



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

FACULDADE
DE
MEDICINA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

INÊS FERREIRA LOPES

**CONSERVAÇÃO DE OVÁRIOS NA HISTERECTOMIA POR
PATOLOGIA BENIGNA – CONTROVÉRSIAS**

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE GINECOLOGIA

Trabalho realizado sob orientação de:
DOUTORA MARIA JOÃO DA SILVA FERNANDES LEAL CARVALHO

Maio/2020

CONSERVAÇÃO DE OVÁRIOS NA HISTERECTOMIA POR PATOLOGIA BENIGNA – CONTROVÉRSIAS

ARTIGO DE REVISÃO

Inês Ferreira Lopes

E-mail: inesflopes94@gmail.com

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Polo III, Ciências da Saúde

Azinhaga de Santa Comba, Celas

3000-548 Coimbra

Portugal

RESUMO

Na histerectomia por patologia benigna, a decisão acerca da conservação dos anexos é controversa. Por um lado, o cancro do ovário é a patologia maligna ginecológica mais letal e ainda não existe um rastreio eficaz para a sua deteção. Por outro, a menopausa cirúrgica deve ser ponderada, dados os potenciais riscos a longo prazo. O objetivo deste trabalho é rever, com base na evidência científica existente, os riscos e os benefícios da realização de anexectomia bilateral, no mesmo tempo cirúrgico, da histerectomia por patologia benigna.

Para a realização deste artigo de revisão, foi efetuada uma pesquisa com recurso à base de dados Pubmed, e foram analisadas publicações nacionais em revistas de referência dos últimos 10 anos.

A longo prazo, a realização de anexectomia bilateral nas mulheres com idade inferior a 50 anos, está associada a um aumento do risco de doença cardiovascular, de osteoporose e fratura óssea, de défice cognitivo, de Doença de Parkinson, de Doença de Alzheimer e de disfunção sexual. Quando realizada após esta idade, a literatura não demonstra franca associação com as patologias referidas, com exceção da osteoporose e disfunção sexual, apesar dos resultados não serem conclusivos. Os estudos demonstram que a realização de anexectomia está associada a um aumento da mortalidade global, devido principalmente a doença cardiovascular. Alguns dos sintomas e complicações podem melhorar com a terapêutica hormonal, no entanto os riscos devem ser individualizados. Segundo estudos recentes, os carcinomas do ovário mais frequentes podem ter origem nas trompas. Desta forma, a salpingectomia bilateral poderá ser uma estratégia, para redução do risco de desenvolvimento de cancro do ovário, nas mulheres submetidas a histerectomia por patologia benigna.

Em suma, a anexectomia tem a vantagem de reduzir o risco de cancro do ovário. No entanto, a anexectomia bilateral tem como consequências um impacto negativo na saúde das mulheres e um aumento da mortalidade quando realizada antes da menopausa. Atualmente a cirurgia recomendada para a redução do risco de cancro do ovário é a salpingectomia bilateral.

PALAVRAS-CHAVE

Histerectomia; Anexectomia bilateral; Ovariectomia, Salpingo-ooforectomia

ABSTRACT

The decision about ovarian conservation, in the context of hysterectomy for benign disease, is controversial. On one hand, ovarian cancer is the most lethal gynaecological malignancy and there is no efficient screening method to detect it. On the other hand, surgical menopause has to be pondered, due to the potential long-term risks. The purpose of this study is to review, based on the existing scientific evidence, the risks and the benefits of bilateral adnexectomy, at the time of benign hysterectomy.

To make this review, a research was carried out on the PubMed database and national publications in reference journals were analysed considering the last 10 years.

At long-term, bilateral adnexectomy in women younger than 50 years old is associated with an increased risk of cardiovascular disease, osteoporosis and bone fractures, cognitive dysfunction, Parkinson's disease, Alzheimer's disease and sexual dysfunction. When performed after this age, the literature demonstrate no evident association with the referred pathologies, except for osteoporosis and sexual dysfunction where the results are inconclusive. The studies show that adnexectomy is associated with increased overall mortality, mainly due to cardiovascular disease. Some of these symptoms and complications may improve with hormonal therapy, however, the risks have to be individualized. According to recent studies, the most frequent type of ovarian cancer may have a tubal origin. Therefore, bilateral salpingectomy might be a strategy to reduce ovarian cancer in women undergoing hysterectomy for benign pathology.

In conclusion, adnexectomy has the advantage of reducing the risk of ovarian cancer. However, the consequences of bilateral adnexectomy, a negative impact on the women's health and increased overall mortality, when performed before 50 years of age. Currently, the recommended surgery to reduce ovarian cancer is bilateral salpingectomy.

KEYWORDS

Hysterectomy; Adnexectomy; Ovariectomy; Salpingo-oophorectomy

ABREVIATURAS

AB → Anexectomia Bilateral

ACOG → *American College of Obstetricians and Gynecologists*

AVC → Acidente Vascular Cerebral

BRCA → *Breast Cancer Gene*

CSAG → Carcinoma Seroso de Alto Grau

CV → Cardiovascular

DCV → Doença Cardiovascular

DMO → Densidade Mineral Óssea

FSD → *Female Sexual Dysfunction*

FSH → *Follicle-Stimulating Hormone*

FSFI → *Score Female Sexual Functioning Index*

HDL → *High-Density Lipoprotein*

HSDD → *Hypoactive Sexual Desire Disorder*

IMC → Índice de Massa Corporal

NHS → *Nurses' Health Study*

STIC → *Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma*

TH → Terapêutica Hormonal

WHI → *Women's Health Initiative*

INTRODUÇÃO

Na histerectomia por patologia benigna, a decisão em relação à realização concomitante de anexectomia, no mesmo tempo cirúrgico, é controversa. O esclarecimento da mulher, acerca dos riscos e benefícios e as várias opções terapêuticas, é uma estratégia fundamental. (1)

Muitas mulheres são submetidas a histerectomia por patologia benigna, ao longo da vida. Em Portugal, foram efetuadas 166 177 histerectomias nos hospitais públicos, entre 2000 e 2014, verificando-se uma diminuição da taxa anual de 19,3%. Constatou-se que 58,7% das histerectomias foram realizadas por patologia benigna, 11,5% por patologia maligna e 11,3% por prolapso uterino. Houve uma diminuição de 4,7% das histerectomias feitas, entre 2000 e 2014, por patologia benigna. Os miomas uterinos foram a principal indicação, representando 43,5% das histerectomias. (2) Nos Estados Unidos são feitas todos os anos cerca de 600 000 histerectomias, sendo uma das cirurgias ginecológicas mais realizadas. (3) Entre 1997 e 2005, os miomas uterinos representavam um terço das causas, seguindo-se a hemorragia uterina anormal, que representava cerca de 16%, enquanto que a patologia maligna representava apenas 8%. Cada vez mais, a patologia benigna e a sua sintomatologia têm sido tratadas com sucesso, através de métodos conservadores, médicos e cirúrgicos. Estes englobam métodos hormonais, incluindo o dispositivo intrauterino com levonorgestrel, agonistas da GnRH e as miomectomias, explicando a diminuição do número de histerectomias realizadas. (2, 4, 5)

O cancro do ovário é a patologia maligna ginecológica mais letal e ainda não existe um rastreio eficaz para a sua deteção. Pelo receio do aparecimento deste cancro, clínicos e pacientes deparam-se com o dilema de realizar ou não, anexectomia bilateral (AB) eletiva aquando da histerectomia por patologia benigna. No entanto, a menopausa cirúrgica, no contexto de histerectomia, deve ser ponderada, dados os potenciais riscos a longo prazo. (6, 7) A lógica para a realização de AB é a prevenção de cancro da ovário e a diminuição do risco de uma cirurgia subsequente. Porém, da menopausa cirúrgica resulta uma queda abrupta dos níveis de estrogénios e de androgénios. Numa mulher após menopausa espontânea, o estroma ovárico continua biologicamente ativo, produz testosterona e androstenediona que são precursores para a produção de estrogénios a nível periférico, no tecido adiposo. Na mulher com menopausa cirúrgica a ausência deste processo leva a risco aumentado de doença cardiovascular, osteoporose, deterioração do estado cognitivo e disfunção sexual. (8, 9) A idade média de menopausa espontânea é 51 anos, a maioria das mulheres têm a menopausa entre os 46 e os 55 anos. Cerca de 5% das mulheres têm a menopausa entre os 40 e os 45 anos e 1%

antes dos 40 anos. Nesta faixa etária a principal causa de menopausa precoce ou prematura é a AB.(10)

A prática da conservação ovárica durante a histerectomia, por patologia benigna, tem vindo a aumentar, em especial em mulheres com idade inferior a 50 anos. A realização de AB também tem diminuído nas mulheres com idade entre os 50 e os 65 anos, mas de uma forma mais modesta. (2, 3) O estudo de *Asante* e col. de 2010, incluiu mulheres sujeitas a histerectomia por patologia benigna entre 1998 e 2006, nos Estados Unidos. Neste estudo observou-se um aumento anual da taxa de AB, realizada no mesmo tempo cirúrgico que a histerectomia, entre 1998 e 2001, e uma diminuição anual entre 2002 e 2006. Esta diminuição foi mais significativa no escalão etário entre os 45 e os 49 anos. Os autores deduziram que a alteração na tendência pudesse estar relacionada com a publicação de vários artigos observacionais, que mostraram um aumento da mortalidade e morbidade nas mulheres ooforectomizadas, especialmente as que não realizassem terapêutica hormonal (TH), e com a publicação do estudo *Women's Health Initiative* (WHI) que demonstrou os riscos da utilização de TH. (11) Um estudo realizado em 2013, nos Estados Unidos, incluiu mulheres com idade entre os 18 e os 64 anos, que foram histerectomizadas entre 2000 e 2010. Neste estudo verificou-se um aumento de 28% de conservação ovárica entre os 45 e 49 anos, e de 18% entre os 50 e 54 anos, entre 2000 e 2010. (3) O estudo de *Mikhail* e col. de 2015 estudou a realização de AB no mesmo tempo cirúrgico de histerectomia por patologia benigna, entre 1998 e 2011, nos Estados Unidos. No total de histerectomias realizadas neste intervalo temporal, foi realizada AB em 43,7% das histerectomias. Entre 1998 e 2001, observou-se um aumento da realização de AB de 2,2% por ano. Entre 2001 e 2011, observou-se uma diminuição de 3,6% por ano. Em 2001, 49,7% das mulheres submetidas a histerectomia por patologia benigna foram também submetidas a AB, enquanto que em 2011 este procedimento foi efetuado em 33,4% das mulheres. A tendência de diminuição da realização de AB verificou-se nas mulheres com idade entre os 25 e os 64 anos, mas foi mais pronunciada nas mulheres pré e peri-menopáusicas. (12) Em Portugal, entre 2000 e 2014, a taxa de AB no mesmo tempo cirúrgico da histerectomia, diminuiu de 71% para 51,9%. Nas mulheres com idade inferior a 40 anos, a taxa de AB passou de 22,1% para 12,1%. Entre os 40 e os 49 anos, a taxa de AB diminuiu de 67,1% para 32,1%. Entre os 50 e os 59 anos, a taxa de AB diminuiu de 90,2% para 76,7%. Nos escalões etários mais velhos observou-se apenas uma ligeira diminuição das AB. (2)

