

Eliana Aguiar Petri Nahás

**AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO OVARIANA PÓS  
HISTERECTOMIA TOTAL ABDOMINAL  
EM MULHERES NO MENACME**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ginecologia e Obstetrícia - Área de Concentração em Ginecologia - da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP, para obtenção do título de Doutor.

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup>. Anaglória Pontes

Botucatu  
2001

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO DE AQUIS. E TRAT. DA INFORMAÇÃO  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ELZA NUMATA

Nahás, Eliana Aguiar Petri

Avaliação da função ovariana pós histerectomia total abdominal em  
mulheres no menacme / Eliana Aguiar Petri Nahás. – 2001.

Tese (doutoramento) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade  
Estadual Paulista, 2001.

Orientadora: Anaglória Pontes

1. Histerectomia – Complicações 2. Ovários – Fisiopatologia

CDD 618.11

Palavras-chave: Função ovariana; Histerectomia; Inibina B; Dopplervelocime-  
tria

" Ainda que eu falasse as línguas  
dos homens e dos anjos,  
se não tivesse o amor,  
seria como o metal que soa,  
ou como o címbalo que tine.

Mesmo que eu tivesse o dom da  
profecia,  
e o conhecimento de todos os  
mistérios e de toda ciência;  
mesmo que tivesse toda fé,  
a ponto de transportar montanhas,  
se não tivesse o amor, nada seria"

I Coríntios 13: 1, 2

A **Deus**,

pela sempre onipresença.

Ao **Jorge**,

- meu amado parceiro de todos os momentos -  
pelo sim de todas as horas.

Às minhas filhas **Ana Luíza e Geórgia**,

- sinal vivo de evolução -  
impulso maior para minha realização.

Aos meus pais **Esdras e Vicentina**,

- razão da minha existência -  
pelos seus esforços, renúncias e orações.

À Professora Anaglória Pontes,

Pelo acompanhamento constante e seguro nos caminhos intrigantes da ginecologia endócrina e pelas oportunidades proporcionadas ao meu crescimento científico.

Ao Professor Laurival A. De Luca,

“Maestro” na ginecologia e na arte de ensinar, pelos inúmeros e profundos conhecimentos transmitidos.

Ao Professor Paulo Traiman,

pela presença constante e amiga, nas longas e difíceis jornadas da cirurgia ginecológica.

# Agradeci mentos

---

Agradeço a todos que contribuíram para a realização deste trabalho, em especial:

Às pacientes que aceitaram participar deste trabalho, pela confiança e indispensável cooperação.

A todos os professores do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, pela valiosa contribuição a minha formação médica.

Aos colegas da **disciplina de Ginecologia**, pela cooperação e apoio durante a realização deste trabalho.

À **Profª Marilza Vieira Cunha Rudge**, pelo estímulo constante à pesquisa científica.

À colega, **Vera Therezinha Medeiros Borges**, pela colaboração e dedicação na realização dos exames ultra-sonográficos.

À **Profª Ivete Dalben**, pela amizade e consideração, desvendando os caminhos estatísticos desta pesquisa.

À **Cilmery Suemi Kurokawa**, pela importante acolhida e auxílio, nas leituras da Inibina B.

À **Maria Lúiza C. Sartor de Oliveira**, pela prontidão na revisão dos exames colpocitológicos.

À **Nádia Reis de Carvalho**, pela cooperação na realização das dosagens hormonais.

Aos funcionários da **Seção de Pós-Graduação, Vera, Regina, Adnice e Nathanael**, pelo apoio profissional.

Aos funcionários da **Secretaria do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia**, **Aparecida Benedita Vasques**, **Luciléia Stocco Gothardi** e **Renato Antunes Ribeiro**, pela permanente prontidão em me atender.

Às bibliotecárias **Elza Numata** pela confecção da ficha catalográfica e **Rosemeire Cristina da Silva** pela revisão das referências bibliográficas.

Ao meu tio, **Professor Tarcísio Lordello de Aguiar**, pela revisão gramatical do texto.

À **Cristiane Abe**, pela cooperação na editoração final deste trabalho.

# Sumário

---

Lista de Abreviaturas .....	12
<b>Introdução</b> .....	14
<b>Objetivo</b> .....	37
<b>Pacientes e Métodos</b>	
1. Desenho do Estudo .....	39
2. Seleção de Pacientes .....	39
3. Métodos .....	47
3.1. Avaliação Clínica .....	47
3.2. Avaliação Laboratorial .....	48
3.2.1. Hormonal .....	49
3.2.2. Bioquímico e Hematológico .....	53
3.3. Ultra-sonografia .....	54
3.4. Colpocitologia .....	56
3.5. Histerectomia .....	57
4. Análise Estatística .....	66
<b>Resultados</b> .....	69
<b>Discussão</b> .....	93
<b>Conclusões</b> .....	113
<b>Referências Bibliográficas</b> .....	116
<b>Anexos</b> .....	139
<b>Resumo</b> .....	167
<b>Abstract</b> .....	170



## Lista de Abreviaturas

---

<b>Anti-TPO</b>	Anticorpo Tireoperoxidase
<b>CT</b>	Colesterol Total
<b>E<sub>2</sub></b>	Estradiol
<b>ELISA</b>	<i>Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay</i>
<b>FOP</b>	Falência Ovariana Prematura
<b>FSH</b>	Hormônio Folículo Estimulante
<b>HDL</b>	Lipoproteína de alta densidade
<b>HTA</b>	Histerectomia Total Abdominal
<b>IGF</b>	Fator de Crescimento Insulino- <i>like</i>
<b>IMC</b>	Índice de Massa Corpórea
<b>In B</b>	Inibina B
<b>IP</b>	Índice de Pulsatilidade
<b>LDL</b>	Lipoproteína de baixa densidade
<b>LH</b>	Hormônio Luteinizante
<b>PRL</b>	Prolactina
<b>SOR</b>	Síndrome do Ovário Residual
<b>T<sub>4</sub></b>	Tiroxina
<b>TG</b>	Triglicerídeos
<b>TGF</b>	Fator Transformador do Crescimento
<b>TNF</b>	Fator de Necrose Tumoral
<b>TRH</b>	Terapia de Reposição Hormonal
<b>TSH</b>	Hormônio Estimulador da Tireóide
<b>VM</b>	Valor de Maturação
<b>WHO</b>	<i>World Health Organization</i>

