

Quando fazer ooforectomia profilática com base em evidências, não em suposições

When to do prophylactic oophorectomy based on scientific evidence, not beliefs

Raphael Câmara Medeiros

Parente¹

Juliana Murteira Esteves Silva²

Daniele Babosa Lemos Alves²

Gabriela Vieira Vilas Boas²

Flávia Luz Felício²

Plínio Tostes Berardo³

Hugo Miyahira⁴

Palavras-chave

Ooforectomia

Câncer de ovário

Profilático

Keywords

Oophorectomy

Ovarian cancer

Prophylactic

Resumo

Considerando a importância da prevenção do câncer de ovário para a saúde pública e a falta de meios eficientes para o diagnóstico precoce dessa doença, esta revisão sistemática tem como objetivo avaliar o impacto da ooforectomia profilática sobre o risco de câncer de ovário. Buscamos referências bibliográficas que apresentassem associação entre a ooforectomia bilateral profilática e o câncer de ovário em pacientes sem risco aumentado para a doença em dois bancos de dados (*Medline* e *Lilacs*). Identificamos 302 artigos, mas apenas cinco foram incluídos. Somente foi encontrado um estudo em que os casos eram pacientes com ooforectomia bilateral, e o desfecho, câncer de ovário, fato que nos impediu de concluir, com base em evidências, o real papel da ooforectomia bilateral na diminuição do câncer de ovário.

Abstract

Considering the importance of the ovarian cancer prevention for the public health and the absence of effective techniques for the early detection of the disease, this systematic review aims at analyzing the impact of prophylactic oophorectomy on the risk of ovarian cancer. We have searched bibliographic references that studied the association between prophylactic bilateral oophorectomy and ovarian cancer in patients with average risk for this disease in two databases (*Medline* and *Lilacs*). We identified 302 articles, but only five of them were included. We only found one study in which there were patients with bilateral oophorectomy, and the outcome was ovarian cancer, what prevented us from concluding, based on evidences, the real role of bilateral oophorectomy in the reduction of ovarian cancer.

¹ Doutor em Ginecologia pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) em Reprodução Humana. Mestre em Epidemiologia pelo Instituto de Medicina Social da Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ); Ginecologista do Ministério da Saúde lotado no Hospital dos Servidores do Estado, Rio de Janeiro (RJ), Brasil

² Médicos residentes do Serviço de Ginecologia do Hospital dos Servidores do Estado (MS/RJ), Rio de Janeiro (RJ), Brasil

³ Médico ginecologista do Ministério da Saúde do Rio de Janeiro no Hospital dos Servidores do Estado; doutor em Ciências Morfológicas pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro (RJ), Brasil

⁴ Chefe de Clínica do Serviço de Ginecologia do Hospital dos Servidores do Estado (MS/RJ); Doutor em ginecologia pela UFRJ, Rio de Janeiro (RJ), Brasil

Introdução

A ooforectomia bilateral costuma ser oferecida juntamente à histerectomia ou a outras cirurgias intra-abdominais como forma de prevenir o câncer de ovário e cirurgias subsequentes por doença ovariana benigna, e, ainda, como tratamento para dor pélvica crônica e endometriose sintomática (D,B,B).¹⁻³ Entretanto, a queda nos esteroides sexuais provocada pela ooforectomia profilática pode resultar em redução da libido, aumento no risco de fraturas por osteoporose e acréscimo nas taxas de doenças cardiovasculares, sendo esta a principal causa de morte na pós-menopausa (B).⁴

A histerectomia é a cirurgia de grande porte mais comum em mulheres não grávidas nos Estados Unidos, sendo que metade desses procedimentos inclui a ooforectomia bilateral (D).⁵ O número de ooforectomias aumentou significativamente nos últimos 40 anos (D,D).^{5,6} Embora fosse comum, durante muito tempo foram negligenciados os efeitos adversos deste procedimento. Há uma tendência recente na literatura mundial de preservação dos ovários por mais tempo para se evitar os efeitos deletérios da sua retirada.

Dentre as neoplasias ginecológicas, o câncer ovariano representa o maior desafio clínico. Os exames de rastreio (marcadores tumorais e ultrassonografia pélvica) têm baixa sensibilidade e especificidade. Dessa forma, o diagnóstico, muitas vezes, é feito em estádios avançados, constituindo a neoplasia maligna ginecológica mais letal. Acomete uma em 2.500 mulheres aos 40 anos, e uma em 400 aos 70, com incidência de 1,4% da população geral (D).⁷

