonal (TRH) na menopausa é essencial e imprescindível para uma boa qualidade de vida dessa. Esta revisão de literatura busca avaliar o uso das diversas terapias de reposição hormonal em mulheres na menopausa, com ênfase na meia-idade, e suas consequências. Foram coletados 20 artigos publicados entre 2012 e 2015, com os descritores: reposição hormonal; câncer de mama. As bases de dados foram a Medline, Lilacs (Biblioteca Virtual em Saúde) e a Nature Publishing Group, com um artigo publicado no presente ano. O uso das TRHs para combater os sintomas da menopausa tem sido feito de maneira quantitativa. Entretanto, sua eficácia na promoção da saúde tem gerado questionamentos sobre sua relação com o risco do surgimento de câncer de mama. Observou-se que muitas terapias tem efeito estimulante na proliferação tumoral, principalmente as que contêm progesterona. De maneira inversa, as terapias que possuem ação androgênica reduzem o risco de tal carcinoma. Por último, foi possível perceber a relação entre o risco de desenvolvimento do câncer de mama e fatores como etnia, estilo de vida, obesidade e densidade mamográfica. Constatou-se a relação direta da testosterona, progesterona e estrógeno no desenvolvimento ou não desse carcinoma. Este também está relacionado com as diferentes localizações geográficas das mulheres. Por fim, viu-se que as terapias de maior eficácia são as que contêm apenas estrogênio, ou estrogênio equino conjugado e testosterona com o inibidor de aromatase, uma vez que mulheres enquadradas na terapia de reposição hormonal com estrogênio, após a menopausa precoce e por um longo período, tiveram um risco significativamente reduzido de mortalidade, insuficiência cardíaca ou infarto do miocárdio.

Palavras-chave: reposição hormonal, neoplasia de mama, menopausa, efeitos.



Introdução:

A causa mundial mais comum de câncer feminino é o câncer de mama. Este é responsável por 18% de todas as neoplasias malignas em mulheres. Apesar de 70% das mulheres acometidas pela doença não apresentarem fatores predisponentes, há a existência bem definida de fatores de risco, como idade avançada, história familiar positiva, menarca precoce, menopausa tardia, primeiro filho após os 35 anos, nuliparidade, presença de doença mamária benigna com histologia de hiperplasia atípica ou carcinoma lobular in situ e predisposição genética. Este último fator de risco está fortemente relacionado com mutações nos genes BRCA1 e BRCA2, sendo eles responsáveis por 5 a 10% dos cânceres de mama, implicando um risco de 50% para mulheres com, no máximo, 50 anos e um risco de 80% para mulheres acima dos 65 anos. (BICKLEY; SZILAGYI, 2003). Variantes comuns em 94 loci também têm sido associadas com o câncer de mama, incluindo 15 loci com associação pangênômica significativa (que cobre o conjunto do genoma) com câncer de mama que apresenta receptor de estrogênio (RE)-negativo (ausência do receptor) e com o gene BRCA1 associado ao risco de se ter esse câncer (COUCH, 2016).

O câncer de mama é uma doença causada por mais de um fator determinante e pode ser dividida de acordo com marcadores histológicos tumorais, como o receptor de estrogênio (receptor presente em células mamárias normais e em algumas células cancerígenas). A doença com RE-negativo representa de 20 a 30% dos casos de câncer de mama, sendo associada com pior resultado em curto prazo quando comparada à doença com RE-positivo (COUCH, 2016).

Segundo a Agência Internacional De Pesquisa Em Câncer (International Agency For Research On Cancer), o estrogênio e a progesterona exógenos inserem-se no grupo I de carcinogênicos. Contudo, é o uso alto e contínuo que se torna o mais arriscado de reposição hormonal por mulheres na menopausa de ambos os hormônios exógenos, em relação ao desenvolvimento de câncer de mama do que o uso de estrogênio individualmente (THORBJARNARDOTTIR, 2014).

