

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

FLÁVIA RENATA MOTTA ZANONI ALBERNAZ

**AVALIAÇÃO DA RESERVA OVARIANA NA SALPINGECTOMIA PROFILÁTICA
EM MULHERES NA PRÉ MENOPAUSA, NA PREVENÇÃO DO CÂNCER DE
OVÁRIO**

CURITIBA
2017

FLÁVIA RENATA MOTTA ZANONI ALBERNAZ

**AVALIAÇÃO DA RESERVA OVARIANA NA SALPINGECTOMIA PROFILÁTICA
EM MULHERES NA PRÉ MENOPAUSA, NA PREVENÇÃO DO CÂNCER DE
OVÁRIO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Tocoginecologia, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Almir Antônio Urbanetz

Co-orientador: Prof. Dr. Rafael Frederico Bruns

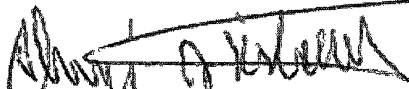
CURITIBA
2017

TERMO DE APROVAÇÃO


Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em TOCOGINECOLOGIA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da Dissertação de Mestrado de **FLÁVIA RENATA MOTTA ZANONI ALBERNAZ**, intitulada "**Avaliação da reserva ovariana na salpingectomia profilática em mulheres na pré menopausa**", após terem inquirido a aluna e realizado a avaliação do trabalho são de parecer pela sua

APROVAÇÃO

CURITIBA, 24 de Março de 2017



ALMIR ANTONIO URBANETZ
Presidente da Banca Examinadora (UFPR)



GISAH AMARAL DE CARVALHO
Avaliador Externo (UFPR)



JAIME KUPAK JUNIOR
Avaliador Interno (UFPR)

Dedico este trabalho...

***À minha mãe, Maria Antonieta,
por sempre me apoiar em todos os momentos
e por ser meu exemplo de pessoa, mulher e mãe;***

***Ao meu esposo, Fábio,
por estar sempre ao meu lado me incentivando
e por sua afetividade e amor;***

***E ao meu filho,
que encanta os meus dias,
tornando-os mais alegres.***

AGRADECIMENTOS

*Ao meu orientador Prof. Dr. Almir Antônio Urbanetz pelo
acompanhamento e orientação.*

*Ao meu co-orientador Prof. Dr. Rafael Frederico Bruns pelas
contribuições e sugestões no trabalho.*

*Ao Prof. Dr. Eduardo Schunemann Junior por despertar
em mim o interesse pela pesquisa.*

*Ao Dr. Cleverton Cesar Spautz pelo apoio e disponibilidade na realização
dos procedimentos cirúrgicos.*

*Às minhas amigas Dra. Maria Eduarda e Dra. Marília
pela ajuda.*

*A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para
a realização deste trabalho.*

“A menos que modifiquemos a nossa maneira de pensar, não seremos capazes de resolver os problemas causados pela forma como nos acostumamos a ver o mundo”.

(Albert Einstein)

RESUMO

Introdução: Apesar do câncer de ovário não ser o tumor maligno ginecológico mais comum, ele é o de maior letalidade. Infelizmente a maioria dos casos de câncer de ovário são diagnosticados em estádios avançados. Isto ocorre pois até o presente momento todos os programas de rastreamento precoce falharam. Novas teorias sobre a origem do câncer do ovário tem sido descritas e investigadas e sugerem que não é no ovário que a doença se inicia e sim nas tubas uterinas. Essas teorias trazem novas perspectivas para o diagnóstico precoce e a prevenção deste agressivo tumor, através da salpingectomia profilática. Porém não está claro se realizar a salpingectomia profilática tem qualquer impacto sobre a reserva ovariana. A reserva ovariana é estimada pela combinação de certos parâmetros clínicos e endocrinológicos e de medidas ultrassonográficas. Não há um consenso sobre qual combinação de parâmetros tem o melhor valor preditivo. A concentração basal do hormônio folículo estimulante (FSH) é a medida mais simples e ainda mais amplamente aplicada da reserva ovariana. O número de folículos antrais no início da fase folicular também se correlaciona diretamente com a reserva ovariana. Apesar disso, a contagem de folículos antrais (CFA), como medida da reserva ovariana, também está sujeita a variações devido a diferenças intra e interobservador.

Objetivos: Avaliar se a salpingectomia profilática em mulheres no menacme, altera a reserva ovariana; e se a contagem de folículos antrais é um método reprodutível intra e interobservador.

Métodos: Participaram deste estudo as pacientes provenientes dos Ambulatórios do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (CHC/ UFPR). Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do CHC/UFPR . Este estudo de coorte prospectivo foi realizado no período de maio de 2015 a janeiro de 2017. As pacientes incluídas na pesquisa, fizeram avaliação hormonal laboratorial com FSH e estradiol (E2) e estudo ultrassonográfico com CFA, no pré operatório e após três meses do procedimento cirúrgico. As pacientes foram submetidas a salpingectomia bilateral (SB), preservando cuidadosamente a vascularização do ovário. Para avaliar a reprodutibilidade do método de CFA através do ultrassom bidimensional (2 D), foram feitas duas formas de avaliação, uma considerando cada ovário como uma unidade de análise e outra considerando o somatório dos folículos nos dois ovários para analisar a reserva ovariana para cada paciente. Os ovários foram avaliados duas vezes por cada investigador, com intervalo de três meses (Tempo 1 e Tempo 2), sem nenhuma ordem específica e com identificações distintas, para avaliar a variação intra e interobservador.

Resultados: Foram incluídas nove pacientes no menacme com idade média de 33 anos e desvio padrão 4,26. Não houve diferença estatisticamente significativa na avaliação da modificação da reserva ovariana através diferença (Δ) entre os valores pós e pré operatórios de FSH e da CFA. Os valores pré e pós cirúrgicos foram homogêneos para Δ FSH (-1,125 UI/ L, $p = 0,260$) e Δ CFA (- 0,339 folículos antrais, $p = 0,735$). Foram avaliados 12 exames ultrassonográficos contendo as imagens dos dois ovários de uma mesma paciente para verificar a reprodutibilidade intra e interobservador. A concordância destas avaliações através do índice de Kappa foi de 0,824 ($p = 0,004$) para o Juiz A no Tempo 1 em relação ao Tempo 2, de 1,0 ($p = 0,001$) para o Juiz B no Tempo 1 em relação ao Tempo 2, de 1,0 ($p = 0,001$) entre os dois Juizes no Tempo 1 e de de 0,824 ($p = 0,004$) entre os dois Juizes no

Tempo 2, demonstrando tratar-se de um método reprodutível intra e interobservador para avaliação da reserva ovariana.

Conclusão: A demonstração de que a função ovariana foi avaliada através de métodos confiáveis e que a realização da salpingectomia profilática não modifica a reserva ovariana vem corroborar para as novas orientações quanto às medidas para a prevenção do câncer de ovário.

Palavras-chave: Salpingectomia profilática, Câncer de ovário, Tubas uterinas, Reserva ovariana, Contagem de folículos antrais

ABSTRACT

Introduction: Although ovarian cancer is not the most common gynecological malignancy, it is the most lethal. Unfortunately, most cases of ovarian cancer are diagnosed in advanced stages. It occurs because until now all screening programs have failed. New theories about the origin of ovarian cancer have been described and investigated and suggest that it is not in the ovary that the pathology starts but rather in the fallopian tubes. These theories provide new perspectives for early diagnosis and prevention of this aggressive tumor, through prophylactic salpingectomy. However, it is unclear whether performing prophylactic salpingectomy has any impact on the ovarian reserve. The ovarian reserve is estimated by the combination of certain clinical and endocrinological parameters and ultrasound measurements. There is no consensus on which combination of parameters has the best predictive value. The basal follicle stimulating hormone (FSH) concentration is the simplest and most widely applied measure of the ovarian reserve. The number of antral follicles at the beginning of the follicular phase also correlates directly with the ovarian reserve. Despite this, antral follicle count (AFC), as a measure of ovarian reserve, is also subject to variations due to intra and interobserver differences.

Objectives: To evaluate whether prophylactic salpingectomy in premenopausal women alters the ovarian reserve; And whether the antral follicle count is a reproducible intra and interobserver method.

Methods: Patients from the Complex Clinics Hospital Federal University of Paraná (CHC/ HC / UFPR) participated in this study. This study was approved by the Research Ethics Committee (CEP) of CHC / UFPR. This prospective study was performed from May 2015 to January 2017. The patients included in the study performed laboratory hormonal evaluation with FSH and estradiol (E2) and ultrasonographic study with AFC, in the preoperative period and after three months of the surgical procedure. The patients underwent bilateral salpingectomy (BS), carefully preserving the vascularity of the ovary. To evaluate the reproducibility of the AFC method through two-dimensional (2D) ultrasound, two forms of evaluation were made, one considering each ovary as a unit of analysis and another considering the sum of the follicles in the two ovaries to analyze the ovarian reserve for each patient. The ovaries were evaluated twice by each investigator at intervals of three months (Time 1 and Time 2), without any specific order and with different identifications to evaluate intra and interobserver variation. The Kappa index was used to verify the concordance of the analyzes.

Results: Nine pre menopausal patients were included with mean age of 33 years and standard deviation 4.26. There was no statistically significant difference in the evaluation of the ovarian reserve change through difference (Δ) between the post and preoperative FSH and AFC values. Pre and postoperative values were homogenous for Δ FSH (-1.125 IU / L, $p = 0.260$) and Δ AFC (-0.339 antral follicles, $p = 0.735$). Twelve ultrasound examinations containing the images of the two ovaries of the same patient were evaluated to verify intra and interobserver reproducibility. The agreement of these assessments by the Kappa index was 0.824 ($p = 0.004$) for Judge A at Time 1 in relation to Time 2, from 1.0 ($p = 0.001$) for Judge B at Time 1 in relation to Time 2, of 1.0 ($p = 0.001$) between the two Judges at Time 1 and 0.824 ($p = 0.004$) between the two Judges at Time 2, demonstrating that it is a reproducible intra and interobserver method for the evaluation of the reserve Ovarian.

Conclusion: The demonstration that the ovarian function was evaluated through reliable methods and that the prophylactic salpingectomy does not modify

the ovarian reserve confirms the new guidelines regarding measures for the prevention of ovarian cancer.

Keywords: Prophylactic salpingectomy, Ovarian neoplasms, Fallopian tubes, Ovarian reserve, Antral follicle counts

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Mecanismo de implantação e internalização das células tubárias no epitélio ovariano	29
Figura 2. Origem dos carcinomas serosos Tipo I e Tipo II	30
Figura 3. Doenças resultantes da ressecção parcial das tubas uterinas.....	30
Figura 4. Irrigação arterial do ovário	33
Figura 5. Tipos de irrigação arterial ovariana	36
Figura 6. Fluxograma de recrutamento das mulheres para o estudo	50

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Tumores ovarianos	23
Quadro 2. Classificação dos tumores epiteliais ovarianos.....	24
Quadro 3. Interpretação dos valores de Kappa	50

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características clínicas das pacientes do estudo.....	53
Tabela 2. Descrição das variáveis de avaliação da reserva ovariana	53
Tabela 3. Reserva ovariana do Tempo 2 em relação ao Tempo 1	53
Tabela 4. Contingências do Juiz A nos tempos 1 e 2, para cada unidade ovariana..	55
Tabela 5. Kappa geral da avaliação Intra-observador do Juiz A, para cada unidade ovariana	55
Tabela 6. Contingências nos tempos 1 e 2 do Juiz B, para cada unidade ovariana .	55
Tabela 7. Kappa geral da avaliação Intra-observador do Juiz B, para cada unidade ovariana.....	56
Tabela 8. Contingências dos Juízes A e B, no Tempo 1, para cada unidade ovariana	56
Tabela 9. Kappa geral da avaliação Interobservador no Tempo 1, para cada unidade ovariana	56
Tabela 10. Contingências dos Juízes A e B, no Tempo 2, para cada unidade ovariana	57
Tabela 11. Kappa geral da avaliação Interobservador no Tempo 2, para cada unidade ovariana.....	57
Tabela 12. Contingências nos tempos 1 e 2 do Juiz A, para a reserva ovariana	58
Tabela 13. Kappa geral da avaliação Intraobservador do Juiz A, para a reserva ovariana	58
Tabela 14. Contingências nos tempos 1 e 2 do Juiz B, para reserva ovariana	58
Tabela 15. Kappa geral da avaliação Intraobservador do Juiz B, para reserva ovariana	59
Tabela 16. Contingências dos Juízes A e B no Tempo 1, para reserva ovariana	59
Tabela 17. Kappa geral da avaliação Interobservador no Tempo 1, para reserva ovariana	59
Tabela 18. Contingências dos Juízes A e B no Tempo 2, para reserva ovariana	60
Tabela 19. Kappa geral da avaliação Interobservador no Tempo 2, para reserva ovariana	60

LISTA DE SIGLAS

2 D	-	Bidimensional
3 D	-	Tridimensional
CEP	-	Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos
CFA	-	Contagem de Folículos Antrais
CHC/ UFPR	-	Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
CICs	-	Cistos de inclusão corticais
E2	-	Estradiol
FIV	-	Fertilização <i>In Vitro</i>
FSH	-	Hormônio Folículo Estimulante
GnRH	-	Hormônio liberador de gonadotrofina
HAM	-	Hormônio Antimülleriano
HGSC	-	Câncer seroso de alto grau
HTA	-	Histerectomia Total Abdominal
LT	-	Laqueadura Tubária
ROD	-	Reserva Ovariana Diminuída
SEE-FIM	-	<i>Sectioning and Extensively Examining the Fimbriated End</i>
STIC	-	<i>Serous Tubal Intraepithelial Carcinomas</i>
SB	-	Salpingectomia Bilateral
TCLE	-	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TPCC	-	Teste de Provocação com Citrato de Clomifeno
VPN	-	Valor Preditivo Negativo
VPP	-	Valor Preditivo Positivo

LISTA DE SÍMBOLOS

Δ	-	Diferença
K	-	Índice Kappa

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	18
2. OBJETIVOS.....	21
2.1. Objetivos Gerais.....	21
2.2. Objetivos específicos	21
3. REVISÃO DE LITERATURA.....	22
3.1. O câncer de ovário.....	22
3.2. Composição celular do ovário.....	24
3.3. Teorias da origem do câncer do ovário	25
3.4. A tuba uterina e o seu papel no câncer de ovário	27
3.5. O papel da salpingectomia associado à histerectomia por doença benigna e à esterilização cirúrgica	29
3.6. Vascularização ovariana	34
3.7. Métodos para a avaliação da reserva ovariana.....	36
3.7.1. Concentrações basais de FSH e estradiol	39
3.7.2. Teste de provocação com citrato de clomifeno	40
3.7.3. Inibina B.....	41
3.7.4. Hormônio antimülleriano.....	41
3.7.5. Contagem de folículos antrais	42
3.7.6. Volume ovariano.....	44
3.7.7. Outros testes da reserva ovariana	44
3.7.8. Testes combinados da reserva ovariana.....	44
3.8. Reprodutibilidade intra e interobservador da contagem de folículos antrais	45
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	47
4.1. Universo da Pesquisa.....	47
4.2. Parâmetros avaliados	47
4.2.1. Avaliação da reserva ovariana	47
4.2.2. Avaliação da reprodutibilidade intra e interobservador da contagem de folículos antrais através da ultrassonografia bidimensional.....	48
4.3. Análise de dados.....	50
4.4. Considerações éticas	50

5. ANÁLISE DE RESULTADOS.....	52
5.1. Reserva ovariana	52
5.2. Reprodutibilidade intra e interobservador da contagem de folículos antrais através da ultrassonografia bidimensional	54
5.2.1. Reprodutibilidade Intra e interobservador da CFA, avaliando cada unidade ovariana de maneira categórica	54
5.2.2. Reprodutibilidade intra e interobservador da CFA, avaliando a reserva ovariana	57
6. DISCUSSÃO.....	61
7. CONCLUSÕES.....	68
REFERÊNCIAS	69
ANEXO 1	77
Anexo 1. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).....	77
ANEXO 2	79
Anexo 2. Protocolo de Pesquisa – Reprodutibilidade Intra e interobservador da contagem de folículos antrais	79
ANEXO 3.....	80
Anexo 3. Protocolo de Pesquisa - Avaliação da Reserva Ovariana na Salpingectomia Profilática em Mulheres na Pré Menopausa	80

1. INTRODUÇÃO

O câncer de ovário é a quinta causa mais comum de morte por câncer nas mulheres, e a causa mais frequente de morte por neoplasia maligna ginecológica em países desenvolvidos^(1,2).

Mais recentemente, uma nova classificação dividindo o câncer de ovário em dois tipos foi introduzida - Tipo I e Tipo II. Os tumores do Tipo I correspondem aos carcinomas de baixo grau, com um curso relativamente indolente, com diferentes graus de atipias. O tipo II são os tumores mais indiferenciados e de pior prognóstico. O seu principal representante inclui o chamado câncer seroso de alto grau (HGSC) que é, dentre os cânceres de ovário, o de incidência mais elevada, com comportamento mais agressivo, geneticamente instável e muitas vezes associado a doença disseminada⁽³⁾.

Uma das teorias mais importantes na última década na ginecologia oncológica é a de que os tumores tipo II de ovário na verdade se originariam do epitélio das tubas uterinas, baseada nas constatações feitas pelos geneticistas moleculares e patologistas^(4,5). Isto foi observado inicialmente em mulheres portadoras de mutações dos genes BRCA 1 e BRCA 2, que foram submetidas a salpingooforectomia profilática, e o estudo histológico dessas tubas demonstrou elevada incidência de carcinoma *in situ* ou lesões intraepiteliais precursoras de câncer variando de 2% a 10%. Essas lesões foram detectadas próximas as fímbrias das tubas uterinas e não foram encontradas nos ovários⁽⁶⁻⁸⁾. Posteriormente essas lesões também foram encontradas em mulheres não portadoras das mutações do gene BRCA⁽⁹⁾. Esses tumores localizados principalmente nas fímbrias se implantariam na superfície do ovário e também se disseminariam pelo peritônio causando a carcinomatose peritoneal, típica dos tumores agressivos do ovário⁽¹⁰⁾.

Embora tenha sido demonstrado que o uso de anticoncepcionais por via oral, a histerectomia, a salpingooforectomia bilateral, a laqueadura tubária, a multiparidade e a amamentação podem reduzir o risco do câncer de ovário, a grande maioria das tentativas de rastreio do câncer de ovário não foram efetivas^(1,2).

Como resultado dessas descobertas, realizar a salpingectomia profilática no momento da histerectomia ou da esterilização cirúrgica tem sido proposto como uma estratégia para reduzir o risco do câncer de ovário, uma vez que a salpingectomia

bilateral não apresenta nenhum risco adicional ao procedimento cirúrgico de base^(2,9,11).

Além de reduzir o risco do câncer de ovário, a salpingectomia profilática pode reduzir também a incidência de hidrossalpinge nos cotos tubários remanescentes, que, em muitos casos, necessitaria de cirurgia para esclarecimento do diagnóstico definitivo^(12,13).

Uma vez que a histerectomia é umas das cirurgias ginecológicas mais realizadas no mundo, e que a laqueadura tubária (LT) está entre os métodos contraceptivos mais utilizados, um número substancial de mulheres poderia se beneficiar da salpingectomia profilática como estratégia para redução do risco de desenvolvimento do câncer seroso de alto grau. Levando, possivelmente, a uma diminuição da incidência desta malignidade que cursa com altas taxas de mortalidade e, para a qual não há nenhum teste de triagem eficaz⁽²⁾.

Atualmente, ao realizar a histerectomia com preservação ovariana ou a laqueadura tubária, a maioria dos ginecologistas não realiza a salpingectomia, devido a preocupação teórica de que ocorrerá a remoção do fornecimento de sangue partilhado entre a tuba uterina e os ovários, com diminuição da função ovariana e início precoce da menopausa⁽²⁾.

Este cuidado com a preservação das tubas uterinas em ambos os procedimentos é sugerido para diminuir a interferência com as estruturas vasculares no mesossalpinge e no *mesovarium*, e conseqüentemente na reserva ovariana⁽¹³⁾.