A maior parte dos casos de câncer de ovário ocorre em pacientes que não apresentam fatores de risco. No entanto, o risco é maior em mulheres com história familiar. A maioria dos casos hereditários está relacionada a mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 e à Síndrome de Lynch II, ou síndrome de câncer colorretal hereditário sem polipose (HNPCC). Esses casos respondem por 10 a 15% dos cânceres de ovário, que seriam efetivamente prevenidos pela ooforectomia eletiva (B).⁸ A remoção dos ovários é indicada nessas pacientes após a constituição da família, por volta dos 40 anos. Outros fatores de risco da doença incluem nuliparidade, infertilidade e idade avançada (D).⁹ A estrogênio-terapia (A)¹⁰ e agentes indutores da ovulação (D)⁹ também podem estar associados. Ligadura bilateral das trompas, gravidez e uso de anticoncepcionais orais parecem agir como fatores protetores (B).¹¹ A histerectomia isolada parece reduzir o risco de câncer de ovário em 46%, ao impedir o refluxo de carcinógenos e a produção de anticorpos (B).¹²

A ooforectomia profilática é definida como a remoção de ovários normais em procedimentos cirúrgicos para doenças be-

nignas, sendo responsável pela redução da incidência de câncer de ovário em 8 a 18% nas pacientes histerectomizadas por doenças ginecológicas benignas (D).¹ Tem como benefícios a prevenção de câncer de ovário, a redução de câncer de mama (C)¹³ e da taxa de reoperação por cistos anexiais (D),¹ além da diminuição da prevalência de dor pélvica (B),² endometriose (B)⁴ e doença inflamatória pélvica (D).⁷ Em contrapartida, a preservação dos ovários tem como benefício menor risco da doença coronariana, da osteoporose, da demência (B)¹⁴ e da doença de Parkinson (B),¹⁴ além da menor incidência de sintomas menopausais (D)¹⁵ e do possível impacto psicológico da castração.

Considerando a importância da prevenção do câncer de ovário para a saúde pública e a falta de meios eficientes para o diagnóstico precoce dessa doença, esta revisão sistemática tem como objetivo avaliar o impacto da ooforectomia profilática sobre o risco de câncer de ovário.

Métodos

Estratégia de busca

Dois bancos de dados foram usados para buscar referências bibliográficas: *Medline* e *Lilacs*. A busca foi efetuada no banco de dados do *Medline* entre 23 e 28 de dezembro de 2008, utilizando as seguintes palavras-chave: *ovarian-cancer* e *oophorectomy*[ti]. Essa estratégia foi adaptada para a busca eletrônica no *Lilacs* no mesmo período. A busca foi limitada a estudos realizados com seres humanos e publicados em inglês, português, espanhol e francês de 1966 a 2008. As referências bibliográficas dos artigos selecionados para leitura também foram usadas. A busca foi atualizada em 10 de fevereiro de 2009 e, novamente, em 22 de abril de 2009.

A pesquisa foi realizada por dois revisores DBLA e FLZ, que leram os resumos ou, na falta dos mesmos, os textos completos dos artigos que foram encontrados, de forma a selecioná-los para inclusão na revisão sistemática.

Critérios de Inclusão

Qualquer estudo observacional ou experimental que apresentasse associação entre ooforectomia bilateral profilática e posterior câncer de ovário ou câncer peritoneal em pacientes sem risco aumentado para a doença foi incluído. Revisões narrativas, metanálises prévias, editoriais e relatos de casos foram usados apenas como embasamento científico para aprimorar o conhecimento sobre o assunto. Como objetivo secundário, foi avaliada a ooforectomia unilateral e o risco de câncer de ovário subsequente.

Extração de Dados

Dois revisores (GVVB e JMES) extraíram os dados dos estudos incluídos. Havendo desacordo em relação aos dados ou critérios de inclusão, um terceiro revisor (RCMP) arbitrou a decisão final.

Cada estudo foi categorizado como bom, intermediário e ruim, de acordo com o desenho do estudo, o tempo de acompanhamento, as perdas durante o estudo e a forma como foi avaliado o desfecho (D).¹⁶ Estudo de boa qualidade foi definido como estudo coorte prospectivo, com dez ou mais anos de seguimento e menos de 20% de perdas. Qualidade intermediária foi definida como uma coorte retrospectiva ou caso-controle, com mais de 20% de perdas. Estudos transversais foram considerados de baixa qualidade.

