

CÂNCER DE MAMA: PROFILAXIA POR MASTECTOMIA NA PRESENÇA DE ALTERAÇÕES DOS GENES BRCA1 E BRCA2

Carina Scanoni Maia¹, Jefferson Rodrigues Nobrega², Paula Mariane Silva Sousa², Danillo Alencar Roseno², Marccone Almeida Dantas Júnior³, Gyl Everson de Sousa Maciel⁴

1. Doutora em Biociência Animal. Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Centro de Biociência.
2. Graduando de Bacharelado em Farmácia. Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Centro de Educação e Saúde.
3. Farmacêutico autônomo.
4. Doutorando do Programa de Pós Graduação em Fisiologia e Bioquímica, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Centro de Ciências da Saúde

RESUMO

A presente pesquisa propôs-se a avaliar a relação entre as alterações dos proto-oncogenes no câncer de mama, discutindo a mastectomia como medida profilática. Realizou-se uma revisão da literatura no período de dezembro de 2014 a julho de 2015, com ênfase em periódicos publicados nos últimos oito anos. Aproximadamente 5-10% dos casos de câncer de mama estão associados à predisposição hereditária. Os genes BRCA1 e BRCA2 são considerados genes de susceptibilidade ao câncer de mama, cujos produtos participam no reparo, na replicação e na transcrição do DNA. A mastectomia na forma profilática ainda divide opiniões dos especialistas mundialmente. No Brasil, a literatura é bastante escassa quanto ao referido procedimento. O histórico familiar de câncer de mama e os avanços nas pesquisas genéticas fazem com que cada vez mais, mulheres procurem médicos especialistas na tentativa de realizar um possível diagnóstico precoce e se possível, evitar a mastectomia.

Descritores: Câncer de Mama, Mastectomia profilática, BRCA.

BREAST CANCER: PROPHYLAXIS BY MASTECTOMY IN PRESENCE OF CHANGES IN BRCA1 AND BRCA2 GENES

ABSTRACT

This study proposed to evaluate the relations between changes in proto-oncogenes in breast cancer, discussing mastectomy as a prophylactic measure. We conducted a literature review in the period of December, 2014 to July, 2015, emphasizing periodicspublished in the last eight years. Approximately 5-10% of cases of breast cancer are associated with hereditary predisposition. The BRCA1 and BRCA2 genes are considered susceptibilitygenes to breast cancer, whose products participate in the repair, replication and DNA transcription. The prophylactic mastectomy still divides opinions of experts worldwide. In Brazil, the literaturereferring to this procedure is scarce. Family history of breast cancer and advances in genetic research result in more women looking for specialists attempting to make early diagnosis and if possible, avoid mastectomy.

Keywords: Breast Cancer, Prophylactic mastectomy, BRCA genes.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o tipo de câncer que mais acomete as mulheres em todo o mundo, tanto em países em desenvolvimento (maior causa de morte por câncer) quanto em países desenvolvidos (segunda causa de morte por câncer), correspondendo a 25% de todos os tipos de cânceres diagnosticados nas mulheres (1). O câncer de mama é o mais comum e é a principal causa de morte entre mulheres na Europa e nos EUA (2-3).

No Brasil, foram estimados 576 mil novos casos de câncer no ano de 2014, válido também para o ano de 2015, sendo que o câncer de mama será o terceiro mais incidente na população, sendo esperados 57.120 novos casos de câncer da mama (1). Na região Sul e Sudeste o câncer de mama é o mais frequente entre as mulheres com risco estimado de 71,18 e 70,98 novos casos por 100 mil habitantes, respectivamente, sem considerar os tumores de pele não melanoma. Em seguida tem-se, Centro-Oeste (51,30 casos/100 mil) e Nordeste (36,74 casos/100 mil) (1).

É importante ressaltar que além dos fatores de risco envolvidos na reprodução da mulher como, por exemplo, os hormonais e a idade, outros como os carcinógenos ambientais, estilo de vida, obesidade, antecedentes familiares e alta densidade da mama, estão também relacionados ao aumento do número de casos dessa neoplasia maligna (4-7).

Mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 (*Breast cancer 1* e *Breast cancer 2*) compreendem a mais conhecida síndrome hereditária implicada na etiologia do desenvolvimento do câncer mamário (8) e tais constatações tem aumentado a preocupação entre pacientes e familiares de portadores desses tipos de genes que procuram aconselhamento genético e realizam testes preditivos BRCAPRO (9). O risco cumulativo de desenvolver o câncer de mama é de 65% em portadores da mutação do gene BRCA1 e de 45% em portadores BRCA2 (10). É importante ressaltar que BRCA1 e BRCA2 são considerados genes de susceptibilidade ao câncer de mama, cujos produtos participam no reparo, na replicação e na transcrição do DNA. Mutações nestes genes estão, portanto, envolvidas na gênese do câncer de mama familiar e o conhecimento da incidência de alterações nos mesmos pode reduzir o número de casos (11-13).

A mastectomia ainda é a principal forma de tratamento para o câncer da mama, porém, seja ela conservadora ou não, mesmo acompanhada da reconstrução mamária

pode ser vivenciada de modo traumático pela mulher, sendo considerada uma mutilação e, portanto, afetando a dimensão psicológica das que são submetidas à cirurgia. A mastectomia radical modificada representa 57% dos tipos de intervenções realizadas, sendo caracterizada pela retirada total da mama juntamente com os linfonodos axilares. Nesse caso, tratamentos complementares como, a radioterapia, quimioterapia e hormonioterapia são necessários (14). Em portadores de mutações nos genes BRCA1/2, a mastectomia profilática bilateral reduz de 85 a 100% dos riscos de se desenvolver a doença, no entanto, a frequência desse tipo de procedimento como medida profilática varia de forma significativa em nível internacional (11,15) e poucos trabalhos na literatura brasileira tratam do assunto.

Desta forma, o presente estudo teve por objetivo avaliar a relação entre as alterações dos genes de pré-disposição ao câncer de mama, discutindo a mastectomia profilática como forma de prevenção, avaliando o contexto psicológico e clínico, tanto no Brasil como em outros países.

METODOLOGIA

Realizou-se uma revisão da literatura no período de dezembro de 2014 a julho de 2015, cujos critérios de inclusão foram artigos publicados nos últimos oito anos (2008 a 2015), em revistas nacionais e internacionais, nos idiomas português, inglês e espanhol, bem como em sites oficiais que abordam os aspectos epidemiológicos do câncer de mama e as perspectivas para tratamento. Para tanto, foram exploradas as seguintes bases de dados: *Medical Publications - PubMed* (<http://www.pubmed.gov>), *Science Direct* (www.sciencedirect.com), *The Lancet* (<http://www.thelancet.com>), *Latin American Literature in Health Sciences - LILACS* (<http://bases.bireme.br>), *Scientific Electronic Library Online - SciELO* (<http://www.scielo.org>), Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) e Ministério da Saúde. No levantamento bibliográfico, foram empregados os seguintes descritores, com suas versões em inglês e espanhol: câncer de mama, genes BRCA, mastectomia profilática, mastectomia, quimioprevenção, BRCA 1 e BRCA 2. Como critérios de exclusão, consideraram-se trabalhos anteriores ao ano de 2008, que não estivessem nos idiomas mencionados acima e que não abordassem o conteúdo específico.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos 158 periódicos localizados e analisados, 38 foram selecionados segundo critérios pré-definidos, onde se priorizou os que abordavam a mastectomia profilática em pacientes portadores de mutações nos genes BRCA 1 e 2. Os mais recentes e muito utilizados para compor a presente revisão estão listados na tabela 1.

Tabela 1. Distribuição dos estudos incluídos nessa revisão, conforme autores, ano de publicação, periódicos e país da realização do estudo.

Autor (es)	Periódico	Ano	País
Bernier & Poortmans ⁽²⁹⁾	The Breast	2015	Suíça
Metcalfe et al. ⁽³⁷⁾	BMJ	2014	EUA
Valachis et al. ⁽²³⁾	Breast cancer res treat	2014	Suécia
Molina-Montes et al. ⁽²⁴⁾	The Breast	2014	Espanha
Narod ⁽²⁵⁾	Nat Ver Clin Oncol	2014	Reino Unido
Donnelly et al. ⁽³⁶⁾	Hum Reprod	2013	Reino Unido
Lizarraga et al. ⁽²⁶⁾	The Amer Journ of Surgery	2013	EUA
Nisman et al. ⁽²⁷⁾	Cancer Epidem Bioma Prev	2013	Suécia
Schwartz et al. ⁽³⁰⁾	Cancer	2012	EUA
De Paula et al. ⁽³⁸⁾	Estudos	2012	Brasil
Monteiro et al. ⁽¹⁰⁾	Ver Bioethikos	2011	Brasil
Carroll et al. ⁽³³⁾	The Brest	2011	Irlanda
Pierce ⁽²²⁾	Semin Radiat Oncol	2011	EUA
Holstege et al. ⁽²⁰⁾	BMC cancer	2010	Holanda
Ellsworth et al. ⁽¹⁷⁾	Curr Genomics	2010	EUA
Lajus ⁽¹¹⁾	R Ci med biol	2010	Brasil
Benito-Aracil et al. ⁽⁹⁾	Enferm Clin	2010	Espanha
Hamilton ⁽²¹⁾	Nurs Clin North Am	2009	EUA