Isso ocorre pois até o momento, não está claro se realizar a salpingectomia no momento da histerectomia ou da laqueadura tem qualquer impacto sobre o fluxo sanguíneo dos ovários, que tem uma irrigação sanguínea dupla, tanto do ramo ascendente terminal das artérias uterinas quanto das artérias ovarianas correspondentes⁽¹³⁾.

No entanto, a salpingectomia bilateral profilática deve ser considerada em uma análise de custo benefício, como a melhor estratégia preventiva para mulheres com baixo risco de câncer de ovário, embora seja obrigatório avaliar seus efeitos sobre a função ovariana.

O conceito de reserva ovariana é geralmente definido como o tamanho e a qualidade do *pool* folicular ovariano remanescente⁽¹⁴⁾.

A reserva ovariana é estimada pela combinação de certos parâmetros clínicos e endocrinológicos e de medidas ultrassonográficas. Não há um consenso sobre qual a combinação de parâmetros tem o melhor valor preditivo⁽¹⁵⁻¹⁸⁾.

A concentração basal do hormônio folículo estimulante (FSH), dosado entre o segundo e quarto dia do ciclo menstrual, é a medida mais simples e ainda mais amplamente aplicada da reserva ovariana⁽¹⁴⁾. O número de folículos antrais no início da fase folicular também se correlaciona diretamente com a reserva ovariana⁽¹⁹⁾. Apesar disso, a contagem de folículos antrais (CFA), como medida da reserva ovariana, também está sujeita a variações devido a diferenças intra e interobservador.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivos Gerais

Avaliar se a salpingectomia profilática em mulheres na pré menopausa, altera a reserva ovariana. E se a contagem de folículos antrais é um método reprodutível intra e interobservador para prever a reserva ovariana.

2.2. Objetivos específicos

Determinar a diferença dos níveis plasmáticos do hormônio folículo estimulante e da contagem de folículos antrais entre os períodos pré e pós cirúrgicos;

Determinar o índice kappa para variabilidade intra e interobservador.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. O câncer de ovário

O risco do câncer de ovário varia muito de acordo com a população estudada. Nas pacientes portadoras da mutação BRCA1 este risco, durante a vida, varia de 36 a 46%; nas portadoras da mutação BRCA2 varia de 12 a 36%; na síndrome de Lynch de 3 a 12 % e na população em geral de 1,4 a 1,5%⁽²⁰⁾. Apesar de não ser o tumor maligno ginecológico mais comum é o de maior letalidade.

Nos Estados Unidos, em 2016, ocorreram aproximadamente 22.000 novos casos de câncer de ovário com 14.000 mortes por esta doença⁽²¹⁾. Infelizmente 60 a 80% dos casos de câncer de ovário são diagnosticados em estádios avançados. Isto ocorre pois, até o presente momento, todos os programas de rastreio falharam. Uma pesquisa recente não demonstrou diferença de mortalidade entre o grupo submetido a ecografias pélvicas e dosagens séricas de CA125 periódicas em comparação ao grupo controle e, além disso, apresentou um grande número de falsos positivos, resultando em cirurgias desnecessárias, dentre outras complicações⁽²²⁾.

Partindo da premissa que para um adequado programa de rastreio é fundamental a compreensão da patogênese da doença e a identificação de suas lesões precursoras, faz-se necessário entender melhor o câncer de ovário. Assim, atualmente o câncer de ovário é reconhecido como um grupo heterogêneo de doenças, cada tipo com morfologia e comportamento biológico diferente⁽²³⁾.

Com base na histopatologia, na imuno-histoquímica e nas análises genética e molecular, pelo menos 5 tipos principais são atualmente distinguidos: carcinoma seroso de alto grau (70% dos casos); carcinoma endometrióide (10%); carcinoma de células claras (10%); carcinoma seroso de baixo grau (5%) e carcinoma mucinoso (3%)⁽²³⁾. Estes tipos de tumores são diferentes doenças, com diferenças nos fatores de risco epidemiológicos e genéticos, nas lesões precursoras; nos padrões de disseminação, nos eventos moleculares durante a oncogênese, na resposta à quimioterapia e no prognóstico^(23,24). Muito menos comuns são os tumores malignos de células germinativas (disgerminomas, tumores do saco vitelino e teratomas imaturos [3% dos cânceres de ovário]) e os tumores do estroma gonadal e do cordão sexual, potencialmente malignos (1 - 2%, principalmente tumores de células da granulosa)⁽²⁵⁾. No Quadro 1 estão resumidos os principais tumores ovarianos.

Quadro 1. Tumores ovarianos

TUMORES OVARIANOS BENIGNOS MAIS COMUNS	TUMORES OVARIANOS MALIGNOS MAIS COMUNS
EPITELIAL (ADENOMAS)	EPITELIAL (ADENOCARCINOMAS)
Seroso	Seroso
Mucinoso	Endometrióide
Endometrióide	Células claras
	Mucinoso
GERMINATIVO	GERMINATIVO
Cisto dermoide	Disgerminoma
Teratoma sólido maduro	Saco vitelino
	Teratoma imaturo
	Coriocarcinoma
ESTROMA DIFERENCIADO	ESTROMA
Tecoma	Células da granulosa
	Sertoli Leydig/ hilar

Mais recentemente, com base em uma série de estudos morfológicos, moleculares e genéticos, foi proposto um modelo dualístico, que agrupa os cânceres epiteliais de ovário em duas categorias, designadas por Tipo I e Tipo II^(26,27), conforme demonstrado no Quadro 2.

Os tumores do Tipo I correspondem aos carcinomas endometrióides de baixo grau, de células claras, serosos de baixo grau e mucinosos. Estes tumores representam de 20 a 30% dos tumores de ovário. Tipicamente, se apresentam como grandes massas císticas confinadas ao ovário, com um curso relativamente indolente, com diferentes graus de atipias. Estão associados às mutações nos genes KRAS, BRAF, PTEN, PIK3CA, CTNNB1, ARID1A, e PPP2R1A e são responsáveis por 10% das mortes^(26,28,29).

Os do Tipo II são compostos pelos carcinomas serosos de alto grau, endometrióides de alto grau, indiferenciados e carcinosarcomas. Estes tumores respondem por 70 a 80% dos casos de câncer de ovário, são agressivos, geralmente diagnosticados em estádios avançados, o que contribui para a sua alta

letalidade, 80% tem mutação do gene p53, que é um gene supressor tumoral, e são responsáveis por 90% das mortes^(28,29).

Quadro 2. Classificação dos tumores epiteliais ovarianos

	Provável precursor	Mutações mais frequentes	Nível de alteração estrutural cromossômica
Tumores Tipo I			
Carcinoma endometriode de baixo grau	Endometrioma	CTNNB1, PIK3CA, PTEN, ARID1A	Baixo
Carcinoma de células claras	Endometrioma	PIK3CA, ARID1A, FBXW7	Baixo
Carcinoma seroso de baixo grau	Tumor seroso <i>borderline</i>	KRAS, BRAF, ERBB2	Baixo
Carcinoma mucinoso	Tumor mucinoso <i>borderline</i>	KRAS	Baixo
Tumores Tipo II			
Carcinoma seroso de alto grau	Epitélio tubário	TP53, BRCA 1/ 2	Alto
Carcinoma endometrióide de alto grau	Desconhecido	TP53	Alto
Carcinoma indiferenciado	Desconhecido	Desconhecido	Desconhecido
Carcinossarcoma	Desconhecido	TP53	Desconhecido

Fonte: Nik NN, Vang R, Shih I-M, Kurman RJ. Origin and pathogenesis of pelvic (ovarian, tubal, and primary peritoneal) serous carcinoma. *Annu Rev Pathol [Internet]*. 2014

Novas teorias sobre a origem do câncer de ovário tem sido descritas e investigadas e sugerem que não é no ovário que a doença se inicia. Essas teorias trazem novas perspectivas para o diagnóstico precoce e a prevenção deste tumor agressivo⁽³⁰⁾.

3.2. Composição celular do ovário

O ovário é derivado de múltiplas estruturas embrionárias, incluindo o epitélio celômico, o mesodérmico e as células germinativas primordiais a partir do endoderma do saco vitelino. Como resultado do seu desenvolvimento embriológico complexo, o ovário é composto por vários tipos de células, com funções estruturais, hormonais ou reprodutiva específicas. Além disso, cada tipo de célula pode evoluir para uma neoplasia bem diferente⁽³¹⁾.

Na avaliação histopatológica, os carcinomas ovarianos são compostos por elementos que se assemelham, tanto na histologia quanto nas mutações genéticas, ao epitélio mülleriano. Especificamente, os tumores serosos assemelham-se às

células presentes no epitélio das tubas, os tumores mucinosos se parecem com as células glandulares endocervicais produtoras de mucina e os tumores endometrioides assemelham-se à estrutura do endométrio⁽³²⁾.

3.3. Teorias da origem do câncer do ovário

Nas primeiras tentativas para caracterizar a carcinogênese ovariana observou-se uma relação clara entre a ovulação e o risco de câncer de ovário. A teoria de Fathalla que data de 1971, relata, pela primeira vez, a hipótese da ovulação incessante. Neste estudo realizado em galinhas, uma alta taxa de adenocarcinoma metastático de ovário foi observado nas aves que foram forçadas a produzir um número excessivo de ovos sem qualquer pausa no ciclo ovulatório. Foi teorizado, então, que as células do epitélio do ovário são danificadas durante o processo de ovulação e então internalizadas, formando os cistos de inclusão cortical⁽³³⁾. Postulou-se que estes cistos, em seguida, seriam submetidos a metaplasia para se tornar um epitélio mülleriano, eventualmente tornando-se displásico, e capaz de provocar o carcinoma de ovário⁽³¹⁾. Esta transformação pode resultar da exposição a fatores de crescimento constante nos cistos que normalmente seriam perdidos na cavidade peritoneal, quando secretados por células na superfície do ovário^(31,32).

Esta teoria é apoiada por evidências epidemiológicas que sugerem uma associação entre a ovulação e um risco aumentado para o câncer de ovário⁽³⁴⁾. As mulheres que têm uma pausa na ovulação devido à gravidez e à amamentação tem menor risco da doença⁽³⁵⁾. Além disso, as mulheres que tomam pílulas anticoncepcionais, e, por conseguinte tem menos ciclos ovulatórios, tem seu risco de câncer de ovário reduzido em quase 50%^(36,37).

No entanto, nem todas as evidências epidemiológicas suportam a hipótese de que a ovulação incessante é o vilão por trás da gênese do câncer de ovário. Por exemplo, mulheres com síndrome do ovário policístico, que por terem ciclos anovulatórios deveriam ter menor risco para carcinoma ovariano, na verdade apresentam risco aumentado para esta doença⁽³⁸⁾. Apesar de ter sido inicialmente proposto que o uso de pílulas anticoncepcionais diminuiu o risco de câncer de ovário, diminuindo o número de ciclos ovulatórios, parece que o efeito protetor das

pílulas combinadas é semelhante às formulações contendo apenas progesterona, que geralmente não inibem a ovulação⁽³²⁾.

Devido, em parte, às deficiências identificadas na hipótese da ovulação incessante, várias outras teorias tem surgido mais recentemente:

A) Teoria da Endometriose

Propõe que a endometriose estaria relacionada com a origem do carcinoma endometriode e de células claras. Uma das explicações é que o ferro do grupo heme do sangue do endometrioma promoveria oxidação local dando origem ao processo neoplásico⁽³⁹⁾.

B) Teoria da origem endometrial

Sugere que alguns tipos de câncer de endométrio se propagariam, via canicular, através das tubas até o ovário e posteriormente para a cavidade abdominal. Parece que essa teoria tem fundamento para carcinoma endometrial do tipo seroso papilífero, que se comporta clinicamente como câncer de ovário e pode explicar porque alguns trabalhos observacionais mostram diminuição da incidência deste câncer de ovário com a laqueadura tubária^(11,40).

C) Teoria das células de Walthard

Preconiza que existem ninhos de células de Walthard próximo da junção tubo peritoneal. Nos estudos imuno-histoquímicos essas células são semelhantes às células do tumor de Brenner. A hipótese é que tais células sofreriam metaplasia e dariam origem ao tumor de Brenner⁽⁴¹⁾.

D) Teoria da origem tubária dos tumores serosos de alto grau

Esta é a teoria mais discutida e pesquisada atualmente. Os estudos iniciais ocorreram no final de 1990 e início de 2000 após um aumento das salpingooforectomias profiláticas realizadas em mulheres que apresentavam alto risco para o desenvolvimento do câncer de ovário por história familiar ou por mutações nos genes BRCA1 e BRCA2. As tubas destas pacientes foram exaustivamente estudadas através de um protocolo denominado SEE-FIM (*Sectioning and Extensively Examining the Fimbriated End*), que realiza múltiplos cortes histológicos em toda a tuba e nas fímbrias. Surpreendentemente, não foram encontradas lesões ovarianas mas em vez disso foi descoberto carcinoma não invasivo oculto nas tubas uterinas, principalmente nas fímbrias^(8,42).

Subsequentemente Przybicin et al., 2010, demonstraram carcinoma tubário em 59% das pacientes com carcinoma seroso de alto grau de ovário, porém não

encontraram estas lesões tubárias nos carcinomas mucinosos ou endometrioides de baixo grau⁽⁴³⁾. Gao et al., 2013, avaliando 116 casos de carcinoma intra epitelial tubário encontraram 107 casos em carcinoma seroso de alto grau de ovário, 5 casos em carcinoma seroso de baixo grau e 4 casos em carcinoma não invasor⁽⁴⁴⁾. Estes carcinomas intra epiteliais tubários foram associados ao carcinoma seroso de alto grau e não ao endometriode, ao de células claras, ou ao carcinoma mucinoso e foi, portanto, proposto que os carcinomas intraepiteliais tubários não invasivos seriam designados STIC (*Serous Tubal Intraepithelial Carcinomas*)⁽²⁸⁾.

A hipótese de que as tubas uterinas são o sitio principal da maioria dos tumores seroso de alto grau pélvicos (ovário, tubas uterinas e peritônio) é apoiada por vários estudos. Em um estudo com pacientes de baixo risco para câncer de ovário, ou seja não portadoras de mutações BRCA, com diagnóstico de tumor seroso de alto grau pélvico foram relatados STICs em 61% das pacientes⁽⁴⁵⁾. Seideman et al., 2011, encontraram nos tumores serosos de alto grau considerados primários de peritônio 50% de STIC⁽⁴⁶⁾. Segundo Koç et al., 2014, o STIC não foi encontrado em doenças benignas de ovário (0/ 385), em tumores não serosos (0/ 7) ou em doenças ginecológicas pré malignas⁽⁴⁷⁾. Kim et al., 2012, demonstraram em ratos que a origem dos carcinomas serosos de alto grau pode ser na tuba. Nesta experimentação as ratas ooforectomizadas ainda desenvolviam tumores serosos enquanto que as ratas salpingectomizadas não desenvolviam⁽⁴⁸⁾.

3.4. A tuba uterina e o seu papel no câncer de ovário

As novas teorias sobre a origem dos tumores de ovário são importantes para a prevenção, diagnóstico precoce e tratamento. Mas talvez a mais debatida e estudada seja a da origem tubária do carcinoma seroso de alto grau por três motivos⁽³⁰⁾:

1º É o tumor ovariano mais frequente (de 70 a 80% dos casos).

2º É o tumor ovariano de maior letalidade (90% das mortes por câncer de ovário).

3º Possibilitaria um programa de prevenção, que até o momento inexistente.

Existem vários dados que dão suporte a teoria segundo a qual o carcinoma seroso de alto grau seja primário da tuba:

a) Alta incidência de STIC nas pacientes com mutação no gene BRCA. Sendo que nestas pacientes eles estão presentes primeiramente nas tubas uterinas, antes de atingir o ovário⁽⁴²⁾.

b) Alta incidência de STIC nos tumores serosos de alto grau. Os STICs são detectados em mais da metade destes tumores⁽²⁸⁾.

c) Localização do STIC nas fímbrias e 1/3 distal da tuba, facilitando a sua disseminação para o ovário⁽²⁸⁾.

d) Achado de ipsilateralidade em relação a malignidade do ovário na maior parte dos casos⁽⁴⁹⁾.

e) Nenhuma lesão precursora de carcinoma seroso foi descrita. Não há relatos na literatura de carcinomas *in situ* no ovário, diferentemente dos outros órgãos acometidos por câncer.

f) Os estudos anatomopatológicos e o perfil imuno-histoquímico mostram aspectos semelhantes entre o STIC e o carcinoma seroso de alto grau. Uma vez que 92% dos STICs apresentam mutações idênticas no gene p53, o que suporta uma relação clonal entre os dois⁽²⁸⁾.

g) Os STICs possuem telômeros encurtados em comparação com os carcinomas ovarianos. Telômeros mais curtos são uma das primeiras alterações moleculares na carcinogênese; eles causam instabilidade cromossômica, uma característica importante dos carcinomas serosos de alto grau⁽²⁸⁾.

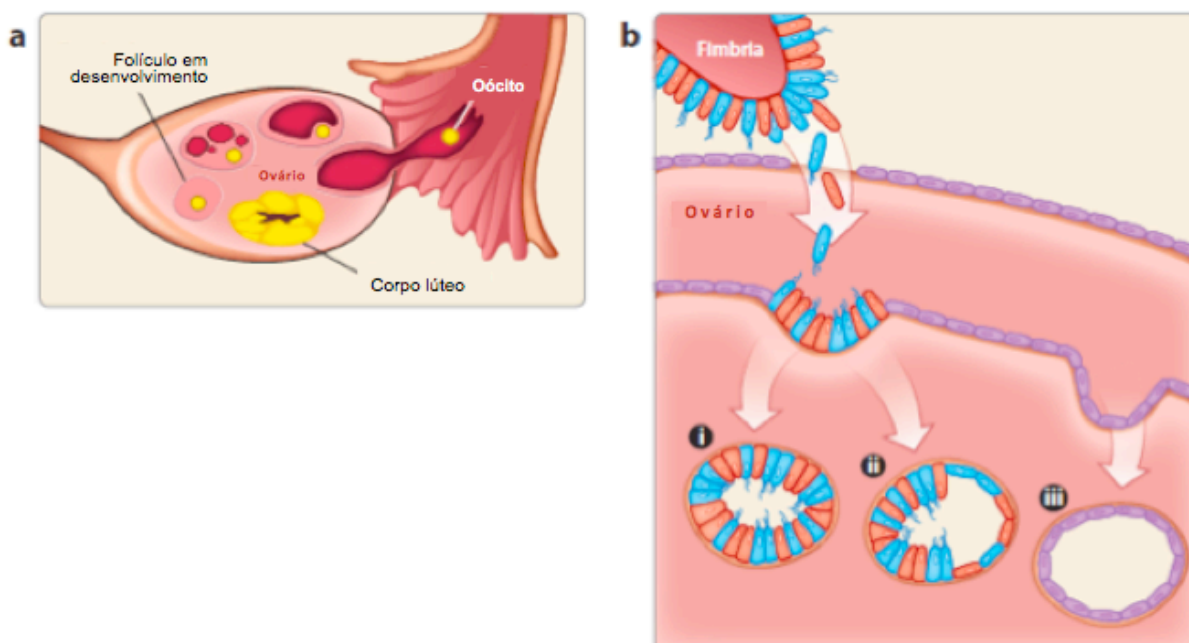
No entanto os STICs estão presentes somente em até 60% dos tumores serosos de alto grau. Há um número de casos não desprezíveis de carcinomas serosos de alto grau em que não se encontra STIC. Porém acredita-se que com o aumento do número de cortes das fímbrias e da tuba (SEE-FIM) e com o uso de melhores marcadores serão encontrados mais casos de STIC.