O modelo da carcinogénese do cancro do ovário parece estar a sofrer alterações. Historicamente, pensava-se que o Carcinoma Seroso de Alto Grau (CSAG), o tipo histológico mais comum, tinha origem nas células epiteliais ováricas. Estudos mais

recentes suportam a hipótese de que a maioria dos câncros do ovário tenha origem no epitélio tubário das fímbrias, nomeadamente numa lesão precursora, o *Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma* (STIC). (7, 13, 14)

As intervenções profiláticas devem apenas ser realizadas, se os benefícios forem superiores aos riscos. Por isso é que a prática de AB permanece tão controversa, nas mulheres sem risco aumentado de desenvolver cancro do ovário. Perante o novo modelo de carcinogénese, tem-se recomendado, aquando da histerectomia, a realização de salpingectomia profilática, com conservação ovárica.(13-16)

Num estudo realizado no Norte da Califórnia observou-se um aumento significativo da taxa de salpingectomias, aquando da histerectomia. Neste estudo, em 2011, apenas em 14,7% das histerectomias era realizada salpingectomia, enquanto que em 2014 essa percentagem aumentou para 72,7%.(17) No estudo de *Mikhail* e col. de 2015, observou-se um aumento da realização de salpingectomia bilateral aquando da histerectomia entre 1998 e 2011. Entre 1998 e 2008 houve um aumento anual de 8% na realização de salpingectomia bilateral, enquanto que este foi de 24% entre 2008 e 2011.(12) Num outro estudo, de 2018, realizado no Michigan, onde foram avaliadas histerectomias por patologia benigna, realizadas entre 2013 e 2015, observou-se que em 45,8% das histerectomias com conservação ovárica, era realizada concomitantemente salpingectomia eletiva. Em 2013, apenas em 27,5% das cirurgias era realizada salpingectomia, a taxa foi subindo progressivamente, e em 2015 a salpingectomia era realizada em 61,6%. Esta técnica era realizada maioritariamente nas mulheres com idade inferior a 60 anos.(18) Em Portugal, entre 2000 e 2014, a taxa de salpingectomia bilateral aumentou de 1.0% para 15.1%. Este aumento verificou-se maioritariamente após 2011, sendo mais evidente nas faixas etárias mais jovens. Nas mulheres com idade inferior a 40 anos, a taxa de salpingectomia aumentou de 2,2% para 25,6%. Entre os 40 e os 49 anos, a taxa de salpingectomia aumentou de 1.1% para 22,6%. Entre os 50 e os 59 anos, a taxa de salpingectomia aumentou de 0,5% para 6,8%. Nos escalões etários mais velhos, também se observou um aumento das salpingectomias, mas não de uma forma tão evidente. (2)

Esta revisão bibliografia pretende reunir informações, com base na evidência científica existente, sobre os benefícios e os riscos da realização de AB eletiva, no mesmo tempo cirúrgico, da histerectomia por patologia benigna.

MATERIAIS E MÉTODOS

Para redigir este artigo de revisão narrativa, foi realizada pesquisa de artigos na base de dados Pubmed, disponível em formato eletrônico, até fevereiro de 2020. Desta pesquisa foram incluídos artigos científicos publicados entre 2009 e 2020, realizados em humanos e foram utilizadas as seguintes palavras MESH: "Elective Surgical Procedures" AND "Ovariectomy", "Salpingo-oophorectomy", "Ovariectomy" AND "Hysterectomy", "Ovariectomy" AND "adverse effects" e "Salpingectomy". Inicialmente, foram selecionados, através da leitura dos títulos e resumos, os artigos que melhor se enquadravam no âmbito do tema deste trabalho. Após leitura integral dos artigos selecionados, foram incluídos 57, que cumpriam os critérios de inclusão. Estes foram: (i) histerectomia por patologia benigna; (ii) ooforectomia eletiva ou redutora de risco; (iii) salpingectomia; (iv) consequências da menopausa cirúrgica. Também foram analisadas publicações nacionais em revistas de referência. Os restantes artigos foram incluídos por pesquisa manual, citados nas publicações selecionadas. Nesta revisão foram incluídos apenas artigos escritos em inglês ou português, que perfizeram um total de 91 artigos.

RESULTADOS

As principais estratégias existentes para diminuir o risco de cancro do ovário são a AB, contraceção oral, laqueação tubária e salpingectomia bilateral. No entanto, o impacto que a AB em várias áreas da saúde da mulher pode acarretar um aumento do risco de doença cardiovascular, de osteoporose, de doenças psiquiátricas, na função sexual e na mortalidade global.

Prevenção de cancro do ovário

O cancro do ovário é a patologia oncológica ginecológica mais letal. Nos Estados Unidos, em 2015, morreram mais de 14 000 mulheres com cancro do ovário. O subtipo responsável pela maioria das mortes foi o Carcinoma Seroso de Alto Grau (CSAG). (17)

Atualmente, o cancro do ovário é dividido em duas categorias: tipo 1, são tumores menos frequentes, detetados habitualmente em estádios mais precoces e resultam de lesões precursoras; tipo 2, detetados em estádios mais tardios, responsáveis pela maioria das mortes. Os cancros tipo 1 incluem lesões serosas e endometrioides de baixo grau, células claras e mucinosos. Os tipo 2 incluem CSAG, adenocarcinomas endometrioides de alto grau, carcinomas indiferenciados e carcinosarcomas. Os CSAG são o tipo histológico mais comum e há cada vez mais evidências de que têm origem nas STIC. Esta lesão precursora foi identificada na população de alto risco, através do estudo anatomopatológico das peças de AB, em cirurgia redutora de risco. (9, 13, 16, 19-21)

Vários autores tentaram encontrar um método de rastreio eficaz, focando-se maioritariamente na ecografia transvaginal e CA-125. Mas, esta conduta não mostrou diminuir a mortalidade e aumentou o risco de cirurgias desnecessárias. O *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) recomenda que não seja feito rastreio de cancro do ovário em mulheres assintomáticas, sem risco genético. Desta forma, as estratégias que permitam diminuir o risco de desenvolvimento de cancro do ovário, tornam-se particularmente importantes. (6, 13, 14, 17, 19, 22)

Anexectomia Bilateral

A principal motivação para a realização de AB profilática é a redução do risco de desenvolver patologia ovárica, nomeadamente maligna.(23-25) A AB não elimina completamente o risco de carcinoma seroso subsequente, visto que ainda pode ocorrer o desenvolvimento de carcinoma peritoneal, mas este é raro. (26) Foi estimado que cerca de 1000 casos de cancro do ovário poderiam ser prevenidos anualmente, se a AB

eletiva fosse realizada aquando da histerectomia, nas mulheres com 40 anos ou mais.(6)

No *Nurses' Health Study* (NHS) que incluiu mais de 30 000 mulheres e com um seguimento de 28 anos, verificou-se que a histerectomia com AB estava associada a uma redução marcada da mortalidade por cancro do ovário. (23) O WHI é um estudo que incluiu mais de 25 000 mulheres pós-menopáusicas, com idades entre os 50 e os 79 anos, submetidas a histerectomia, onde cerca de 14 000 foram também submetidas a AB. Neste estudo observou-se que 0,33% das mulheres histerectomizadas, desenvolveram cancro do ovário, enquanto que no grupo sujeito também a AB, apenas 0,02% desenvolveram esta neoplasia. (24) O estudo *Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort*, com mais de 60 000 mulheres pós-menopáusicas, teve um seguimento de 13,9 anos. Neste estudo observou-se que a realização de AB, em qualquer idade, estava associada a uma diminuição do risco de desenvolver cancro do ovário, do que o das mulheres sujeitas apenas a histerectomia.(27)

Na população de baixo risco, deve-se ponderar os benefícios da AB na redução do risco de cancro do ovário e da mama, e os efeitos negativos de uma menopausa cirúrgica potencialmente precoce. Estão associados riscos de doença cardiovascular, osteoporose, deterioração do estado cognitivo e disfunção sexual. (1, 28)

Em 2008, a ACOG publicou *guidelines* sobre a realização de AB. Nas mulheres pré-menopáusicas, de baixo risco, é aconselhada a conservação ovárica. Nas mulheres pós-menopáusicas, devido ao risco de cancro do ovário, por ser esta a idade onde há maior incidência, aconselham que a AB, no mesmo tempo cirúrgico da histerectomia, deve ser considerada. (29)

Contraceção Oral

O uso de contraceptivos orais está associado a uma diminuição do risco de cancro do ovário de 40 a 50%. Este efeito é mais evidente com um longo tempo de utilização e os benefícios duram até 15 anos após a descontinuação. (19) O estudo NHS realizado em 1976, com um seguimento de 28 anos, estudou os efeitos dos contraceptivos orais a longo prazo em 100 000 mulheres, com idades compreendidas entre os 30 e os 50 no início do estudo. Os resultados mostraram uma diminuição do risco de cancro do ovário, tanto mais acentuada quanto maior a duração do uso de contraceptivos orais. (13) O seu efeito nas STIC ainda não é claro. (13, 19)

Laqueação Tubária

A laqueação tubária está associada a uma diminuição do risco de cancro do ovário comparável à da contraceção oral. (13, 19) No estudo NHS observou-se que a laqueação tubária estava associada a uma diminuição do risco de desenvolver cancro do ovário. Esta associação foi mais significativa para tumores não serosos e quando a cirurgia era efetuada antes dos 35 anos. Neste estudo também se verificou uma diminuição do risco com a histerectomia realizada de forma isolada, sendo também a associação mais relevante com os tumores não serosos. (30)

Salpingectomia Bilateral

Com o surgimento da teoria de que a trompa possa estar na génese da maioria dos cancros do ovário, a salpingectomia presumivelmente diminuirá a sua prevalência. Desta forma, cada vez mais é recomendada a sua realização de forma profilática, na população de baixo risco, quando se realiza uma histerectomia por patologia benigna. Também está recomendada como contraceção definitiva, em vez de laqueação tubária, que deixaria as fímbrias intactas. Esta cirurgia permite evitar as consequências a longo prazo associadas à AB, nomeadamente a menopausa cirúrgica. Neste momento, ainda não existem estudos que provem a eficácia da salpingectomia profilática, na diminuição da mortalidade por cancro do ovário. (13, 14, 19, 21, 31, 32)