## **Introdução**

A histerectomia total abdominal (HTA) foi originalmente descrita por Richardson<sup>1</sup>, em 1929, sendo adaptada mais tarde, com algumas modificações<sup>2,3</sup>. Aldridge & Meredith (1950), ressaltavam que a histerectomia deve ser tecnicamente a mais simples possível, proteger ao máximo de injúrias os órgãos adjacentes, com mínimo trauma em cúpula e preservando a profundidade e a elasticidade vaginal<sup>4</sup>. A HTA é o procedimento cirúrgico, não obstétrico, mais freqüente nos Estados Unidos, realizando-se aproximadamente 600.000 por ano<sup>5,6</sup>; porquanto, na Inglaterra apenas 75.000. Essa diferença decorre das características das pacientes, dos recursos médicos e atitudes profissionais<sup>7</sup>. No Brasil, em 1999, foram realizadas 86.247 histerectomias financiadas pelo

Sistema Único de Saúde (SUS). As principais indicações são por patologias benignas (90%): leiomioma, endometriose/adeniomiose, sangramento uterino disfuncional, dor pélvica crônica<sup>8-17</sup>. Porém, para Broder *et al* (2000), 70% das indicações são impróprias<sup>16</sup>. As razões decorreriam de falha no diagnóstico e/ou não realização de tratamentos alternativos prévios. Pois, cerca de 20% a 25% das mulheres acima dos 35 anos têm miomas, na maioria assintomáticos<sup>9</sup>.

A idade média da HTA é de 45 anos, com 68% dos casos entre 35 a 50 anos<sup>2</sup>. Para a mulher, a decisão da cirurgia baseia-se na efetividade do alívio dos sintomas e nas repercussões, a longo prazo, sobre a qualidade de vida<sup>5,6</sup>. Todavia, os efeitos da histerectomia sobre a função ovariana, vesical e sexual são controversos<sup>13,18</sup>. Sintomas de falência ovariana, de disfunção sexual e urinária, de dor pélvica crônica são atribuídos a alterações decorrentes de lesões anatômicas, vasculares e nervosas, além de fatores psicogênicos resultantes da esterilidade e ausência das menstruações<sup>11,19-22</sup>.

No século XIX, ovários normais eram retirados em larga escala durante a histerectomia, para alívio de insanidade e distúrbios convulsivos. Esse procedimento ficou conhecido como cirurgia de Battey. No começo do século XX, com o desenvolver da compreensibilidade da fisiologia ovariana, iniciou-se a era da preservação do ovário. Seguindo-se de um período de retirada profilática, justificada em grande parte, pela dificuldade de diagnóstico e de cura do câncer de ovário<sup>23</sup>. Atualmente, a

conservação dos ovários no ato cirúrgico, em mulheres abaixo dos 45 anos, é aceita na prática ginecológica, baseando-se na expectativa de manter as concentrações hormonais normais no pós operatório<sup>24-28</sup>. Realizando-se ooforectomia só em casos de malignidade, doença inflamatória pélvica ou endometriose<sup>29-30</sup>. Dekel *et al* (1996), advogam que a conservação ou não dos ovários é decisão individualizada, avaliando-se a idade e a preferência da paciente, os fatores de risco pessoal e familiar em caso de câncer de ovário e a possibilidade de seguimento e aderência a longo prazo da terapia de reposição hormonal (TRH)<sup>26</sup>. Por outro lado, observa-se redução no risco de câncer de ovário em mulheres submetidas à histerectomia. Possivelmente, pela diminuição da exposição a carcinógenos vaginais, pelas alterações do fluxo sangüíneo ovariano e/ou pela detecção de doença ovariana oculta no ato cirúrgico<sup>31-33</sup>.

A função reprodutiva feminina é regulada por complexo mecanismo de retroalimentação que envolve principalmente o hipotálamo, a hipófise, os ovários e o útero. Os principais eventos são a ovulação e a fecundação, cronobiologicamente regulados pelo hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH)<sup>34</sup>. O hipotálamo desempenha papel preponderante nos fenômenos reprodutivos, agindo como gerador de pulsos do GnRH sobre a hipófise e como sítio de ação dos esteróides sexuais. O GnRH ativa a liberação das gonadotrofinas: o hormônio folículo estimulante (FSH) e o hormônio luteinizante (LH) que estimulam os ovários<sup>35</sup>. O FSH e o LH são glicoproteínas, constituídas por duas cadeias de aminoácidos,

a subunidade  $\alpha$ , comum a ambos, e a subunidade  $\beta$ , que os diferencia e confere a especificidade ao hormônio<sup>36</sup>. A síntese da subunidade  $\beta$  do FSH ou do LH, pelo gonadotrofo, é diferentemente regulada pelos pulsos do GnRH<sup>37</sup>. As gonadotrofinas agem sobre os ovários para determinar a ovulação<sup>36</sup>. São moduladas localmente por diversos fatores de crescimento que têm ação parácrina e autócrina. A maior ação atribuída ao fator de crescimento insulino-*like* (IGF-I), na fisiologia ovariana, é amplificar os efeitos das gonadotrofinas, especialmente no processo da seleção folicular. A ação do FSH sobre as células da granulosa depende da produção local da IGF-I. As citocinas, originárias dos leucócitos recrutados pelos ovários, têm papel no desenvolvimento do folículo, do gameta e ainda na esteroidogênese. Delas, as mais importantes são as interleucinas (IL-1) e o fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ )<sup>34</sup>.