“A Terapia de Reposição Hormonal (TRH) tem sido prescrita por mais de cinquenta anos para prevenir o desconforto causado pela menopausa.” (CORDINA-DUVERGER, 2013,



p. 1). Em meados de 1970, descobriu-se que o uso de TRH com estrogênio estava relacionado com o risco de câncer de endométrio e, a partir disso, passou-se a utilizar a terapia combinada de estrogênio e progesterona. Este tratamento foi avaliado em diversos estudos observacionais que sugeriram inúmeros benefícios da suplementação hormonal: prevenção de doença cardiovascular, osteoporose e declínio cognitivo. Essa terapia substitutiva passou a ser vista como solução de muitos dos problemas da mulher em processo de envelhecimento, com indicações para o controle de manifestações vasomotoras e urogenitais decorrentes do decréscimo de produção de esteroides ovarianos, principalmente estradiol e progesterona. A partir do ensaio clínico randomizado Women's Health Initiative (WHI), realizado em 2002, o uso dessa terapia combinada passou a ser associado com o aumento da incidência do câncer de mama (CORDINA-DUVERGER, 2013).

Nessa perspectiva, a realização dos ensaios clínicos randomizados de grande porte, como a WHI, a Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention (PEPI) e o Trial, Heart and Estrogen-Progestin Replacement Study (HERS I e II), gerou novos resultados que contestaram os dos estudos observacionais, levando a um uso racional da reposição hormonal na menopausa. Devido a isso, os efeitos da terapia hormonal na saúde da mulher foram questionados, principalmente a relação dos hormônios administrados e seus efeitos carcinogênicos. No corpo humano, existem receptores hormonais (RH) que se ligam aos hormônios circulantes, mediando seus efeitos celulares. Os mais estudados em carcinomas de mama são os receptores de estrogênio (RE) e os receptores de progesterona (RP). Desde que foi demonstrado que o crescimento dos carcinomas de mama é regulado por estrógenos, a presença de receptores específicos para os mesmos em tumores mamários e a terapia ablativa desse hormônio tem produzido remissão clínica em pacientes com carcinoma de mama. Em vista disso, constata-se a importância de uma revisão da literatura que analise os reais efeitos da reposição hormonal e sua relação com o câncer de mama, objetivando compreender quais são os melhores métodos e hormônios utilizados de acordo com a situação da mulher, sem que haja grande aumento da função carcinogênica.

Metodologia:

Os descritores utilizados para a busca dos artigos foram Reposição Hormonal; Câncer de mama. A base de dados consultada foi a BVS (Biblioteca Virtual em Saúde). Foram gerados 3.086 documentos. Esse resultado foi filtrado por documentos com texto completo



disponível, em que encontraram-se 836 documentos. Restringiram-se os idiomas para português, espanhol e inglês, chegando a 821 documentos, publicados entre 2012 e 2015, em que constataram-se 274 documentos. Utilizaram-se, como critério de inclusão, os assuntos Neoplasias da Mama, Terapia de Reposição de Estrogênios, Terapia de Reposição Hormonal e Menopausa, resultando em 257 documentos. Além disso, o limite de faixa etária estabelecido foi meia-idade e adulto, nos quais obtivemos 155 artigos. Isso dentro do aspecto clínico de terapia. Por fim, foram encontrados 35 artigos nas bases de dados Lilacs e Medline.

Os 35 artigos selecionados foram colocados de acordo com a relevância para o estudo sobre os efeitos da terapia hormonal no câncer de mama. Desses, 20 foram selecionados de acordo com a disponibilidade gratuita do artigo completo. Durante a elaboração do estudo, encontrou-se um artigo publicado na Revista Nature Publishing Group em 2016.

Resultados e Discussão:

Em pesquisa nos Estados Unidos, constatou-se que há uma maior incidência, cerca de 75%, do carcinoma ductal invasivo (IDC) comparado ao carcinoma lobular invasivo (ILC), que abrange 15-20% dos casos, ambos sendo subtipos histológicos do câncer de mama. Observando-se a relação da terapia hormonal combinada (THC) com a incidência do IDC e ILC, concluiu-se que a THC está mais fortemente ligada com o risco da primeira do que com a segunda³.