A partir dessas novas descobertas o que se propõe é que a tuba seria o sítio primário do tumor seroso de alto grau do ovário não excluindo, no entanto, a teoria da ovulação incessante de Fathalla. As duas teorias são perfeitamente superponíveis. Assim, o que ocorre é que após a ovulação, células tubárias das fímbrias se implantariam na superfície cruenta do ovário e seriam internalizadas através da invaginação e formação dos cistos de inclusão corticais (CICs)⁽²⁸⁾ como esquematizado na Figura 1. O carcinoma seroso de baixo grau (Tipo I) teria sua origem no epitélio tubário com implantação nos cistos de inclusão quando descamam células proliferativas atípicas levando a cistoadenomas e carcinomas de

baixo grau. Em contrapartida, o carcinoma seroso de alto grau (Tipo II) teria sua origem no carcinoma seroso intra epitelial tubário (STIC) que ao se implantar no ovário, nos CICs, desenvolveriam o carcinoma seroso de alto grau⁽⁵⁰⁾, como representado na Figura 2.

Mas porque o carcinoma seroso se desenvolve no ovário e não nas tubas, que são seu sítio primário? A teoria é que após a implantação do epitélio tubário no cisto de inclusão ovariano o estroma adjacente é ativado e secreta hormônios esteroidais e outras substâncias que estimulam a carcinogênese⁽²⁸⁾.

Figura 1. Mecanismo de implantação e internalização das células tubárias no epitélio ovariano



Fonte: Nik NN, Vang R, Shih I-M, Kurman RJ. Origin and pathogenesis of pelvic (ovarian, tubal, and primary peritoneal) serous carcinoma. *Annu Rev Pathol* [Internet]. 2014

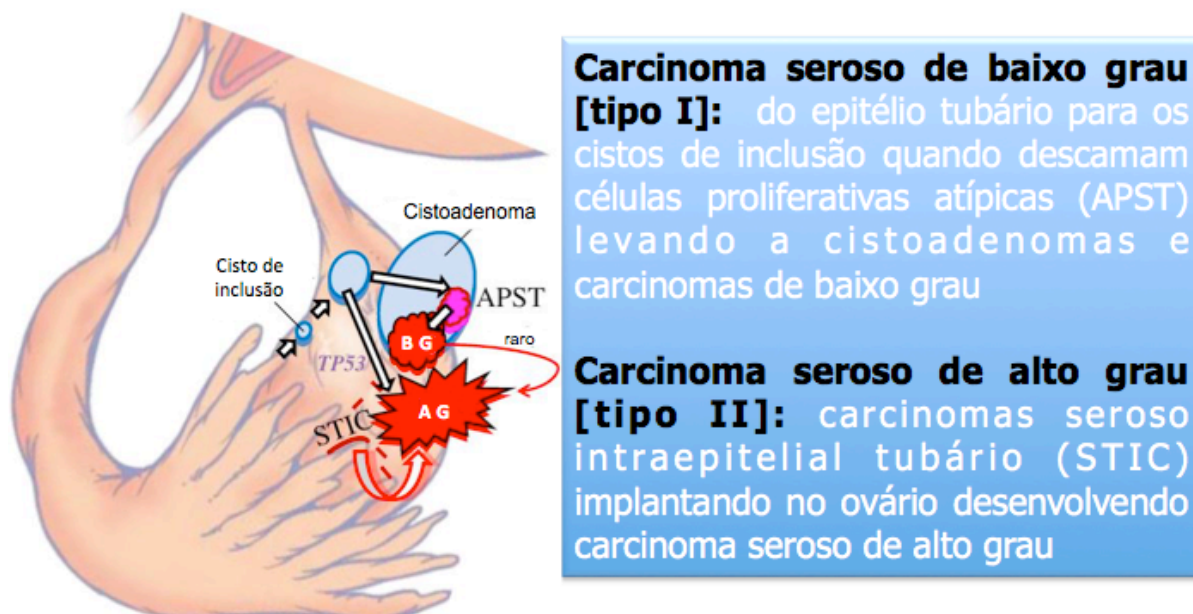
Portanto, o ponto mais importante de toda essa discussão é que a salpingectomia, seja ela eletiva nos casos de pacientes portadora de mutações no gene BRCA ou profilática em casos de cirurgias pélvicas benignas, poderia diminuir a incidência do carcinoma seroso de alto grau do ovário.

3.5. O papel da salpingectomia associado à histerectomia por doença benigna e à esterilização cirúrgica

Mais de 600.000 histerectomias são realizadas anualmente nos Estados Unidos. No Brasil, a taxa bruta de histerectomia para cada 100 mil mulheres com 20

anos ou mais vem oscilando, mas em uma tendência crescente: passando de 125,6 em 1998 para 143,0 em 2010^(51,52).

Figura 2. Origem dos carcinomas serosos Tipo I e Tipo II



Fonte Kuhn E, Kurman RJ, Shih I-M. Ovarian Cancer Is an Imported Disease: Fact or Fiction? Curr Obstet Gynecol Rep. 2012

Assim, um número substancial de mulheres poderiam se beneficiar da salpingectomia profilática como estratégia para redução do risco de desenvolvimento do câncer seroso de alto grau.

Ao realizar uma histerectomia com preservação dos ovários, atualmente a maioria dos ginecologistas não executa a salpingectomia devido a preocupação teórica de que a remoção do fornecimento de sangue partilhada entre a tuba uterina e o ovário vai levar à diminuição da função ovariana e ao início prematuro da menopausa⁽⁵³⁾.

Após a histerectomia, as tubas uterinas não podem mais cumprir sua função fisiológica. Sendo assim, poupar as tubas uterinas durante a histerectomia não apresenta qualquer benefício conhecido⁽¹⁰⁾.

Além disso, não há diferença significativa no tempo cirúrgico, no tempo de internação hospitalar, nas reinternações hospitalares ou na perda de sangue com necessidade de transfusões sanguíneas com a realização da salpingectomia bilateral no momento da histerectomia em comparação com a realização apenas da

histerectomia, e não há aumento de complicações relacionada com a realização da salpingectomia adicional ao procedimento de base⁽²⁾.

A esterilização cirúrgica ou laqueadura tubária (LT) é o método contraceptivo mais frequentemente realizado em todo o mundo, cerca de 200 milhões de mulheres em idade reprodutiva são esterilizadas⁽⁵⁴⁾. Embora as técnicas cirúrgicas variem em todo o mundo e dependam do equipamento disponível e da experiência da equipe cirúrgica⁽⁵⁵⁾, a maioria dos cirurgiões identifica a porção mais estreita e mais uniforme da tuba uterina, ou seja, 2 a 3 centímetros da porção ístmica. Esta parte ou é ressecada ou é coagulada por laparoscopia. Assim, as fimbrias da tuba uterina permanecem.

Quanto ao resultado, a contracepção é mais eficaz quando da realização da salpingectomia ao invés da ressecção parcial da tuba uterina⁽⁵⁶⁾.

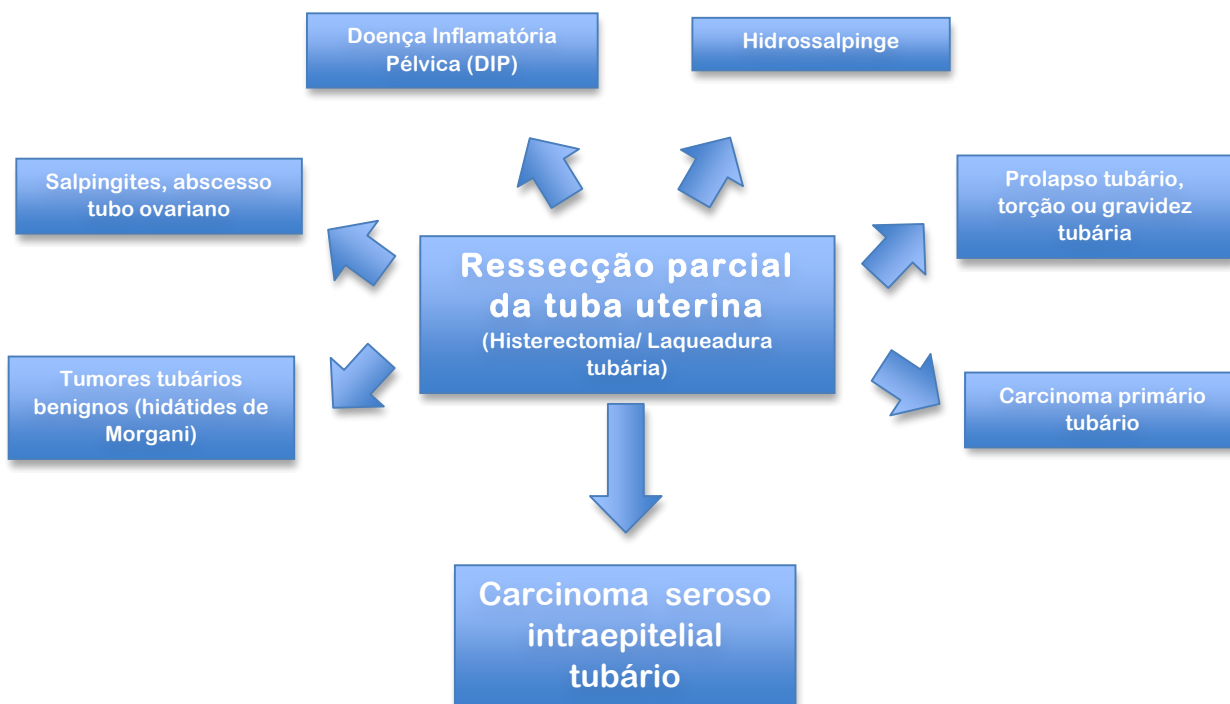
Dependendo do tempo decorrido desde a esterilização, o segmento proximal da tuba uterina pode apresentar alterações histológicas, como dilatação luminal ou inflamação crônica, caracterizada por formação de pseudopólipos, enquanto o espessamento é frequentemente observado no segmento distal⁽¹⁰⁾. Possíveis problemas resultantes da exérese parcial das tubas uterinas estão resumidos na Figura 3.

Todas essas alterações estão relacionadas com perda de função e indicam que os procedimentos microcirúrgicos de reanastomose são susceptíveis de não serem bem sucedidos⁽⁵⁷⁾.

A grande maioria das mulheres que decidem se submeter à esterilização permanecerá confortável com esta decisão para o resto de suas vidas. No entanto, uma adequada assistência pré esterilização é mandatória, especialmente porque tem sido demonstrado que se correlacionam com menores taxas de arrependimento pós esterilização⁽⁵⁸⁾. Ainda assim, uma pequena proporção de mulheres que foram submetidas à LT, sentirão remorso (1-3%) e desejarão a reversão do procedimento⁽⁵⁹⁾. As razões mais comuns para o arrependimento incluem alteração das estruturas familiares, como um novo parceiro ou a morte de uma criança. O parâmetro mais importante no arrependimento da esterilização é, no entanto, a idade de realização do procedimento. A probabilidade de arrependimento 14 anos após a esterilização foi de 20% para as mulheres com menos de 30 anos, mas apenas 6% para as mulheres com 30 anos ou mais⁽⁶⁰⁾. Em contrapartida, para as mulheres com mais de 35 anos de idade, quando submetidas ao procedimento com

o objetivo contraceptivo, o risco cumulativo de arrependimento foi abaixo de 2% nos próximos 14 anos. Nos casos em que foi solicitada a reversão da laqueadura, o intervalo entre as duas intervenções foi, em média, de 6 anos⁽⁶¹⁾.

Figura 3. Doenças resultantes da ressecção parcial das tubas uterinas



Fonte: Dietl J, Wischhusen J, Häusler SFM. The post-reproductive Fallopian tube: better removed? Hum Reprod [Internet]. 2011 Nov [cited 2014 Nov 20];26(11):2918–24

Para as mulheres que desejam engravidar novamente, apesar de terem sido submetidas a LT, duas opções permanecem: a reanastomose cirúrgica ou a fertilização *in vitro*. A reanastomose cirúrgica permite uma nova concepção natural de várias gestações únicas. Ela pode, contudo, levar um longo tempo até que a mulher engravide, o que significa que este método é menos adequado para mulheres com mais idade⁽¹⁰⁾.

Além disso, a taxa de gravidez ectópica é bastante elevada em mulheres submetidas a reanastomose tubária⁽⁶¹⁾. Boeckxstaens et al., 2007 analisaram as taxas de parto após o tratamento com fertilização *in vitro* em comparação com a reversão cirúrgica e descobriram que, para pacientes com idade acima de 37 anos, a taxa cumulativa de parto foi de 51,4% após a fertilização *in vitro* em comparação com 36,6% após a reversão⁽⁶²⁾.

Embora estudos prospectivos randomizados sobre este tema ainda são escassos⁽⁶³⁾, a maioria dos ginecologistas provavelmente recomendaria que as mulheres que foram esterilizadas e que desejam a reversão em uma idade avançada (a partir de 40 anos) devem ser submetidos a um tratamento de fertilização *in vitro*, já que com este método geralmente se leva menos tempo para engravidar. Em resumo, as mulheres que desejam se submeter a esterilização cirúrgica uma vez que elas tenham pelo menos 35 anos e prole constituída é pouco provável que ocorra arrependimento quanto ao procedimento de LT. Assim, a salpingectomia bilateral parece ser uma abordagem adequada na esterilização de mulheres, principalmente a partir dos 35 anos de idade, que não são susceptíveis ao desejo futuro de reversão da laqueadura, além de eliminar os riscos de complicações decorrentes da permanência dos cotos tubários quando da realização da exérese parcial das tubas uterinas.

Sendo assim, além de reduzir o risco de câncer de ovário, a salpingectomia profilática pode reduzir também a incidência de hidrossalpinges nos cotos tubários remanescentes (35,5%), que, em muitos casos, necessitariam de cirurgias para o esclarecimento do diagnóstico definitivo (7,8%)⁽⁶⁴⁾.

Na população em geral, a realização da salpingectomia profilática em vez da salpingooforectomia pode ainda reduzir o risco de morte devido a doenças cardiovasculares, por não interferir no efeito protetor dos estrogênios endógenos⁽⁶⁵⁾. A ooforectomia leva a uma redução abrupta dos níveis de estrogênio endógeno e andrógenos provenientes da produção ovariana, na pré menopausa⁽⁶⁵⁾. Por outro lado, a preservação da função ovariana também é importante devido à efetiva prevenção da reabsorção óssea. Além disso, a menopausa cirúrgica aumenta o risco a longo prazo de disfunções psicosssexuais, cognitivas e cardiovasculares e a incidência de doenças coronarianas fatais e não-fatais⁽⁶⁶⁻⁶⁹⁾.

A técnica cirúrgica padrão para a realização da salpingectomia preserva cuidadosamente o suprimento sanguíneo do ovário, assegurado por um sistema de anastomose em forma de arcada, compreendido por uma artéria e o ramo tubário da artéria uterina na junção da mesossalpinge e mesovário, perto do hilo ovariano⁽⁷⁰⁾.

Como resultado dessas descobertas, realizar a salpingectomia no momento da histerectomia ou da esterilização cirúrgica tem sido proposto como uma estratégia para reduzir o risco de câncer de ovário, uma vez que a salpingectomia não apresenta nenhum risco adicional aos procedimentos cirúrgicos de base^(2,11,70).

No Projeto de Prevenção do Câncer de Ovário da Columbia Britânica, que encontra-se em andamento, estima-se uma redução de 30 a 50% nas mortes por câncer de ovário após 20 anos através da realização de salpingectomia no momento da histerectomia e da laqueadura tubária⁽⁷¹⁾.

A remoção simultânea das tubas durante a histerectomia ou salpingectomia bilateral para esterilização requer apenas um mínimo de extensão do procedimento cirúrgico de base. Assim, um número substancial de mulheres poderiam se beneficiar da salpingectomia profilática como estratégia para redução do risco de desenvolvimento do câncer seroso de alto grau. Levando, possivelmente, a uma diminuição da incidência desta malignidade que cursa com altas taxas de mortalidade e, para a qual não há nenhum teste de triagem eficaz⁽²⁾.

No entanto, não é claro se a salpingectomia no momento da histerectomia ou da laqueadura tubária tem qualquer impacto sobre o fluxo sanguíneo dos ovários, que tem uma irrigação sanguínea dupla, tanto do ramo ascendente terminal das artérias uterinas quanto das artérias ovarianas correspondentes^(70,72).

3.6. Vascularização ovariana

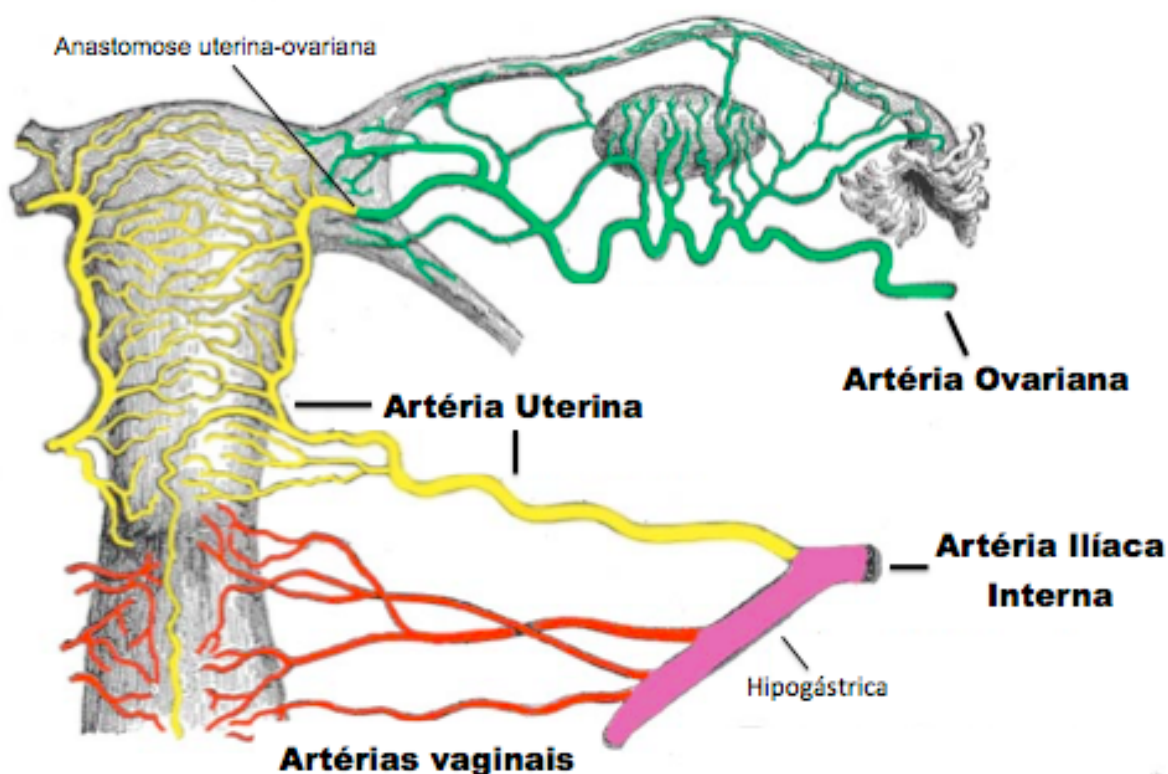
As artérias uterinas e ovarianas irrigam o útero, as tubas uterinas e os ovários. Ao aproximar-se da mesossalpinge, a artéria uterina divide-se em dois ramos: um deles, o ovariano, que se anastomosa diretamente com a artéria ovariana (anastomose artéria-artéria); o outro, tubário, segue a mesossalpinge e vai anastomosar-se com ramos da artéria ovariana. Criam-se assim, duas arcadas vasculares arteriais responsáveis pela irrigação do ovário⁽⁷³⁾.

A artéria ovariana origina-se da aorta abdominal, segue o ligamento infundíbulo-pélvico (suspensor do ovário) e incorpora-se à mesossalpinge até chegar ao ângulo entre a tuba uterina e o útero, onde se anastomosa com a artéria uterina. No seu trajeto emite uma série de ramos que irrigam o ovário e a tuba uterina⁽⁷³⁾. A Figura 4 demonstra bem as origens e anastomoses entre a artéria uterina e a artéria ovariana.