Os cânceres fazem parte de um grupo de doenças, de causas multifatoriais, nas quais fatores genéticos e epigenéticos interagem para produzi-los (16-17). Entretanto, o padrão do câncer de mama no Brasil como país emergente, tem mudado nos últimos anos (18) e embora a taxa de mortalidade tenha se estabilizado na maioria dos estados, ainda é considerada elevada (19).

Avanços no campo da genética permitem aos profissionais de saúde detectar com antecipação a existência das mutações nos genes relacionados a neoplasias mamárias (utilizando testes preditivos), com base em estudos de ligação em membros de famílias com múltiplos casos da doença, em que o principal fator genético envolvido é alteração em genes supressores de tumor BRCA1 e BRCA2 (10).

Aproximadamente 5-10% dos casos de câncer mamário estão associados à predisposição hereditária. Entre 25-40% destes casos envolve herança de uma cópia defeituosa do gene BRCA1 e/ou do gene BRCA2, que predispõe mulheres nestas famílias a um risco de 50-80% de desenvolver a doença (20-21). Em caso de alteração

isolada dos genes BRCA1 e BRCA2, cânceres bilaterais são relatados em até 50% e 65% dos casos, respectivamente (22).

Uma recente publicação estimou que os portadores de mutação no BRCA1 e BRCA2 têm 3,5 vezes maior risco relativo ao desenvolvimento do câncer de mama contralateral (CMC) em comparação com os não portadores (23). De acordo com estudos realizados por Molina-Montes et al.²⁴ o risco de CMC em portadores de mutações no BRCA1 e BRCA2 aumenta de acordo com o período de tempo após o primeiro diagnóstico de câncer de mama.

Entre as mulheres com estágio inicial de câncer de mama unilateral, o risco de desenvolver um câncer contralateral varia de acordo com as características do paciente e do tumor. Assim para portadores de mutações nos genes (BRCA1/BRCA2) com o estágio da doença em nível inicial o risco é de cerca de 2% ao ano, ou cerca de 20% ao longo de um período de 10 anos, enquanto que para os não portadores da mutação o risco é inferior a 5% em relação ao mesmo período (25-26).

Existe uma grande variabilidade na idade do diagnóstico, e alguns portadores não desenvolverão neoplasias malignas mamárias. No momento, não está claro como os diversos fatores biológicos estão relacionados de forma que afetem a expressão da doença. Não há nenhum custo efetivo, válido, e exames laboratoriais viáveis que podem ser recomendados para avaliar o risco individual de câncer de mama em uma população portadora de mutações de BRCA1 e 2 (27).

Estudos realizados indicaram que as medições de TK1 (timidina quinase 1) e Receptor EGF (Receptores de fator de crescimento) podem ser úteis para identificar mulheres com mutações nos genes BRCA1 e 2 (21). Por conseguinte, um estudo canadense descobriu que a ressonância magnética anual foi capaz de detectar câncer de mama em pacientes com mutação BRCA1/BRCA2 em um estágio inicial (28).

Diante da constatação de serem portadoras de mutações nos genes BRCA, as mulheres, juntamente com sua equipe médica, podem seguir algumas estratégias para reduzir o risco de desenvolver a doença e/ou mesmo descobri-la em estágios iniciais. A estratégia mais comumente usada é o acompanhamento regular e a quimioprevenção (9).

Devido aos relatos publicados na virada do século sobre o risco de novos eventos de câncer de mama primário, isolateral ou recorrências, em portadores da mutação, a mastectomia tornou-se muitas vezes a medida profilática para o câncer de mama (29).