O estudo de Fergus J. Couch et. al. abordou o aspecto gênico do câncer de mama, em que dos 94 loci que possuem variantes em comum associadas ao risco do câncer de mama, 14 loci apresentam associações, que abrangem o conjunto do genoma, com significância em relação ao Receptor de Estrogênio (RE) – negativo e também com o risco deste câncer com portadoras de mutação do gene BRCA1. Essa observação mostra que, grande parte de portadores de mutação nesse gene, possuem expressão baixa ou ausente de RE²¹.

Em 3 artigos avaliados, foi possível perceber a relação entre o câncer de mama e fatores como etnia e estilo de vida. Em mulheres hispânicas há incidência menor de câncer de mama, se comparada com mulheres caucasianas, devido às diferenças de distribuição dos fatores de risco, como primeira gravidez na juventude, grande número de partos e menarca em idade avançada. Esses fatores compreendem 20% da disparidade entre essas duas etnias para mulheres em menopausa¹². Quanto à obesidade,



mulheres na pós-menopausa, obesas e que não são submetidas ao tratamento de reposição hormonal apresentaram maior risco de câncer de mama. No entanto, em mulheres na pré-menopausa, resultados clínicos apresentam a relação da obesidade com indução leve ou moderada na queda de produção do estrogênio, o que as torna menos expostas ao risco do câncer de mama¹⁴. Com isso, os estudos sobre o real efeito da obesidade no câncer de mama ainda se apresentam dúbios. Por fim, outra relação é a variação da densidade mamográfica (DM) que apresenta queda após a interrupção da terapia hormonal, sugerindo que a redução da amplitude do risco apresenta variabilidade de acordo com as características individuais de cada mulher, como idade, IMC e paridade¹.

Primeiramente, é importante salientar que, na maioria dos estudos analisados, o uso de terapia hormonal estrogênica tendeu a ser associado com o risco reduzido ou não foi associado com o risco de morte por câncer de mama. Todavia, aquelas que apresentaram uso tanto de contraceptivos orais quanto de terapia hormonal, simultaneamente, possuíam maior chance de apresentar câncer de mama do que as mulheres que ou utilizavam o contraceptivo oral ou a terapia hormonal de maneira isolada. Dentro do grupo de mulheres adeptas à terapia hormonal, as que utilizavam apenas o estrogênio possuíam intervalos de confiança amplos, se comparadas com as mulheres que ingeriam a terapia de reposição hormonal combinada (estrogênio-progesterona)¹⁰. Nesse contexto, o uso atual da terapia combinada de estrógeno-progesterona foi associado a 29% do aumento do risco de câncer de mama por 5 anos de uso. Já o uso de terapia estrogênica foi associada a 10% do aumento do risco do câncer de mama por 5 anos de uso^{8, 12}.

Além do aumento da incidência de câncer, a terapia de reposição hormonal (TRH) afeta outros parâmetros na saúde da mulher, como foi exposto no estudo de Louise Lind Schierbeck et. al., em que, após 10 anos de tratamento randomizado, mulheres que receberam TRH, ao fim da menopausa precoce, tiveram um risco significativamente reduzido de mortalidade, insuficiência cardíaca ou infarto do miocárdio, sem qualquer aparente aumento do risco de câncer, tromboembolismo venoso, ou acidente vascular cerebral²⁰.

Por outro lado, e considerando que o polimorfismo de nucleotídeo único em SLC1B1 pode estar envolvido na determinação da relação entre terapia com estrogênio e progesterona e mudança na DM, evidenciou-se que a susceptibilidade ao câncer de mama permanece baixo com o uso de estrógenos equinos conjugados (CEE), no caso de mulheres que possuem perfil



favorável de hormônios sexuais. Além disso, o CEE reduz a incidência de câncer de mama em mulheres hysterectomizadas na pós-menopausa. Esse efeito não é observado naquelas que recebem o adicional da progesterona^{13, 18}. Já o uso de CEE + MPA produz um risco de câncer de mama similar ao de mulheres que possuem um perfil desfavorável de hormônios sexuais, no qual MPA é uma potente progestina com alta afinidade por receptores de progesterona e de andrógenos, e com baixa afinidade por receptores de estrógenos^{2, 7}.