Há quatro tipos de irrigação dos ovários (Figura. 5). Tipo I, o mais frequente, é representado pela anastomose plena de todos os ramos ovarianos. Tipo II, muito frequente também, compreende dois pedículos internos e externos conectados por uma pequena anastomose. Tipo III, rara, é caracterizado por um único pedículo de

origem uterina. A artéria ovárica não participa da vascularização do ovário. Tipo IV, raro, somente a artéria ovárica participa da vascularização ao ovário⁽⁷⁴⁾.

Figura 4. Irrigação arterial do ovário



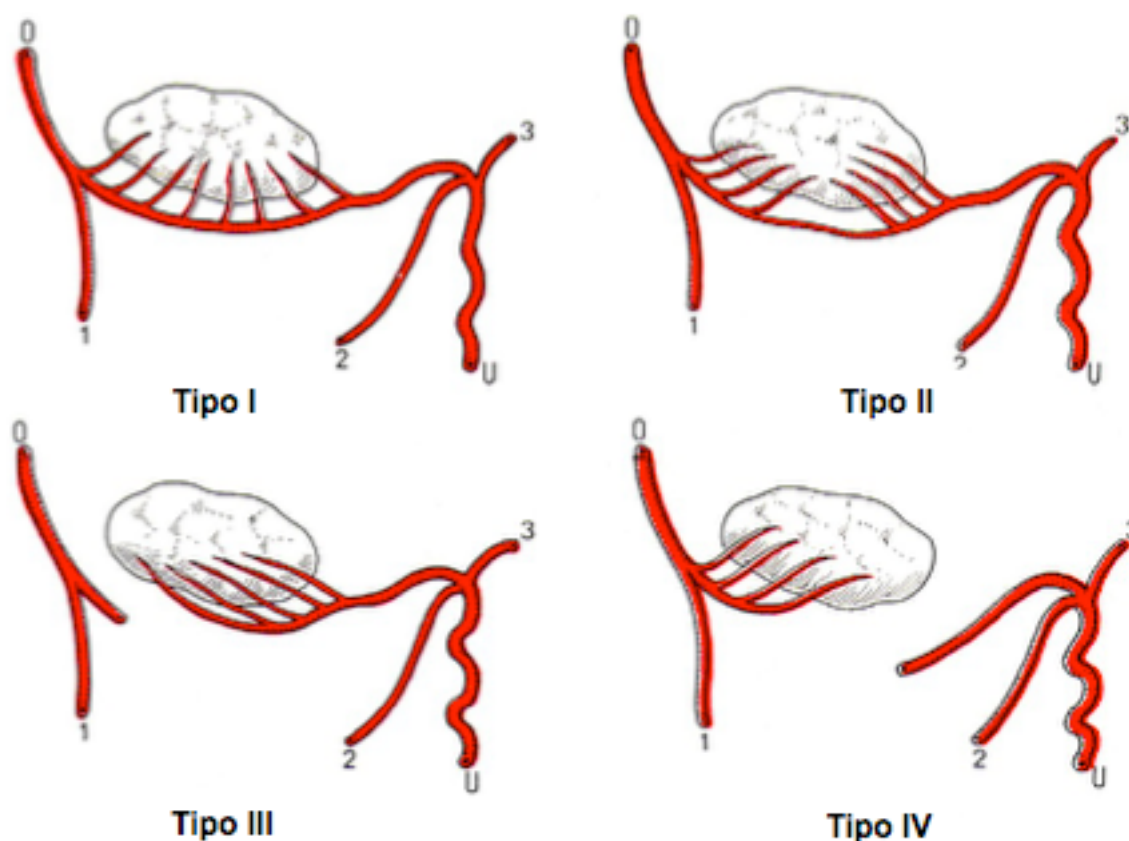
Fonte: <http://teachmeanatomy.info/pelvis/female-reproductive-tract/ovaries>

Durante a salpingectomia é recomendável realizar a ligadura dos ramos vasculares o mais próximo possível da tuba uterina, particularmente na região proximal, para reduzir os danos que poderiam causar à vascularização do ovário⁽⁷⁵⁾. Apenas a circulação ovariana do tipo III (muito rara), que é totalmente dependente da artéria uterina, levaria a falência ovariana mesmo quando se fizesse só a histerectomia com a conservação dos anexos.

As veias que drenam o sistema genital feminino geralmente acompanham as artérias e estabelecem diversas anastomoses, formando plexos venosos importantes. No útero, numerosas veias calibrosas, de parede delgada, sem valvas, acompanham as artérias uterinas, comunicam-se com as veias ovarianas e formam no paramétrio a veia uterina que drena para a veia ilíaca interna. Anastomoses com as veias retais superiores são importantes comunicações do tipo porto-cava⁽⁷³⁾.

Com relação às veias ovarianas, em sua maioria são plexiformes na origem, e superiormente desembocam à direita, na veia cava inferior, enquanto à esquerda desemboca na veia renal esquerda. Cabe mencionar que por tal disposição cria-se um fator hemodinâmico que justificaria a maior frequência das varicoceles à esquerda, sendo descritos casos de dor pélvica devido a varizes e congestão⁽⁷³⁾.

Figura 5. Tipos de irrigação arterial ovariana



1: artéria tubária externa; 2: artéria tubária interna; 3: artéria do fundo uterino; 0: artéria ovariana; U artéria uterina.

Fonte: Kamina P. L'Ovaire. In: Anatomie gynécologique et obstétricale. Maloine; 1974. p. 193–221.

Devido ao seus vários tipos de vascularização ocorrerá maior ou menor prejuízo do aporte sanguíneo ovariano quando da secção de vasos pélvicos ou mesmo da manipulação cirúrgica transoperatória.

3.7. Métodos para a avaliação da reserva ovariana

O conceito de reserva ovariana é geralmente definido como o tamanho e a qualidade do *pool* folicular ovariano remanescente⁽¹⁴⁾.

De maneira geral, o número total de oócitos nas mulheres é geneticamente determinado e declina durante toda a vida, de aproximadamente 1 a 2 milhões ao nascimento, para cerca de 300.000 na puberdade, 25.000 na idade de 40 anos, e menos de 1.000 na menopausa. A taxa de depleção folicular não é constante, mas aumenta gradualmente, à medida que diminui o número de folículos restantes⁽⁷⁶⁾.

Durante os últimos 20 anos, estudos dos mecanismos envolvidos no envelhecimento reprodutivo e suas consequências clínicas estimularam esforços para medir a "reserva ovariana", geralmente descrevendo o tamanho e a qualidade dos folículos ovarianos remanescentes. Vários métodos já foram descritos, todos visando prever a fertilidade ou prover informação diagnóstica a respeito da probabilidade de tratamento bem-sucedido em mulheres inférteis, reconhecendo que embora o número e a qualidade dos oócitos declinem com a idade, a fertilidade varia significativamente entre as mulheres com idade semelhante⁽¹⁴⁾.

A fisiologia do envelhecimento reprodutivo fornece a fundamentação para todos os testes contemporâneos da avaliação da reserva ovariana. Na prática clínica, o nível de FSH basal na fase folicular inicial (dias 2 a 4 do ciclo) é o teste mais comum, mas o hormônio antimülleriano (HAM) e a contagem de folículos antrais (CFA) são alternativas que tem importantes vantagens potenciais⁽¹⁴⁾.

A medida que o tamanho do *pool* folicular restante diminui, os níveis de inibina B (derivada principalmente dos menores folículos antrais) diminui, resultando em níveis mais baixos de inibição por *feedback* e um aumento progressivo dos níveis de FSH sérico, mais observado durante a fase folicular inicial⁽¹⁴⁾.

Concentrações de FSH intercíclicas crescentes estimulam o recrutamento folicular mais precoce, resultando em desenvolvimento folicular avançado no ciclo, uma elevação precoce nos níveis de estradiol sérico, uma fase folicular mais curta e redução do comprimento global do ciclo⁽¹⁴⁾.

A medida que os níveis de FSH basal aumentam, declinam os níveis do pico de estradiol durante a estimulação, o número de oócitos captados e a probabilidade de gravidez ou de nascidos vivos⁽¹⁴⁾.

Como todos os testes de triagem, os testes de reserva ovariana visam a identificar indivíduos em risco de uma doença, neste caso uma "reserva ovariana diminuída" (ROD). É importante enfatizar que esses testes não podem estabelecer, e não o fazem, um diagnóstico de ROD; eles apenas identificam mulheres mais propensas a exibir uma resposta precária à estimulação e a ter uma probabilidade

mais baixa de gravidez com o tratamento. O valor de um teste de triagem depende da sua validade, descrevendo sua capacidade de classificar corretamente os indivíduos como afetados (sensibilidade) ou não afetados (especificidade). A sensibilidade e a especificidade de um teste de triagem irão variar de acordo com o valor limiar escolhido. Uma escolha visando maximizar a sensibilidade minimiza o número de resultados falso-negativos (pacientes com ROD classificadas como normais), mas aumenta o número de resultados falso-positivos (pacientes com reserva ovariana normal classificadas como tendo ROD). Em contraposição, um valor limiar que maximiza a especificidade, minimiza resultados falso-positivos, mas aumenta os falso-negativos. Para medidas de reserva ovariana os valores limiares de teste devem ter alta especificidade para ROD, de modo a diminuir falso-positivos (classificando incorretamente uma paciente com uma reserva ovariana normal como tendo ROD), desse modo evitando tratamento indevido ou recomendações inapropriadas em mulheres com uma reserva ovariana normal. Deixar de tratar mulheres com ROD não reconhecida (consequência de maximizar a especificidade) é indesejável, mas um erro menos sério⁽¹⁴⁾.

As características mais importantes de um teste de triagem são o seu valor preditivo positivo (VPP) e o seu valor preditivo negativo (VPN) que variam com a prevalência da doença de interesse (ROD) na população de teste. O VPP descreve a probabilidade de que uma mulher com um teste positivo verdadeiramente tenha ROD, e VPN é a probabilidade de que uma mulher com um teste negativo verdadeiramente tenha uma reserva ovariana normal. Se a prevalência de ROD for baixa, como em mulheres jovens, o VPP será baixo, mesmo se a sensibilidade e a especificidade forem altas. Em contraposição, se a prevalência de ROD for alta, como em mulheres com idade mais avançada, o VPP será alto se um valor limiar altamente específico for escolhido. Se a finalidade da testagem da reserva ovariana for identificar corretamente mulheres com ROD, ele será mais útil em mulheres com um alto risco de ROD. Quando aplicada em uma população de baixa prevalência, muitas mulheres com uma reserva ovariana normal terão um resultado falso-positivo e serão classificadas como tendo ROD⁽¹⁴⁾.

Os testes de reserva ovariana incluem medidas bioquímicas e ultrassonográficas do tamanho e (por inferência) da qualidade do *pool* da reserva ovariana. Os testes bioquímicos incluem tanto medições basais como FSH, estradiol, inibina B e HAM, quanto testes provocativos, como o teste de provocação com

citrato de clomifeno. Medidas ultrassonográficas da reserva ovariana incluem a contagem de folículos antrais e o volume ovariano. A utilidade clínica de qualquer teste de reserva ovariana é mais fácil e eficientemente avaliada examinando-se a relação entre os resultados dos testes e as características do ciclo de fertilização *in vitro* (FIV) e seus resultados⁽¹⁴⁾.

3.7.1. Concentrações basais de FSH e estradiol

Dado que níveis em ascensão de FSH são uma das indicações mais iniciais de envelhecimento reprodutivo em mulheres, foi lógico pensar que a concentração de FSH sérico poderia servir como um teste útil da reserva ovariana. A concentração basal de FSH é a medida mais simples e ainda mais amplamente aplicada da reserva ovariana⁽¹⁴⁾.

Uma vez que as concentrações séricas de FSH variam significativamente através do ciclo, a concentração de FSH é mais bem obtida durante a fase folicular inicial (dias 2-4 do ciclo). Os valores de FSH variam com o método de dosagem; embora valores obtidos com diferentes ensaios se correlacionem muito bem, valores absolutos podem diferir significativamente. Os valores também variam com o padrão de referência⁽¹⁴⁾.

Numerosos estudos investigaram a relação entre as concentrações de FSH no dia 3 do ciclo e os resultados do ciclo da FIV, todos observando que estas medidas correlacionam-se com a resposta ovariana à estimulação com gonadotrofina exógena e, em menor extensão, com probabilidade de sucesso. À medida que os valores aumentam, os níveis máximos de estradiol, o número de oócitos recuperados e a probabilidade de gravidez ou nascido vivo declinam firmemente⁽¹⁴⁾. Com os ensaios atuais, níveis de FSH maiores que 10 UI/L (10-20 UI/L) tem alta especificidade (80-100%) para predizer má resposta à estimulação, mas sua sensibilidade para identificar essas mulheres é geralmente baixa (10-30%) e diminui com o valor limiar⁽⁷⁷⁾. Embora a maioria das mulheres que são testadas (inclusive aquelas com ROD) tenham um resultado normal, o teste ainda é útil porque aquelas com resultados anormais são muito tendentes a ter ROD. Em um estudo de 2008, uma concentração de FSH acima de 18UI/ L teve 100% de especificidade para incapacidade de alcançar um nascido vivo⁽⁷⁸⁾.

A concentração de estradiol sérico basal, por si própria, tem pouco valor como um teste da reserva ovariana, mas pode fornecer informação adicional que ajuda na interpretação do nível de FSH basal. Uma elevação inicial no estradiol sérico reflete desenvolvimento folicular avançado e seleção inicial de um folículo dominante (conforme classicamente observado em mulheres com envelhecimento reprodutivo avançado) e suprimirá concentrações de FSH, desse modo possivelmente mascarando um nível elevado de FSH, indicando ROD. Quando o FSH basal é normal, e a concentração de estradiol é elevada (> 60-80 pg/mL), a probabilidade de má resposta à estimulação é aumentada, e a probabilidade de gravidez é diminuída. Quando ambos FSH e estradiol estão elevados, a resposta ovariana à estimulação provavelmente tem probabilidade de ser muito precária⁽¹⁴⁾.

3.7.2. Teste de provocação com citrato de clomifeno

O teste de provocação com citrato de clomifeno (TPCC) é um teste provocativo e possivelmente mais sensível na avaliação reserva ovariana pois analisa a dinâmica endócrina do ciclo sob condições basais e estimuladas, antes (FSH e estradiol no dia 3 do ciclo) e após (FSH no dia 10 do ciclo) o tratamento com citrato de clomifeno (100mg/d, dias 5-9 do ciclo)⁽⁷⁹⁾.

As menores coortes foliculares em mulheres envelhecendo produzem menos inibina B e estradiol, resultando em menos inibição por *feedback* negativo sobre a liberação de FSH hipofisário induzida pelo clomifeno, causando um aumento exagerado nas concentrações de FSH. Conseqüentemente, uma concentração total de FSH, acima de 20 UI/L, resultante da soma dos níveis séricos dos dias 3 e 10 do ciclo, pode identificar uma mulher com ROD que de outro modo poderiam não ser reconhecidas se avaliadas apenas com níveis de FSH e estradiol no dia 3 do ciclo basa^(14,80).

Nos estudos avaliando os resultados do TPCC, as concentrações estimuladas de FSH, estradiol e inibina B variaram amplamente, limitando o valor do teste. Uma revisão sistemática em 2006 do valor preditivo do TPCC sobre uma faixa de concentrações de FSH no dia 10, as concentrações (10-22UI/L) em mulheres com baixa, média e alta probabilidade de ROD concluíram que o teste teve 47-98% de especificidade e 35-93% de sensibilidade para prever má resposta à estimulação ovariana, e 67-100% de especificidade e 13-66% de sensibilidade para

predizer falha do tratamento. De uma maneira geral, níveis estimulados de FSH têm sensibilidade mais alta, porém especificidade mais baixa do que a concentração basal de FSH⁽⁸¹⁾.

3.7.3. Inibina B

A inibina B é secretada principalmente durante a fase folicular pelas células da granulosa dos menores folículos antrais, e poderia, portanto, esperar-se que tivesse algum valor como teste de reserva ovariana. Entretanto, as concentrações séricas aumentam em resposta à estimulação com hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) exógeno e variam amplamente através e entre os ciclos menstruais. A inibina B geralmente não é vista como uma medida confiável da reserva ovariana⁽¹⁴⁾.

Embora os níveis de inibina B sejam geralmente mais baixos em mulheres que respondem mal à estimulação por gonadotrofina exógena do que naquelas que respondem normalmente, mesmo valores limiares baixos (40-45 pg/mL) têm apenas 64-90% de especificidade e 40-80% de sensibilidade para predizer má resposta. A inibina B tem um VPP relativamente baixo (19-22%), mas um VPN relativamente alto para detectar ROD em uma população em geral de FIV; em uma população com alta prevalência, o VPP da inibina B pode exceder 80%. Na maioria dos estudos, a inibina B teve mau VPP para tratamento mal sucedido⁽¹⁴⁾.

3.7.4. Hormônio antimülleriano

O hormônio antimülleriano (HAM) é produzido pelas células da granulosa de folículos pré-antrais e antrais, iniciando quando os folículos primordiais começam seu desenvolvimento e terminando quando eles atingem um diâmetro de 2-6 mm. Pequenos folículos antrais tendem a ser a fonte principal do HAM porque eles contêm maiores números de células granulosas e uma microvascularização mais desenvolvida. O número de folículos antrais correlaciona-se com o tamanho do *pool* folicular residual, e os níveis de HAM declinam progressivamente, tornando-se indetectáveis perto da menopausa⁽¹⁴⁾.

Uma vez que o HAM é produzido pelos folículos pré-antrais e antrais, seus níveis são independentes da gonadotrofina e exibem pouca variação entre os ciclos. Em estudos clínicos, o HAM foi dosado usando-se dois diferentes *kits* de ensaio

comerciais, e embora os resultados que eles forneçam sejam altamente correlacionados, suas curvas-padrão não são paralelas e não há fator de conversão aplicável; um estudo comparativo observou que as concentrações medidas em um *kit* foram mais de 4 vezes mais baixas que as medidas com o outro⁽⁸²⁾. Consequentemente, quando aplicado resultados na prática clínica, é importante saber qual método de ensaio foi usado para medir o HAM.

O desempenho do HAM como um teste de triagem da reserva ovariana foi examinado na população geral de FIV e em populações de mulheres com baixo ou alto risco para ROD. Globalmente, níveis mais baixos de HAM foram associados à má resposta à estimulação ovariana e baixas produção de oócitos, qualidade de embrião e taxas de gravidez, mas estudos correlacionando níveis médios de HAM com resultados de FIV não forneceram valores limiares que possam ser aplicados confiantemente no tratamento clínico. Na população geral de FIV, baixos valores de HAM (0,2-0,7ng/ml) tiveram 40-97% de sensibilidade, 78-92% de especificidade, 22-88% de VPP e 97-100% de VPN para prever má resposta à estimulação (< 3 folículos ou < 2-4 oócitos), mas não se comprovaram nem sensíveis nem específicos para prever gravidez. Em mulheres com baixo risco de ROD, valores de 2,5-2,7 ng/ml: tiveram 83% de sensibilidade, 82% de especificidade, 67-77% VPP, e 61-87% VPN para gravidez clínica. Os valores limiares mais altos diminuem a especificidade, resultando em mais baixo VPP, porque a prevalência de ROD foi baixa. Um estudo de mulheres com alto risco de ROD (envolvendo mulheres mais velhas, aquelas com um FSH elevado, ou história de má resposta à estimulação) observou que um HAM indetectável teve 76% de sensibilidade, 88% de especificidade, 68% de VPP e 92% VPN para três ou menos folículos⁽¹⁴⁾.

HAM é um teste muito promissor de triagem para ROD, mas é provável que seja mais útil em uma população de FIV ou em mulheres com alto risco de ROD do que em mulheres com baixo risco de ROD. Baixos valores limiares têm boa especificidade para má resposta à estimulação ovariana, mas não para prever gravidez⁽¹⁴⁾.