Alguns ginecologistas não realizam salpingectomia, por receio que este procedimento aumente a morbilidade cirúrgica e que diminua a função ovárica, com consequente menopausa precoce, por interrupção da circulação comum aos ovários e trompas.(16) Num estudo de 2019, realizado na Suécia, observou-se que as mulheres submetidas a salpingectomia no mesmo tempo cirúrgico da histerectomia, tinham maior risco de desenvolver sintomas característicos da menopausa, um ano após a cirurgia, do que as mulheres sujeitas apenas a histerectomia. O risco foi mais significativo em cirurgias realizadas na faixa etária dos 45 aos 49 anos. (33) No entanto, vários estudos demonstraram que a associação de salpingectomia bilateral à histerectomia, por patologia benigna, não afeta a função ovárica, desde que se tenha o cuidado de preservar os vasos adjacentes ao hilo ovárico. Não houve impacto nos valores da hormona antimulleriana nem na *Follicle-Stimulating Hormone* (FSH), na contagem dos folículos antrais ou do diâmetro médio dos ovários. Também demonstraram que não há diferenças quanto ao tempo de internamento hospitalar, regresso à atividade habitual, taxa de complicações, ou tempo operatório.(17, 18, 21, 34, 35)

Várias sociedades científicas recomendam que na histerectomia com conservação ovárica, se deva proceder a salpingectomia bilateral. A Sociedade Americana de Ginecologia Oncológica, em 2015, estipulou que a salpingectomia deveria

ser considerada como uma estratégia alternativa a outras técnicas de esterilização e deveria ser realizada de forma oportunista quando se efetua histerectomia ou outra cirurgia pélvica. (19) Em 2019, a ACOG recomendou que na população de baixo risco para cancro do ovário, se deva considerar a realização de salpingectomia bilateral quando se faz histerectomia, por patológica benigna e que a salpingectomia bilateral deveria ser considerada como método de contraceção definitiva.(15)

Prevenção de cancro da mama

Em vários estudos observou-se que a realização de AB, no mesmo tempo cirúrgico de histerectomia por patologia benigna, estava associada a redução do risco de cancro da mama, quando realizada em idade jovem. No estudo NHS verificou-se que as mulheres, com idade inferior a 47,5 anos, sujeitas AB aquando da histerectomia, tinham uma diminuição do risco de cancro da mama. (23) No estudo retrospectivo de *Mytton* e col. observou-se um aumento da incidência de cancro da mama, nas mulheres com conservação ovárica, com idade entre os 35 e 45 anos, mas uma mortalidade inferior à das ooforectomizadas. (25) No estudo de *Boggs* e col. nas mulheres sujeitas a AB, observou-se uma diminuição do risco de cancro da mama com expressão de recetores dos estrogénios e não houve associação quando estes eram negativos. (36) No estudo *Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort* observou-se uma redução de 10% de todos os cancros no grupo de mulheres submetido a histerectomia e AB, em qualquer idade, quando comparado com o grupo controlo. Estes resultados foram maioritariamente por redução do risco de cancro da mama, no qual a realização de histerectomia associada a AB em qualquer idade esteve associado a uma redução de 20% da incidência. O efeito protetor foi mais evidente quando a AB era realizada antes dos 45 anos, mas também se observou uma diminuição significativa da incidência de cancro de mama, quando a AB era feita em mulheres com idade superior ou igual a 55 anos. (27)

Portadoras de mutações BRCA

É essencial distinguir as mulheres que são de baixo risco das de alto risco. (1) As mulheres de alto risco são aquelas que tenham história pessoal ou familiar, nomeadamente dois parentes de primeiro grau, com cancro da mama ou do ovário, sugestivo de mutação nos genes BRCA1 ou BRCA2. A população em geral tem um

risco de 1,4% de vir a desenvolver cancro do ovário, enquanto que as mulheres portadoras destas mutações, têm um risco de 15 a 60%. (1) Está demonstrado que nesta população, a AB redutora de risco diminui a incidência de cancro do ovário em 70 a 90% e do cancro da mama de 37 a 60%.(19, 29) Desta forma, mulheres portadoras de mutações BRCA1 ou BRCA2 devem ser aconselhadas a fazer AB redutora de risco entre os 35 e 40 anos e/ou quando o projeto reprodutivo estiver terminado.(1, 19, 28, 31) Cerca de 74% das portadoras escolhe fazer cirurgia redutora de risco. (22) Em 2008, as *guidelines* da ACOG recomendam a realização AB, após o término do projeto reprodutivo, na população de alto risco, portadoras de mutações BRCA1 ou BRCA2. A cirurgia deve incluir inspeção e colheita de lavado peritoneal.(29)

Os contraceptivos orais diminuem o risco de cancro do ovário tipo 1 e 2 mas a sua segurança é controversa nas portadoras de mutações BRCA1 e 2.(19, 37) Numa meta-análise de 2010, cuja população de estudo era composta por mulheres portadoras de mutações BRCA1 e BRCA2, não houve associação estatisticamente significativa entre cancro da mama e o uso de contraceptivos orais modernos, apenas com a utilização de formulações produzidas antes de 1975. No entanto, nesta meta-análise todos os estudos incluídos eram retrospectivos e os desenhos de estudo eram distintos. Em alguns dos estudos, os controlos considerados portadores de mutação não tinham estudo genético completo. (38) Uma meta-análise de 2020, incluiu sete publicações sobre a relação entre contraceção oral nas mulheres portadoras de mutações BRCA e cancro do ovário e dez publicações com a relação entre a contraceção oral nestas mulheres e cancro da mama. A maioria dos estudos confirmou que a contraceção oral reduzia o risco de cancro do ovário nas mulheres portadoras de mutações BRCA. Quanto à relação entre contraceção oral e cancro da mama nas portadoras de mutação, os estudos foram controversos. Uns artigos demonstraram aumento do risco de desenvolvimento desta neoplasia e outros não encontraram qualquer associação. Desta forma, a meta-análise concluiu que não se podia excluir um aumento do risco de cancro da mama com a contraceção oral, nas mulheres portadoras de mutação BRCA1 e BRCA2. (37)

As mulheres portadoras de mutações BRCA1 e BRCA2 nem sempre aceitam ser sujeitas a menopausa cirúrgica precoce, causada por AB. Para esta população uma estratégia apelativa é a realização de salpingectomia bilateral, com conservação ovárica, após conclusão do projeto reprodutivo. Esta seria uma medida transitória de redução do risco, até desejarem o procedimento definitivo, a AB, de preferência até aos 40 anos.(19, 32, 39) É de realçar que ainda não existem estudos que comprovem a eficácia da salpingectomia, na redução do risco de cancro do ovário. No entanto, há evidência clara que AB reduz. Por isso, a estratégia de fazer inicialmente salpingectomia

e numa segunda fase ooforectomia bilateral, apenas deve ser proposta quando as mulheres estão relutantes a realizar AB na idade recomendada. É de destacar que, a AB quando não é efetuada na idade recomendada, não terá efeito protetor sobre o cancro da mama. Não obstante, estas mulheres podem optar por outras medidas profiláticas como o rastreio mais criterioso e regular, a quimioprevenção ou a mastectomia. (19, 22)

Prevenção de intervenções cirúrgicas pélvicas futuras

Até 9% das mulheres que realizaram histerectomia sem AB necessitaram de nova cirurgia, para excisão dos anexos. Este risco é aproximadamente 2% superior às mulheres que não foram submetidas a histerectomia. As causas mais frequentes são dor pélvica e massa anexial assintomática. (1, 40) Segundo *Walker* e col. 28% das AB são devidas a hidrossalpinge, estas poderiam ter sido prevenidas por salpingectomia no momento da histerectomia.(19) A AB pode prevenir dor pélvica, formação de quistos ováricos, síndrome ovárico residual e endometriose. No entanto, nas mulheres pós-menopáusicas podem estar presentes quistos ováricos benignos e raramente é necessária intervenção cirúrgica. (26)

A AB eletiva também deverá ser cuidadosamente considerada nas mulheres de alto risco cirúrgico, mulheres que fazem anticoagulação, com aderências pélvicas graves e obesidade. (1)

As *guidelines* da ACOG de 2008 aconselham que devem ser ponderados os riscos de uma reintervenção cirúrgica e os benefícios da conservação ovárica, nas mulheres com endometriose, doença inflamatória pélvica ou dor pélvica crónica. (29)

Risco cardiovascular

Na população saudável, há fortes evidências de que os estrogénios têm um efeito protetor cardiovascular. O estado pós-menopausa está associado a mais obesidade central, maior risco de síndrome metabólico e perfil lípido aterogénico, isto é, valores mais elevados de colesterol total e de não-*High-Density Lipoprotein* (HDL) e mais baixos de HDL. Estas alterações estão associadas ao desenvolvimento e progressão de aterosclerose e aumento do risco de doença cardiovascular (DCV).(9, 41) No estudo de *Teixeira* e col. observou-se que as mulheres submetidas a AB, redutora de risco, tinham valores significativamente mais altos de colesterol não-HDL e mais baixos de HDL do que os controlos. Esta associação foi estatisticamente significativa, para as mulheres submetidas a cirurgia após os 45 anos. Nas mulheres

com menos de 45 anos apenas a associação com valores baixos de HDL foi estatisticamente significativa. Apesar de no grupo submetido a cirurgia haver uma maior proporção de mulheres que praticava exercício físico e menor proporção de fumadoras, isto é, com um estilo de vida mais saudável, elas apresentaram um perfil lipídico mais aterogénico do que os controlos. (41)

Num estudo retrospectivo com 326 mulheres, com risco elevado para cancro do ovário, submetidas a AB redutora de risco e 679 controlos, observou-se que o grupo sujeito a cirurgia teve mais síndrome metabólico. Estas mulheres apresentavam perímetro abdominal maior, traduzindo obesidade central. Apresentavam também tensão arterial e glicémia mais elevadas, assim como alterações no perfil lipídico. Estes resultados demonstraram que a AB redutora de risco, poderá aumentar o risco de Diabetes mellitus tipo 2 e DCV. (42)

No estudo de *Gibson* e col. observou-se um aumento do Índice de Massa Corporal (IMC) em todas as mulheres após a menopausa, no entanto, este foi mais pronunciado nas mulheres submetidas a AB, do que nas que tiveram menopausa espontânea, sugerindo que a AB acelera o aumento de peso. Este incremento ponderal pode elevar o risco de doenças crónicas, relacionadas com a obesidade.(43)

