

# Determinants for prophylactic oophorectomy at the time of hysterectomy for benign disease

## Determinantes para a ooforectomia profilática aquando da histerectomia por patologia benigna

Elsa Nunes\*, Fernanda Águas\*\*, Daniel Pereira da Silva\*\*\*

Maternidade Bissaya Barreto, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; Instituto Português de Oncologia de Coimbra

### Abstract

The decision to perform a bilateral oophorectomy during hysterectomy for benign disease is determined by multiple factors. On one hand, bilateral oophorectomy prevents the development of ovarian cancer and in a less extent reduces the risk of breast cancer. On the other hand, in premenopausal women, bilateral oophorectomy may have a negative impact on long-term health, mainly due to an increased risk of cardiovascular disease. Other deleterious effects attributed to bilateral oophorectomy are increased risk of osteoporosis, neurologic conditions and overall mortality rate, as well as a decrease in quality of life and sexual function. In postmenopausal women the negative effects of bilateral oophorectomy are not so important. However, in the perimenopause, between 45 and 55 years, the decision is more difficult and must be individualized, with informed consent of the patient.

**Keywords:** Bilateral oophorectomy; Hysterectomy; Ovarian conservation; Ovarian cancer.

### INTRODUÇÃO

A remoção de ambos os ovários no mesmo tempo cirúrgico da histerectomia por doença benigna é frequentemente realizada com o objetivo de prevenir o cancro do ovário (ooforectomia bilateral profilática). Em Portugal, no ano de 2011, foram realizadas 4229 histerectomias por patologia ginecológica benigna<sup>1</sup>. Em 95% dos casos foi realizada anexectomia bilateral<sup>1</sup>. Cerca de 50% das mulheres tinham mais de 45 anos e 27,5% tinham entre 46 e 55 anos<sup>1</sup>. A prática da ooforectomia profilática em mulheres na pré-menopausa é muito comum no nosso país. Nos Estados Unidos da América, a anexectomia bilateral é realizada em cerca de 54% das mulheres submetidas a histerectomia<sup>2</sup>.

Qualquer cirurgia profilática apenas deve ser realizada se os benefícios forem superiores aos riscos. É importante que tanto os médicos como as doentes tenham acesso à evidência científica atual, no que diz respeito aos riscos e benefícios da ooforectomia profilática, para uma tomada de decisão consciente e informada.

É consensual que mulheres portadoras de mutações

genéticas que conferem um risco elevado de cancro do ovário (BRCA 1 e 2) devem ser propostas para ooforectomia profilática por volta dos 35-40 anos, após conclusão do plano reprodutivo. A ooforectomia profilática reduz o risco de cancro ginecológico relacionado com mutações BRCA em 96%<sup>3</sup>. Em 2009 foi publicada uma meta-análise de todos os estudos sobre salpingo-ooforectomia bilateral profilática em mulheres portadoras de mutações BRCA realizados entre 1999 e 2007, que mostrou uma redução do risco de cancro do ovário e da trompa (Hazard Ratio [HR] = 0,21; intervalo de confiança [IC] 95% = 0,12-0,39) e também do risco de cancro da mama (HR = 0,49; IC 95% = 0,37-0,65)<sup>4</sup>. O risco de desenvolvimento de carcinoma peritoneal após anexectomia bilateral profilática é muito baixo e em algumas séries foi de cerca de 1%<sup>5,6</sup>.

Nas mulheres que não são portadoras de mutações genéticas de risco, o balanço risco/benefício desta cirurgia profilática é incerto e permanece um tema controverso entre Ginecologistas.

Na última década surgiram diversos estudos que demonstraram que a origem da maioria dos carcinomas serosos do ovário e do peritонеu se encontra nas trompas<sup>7</sup>. Esta mudança de paradigma terá implicações na conduta cirúrgica, pelo que a salpingectomia bilateral

\*Interno do Internato Complementar de Ginecologia e Obstetrícia

\*\*Assistente Graduado de Ginecologia e Obstetrícia

\*\*\*Diretor do Serviço de Ginecologia

com conservação dos ovários nas situações de histerectomia por patologia benigna permitirá reduzir a taxa de cancro do ovário, evitando a morbilidade causada pela ooforectomia bilateral. Algumas sociedades internacionais começam a modificar as suas normas de orientação e em Portugal surge pela primeira vez no Consenso Nacional de Cancro Ginecológico de 2013 a seguinte afirmação: «...é recomendável a remoção das trompas no contexto de histerectomia em que se equacione a preservação ovárica»<sup>8</sup>.