Em busca de expor os benefícios da TRH sem impacto negativo na mama e na segurança endometrial, ficou demonstrado no estudo de Carolyn L. Smith et al. que os moduladores seletivos do receptor estrogênico (SERMs) são geralmente bem tolerados e não mostraram estimulação da mama. Entretanto, nenhum SERM usado isoladamente possui uma boa atividade agonista com receptor estrogênico para aliviar os sintomas da menopausa e, ao mesmo tempo, prevenir perdas ósseas enquanto exercem efeitos antagonistas no seio. Assim, para a efetividade de ambas as atividades sejam observadas, é necessário o uso de um SERM com um ou mais estrógenos³.

Ainda analisando as terapias hormonais, o estudo de Amy Finch et. al. demonstrou que as mulheres em contato com a combinação de estrogênio e progesterona tinham um risco maior de câncer de mama em comparação com as que receberam placebo. Entre as mulheres pós-menopausa com hysterectomia prévia, uso de estrogênio sozinho por 5,9 anos foi associado com uma diminuição no risco de câncer de mama após um acompanhamento de mais de 10 anos¹⁹.

Apesar de o grau de associação entre o câncer de mama e a Terapia Hormonal na Menopausa (THM) ainda ser controverso, o único dado considerado como grau de evidência forte é a administração de estrógeno isolado ou associado à progesterona relacionada ao aumento da percentagem da DM e o raloxifeno, um SERM, diminuindo o risco de câncer de mama. Dados do WHI sugerem que a administração exclusiva de estrógeno por longo período não aumentou o risco de câncer de mama em mulheres americanas. A associação entre uso de progesterona e aumento do risco de câncer de mama ainda é inconsistente e controversa. Mas, está bem estabelecido que a adição de progesterona à terapia hormonal não diminui o risco de câncer de mama. Já em relação à utilização de andrógeno, estudos comprovam que ele induz uma baixa regulação na proliferação epitelial mamária e expressão do receptor estrogênico, sugerindo que a associação estrógeno/andrógeno na terapia hormonal da menopausa possa



reduzir o risco de câncer de mama ²².

Em contrapartida, a terapia de reposição hormonal pode potencializar o comprometimento da cognição em sobreviventes de câncer de mama. Além disso, para diminuir os sintomas da menopausa em mulheres que já possuíam câncer de mama, foram observados e analisados tratamentos alternativos. Dentre eles, está a tibolona, um hormônio sintético, presente em 2 dos artigos utilizados, que foi relacionado com a redução do risco do câncer de mama, se comparado ao placebo, após 2,8 anos de uso. Todavia, houve aumento de risco de reincidência do câncer de mama em mulheres que já o apresentaram ¹⁷. Contudo, a tibolona sem o uso de inibidores de aromatase não foi avaliada ⁸. Nesse contexto, em vista das controvérsias em relação à tibolona, o estrogênio fetal (E4-estetrol) se apresentou como um tratamento alternativo, visto que possuiu ação antitumoral em estudo com 29 mulheres que possuíam câncer de mama. Assim, o E4 se mostra como um futuro tratamento efetivo e seguro, se comparado ao atual padrão ouro, os inibidores aromáticos ⁹.

Em 2 artigos estudados, observou-se como tratamento alternativo a testosterona. No “estudo de Dayton”, mulheres que eram submetidas ao tratamento com testosterona ou a associação da testosterona com Anastrozol (inibidor de aromatase) possuíam uma redução de 3,5 vezes na taxa de incidência do câncer de mama. Assim, a análise do receptor de andrógeno em células do câncer de mama se mostra um prognóstico para a patologia em questão. Isso, pois foi evidenciado diminuição dos tumores, menor grau histológico e aumento da sobrevida devido ao estímulo dos receptores androgênicos. Outra observação é o tratamento subcutâneo com associação entre testosterona e o Anastrozol auxiliar na prevenção do câncer de mama em mulheres com alto risco e da recorrência da doença ¹⁸.

Por fim, algumas outras terapias estão sendo levantadas como alternativas. Entre elas está a salpingectomia bilateral com retenção de ovário, com base na teoria de que o câncer de mama tem origem na tuba uterina ¹⁹. A hipnoterapia e a acupuntura se enquadram nesse contexto e apresentaram alguns benefícios ¹⁷.