Definição do Desfecho

O desfecho de interesse foi o câncer de ovário. Por ser um resultado histopatológico, somente foram incluídos estudos que tivessem uma definição baseada em critérios histopatológicos do câncer de ovário. A ooforectomia profilática se refere à remoção dos ovários aparentemente normais durante a cirurgia indicada por motivos benignos. Foram incluídos apenas estudos com pacientes sem risco aumentado para o desenvolvimento de câncer de ovário. As pacientes com fatores genéticos e Síndrome de Lynch devem ser submetidas à ooforectomia redutora de risco (e não profilática) assim que a família estiver constituída, o que geralmente ocorre antes dos 40 anos (D).¹⁷

Resultados

Identificamos 302 artigos, sendo 268 do *Medline* e 34 de referências cruzadas. Durante leitura do título e resumos, 47 artigos foram excluídos devido ao desenho do estudo (revisão, editoriais, relatos de casos) e 200 porque as pacientes apresentavam risco aumentado para câncer de ovário. Cinquenta e cinco artigos foram escolhidos para análise posterior. Destes, 13 foram excluídos pelo idioma ou falta de grupo controle, e 19 não tinham relação com o tema estudado (Figura 1).

Dos artigos selecionados, 23 foram lidos na íntegra: 18 foram excluídos nessa análise final. A principal causa para exclusão foi o desfecho inadequado. Somente foi encontrado um estudo em que os casos eram pacientes com ooforectomia bilateral, e o desfecho, câncer de ovário. Um dos estudos selecionados comparou o risco de mortalidade por câncer de ovário em pacientes hysterectomizadas por doença benigna com ou sem ooforectomia bilateral. Em outro, o desfecho foi carcinoma peritoneal. Nos demais, os casos eram pacientes com ooforectomia unilateral.

As características do primeiro estudo incluído estão na Tabela 1, e as dos quatro últimos, na Tabela 2.

Apenas dois estudos foram considerados de boa qualidade (B,B).^{18,19} Os demais foram categorizados como de qualidade intermediária devido ao seu desenho: duas coortes retrospectivas e um caso-controle (B,B,B).²⁰⁻²²

Parker *et al.* (B)¹⁸ concluíram que a ooforectomia pode comprometer a saúde em longo prazo e aumentar a mortalidade em pacientes sem risco elevado de câncer de ovário. Portanto, a ooforectomia profilática, com o intuito de aumentar a expectativa de vida pela prevenção do câncer de ovário, não é defendida por este estudo.

O estudo de Gotlieb *et al.* (B)²⁰ não fornece medida de associação pela presença de apenas um caso de carcinomatose peritoneal entre as 4.128 pacientes. Como a incidência anual de câncer de ovário na faixa etária da população do estudo (60 anos) é de um caso entre 600 mulheres (D),²³ pode-se concluir que a incidência de carcinomatose peritoneal em pacientes previamente submetidas à ooforectomia bilateral é

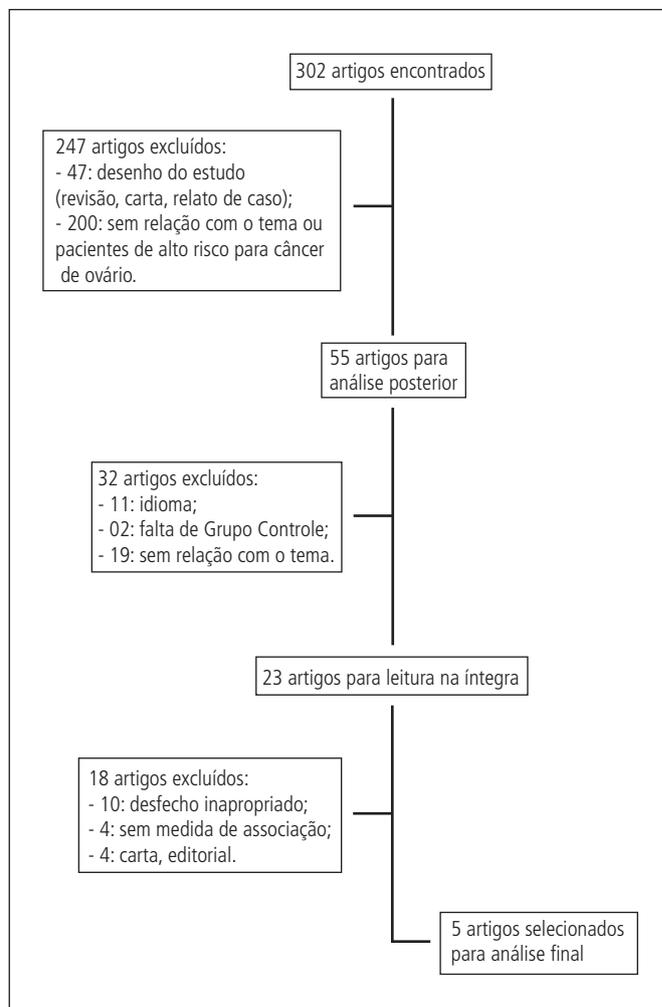


Figura 1 – Fluxograma para busca de estudos.

mínima, já que corresponde a um caso entre 4.128 pacientes neste estudo.