## ELEMENTOS A FAVOR DA ANEXECTOMIA PROFILÁTICA

### Prevenção de cancro

O **cancro do ovário** é o mais letal dos cancros genitais. Em 2008 estimou-se a sua incidência mundial em 6,3/100 000 novos casos por ano<sup>9</sup>. Em Portugal, segundo os dados do registo oncológico nacional de 2006, a taxa de incidência padronizada é de 5,02/100 000 casos por ano e a taxa de mortalidade é de 2,97/100 000 casos por ano<sup>10</sup>. A incidência anual mais elevada encontra-se na faixa etária dos 65-69 anos (21,5/100 000 casos)<sup>10</sup>. É um tumor que atinge sobretudo as mulheres pós-menopáusicas e que se manifesta por uma sintomatologia frustrante, pelo que na maioria das situações o diagnóstico é tardio. Não existe ainda um teste de rastreio válido para o cancro do ovário.

Em 2009 foi publicado um estudo prospetivo observacional de 29 380 mulheres entre os 30 e 55 anos, participantes no estudo Nurses' Health Study (NHS) que foram submetidas a histerectomia por doença benigna<sup>11</sup>. Deste grupo, 55,6% foram submetidas a histerectomia e anexectomia bilateral<sup>11</sup>. Em 24 anos de seguimento foi encontrada uma diminuição marcada do risco de cancro do ovário no grupo submetido a anexectomia bilateral (HR 0,04; IC 95% 0,01-0,09)<sup>11</sup>. Em 2011 foi publicado outro grande estudo prospetivo, de 25 448 mulheres entre os 50 e os 79 anos, incluídas no estudo Women's Health Initiative (WHI) Observational Study que foram submetidas a histerectomia e anexectomia bilateral (n=14 254 [56%]) ou a histerectomia com conservação dos ovários (n=11 194 [44%]) e que não apresentavam história familiar de cancro do ovário<sup>12</sup>. A incidência de cancro do ovário foi de 0,02% no grupo submetido a anexectomia bilateral e de 0,33% no grupo de mulheres submetidas a histerectomia isolada<sup>12</sup>. O seguimento médio foi de 7,6 anos<sup>12</sup>. Seria de esperar que a remoção dos ovários levasse a uma inci-

dência nula nas mulheres que são submetidas a anexectomia bilateral profilática, mas poderão ocorrer casos de cancro em restos ováricos ou situações de carcinoma peritoneal primitivo. Na verdade, as taxas de incidência de cancro do ovário foram muito baixas em ambos os grupos. A histerectomia isolada também reduziu o risco de cancro do ovário, embora com magnitude inferior ao grupo submetido a remoção dos anexos, tal como já havia sido confirmado por outros estudos<sup>13,14</sup>.

Relativamente à prevenção do **cancro da mama**, discute-se a possível influência que a diminuição dos níveis hormonais endógenos após ooforectomia bilateral poderá ter na redução do risco deste cancro. No estudo NHS de 2009, o grupo submetido a anexectomia bilateral apresentou uma redução na incidência de cancro da mama (HR=0,75; IC 95% 0,68-0,84)<sup>11</sup>. O risco foi ainda inferior nas mulheres submetidas a anexectomia bilateral antes dos 45 anos<sup>11</sup>. No entanto, no estudo do WHI, não foi encontrada associação entre anexectomia bilateral e diminuição de risco de cancro da mama<sup>12</sup>. Deve ser notado que o estudo WHI foi realizado em mulheres mais velhas (medida de idade de 63 anos vs 51 anos no NHS) e o número de anos de seguimento foi significativamente menor.

### Prevenção de patologia anexial benigna

Outro argumento a favor da realização de ooforectomia bilateral é a evicção de cirurgias pélvicas futuras. A percentagem de mulheres que é reoperada após conservação dos ovários é de cerca de 2,8%<sup>15,16</sup>. Os motivos mais frequentes são o aparecimento de dor pélvica, decorrente de aderências pós-cirúrgicas ou a deteção de um quisto, na maioria dos casos um quisto simples do ovário.

Existem situações clínicas em que a ooforectomia bilateral deve ser aconselhada. Doentes com endometriose severa, patologia ovárica bilateral e dor pélvica crónica apresentam um risco elevado de repetição da cirurgia se os anexos não forem retirados.

## ELEMENTOS CONTRA A ANEXECTOMIA PROFILÁTICA

Após a menopausa os ovários são fisiologicamente ativos e continuam a produzir quantidades significativas de testosterona e androstenediona, que são convertidos em estrogénios no tecido adiposo, músculo e pele. A falta de estrogénios encontra-se associada a risco au-

mentado de doença cardiovascular, osteoporose e doenças neurológicas. Diversos estudos nas últimas duas décadas demonstraram que a remoção profilática dos ovários nas mulheres pré-menopáusicas pode ter consequências graves a longo prazo.