O estudo NHS contou com mais de 29 000 mulheres sujeitas a histerectomia por patologia benigna, das quais 55% foram também ooforectomizadas no mesmo tempo cirúrgico. Na análise de 2009, o estudo demonstrou que as mulheres submetidas a AB tiveram um risco acrescido de doença cardíaca fatal e não fatal. Quando se fez a análise por idades, constatou-se que a associação entre a incidência aumentada de eventos coronários apenas ocorreu nas mulheres submetidas a cirurgia antes dos 45 anos. Não se observou associação nos escalões etários superiores a 45 anos. (44) Na análise de 2013, observou-se que o aumento do risco é ainda mais evidente se as mulheres realizaram AB antes dos 50 anos e não fizeram TH da menopausa, havendo um aumento do risco de mortalidade de 200%. Não se observou associação nas mulheres com idade entre os 50 e os 59 anos. Nas mulheres com fatores de risco conhecidos para DCV, a AB não aumentou o risco de DCV nem a sua mortalidade, o que sugere que a AB não altera de forma substancial o desfecho em mulheres previamente de alto risco. Neste estudo a utilização de TH imediatamente após menopausa cirúrgica pareceu eliminar o risco acrescido de DCV, enquanto que a sua utilização não teve qualquer impacto nas mulheres com menopausa espontânea. Constatou-se um aumento de 23% de mortalidade por doença coronária nas mulheres submetidas a AB. (23)

No *Mayo Clinic Cohort Study of Oophorectomy and Aging* verificou-se um aumento da mortalidade de causa cardiovascular, quando a AB era praticada antes dos 45 anos. Este risco acrescido pareceu ser atenuado por TH. (45)

No estudo de *Mytton* e col. observou-se que com a conservação ovárica havia um menor risco de eventos cardíacos isquémicos. (25) No estudo de *Ingelsson* e col. constatou-se associação entre AB, quando realizada antes dos 50 anos, e aumento do risco cardiovascular (CV) e de Acidente Vascular Cerebral (AVC).(46)

No estudo WHI, na análise *Jacoby* e col. não se verificou associação entre AB e doença coronária fatal ou não fatal, no entanto não foi avaliada a presença, prévia à cirurgia, de fatores de risco CV, que poderia estar aumentada, visto ser uma população mais idosa do que nos outros estudos. Também não houve acréscimo de risco CV com o uso ou não de TH. No entanto 78,6% das mulheres faziam ou tinham feito TH, o que poderá ter levado a não identificarem pequenas diferenças estatisticamente significativas entre as populações. (24) No *WHI Coronary Artery Calcium Study*, encontrou-se correlação entre doença coronária subclínica, traduzida pela presença de cálcio coronário, e AB, sem utilização subsequente de TH, independentemente dos tradicionais fatores de risco CV.(47)

Num estudo retrospectivo de cobertura nacional taiwanesa, com seguimento de 13 anos, não se observou relação estatisticamente significativa entre AB e AVC. Observou-se efeito protetor da TH na população com idade superior a 50 anos, no entanto esta associação não foi observada na população mais jovem, provavelmente pela baixa utilização de TH nessa população. (48)

Segundo o estudo de *Laughlin-Tommaso* e col. que faz parte do *Mayo Clinic Study of Uterine Disease and Health*, a histerectomia com conservação ovárica também está associada a um aumento do risco de DCV e de condições metabólicas, mesmo após normalização de fatores de risco de base, como hipertensão e obesidade. O risco de doença coronária foi 33% maior no grupo de mulheres histerectomizadas, em comparação com o grupo sem cirurgia. Os autores admitem que estes resultados poderão ser, pelo menos em parte, explicados por comprometimento da função ovárica secundária à cirurgia por perda de circulação colateral.(49)

Risco de osteoporose

Depois da menopausa espontânea, a Densidade Mineral Óssea (DMO) diminui e a prevalência de fraturas aumenta. Os estrogénios inibem a reabsorção óssea, e os androgénios inibem a reabsorção óssea e estimulam a sua formação. Desta forma, a diminuição destas hormonas, através da menopausa cirúrgica, é fator de risco para

perda de massa óssea. (50, 51) A osteoporose e as fraturas ósseas têm um papel importante na saúde da mulher, mais especificamente as fraturas da anca, que levam a um aumento da mortalidade e morbidade. (8)

Na meta-análise de *Fakkert* e col. de 2017, concluíram que após a menopausa cirúrgica, a DMO diminuiu e que era significativamente mais baixa do que nas mulheres pré-menopáusicas com a mesma idade. Contudo, o risco de fratura da bacia não foi mais alto do que nas mulheres da mesma idade com menopausa espontânea. Quando se comparou a DMO e o risco de fratura, em mulheres pós-menopáusicas e mulheres submetidas a AB após a idade espontânea de menopausa, não foram encontradas diferenças. (52)

Segundo uma meta-análise de 2017, cuja população incluiu apenas mulheres pré-menopáusicas de alto risco, verificou-se que mulheres com idade inferior a 50 anos, submetidas a AB de redução de risco, que não fizeram TH, tinham um risco mais elevado de osteopenia, osteoporose e de fratura. Ou seja, a menopausa cirúrgica leva a uma perda óssea mais rápida do que menopausa espontânea. Isto pode ser explicado pela produção de androgénios pelos ovários, após a menopausa, estimulando a produção de estrogénios endógenos que protegem contra fraturas. A densidade mineral óssea diminuiu até 6,7% nos 12 meses após AB, ou seja, num ritmo muito superior ao de uma mulher com menopausa espontânea. *Vermeulen* e col. aconselham que se efetuem avaliações de rotina da densidade mineral óssea, e que se faça TH nas mulheres sujeitas a AB antes dos 50 anos, no entanto ainda se desconhece a duração ideal de TH neste contexto. (22)

A associação entre AB e o risco de perda óssea e de fratura osteoporótica, não é bem clara nas mulheres mais velhas, pós-menopáusicas. No estudo *Study of Osteoporotic Fractures*, de *Antoniucci* e col. não foi encontrada associação entre a realização de AB e o aumento do risco de fratura da anca ou vertebral, em mulheres de 65 anos submetidas a AB após a menopausa espontânea. Contudo, as mulheres ooforectomizadas tinham valores séricos de testosterona significativamente mais baixos do que as mulheres com ovários (53). Este resultado de diminuição de testosterona sérica sem a presença de associação com maior risco de fratura é contrário aos resultados de *Cummings* e col. onde os valores de testosterona inferiores a 0.7 pg/ml estavam associados a um aumento do risco de fratura da anca de 60%. (54) Já no estudo *Mayo Clinic*, de *Melton* e col. com mulheres após menopausa espontânea, o risco de fratura osteoporótica (anca, vertebral e punho) foi mais elevado nas mulheres submetidas a AB após menopausa espontânea, em média 14 anos, do que na população em geral. Houve um aumento do risco global de fraturas de 32% e aumento do risco de 54% de fraturas associadas à osteoporose. A TH foi associada a uma

redução do risco de fraturas, mas esta não foi estatisticamente significativa. Estes resultados são consistentes com a teoria de que os androgénios produzidos pelo ovário após a menopausa levam há produção de estrogénio que tem efeito protetor para fraturas osteoporóticas.(55)

Num estudo observacional longitudinal com mais de 80 000 mulheres pós-menopáusicas, foi avaliada a relação entre o tempo de cessação de TH e a perda de massa óssea. Observou-se que as mulheres que descontinuaram TH tiveram um maior risco de fratura da bacia e de menor DMO, do que as que mantiveram TH. Quanto maior o tempo de cessação da TH, menor a DMO, e maior o risco de fratura da bacia. A TH não teve um efeito protetor a longo prazo, neste estudo verificou-se que após 2 anos de cessação da TH, já não havia efeito protetor sobre a fratura da bacia. (56)

Nos estudos WHI e NHS não houve associação estatisticamente significativa entre AB e aumento do risco de fratura da anca. (24, 44)

Em suma, nas mulheres pré-menopáusicas, no estudo de *Fakkert* e col. a realização de AB estava relacionada com uma diminuição da DMO mas não com o aumento do risco de fratura.(52) No estudo de *Vermeulen* e col. observou-se aumento do risco de osteopenia, osteoporose e fratura osteoporótica nas mulheres pré-menopáusicas sujeitas a AB. (22) Nas mulheres pós-menopáusicas, nos estudo de *Fakkert* e col. e de *Antoniucci* e col. não se observou associação entre a realização de AB e aumento do risco de fratura osteoporótica, no entanto esta relação foi observada no estudo de *Melton* e col. (52, 53, 55)

Risco de desenvolvimento de doenças psiquiátricas

Sabe-se que a AB tem um efeito deletério no estado cognitivo, mas o mecanismo responsável pelo aumento do risco, ainda não é claro, podendo ser por redução do estrogénio circulante, por diminuição dos níveis circulantes de progesterona e testosterona, por aumento da produção de gonadotrofinas ou por interação com variantes genéticas.(57)

No estudo *Mayo Clinic Cohort Study of Oophorectomy and Aging*, o risco de défice cognitivo e demência foi maior, quando as mulheres pré-menopáusicas foram submetidas a AB uni ou bilateral. O risco foi tanto maior quanto mais jovem a mulher na altura da AB, principalmente se a cirurgia fosse realizada antes dos 45 anos. Esta associação desaparecia, quando as mulheres faziam TH até aos 50 anos. (58) Outros estudos baseados nesta população, também sugeriram associação com Doença de Parkinson e com o desenvolvimento a longo prazo de sintomas depressivos e de ansiedade. O risco era mais elevado, quanto menor fosse a idade da mulher. Não houve

alteração significativa do risco com TH.(59, 60) Por outro lado, no estudo de *Gibson* e col. observou-se que os sintomas depressivos e de ansiedade que surgiam no período pré-menopáusico melhoraram ao longo dos anos, após a entrada na menopausa, tanto em mulheres jovens submetidas a histerectomia com ou sem AB, como nas não submetidas a cirurgia, ou seja, a menopausa cirúrgica não teve impacto negativo duradouro no humor.(61) No estudo de *Laughlin-Tommaso* e col. de 2020, observou-se que as mulheres sujeitas a histerectomia, com conservação ovárica, tiveram maior risco, a longo prazo, de desenvolver depressão e ansiedade de novo, do que as mulheres do grupo controlo, não histerectomizadas. O risco foi particularmente maior nas mulheres sujeitas a histerectomia, em idade mais jovem. Não se observou associação entre histerectomia e o risco a longo prazo de demência, esquizofrenia ou perturbações de abuso de substâncias. (62)

Segundo o estudo de *Rivera* e col. o risco de mortalidade por doenças neurológicas ou mentais foi maior nas mulheres sujeitas a AB em idade jovem, inferior aos 45 anos. O risco não foi atenuado pela realização de TH até à idade igual ou superior a 45 anos. (63)

Quanto à correlação com Doença de Alzheimer, no estudo de *Bove* e col. o *Religious Orders Study and Memory and Aging Project*, que contou com 1884 mulheres e com um seguimento de 18 anos, observou-se que nas mulheres submetidas a AB, em idade jovem, havia uma deterioração do estado cognitivo mais rápido e mais achados neuropatológicos de Doença de Alzheimer. O início da TH nos primeiros 5 anos após menopausa cirúrgica, e continuada ao longo de 10 anos, esteve associada a uma diminuição da velocidade de deterioração cognitiva, mas não com a diminuição da deteção de achados neuropatológicos de Doença de Alzheimer. Quando iniciada mais de 5 anos após menopausa cirúrgica, não se observava efeito atenuante.(64) Num outro estudo, realizado em mulheres submetidas a AB após a menopausa, não houve aumento do risco de desenvolvimento de Doença de Alzheimer. (65) No estudo de *Zeydan* e col. de 2019, observou-se um aumento do risco de anomalias estruturais no lobo temporal medial, nas mulheres que realizaram AB antes dos 50 anos, mesmo tendo realizado 10 anos de TH. Esta anomalia pode estar associada a estádios pré-clínicos de Doença de Alzheimer.(66)