Os ovários têm duas importantes funções: produção e liberação de gametas (gametogênese) e síntese e secreção de hormônios esteróides (esteroidogênese)<sup>38</sup>. Falck (1959) descreveu a biossíntese de estrogênios pelas células da granulosa<sup>39</sup>. Savard *et al* (1965) identificaram as células da teca e do estroma ovariano como produtoras de androgênio<sup>40</sup>. A base bioquímica para a teoria das duas células iniciou-se com Ryan & Petro (1966), que demonstraram ser a progesterona o principal hormônio encontrado nas células da granulosa luteinizadas<sup>41</sup>. Hillier *et al* (1981) correlacionaram o potencial de aromatização nas células da granulosa com as concentrações de estradiol, no fluido

folicular<sup>42</sup>. Em 1986, Erickson idealizou a teoria das duas células para explicar os eventos que ocorrem na esteroidogênese do folículo em desenvolvimento. Durante a foliculogênese, as células da granulosa adquirem receptores para FSH, e as células da teca, para LH. Nestas últimas ocorre síntese de androgênios, que por difusão passiva, atingem as células da granulosa. Nas quais, a androstenediona e a testosterona convertem-se, respectivamente, em estrona e estradiol, pelo processo de aromatização, induzido pelo FSH. Portanto, o folículo humano tem a capacidade de sintetizar estrogênio, progesterona e androgênio<sup>43</sup>.

Os folículos constituem as unidades básicas funcionais dos ovários<sup>44</sup>. Lintern-Moore *et al* (1974), avaliando ovários de pré-púberes, classificaram três tipos de folículos: o primordial, o primário e o secundário, todos em primeira divisão meiótica. No primordial, o oócito está rodeado por células achatadas (pré-granulosa), no primário, por única camada de células da granulosa (cubóides), e no secundário, por várias camadas de células da granulosa<sup>45</sup>. O processo de crescimento desses folículos independe das gonadotrofinas que entrarão em atresia, a menos que sejam selecionados no início do ciclo menstrual<sup>46</sup>. Segundo Gougeon (1996), a duração total do processo de desenvolvimento de um *pool* de folículos secundários destinados ao recrutamento constitui jornada de, aproximadamente, 85 dias<sup>47</sup>.

Da perfeita inter-relação entre o hipotálamo, a hipófise e o ovário resultam o comportamento dos esteróides sexuais e das

gonadotrofinas no ciclo menstrual<sup>35</sup>. Valores de FSH, precedendo a menstruação, providenciam o sinal fundamental para o recrutamento dos folículos secundários na trajetória final de crescimento. No início da fase folicular, o FSH ativa a aromatase nas células da granulosa, resultando em elevação do estradiol, que por sua vez, aumenta os receptores para FSH. Em torno do 5<sup>o</sup>-6<sup>o</sup> dia do ciclo, um folículo - o dominante - produz mais estrogênio que os demais, que entram em atresia pela diminuição das concentrações intrafoliculares de estradiol e aumento do androgênio<sup>44</sup>. Teoriza-se que, o folículo dominante secreta substâncias proteináceas capazes de inibir a atividade aromatase nos pequenos folículos adjacentes e no ovário contra-lateral<sup>38</sup>. No processo de seleção, as gonadotrofinas têm papel predominante, porém, na fase de dominância, o contínuo crescimento do folículo dominante, depende apenas da regulação intra-ovarina<sup>36, 46</sup>. As concentrações periféricas de estradiol ativam o retrocontrole negativo sobre o FSH<sup>35</sup>. Por outro lado, o microambiente estrogênico do folículo pré-ovulatório modulado por fatores de crescimento locais como a IGF-1 e as interleucinas estimulam a proliferação das células da granulosa, a atividade aromatase e a biossíntese de progesterona. As baixas concentrações pré ovulatória de progesterona potencializam os efeitos do estradiol, induzindo a onda de LH<sup>48</sup>. Assim, o folículo pré-ovulatório ou De Graaf produz seu próprio estímulo ovulatório, quando o estradiol atinge valores de 300 a 450 pg/ml, persistentes por mais de 48 horas. Em resposta, surge o pico de LH e

FSH, vital para a maturação do folículo e a ovulação, que ocorre 24 a 36 horas após o pico de estradiol e 10 a 12 horas após o do LH<sup>49</sup>. Recentemente demonstrou-se que ovários produzem uma substância, não esteróide, denominada de “fator atenuante do pico de gonadotrofina” (GnSAF), que controla a amplitude do pico de LH<sup>50</sup>. Em resposta, o oócito reassume o crescimento da meiose e progride para a segunda divisão meiótica. Inicia-se então o processo de luteinização das células da granulosa e formação do corpo lúteo<sup>35</sup>.

A quantidade de folículos (oócitos rodeados pelas células da granulosa) nos ovários humanos, estabelece-se durante a vida fetal<sup>44</sup>. Os oócitos originam-se das células germinativas. No estágio inicial do desenvolvimento do embrião, entre a sexta e oitava semana de vida, 1000 a 2000 dessas células migram para prega gonadal, originando-se os ovários. Na 16ª semana de gestação, visualizam-se os primeiros folículos primordiais na região cortical ovariana. Estes multiplicam-se até a 20ª semana, atingindo 7 milhões<sup>46</sup>. Nesse tempo, a vasta maioria dos folículos tornam-se atresícos, por apoptose<sup>51</sup>. Ao nascimento são 1 milhão e só 300.000 a 400.000 folículos chegam a menarca. Desses, 400 a 500 (menos de 1%) ovularão no decorrer da vida reprodutiva da mulher<sup>38</sup>. A depleção folicular é processo constante<sup>51</sup>. Ao final da 3ª década de vida reprodutiva são cerca de 25.000 folículos. A partir de então, a taxa de redução acelera, resultando em ausência de folículos na menopausa<sup>52-57</sup>. Block (1952), em clássico estudo, realizou a contagem do número de



folículos primordiais em ovários humanos. Demonstrou que o volume total de folículos variava com a idade, reduzindo-se após os 40 anos<sup>58</sup>. A depleção dos folículos, durante a vida reprodutiva, ocorre independentemente de fatores fisiológicos e ambientais. O declínio reprodutivo correlaciona-se diretamente com o processo de perda folicular e da qualidade dos oócitos<sup>59</sup>. Nos fatores associados ao avanço da idade reprodutiva incluem-se o envelhecimento do eixo hipotálamo-hipófise-ovário, a integridade genética e funcional dos oócitos, o fator individual na taxa de atresia e a depleção dos oócitos<sup>46,52,60</sup>.