Chiaffarino *et al.* (B)²² concluíram que a histerectomia com ou sem ooforectomia unilateral está associada a um menor risco de câncer de ovário (HR=0,6; IC=0,3-1,2). Entretanto, analisando a subcoorte de ooforectomia unilateral do estudo de Kreiger *et al.* (B),¹⁹ conclui-se que a ooforectomia unilateral está associada a um aumento no risco de câncer de ovário (HR=1,72 com p=0,001) precocemente no seguimento destas pacientes.

Kontoravdis *et al.* (B)²¹ demonstraram que 9,9% (520/5.262) das pacientes submetidas à histerectomia desenvolviam câncer de ovário aproximadamente 7,2 anos após o procedimento. Esses autores recomendam a ooforectomia profilática para todas as pacientes com família completa que forem submetidas à histerectomia após os 40 anos.

Os resultados dos estudos encontram-se nas Tabelas 3.

Discussão

Nesta revisão sistemática, não houve evidências conclusivas sobre o impacto da ooforectomia bilateral no risco do câncer de ovário. Não há ensaios clínicos randomizados (nível de evidência A). Foram incluídos cinco estudos (B)¹⁸⁻²² observacionais de menor nível de evidência (nível de evidência B).

O risco de câncer peritoneal em pacientes previamente submetidas à ooforectomia bilateral foi o desfecho estudado em um dos artigos (B).²⁰ Por ter ocorrido somente um caso de carcinoma peritoneal em mais de 4.000 casos, não há possibilidade de efetuar medidas de associação. Se extrapolássemos o resultado apresentado neste estudo para resultados encontrados em bases populacionais da incidência de câncer de ovário (D),²³ teríamos um risco relativo de aproximadamente 0,15 para o surgimento de um câncer de ovário após a ooforectomia bilateral, o que demonstra um grande efeito protetor do procedimento

Tabela 1 – Características descritivas dos estudos que avaliaram a relação entre câncer de ovário e ooforectomia profilática

Autor	Tipo de estudo	Fonte da ooforectomia	Desfecho	Grupo Controle	Números	Detalhes da população	Seguimento	Fonte do diagnóstico	Qualidade do estudo
Gotlieb <i>et al.</i> ²⁰ (B)	Coorte retrospectivo	Prontuário médico	Câncer de ovário e carcinomatose peritoneal	Mulheres com câncer do RNCI* até 31/12/01	4.128 mulheres submetidas à SOB de 01/01/84 a 31/12/00	Mulheres israelenses submetidas à ooforectomia ou HTA + ooforectomia no DGSMC**. Excluídas as com diagnóstico prévio de câncer de ovário, trompas e carcinomatose peritoneal primária, além daquelas com suspeita diagnóstica de câncer de ovário	7,2 anos	Prontuário médico	Intermediário

*Registro Nacional de Câncer de Israel (*Israel National Cancer Registry*)

**Departamento de Ginecologia do Centro Médico Sheba (*Department of Gynecology, Sheba Medical Center*)

Tabela 2 - Características descritivas dos estudos que avaliaram a relação entre câncer de ovário e ooforectomia profilática

Autor	Desenho do estudo	Fonte da ooforectomia	Desfecho	Grupo Controle	Números	Detalhes da população	Seguimento	Fonte do desfecho	Qualidade do estudo
Chiaffarino <i>et al.</i> (B) ²²	Estudo caso-controle multicêntrico (Itália)	Registros Médicos	Câncer de ovário	Pacientes da mesma rede de hospitais com doenças agudas não neoplásicas	Casos: 1.031 Controles: 2.411	Pacientes com histerectomia + ooforectomia unilateral	Janeiro de 1992 a Setembro de 1999	Registros médicos	Intermediária
Kreiger <i>et al.</i> (B) ¹⁹	Coorte Prospectivo (Canadá)	Registros Médicos	Câncer de ovário	Incidência populacional de câncer de ovário em pacientes com as mesmas características	18.375 (coorte de ooforectomia unilateral)	Mulheres submetidas à LT, histerectomia ou ooforectomia unilateral	Março de 1979 a Abril de 1993	Registros médicos	Boa
Kontoravdis <i>et al.</i> (B) ²¹	Coorte Retrospectivo (Grécia)	Registros médicos	Câncer de ovário	Pacientes histerectomizadas com ovários preservados	Casos: 1.348 Controle: 1.748	Mulheres submetidas à histerectomia	1970 -1995	Registros médicos	Intermediária
Parker <i>et al.</i> (B) ¹⁸	Coorte prospectivo	Registros médicos	Câncer de ovário	Pacientes submetidas à histerectomia por doença benigna sem ooforectomia	Casos: 16.345 Controles: 13.035	Mulheres participantes do <i>Nurses' Health Study</i>	24 anos (1980 – 2004)	Registros médicos	Boa

quanto ao surgimento da doença. Obviamente esta é uma extrapolação sujeita a muitos vieses e somente serve como título de comparação.