### Risco cardiovascular

Um estudo derivado do NHS, publicado em 1987, reconheceu que as mulheres submetidas a ooforectomia bilateral que não faziam terapêutica de reposição hormonal apresentavam um risco duas vezes superior de doença cardiovascular em comparação com mulheres que entravam na menopausa espontaneamente<sup>17</sup>. Em 2009 foi publicado um estudo da Clínica Mayo de 2383 mulheres submetidas a ooforectomia uni ou bilateral antes da menopausa<sup>18</sup>. Verificou-se um aumento da mortalidade associada a doença cardiovascular nas mulheres com menos de 45 anos submetidas a ooforectomia bilateral (HR 1,44; IC 95%: 1,01-2,05; p=0,04). O risco foi significativamente superior em mulheres que não foram tratadas com estrogénios até aos 45 anos ou mais (HR 1,84; IC 95%: 1,27-2,68; p=0,001)<sup>18</sup>. Não foi verificado um aumento da mortalidade nas mulheres submetidas a ooforectomia unilateral<sup>18</sup>. O estudo mais recente derivado do estudo NHS e publicado em 2009, demonstrou que a ooforectomia bilateral está associada a maior risco de mortalidade, sobretudo devido a doença cardiovascular (RR 1,28; IC 95%: 1,00-1,64)<sup>11</sup>. Uma análise secundária de mulheres que não efetuaram terapêutica com estrogénios, divididas pela idade à data da histerectomia, revelou maior risco naquelas submetidas a ooforectomia bilateral antes dos 50 anos<sup>11</sup>. No estudo mais recente derivado do WHI, anteriormente referido, não foi encontrada associação entre anexectomia bilateral e maior risco de eventos cardiovasculares<sup>12</sup>.

### Risco de osteoporose

Os estrogénios e os androgénios inibem a reabsorção óssea e os androgénios estimulam a formação óssea. A menopausa precoce é um fator de risco para osteoporose. Quanto mais cedo ocorre a menopausa, menores serão os valores da densidade mineral óssea. Diversos estudos demonstraram uma relação entre menopausa precoce, ooforectomia bilateral e o aumento de risco de fraturas osteoporóticas<sup>19</sup>. Até mesmo em mulheres submetidas a ooforectomia bilateral após a menopausa, o risco de fratura osteoporótica pode ser mais elevado em comparação com mulheres pós-menopáusicas com ovários (*standardized incidence ratio* [SIR], 1,54;

IC 95%: 1,29-1,82)<sup>20</sup>. No entanto, nem todos os estudos confirmaram esta associação<sup>21,22</sup>. De igual modo, nos grandes estudos de coorte prospetivos NHS e WHI não foi encontrada associação significativa entre ooforectomia bilateral e maior risco de fratura da anca<sup>11,12</sup>.

### Risco de doenças neurológicas

Foram publicados estudos baseados na coorte da Clínica Mayo, de 1075 mulheres submetidas a ooforectomia bilateral *vs* 2368 mulheres com ovários, num período de 37 anos, que sugeriram uma associação entre ooforectomia e maior risco de Doença de Parkinson (HR 1,68; IC 95%: 1,06 -2,67; p = 0.03), demência e défice cognitivo (HR 1,46; IC 95%: 1,13- 1,90) e depressão (HR 1,54; IC 95%: 1,04-2,26)<sup>23-25</sup>. Para todas estas condições, o risco era tanto mais elevado quanto menor a idade na altura da ooforectomia. A evidência atual sugere que os estrogénios exercem um efeito neuroprotetor e que esse efeito depende da idade.

### Impacto na qualidade de vida e função sexual

A diminuição súbita da produção hormonal que ocorre com a menopausa cirúrgica provoca sintomatologia por vezes severa. Num estudo de 475 mulheres pós-menopáusicas, as mulheres submetidas a histerectomia com conservação dos ovários apresentavam menor incidência de sintomatologia vasomotora que as mulheres submetidas a ooforectomia bilateral<sup>26</sup>. Outros sintomas como alterações do humor, perturbações do sono e diminuição da libido também foram associados de forma significativa à ooforectomia bilateral<sup>27</sup>. A diminuição da libido decorrente da diminuição da produção de androgénios, em associação com a secura vaginal causada pelo hipoestrogenismo e conseqüente dispareunia contribuem para uma perda da função sexual, que por sua vez pode originar ou agravar a sintomatologia depressiva.