3.7.5. Contagem de folículos antrais

As mulheres em idade reprodutiva têm, aproximadamente, 20-150 folículos crescendo nos ovários em qualquer momento, embora apenas alguns sejam suficientemente grandes para serem medidos através da ecografia transvaginal (> 2

mm) por ultrassonografia transvaginal. Folículos desse tamanho atingiram uma fase de desenvolvimento em que eles são responsivos ao FSH, o que estimula e suporta estádios mais avançados de desenvolvimento. Estudos histológicos revelaram que o número de folículos antrais nos ovários é proporcional ao número de folículos primordiais restantes. Por essa razão, à medida que o suprimento de folículos primordiais diminui, o número de folículos antrais visíveis também declina. A contagem de folículos antrais (CFA; número total de folículos antrais medindo 2-10 mm em ambos os ovários) fornece uma medida indireta, mas útil, da reserva ovariana⁽¹⁴⁾.

A CFA correlaciona-se com o início da transição menopáusicas, indicando que ela se relaciona com o número de folículos restantes. Alguns, talvez a metade, dos folículos antrais que podem ser imageados estão provavelmente no processo de atresia, mas não há outra maneira senão a observação da sua resposta à estimulação pelo FSH para distingui-los de folículos em crescimento viáveis. Entretanto, a CFA correlaciona-se bem com a produção de oócitos em ciclos de FIV, sugerindo que a estimulação com gonadotrofina ainda pode resgatar folículos que podem estar nas fases iniciais de atresia. Diversos estudos observaram uma relação entre a CFA e a resposta à estimulação ovariana em ciclos de FIV, incluindo mulheres com baixo e alto riscos de ROD⁽¹⁴⁾.

Não há uma uniformidade quanto ao número de folículos antrais na predição de má reserva ovariana. Alguns estudos observaram que um valor limiar de CFA de três a quatro folículos tem alta especificidade (73-100%) para prever má resposta à estimulação ovariana e incapacidade de conceber (64-100%), mas sensibilidade relativamente baixa para ambos os pontos finais (9-73% para má resposta, 8-33% para incapacidade de conceber), mas o VPP e o VPN da CFA variaram largamente nestes estudos⁽¹⁴⁾. Segundo os critérios do Consenso de Bologna, uma paciente pode ser classificada como pobre respondedora quando a CFA estiver abaixo de cinco a sete folículos antrais⁽⁸³⁾. Avril, C (2006) considera como mínima uma contagem de dez folículos na soma dos dois ovários, para a obtenção de taxas adequadas de gestação⁽⁸⁴⁾.

Enfim, independente dos valores utilizados, uma baixa CFA tem alta especificidade para prever má resposta à estimulação ovariana e falha do tratamento, tomando-a um teste útil, mas a baixa sensibilidade limita sua utilidade clínica geral.

3.7.6. Volume ovariano

Não surpreendentemente, o volume ovariano diminui com a depleção folicular progressiva. Entretanto, a medida tem alta variabilidade interciclos e interobservadores. E como a maioria dos estudos de volume ovariano excluiu mulheres com doença ovariana, como endometriomas e síndrome de ovários policísticos, os resultados têm limitada generalidade⁽¹⁴⁾.

Volume ovariano (comprimento x largura x profundidade x 0,52 = volume) geralmente correlaciona-se com o número de oócitos recuperados, mas correlaciona-se mal com gravidez. Um baixo volume ovariano (< 3 mL) tem alta especificidade (80-90%) e sensibilidade variando amplamente (11-80%) para prever má resposta à estimulação ovariana. O VPP para má resposta pode ser tão baixo quanto 17% em mulheres com baixo risco de ROD, e tão alto quanto 53% em mulheres em alto risco. De maneira geral, o volume ovariano tem utilidade clínica muito limitada como teste da reserva ovariana⁽¹⁴⁾.

3.7.7. Outros testes da reserva ovariana

Numerosos outros testes provocativos de reserva ovariana foram investigados, incluindo níveis estimulados por FSH exógeno, de estradiol, inibina B ou HAM e concentrações de estradiol, inibina B ou HAM estimulados por agonista do GnRH. Em teoria, as respostas ovariana e endócrina à estimulação com FSH ou agonista do GnRH devem fornecer a melhor estimativa do número de folículos responsivos. Entretanto, uma revisão sistemática em 2006 não encontrou nenhuma evidência de que estes testes mais complexos e caros predigam a resposta à estimulação ovariana, ou gravidez, melhor do que o FSH e HAM basais e a CFA⁽⁷⁷⁾.

3.7.8. Testes combinados da reserva ovariana

Reconhecendo que nenhum teste da reserva ovariana tem 100% de sensibilidade e especificidade, vários pesquisadores examinaram o desempenho de variadas combinações de testes da reserva ovariana. A análise é difícil, principalmente por causa das diferenças nos valores limiares escolhidos para os testes específicos. Além disso, como os diferentes testes são altamente correlacionados, usar mais de uma medida em um modelo de predição não melhora

necessariamente o seu desempenho. Fórmulas complicadas também geralmente não são úteis na prática clínica. Uma análise combinando HAM, inibina B, CFA e volume ovariano constatou que apenas CFA e HAM predisseram resposta à estimulação e que a combinação não predisse o resultado melhor do que os testes individuais⁽⁸⁵⁾. Uma metanálise de estudos de coorte investigando o desempenho de várias combinações de testes concluiu que modelos combinando não possuem desempenho significativamente melhor do que testes individuais, como a CFA⁽⁸⁶⁾.

Atualmente, não há uma definição uniformemente aceita de reserva ovariana diminuída. Várias medidas diferentes foram desenvolvidas, principalmente para prever o sucesso com a FIV. O teste ideal de reserva ovariana deve fornecer resultados consistentes e ser altamente específico, para minimizar o risco de classificar incorretamente mulheres normais como tendo uma reserva ovariana diminuída. O FSH basal é o teste mais comumente usado de reserva ovariana, mas a contagem de folículos antrais e o hormônio antimülleriano são preditores promissores com significativas vantagens potenciais⁽¹⁴⁾.

Testes da reserva ovariana devem sempre ser interpretados com cautela. A aplicação rígida de seus resultados pode acarretar em recomendações inapropriadas para tratamento, ou para nenhum tratamento, e ambos devem ser evitados. Um resultado anormal do teste não exclui a possibilidade de gravidez. Exceto talvez quando grosseiramente anormais, os resultados do teste não devem ser usados para negar tratamento, mas apenas para obter informação prognóstica que pode ajudar a guiar a escolha de tratamento e o melhor uso dos recursos disponíveis⁽¹⁴⁾.

3.8. Reprodutibilidade intra e interobservador da contagem de folículos antrais

É reconhecido que o envelhecimento do ovário desempenha o principal papel na capacidade reprodutiva e está relacionado tanto com a perda da qualidade dos ovócitos, bem como com uma redução gradual do número de folículos primordiais. O número de folículos primordiais no ovário parece estar correlacionado com o número folículos antrais. Por isso, é quase certo que o declínio na reserva de folículos primordiais leva a uma diminuição da quantidade de folículos antrais em

qualquer fase do ciclo menstrual. Portanto, o declínio na contagem de folículos antrais pode refletir a perda do potencial reprodutivo⁽⁸⁷⁻⁸⁹⁾.

A reserva ovariana é estimada pela combinação de certos parâmetros clínicos e endocrinológicos e de medidas ultrassonográficas^(15-17,19). Não há um consenso sobre qual a combinação de parâmetros tem o melhor valor preditivo. A contribuição individual de cada medida é mais facilmente reconhecida e a maioria dos autores concorda que a contagem de folículos antrais (CFAs) têm melhor potencial representativo da reserva ovariana^(90,91).

O número de folículos antrais no início da fase folicular também se correlaciona diretamente com a reserva ovariana, portanto a diminuição do número de folículos antrais ao ultrassom é sinal de envelhecimento do ovário, e uma característica observada antes do aumento dos níveis de FSH⁽¹⁹⁾.

Para a estimativa da CFA, cada ovário é identificado diretamente através da ultrassonografia e os folículos com diâmetro de 2 a 10 mm são contados. Esta técnica é dependente de qualidade de imagem e da experiência do examinador^(17,92,93).

A avaliação através dos níveis séricos de HAM ainda é relativamente cara e há uma variação interlaboratórios. Em contraste, a CFA é fácil de realizar e mais barata se comparada ao HAM. Em geral, o acesso a ultrassonografia está presente na maioria dos serviços. A ultrassonografia transvaginal é uma ferramenta de diagnóstico amplamente utilizada em mulheres que consultam por causa de problemas ginecológicos. Além disso, em alguns países, a ultrassonografia é usada como parte do exame ginecológico anual. Características morfológicas ovarianas e sua vascularização são normalmente avaliadas com ultrassom bidimensional (2D).

Há um grande debate sobre qual o melhor teste para avaliação da reserva ovariana, mas na ausência de ensaios clínicos prospectivos, multicêntricos, randomizados, a contagem de folículos antrais é considerado o exame de escolha para quantificar a reserva ovariana⁽⁹⁴⁾.

Apesar disso, a contagem de folículos antrais, como medida quantitativa da reserva ovariana, também está sujeita a variações devido a diferenças intra e interobservador.

Sendo assim, antes de usar a CFA como um preditor da reserva ovariana na prática clínica, tanto a reprodutibilidade intraobservador quanto a interobservador do número folículos antrais precisa ser melhor avaliada.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Universo da Pesquisa

Participaram deste estudo as pacientes provenientes dos Ambulatórios do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (CHC/ UFPR). Este estudo de corte prospectivo foi realizado no período de maio de 2015 a janeiro de 2017.

Foram incluídas na pesquisa mulheres na pré menopausa com indicação de histerectomia por doença benigna e mulheres com indicação de esterilização cirúrgica. Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do Departamento de Tocoginecologia, do Setor de Ciências da UFPR e pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) do CHC /UFPR, em 12 de março de 2015.

Foram excluídas da pesquisa as mulheres com história laqueadura tubária prévia; as que tinham indicação de preservação ovariana, mas que no ato cirúrgico, por problemas técnicos, não se conseguiria preservar a irrigação artério venosa ovariana e as mulheres com indicação de preservação ovariana com mais de 40 anos, com hormônio folículo estimulante (FSH) basal > 20 UI/ L e/ ou níveis de estradiol (E2) > 60 pg/ mL, com presença de sintomas da fase do climatério, tratamento com reposição hormonal e/ ou contracepção hormonal nos últimos três meses, com história de cirurgias uterina ou ovariana anterior ou imagem sugestiva de cisto de ovário ou de doença tubária ao ultrassom pélvico.

Todas as mulheres foram previamente informadas sobre as propostas do estudo e, preencheram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo 1) respeitando as normas do Comitê de Ética em Pesquisa do Complexo Hospital de Clínicas da UFPR (CEP/ CHC/ UFPR).

4.2. Parâmetros avaliados

4.2.1. Avaliação da reserva ovariana

As pacientes incluídas na pesquisa, fizeram avaliação hormonal laboratorial com dosagens séricas do hormônio folículo estimulante (FSH) e estradiol (E2) e estudo ultrassonográfico 2 D transvaginal com contagem do número de folículos antrais (CFA), no pré operatório e após três meses do procedimento cirúrgico conforme ciclo ovariano.

Nos dias 2 a 4 dos ciclos menstruais foi realizada a avaliação sérica do FSH (UI/L) e do E2 (pg/mL) e um exame de ultrassom transvaginal bidimensional para avaliar o número de folículos antrais basal (todos os folículos em ambos os ovário de 2 a 10 mm foram contados).

As amostras de sangue foram obtidas por punção venosa e centrifugadas, imediatamente após a coleta, por 10 min a 4 ° C a 10.000 rpm, para separar o soro. O método da quimioluminescência foi utilizado para medir o FSH e E2, utilizando o auto-analisador Alycon 300i Abbott. O limite mais baixo de detecção de FSH é de $\leq 0,05$ UI/ L e a menor detecção para E2 é ≤ 10 pg / mL.

Todas as avaliações ultrassonográficas foram realizadas pelo mesmo examinador (R.F.B). O aparelho utilizado foi o Medison Accuvix V10.

As pacientes submetidas a histerectomia, foram orientadas a identificar a fase folicular precoce, consultando seu calendário menstrual prévio. Já as pacientes submetidas a salpingectomia para contracepção cirúrgica com preservação uterina, identificavam sua fase folicular precoce seguindo seu ciclo ovariano pós cirúrgico.

A reserva ovariana foi, portanto, reavaliada quando a fase folicular precoce foi confirmada pela presença de nível sérico de E2 nível < 60 pg/ mL, em conjunto com a avaliação ultrassonográfica (ausência de folículo dominante > 10 mm em qualquer dos ovários). As modificações na reserva ovariana foram definidas como a diferença (expressa em Δ) entre os valores pós-operatório e pré-operatório de FSH e da contagem de folículos antrais (CFA).

As pacientes foram submetidas a salpingectomia bilateral, com secção da tuba a partir da porção distal da fímbria, preservando cuidadosamente a vascularização do ovário, e seguindo em direção ao corno uterino. Todos os procedimentos cirúrgicos foram realizados pela mesma equipe de cirurgiões. As tubas foram fixadas e enviadas ao serviço de anatomia patológica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

4.2.2. Avaliação da reprodutibilidade intra e interobservador da contagem de folículos antrais através da ultrassonografia bidimensional

Para avaliar a reprodutibilidade do método de contagem de folículos antrais através do ultrassom transvaginal bidimensional, 12 exames ultrassonográficos (cada um contendo as duas unidades ovarianas de uma mesma paciente, totalizando 24 ovários imageados) foram armazenados. A CFA foi medida em cada

um dos ovários utilizando os planos longitudinal e transversal. Estes dois planos foram apresentados aos observadores. Os pesquisadores foram capazes de visualizar através do conjunto de dados estes dois planos, o que simula uma cenário clínico de tempo real bidimensional.

Foram feitas duas formas de avaliação, uma considerando cada ovário como uma unidade de análise e outra considerando o somatório dos folículos nos dois ovários para analisar a reserva ovariana para cada paciente. Sendo assim, cada mulher contribuiu com o dado de dois ovários em cada um dos momentos da análise.

Para a avaliação da CFA considerando cada ovário como uma unidade de análise, os valores absolutos da contagem de folículos antrais foram submetidos a uma categorização. Sendo a categoria 1, de 0 a 4 folículos antrais; a categoria 2, de 5 a 10 folículos antrais; a categoria 3, de 11 a 15 folículos antrais e a categoria 4 maior do que 15 folículos antrais.

Quando foi realizada a análise do somatório dos folículos antrais dos dois ovários da paciente, foi realizado uma avaliação qualitativa, classificando o valor total da contagem em boa reserva ovariana (B) e má reserva ovariana (R). Foi considerado como boa reserva ovariana valores absolutos maiores ou iguais a 10 folículos antrais e como má reserva valores inferiores a 10 folículos antrais.

Dois investigadores independentemente realizaram a contagem do número total de folículos antrais em cada ovário.

As imagens dos ovários foram avaliadas duas vezes com intervalo de três meses (Tempo 1 e Tempo 2), sem nenhuma ordem específica e com identificações distintas, por cada investigador para avaliar a variação intra-observador. Também foi comparado as contagens efetuadas pelos dois observadores para avaliação interobservador.

Não foi possível a identificação das pacientes. Os vídeos foram apresentados aos observadores, podendo ser repetidos por tempo indeterminado ou em pausa de acordo com a solicitação do ultrassonografista até que o questionário (Anexo 2) fosse respondido.

Os profissionais que fizeram a avaliação foram cegados em relação à análise realizada anteriormente.

Foi avaliada a concordância intra e interobservador da contagem de folículos antrais para cada ovário e no somatório dos ovários da mesma paciente.

4.3. Análise de dados

Posteriormente, os dados obtidos, de acordo com os Protocolos de Pesquisa (Anexos 2 e 3), foram digitados e analisados pelo programa *SPSS 20.0 for Windows*.

Como as variáveis analisadas para prever a reserva ovariana não obedeceram uma distribuição normal, apresentando distribuição assimétrica foi utilizado o teste não paramétrico de *Wilcoxon* para analisar a diferença entre os períodos pré e pós operatório das variáveis, assumindo como nível de significância 5%.

Para avaliar a concordância intra e interobservador da ultrassonografia transvaginal 2 D na contagem de folículos antrais foi utilizado o índice Kappa (K) que varia de 1.0 a -1.0, sendo que valores positivos indicam uma concordância maior que o acaso e valores negativos correspondem a concordância menor que o acaso.

Quando Kappa é maior do que zero indica que existe alguma concordância. Porém isto não significa necessariamente que a concordância seja alta. Sendo assim, foi admitida a seguinte interpretação de Kappa proposta por Landis e Koch, (1977)⁽⁹⁵⁾ (Quadro 3):

Quadro 3. Interpretação dos valores de Kappa

VALORES DE KAPPA	INTERPRETAÇÃO
< 0	Nenhuma concordância
0 – 0.19	Concordância pobre
0.20 – 0.39	Concordância leve
0.40 – 0.59	Concordância moderada
0.60 – 0.79	Concordância substancial
0.80 – 1.00	Concordância quase perfeita

Fonte: Landis JR, Koch GG. *The measurement of observer agreement for categorical data*. *Biometrics* 1977; **33**: 159-174

4.4. Considerações éticas

Para a realização da pesquisa, houve o consentimento da instituição participante. Os sujeitos envolvidos foram informados a respeito do tipo de trabalho e de seus objetivos, sendo incluídos na pesquisa apenas aqueles que estiveram de

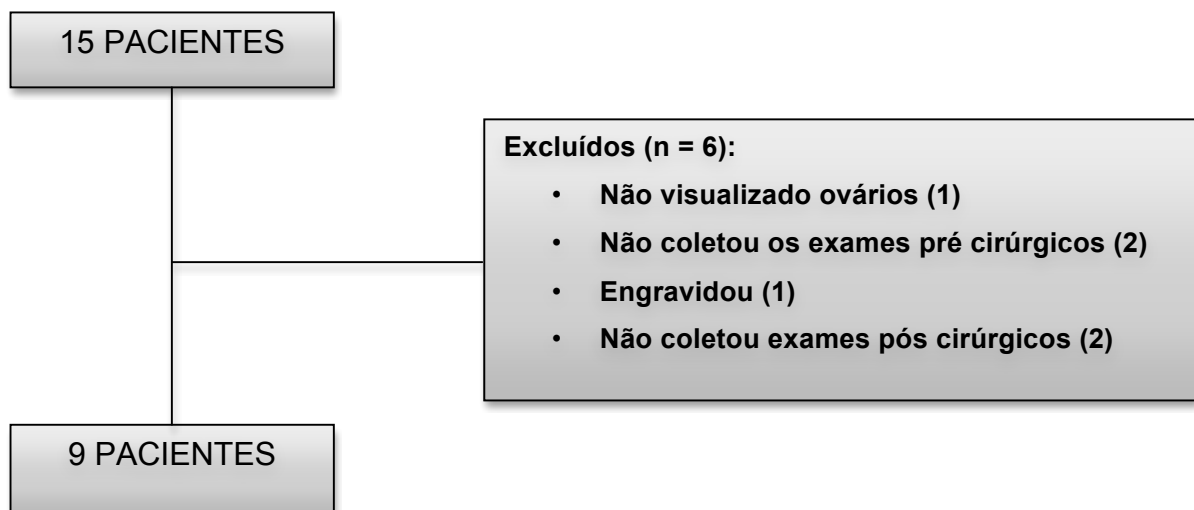
acordo e assinaram o TCLE. Os dados foram registrados, guardados e supervisionados pelo pesquisador responsável. Este trabalho foi submetido e aprovado pelos Comitês Científicos dos Departamento de Tocoginecologia do Setor de Ciências da Saúde da UFPR e de Anatomia Patológica e após pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

5. ANÁLISE DE RESULTADOS

5.1. Reserva ovariana

Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 15 mulheres na pré-menopausa foram selecionadas para participar da pesquisa, destas, 6 pacientes deixaram o estudo conforme a figura 6. Dentre as 9 pacientes que permaneceram na pesquisa e realizaram a salpingectomia bilateral profilática, 2 foram submetidas a histerectomia total abdominal (HTA) e as outras 7 a laqueadura tubária videolaparoscópica.