A grande dificuldade para avaliar a relação entre a ooforectomia profilática bilateral e o posterior surgimento de câncer de ovário é que, virtualmente, todas as pacientes submetidas a essa cirurgia terão praticamente anulado a possibilidade de desenvolver câncer de ovário. Portanto, os estudos que se propuserem a avaliar esta questão devem fazê-lo à luz das outras variáveis envolvidas na morbimortalidade da ooforectomia profilática, tais como doenças cardiovasculares e osteoporose.

No estudo de melhor qualidade, de um coorte prospectivo conduzido por Parker *et al.*¹⁸ participaram 29.380 mulheres do banco de dados do *Nurses Health Study*, submetidas à histerectomia por doença benigna (B).¹⁸ Destas pacientes, 16.345 foram submetidas à histerectomia com ooforectomia bilateral, e 13.035 tiveram os ovários preservados. Com um seguimento de 24 anos, essas mulheres foram avaliadas quanto ao desfecho de incidentes ou morte causados por patologias, como o câncer de ovário. Evidenciou-se que a ooforectomia bilateral está associada à diminuição significativa do risco de câncer de ovário (HR=0,04). Entretanto, a própria histerectomia pode reduzir o risco de câncer de ovário. Além disso, em uma análise multivariada, foi constatado que o risco de morte por causas variadas é maior neste grupo (HR = 1,12). Dessa forma, concluiu-se que, em mulheres que não possuem alto risco de câncer de ovário, a ooforectomia pode comprometer a saúde em longo prazo e aumentar a mortalidade. Portanto, a ooforectomia profilática não deve ser realizada caso não haja benefício claro à paciente.

Gotlieb *et al.* (B)²⁰ analisaram, por meio de uma coorte-retrospectiva, 4.128 mulheres israelenses com aproximadamente 58 anos de idade, submetidas à ooforectomia bilateral por motivos benignos no período entre 1984 e 2000. Dessas mulheres, 157 foram diagnosticadas com câncer, sendo que apenas uma foi diagnosticada com carcinomatose peritoneal. O estudo não fornece medida de associação pela presença de apenas um caso de carcinomatose

peritoneal entre as 4.128 pacientes. Como a incidência anual de câncer de ovário na faixa etária da população do estudo (60 anos) é de um caso entre 600 mulheres (D)²³, podemos concluir que a incidência de carcinomatose peritoneal em pacientes previamente submetidas à ooforectomia bilateral é mínima.

Em um estudo de coorte retrospectivo realizado na Grécia, Kontoravdis *et al.* (B)²¹ avaliaram os prontuários de mais de 5 mil mulheres submetidas à histerectomia no período de 1970 a 1995. Destas, 1.748 mulheres tiveram os ovários preservados, 1.348 tiveram apenas um ovário removido, e 2.810 tiveram os dois ovários removidos. Constatou-se que, entre as pacientes que tiveram um ovário preservado, 3,6% desenvolveram câncer de ovário e, entre as pacientes com os dois ovários preservados, 16,4% apresentaram câncer ovariano posteriormente. Esse estudo incluiu pacientes com outros cânceres ginecológicos, como o endometrial. Com base nos resultados encontrados, seus autores recomendam a ooforectomia profilática para toda mulher submetida à histerectomia após os 40 anos de idade.

Chiaffarino *et al.* (B),²² através de um estudo caso-controle multicêntrico realizado na Itália de 1992 a 1999, com 1.031 pacientes com câncer de ovário (casos) e 2.411 pacientes admitidas no mesmo hospital por doenças agudas não-neoplásicas (controles), concluíram que a histerectomia com ou sem ooforectomia unilateral está associada a um menor risco de câncer de ovário (HR=0,6; IC=0,3-1,2), e que essa proteção persiste por muitos anos (OR=0,5 após 15 anos de cirurgia). A histerectomia pode diminuir o risco de câncer de ovário pela redução de fatores de crescimento uterino, que podem estar envolvidos no desenvolvimento dessa doença, ou pela redução do fluxo sanguíneo no ovário (D).²²

Entretanto, analisando a subcoorte de ooforectomia unilateral do estudo de Kreiger *et al.* (B),¹⁹ conclui-se que a ooforectomia unilateral está associada a um aumento no risco de câncer de ovário (HR=1,72; p=0,001) precocemente no seguimento dessas pacientes. O estudo de coorte realizado no Canadá de 1979 a 1993 acompanhou 399.777 mulheres divididas em três subcoortes, sendo que 18.375 pacientes estavam no grupo da