No estudo de *Ryan* e col. quer a menopausa precoce espontânea, quer a cirúrgica, antes dos 40 anos, esteve associada à diminuição da fluência verbal e da memória visual a longo prazo. A utilização de TH pareceu atrasar o declínio da memória visual, mas aumentava o risco de diminuição da fluência verbal. Ao longo dos 7 anos de seguimento, também se observou um risco aumentado de declínio da resposta

psicomotora. Nas mulheres pós-menopausa não houve associação significativa entre a AB e a função cognitiva.(67)

Contudo, em mulheres de idades mais avançadas, iniciar a TH parece ter mais malefícios do que benefícios, em termos de demência e de déficit cognitivo. (22) Os ensaios da WHI mostraram que a TH, se iniciada nas idades entre os 65 e os 79 anos, isto é, vários anos após o início da menopausa, aumentava o risco de déficit cognitivo. *Rocca* e col. propôs a *timing hypothesis*, que defende que o efeito protetor ou deletério do estrogênio depende da idade da mulher no início do tratamento e do estado menopáusicos. (68) . Desta forma, propõe que as mulheres submetidas a AB, antes da idade de menopausa espontânea, ou que tenham menopausa precoce, deveriam fazer TH até à idade média de menopausa espontânea.(69)

Impacto na função sexual

Na população pós-menopáusicas a perda da função sexual é multifatorial, sendo difícil de avaliar, pois outras variáveis para além do status hormonal, como o parceiro sexual ou outras doenças podem influenciar a sexualidade. Esta alteração parece resultar maioritariamente da diminuição da libido e da dispareunia. (9, 50) A dispareunia resulta da secura vaginal, causada pelo déficit de estrogénios.(50, 70) Os sintomas genitais associados a déficit de estrogénios são a secura vaginal, o prurido e o ardor. A longo prazo, o déficit de estrogénios e androgénios pode levar ao adelgaçamento progressivo da mucosa vaginal, vaginite atrofica, equimoses, dispareunia, fissuras, ulcerações e estenose vaginal.(51) A utilização de TH, sistémica ou local, em baixas doses pode ser um tratamento eficaz para a atrofia vaginal e dispareunia.(71)

O *Score Female Sexual Functioning Index (FSFI)*, é uma ferramenta utilizada para avaliar a função sexual na mulher. O score varia entre os valores 2 e 36, quanto maior o score melhor a função sexual. O estudo de coorte de *Chen* e col. definiu que um score inferior a 26 representava disfunção sexual. Neste estudo, nenhuma mulher sujeita a AB teve um score superior a 30. Em todas as dimensões do FSFI, nomeadamente desejo, excitação subjetiva, lubrificação, orgasmo, satisfação e dor, as mulheres submetidas apenas a histerectomia revelaram melhores scores do que as ooforectomizadas. (72) No estudo de *Rodriguez* e col. todas as mulheres submetidas a histerectomia por patologia benigna, com ou sem AB, tiveram um score FSFI inferior a 26,55, que indicava que todas as mulheres apresentavam disfunção sexual. Neste estudo, não houve diferenças na função sexual por serem ou não ooforectomizadas, ou pelo uso de TH.(73) Segundo *Dennerstein* e col. as mulheres, de qualquer idade, submetidas a AB tiveram uma maior probabilidade de preencherem os critérios para

Hypoactive Sexual Desire Disorder (HSDD) do que as não submetidas a cirurgia. As mulheres que faziam TH tiveram menor probabilidade de apresentarem diminuição do desejo sexual e de HSDD. (74)

Num estudo transversal, em mulheres sujeitas a AB redutora de risco, a prevalência de *Female Sexual Dysfunction* (FSD) foi de 74% e a de HSDD foi de 73%, enquanto que na população em geral a prevalência de FSD é de 40 a 45% e a de HSDD é de 9 a 22%. Os principais fatores para disfunção sexual foram secura vaginal, em 44% das mulheres, dispareunia, em 28% das mulheres e dificuldade em atingir orgasmo, em 25% das mulheres. Os fatores associados com melhor função sexual foram satisfação no relacionamento, menor dor e a utilização de estrogénio tópico. Neste estudo, a utilização de TH sistémica não teve relação com melhoria da função sexual. Não foi encontrada correlação entre os valores de testosterona sérica e FSD ou HSDD.(75) Segundo o estudo de *Madalinska* e col. cuja população de estudo incluiu apenas mulheres pré-menopáusicas de alto risco, verificou-se que a disfunção sexual, por desconforto, era mais prevalente nos grupos submetidos a AB de redução de risco, do que nas mulheres com menopausa não cirúrgica. A TH nem sempre aliviava o desconforto sexual. (76) *Johansen* e col. comparou a atividade sexual de mulheres de alto risco com e sem AB redutora de risco. Neste estudo as mulheres submetidas a AB apresentaram mais desconforto sexual, menor prazer e menos atividade sexual do que os controlos. A TH pareceu atenuar o desconforto, no entanto não se traduziu por diferença significativa no score do *Sexual Activity Questionnaire* que avalia o prazer sexual e o desconforto. A perda do interesse sexual foi a principal razão para a inatividade sexual, em 34% das mulheres submetidas a AB e de 26% dos controlos.(77) Em 2011, *Finch* e col. comparou a função sexual em mulheres maioritariamente pré-menopáusicas, antes e depois de AB redutora de risco. Nas mulheres pré-menopáusicas observou-se uma diminuição da atividade um ano após AB, por diminuição do prazer e maior desconforto. A utilização pós-cirúrgica de TH esteve associada a melhor função sexual do que a não utilização, no entanto, continuava inferior ao observado previamente à cirurgia. As mulheres pós-menopáusicas submetidas a cirurgia apresentaram uma pequena diminuição da função sexual. (78) Numa reavaliação recente desta coorte os resultados mantiveram-se. As mulheres pré-menopáusicas submetidas a AB tiveram diminuição do prazer e aumento de desconforto que era atenuado pela TH. As mulheres pós-menopáusicas submetidas a cirurgia apenas tiveram um aumento do desconforto. Estes achados sugerem que a AB precoce tem impacto na função sexual, que parece ser imediato e mantido, não se notando agravamento dos sintomas ao longo do tempo. A TH pode atenuar os sintomas, mas não os reverte para os valores antes da cirurgia.(79) O estudo transversal, *National Social Life, Health and Aging Project*, que incluiu 1352 mulheres com idade entre os 57

e os 85 anos, foi elaborado para estudar a sexualidade nas mulheres mais velhas. Comparou mulheres com conservação ovárica com mulheres ooforectomizadas. Nas mulheres sujeitas a AB verificou-se uma diminuição da frequência e atividade sexual, mas não de ideação sexual em relação aos controlos. Não houve diferenças quanto à falta de interesse, lubrificação vaginal, anorgasmia, dor ou falta de prazer. (80)

Mortalidade global

Parker e col. realizou um estudo observacional com participantes do NHS, com um seguimento de 24 anos, observou um aumento do risco de mortalidade global, por doença coronária, por cancro colorretal e por cancro do pulmão, no grupo submetido a AB, quando comparado ao grupo de mulheres histerectomizadas com conservação ovárica. As principais causas foram doença coronária e cancro do pulmão. A mortalidade foi maior nas mulheres mais jovens, com menos de 50 anos, submetidas a AB e que não fizeram TH. A AB diminuiu claramente o risco de cancro do ovário. A diminuição do risco de cancro da mama chegou a 50%, se realizada antes dos 50 anos. Em nenhuma idade, a AB foi associada a aumento da sobrevida. (44) Uma análise posterior desta população, com um seguimento de mais 4 anos, chegou às mesmas conclusões que a análise anterior, e verificou que com a AB o aumento de risco de mortalidade global era de 13%. As mulheres ooforectomizadas antes dos 50 anos e que nunca usaram TH, tinham um incremento de risco de mortalidade global de 41%. (23) Outros estudos de coorte de grandes dimensões como *Mayo Clinic Cohort Study of Oophorectomy and Aging* e um estudo retrospectivo de bases de dados nacionais inglesas, realizado por *Mytton* e col. também mostraram um aumento da mortalidade global, associado à remoção dos ovários em idade jovem. (8, 25) No estudo de *Gierach* e col. observou-se que a realização de AB em idade jovem estava associada a um risco aumentado de mortalidade global, e especificamente com risco aumentado de morte por doença coronária. Quando realizada antes dos 35 anos, a AB esteve associada a um risco acrescido de mortalidade de 20%. Observou-se que quanto mais velha fosse a mulher quando era submetida a AB, menor era o risco acrescido de mortalidade global, e este desaparecia aos 50 anos. A TH pareceu atenuar o risco acrescido associado a AB. (81) Segundo o modelo de *Markov*, a conservação ovárica confere um aumento da sobrevivência até aos 65 anos. (8)

O único grande estudo prospetivo que não demonstrou um aumento da mortalidade global foi a análise de *Jacoby* e col. sobre o WHI. Neste estudo para além de não se observar um aumento da mortalidade global no grupo que realizou AB, também não se observou um aumento do risco de mortalidade nas mulheres que não usaram TH. No

entanto, estes resultados tão dispares poderão ser explicados pelas características demográficas da população utilizada no WHI, nomeadamente idade mais avançada (em média 63 anos) no momento do recrutamento para o estudo, seguimento curto de 7,6 anos, e a maioria tinha feito ou estava a fazer TH.(24)

Terapêutica Hormonal (TH)

A TH tem sido utilizada para mitigar os efeitos causados pelo défice de estrogénios, devido a menopausa espontânea ou cirúrgica. Os sintomas vasomotores são os sintomas mais comuns da menopausa. Nos Estados Unidos cerca de 50 a 82% das mulheres com menopausa espontânea apresentam esta sintomatologia, e cerca de 20% tem sintomatologia grave. (82, 83) As mulheres sujeitas a AB na pré-menopausa, têm uma diminuição abrupta dos estrogénios, progesterona e androgénios, o que pode resultar em sintomatologia vasomotora grave, afetando significativamente a qualidade de vida. A TH diminui ou elimina a sintomatologia vasomotora e melhora a qualidade do sono, humor e memória. A TH também reduz os sintomas geniturinários, como secura vaginal e dispareunia. O alívio destes sintomas pode levar a uma melhoria da qualidade de vida. (76, 78, 83)

A TH parece atenuar a progressão de osteoartrose, a perda de massa muscular e de Diabetes mellitus tipo 2, através da otimização da utilização periférica de insulina. (83)