Portadores da mutação BRCA1 e 2 são aconselhados a considerar a mastectomia um meio eficiente para reduzir o risco de câncer. No contexto de testes genéticos, o envolvimento em comportamentos de redução de risco representa um resultado clínico importante. Um aumento na realização de cirurgias profiláticas é evidente nos últimos anos, com 37% dos portadores a eleger a mastectomia (30).

Recomenda-se que a cirurgia profilática deve ser realizada o mais rapidamente possível, principalmente por causa do desenvolvimento precoce de câncer em portadores das mutações em BRCA (15).

A mastectomia está entre os tratamentos mais empregados para o câncer de mama já estabelecido, porém, muitas vezes contribuem para o desenvolvimento de complicações físicas e transtornos psicológicos, que podem influenciar negativamente a qualidade de vida (31). No entanto, mulheres que ainda não desenvolveram, mas que apresentam risco, podem se submeter à mastectomia profilática que consiste na retirada total e reconstrução imediata da mama, feita apenas por precaução ou medo que o câncer venha a se desenvolver (32).

Em uma primeira pesquisa sobre mastectomia profilática, realizada na Finlândia com uma população de 136 portadoras de mutações nos genes BRCA1 e BRCA 2, 75 mulheres (55%) já haviam desenvolvido câncer de mama, destas, 16 (21%) foi do tipo bilateral. No grupo das que foram diagnosticadas com a doença, a mastectomia foi realizada e 41% das portadoras de mutações optaram por esse procedimento de forma preventiva (11). No entanto, em pesquisa semelhante realizada na Irlanda, a frequência da mastectomia para redução de risco foi notavelmente inferior, tendo em vista que apenas 12,1% das mulheres optaram por tal procedimento (33).

Quanto aos riscos cirúrgicos da mastectomia preventiva, os resultados de estudos descritos por Ghosh et al.³⁴ com 112 mulheres que realizaram a cirurgia, informam que 21% tiveram problemas como hematomas, infecção e ruptura de implante. Em outra pesquisa realizada na cidade de Minnessota (EUA), 639 mulheres sem câncer de mama, mas com histórico familiar da doença, se submeteram a mastectomia profilática entre 1960 e 1993, dessas, 572 (89,5%) participaram de uma pesquisa para avaliar as consequências da cirurgia na vida delas e foi constatado que 70% das mulheres notificou satisfação, 74% relataram diminuição da preocupação emocional com desenvolvimento de câncer e 67% afirmaram que fariam o procedimento novamente. Porém, 36% das mulheres notificaram diminuição da satisfação com a aparência do corpo e 19% estavam insatisfeitas com o procedimento (35). Em um outro levantamento, de um total de 25 participantes, 24% foram

diagnosticadas com câncer de mama (36). Metcalfe *et al.*³⁷ relataram um declínio de 20 anos na mortalidade por câncer de mama associado a mastectomia bilateral, em comparação com a cirurgia de mastectomia unilateral.

Apesar dos avanços, o uso de informações genéticas apresenta desafios para determinar o diagnóstico e tratamento de pacientes com câncer de mama. No entanto, o potencial da medicina genômica em caracterizar testes genéticos para detecção de mutações, bem como definir uma medicina personalizada, são conquistas que promoverão impacto na qualidade de vida de pacientes portadores de neoplasias, sobretudo no câncer de mama (38).

No que concerne às pesquisas realizadas com mulheres portadoras de mutações nos genes BRCA e que optaram pela mastectomia profilática no Brasil, a literatura mostrou-se bastante escassa; sendo evidenciadas ênfases nas questões epidemiológicas, patológicas e psicológicas de tratamentos e prevenção. Para este último, o exame clínico anual das mamas e o rastreamento são as estratégias recomendadas para controle do câncer da mama (1).

CONCLUSÃO

Pode-se observar com o estudo, que o histórico familiar de câncer de mama e os avanços nas pesquisas genéticas fazem com que cada vez mais mulheres procurem médicos especialistas na tentativa de realizar um possível diagnóstico precoce e se possível, evitar a mastectomia. Porém, várias pesquisas médicas apontam serem mais significativos os efeitos positivos em pacientes que se submeteram ao procedimento preventivo, de mastectomia bilateral. Dentre os efeitos observados podemos destacar: o afastamento do risco de desenvolvimento de câncer de mama, principalmente em presença de alterações nos genes BRCA.

Por outro lado, esse tipo de procedimento está passando por várias modificações e também questionamentos por ser considerado, muitas vezes, uma medida extrema de profilaxia com profundas consequências psicológicas, já que existem outras formas de prevenção ou tratamento (em caso de surgimento).