### Mortalidade global

Em 2005, foi publicado um estudo em que foi utilizado um modelo de decisão de Markov, baseado em estudos prévios, que mostrou hipoteticamente um aumento significativo da mortalidade global nas mulheres submetidas a ooforectomia antes dos 65 anos<sup>28</sup>. Este estudo foi o motor para diversos estudos que surgiram nos anos seguintes. Um estudo da Clínica Mayo publicado em 2006 mostrou um aumento da mortalidade global em mulheres submetidas a ooforectomia bilateral antes dos 45 anos (HR 1,67; IC 95%: 1,16-2,40,

**QUADRO-SÍNTESE****Elementos a favor da anexectomia profilática**

- Diminuição da incidência de cancro do ovário
- Diminuição da incidência de cancro da mama
- Prevenção de patologia anexial benigna

**Elementos contra a anexectomia profilática**

- Aumento do risco de doença cardiovascular
- Aumento do risco de osteoporose
- Aumento do risco de doenças neurológicas
- Aumento da mortalidade global

$p=0,006$ ), mais significativo nas mulheres que não tinham realizado tratamento com estrogénios até aos 45 anos<sup>29</sup>. O estudo NHS publicado em 2009 demonstrou que a ooforectomia bilateral está não só associada a maior risco de mortalidade por doença cardiovascular, como também por cancro do pulmão (HR 1,31; IC 95% 1,02-1,68) e outros tipos de cancro<sup>11</sup>. Nas mulheres ooforectomizadas, o risco de morte por outros cancros foi superior ao risco de morte por cancro do ovário (baixa incidência) e cancro da mama (longa taxa de sobrevivência)<sup>11</sup>. O risco foi superior nas mulheres submetidas a ooforectomia bilateral antes dos 50 anos<sup>11</sup>. No estudo mais recente do WHI, não foi encontrada associação entre anexectomia bilateral e aumento da mortalidade global<sup>12</sup>.

**DISCUSSÃO**

Pelo exposto previamente se conclui que a evidência científica atual disponível relativamente a este tema se baseia em estudos observacionais, com as limitações inerentes a este tipo de estudos. De uma forma geral, podemos dizer que a ooforectomia bilateral diminui o risco de cancro do ovário de uma forma significativa e consistente na maioria dos estudos. No entanto, a incidência de cancro do ovário não é reduzida a zero e a sua incidência após histerectomia isolada é também muito baixa. A diminuição na incidência de cancro da mama após ooforectomia bilateral apresenta uma magnitude inferior à do cancro do ovário e não foi demonstrada em todos os estudos.

Por outro lado, a doença cardiovascular é causa de maior número de mortes em mulheres do que o cancro do ovário<sup>30</sup>. Os resultados de estudos observacio-

nais sugerem um impacto negativo na saúde das mulheres submetidas a ooforectomia bilateral antes da menopausa. Foi demonstrado um aumento da incidência de doença cardiovascular, osteoporose, doenças neurológicas e da mortalidade global. Nas mulheres submetidas a anexectomia bilateral na pós-menopausa, a evidência científica é menos consensual.

Como tomar a decisão?

Apesar de não existir um consenso estabelecido, as recomendações vão no sentido de preservar os ovários nas mulheres pré-menopáusicas, sem fatores de risco para cancro do ovário, sobretudo antes dos 45 anos. Nas mulheres pós-menopáusicas, acima dos 55 anos, a vantagem na preservação dos ovários é menos consistente e é nesta faixa etária que a incidência de cancro do ovário é maior, pelo que deve ser ponderada a anexectomia bilateral profilática. A maior dificuldade na decisão encontra-se entre os 45-55 anos. A decisão deve ser individualizada, após esclarecimento da doente. De realçar a importância do consentimento informado escrito, que embora não seja obrigatório ajuda a informar a doente e salvaguarda o médico. Para cada mulher devem ser considerados os fatores de risco para cancro do ovário ou da mama, assim como os fatores de risco para doença cardiovascular e osteoporose. Devem ser identificadas contraindicações absolutas ou relativas à utilização da terapêutica hormonal.

Sempre que se optar pela conservação dos ovários deve ser fortemente considerada a salpingectomia bilateral profilática.

Os autores agradecem a colaboração de Carlos Costa e Sílvia Lopes da Escola Nacional de Saúde Pública.