A TH também pode ter um efeito protetor na mortalidade global, mortalidade de causa cardíaca e doença coronária.(83) Os resultados do estudo NHS sugeriram que a utilização de TH atenua o risco de mortalidade global e por DCV, associados a AB antes dos 50 anos.(23) O estudo WHI, na análise de 2017, demonstrou que a utilização de TH durante 5 a 7 não estava associada a um aumento, a longo prazo, da mortalidade global. (84) Outros estudos concluíram que a utilização de TH durante 3-5 anos não parece ser prejudicial, pelo contrário parece ter benefícios. (22, 70)

No estudo controlado e randomizado da WHI, na análise de 2004, *Anderson e col.* compararam mulheres que utilizavam TH com as que não o faziam. O estrogénio isolado reduziu o risco de fratura da anca e de outros locais, mas aumentou o risco de AVC, não afetando a incidência de doença coronária nem a mortalidade global. No entanto, a população deste estudo tinha uma idade média de 63,6 anos e aproximadamente 80% das mulheres já tinham entrado em menopausa, há pelo menos 5 anos. Logo estes resultados não podem ser extrapolados, para mulheres com idade inferior à idade de menopausa espontânea. (85) Na análise de 2017, do estudo WHI, de *Manso e col.* com um seguimento de 18 anos, observou-se que a utilização de

formulações combinadas ou de estrogénio isolado não estava associada ao aumento nem à diminuição de mortalidade global, nem por doença cardiovascular, nem por cancro. (84)

O efeito da TH sobre o risco de desenvolvimento de cancro da mama é controverso. Ao longo dos anos têm surgido artigos com resultados contraditórios. O estudo WHI, na análise de 2002, e o *Million Women Study*, um estudo de coorte prospetivo do Reino Unido, mostraram um aumento do risco de cancro da mama com o uso de TH, com as formulações combinadas de estrogénio e progesterona, em mulheres com menopausa espontânea. Este risco era tanto maior quanto maior fosse a dose e a duração da TH. No WHI, na análise de 2004, inesperadamente observou-se que a utilização de estrogénio isolado estava associada a uma tendência decrescente de incidência de cancro da mama, mas esta não foi estatisticamente significativa. (22, 85) A meta-análise de 2018, de *Marchetti* e col. que incluiu mulheres com mutações BRCA1 e BRCA2, submetidas a AB redutora de risco, teve como objetivo avaliar a relação entre TH e o risco de desenvolvimento de cancro da mama. Nesta análise concluiu-se que a TH de curta duração não afetava, de forma significativa, o risco de cancro da mama, e que as formulações com estrogénio isolado tinham um risco ainda menor do que as formulações combinadas de estrogénio e progesterona. (86) Em 2019, foi publicada uma meta-análise do *Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer*, que incluiu cinquenta e oito artigos observacionais, publicados entre 1992 a 2008. O estudo concluiu que as mulheres que utilizaram TH na menopausa, por mais de 1 ano, tinham um risco acrescido de cancro da mama invasivo. O risco mantinha-se até 10 anos após a suspensão da TH, no entanto este era inferior ao observado nas mulheres que ainda mantinham a terapêutica. As formulações combinadas de estrogénios e progesterona estavam associadas a um risco mais elevado do que as formulações com estrogénio isolado. Os autores concluíram que o risco de desenvolvimento de cancro da mama, das mulheres que utilizavam formulações combinadas de estrogénios e progesterona, era quatro vezes superior ao das mulheres utilizadoras de formulações de estrogénios isolados. (87)

A *North America Menopause Society*, em 2017, recomendou que as mulheres em menopausa, para controlo da sintomatologia vasomotora, urogenital ou prevenção de perda óssea, utilizem TH na dose ideal, tendo em conta os riscos e os benefícios. Na população com menopausa precoce, espontânea ou cirúrgica, a recomendação é de que a TH seja iniciada precocemente e continuada até à idade prevista de menopausa espontânea, para prevenção do risco de doença coronária, osteoporose, défice cognitivo, disfunção sexual e alterações geniturinárias. (88)

A *British Menopause Society*, a *North America Menopause Society*, a *American Society for Reproductive Medicine*, a *Asia Pacific Menopause Federation*, a *Endocrine Society*, a *European Menopause and Andropause Society*, a *International Menopause Society* e a *International Osteoporosis Foundation*, recomendam o uso de TH, nas mulheres de baixo risco para cancro do ovário, com menopausa precoce até à idade média de menopausa espontânea. Pode ser considerada uma terapêutica mais longa se a mulher mantiver sintomatologia. (22, 70)

Cancro colorretal e cancro do pulmão

No estudo NHS, na análise de 2013, constatou-se um aumento da incidência e um aumento de 49% na mortalidade por cancro colorretal, nas mulheres submetidas a AB. (23) A associação também foi encontrada no estudo de *Mytton* e col. (25) No estudo WHI e no estudo de *Boggs* e col. não foi encontrada qualquer associação. (24, 36) Numa meta-análise, de 2016, verificou-se que havia um risco acrescido de 30% de cancro colorretal nas mulheres ooforectomizadas. (89)

No NHS observou-se um aumento da incidência e da mortalidade por cancro do pulmão, nas mulheres submetidas a AB, quando comparadas com o grupo controlo. Verificou-se que o aumento na mortalidade por cancro do pulmão foi de 23%. (23) No estudo de *Mytton* e col. a conservação ovárica esteve associada a uma menor incidência de cancro do pulmão, mas não de mortalidade por este cancro. (25) No estudo de *Boogs* e col. e no de *Gaudet* e col. não foi encontrada qualquer associação. (27, 36)

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Em muitas mulheres sujeitas a histerectomia, historicamente era realizada, no mesmo tempo cirúrgico, AB para prevenção do cancro do ovário. A AB reduz a probabilidade de uma mulher desenvolver cancro do ovário, no entanto não o elimina. O cancro do ovário é a patologia oncológica ginecológica mais letal, sendo que a maioria dos casos são diagnosticados em fases avançadas. Uma estratégia profilática apenas deve ser realizada se os benefícios forem superiores aos riscos. Nas mulheres mais jovens, da AB resulta uma menopausa cirúrgica com as suas consequências, nomeadamente cardiovasculares, osteoporóticas, défices cognitivos, disfunção sexual e aumento da mortalidade global. (1, 7, 17, 28)

Em alguns estudos verificou-se que a AB poderá aumentar o risco de desenvolver Síndrome Metabólico. Nas mulheres sujeitas a AB houve maior associação a perfil lipídico mais aterogénico, a maior aumento de peso e a mais obesidade central. (41-43) A relação entre DCV e AB pode ser dependente da idade em que é realizada a cirurgia, isto é, com a proximidade à idade média de menopausa. Em três grandes estudos desta área, no estudo NHS, no *Mayo Clinic* e no estudo de *Mytton* e col. observou-se que quando a AB era realizada antes dos 45 anos, havia um aumento do risco de doença cardíaca, nomeadamente isquémica e um aumento da mortalidade por DCV. A utilização de TH pareceu atenuar este risco. (23, 25, 44, 45) No estudo NHS, a associação entre AB e DCV não estava presente, quando a cirurgia era efetuada nas mulheres pós-menopáusicas, nem nas mulheres com elevado risco CV pré-existente. (23) O único grande estudo onde não se verificou associação entre AB e DCV foi o WHI, mas os resultados são concordantes com os dos estudos anteriormente referidos, uma vez que a população deste estudo era maioritariamente pós-menopáusica e tinha feito ou estava sob TH. (24)

A AB, quando realizada em idade jovem, pode diminuir a DMO, e aumentar o risco de osteopenia, de osteoporose e de fraturas osteoporóticas. (22, 52) Em idade mais avançada, o efeito da AB é mais controverso. No *Study of Osteoporotic Fractures*, a AB realizada na pós-menopausa, não mostrou associação com um risco aumentado de fratura, no entanto verificou-se que os níveis séricos de testosterona destas mulheres eram mais baixos do que nas mulheres não submetidas a cirurgia.(53, 55) Pelo contrário, no estudo *Mayo Clinic* observou-se um aumento do risco de fratura. No NHS e no WHI não foi encontrada relação entre AB e fratura da anca.(24, 44) A TH parece ter efeito protetor, enquanto está a ser utilizada, mas desaparece nos anos seguintes à sua cessação. (56) A TH poderá ser aconselhada para prevenir a perda de massa óssea até à idade espontânea de menopausa. (56, 88)

A realização de AB pode aumentar o risco de deterioração do estado cognitivo e de demência, quando realizada na pré-menopausa, principalmente antes dos 45 anos de idade. A TH parece diminuir estes efeitos neurológicos, quando iniciada no período peri-menopausa e continuada até à idade média de menopausa espontânea. (58) Também parece que quanto menor for a idade da mulher quando é submetida a AB, maior o risco de vir a desenvolver Demência de Parkinson, depressão e ansiedade. Este risco não é atenuado pela utilização de TH. (59, 60) As mulheres jovens ooforectomizadas também podem ter um risco acrescido de desenvolver Doença de Alzheimer, uma vez que, nestas mulheres foram observados mais achados neuropatológicos sugestivos desta doença. (64, 66) A menopausa espontânea e a AB na pós-menopausa não parecem ter o mesmo risco de efeitos neurológicos que a menopausa cirúrgica induz.(8)

O défice de estrogénio e de testosterona causados pela AB pode influenciar a sexualidade através da dispareunia e da diminuição da libido. (9, 50) A realização de AB pode aumentar o risco de HSDD, estando demonstrado de forma mais robusta nas mulheres submetidas a AB, com idade inferior a 50 anos. (8, 74, 75) O impacto que esta cirurgia tem na função sexual, parece ter efeitos a curto e a longo prazo. A TH pode atenuar os sintomas, no entanto não os elimina. A estrogénoterapia vaginal pode atenuar a dispareunia. (70)

A maioria da literatura demonstra que AB aumenta a mortalidade global, particularmente se praticada antes dos 50 anos, e que a TH parece diminuir esse efeito. Em nenhuma idade AB esteve associada a um aumento de sobrevida. (8, 23, 25, 44, 81)

Perante as consequências resultantes de uma menopausa cirúrgica precoce e face ao conhecimento atual do mecanismo de carcinogénese do cancro do ovário, nomeadamente de que os CSAG tenham origem nas STIC, vários autores e sociedades científicas internacionais passaram a defender a realização de salpingectomia bilateral, como procedimento cirúrgico preventivo, para diminuir o risco de cancro do ovário na população de baixo risco. (14, 15, 19)

Nas mulheres portadoras de mutações genéticas que lhes conferem alto risco, deve ser considerada a realização de AB, depois da conclusão do projeto reprodutivo, para diminuir o risco de desenvolver cancro do ovário e também da mama. A salpingectomia pode ser considerada em mulheres que não concordam com a castração cirúrgica. A AB deverá ser realizada quando a mulher está disposta a aceitar a menopausa.(19, 90)