A diminuição da fertilidade, referida pela capacidade de conceber, inicia-se aos 30 anos e acentua-se após os 40 anos, mas o ponto inicial ou as causas são incertas<sup>60</sup>. Além do aumento na taxa de atresia, os folículos ovarianos tornam-se resistentes ou menos responsivos as gonadotrofinas<sup>61</sup>. No ciclo menstrual normal, os valores de FSH iniciam elevação durante a fase lútea tardia e declinam durante a fase folicular média como resultado dos efeitos modulatórios ovarianos sobre o eixo hipotálamo-hipofisário<sup>62</sup>. Em estudo pioneiro, Reyes *et al* (1977) avaliaram as dosagens de FSH, LH, estradiol e progesterona em mulheres saudáveis, do menacme a menopausa. Os valores médios de FSH elevaram-se com a idade, com significância no grupo após os 40 anos. O LH e o estradiol não se alteraram, no menacme. Concluíram que, a elevação gradual do FSH é a primeira manifestação endócrina do envelhecimento reprodutivo na mulher<sup>63</sup>. Lenton *et al* (1988) estudaram as

progressivas alterações do FSH e LH durante a vida reprodutiva. Igualmente notaram aumento do FSH após os 40 anos, aproximadamente 5 a 6 anos pré menopausa. Enquanto que o LH elevou-se cerca de 3 a 4 anos antes da última menstruação. Demonstrando que a regulação do FSH e LH são independentes<sup>64</sup>.

O mais persistente achado endocrinológico, associado ao envelhecimento reprodutivo, é a elevação do FSH não acompanhado de alterações no LH, durante a fase folicular inicial<sup>60,65-70</sup>. Treolar *et al* (1967), avaliando o calendário de 60.000 ciclos, observaram encurtamento do intervalo menstrual, precedendo o ciclo irregular da perimenopausa, atribuindo-se a redução na fase folicular<sup>71</sup>. Ahmed-Ebbiary *et al* (1994) demonstraram aumento gradual e progressivo de FSH em mulheres dos 20 aos 44 anos com ciclos regulares. Para esses autores, a elevação na secreção de FSH e a redução na fecundidade e no número de folículos são três acontecimentos básicos, intimamente relacionados ao envelhecimento reprodutivo<sup>60</sup>. Acredita-se que o FSH estimule maior proporção de folículos primordiais a desenvolverem-se, com subsequente atresia<sup>52</sup>.

Para Fauser (2000), as elevações nos valores de FSH ocorrem tardiamente na seqüência de eventos da falência ovariana eminente, com limitado uso clínico<sup>56</sup>. Essa alteração resulta da diminuição do retrocontrole ovariano, exercido pelos esteróides sexuais, estradiol e progesterona, e/ou pelos hormônios peptídeos gonadais como as

inibinas<sup>72</sup>. As inibinas ovarianas são glicoproteínas diméricas, membros da família do Fator Transformador de Crescimento  $\beta$  (TGF- $\beta$ )<sup>73-74</sup>. São constituídas por uma subunidade  $\alpha$  ligada a uma subunidade  $\beta$ -A (inibina A) ou a uma subunidade  $\beta$ -B (inibina B) (Figura 1), que modulam seletivamente, via circulação sistêmica, a secreção hipofisária de FSH<sup>75</sup>. São hormônios não esteróides, produzidos pelas gônadas, com exceção na gravidez quando a placenta torna-se o sítio de produção<sup>73</sup>. A castração de ambos os sexos e a menopausa resultam no desaparecimento desses da circulação<sup>76</sup>. Em 1932, McCullagh propôs o termo inibina para denominar o extrato testicular supressor da secreção das células da hipófise anterior<sup>77</sup>. Porém, a evidência direta desse hormônio, surgiu na década de 70 quando se observou que fluidos testiculares e do folículo ovariano inibiam a secreção de FSH<sup>78-79</sup>. Erickson & Huseh (1978) demonstraram a secreção da inibina pelas células da granulosa *in vitro*<sup>80</sup>. Tsonis *et al* (1987) observaram produção também pelas células luteinizadas<sup>81</sup>.



com a subunidade  $\alpha$ , e outros peptídeos e proteínas<sup>88</sup>. O pro- $\alpha$ -C, precursor da subunidade  $\alpha$ , presente no fluido folicular e no plasma, exhibe forte reação cruzada nas dosagens por RIE<sup>89</sup>. Assim, o maior problema desse método é sua relativa falta de sensibilidade, pois na circulação existe grande variedade de formas circulantes de inibina imunorreativa<sup>76,90</sup>. McLachlan *et al* (1987), utilizando-se do RIE, demonstraram que a inibina total tem dois picos durante o ciclo menstrual. O primeiro na fase folicular antes da elevação do LH e outro durante a fase lútea média<sup>91</sup>. Lenton *et al* (1991) verificaram que a inibina eleva-se e diminui, durante o ciclo, semelhante aos esteróides ovarianos (estradiol e progesterona)<sup>87</sup>. Em 1992, MacNaughton *et al* foram os pioneiros a demonstrar redução nas dosagens de inibina imunorreativa com o avanço da idade<sup>92</sup>.