Tabela 1. Etapa de seleção de artigos na base de dados BVS publicados entre 2012 e 2015.



	Descritor: reposição hormonal câncer de mama	
	Trabalhos encontrados	3.086
Excluídos/ Critérios de exclusão	Texto completos indisponíveis	2.250
	Outros idiomas	15
	Fora do período	547
	Outros assuntos principais	17
	Fora do limite	102
	Outros aspectos clínicos	120
	Não disponíveis gratuitamente	15
	Selecionados para a leitura do texto	20

Conclusão:

As terapias de maior eficácia são as que contêm apenas estrogênio, ou estrogênio equino conjugado e testosterona com o inibidor de aromatase, uma vez que mulheres enquadradas na terapia de reposição hormonal com estrogênio, após a menopausa precoce e por um longo período, tiveram um risco significativamente reduzido de mortalidade, insuficiência cardíaca ou infarto do miocárdio. Além disso, não apresentaram aparente aumento no risco de câncer de mama, tromboembolismo venoso, ou acidente vascular cerebral. Em contrapartida, sabe-se que os compostos com progesterona apresentam atividade proliferativa na mama e, por isso, sua utilização na terapia de reposição contribui para a angiogênese tumoral. Ademais, é importante ressaltar que a hipótese de temporalização é preponderante para as consequências da terapia no metabolismo. Por tudo isso, a escolha da terapia hormonal deve ser feita com muita cautela.

Referências:

1. LEE, Eunjung et al. Hormone metabolism pathway genes and mammographic density change after quitting estrogen and progestin combined



hormone therapy in the California Teachers Study. *Breast Cancer Research*, v. 16, n. 6, p. 477, 2014. [Acesso em 2016 abr 20]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4318222/?tool=pubmed>

2. ZHAO, Shanshan et al. Sex hormone associations with breast cancer risk and the mediation of randomized trial postmenopausal hormone therapy effects. *Breast Cancer Res*, v. 16, n. 2, p. R30, 2014. [Acesso em 2016 abr 20]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4053241/?tool=pubmed>

3. SMITH, Carolyn L. et al. Breast-related effects of selective estrogen receptor modulators and tissue-selective estrogen complexes. *Breast Cancer Research*, v. 16, n. 3, p. 212, 2014. [Acesso em 2016 abr 20]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4076629/?tool=pubmed>

4. LI, Christopher I. et al. Use of menopausal hormone therapy and risk of ductal and lobular breast cancer among women 55–74 years of age. *Breast cancer research and treatment*, v. 145, n. 2, p. 481-489, 2014. [Acesso em 2016 abr 20]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4075765/?tool=pubmed>

5. POCOBELLI, Gaia et al. Fatal breast cancer risk in relation to use of unopposed estrogen and combined hormone therapy. *Breast cancer research and treatment*, v. 145, n. 2, p. 439-447, 2014. [Acesso em 2016 abr 20]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4056330/?tool=pubmed>

6. BUNDRED, Nigel J. et al. Tibolone increases bone mineral density but also relapse in breast cancer survivors: LIBERATE trial bone substudy. *Breast Cancer Res*, v. 14, n. 1, p. R13, 2012 [Acesso em 2016 abr 20]. Disponível em:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3496130/?tool=pubmed>

7. CRANDALL, Carolyn J. et al. Breast tenderness and breast cancer risk in the estrogen plus progestin and estrogen-alone women's health initiative clinical trials. *Breast cancer research and treatment*, v. 132, n. 1, p. 275-285, 2012. [Acesso em 2016 abr 20]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3697872/?tool=pubmed>



8. FORMOSO, Giulio et al. Short and long term effects of tibolone in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*, v. 2, 2012. [Acesso em 2016 abr 21]. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008536.pub2/abstract;jsessionid=93EE4637F8BC4BC1C1E997489682775E.f03t01>

9. SINGER, Christian F. et al. Antiestrogenic effects of the fetal estrogen estetrol in women with estrogen-receptor positive early breast cancer. *Carcinogenesis*, v. 35, n. 11, p. 2447-2451, 2014. [Acesso em 2016 abr 21]. Disponível em: <http://carcin.oxfordjournals.org/content/35/11/2447>