Nas mulheres da população em geral, que não têm risco aumentado de cancro do ovário nem da mama, dependendo da idade, os riscos da realização de AB podem superar os benefícios. (90)

Na população de baixo risco, nas mulheres com menos de 45 anos, deve-se desencorajar a realização de AB, visto que a maioria da evidência demonstra que aumenta o risco de doença coronária, doenças psiquiátricas, disfunção sexual, osteoporose e aumento da mortalidade global. Entre os 45 e os 50 anos, deve-se aconselhar a conservação ovárica uma vez que a literatura indica que existe algum benefício, principalmente se estiver renitente a fazer TH. Nas mulheres com mais de 50 anos e nas mulheres em menopausa espontânea os ovários continuam a produzir hormonas, nomeadamente androgénios como a testosterona e androstenediona, que são convertidas em estrogénios no tecido adiposo, mas a relação risco-benefício não é tão clara. A literatura não demonstra que a AB tenha uma franca associação com risco de doença coronária, doença psiquiátrica, fratura da anca ou disfunção sexual, mas nesta faixa etária o risco de desenvolver cancro do ovário é maior, pelo que a realização de AB aquando da histerectomia pode ser considerada. A conservação ou remoção dos anexos deve ser discutida com todas as mulheres que vão ser submetidas a histerectomia por patologia benigna, tendo em conta os riscos a longo prazo, que o procedimento pode acarretar e as comorbilidades, fatores de risco e preferências individuais da doente. (1, 9, 90) Se a AB for realizada na pré-menopausa, as mulheres podem ter indicação para TH até à idade habitual de menopausa, a não ser que tenham contra-indicação à sua utilização, como doença coronária ativa, tromboembolismo venoso, AVC, insuficiência hepática ou cancro da mama. (39, 90)

No passado, era mais frequentemente realizada AB no mesmo tempo cirúrgico da histerectomia por patologia benigna, em mulheres pré e pós-menopáusicas, com o intuito de reduzir o risco de cancro do ovário. A TH poderia colmatar algumas consequências dos défices de estrogénios provocados pela menopausa cirúrgica. Com a publicação de vários estudos que demonstraram os riscos associados a TH, nomeadamente o risco de cancro da mama, esta prática foi reconsiderada, verificando-se uma grande redução do número de AB eletivas realizadas. (11, 12, 22, 85, 91)

Atualmente considera-se que os carcinomas do ovário mais frequentes podem ter origem nas trompas. Por esta razão, várias sociedades internacionais preconizam que todas as mulheres submetidas a histerectomia por patologia benigna, devam considerar a realização de salpingectomia para diminuição do risco de desenvolvimento de cancro do ovário. Também se recomenda que a salpingectomia deva ser efetuada para contraceção definitiva. (15, 19)

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Matthews CA. Management Strategies for the Ovaries at the Time of Hysterectomy for Benign Disease. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2016;43(3):539-49.
2. Gante I, Medeiros-Borges C, Aguas F. Hysterectomies in Portugal (2000-2014): What has changed? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;208:97-102.
3. Perera HK, Ananth CV, Richards CA, Neugut AI, Lewin SN, Lu YS, et al. Variation in ovarian conservation in women undergoing hysterectomy for benign indications. *Obstet Gynecol.* 2013;121(4):717-26.
4. Stewart EA, Shuster LT, Rocca WA. Reassessing hysterectomy. *Minn Med.* 2012;95(3):36-9.
5. Merrill RM. Hysterectomy surveillance in the United States, 1997 through 2005. *Med Sci Monit.* 2008;14(1):Cr24-31.
6. Erekson EA, Martin DK, Ratner ES. Oophorectomy: the debate between ovarian conservation and elective oophorectomy. *Menopause.* 2013;20(1):110-4.
7. Tamhane N, Imudia AN, Mikhail E. Contemporary management of adnexa at the time of benign hysterectomy: a review of the literature. *J Obstet Gynaecol.* 2019;39(7):896-902.
8. Adelman MR, Sharp HT. Ovarian conservation vs removal at the time of benign hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(3):269-79.
9. Matthews CA. A critical evaluation of the evidence for ovarian conservation versus removal at the time of hysterectomy for benign disease. *J Womens Health (Larchmt).* 2013;22(9):755-9.
10. Faubion SS, Files JA, Rocca WA. Elective Oophorectomy: Primum Non Nocere. *J Womens Health (Larchmt).* 2016;25(2):200-2.
11. Asante A, Whiteman MK, Kulkarni A, Cox S, Marchbanks PA, Jamieson DJ. Elective oophorectomy in the United States: trends and in-hospital complications, 1998-2006. *Obstet Gynecol.* 2010;116(5):1088-95.
12. Mikhail E, Salemi JL, Mogos MF, Hart S, Salihu HM, Imudia AN. National trends of adnexal surgeries at the time of hysterectomy for benign indication, United States, 1998-2011. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(5):713.e1-13.
13. Corzo C, Iniesta MD, Patrono MG, Lu KH, Ramirez PT. Role of Fallopian Tubes in the Development of Ovarian Cancer. *J Minim Invasive Gynecol.* 2017;24(2):230-4.
14. Ferreira AFR, Carvalho MJ, Rebelo T, Falcão F, Torgal I. Um novo modelo de carcinogénese para cancro do ovário: implicações clínicas da salpingectomia profilática. *Acta Obstet Ginecol Port;* 2016.
15. ACOG Committee Opinion No. 774: Opportunistic Salpingectomy as a Strategy for Epithelial Ovarian Cancer Prevention. *Obstet Gynecol.* 2019;133(4):e279-e84.
16. Bradley MS, Visco AG. Role of salpingectomy at the time of urogynecologic surgery. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2015;27(5):385-9.
17. Garcia C, Martin M, Tucker LY, Lyon L, Armstrong MA, McBride-Allen S, et al. Experience With Opportunistic Salpingectomy in a Large, Community-Based Health System in the United States. *Obstet Gynecol.* 2016;128(2):277-83.
18. Till SR, Kobernik EK, Kamdar NS, Edwards MG, As-Sanie S, Campbell DA, et al. The Use of Opportunistic Salpingectomy at the Time of Benign Hysterectomy. *J Minim Invasive Gynecol.* 2018;25(1):53-61.
19. Walker JL, Powell CB, Chen LM, Carter J, Bae Jump VL, Parker LP, et al. Society of Gynecologic Oncology recommendations for the prevention of ovarian cancer. *Cancer.* 2015;121(13):2108-20.
20. Ferreira AFR, Carvalho MJ, Rebelo T, Falcão F, Torgal I. Um novo modelo de carcinogénese para cancro do ovário: implicações clínicas da salpingectomia profilática. Portugal: *Acta Obstet Ginecol;* 2016. p. 50-60.

21. 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;129(3):448-51.
22. Vermeulen RFM, Beurden MV, Korse CM, Kenter GG. Impact of risk-reducing salpingo-oophorectomy in premenopausal women. *Climacteric.* 2017;20(3):212-21.
23. Parker WH, Feskanich D, Broder MS, Chang E, Shoupe D, Farquhar CM, et al. Long-term mortality associated with oophorectomy compared with ovarian conservation in the nurses' health study. *Obstet Gynecol.* 2013;121(4):709-16.
24. Jacoby VL, Grady D, Wactawski-Wende J, Manson JE, Allison MA, Kuppermann M, 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(8):760-8.
25. Mytton J, Evison F, Chilton PJ, Lilford RJ. Removal of all ovarian tissue versus conserving ovarian tissue at time of hysterectomy in premenopausal patients with benign disease: study using routine data and data linkage. *Bmj.* 2017;356:j372.
26. Shoupe D, Parker WH, Broder MS, Liu Z, Farquhar C, Berek JS. Elective oophorectomy for benign gynecological disorders. *Menopause.* 2007;14(3 Pt 2):580-5.
27. Gaudet MM, Gapstur SM, Sun J, Teras LR, Campbell PT, Patel AV. Oophorectomy and hysterectomy and cancer incidence in the Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort. *Obstet Gynecol.* 2014;123(6):1247-55.
28. Secosan C, Balint O, Pirtea L, Grigoras D, Balulescu L, Iлина R. Surgically Induced Menopause-A Practical Review of Literature. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(8).
29. ACOG Practice Bulletin No. 89. Elective and risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Obstet Gynecol.* 2008;111(1):231-41.
30. Rice MS, Hankinson SE, Tworoger SS. Tubal ligation, hysterectomy, unilateral oophorectomy, and risk of ovarian cancer in the Nurses' Health Studies. *Fertil Steril.* 2014;102(1):192-8.e3.
31. Kamran MW, Vaughan D, Crosby D, Wahab NA, Saadeh FA, Gleeson N. Opportunistic and interventional salpingectomy in women at risk: a strategy for preventing pelvic serous cancer (PSC). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;170(1):251-4.
32. Daly MB, Drescher CW, Yates MS, Jeter JM, Karlan BY, Alberts DS, et al. Salpingectomy as a means to reduce ovarian cancer risk. *Cancer Prev Res (Phila).* 2015;8(5):342-8.
33. Collins E, Strandell A, Granasen G, Idahl A. Menopausal symptoms and surgical complications after opportunistic bilateral salpingectomy, a register-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220(1):85.e1-.e10.
34. McAlpine JN, Hanley GE, Woo MM, Tone AA, Rozenberg N, Swenerton KD, et al. Opportunistic salpingectomy: uptake, risks, and complications of a regional initiative for ovarian cancer prevention. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(5):471.e1-11.
35. Hanley GE, Kwon JS, Finlayson SJ, Huntsman DG, Miller D, McAlpine JN. Extending the safety evidence for opportunistic salpingectomy in prevention of ovarian cancer: a cohort study from British Columbia, Canada. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;219(2):172.e1-.e8.
36. Boggs DA, Palmer JR, Rosenberg L. Bilateral oophorectomy and risk of cancer in African American women. *Cancer Causes Control.* 2014;25(4):507-13.
37. Huber D, Seitz S, Kast K, Emons G, Ortmann O. Use of oral contraceptives in BRCA mutation carriers and risk for ovarian and breast cancer: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet.* 2020.
38. Iodice S, Barile M, Rotmensz N, Feroce I, Bonanni B, Radice P, et al. Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: a meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2010;46(12):2275-84.
39. Piszczek C, Ma J, Gould CH, Tseng P. Cancer Risk-Reducing Opportunities in Gynecologic Surgery. *J Minim Invasive Gynecol.* 2018;25(7):1179-93.