Nos estudos com RIE não era possível distinguir entre a forma dimérica bioativa da inibina total das formas inativas, como a subunidade  $\alpha$  e seus precursores<sup>93</sup>. Por essa razão, Groome *et al* (1994) desenvolveram o método imunoenzimático (ELISA) específico para dosagem da inibina bioativa. Observaram que durante a fase folicular do ciclo menstrual as dosagens da inibina foram extremamente baixas, enquanto que, após a ovulação, houve acentuado aumento nas concentrações, com pico máximo no meio da fase lútea<sup>93</sup>. Constataram posteriormente que se tratava da inibina A. Em 1996, esses mesmos autores delinearam novo método, também pela técnica de ELISA,

específico para inibina B. Foram os pioneiros a delinear o padrão durante o ciclo menstrual. Demonstraram que, na fase folicular do ciclo menstrual, as concentrações de inibina B sobem rapidamente, com níveis máximos quatro dias após a elevação do FSH e então diminuem progressivamente. Cerca de dois dias após o pico do LH há curto e rápido aumento nos seus valores, possivelmente decorrente da rotura folicular, permanecendo então com valores baixos durante a fase lútea<sup>89</sup>. Pelo padrão de secreção, a inibina B parece originar-se do conjunto de folículos antrais, enquanto que a inibina A proviria do folículo pré-ovulatório e do corpo lúteo<sup>94-95</sup>.

A elevação isolada do FSH, marcante entre os 40-45 anos, em mulheres com ciclos menstruais regulares é a primeira manifestação endócrina detectável de envelhecimento reprodutivo na mulher<sup>60</sup>. Na tentativa de explicar o aumento isolado do FSH, estudou-se as alterações no padrão de secreção das inibinas. Investigações, por RIE, com dosagens da inibina total não demonstraram associação entre o aumento do FSH e diminuição desta com a idade<sup>69,87</sup>. Contrariando o exposto, pesquisas, utilizando métodos específicos (ELISA) para inibina A e B, associaram o aumento de FSH à redução da inibina B, durante a fase folicular<sup>96-103</sup>. Em estudo pioneiro, Klein *et al* (1996) avaliaram as concentrações específicas da inibina A e B, em mulheres cíclicas, entre 40-45 anos. Verificaram diminuição da inibina B acompanhada de aumento do FSH, na fase folicular, sem alterar a inibina A<sup>96</sup>. Com o

avanço da idade há declínio gradual do número de folículos ovarianos, levando à redução da inibina B e, conseqüentemente, ao aumento do FSH. Isso é suficiente para manter a função ovulatória e a secreção da inibina A e do estradiol pelo folículo dominante<sup>99,101,103</sup>.

Na prática diária, dosa-se o FSH no 3º dia do ciclo como medida indireta da reserva folicular ovariana<sup>59,62,97</sup> que, no entanto, mostra significativa variabilidade entre os ciclos<sup>98</sup>. Por outro lado, a inibina B indica a quantidade de folículos recrutados na início da fase folicular<sup>94,104-105</sup>. Secretada diretamente pelas células da granulosa, é indicador sensível da saúde e do número de folículos<sup>101,106</sup>. Hoffmann *et al* (1998) constataram que mulheres com baixa reserva folicular ovariana e, portanto, produção inadequada da inibina B pelas células da granulosa, são incapazes de suprimir os valores de FSH<sup>98</sup>. Welt *et al* (1999) demonstraram que a alteração da inibina B precede a da inibina A, sugerindo que a redução da inibina B é o indicador mais precoce do declínio do número de folículos ao longo dos anos reprodutivos<sup>101</sup>.

A exaustão da reserva folicular ovariana é o maior determinante da idade da menopausa<sup>52-53,57</sup>. Demonstra-se o hipoestrogenismo pelas ondas de calor em 65% a 75% dos casos, ou se silencioso, avalia-se pelos valores de FSH<sup>107</sup>. Na paciente histerectomizada, a identificação precisa do tempo de falência ovariana é difícil, especialmente se assintomática<sup>24</sup>. Em 1932, Sessums & Murphy foram os pioneiros na investigação da função ovariana após HTA.

Demonstraram oito vezes mais fogachos nas pacientes histerectomizadas, antes dos 40 anos, quando comparadas ao controle, observando-se que em 92% dos casos os sintomas apareceram dentro de um a dois anos após a cirurgia<sup>108</sup>. Stone *et al* (1975) observaram redução do estradiol e da progesterona no pós operatório imediato, atribuído a manipulação cirúrgica dos ovários. Porém, após três a quatro meses, essas concentrações hormonais normalizaram, sugerindo alterações transitórias da função ovariana<sup>109</sup>. Em estudo retrospectivo, Siddle *et al* (1987) avaliaram a idade de ocorrência da menopausa após HTA, utilizando-se de sintomas climatéricos como indicativo de falência ovariana. Constataram que, nas pacientes submetidas à histerectomia (n=90) a idade média da menopausa foi de 45,4 anos, enquanto que no controle (n=226) a menopausa ocorreu aos 49,5 anos. Sugerindo adiantamento da idade da menopausa em mulheres com prévia HTA<sup>24</sup>. Menon *et al* (1987) notaram que 50% das mulheres histerectomizadas relatavam ondas de calor com valores normais de FSH (inferiores a 10mIU/ml), mas com significativa redução da massa óssea<sup>110</sup>. Watson *et al* (1995), semelhantemente, encontraram menor densidade mineral óssea em mulheres histerectomizadas no menacme. Teorizam que, embora não ocorrendo aumento significativo na frequência da menopausa, há sutil diminuição na estrogenização após HTA<sup>111</sup>.