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Carlos Costa e Sílvia Lopes, Escola Nacional de Saúde Pública, DGH-Base de dados de resumos de altas hospitalares.
2. Whiteman MK, Hillis SD, Jamieson DJ et al. Inpatient hysterectomy surveillance in the United States, 2000-2004. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198(1):34.e1-34.e7.
3. Haber D. Prophylactic oophorectomy to reduce the risk of ovarian and breast cancer in carriers of BRCA mutations. *N Engl J Med* 2002;346:1660-1661.
4. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutations carriers. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:80-87.
5. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2002;346:1609-1615.
6. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 2002;346:1616-1622.

7. Chene G, Rahimi K, Mes-Masson AM et al. Surgical Implications of the Potential New Tubal Pathway for Ovarian Carcinogenesis. *J Minim Invasive Gynecol* 2013;20(2):153-159.
8. Sociedade Portuguesa de Ginecologia. *Cancro Ginecológico - Consensos Nacionais* 2013
9. Ferlay J, Shin HR, Bray F et al. *GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 10* [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010.
10. *Registo Oncológico Nacional 2006*. Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil-EPE. Lisboa, 2012.
11. Parker WH, Broder MS, Chang E, et al. Ovarian Conservation at the Time of Hysterectomy and Long-Term Health Outcomes in the Nurses' Health Study. *Obstet Gynecol* 2009; 113:1027-1037.
12. Jacoby VL, Grady D, Wactawski-Wende J et al. Oophorectomy vs Ovarian Conservation With Hysterectomy: Cardiovascular Disease, Hip Fracture and Cancer in the Women's Health Initiative Observational Study. *Arch Intern Med* 2011; 171:760-768.
13. Hankinson SE, Hunter DJ, Colditz GA et al. Tubal ligation, hysterectomy and risk of ovarian cancer. A prospective study. *JAMA* 1993. 270(23):2813-2318.
14. Rice M, Murphy M, Tworoger S. Tubal ligation, hysterectomy and ovarian cancer: A meta-analysis. *Journal of Ovarian Research* 2012 5:13.
15. Holub Z, Jandourek M, Jabor A et al. Does hysterectomy without salpingo-oophorectomy influence the reoperation rate for adnexal pathology? A retrospective study. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2000;27:109-112.
16. Dekel A, Efrat Z, Orvieto R et al. The residual ovary syndrome: a 20-year experience. *Eur J Obst Gynecol Reprod Biol* 1996;68:159-164
17. Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, et al. Menopause and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1987;316:1105-110.
18. Rivera CM, Grossardt BR, Rhodes DJ, et al. Increased cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy. *Menopause* 2009;16:15-23.
19. Gallagher JC. Effect of early menopause on bone mineral density and fractures. *Menopause* 2007;14:567-571.
20. Melton J, Khosla S, Malkasian GD et al. Fracture risk after bilateral oophorectomy in elderly women. *J Bone Miner Res* 2003;18:900-905.
21. Antonucci DM, Sellmeyer DE, Cauley JA et al. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Postmenopausal bilateral oophorectomy is not associated with increased fracture risk in older women. *J Bone Miner Res* 2005. 20(5):741-747.
22. Kritz-Silverstein D, Von Muhlen DG, Barrett-Connor E. Hysterectomy and oophorectomy are unrelated to bone loss in older women. *Maturitas* 2004;47(1):61-69.
23. Rocca W, Bower J, Maraganore D et al. Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology* 2007;69:1074-1083.
24. Rocca W, Bower J, Maraganore D et al. Increased risk of Parkinsonism in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology* 2008;70(3):200-209.
25. Rocca W, Grossardt B, Geda Y et al. Long-term risk of depressive and anxiety symptoms after early bilateral oophorectomy. *Menopause* 2008;15:1050-1059.
26. Gallicchio L, Whiteman MK, Tomic D et al. Type of menopause, patterns of hormone therapy use and hot flashes. *Fertil Steril* 2006;85(5):1432-1440.
27. Nathorst-Boos J, Von Schoultz B, Carlstrom K. Elective ovarian removal and estrogen replacement therapy-effects on sexual life, psychological well-being and androgen status. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 1993;14:283-293.
28. Parker WH, Broder MS, Liu Z et al. Ovarian Conservation at the Time of Hysterectomy for Benign Disease. *Clin Obstet Gynecol* 2007; 50(2):354-361.
29. Rocca WA, Grossardt BR, de Andrade M et al. Survival patterns after oophorectomy in premenopausal women: a population-based cohort study. *Lancet Oncol* 2006;7:821-828.
30. Parker WH. Bilateral Oophorectomy versus Ovarian Conservation: Effects on Long-term Women's Health. *J Minim Invasive Gynecol* 2010;17(2):161-166.