Figura 6. Fluxograma de recrutamento das mulheres para o estudo



As características clínicas das pacientes estudadas encontram-se detalhadas na tabela 1. A média de idade das pacientes do estudo foi de $33 \pm 4,26$ anos e o IMC médio foi de $27,6 \pm 2,70$ kg/ m². As comorbidades foram hipotireoidismo, epilepsia, anemia aplásica, lúpus eritematoso sistêmico e hipertensão arterial sistêmica.

Conforme detalhado na Tabela 2, a média do FSH no Tempo 1 foi de $4,95 \pm 1,41$ UI/ L e no Tempo 2 foi de $5,74 \pm 2,47$ UI/ L. Já a média da CFA no Tempo 1 foi de $17,33 \pm 16,65$ folículos antrais e no Tempo 2 foi de $11,78 \pm 6,45$ folículos antrais.

Tabela 1. Características clínicas das pacientes do estudo

Variáveis	
Idade, anos*	33 ± 4,26
IMC†, kg/ m²*	27,6 ± 2,70
Comorbidades, n (%)	
Ausente	3 (33,3)
Hipotireoidismo	2 (22,2)
Epilepsia	1 (11,1)
Anemia aplásica	1 (11,1)
HAS‡	1 (11,1)
LES ^f	1 (11,1)

* Os valores são média + ou - Desvio Padrão

† IMC, índice de massa corporal

‡ HAS, hipertensão arterial sistêmica

^f LES, lúpus eritematoso sistêmico

Tabela 2. Descrição das variáveis de avaliação da reserva ovariana

Variáveis	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo
FSH 1*	9	4,9544	1,41708	2,70	7,34
CFA 1&	9	17,33	16,658	5	55
FSH 2#	9	5,7456	2,47356	1,87	10,72
CFA 2†	9	11,78	6,457	5	21

* FSH 1, hormônio folículo estimulante (UI/L) no Tempo 1

& CFA 1, contagem de folículos antrais no Tempo 1

FSH 2, hormônio folículo estimulante (UI/L) no Tempo 2

† CFA 2, contagem de folículos antrais no Tempo 2

Tabela 3. Reserva ovariana do Tempo 2 em relação ao Tempo 1

Variáveis	Tempo 2 – Tempo 1	Valor p
FSH*	- 1,125	0,260
CFA&	- 0,339	0,735

* FSH, hormônio folículo estimulante

& CFA, contagem de folículos antrais

Ao avaliar a reserva ovariana, conforme detalhado em materiais e métodos, a modificação da reserva ovariana expressa pela diferença (Δ) entre os valores pós e pré operatórios de FSH e da CFA, não apresentou diferença estatisticamente

significativa. Os valores pré e pós cirúrgicos foram homogêneos para Δ FSH (-1,125 UI/ L, $p = 0,260$) e Δ CFA (- 0,339 folículos antrais, $p = 0,735$), conforme demonstrado na Tabela 3.

5.2. Reprodutibilidade intra e interobservador da contagem de folículos antrais através da ultrassonografia bidimensional

Duas formas de avaliação foram realizadas para verificar a reprodutibilidade intra e interobservador da CFA através da ultrassonografia bidimensional. Uma considerando cada ovário como uma unidade de análise e outra considerando o somatório dos folículos nos dois ovários para analisar a reserva ovariana para cada paciente. Sendo assim, cada mulher contribuiu com o dado de dois ovários em cada um dos momentos da análise.

5.2.1. Reprodutibilidade Intra e interobservador da CFA, avaliando cada unidade ovariana de maneira categórica

Foram avaliadas 24 imagens ovarianas provenientes de 12 exames ultrassonográficos pélvicos completos, em dois momentos, no Tempo 1 e três meses após a primeira avaliação, no Tempo 2, por dois observadores, conforme melhor detalhado em materiais e métodos.

A tabela 4 apresenta as contingências da avaliação do Juiz A nos tempos 1 e 2. A concordância destas avaliações através do índice de Kappa foi de 0,569 ($p < 0,001$), como demonstrado na tabela 5.

As contingências da avaliação do Juiz B nos tempos 1 e 2, estão representadas na tabela 6. A concordância destas avaliações, expressa pelo índice Kappa foi de 0,598 ($p < 0,001$), o que demonstra a tabela 7.

As contingências da avaliação entre os dois juízes no tempo 1 estão representadas na tabelas 8. E a concordância destas avaliações através do índice Kappa de 0,304 ($p = 0,012$), está apresentada na tabela 9.

Tabela 4. Contingências do Juiz A nos tempos 1 e 2, para cada unidade ovariana

		JUIZ A (Tempo 2)				
JUIZ A (Tempo 1)		Cat. 1	Cat. 2	Cat. 3	Cat. 4	Total
		Cat. 1 [#]	6	1	0	0
	Cat. 2 [*]	2	7	0	0	9
	Cat. 3 [†]	0	4	3	0	7
	Cat. 4 [‡]	0	0	0	1	1
	Total	8	12	3	1	24

Cat. 1, categoria 1: de 0 a 4 folículos antrais

* Cat. 2, categoria 2: de 5 a 10 folículos antrais

† Cat. 3, categoria 3: de 11 a 15 folículos antrais

‡ Cat. 4, categoria 4: maior do que 15 folículos antrais

Tabela 5. Kappa geral da avaliação Intra-observador do Juiz A, para cada unidade ovariana

Kappa geral	0,569
Valor p geral	< 0,001
Intervalo de 95% de confiança	0,314 – 0,825

Tabela 6. Contingências nos tempos 1 e 2 do Juiz B, para cada unidade ovariana

		JUIZ B (Tempo 2)				
JUIZ B (Tempo 1)		Cat. 1	Cat. 2	Cat. 3	Cat. 4	Total
		Cat. 1	4	0	0	0
	Cat. 2	2	7	0	0	9
	Cat. 3	0	3	3	1	7
	Cat. 4	0	0	1	3	4
	Total	6	10	4	4	24

Cat. 1, categoria 1: de 0 a 4 folículos antrais

* Cat. 2, categoria 2: de 5 a 10 folículos antrais

† Cat. 3, categoria 3: de 11 a 15 folículos antrais

‡ Cat. 4, categoria 4: maior do que 15 folículos antrais

Tabela 7. Kappa geral da avaliação Intra-observador do Juiz B, para cada unidade ovariana

Kappa geral	0,598
Valor p geral	< 0,001
Intervalo de 95% de confiança	0,366 – 0,83

Cat. 1, categoria 1: de 0 a 4 folículos antrais

* Cat. 2, categoria 2: de 5 a 10 folículos antrais

† Cat. 3, categoria 3: de 11 a 15 folículos antrais

¥ Cat. 4, categoria 4: maior do que 15 folículos antrais

Tabela 8. Contingências dos Juizes A e B, no Tempo 1, para cada unidade ovariana

		JUIZ B				
		Cat. 1	Cat. 2	Cat. 3	Cat. 4	Total
JUIZ A	Cat. 1	4	3	0	0	7
	Cat. 2	0	4	4	1	9
	Cat. 3	0	2	3	2	7
	Cat. 4	0	0	0	1	1
	Total	4	9	7	4	24

Tabela 9. Kappa geral da avaliação Interobservador no Tempo 1, para cada unidade ovariana

Kappa geral	0,304
Valor p geral	0,012
Intervalo de 95% de confiança	0,067 – 0,542

Já as contingências da avaliação entre os dois juizes no tempo 2 estão representadas na tabela 10. E a concordância destas avaliações através do índice Kappa de 0,388 ($p = 0,002$), está apresentada na tabela 11.

Tabela 10. Contingências dos Juízes A e B, no Tempo 2, para cada unidade ovariana

		JUIZ B				Total
		Cat. 1	Cat. 2	Cat. 3	Cat. 4	
JUIZ A	Cat. 1	5	3	0	0	8
	Cat. 2	1	7	3	1	12
	Cat. 3	0	0	1	2	3
	Cat. 4	0	0	0	1	1
Total		6	10	4	4	24

Cat. 1, categoria 1: de 0 a 4 folículos antrais

* Cat. 2, categoria 2: de 5 a 10 folículos antrais

† Cat. 3, categoria 3: de 11 a 15 folículos antrais

¥ Cat. 4, categoria 4: maior do que 15 folículos antrais

Tabela 11. Kappa geral da avaliação Interobservador no Tempo 2, para cada unidade ovariana

Kappa geral	0,388
Valor p geral	0,002
Intervalo de 95% de confiança	0,142 – 0,633

5.2.2. Reprodutibilidade intra e interobservador da CFA, avaliando a reserva ovariana

Foram avaliados 12 exames ultrassonográficos contendo as imagens dos dois ovários de uma mesma paciente. Como detalhado em materiais e métodos, a reserva ovariana foi estimada pelo somatório da CFA nos dois ovários. O ponto de corte para predizer uma boa reserva foi de 10 folículos antrais ou mais no somatório dos dois ovários, sendo, portanto, considerado como uma má reserva ovariana quando este somatório foi inferior a 10 folículos antrais.

A tabela 12 apresenta as contingências da avaliação do Juiz A nos tempos 1 e 2 para a reserva ovariana. A concordância destas avaliações através do índice de Kappa foi de 0,824 ($p = 0,004$), como demonstrado na tabela 13.

Tabela 12. Contingências nos tempos 1 e 2 do Juiz A, para a reserva ovariana

		JUÍZ A (Tempo 2)		
		B	R	Total
JUÍZ A (Tempo 1)	B*	7	1	8
	R&	0	4	4
Total		7	5	12

* B, boa reserva ovariana (CFA no somatório dos dois ovários ≥ 10 folículos antrais)
& R. má reserva ovariana (CFA no somatório dos dois ovários < 10 folículos antrais)

Tabela 13. Kappa geral da avaliação Intraobservador do Juiz A, para a reserva ovariana

Kappa geral	0,824
Valor p geral	0,004
Intervalo de 95% de confiança	0,267 – 1,0

As contingências da avaliação do Juiz B nos tempos 1 e 2, estão representadas na tabela 14. A concordância destas avaliações, expressa pelo índice Kappa foi de 1,0 ($p = 0,001$), o que demonstra a tabela 15.

Tabela 14. Contingências nos tempos 1 e 2 do Juiz B, para reserva ovariana

		JUÍZ B (Tempo 2)		
		B	R	Total
JUÍZ B (Tempo 1)	B*	8	0	8
	R&	0	4	4
Total		8	4	12

* B, boa reserva ovariana (CFA no somatório dos dois ovários ≥ 10 folículos antrais)
& R. má reserva ovariana (CFA no somatório dos dois ovários < 10 folículos antrais)

Tabela 15. Kappa geral da avaliação Intraobservador do Juiz B, para reserva ovariana

Kappa geral	1,0
Valor p geral	0,001
Intervalo de 95% de confiança	0,434 – 1,0

As contingências da avaliação entre os dois juízes no tempo 1 estão representadas na tabelas 16. E a concordância destas avaliações através do índice Kappa de 1,0 ($p = 0,001$) está apresentada na tabela 17.

Tabela 16. Contingências dos Juízes A e B no Tempo 1, para reserva ovariana

		JUIZ B		
		B	R	Total
JUIZ A	B*	8	0	8
	R&	0	4	4
Total		8	4	12

* B, boa reserva ovariana (CFA no somatório dos dois ovários ≥ 10 folículos antrais)
& R. má reserva ovariana (CFA no somatório dos dois ovários < 10 folículos antrais)

Tabela 17. Kappa geral da avaliação Interobservador no Tempo 1, para reserva ovariana

Kappa geral	1,0
Valor p geral	0,001
Intervalo de 95% de confiança	0,434 – 1,0

Já as contingências da avaliação entre os dois juízes no tempo 2 estão representadas na tabela 18. E a concordância destas avaliações através do índice Kappa de 0,824 ($p = 0,004$), está apresentada na tabela 19.

Tabela 18. Contingências dos Juízes A e B no Tempo 2, para reserva ovariana

		JUIZ B		
		B	R	Total
JUIZ A	B*	7	0	7
	R&	1	4	5
Total		8	4	12

* B, boa reserva ovariana (CFA no somatório dos dois ovários \geq 10 folículos antrais)
 & R. má reserva ovariana (CFA no somatório dos dois ovários $<$ 10 folículos antrais)

Tabela 19. Kappa geral da avaliação Interobservador no Tempo 2, para reserva ovariana

Kappa geral	0,824
Valor p geral	0,004
Intervalo de 95% de confiança	0,267 – 1,0

6. DISCUSSÃO

O câncer de ovário é responsável por mais mortes do que qualquer outro câncer do trato reprodutivo feminino. Apesar dos avanços no tratamento, não há testes de triagem capazes de garantir uma prevenção eficaz. Por outro lado, a ooforectomia profilática, realizada em pacientes pré-menopáusicas de baixo risco para o câncer de ovário submetidas à histerectomia por indicação benigna ou à laqueadura tubária, está associada ao aumento do risco de mortalidade por doenças cardiovasculares⁽⁹⁶⁾.

Considerando as novas descobertas referente a etiologia do câncer seroso de alto grau do ovário, e a nossa compreensão da sua patogênese surgem novas oportunidades de prevenção, em que cada cirurgião ginecológico, não só oncologista, pode desempenhar um papel importante ao realizar a salpingectomia bilateral durante qualquer tipo de histerectomia benigna (laparoscópica, laparotômica ou vaginal) ou no momento da esterilização cirúrgica⁽¹⁰⁾. A preservação das tubas uterinas é um procedimento cirúrgico sem benefícios conhecidos e, inversamente, os cotos tubários remanescentes podem causar complicações, como hidrossalpinge^(64,97), que muitas vezes requer cirurgias recorrentes.

Contudo, de acordo com a literatura médica indexada existente, o efeito da salpingectomia na reserva ovariana ainda é muito discutido.

Neste estudo, demonstramos que a função ovariana, medida por mudanças nos níveis de FSH e na CFA, não foi modificada em pacientes submetidas à salpingectomia profilática bilateral durante a laqueadura tubária (LT) videolaparoscópica ou a histerectomia total abdominal (HTA) por doenças uterinas benignas. Ambos os parâmetros hormonal e ultrassonográfico, de fato, não sofreram alterações estatisticamente significativas quando a salpingectomia bilateral foi realizada em conjunto com a técnica cirúrgica padrão.

A técnica cirúrgica utilizada preservou cuidadosamente o suprimento sanguíneo ovariano, assegurado por um sistema de anastomose tipo arcada formada pela artéria uterina e pelo seu ramo tubário na junção do mesossalpinge e mesovário, próximo ao hilo do ovário.

A atenção ao suprimento de sangue ao adicionar salpingectomia bilateral à LT e à HTA pode explicar nossos resultados positivos em relação a preservação da função ovariana, uma vez que um fluxo sanguíneo intacto é essencial para a síntese de hormônios esteróides ovarianos. No entanto, nosso estudo tem algumas

limitações. O Estudo foi relativamente pequeno e o período de acompanhamento foi curto (6 meses), o que pode ser um fator de confusão.

Estudos em animais demonstram que não há comprometimento da reserva ovariana ao realizar a salpingectomia bilateral⁽⁹⁷⁻⁹⁹⁾, embora haja resultados conflitantes sobre a resposta ovariana à estimulação em pacientes submetidas a salpingectomia^(100,101).

Segundo, Sezik Mekin et al. (2007) investigaram o efeito da salpingectomia durante a histerectomia em uma pequena amostra de 12 pacientes, em comparação com outras 12 tratadas por salpingectomia parcial. Em seus pacientes, os parâmetros hormonais permaneceram inalterados após ambas as estratégias cirúrgicas, mas o fluxo sanguíneo do estroma ovariano apresentou diminuição em ambos os grupos⁽⁷²⁾. O pequeno tamanho da amostra, entretanto, limitou a confiabilidade de seus dados.

Findley et al. (2013) realizaram um pequeno estudo piloto randomizado de 30 pacientes, e verificaram que os níveis de HAM eram semelhantes nas pacientes submetidas à histerectomia laparoscópica com ou sem salpingectomia⁽²⁾.

Morelli et al. (2013) compararam os resultados da histerectomia por patologia benigna em pacientes de baixo risco com e sem salpingectomia, avaliando a função ovariana e o procedimento cirúrgico em uma grande população de pacientes e demonstraram que não houve efeito sobre a função ovariana e nem aumento dos riscos ou alteração das características do procedimento padrão. Apesar da concepção retrospectiva do estudo, de acordo com a análise *pós-hoc*, obteve um modelo de potência de 96,8% o que permitiu boa confiabilidade estatística ao estudo⁽⁷⁰⁾.

Naaman et al. (2017) apresentaram o primeiro grande estudo prospectivo até o momento, no qual comparou a função ovariana entre pacientes submetidas a histerectomia isolada e histerectomia associada à salpingectomia. Os resultados indicam que a adição de salpingectomia à histerectomia é segura e não altera a função ovariana⁽¹⁰²⁾.

Venturella et al. (2017), no primeiro estudo publicado sobre os efeitos a longo prazo da salpingectomia bilateral realizada para a profilaxia do câncer de ovário, demonstraram que a adição da SB à histerectomia não alterou a função ovariana, não apenas alguns meses após a cirurgia, mas também 3 a 5 anos mais tarde⁽¹⁰³⁾.

Ely et Truong (2017), em sua revisão, abordaram o papel da salpingectomia bilateral em comparação a laqueadura tubária no momento da esterilização cirúrgica, em relação a sua eficácia na prevenção do câncer de ovário e na função ovariana. A LT foi responsável por diminuir o risco de qualquer câncer de ovário em 13-41%, enquanto que a SB apresentou diminuição do risco em 42-78%. Embora tenha sido demonstrado que o tempo operatório foi maior na SB em relação à LT, não houve diferenças nas taxas de complicação cirúrgica ou diferenças na reserva ovariana⁽¹⁰⁴⁾.

Se a salpingectomia profilática pode prevenir câncer de ovário, não causando danos às pacientes, seria eticamente justificado aconselhar nossas pacientes sobre a possibilidade de uma estratégia preventiva simples, como a salpingectomia⁽¹⁰⁵⁾. Considerando que a histerectomia está entre as intervenções cirúrgicas mais frequentemente realizadas e a contracepção cirúrgica entre os métodos anticoncepcionais mais utilizados, existe uma forte razão para justificar este aconselhamento.

O *British Columbia Ovarian Cancer Prevention Project* encoraja a realização da salpingectomia profilática e estima uma redução de até 50% na mortalidade por câncer após 20 anos, sendo de até 20% através da salpingectomia no momento da histerectomia, de até 20% através de salpingectomia em vez da laqueadura tubária e até 20% através de salpingo-ooforectomia bilateral na redução do risco em pacientes com mutações BRCA⁽⁷¹⁾.

Os resultados do presente estudo, quanto à reserva ovariana, estão de acordo com os trabalhos anteriores que demonstram que a adição de salpingectomia à histerectomia por patologia uterina benigna e à laqueadura tubária em pacientes na menacme não compromete a reserva ovariana, apesar da pequena amostra e da avaliação a curto prazo. Portanto, a salpingectomia profilática pode ser definida como um procedimento cirúrgico simples e seguro, principalmente no que diz respeito à função ovariana.

Um bom teste para avaliar a reserva ovariana deve estimar a duração provável da atividade dos ovários, indicar a dose real de estimulação ovariana, ser preditivo de concepção e apontar a chance de se ter um recém nascido vivo. Em vários pontos da literatura considera-se que não há exames confiáveis e altamente sensíveis para avaliar esses fatores em mulheres na menacme⁽¹⁰⁶⁾.

Os testes estáticos (basais) são comumente realizados entre o 2º e o 4º dia

do ciclo menstrual, destacando-se neste estudo a dosagem do FSH basal e o número de folículos antrais ovarianos^(107,108).