Alguns estudos retrospectivos demonstraram maiores valores de FSH e LH em mulheres histerectomizadas, abaixo dos 45



anos, quando comparadas ao controle<sup>25,112-113</sup>. Por outro lado, outros autores não encontraram aumento na incidência de ondas de calor ou alterações nas dosagens de FSH<sup>13,19,110,114-115</sup>. Bukovsky *et al* (1995), em estudo prospectivo e randomizado, analisaram os valores de FSH em 40 mulheres com idade entre 38 a 45 anos, todas submetidas à HTA com preservação de um ou ambos os ovários. Após 6 meses, verificaram diminuição da função ovariana, considerando-se valores de FSH superiores a 20 mUI/ml, em 35% das pacientes com ooforectomia unilateral, não ocorrendo todavia naquelas com preservação dos ovários<sup>116</sup>.

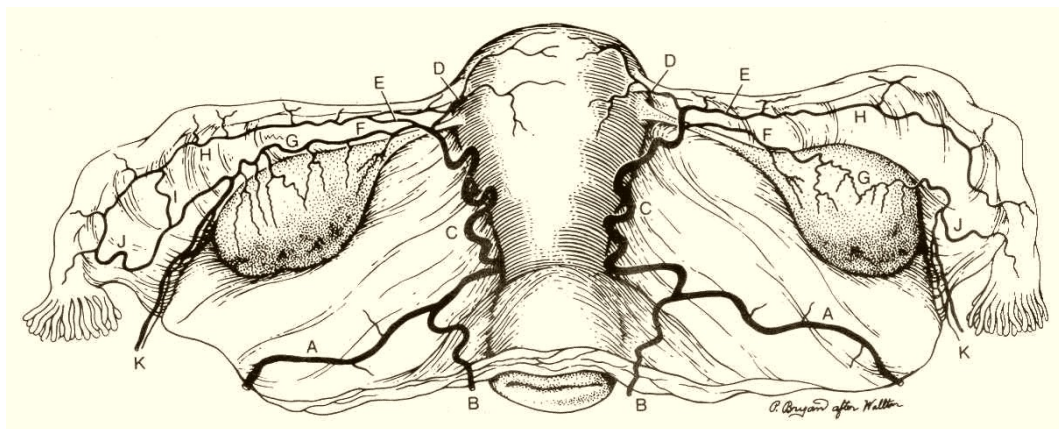
Teoriza-se que o adiantamento da idade da menopausa, em mulheres submetidas à histerectomia, possivelmente, relacione-se a elevação na taxa de atresia folicular. O útero teria efeito inibitório sobre a depleção dos folículos. A remoção cirúrgica deste, no menacme, aceleraria a perda dos folículos, com aumento nos valores de FSH<sup>29,113</sup>. Souza *et al* (1986), em estudo histológico dos ovários, após 12 meses de HTA, observaram aumento da densidade do estroma, espessamento da túnica albugínea e redução da reserva folicular, porém sem elevações nos valores de FSH<sup>19</sup>. Por outro lado, Derksen *et al* (1998) estudaram, prospectivamente, mulheres com idade inferior a 49 anos, submetidas à histerectomia total abdominal (n=20), a histerectomia vaginal (n=26) e a ablação endometrial (n=23). Encontraram, após 12 meses, elevação significativa dos valores de FSH em 11% das 46 mulheres

histerectomizadas e em 9% das 23 pacientes com ablação do endométrio, quando comparados aos valores basais. Sugerindo assim efeito parácrino do útero e/ou endométrio sobre a função ovariana<sup>15</sup>.

A preservação ou remoção dos ovários, segundo alguns autores, é decisão controversa para o ginecologista que realiza a histerectomia<sup>26,28,30,116-119</sup>. Para Whithelaw (1958), os defensores da ooforectomia bilateral argumentam que, após a remoção do útero, segue-se insuficiência ovariana e seriam os ovários sede subsequente de câncer. Enquanto que os opositores a essa prática, justificam que a retirada de órgão sadio e funcional, na vida reprodutiva, propicia abrupto hipoestrogenismo, com severos sintomas climatéricos<sup>120</sup>. A idade, a indicação e a via cirúrgica influenciam a retirada ou não dos ovários, sendo menos freqüente nas histerectomias vaginais quando comparado às abdominais<sup>119</sup>. Para Laughlin *et al* (2000), a ooforectomia profilática na HTA priva grande número de mulheres dos efeitos benéficos dos esteróides sexuais endógenos e as conseqüências da redução dos androgênios ovarianos na menopausa são ainda desconhecidas<sup>27</sup>.

O suprimento sangüíneo, de tubas e ovários, deriva-se das artérias uterinas e ovarianas. A artéria uterina ascende na lateral do útero a nível do ligamento largo e dividi-se em três ramos a nível do corno uterino. Um primeiro ramo irriga o fundo uterino. Um segundo, tubário medial, supre os 2/3 proximais da tuba. E o terceiro, o ramo ovariano medial, que corre ao longo do ligamento útero-ovariano, no mesovário,

envia prolongamentos para o ovário e se anastomosa com os ramos ovarianos laterais da artéria ovariana. Esta, originária da artéria aorta, presente no ligamento infundíbulo-pélvico, se divide em três ramos. O primeiro, infundibular, para as fímbrias. O segundo, tubário lateral, anastomosa-se com o ramo tubário da artéria uterina, formando a arcada tubária, paralela a tuba na mesossalpinge. O terceiro ramo, o lateral do ovário, que nutre a porção lateral do ovário, anastomosa-se com o ramo ovariano medial da artéria uterina, formando a arcada ovariana. Entretanto essa distribuição mostra variação anatômica<sup>121</sup>(Figura 2).