Tabela 3 – Estimativa de risco dos estudos que avaliaram a relação entre ooforectomia profilática e câncer de ovário

Autor	Discussão	Resultados
Gotlieb <i>et al.</i> (B) ²⁰	O estudo não fornece medida de associação pela presença de apenas um caso de carcinomatose peritoneal	¼.128. Levando em conta que em estudos de base populacional a incidência é de 1/600, teríamos um RR= 0,15
Chiaffarino <i>et al.</i> (B) ²²	Excluiu pacientes com ooforectomia unilateral	HR=0,6 (0,3-1,2). Efeito protetor.
Kreiger <i>et al.</i> (B) ¹⁹	Usou uma técnica muito sujeita a vieses para estimar o risco da ooforectomia (comparou incidência no estudo com incidência esperada populacional)	HR=1,72 (p=0,001). Efeito de risco.
Kontoravdis <i>et al.</i> (B) ²¹	O estudo incluiu pacientes com outros cânceres ginecológicos que podem ter relação com o surgimento do câncer de ovário	Câncer de ovário após histerectomia com ooforectomia unilateral: 3,6% Câncer do ovário após histerectomia sem ooforectomia – 16,4%
Parker <i>et al.</i> ¹⁸	O Grupo Controle consiste em pacientes submetidas à histerectomia, o que diminui o risco de câncer de ovário	HR= 0,04 (0,01-0,09)

ooforectomia unilateral. Esse estudo foi o que incluiu o maior número de participantes para avaliar o papel da ooforectomia unilateral no câncer de ovário.

Portanto, com base nos estudos envolvidos nesta revisão sistemática, não conseguimos avaliar o real papel da ooforectomia unilateral na diminuição do câncer de ovário. Kreiger *et al.* (B)¹⁹ demonstraram que a ooforectomia unilateral é fator de risco para câncer de ovário, ao passo que dois estudos menos abrangentes e de menor qualidade demonstraram o contrário (B,B).^{21,22} Isso pode ter ocorrido devido ao primeiro ter incluído pacientes com câncer de endométrio. Há uma necessidade de estudos prospectivos de maior duração e com maior número de pacientes, e que não incluam pacientes com risco aumentado para outros tipos de câncer ginecológico, como o endometrial, por serem estes intimamente ligados ao câncer de ovário. A magnitude do efeito dos dois estudos é grande, mas divergentes, o que nos impossibilita de chegar a qualquer conclusão sobre o real efeito da ooforectomia unilateral no surgimento do câncer de ovário com base nos estudos incluídos. A enorme heterogeneidade entre eles impede a realização de uma metanálise para sumarizar os resultados (D).²³

Entre os estudos encontrados, uma das formas mais utilizadas para abordar o tema foi por meio da análise do número de pacientes que já haviam sido submetidas a cirurgias pélvicas antes do diagnóstico de câncer de ovário, sem considerar um grupo controle capaz de definir o real impacto da ooforectomia profilática na prevenção da doença.

Como exemplo, pode-se citar um estudo sueco (D)²⁴ no qual foram revisados os prontuários das pacientes com diagnóstico de câncer de ovário no período de 1969 a 1973, sendo registradas aquelas que haviam sido submetidas a cirurgias prévias nas quais a ooforectomia profilática poderia ter sido realizada. No estudo, 4,6% das pacientes com a doença haviam sido submetidas a cirurgias pélvicas em algum momento antes do diagnóstico e após os 40 anos de idade. Embora esses resultados sugiram fortemente uma diminuição da incidência de câncer de ovário com a ooforectomia bilateral, quando realizada concomitantemente a outras cirurgias ginecológicas, não se podem descartar possíveis efeitos das cirurgias isoladamente no surgimento do câncer de ovário, como o já conhecido papel da histerectomia na diminuição do mesmo. Portanto, por não relatarmos medida de associação comparando a retirada bilateral dos ovários e a não-retirada além dos vieses já descritos, esses estudos não entraram na nossa revisão.

A ooforectomia bilateral profilática é a melhor estratégia para a diminuição da incidência do câncer de ovário. Entretanto, sua indicação deve ser cautelosa devido ao aumento da mortalidade

por doença cardiovascular (B),⁴ fratura de quadril (D),¹⁶ e até sintomas típicos da menopausa (A).¹⁰

A histerectomia por si só é responsável pela redução do risco de câncer de ovário em 50% que, após a ooforectomia bilateral, pode ser diminuído para, virtualmente, 0%. O câncer peritoneal primário seria uma doença distinta (B).¹⁹

Além disso, a ooforectomia antes dos 50 anos de idade pode resultar na redução do risco de câncer de mama (50% nos primeiros dez anos após a cirurgia). No entanto, não foi relatada nenhuma redução de risco se for realizada após os 50 anos (C).¹³

A dor pélvica crônica (B),² a síndrome do ovário residual (B),² a endometriose (B)³ e os cistos ovarianos (D)¹ podem ser prevenidos pela ooforectomia bilateral.