40. Casiano ER, Trabuco EC, Bharucha AE, Weaver AL, Schleck CD, Melton LJ, 3rd, et al. Risk of oophorectomy after hysterectomy. *Obstet Gynecol.* 2013;121(5):1069-74.
41. Teixeira N, Mourits MJ, Oosterwijk JC, Fakkert IE, Absalom AR, Bakker SJL, et al. Cholesterol profile in women with premature menopause after risk reducing salpingo-oophorectomy. *Fam Cancer.* 2019;18(1):19-27.
42. Michelsen TM, Pripp AH, Tonstad S, Trope CG, Dorum A. Metabolic syndrome after risk-reducing salpingo-oophorectomy in women at high risk for hereditary breast ovarian cancer: a controlled observational study. *Eur J Cancer.* 2009;45(1):82-9.
43. Gibson CJ, Thurston RC, El Khoudary SR, Sutton-Tyrrell K, Matthews KA. Body mass index following natural menopause and hysterectomy with and without bilateral oophorectomy. *Int J Obes (Lond).* 2013;37(6):809-13.
44. 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(5):1027-37.
45. Rivera CM, Grossardt BR, Rhodes DJ, Brown RD, Jr., Roger VL, Melton LJ, 3rd, et al. Increased cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy. *Menopause.* 2009;16(1):15-23.
46. Ingelsson E, Lundholm C, Johansson AL, Altman D. Hysterectomy and risk of cardiovascular disease: a population-based cohort study. *Eur Heart J.* 2011;32(6):745-50.
47. Allison MA, Manson JE, Langer RD, Carr JJ, Rossouw JE, Pettinger MB, et al. Oophorectomy, hormone therapy, and subclinical coronary artery disease in women with hysterectomy: the Women's Health Initiative coronary artery calcium study. *Menopause.* 2008;15(4 Pt 1):639-47.
48. Lai JC, Chou YJ, Huang N, Chen HH, Wang KL, Wang CW, et al. The risk of stroke after bilateral salpingo-oophorectomy at hysterectomy for benign diseases: A nationwide cohort study. *Maturitas.* 2018;114:27-33.
49. Laughlin-Tommaso SK, Khan Z, Weaver AL, Smith CY, Rocca WA, Stewart EA. Cardiovascular and metabolic morbidity after hysterectomy with ovarian conservation: a cohort study. *Menopause.* 2018;25(5):483-92.
50. Nunes E, Águas F, Silva DP. Determinantes para a ooforectomia profilática aquando da histerectomia por patologia benigna. *Acta Obstet Ginecol Port;* 2014.
51. Parker WH. Bilateral oophorectomy versus ovarian conservation: effects on long-term women's health. *J Minim Invasive Gynecol.* 2010;17(2):161-6.
52. Fakkert IE, Teixeira N, Abma EM, Slart R, Mourits M, de Bock GH. Bone mineral density and fractures after surgical menopause: systematic review and meta-analysis. *Bjog.* 2017;124(10):1525-35.
53. Antonucci DM, Sellmeyer DE, Cauley JA, Ensrud KE, Schneider JL, Vesco KK, et al. Postmenopausal bilateral oophorectomy is not associated with increased fracture risk in older women. *J Bone Miner Res.* 2005;20(5):741-7.
54. Cummings SR, Browner WS, Bauer D, Stone K, Ensrud K, Jamal S, et al. Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fractures among older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med.* 1998;339(11):733-8.
55. Melton LJ, 3rd, Khosla S, Malkasian GD, Achenbach SJ, Oberg AL, Riggs BL. Fracture risk after bilateral oophorectomy in elderly women. *J Bone Miner Res.* 2003;18(5):900-5.
56. Karim R, Dell RM, Greene DF, Mack WJ, Gallagher JC, Hodis HN. Hip fracture in postmenopausal women after cessation of hormone therapy: results from a prospective study in a large health management organization. *Menopause.* 2011;18(11):1172-7.
57. Rocca WA, Shuster LT, Grossardt BR, Maraganore DM, Gostout BS, Geda YE, et al. Long-term effects of bilateral oophorectomy on brain aging: unanswered questions from the Mayo Clinic Cohort Study of Oophorectomy and Aging. *Womens Health (Lond).* 2009;5(1):39-48.

58. 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.
59. Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, Ahlskog JE, Grossardt BR, de Andrade M, et al. Increased risk of parkinsonism in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology*. 2008;70(3):200-9.
60. Rocca WA, Grossardt BR, Geda YE, Gostout BS, Bower JH, Maraganore DM, et al. Long-term risk of depressive and anxiety symptoms after early bilateral oophorectomy. *Menopause*. 2018;25(11):1275-85.
61. Gibson CJ, Joffe H, Bromberger JT, Thurston RC, Lewis TT, Khalil N, et al. Mood symptoms after natural menopause and hysterectomy with and without bilateral oophorectomy among women in midlife. *Obstet Gynecol*. 2012;119(5):935-41.
62. Laughlin-Tommaso SK, Satish A, Khan Z, Smith CY, Rocca WA, Stewart EA. Long-term risk of de novo mental health conditions after hysterectomy with ovarian conservation: a cohort study. *Menopause*. 2020;27(1):33-42.
63. Rivera CM, Grossardt BR, Rhodes DJ, Rocca WA. Increased mortality for neurological and mental diseases following early bilateral oophorectomy. *Neuroepidemiology*. 2009;33(1):32-40.
64. Bove R, Secor E, Chibnik LB, Barnes LL, Schneider JA, Bennett DA, et al. Age at surgical menopause influences cognitive decline and Alzheimer pathology in older women. *Neurology*. 2014;82(3):222-9.
65. Imtiaz B, Tuppurainen M, Tiihonen M, Kivipelto M, Soininen H, Hartikainen S, et al. Oophorectomy, hysterectomy, and risk of Alzheimer's disease: a nationwide case-control study. *J Alzheimers Dis*. 2014;42(2):575-81.
66. Zeydan B, Tosakulwong N, Schwarz CG, Senjem ML, Gunter JL, Reid RI, et al. Association of Bilateral Salpingo-Oophorectomy Before Menopause Onset With Medial Temporal Lobe Neurodegeneration. *JAMA Neurol*. 2019;76(1):95-100.
67. Ryan J, Scali J, Carriere I, Amieva H, Rouaud O, Berr C, et al. Impact of a premature menopause on cognitive function in later life. *Bjog*. 2014;121(13):1729-39.
68. Rocca WA, Grossardt BR, Shuster LT. Oophorectomy, menopause, estrogen, and cognitive aging: the timing hypothesis. *Neurodegener Dis*. 2010;7(1-3):163-6.
69. Rocca WA, Grossardt BR, Shuster LT. Oophorectomy, estrogen, and dementia: a 2014 update. *Mol Cell Endocrinol*. 2014;389(1-2):7-12.
70. Faubion SS, Kuhle CL, Shuster LT, Rocca WA. Long-term health consequences of premature or early menopause and considerations for management. *Climacteric*. 2015;18(4):483-91.
71. Alexandre M, Black J, Whicker M, Minkin MJ, Ratner E. The management of sexuality, intimacy, and menopause symptoms (SIMS) after prophylactic bilateral salpingo-oophorectomy: How to maintain sexual health in "previvors". *Maturitas*. 2017;105:46-51.
72. Chen X, Guo T, Li B. Influence of prophylactic oophorectomy on mood and sexual function in women of menopausal transition or postmenopausal period. *Arch Gynecol Obstet*. 2013;288(5):1101-6.
73. Rodriguez MC, Chedraui P, Schwager G, Hidalgo L, Perez-Lopez FR. Assessment of sexuality after hysterectomy using the Female Sexual Function Index. *J Obstet Gynaecol*. 2012;32(2):180-4.
74. Dennerstein L, Koochaki P, Barton I, Graziottin A. Hypoactive sexual desire disorder in menopausal women: a survey of Western European women. *J Sex Med*. 2006;3(2):212-22.
75. Tucker PE, Bulsara MK, Salfinger SG, Tan JJ, Green H, Cohen PA. Prevalence of sexual dysfunction after risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Gynecol Oncol*. 2016;140(1):95-100.
76. Madalinska JB, van Beurden M, Bleiker EM, Valdimarsdottir HB, Hollenstein J, Massuger LF, et al. The impact of hormone replacement therapy on menopausal

- symptoms in younger high-risk women after prophylactic salpingo-oophorectomy. *J Clin Oncol.* 2006;24(22):3576-82.
77. Johansen N, Liavaag AH, Tanbo TG, Dahl AA, Pripp AH, Michelsen TM. Sexual activity and functioning after risk-reducing salpingo-oophorectomy: Impact of hormone replacement therapy. *Gynecol Oncol.* 2016;140(1):101-6.
78. Finch A, Metcalfe KA, Chiang JK, Elit L, McLaughlin J, Springate C, et al. The impact of prophylactic salpingo-oophorectomy on menopausal symptoms and sexual function in women who carry a BRCA mutation. *Gynecol Oncol.* 2011;121(1):163-8.
79. Hall E, Finch A, Jacobson M, Rosen B, Metcalfe K, Sun P, et al. Effects of bilateral salpingo-oophorectomy on menopausal symptoms and sexual functioning among women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Gynecol Oncol.* 2019;152(1):145-50.
80. Erekson EA, Martin DK, Zhu K, Ciarleglio MM, Patel DA, Guess MK, et al. Sexual function in older women after oophorectomy. *Obstet Gynecol.* 2012;120(4):833-42.
81. Gierach GL, Pfeiffer RM, Patel DA, Black A, Schairer C, Gill A, et al. Long-term overall and disease-specific mortality associated with benign gynecologic surgery performed at different ages. *Menopause.* 2014;21(6):592-601.
82. ACOG Practice Bulletin No. 141: management of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol.* 2014;123(1):202-16.
83. Palacios S, Stevenson JC, Schaudig K, Lukasiewicz M, Graziottin A. Hormone therapy for first-line management of menopausal symptoms: Practical recommendations. *Womens Health (Lond).* 2019;15:1745506519864009.
84. Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, et al. Menopausal Hormone Therapy and Long-term All-Cause and Cause-Specific Mortality: The Women's Health Initiative Randomized Trials. *Jama.* 2017;318(10):927-38.
85. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Jama.* 2004;291(14):1701-12.
86. Marchetti C, De Felice F, Boccia S, Sassu C, Di Donato V, Perniola G, et al. Hormone replacement therapy after prophylactic risk-reducing salpingo-oophorectomy and breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: A meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018;132:111-5.
87. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet.* 2019;394(10204):1159-68.
88. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2018;25(11):1362-87.
89. Luo G, Zhang Y, Wang L, Huang Y, Yu Q, Guo P, et al. Risk of colorectal cancer with hysterectomy and oophorectomy: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg.* 2016;34:88-95.
90. Evans EC, Matteson KA, Orejuela FJ, Alperin M, Balk EM, El-Nashar S, et al. Salpingo-oophorectomy at the Time of Benign Hysterectomy: A Systematic Review. *Obstet Gynecol.* 2016;128(3):476-85.
91. Hickey M, Ambekar M, Hammond I. Should the ovaries be removed or retained at the time of hysterectomy for benign disease? *Hum Reprod Update.* 2010;16(2):131-41.