**Figura 2** –Desenho esquemático dos ramos das artérias uterina e ovariana (Adaptado de Te Linde *et al*, 1988)<sup>122</sup>

- A e C** = Artéria uterina
- B** = Ramo cérvico-vaginal
- D, E e F** = Ramos fúndico, tubário medial e ovariano medial da artéria uterina
- G e H** = Arcadas ovariana e tubária
- I e J** = Ramos tubário lateral e infundibular da artéria ovariana
- K** = Artéria ovariana

Richards (1951) sugeria que procedimentos cirúrgicos como a HTA com manipulação sobre os vasos ovarianos, ocasionariam trombose e destruição completa do fluxo ovariano. Recomendava o fechamento do peritônio pélvico sem pressão, a não utilização do ligamento redondo no suporte da cúpula vaginal e a manutenção dos ovários o mais perto possível da posição anatômica, ou seja, na fossa ovariana. As pinças utilizadas para secção entre o ovário e o útero, colocar-se-iam o mais próximo possível do corpo uterino, de modo a não interferir na arcada de vasos da mesossalpinge que nutrem o ovário<sup>120</sup>. O trauma cirúrgico da histerectomia total abdominal, comprometeria a irrigação sangüínea ovariana, com subsequente alteração da função dos ovários<sup>29</sup>. Janson & Janson (1977) avaliaram o fluxo sangüíneo ovariano, imediatamente após a HTA, utilizando-se do radioisótopo Xe<sup>133</sup>. Encontraram redução na taxa de *clearence* ovariano de 50% a 90%, nas mulheres em idade fértil, sugerindo diminuição aguda da perfusão ovariana decorrente da ligação dos ramos anexiais das artérias uterinas<sup>123</sup>. Esse procedimento elevaria a pressão intra-ovariana, com lesão da microcirculação dos ovários<sup>18-19,24</sup>.

Durante a última década, estabeleceu-se a ultrasonografia com dopplervelocimetria na avaliação da circulação útero e feto-placentária. Também é aplicada no estudo da hemodinâmica ovariana durante o ciclo menstrual<sup>124-127</sup>. As alterações cíclicas ovarianas, a foliculogênese, a esteroidogênese, a ovulação e a formação do corpo

lúteo, dependem de variáveis bioquímicas, morfológicas e vasculares<sup>128</sup>. As variações no padrão da velocidade de fluxo nas artérias pélvicas, detectadas pela dopplervelocimetria, envolvem fatores hormonais e angiogênicos<sup>129</sup>. Na ovulação, a resistência dos vasos ovarianos diminui, sob a influência dos esteróides sexuais, aumentando o fluxo sangüíneo para os ovários<sup>124</sup>. As mudanças vasculares na parede do estroma e do folículo ovariano, durante o ciclo menstrual, são consistentes com a atividade de fatores angiogênicos-like<sup>125</sup>. Agrawal *et al* (1999) investigaram o padrão da velocidade de fluxo ao doppler e às variações séricas do fator de crescimento vascular endotelial (VEGF), importante na neovascularização do trato reprodutivo. Verificaram que as alterações cíclicas no VGEF associaram-se coincidentemente com as variações no fluxo uterino e ovariano<sup>130</sup>.

O doppler, no exame transvaginal, produz menos artefatos, imagens mais claras e melhor resolução dos órgãos reprodutivos femininos, quando comparado à via abdominal<sup>129,131-132</sup>. A qualidade de imagem relaciona-se à distância entre o transdutor e o órgão examinado e à intensidade da frequência da onda<sup>133</sup>. A medida da velocidade de fluxo baseia-se no efeito doppler descrito por Christian Doppler (1803-1853). A frequência de onda sonora emitida de fonte fixa, refletida pela interface em movimento, altera-se de acordo com a velocidade e direção da interface móvel. A cor observada à dopplervelocimetria corresponde a velocidade e turbulência do sangue

dentro do vaso. Utilizam-se vários índices na análise e nas variações da velocidade de fluxo, como o índice de pulsatilidade (IP) e o índice de resistência (IR), que proporcionam resultados confiáveis e comparáveis, a cerca do evento circulatório<sup>133-134</sup>. Cada vaso sangüíneo da pelve tem padrão particular de onda<sup>129</sup>. A artéria ovariana apresenta fluxo de baixa velocidade, com resistência variável, de acordo com a fase do ciclo<sup>126,133</sup>. O IP é provavelmente o de maior acuracidade nas alterações de pulsatilidade e resistência periférica, sendo inversamente proporcional ao fluxo<sup>135</sup>.

Hata *et al* (1990) estudaram as alterações da velocidade de fluxo nas artérias ovarianas, pela dopplervelocimetria, durante o ciclo menstrual. Demonstraram aumento no fluxo e redução no índice de pulsatilidade (IP), principalmente no ovário dominante, nas fases pré-ovulatória e lútea, em relação a fase folicular precoce<sup>126</sup>. Esse decréscimo no IP sugere diminuição na impedância vascular, implicando em aumento do suprimento sangüíneo ovariano na fase folicular tardia e lútea<sup>124,129,136</sup>. Tinkanen *et al* (1995), correlacionando o padrão do fluxo ovariano com as concentrações de estradiol, em 94 mulheres ovulatórias, observaram elevados IP nas artérias ovarianas, associado a reduzidas concentrações de estradiol, na fase folicular inicial<sup>127</sup>. Kurjak & Kupesic (1995) mensuraram a velocidade de fluxo ovariano e uterino, em mulheres no menacme e na menopausa. Encontraram que os sinais de fluxo diastólico arterial ovariano, ao doppler, reduzem progressivamente, tornando-se

ausentes em mulheres com mais de cinco anos de menopausa, quando comparadas às mulheres em idade reprodutiva. Entretanto, o índice de resistência na artéria uterina não se alterou nos primeiros anos de menopausa, sugerindo que o processo de senescência afeta inicialmente mais os ovários que o útero<sup>129</sup>. Dogan *et al* (1998), utilizando-se da dopplervelocimetria, avaliaram a perfusão dos ovários antes e após 6 meses de histerectomia total abdominal, em 43 mulheres com idade inferior a 45 anos. Não demonstraram nenhuma diferença significativa no índice de resistência das artérias ovarianas entre o pré e o pós operatório ou quando comparado ao grupo controle (n=30). Esses autores concluem que o fluxo ovariano mantém-se adequado após 6 meses de HTA<sup>137</sup>.