10. THORBJARNARDOTTIR, Thuridur et al. Oral contraceptives, hormone replacement therapy and breast cancer risk: A cohort study of 16 928 women 48 years and older. *Acta Oncologica*, v. 53, n. 6, p. 752-758, 2014. [Acesso em 2016 abr 21]. Disponível em: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/0284186X.2013.878471>

11. DECENSI, A. et al. A phase-III prevention trial of low-dose tamoxifen in postmenopausal hormone replacement therapy users: the HOT study. *Annals of oncology*, p. mdt244, 2013. [Acesso em 2016 abr 21]. Disponível em: <http://annonc.oxfordjournals.org/content/24/11/2753>

12. AMADOU, Amina et al. Hormonal therapy and risk of breast cancer in Mexican women. *PloS one*, v. 8, n. 11, p. e79695, 2013. [Acesso em 2016 abr 21]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3829873/?tool=pubmed>

13. OBIORAH, Ifeyinwa; JORDAN, V. Craig. Scientific rationale for postmenopause delay in the use of conjugated equine estrogens among postmenopausal women that causes reduction in breast cancer incidence and mortality. *Menopause (New York, NY)*, v. 20, n. 4, p. 372-382, 2013. [Acesso em 2016 abr 21]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3740456/?tool=pubmed>

14. SUBA, Zsuzsanna. Circulatory estrogen level protects against breast cancer in obese women. *Recent patents on anti-cancer drug discovery*, v. 8, n. 2, p. 154-167, 2013. [Acesso em 2016 abr 21]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3636519/?tool=pubmed>



15.CORDINA-DUVERGER, Emilie et al. Risk of breast cancer by type of menopausal hormone therapy: a case-control study among post-menopausal women in France. PLoS One, v. 8, n. 11, p. e78016, 2013. [Acesso em 2016 abr 21]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3815310/?tool=pubmed>

16.ROSSOUW, Jacques E. et al. Lessons learned from the Women's Health Initiative trials of menopausal hormone therapy. Obstetrics and gynecology, v. 121, n. 1, p. 172, 2013. [Acesso em 2016 abr 21]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3547645/?tool=pubmed>

17.CUSACK, Leila et al. Menopausal symptoms in breast cancer survivors: management update. Br J Gen Pract, v. 63, n. 606, p. 51-52, 2013. [Acesso em 2016 abr 21]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3529282/?tool=pubmed>

18.GLASER, Rebecca L.; DIMITRAKAKIS, Constantine. Reduced breast cancer incidence in women treated with subcutaneous testosterone, or testosterone with anastrozole: a prospective,

observational study. Maturitas, v. 76, n. 4, p. 342-349, 2013. [Acesso em 2016 abr 21]. Disponível em: [http://www.maturitas.org/article/S0378-5122\(13\)00254-5/abstract](http://www.maturitas.org/article/S0378-5122(13)00254-5/abstract)

19.FINCH, Amy; EVANS, Gareth; NAROD, Steven A. BRCA carriers, prophylactic salpingo-oophorectomy and menopause: clinical management considerations and recommendations. Women's Health, v. 8, n. 5, p. 543-555, 2012. [Acesso em 2016 abr 21]. Disponível em: <http://www.futuremedicine.com/doi/abs/10.2217/whe.12.41>

20.SCHIERBECK, Louise Lind et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. Bmj, v. 345, p. e6409, 2012. [Acesso em 2016 abr 21]. Disponível em: <http://www.bmj.com/content/345/bmj.e6409>

21.COUCH, Fergus J. et al. Identification of four novel susceptibility loci for oestrogen receptor negative breast cancer. Nature Communications, v. 7, 2016. [Acesso em 2016 maio 03]. Disponível em:



<http://www.nature.com/ncomms/2016/160427/ncomms11375/full/ncomms11375.html>

22.PARDINI, Dolores. Terapia de reposição hormonal na menopausa. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v. 58, n. 2, p. 172-181, 2014. [Acesso em 2016 abr 21]. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&nrm=iso&lng=pt&tlng=pt&pid=S0004-27302014000200172