É importante lembrar, ainda, que toda mulher ooforectomizada pode necessitar de terapia estrogênica prolongada, a qual não está isenta de riscos, como o já propagado aumento de doenças cardiovasculares (B).⁴

A doença cardiovascular é a principal causa de morte na mulher pós-menopausa (490.000 mortes/ano *versus* 16.000 mortes/ano por câncer de ovário) (D).²⁴ A menopausa precoce está associada a um aumento de aterosclerose subclínica (B).² A ooforectomia após os 50 anos aumenta o risco de infarto agudo do miocárdio em 40% (RR=1,4; IC95%=-1,0-2,0) (B).⁴

Após a menopausa, os ovários continuam produzindo pequena quantidade de estrogênios e, principalmente, androgênios (D).²⁴ Dessa forma, a ooforectomia, mesmo na pós-menopausa, causa uma diminuição importante destes hormônios, responsáveis pela inibição da reabsorção e remodelamento ósseos (D).¹⁷ Haverá, portanto, maior risco de fraturas por osteoporose nas pacientes ooforectomizadas. Além disso, a queda abrupta desses hormônios pode levar ao aparecimento de fogachos, distúrbios do humor (ansiedade e depressão) e diminuição da libido.

Rocca *et al.* (B)²⁵ analisaram as mulheres ooforectomizadas por doenças não neoplásicas antes da menopausa em uma coorte realizada nos Estados Unidos de 1950 a 1987, com pacientes submetidas à ooforectomia uni ou bilateral. Não houve aumento na mortalidade quando foram comparadas mulheres com ooforectomia bilateral e seus controles. Entretanto, a mortalidade foi significativamente maior nas pacientes com ooforectomia bilateral profilática antes dos 45 anos (HR=1,67; IC95%=1,16-2,40; p=0,006). Este aumento foi observado principalmente no grupo de pacientes que não recebeu reposição estrogênica até os 45 anos. Não houve aumento na mortalidade das pacientes submetidas à ooforectomia unilateral.

Segundo a ACOG (D),⁷ a ooforectomia bilateral deve ser oferecida a toda paciente com mutação do gene BRCA1 e 2 após a prole estar completa (nível de evidência B). Para as pacientes

na pré-menopausa sem risco aumentado para câncer de ovário, recomenda-se a manutenção de ovários macroscopicamente normais (nível de evidência C). Na pós-menopausa, pode-se considerar a remoção dos ovários durante a histerectomia (nível de evidência C), assim como nas pacientes com alto risco de reoperação (doença inflamatória pélvica, dor pélvica crônica e endometriose).

Nossa revisão sistemática encontrou somente um estudo que apresentou uma medida de associação entre a ooforectomia bilateral e posterior surgimento do câncer de ovário (B),¹⁸ não havendo nenhum ensaio clínico, o que nos impediu de concluir, com base em estudos do mais alto nível de evidência, o real papel da ooforectomia bilateral na diminuição do câncer de ovário – embora a direção demonstrada neste único estudo seja de uma enorme proteção neste sentido, com uma magnitude de efeito protetor altíssima (HR=0,04). Por extrapolações de base populacional e com base na plausibilidade biológica da necessidade

do ovário para o surgimento de câncer neste mesmo órgão, além da comprovada diminuição da incidência de câncer de ovário em pacientes com alto risco genético para a doença que foram submetidas à cirurgia de redução de risco, podemos concluir que a ooforectomia bilateral é muito eficaz na redução da incidência de câncer de ovário. Por outro lado, essa questão não pode ser avaliada sem ser à luz dos outros riscos envolvidos na retirada dos ovários, como a morbidade por doenças cardiovasculares. Os estudos que avaliam todas essas questões de forma conjunta ainda não chegaram à conclusão de qual é a melhor idade para a retirada bilateral profilática dos ovários com o intuito de diminuir a incidência de câncer do mesmo. Embora três estudos tenham sido incluídos por terem estudado a ooforectomia unilateral na incidência do câncer de ovário, a enorme heterogeneidade entre eles e os resultados divergentes nos impedem de chegarmos a uma conclusão sobre a retirada unilateral dos ovários, assim como um momento ideal para o procedimento.