Os níveis basais do FSH refletem o estoque folicular de ambos os ovários em um determinado momento da vida reprodutiva. À medida que a reserva folicular diminui, os níveis basais do FSH se elevam. Por isso, o FSH tem sido utilizado como um marcador de insuficiência ovariana e, quando elevado, está associado à baixas taxas de sucesso em técnicas de reprodução assistida. Os valores considerados normais do FSH sérico variam entre 3 e 15 UI/ L⁽¹⁰⁹⁾.

A primeira publicação que correlacionou a CFA com a reserva ovariana foi em 1996. Posteriormente, mostrou-se que a CFA diminui com o avançar da idade¹⁰⁶. Há algum tempo, estudos também demonstram uma correlação entre a CFA e o estado funcional dos ovários. A CFA parece refletir o número de folículos primordiais remanescentes⁽¹¹¹⁾.

Neste estudo a CFA envolveu a medida de folículos entre 2 e 10 mm, mas esse valor pode variar entre os centros de estudo. Considera-se que essa contagem depende do tamanho do *pool* folicular primordial do qual os folículos são recrutados^(84,112,113).

Estudos mostram que a CFA apresenta nítida correlação positiva com as concentrações dos marcadores séricos^(114,115) e com os testes dinâmicos e sugerem que a CFA seja um dos melhores parâmetros funcionais quantitativos de reserva ovariana^(113,116).

A CFA seria capaz de identificar 89% das más respondedoras previamente à estimulação com gonadotrofinas exógenas. Outro estudo admite a importância da CFA como teste de *screening* para predição da má resposta ovariana⁽⁷⁷⁾.

Mesmo sendo um dos parâmetros mais importantes da medida da reserva ovariana, a CFA está sujeita a variações quantitativas e qualitativas por causa das diferenças das aferições feitas por dois ultrassonografistas diferentes ou por um mesmo ultrassonografista em dois momentos distintos (variação interobservador e variação intra-observador).

Neste estudo foi verificada a reprodutibilidade da CFA intra e interobservador para a CFA e para a avaliação da reserva ovariana.

Foram realizadas duas formas de análise: uma de maneira categórica (categoria 1, de 0 a 4 folículos antrais; categoria 2, de 5 a 10 folículos antrais; categoria 3, de 11 a 15 folículos antrais e categoria 4, maior do que 15 folículos

antrais) para cada unidade ovariana analisada pelos dois observadores em dois momentos distintos; e a outra de maneira qualitativa classificando a reserva ovariana em cada exame avaliado, ou seja o somatório de todos os folículos antrais em ambos os ovários, também em dois momentos diferentes pelos dois observadores. Foi considerado como mínima uma contagem de dez folículos antrais na soma dos dois ovários para a classificação como boa reserva ovariana⁽⁸⁴⁾.

Em nosso estudo, quando um mesmo observador fez a avaliação de maneira categórica em dois momentos, tanto para o juiz A quanto para o juiz B houve concordância moderada dos resultados, com significância estatística ($K = 0,569$; $p < 0,001$ e $K = 0,598$; $p < 0,001$ para cada juiz respectivamente)

Já a comparação das análises dos juízes A e B na avaliação categórica, nos tempos 1 e 2 obteve concordância leve, com significância estatística ($K = 0,304$; $p = 0,012$ e $K = 0,388$; $p = 0,002$)

Apesar de não terem sido encontrados melhores níveis de concordância quando a análise considerou números absolutos categorizados para os folículos antrais, a avaliação buscando caracterizar a reserva ovariana em boa ou má reserva, apresentou uma concordância quase perfeita tanto para a reprodutibilidade intra-observador para ambos os juízes ($K = 0,82$; $p = 0,004$ e $K = 1,0$; $p = 0,001$ respectivamente para o juiz A e B) quanto interobservador nos dois momentos analisados ($K = 1,0$; $p = 0,001$ e $K = 0,824$; $p = 0,004$ respectivamente para cada momento de avaliação).

Vários estudos também demonstraram a reprodutibilidade da CFA para análise da reserva ovariana tanto quando feita em duas oportunidades pelo mesmo observador quanto por dois observadores diferentes⁽¹¹⁶⁻¹¹⁸⁾.

Scheffer et al. (2002) realizaram avaliação com dois grupos distintos, um com mulheres voluntárias férteis e outro com pacientes de uma clínica de infertilidade. Cada mulher foi submetida a ultrassonografia transvaginal 2 D e 3 D na fase folicular do ciclo menstrual, para fazer a CFA de 2-10 mm. Esse estudo sugere que a medida do número de folículos antrais por qualquer um dos métodos ultrassonográficos, bidimensional (2 D) ou tridimensional (3 D), tem uma adequada reprodutibilidade intra e interobservador. Isso implicaria que o método seria suficientemente preciso para ser executado apenas uma vez, por um observador⁽¹¹⁸⁾.

Jayaprakasan et al. (2007) fizeram um trabalho para avaliar a confiabilidade

interobservador da CFA com três técnicas e três observadores. Quarenta e uma mulheres com menos de 40 anos (média de 33,6 anos) foram submetidas à investigação da infertilidade por meio de exames feitos com os métodos 2 D, 3 D e 3 D modo de inversão. A CFA foi avaliada em folículos que mediam 2-10 mm de diâmetro. Todavia, não houve diferenças significativas entre os três diferentes graus de qualidade de imagem com os métodos 2 D e o 3 D multiplanar⁽¹¹⁶⁾.

Os resultados mostraram que os três observadores foram capazes de conseguir resultados semelhantes com cada uma das três técnicas de medição. Os autores sugerem que as imagens tridimensionais não ofereceram vantagem sobre o método convencional bidimensional em termos de confiabilidade de medição. A medição da CFA com o uso do método 3 D modo de inversão tem uma reprodutibilidade interobservador adequada, mas é dependente da qualidade da imagem⁽¹¹⁶⁾.

Segundo outro trabalho de Jayaprakasan et al. (2007), que compararam três métodos de ultrassonografia equivalentes, 2 D, 3 D visão multiplanar e modo de inversão, em mulheres com idade inferior a 40 anos, as CFA com base em imagens 3 D parecem oferecer uma pequena vantagem sobre métodos com imagem 2 D convencional na predição da resposta ovariana em um programa de FIV. A maior correlação da CFA com o número de folículos que se desenvolvem durante a estimulação ovariana e o número total de oócitos capturados é vista quando a CFA é feita com o método 3 D modo de inversão. Mas esse modo de processamento demorou significativamente mais tempo do que todos os outros métodos⁽¹¹⁹⁾.

A CFA realizada por observadores, métodos e tempos diferentes está sujeita a uma variação que pode alterar a confiabilidade do exame. Alguns autores propõem que não há diferenças nos resultados quando comparados os métodos ultrassonográficos⁽¹²⁰⁾.

Os resultados deste estudo, quanto à CFA, estão de acordo com os trabalhos anteriores que demonstram que a CFA é um método reprodutível intra e interobservador para avaliação da reserva ovariana. Sendo assim, a CFA pode ser considerado um método confiável para a avaliação da reserva ovariana.

O presente estudo tem limitações, como o número reduzido de mulheres avaliadas e também o curto período de seguimento. Porém, os dados sugerem que a salpingectomia realizada em pacientes na menacme não altera a reserva ovariana, quando avaliada em um curto espaço de tempo. No entanto, mais

pesquisas devem ser realizadas para verificar os efeitos da salpingectomia profilática a longo prazo.

7. CONCLUSÕES

A reserva ovariana não foi alterada pela adição da salpingectomia profilática no momento da histerectomia por doenças uterinas benignas ou da contracepção cirúrgica, realizada em mulheres na menacme. Uma vez que não houve diferença estatisticamente significativa do FSH e da CFA do momento pós cirúrgico em relação à avaliação pré cirúrgica, analisadas em uma pequena amostra em um curto espaço de tempo.

A contagem de folículos antrais é em método reprodutível intra e interobservador para avaliação da reserva ovariana. Apesar de não terem sido encontrados melhores níveis de concordância quando a análise considerou números absolutos categorizados para os folículos antrais, a avaliação buscando caracterizar a reserva ovariana em boa ou má reserva, apresentou uma concordância quase perfeita tanto para a reprodutibilidade intra quanto interobservador.

REFERÊNCIAS

1. Chan A, Gilks B, Kwon J TA. New insights into the pathogenesis of ovarian carcinoma. Time to rethink ovarian cancer screening. *Obs Gynecol.* 2012;120:935–40.
2. Findley AD, Siedhoff MT, Hobbs KA, Steege JF, Carey ET, McCall CA, et al. Short-term effects of salpingectomy during laparoscopic hysterectomy on ovarian reserve: a pilot randomized controlled trial. *Fertil Steril.* 2013 Dec;100(6):1704–8.
3. Crum CP, Drapkin R, Miron A, Ince TA, Muto M, Kindelberger DW, et al. The distal fallopian tube: a new model for pelvic serous carcinogenesis. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2007;19:3–9.
4. Dietl J, Wischhusen J. The forgotten fallopian tube. *Nat Rev Cancer.* Nature Publishing Group; 2011 Mar;11(3):227; author reply 227.
5. Kurman RJ, Shih I-M. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol.* 2010;34:433–43.
6. Crum CP, Drapkin R, Kindelberger D, Medeiros F, Miron A, Lee Y. Lessons from BRCA: the tubal fimbria emerges as an origin for pelvic serous cancer. *Clin Med Res.* 2007;5(1):35–44.
7. Manchanda R, Abdelraheim A, Johnson M, Rosenthal AN, Benjamin E, Brunell C, et al. Outcome of risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA carriers and women of unknown mutation status. *BJOG an Int J Obstet Gynaecol.* 2011;118:814–24.
8. Powell CB, Chen L, McLennan J, Crawford B, Zaloudek C, Rabban JT, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) in BRCA mutation carriers: experience with a consecutive series of 111 patients using a standardized surgical-pathological protocol. *Int J Gynecol cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* 2011;21:846–51.
9. Morelli M, Venturella R, Mocchiato R, Di Cello A, Rania E, Lico D, et al. Prophylactic salpingectomy in premenopausal low-risk women for ovarian cancer: primum non nocere. *Gynecol Oncol.* 2013 Jun;129(3):448–51.
10. Dietl J, Wischhusen J, Häusler SFM. The post-reproductive Fallopian tube: better removed? *Hum Reprod.* 2011 Nov;26(11):2918–24.
11. Cibula D, Widschwendter M, Májek O, Dusek L. Tubal ligation and the risk of ovarian cancer: review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2011;17(1):55–67.
12. Kwon JS, Tinker A, Pansegrau G, McAlpine J, Housty M, McCullum M, et al. Prophylactic salpingectomy and delayed oophorectomy as an alternative for BRCA mutation carriers. *Obstet Gynecol.* 2013 Jan;121(1):14–24.
13. Parker WH, Broder MS, Chang E, Feskanich D, Farquhar C, Liu Z, et al. Ovarian conservation at the time of hysterectomy and long-term health outcomes in the nurses' health study. *Obstet Gynecol.* 2009 May;113(5):1027–37.
14. Fritz MA, Speroff L. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility.* Eight. Philadelphia: WOLTERS KLUWER; 2011. 1147-1153 p.
15. McIlveen M, Skull JD, Ledger WL. Evaluation of the utility of multiple endocrine and ultrasound measures of ovarian reserve in the prediction of cycle cancellation in a high-risk IVF population. *Hum Reprod.* 2007;22(3):778–85.
16. Soldevila PNB, Carreras O, Tur R, Coroleu B, Barri PN. Sonographic

- assessment of ovarian reserve. Its correlation with outcome of in vitro fertilization cycles. *Gynecol Endocrinol*. 2007;23(4):206–12.
17. Jayaprakasan K, Walker KF, Clewes JS, Johnson IR, Raine-Fenning NJ. The interobserver reliability of off-line antral follicle counts made from stored three-dimensional ultrasound data: A comparative study of different measurement techniques. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007;29(3):335–41.
 18. Scheffer GJ, Broekmans FJM, Dorland M, Habbema JDF, Looman CWN, Te Velde ER. Antral follicle counts by transvaginal ultrasonography are related to age in women with proven natural fertility. *Fertil Steril*. 1999;72(5):845–51.
 19. Scheffer GJ, Broekmans FJ, Dorland M, Habbema JD, Looman CW, te Velde ER. Antral follicle counts by transvaginal ultrasonography are related to age in women with proven natural fertility. *Fertil Steril*. 1999 Nov;72(5):845–51.
 20. Bougie O, Weberpals JI. Clinical Considerations of BRCA1- and BRCA2-Mutation Carriers: A Review. *Int J Surg Oncol*. 2011 Jan;2011:374012.
 21. Diagnosed J, Involved GET, Do WWE. Learn about the subtypes of ovarian cancer and key facts about this disease . :2–5.
 22. Buys SS, Partridge E, Black A, Johnson CC, Lamerato L, Isaacs C, et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2011 Jun 8;305(22):2295–303.
 23. Prat J. Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features. *Virchows Arch*. 2012 Mar;460(3):237–49.
 24. Gilks CB, Prat J. Ovarian carcinoma pathology and genetics: recent advances. *Hum Pathol*. 2009 Sep;40(9):1213–23.
 25. Prat J. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet*. International Federation of Gynecology and Obstetrics; 2014 Jan;124(1):1–5.
 26. Shih I-M, Kurman RJ. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol*. 2004 May;164(5):1511–8.
 27. Kurman RJ, Shih I-M. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer--shifting the paradigm. *Hum Pathol*. 2011 Jul;42(7):918–31.
 28. Nik NN, Vang R, Shih I-M, Kurman RJ. Origin and pathogenesis of pelvic (ovarian, tubal, and primary peritoneal) serous carcinoma. *Annu Rev Pathol*. 2014 Jan;9:27–45.
 29. Lengyel E, Fleming S, McEwen KA, Montag A, Temkin SM. Serial sectioning of the fallopian tube allows for improved identification of primary fallopian tube carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2013 Apr;129(1):120–3.
 30. Albernaz FRMZ, Junior ES. Câncer no ovário ou do ovário? O grande dilema atual. *Femina*. 2015;43(4).
 31. Auersperg N, Wong AS, Choi KC, Kang SK, Leung PC. Ovarian surface epithelium: biology, endocrinology, and pathology. *Endocr Rev*. 2001 Apr;22(2):255–88.
 32. Erickson BK, Conner MG, Landen CN. The role of the fallopian tube in the origin of ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol*. Elsevier Inc; 2013 Nov;209(5):409–14.
 33. Fathalla MF. Incessant ovulation--a factor in ovarian neoplasia? *Lancet*. 1971 Jul 17;2(7716):163.

34. Casagrande JT, Louie EW, Pike MC, Roy S, Ross RK, Henderson BE. "Incessant ovulation" and ovarian cancer. *Lancet*. 1979 Jul 28;2(8135):170–3.
35. Rosenblatt KA, Thomas DB. Lactation and the risk of epithelial ovarian cancer. The WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. *Int J Epidemiol*. 1993 Apr;22(2):192–7.
36. Cramer DW, Hutchison GB, Welch WR, Scully RE, Knapp RC. Factors affecting the association of oral contraceptives and ovarian cancer. *N Engl J Med*. 1982 Oct 21;307(17):1047–51.
37. Epithelial ovarian cancer and combined oral contraceptives. The WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. *Int J Epidemiol*. 1989 Sep;18(3):538–45.
38. Schildkraut JM, Schwingl PJ, Bastos E, Evanoff A, Hughes C. Epithelial ovarian cancer risk among women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol*. 1996 Oct;88(4 Pt 1):554–9.
39. Pavlidou A, Vlahos NF. Endometriosis and ovarian cancer: clinical and molecular aspects. *Minerva Endocrinol*. 2014 Sep;39(3):155–65.
40. Koshiyama M, Matsumura N, Konishi I. Recent concepts of ovarian carcinogenesis: type I and type II. *Biomed Res Int*. 2014 Jan;2014:934261.
41. Kuhn E, Ayhan A, Shih I-M, Seidman JD, Kurman RJ. Ovarian Brenner tumour: a morphologic and immunohistochemical analysis suggesting an origin from fallopian tube epithelium. *Eur J Cancer*. 2013 Dec;49(18):3839–49.
42. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, Scheuer L, Hensley M, Hudis CA, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med*. 2002 May 23;346(21):1609–15.
43. Przybycin CG, Kurman RJ, Ronnett BM, Shih I-M, Vang R. Are all pelvic (nonuterine) serous carcinomas of tubal origin? *Am J Surg Pathol*. 2010 Oct;34(10):1407–16.
44. Gao FF, Bhargava R, Yang H, Li Z, Zhao C. Clinicopathologic study of serous tubal intraepithelial carcinoma with invasive carcinoma: is serous tubal intraepithelial carcinoma a reliable feature for determining the organ of origin? *Hum Pathol*. 2013 Aug;44(8):1534–43.
45. Kindelberger DW, Lee Y, Miron A, Hirsch MS, Feltmate C, Medeiros F, et al. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: Evidence for a causal relationship. *Am J Surg Pathol*. 2007 Feb;31(2):161–9.
46. Seidman JD, Zhao P, Yemelyanova A. "Primary peritoneal" high-grade serous carcinoma is very likely metastatic from serous tubal intraepithelial carcinoma: assessing the new paradigm of ovarian and pelvic serous carcinogenesis and its implications for screening for ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2011 Mar;120(3):470–3.
47. Koç N, Ayas S, Uygur L. The association of serous tubal intraepithelial carcinoma with gynecologic pathologies and its role in pelvic serous cancer. *Gynecol Oncol*. 2014 Sep;134(3):486–91.
48. Kim J, Coffey DM, Creighton CJ, Yu Z, Hawkins SM, Matzuk MM. High-grade serous ovarian cancer arises from fallopian tube in a mouse model. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Mar 6;109(10):3921–6.
49. Finch APM, Lubinski J, Møller P, Singer CF, Karlan B, Senter L, et al. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *J Clin Oncol*. 2014 May 20;32(15):1547–53.
50. Kuhn E, Kurman RJ, Shih I-M. Ovarian Cancer Is an Imported Disease: Fact or Fiction? *Curr Obstet Gynecol Rep*. 2012 Mar;1(1):1–9.

51. Wright JD, Herzog TJ, Tsui J, Ananth C V, Lewin SN, Lu Y-S, et al. Nationwide trends in the performance of inpatient hysterectomy in the United States. *Obstet Gynecol.* 2013 Aug;122(2 Pt 1):233–41.
52. Ministério da Saúde. Taxa de internação para histerectomia em mulheres com 20 anos ou mais [Internet]. [cited 2017 Feb 28]. Available from: <http://www.proadess.icict.fiocruz.br/index.php?pag=res1>
53. Tone AA, Salvador S, Finlayson SJ, Tinker A V, Kwon JS, Lee C-H, et al. The role of the fallopian tube in ovarian cancer. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2012 May;10(5):296–306.
54. http://www.un.org/esa/population/publications/contraceptive2011/wallchart_front.pdf.
55. Lawrie TA, Kulier R, Nardin JM anuel. Techniques for the interruption of tubal patency for female sterilisation. *Cochrane database Syst Rev.* 2015;9:CD003034.
56. Bartz D, Greenberg JA. Sterilization in the United States. *Rev Obstet Gynecol.* 2008;1(1):23–32.
57. Stock RJ. Histopathologic changes in fallopian tubes subsequent to sterilization procedures. *Int J Gynecol Pathol.* 1983;2(1):13–27.
58. Lawrence RE, Rasinski KA, Yoon JD, Curlin FA. Factors influencing physicians' advice about female sterilization in USA: A national survey. *Hum Reprod.* 2011;26(1):106–11.
59. Chi IC, Jones DB. Incidence, risk factors, and prevention of poststerilization regret in women: an updated international review from an epidemiological perspective. *Obs Gynecol Surv.* 1994;49(10):722–32.
60. Peterson HB. Sterilization. *Obstet Gynecol.* 2008 Jan;111(1):189–203.
61. Schepens J, Mol BWJ, Wiegerinck AHM, Houterman S, Koks CAM. Pregnancy outcomes and prognostic factors after tubal sterilization reversal by laparoscopic re-anastomosis: A retrospective cohort study. *Mol Hum Reprod.* 2009;24.
62. Boeckxstaens A, Devroey P, Collins J, Tournaye H. Getting pregnant after tubal sterilization: Surgical reversal or IVF? *Hum Reprod.* 2007;22(10):2660–4.
63. Yossry M, Aboulghar M, D'Angelo A, Gillett W. In vitro fertilisation versus tubal reanastomosis (sterilisation reversal) for subfertility after tubal sterilisation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(3):CD004144.
64. Morse AN, Hammer RA, Walter AJ, Baker S, Magtibay PM. Does hysterectomy without adnexectomy in patients with prior tubal interruption increase the risk of subsequent hydrosalpinx? *Am J Obstet Gynecol.* 2002 Dec;187(6):1483-5-6.
65. Parker WH, Broder MS, Chang E, Feskanich D, Farquhar C, Liu Z, et al. Ovarian conservation at the time of hysterectomy and long-term health outcomes in the nurses' health study. *Obstet Gynecol.* 2009;113:1027–37.
66. Falkeborn M, Schairer C, Naessén T, Persson I. Risk of myocardial infarction after oophorectomy and hysterectomy. *J Clin Epidemiol.* 2000 Aug;53(8):832–7.
67. Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, Ahlskog JE, Grossardt BR, de Andrade M, et al. Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology.* 2007 Sep 11;69(11):1074–83.
68. Rivera CM, Grossardt BR, Rhodes DJ, Brown RD, Roger VL, Melton LJ, et al. Increased cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy. *Menopause.* Jan;16(1):15–23.