Sendo assim, por se tratar de um tema complexo e que ainda divide opiniões tanto dos médicos especialistas, quanto das pacientes, fazem-se necessárias mais pesquisas randomizadas que evidenciem as vantagens e desvantagens desse procedimento, principalmente no Brasil.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2014; 5-121.
2. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *European journal of câncer*. 2013; 49(6):1374-403.
3. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA cancer j clin*. 2013; (63):11-30.
4. Morais LSTM, Filho CC, Lourenço GJ, Shinzato JY, Zeferino LC, Lima CS et al. Características mamográficas do câncer de mama associadas aos polimorfismos GSTM1 e GSTT1. *Rev Assoc Med Bras*. 2008; 54(1): 61-6.
5. Tiezzi DG. Epidemiologia do câncer de mama. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2009; 31(5): 213-5.
6. Zanchin FC, Siviero J, Santos JS, Silva APC, Rombaldi RL. Estado nutricional e consumo alimentar de mulheres com câncer de mama atendidas em um serviço de mastologia no interior do Rio Grande do Sul, Brasil. *Brasil. Rev HCPA*. 2011; 31(3):336-44.
7. Yaffe MJ, Jong R, Pisano ED, Pritchard KI, Smith RA. Earlier detection and diagnosis of breast cancer: a report from it's about time! A consensus conference. [Internet]. 2014 [acesso em 2015 jul 11]; 4-40. Disponível em: <http://www.cbcf.org/ontario/YourDollarAtWork/Advocacy/Pages/Screening-Its-About-Time-%28IAT%29.aspx>.
8. King-spohn K, Pilarski R. Beyond BRCA1 and BRCA2. *Current problems in câncer*. 2014; 6(38):235-248.
9. Benito-Aracil L, Yague-Muñoz C, Iglesias-Casals S, Salinas-masdeu M, Teulé-Veja A, Lázaro-García C, et al. Capacidad predictiva del modelo BCRAPro frente al profesional de enfermería en la selección de candidatos a estudio genético de câncer de mama u ovario hereditário. *Enferm Clin*. 2010; (20):335-40.
10. Monteiro GA, Novaes JR, Júnior JCD, Rio JA, Ribeiro LSL, Silva LP et al. O dilema da decisão de Mastectomia Bilateral como prevenção do Câncer de Mama: aspectos éticos e bioéticos. *Rev Bioethikos*. 2011; 5(4):443-50.
11. Lajus TPB. A utilização de inibidores de PARP na profilaxia e no tratamento do câncer de mama deficiente no gene BRCA1. *Rev Ci méd biol*. 2010; 9(3):252-6.
12. Folgueira MKAA, Snitcovsky ILM, Valle PDR, Katayama MHL, Brentani MM, Vieira RCA. Perfil transcricional e resposta à quimioterapia neoadjuvante em câncer de mama. *Rev Assoc Med Bras*. 2011; 57(3):353-8.
13. Koskenvuo L, Svarvar C, Suominen S, Aittomäki K, Jahkola T. The frequency and outcome of breast cancer risk-reducing surgery in finnish BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Scandinavian Journal of Surgery*. 2014; 103(1):34-40.
14. Da Silva LC. Câncer de mama e sofrimento psicológico: aspectos relacionados ao feminino. *Psicol Estud*. 2008; 13(2):231-7.