Leituras suplementares

1. Averette HE, Nguyen HN. The role of prophylactic oophorectomy in cancer prevention. *Gynecol Oncol*. 1994;55(3 Pt 2):S38-41.
2. Beard RW, Kennedy RG, Gangar KF, Stones RW, Rogers V, Reginald PW, *et al*. Bilateral oophorectomy and hysterectomy in the treatment of intractable pelvic pain associated with pelvic congestion. *Br J Obstet Gynaecol*. 1991;98(1):988-92.
3. Namnoum AB, Hickman TN, Goodman SB, Gehlbach DL, Rock JA. Incidence of symptom recurrence after hysterectomy for endometriosis. *Fertil Steril*. 1995;64(5):898-902.
4. Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Menopause and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med*. 1987;316(18):1105-10.
5. Whiteman MK, Hillis SD, Jamieson DJ, Morrow B, Podgornik MN, Brett KM, *et al*. Inpatient hysterectomy surveillance in the United States, 2000-2004. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198(1):34.e1-7.
6. Lepine LA, Hillis SD, Marchbanks PA, Koonin LM, Morrow B, Kieke BA, *et al*. Hysterectomy surveillance--United States, 1980-1993. *MMWR CDC Surveill Summ*. 1997;46(4):1-15.
7. ACOG. ACOG Practice Bulletin No. 89. Elective and risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Obstet Gynecol*. 2008;111(1):231-41.
8. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, Narod SA, Van't Veer L, Garber JE, *et al*. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med*. 2002;346(21):1616-22.
9. Whittemore AS, Harris R, Iltis J. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. II. Invasive epithelial ovarian cancers in white women. Collaborative Ovarian Cancer Group. *Am J Epidemiol*. 1992;136(10):1184-203.
10. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, Barad DH, Beresford SA, Pettinger M, *et al*. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA*. 2003;290(13):1739-48.
11. Ness RB, Grisso JA, Vergona R, Klapper J, Morgan M, Wheeler JE, *et al*. Oral contraceptives, other methods of contraception, and risk reduction for ovarian cancer. *Epidemiology*. 2001;12(3):307-12.
12. Hankinson SE, Hunter DJ, Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, Rosner B, *et al*. Tubal ligation, hysterectomy, and risk of ovarian cancer. A prospective study. *JAMA*. 1993;270(23):2813-8.
13. Schairer C, Persson I, Falkeborn M, Naessen T, Troisi R, Brinton L. Breast cancer risk associated with gynecologic surgery and indications for such surgery. *Int J Cancer*. 1997;70(2):150-4.
14. 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;69(11):1074-83.
15. Kronenberg F. Hot flashes: epidemiology and physiology. *Ann N Y Acad Sci*. 1990;592:52-86;
16. Jacoby VL, Grady D, Sawaya GF. Oophorectomy as a risk factor for coronary heart disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;200(2):140.e1-9.
17. Lindor NM, Petersen GM, Hadley DW, Kinney AY, Miesfeldt S, Lu KH, *et al*. Recommendations for the care of individuals with an inherited predisposition to Lynch syndrome: a systematic review. *JAMA*. 2006;296(12):1507-17.
18. Parker WH, Broder MS, Chang E, Feskanich D, Farguher 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(5):1027-37.
19. Kreiger N, Sloan M, Cotterchio M, Parsons P. Surgical procedures associated with risk of ovarian cancer. *Int J Epidemiol*. 1997;26(4):710-5.
20. Gotlibe WH, Barchana M, Ben-Baruch G, Friedman E. Malignancies following bilateral salpingo-oophorectomy (BSO). *Eur J Surg Oncol*. 2006;32(10):1231-4.
21. Kontoravdis A, Kalogirou D, Antoniou G, Kontoravdis N, Karakitsos P, Zourlas PA. Prophylactic oophorectomy in ovarian cancer prevention. *Int J Gynaecol Obstet*. 1996;54(3):257-62.
22. Chiaffarino F, Parazzini F, Decarli A, Franceschi S, Talamini R, Montella M, *et al*. Hysterectomy with or without unilateral oophorectomy and risk of ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2005;97(2):318-22.
23. Parente RCM, Coutinho ESF, Oliveira MAP, Celeste RK, Mendes PH, Lasmar RB, *et al*. Revisão sistemática e metanálise de intervenções terapêuticas: como melhor entendê-las? *Femina*. 2008;36(5):265-71.
24. Grundsell H, Ekman G, Gullberg B, Johnsson JE, Larsson G, Lindahl B, *et al*. Some aspects of prophylactic oophorectomy and ovarian carcinoma. *Ann Chir Gynaecol*. 1981;70(1):36-42.
25. Rocca WA, Grossardt BR, de Andrade M, Malkasian GD, Melton LJ 3rd. Survival patterns after oophorectomy in premenopausal women: a population-based cohort study. *Lancet Oncol*. 2006;7(11):821-8.