69. Parker WH, Jacoby V, Shoupe D, Rocca W. Effect of bilateral oophorectomy on women's long-term health. *Womens Health (Lond Engl)*. 2009 Sep;5(5):565–76.
70. Morelli M, Venturella R, Mocciaro R, Di Cello A, Rania E, Lico D, et al. Prophylactic salpingectomy in premenopausal low-risk women for ovarian cancer: Primum Non Nocere. *Gynecol Oncol*. 2013;
71. Sarah B. Advocating Fallopian Tube removal at the time of hysterectomy to prevent ovarian cancer. 2011;
72. Sezik M, Ozkaya O, Demir F, Sezik HT, Kaya H. Total salpingectomy during abdominal hysterectomy: effects on ovarian reserve and ovarian stromal blood flow. *J Obstet Gynaecol Res*. 2007 Dec;33(6):863–9.
73. Moore KL, Dalley II AF, Agur AMR. *Anatomia Orientada para a Clínica*. 4^a. Koogan G, editor. 1999. 339 p.
74. Kamina P. L'Ovaire. In: *Anatomie gynécologique et obstétricale*. 1974. 193-221 p.
75. Belaisch-Allart J, Mayenga J-M, Castaing N, Allart J-P. [Is tubal and uterine surgery deleterious to ovarian reserve?]. *Gynécologie, Obs Fertil*. 2006 Dec;34(12):1111–7.
76. Faddy MJ, Gosden RG. A model conforming the decline in follicle numbers to the age of menopause in women. *Hum Reprod*. 1996 Jul;11(7):1484–6.
77. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update*. 2006 Aug 4;12(6):685–718.
78. Scott RT, Elkind-Hirsch KE, Styne-Gross A, Miller KA, Frattarelli JL. The predictive value for in vitro fertility delivery rates is greatly impacted by the method used to select the threshold between normal and elevated basal follicle-stimulating hormone. *Fertil Steril*. 2008 Apr;89(4):868–78.
79. Navot D, Rosenwaks Z, Margalioth EJ. Prognostic assessment of female fecundity. *Lancet (London, England)*. 1987 Sep 19;2(8560):645–7.
80. Dechaud H. L'ovocyte: avancées fondamentales et thérapeutiques. Les tests dynamiques peuvent-ils prévoir la qualité ovocytaire? *J Gynecol Obs Biol Reprod*. Masson; 2006;35(2):2S37-8.
81. Hendriks DJ, Mol B-WJ, Bancsi LFJMM, te Velde ER, Broekmans FJM. The clomiphene citrate challenge test for the prediction of poor ovarian response and nonpregnancy in patients undergoing in vitro fertilization: a systematic review. *Fertil Steril*. 2006 Oct;86(4):807–18.
82. Fréour T, Mirallié S, Bach-Ngohou K, Denis M, Barrière P, Masson D. Measurement of serum Anti-Müllerian Hormone by Beckman Coulter ELISA and DSL ELISA: Comparison and relevance in Assisted Reproduction Technology (ART). *Clin Chim Acta*. 2007 Jan;375(1–2):162–4.
83. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BCJM, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L. ESHRE consensus on the definition of 'poor response to ovarian stimulation for in vitro fertilization: The Bologna criteria. *Hum Reprod*. 2011;26(7):1616–24.
84. Avril DC. L'ovocyte : avancées fondamentales et thérapeutiques Peut-on prédire la qualité ovocytaire par l'échographie ? 2016;35(Cahier 2):42–3.
85. Jayaprakasan K, Campbell B, Hopkisson J, Clewes J, Johnson I, Raine-Fenning N. Establishing the intercycle variability of three-dimensional ultrasonographic predictors of ovarian reserve. *Fertil Steril*. 2008;90(6):2126–32.
86. Verhagen TEM, Hendriks DJ, Bancsi LFJMM, Mol BWJ, Broekmans FJM. The

- accuracy of multivariate models predicting ovarian reserve and pregnancy after in vitro fertilization: A meta-analysis. Vol. 14, Human Reproduction Update. 2008. p. 95–100.
87. Wood JW. Fecundity and natural fertility in humans. *Oxf Rev Reprod Biol.* 1989;11:61–109.
 88. van Noord-Zaadstra BM, Looman CW, Alsbach H, Habbema JD, te Velde ER, Karbaat J. Delaying childbearing: effect of age on fecundity and outcome of pregnancy. *BMJ.* 1991;302(6789):1361–5.
 89. Padilla SL, Garcia JE. Effect of maternal age and number of in vitro fertilization procedures on pregnancy outcome. *Fertil Steril.* 1989;52(2):270–3.
 90. Visser J a, de Jong FH, Laven JSE, Themmen APN. Anti-Müllerian hormone: a new marker for ovarian function. *Reproduction.* 2006;131(1):1–9.
 91. Van Rooij IAJ, Broekmans FJM, Scheffer GJ, Looman CWN, Habbema JDF, De Jong FH, et al. Serum antimüllerian hormone levels best reflect the reproductive decline with age in normal women with proven fertility: A longitudinal study. *Fertil Steril.* 2005;83(4):979–87.
 92. Jayaprakasan K, Campbell BK, Clewes JS, Johnson IR, Raine-Fenning NJ. Three-dimensional ultrasound improves the interobserver reliability of antral follicle counts and facilitates increased clinical work flow. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008 Apr;31(4):439–44.
 93. Raine-Fenning N, Jayaprakasan K, Clewes J. Automated follicle tracking facilitates standardization and may improve work flow. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30(7):1015–8.
 94. Hendriks DJ, Kwee J, Mol BWJ, te Velde ER, Broekmans FJM. Ultrasonography as a tool for the prediction of outcome in IVF patients: a comparative meta-analysis of ovarian volume and antral follicle count. *Fertil Steril.* 2007 Apr;87(4):764–75.
 95. Landis JR, Koch GG. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data Published by : International Biometric Society Stable URL : <http://www.jstor.org/stable/2529310>. *Biometrics.* 1977;33(1):159–74.
 96. Parker WH, Broder MS, Chang E, Feskanich D, Farquhar C, Liu Z, et al. Ovarian conservation at the time of hysterectomy and long-term health outcomes in the nurses' health study. *Obstet Gynecol.* 2009;113:1027–37.
 97. Repasy I, Lendvai V, Koppan A, Bodis J, Koppan M. Effect of the removal of the Fallopian tube during hysterectomy on ovarian survival: The orphan ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;144(1):64–7.
 98. J. H, Z.J. R. The removal of fallopian tubes has no adverse effect on subsequent ovarian function in rabbits. Vol. 38, *Fertility and Sterility.* 1982. p. 621–4.
 99. J.R. Z, R. W, Zhao JR, Wing R, Hulka JF. Ovarian function in monkeys after bilateral salpingectomy. *Int J Fertil.* 1984;29(2):118–21.
 100. Strandell a, Lindhard a, Waldenström U, Thorburn J. Prophylactic salpingectomy does not impair the ovarian response in IVF treatment. *Hum Reprod.* 2001;16(6):1135–9.
 101. Chan CCW, Ng EHY, Li CF, Ho PC. Impaired ovarian blood flow and reduced antral follicle count following laparoscopic salpingectomy for ectopic pregnancy. *Hum Reprod.* 2003;18(10):2175–80.
 102. Naaman Y, Hazan Y, Gillor M, Marciano G, Bardenstein R, Shoham Z, et al. Does the addition of salpingectomy or fimbriectomy to hysterectomy in premenopausal patients compromise ovarian reserve? A prospective study.

- Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017 Mar 27;210:270–4.
103. Venturella R, Lico D, Borelli M, Imbrogno MG, Cevenini G, Zupi E, et al. 3 to 5 Years Later: Long-term Effects of Prophylactic Bilateral Salpingectomy on Ovarian Function. *J Minim Invasive Gynecol*. 2017 Jan 1;24(1):145–50.
 104. Ely L, Truong M. The Role of Opportunistic Bilateral Salpingectomy Versus Tubal Occlusion or Ligation for Ovarian Cancer Prophylaxis. *J Minim Invasive Gynecol*. Elsevier Ltd; 2017;
 105. Westgren M. Prevention of ovarian cancer--let's do something. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012 Sep;91(9):1009–10.
 106. Castro EC, Filho GM, Florêncio RS, Amaral WN. Folículos antrais como marcadores da reserva ovariana. *Reprod Clim*. 2010;26(1):7–11.
 107. Seifer DB, Lambert-Messerlian G, Hogan JW, Gardiner AC, Blazar AS, Berk CA. Day 3 serum inhibin-B is predictive of assisted reproductive technologies outcome. *Fertil Steril*. 1997 Jan;67(1):110–4.
 108. Hofmann GE, Danforth DR, Seifer DB. Inhibin-B: The physiologic basis of the clomiphene citrate challenge test for ovarian reserve screening. *Fertil Steril*. 1998;69(3):474–7.
 109. Chuang CC, Chen CD, Chao KH, Chen SU, Ho HN, Yang YS. Age is a better predictor of pregnancy potential than basal follicle-stimulating hormone levels in women undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2003;79(1):63–8.
 110. Popovic-Todorovic B, Loft A, Lindhard A, Bangsbøll S, Andersson AM, Andersen AN. A prospective study of predictive factors of ovarian response in “standard” IVF/ICSI patients treated with recombinant FSH. A suggestion for a recombinant FSH dosage normogram. *Hum Reprod*. 2003 Apr;18(4):781–7.
 111. Wallace WH, Kelsey TW. Ovarian reserve and reproductive age may be determined from measurement of ovarian volume by transvaginal sonography. *Hum Reprod*. 2004;19(7):1612–7.
 112. Tufan E, Elter K, Durmusoglu F. Assessment of reproductive ageing patterns by hormonal and ultrasonographic ovarian reserve tests. *Hum Reprod*. 2004;19(11):2484–9.
 113. Haadsma ML, Bukman A, Groen H, Roeloffzen EMA, Groenewoud ER, Heineman MJ, et al. The number of small antral follicles (2-6 mm) determines the outcome of endocrine ovarian reserve tests in a subfertile population. *Hum Reprod*. 2007 Jul 1;22(7):1925–31.
 114. Fanchin R, Schonäuer LM, Righini C, Guibourdenche J, Frydman R, Taieb J. Serum anti-Müllerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3. *Hum Reprod*. 2003;18(2):323–7.
 115. Visser JA, Themmen APN. Anti-Müllerian hormone and folliculogenesis. In: *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2005. p. 81–6.
 116. Jayaprakasan K, Hilwah N, Kendall NR, Hopkisson JF, Campbell BK, Johnson IR, et al. Does 3D ultrasound offer any advantage in the pretreatment assessment of ovarian reserve and prediction of outcome after assisted reproduction treatment? *Hum Reprod*. 2007 Jul 1;22(7):1932–41.
 117. Pache TD, Wladimiroff JW, de Jong FH, Hop WC, Fauser BC. Growth patterns of nondominant ovarian follicles during the normal menstrual cycle. *Fertil Steril*. 1990;54(4):638–42.
 118. Scheffer GJ, Broekmans FJM, Bancsi LF, Habbema JDF, Looman CWN, Te Velde ER. Quantitative transvaginal two- and three-dimensional sonography of the ovaries: reproducibility of antral follicle counts. *Ultrasound Obstet Gynecol*.

- 2002 Sep;20(3):270–5.
119. Jayaprakasan K, Walker KF, Clewes JS, Johnson IR, Raine-Fenning NJ. The interobserver reliability of off-line antral follicle counts made from stored three-dimensional ultrasound data: a comparative study of different measurement techniques. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007 Mar;29(3):335–41.
 120. Mendes AIG, Silva MS e, Amaral WN do, Castro EC de. Confiabilidade da contagem de folículos antrais com o uso de ultrassom bidimensional e tridimensional: uma revisão sistemática. *Reprod e Clim. Sociedade Brasileira de Reprodução Humana;* 2014;29(2):48–53.

ANEXO 1

Anexo 1. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nós, Dra. Flávia Renata Motta Zanoni Albernaz, Dr. Almir Antônio Urbanetz, Dr. Eduardo Schunemann Junior e Dra. Tereza Cavalcanti, pesquisadores da Universidade Federal do Paraná (UFPR), estamos convidando a Senhora, atendida no Hospital de Clínicas da UFPR, a participar de um estudo intitulado “**Avaliação da Reserva Ovariana na Salpingectomia Profilática em Mulheres na Pré Menopausa**”, no qual durante o ato cirúrgico haverá remoção das tubas uterinas bilateralmente, que serão enviadas para análise histológica. Além disso haverá avaliação da função ovariana antes e após o procedimento cirúrgico. Com este estudo estaremos avaliando se este procedimento cirúrgico acarreta alteração da função ovariana. Podendo, desta forma, no futuro, utilizar de mais uma ferramenta na prevenção do câncer de ovário.

O objetivo desta pesquisa é avaliar se a salpingectomia no momento da hysterectomia traz prejuízos à função ovariana.

Os benefícios esperados com essa pesquisa são: verificar se ocorre interferência da salpingectomia profilática na função ovariana. No entanto, nem sempre você será diretamente beneficiado com o resultado da pesquisa, mas poderá contribuir para o avanço científico.

Se você ou seus familiares tiver (em) alguma dúvida com relação ao estudo, direitos do paciente, ou no caso de danos relacionados ao estudo, você deve contatar a Investigadora do estudo Dra. Flávia Renata Motta Zanoni Albernaz pelo telefone (41) 9630-5563. Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como um paciente de pesquisa, você pode contatar Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, pelo telefone: 3360-1896. O CEP trata-se de um grupo de indivíduos com conhecimento científicos e não científicos que realizam a revisão ética inicial e continuada do estudo de pesquisa para mantê-lo seguro e proteger seus direitos.

A sua participação neste estudo é voluntária e se você não quiser mais fazer parte da pesquisa poderá desistir a qualquer momento e solicitar que lhe devolvam o termo de consentimento livre e esclarecido assinado. A sua recusa não implicará na interrupção de seu atendimento e/ou tratamento, que está assegurado.

O Investigador responsável pelo estudo e equipe irá coletar informações sobre você. Em todos esses registros um código substituirá seu nome. Todos os dados coletados serão mantidos de forma confidencial. Os dados coletados serão usados para a avaliação do estudo, membros das Autoridades de Saúde ou do Comitê de Ética, podem revisar os dados fornecidos. Os dados também podem ser usados em publicações científicas sobre o assunto pesquisado. Porém, sua identidade não será revelada em qualquer circunstância.

Você tem direito de acesso aos seus dados. Você pode discutir esta questão mais adiante com seu médico do estudo.

As despesas necessárias para a realização da pesquisa não são de sua responsabilidade e pela sua participação no estudo você não receberá qualquer valor em dinheiro. Você terá a garantia de que quaisquer problemas oriundos do ato cirúrgico poderão ser atendidos no pronto atendimento da maternidade do HC-UFPR.

Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome, e sim um código.

Eu, _____ li e discuti com o investigador responsável pelo presente estudo os detalhes descritos nesse termo de consentimento e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual concordei em participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios. Eu entendi que sou livre para aceitar ou recusar e que posso interromper minha participação a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem que esta decisão afete meu tratamento. Eu fui informado que serei atendido sem custos para mim se eu apresentar algum problema relacionado ao ato cirúrgico. Eu concordo que os dados coletados para o estudo sejam usados para o propósito acima descrito.

Eu tive a oportunidade para fazer perguntas e todas as minhas perguntas foram respondidas.
Eu receberei uma cópia assinada e datada deste Documento de Consentimento Informado.

Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

(Nome e Assinatura do participante da pesquisa ou responsável legal)
Local e data

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste participante ou representante legal para a participação neste estudo.

(Nome e Assinatura do Pesquisador ou quem aplicou o TCLE)
Local e data

ANEXO 2

Anexo 2. Protocolo de Pesquisa – Reprodutibilidade Intra e interobservador da contagem de folículos antrais

Dados pessoais		
Data	Examinador:	
USG	Tempo	
Slide 1	Nº de Folículos Antrais (2 – 10 mm)	
Slide 2	Nº de Folículos Antrais (2 – 10 mm)	
Slide 3	Nº de Folículos Antrais (2 – 10 mm)	
Slide 4	Nº de Folículos Antrais (2 – 10 mm)	
Slide 5	Nº de Folículos Antrais (2 – 10 mm)	
Slide 6	Nº de Folículos Antrais (2 – 10 mm)	
Slide 7	Nº de Folículos Antrais (2 – 10 mm)	
Slide 8	Nº de Folículos Antrais (2 – 10 mm)	
Slide 9	Nº de Folículos Antrais (2 – 10 mm)	
Slide 10	Nº de Folículos Antrais (2 – 10 mm)	
Slide 11	Nº de Folículos Antrais (2 – 10 mm)	
Slide 12	Nº de Folículos Antrais (2 – 10 mm)	
Slide 13	Nº de Folículos Antrais (2 – 10 mm)	
Slide 14	Nº de Folículos Antrais (2 – 10 mm)	
Slide 15	Nº de Folículos Antrais (2 – 10 mm)	
Slide 16	Nº de Folículos Antrais (2 – 10 mm)	
Slide 17	Nº de Folículos Antrais (2 – 10 mm)	
Slide 18	Nº de Folículos Antrais (2 – 10 mm)	
Slide 19	Nº de Folículos Antrais (2 – 10 mm)	
Slide 20	Nº de Folículos Antrais (2 – 10 mm)	
Slide 21	Nº de Folículos Antrais (2 – 10 mm)	
Slide 22	Nº de Folículos Antrais (2 – 10 mm)	
Slide 23	Nº de Folículos Antrais (2 – 10 mm)	
Slide 24	Nº de Folículos Antrais (2 – 10 mm)	

ANEXO 3

Anexo 3. Protocolo de Pesquisa - Avaliação da Reserva Ovariana na Salpingectomia Profilática em Mulheres na Pré Menopausa

Dados pessoais		N°
Data	Iniciais:	RG
Data de nascimento: (anos)	(IMC: _____
Telefones:		
Paridade: _____	DUM: _____	
Coomorbidades: _____		
Observações: _____		
Função Ovariana Tempo I		
FSH: (/ /)		
Estradiol: (/ /)		
USG (/ /)	N° de Folículos Antrais	
Cirurgia		
Data:		Cirurgião:
Procedimento cirúrgico:	() Esterilização cirúrgica () Histerectomia por patologia benigna: _____	
Peça cirúrgica:	N° Requisição:	
Função Ovariana Tempo II		
FSH: (/ /)		
Estradiol: (/ /)		
USG (/ /)	N° de Folículos Antrais	
Modificação na Reserva ovariana		
Δ FSH:		
Δ USG	Δ N° de Folículos Antrais:	