15. Salhab M, Bismohun S, Mokbel K. Risk-reducing strategies for women carrying BRCA1/2 mutations with a focus on prophylactic surgery. *BMC women's health* 2010; 10 (28):1-10.
16. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2010.
17. Ellsworth RE, Decewicz DJ, Shriver CD, Ellsworth DL. Breast cancer in the personal genomics era. *Curr Genomics*. 2010; 11(3):146-61.
18. Freitas RJ, Freitas NAM, Curado MP, Martins E, Silva CBM, Rahal RSM, et al. Incidence trend for breast cancer among young women in Goiânia, Brazil. *Sao Paulo Med J*. 2010; 128(2):81-4.
19. Fonseca LMA, Eluf-Neto J, Filho, VW. Tendências da mortalidade por câncer nas capitais dos estados do Brasil, 1980-2004. *Rev Assoc Med Bras*. 2010; 56(3):309-12.
20. Holstege H, Beers EV, Velds A, Liu X, Joosse SA, Klarenbeek S, et al. Cross-species comparison of aCGH data from mouse and human BRCA1-and BRCA2-mutated breast cancers. *BMC cancer*. 2010; 10(455):1-16.
21. Hamilton R. Genetics: breast cancer as an exemplar. *Nurs Clin North Am*. 2009; 44(3):327–38.
22. Pierce LJ, Haffty BG. Radiotherapy in the hereditary breast cancer. *Semin Radiat Oncol*. 2011; 21(1):43-50.
23. Valachis A, Nearchou AD, Lind P. Surgical management of breast cancer in BRCA-mutation carriers: a systematic review and meta-analysis. *Breast cancer res treat*. 2014; (144):443-55.
24. Molina-Montes E, Pérez-Nevot B, Pollán M, Sánchez-Cantalejo E, Espín J, Sánchez MJ. Cumulative risk of second primary contralateral breast cancer in BRCA1/BRCA2 mutation carriers with a first breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *The Breast*. 2014; 23(6):721-42.
25. Narod SA. Bilateral breast cancers. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014; 11(3): 157-66.
26. Lizarraga IM, Sugg SL, Weigel RJ, Scott-Conner CHE. Review of risk factors for the development of contralateral breast cancer. *The American Journal of Surgery*. 2013; 206(5):704-8.
27. Nisman B, Kadouri L, Allweis T, Maly B, Hamburger T, Gronowitz S et al. Increased proliferative background in healthy women with BRCA1/2 haploinsufficiency is associated with high risk for breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013; 22(11):2110-5.
28. Passaperuma K, Warner E, Causer PA, Hill KA, Messner S, Wong JW et al. Long-term results of screening with magnetic resonance imaging in women with BRCA mutations. *British journal of cancer*. 2012; (107):24-30.
29. Bernier J, Poortmans P. Clinical relevance of normal and tumour cell radiosensitivity in BRCA1/BRCA2 mutation carriers: A review. *The Breast*. 2015; 24(2):100-6.
30. Schwartz MD, Isaacs C, Graves KD, Poggi E, Peshkin BN, Gell C et al. Long-term outcomes of BRCA1/BRCA2 testing: risk reduction and surveillance. *Cancer*. 2012; 118(2):510-517.
31. Ohsumi S, Shimozuma K, Morita S, Hara F, Takabatake D, Takashima S et al. Factors associated with health-related quality-of-life in breast cancer survivors: influence of the type of surgery. *Jpn J Clin Oncol*. 2009; 39(8):491-6.

32. Smeltzer SC, Bare BG, Hinkle JL, Cheever KH. Tratamento de Enfermagem Médico Cirúrgica: 11a ed. Brunner e Suddarth; 2009.
33. Carroll PA, Nolan C, Clarke R, Farrell H, Gleeson N, Boyle T, et al. Surgical management of an Irish cohort of BRCA-mutation carriers. *The Breast*. 2011; 20(5):419-23.
34. Ghosh K, Hartmann LC. Current status of prophylactic mastectomy. *Oncology [Internet]*. 2008 oct; 2015 16:10:1319-25; Available from: <http://www.cancernetwork.com/review-article/current-status-prophylactic-mastectomy-0>.
35. Frost MH, Schaid DJ, Sellers TA, Slezak JM, Arnold PG, Woods JE, Petty PM, Johnson JL, Sitta DL, McDonnell SK, Rummans TA, Jenkins RB, Sloan JA, Hartmann LC. Long-term satisfaction and psychological and social function following bilateral prophylactic mastectomy. *JAMA*. 2009; 284 (3):319-24.
36. Donnelly LS, Watson M, Moynihan C, Bancroft E, Evans DG, Eeles R, et al. Reproductive decision-making in young female carriers of a BRCA mutation. *Hum Reprod*. 2013; 28(4):1006-12.
37. Metcalfe K, Gershman S, Ghadirian P, Lynch HT, Snyder C, Tung N, Kim-Sing C, et al. Contralateral mastectomy and survival after breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations: retrospective analysis. *BMJ*. 2014; (348):1-11.
38. De Paula LB, Santos RS, Lima PS, De Paula NM, Reis AAS. Os Gens BRCA1 E BRCA2 e suas Relações Genéticas na Predisposição aos Carcinomas Mamários Hereditários e Esporádicos. *Estudos*. 2012; 39(2):199-208.

Recebido: outubro / 2015

Aceito: maio / 2016