Embora as pesquisas, na maioria retrospectivas, demonstrem relações entre a histerectomia total abdominal e o aparecimento de sintomas climatéricos, evidências hormonais de disfunção ovariana são contraditórias<sup>29</sup>. Até o presente momento não há relato na literatura das repercussões da histerectomia sobre as concentrações de inibina B, marcador precoce da reserva ovariana. Assim como, pouco se conhece sobre o padrão da velocidade de fluxo nas artérias ovarianas, avaliadas pela dopplervelocimetria, em mulheres submetidas à histerectomia total abdominal no menacme.

## **Objetivo**

O objetivo deste estudo foi avaliar a função ovariana em mulheres no menacme, submetidas à histerectomia total abdominal, por meio de parâmetros clínicos, endocrinológicos e ultra-sonográficos.



## **Pacientes e Métodos**

### **1- Desenho do Estudo**

Foi conduzido estudo clínico, prospectivo, caso-controle e longitudinal, de fevereiro de 1999 a outubro de 2000.

### **2- Seleção de Pacientes:**

O grupo populacional constituiu-se de pacientes acompanhadas no Ambulatório de Ginecologia do Hospital das Clínicas, da Faculdade de Medicina de Botucatu. A casuística foi constituída de 61 mulheres, com idade inferior ou igual a 40 anos, divididas em dois grupos: Grupo 1 (G1) composto por 31 pacientes submetidas à histerectomia total

abdominal por doenças benignas e, Grupo 2 (G2), por 30 mulheres normais não hysterectomizadas (controle). Incluiu-se no estudo mulheres ovulatórias (valores de progesterona maiores que 5 ng/ml, na fase lútea), sem história de cirurgia prévia ou de doenças que interferissem no eixo hipotálamo-hipófise-ovário. Nenhuma mulher usava medicação há pelo menos seis meses, que influenciassem os resultados. Excluiu-se pacientes com história familiar de falência ovariana prematura, obesas e/ou fumantes. Em todos os casos os valores basais de FSH estavam abaixo de 15mIU/ml em pelo menos duas ocasiões<sup>62</sup>. A casuística inicial foi composta de 66 mulheres, entretanto duas pacientes hysterectomizadas perderam o seguimento e, no grupo controle, duas engravidaram e uma não retornou. Esclareceu-se aos indivíduos selecionados, os objetivos e procedimentos a que seriam submetidos, assinando o consentimento esclarecido, exigência da resolução nº 196/outubro/1996 do Conselho Nacional de Saúde.

As características clínicas, os valores laboratoriais e a avaliação ultra-sonográfica e colpocitológica, iniciais, são apresentadas nas Tabelas de 1 a 6.

**Tabela 1-** Características clínicas iniciais das pacientes submetidas à histerectomia total abdominal (grupo 1).

Pacientes	Idade (anos)	Menarca (anos)	G/P/A	Intervalo Ciclos (dias)	Peso (Kg)	Estatura (cm)	IMC (Kg/m <sup>2</sup> )
01	33	14	2/2/0	28	71,0	150	28,40
02	33	12	3/2/1	30	73,0	162	27,86
03	39	12	1/0/1	28	54,6	158	21,92
04	38	12	3/3/0	30	74,0	165	27,20
05	40	14	3/3/0	28	82,5	171	28,25
06	39	13	4/4/0	25	67,9	159	26,73
07	40	13	4/3/1	30	84,3	168	29,89
08	38	12	2/2/0	27	78,0	162	29,77
09	38	12	3/2/1	28	69,1	160	26,95
10	39	16	8/5/3	28	59,0	155	24,58
11	36	11	3/3/0	28	63,0	153	26,92
12	40	14	1/1/0	29	55,2	157	21,49
13	38	14	4/4/0	28	55,9	168	19,84
14	40	12	3/2/1	28	66,3	158	26,62
15	40	12	3/3/0	30	51,1	159	20,23
16	37	15	3/2/1	30	75,1	159	29,68
17	39	16	1/0/1	31	53,1	153	22,69
18	40	11	2/2/0	28	57,0	155	23,75
19	31	16	4/2/2	32	68,0	160	26,56
20	40	15	3/2/1	30	57,9	160	22,64
21	36	14	1/0/1	28	46,9	146	22,00
22	38	13	1/1/0	27	68,0	170	23,52
23	39	11	1/1/0	25	66,5	162	25,38
24	40	12	4/4/0	28	73,6	157	29,90
25	36	11	3/2/1	26	67,9	152	29,39
26	40	12	2/2/0	28	59,0	162	22,51
27	35	13	3/3/0	25	52,3	154	22,06
28	33	12	1/1/0	32	66,0	157	26,82
29	39	11	1/0/1	26	74,9	158	29,87
30	37	12	2/2/0	28	62,4	164	23,28
31	34	11	6/6/0	30	63,0	150	28,00

G/P/A= Gestação/Paridade/Abortamento

IMC= Índice de Massa Corpórea

**Tabela 2** - Valores laboratoriais iniciais das pacientes submetidas à histerectomia total abdominal (grupo 1).

Pacientes	In B [pg/ml]	FSH (mIU/ml)		LH [mIU/ml]	E <sub>2</sub> (pg/ml)	CT [mg/dl]	HDL [mg/dl]	LDL [mg/dl]	TG [mg/dl]	Ht/Hb % / g/dl
		1	2							
01	41,4	6,64	6,06	2,72	34,60	170	28	112	149	37,9/13,1
02	98,5	6,99	7,19	2,76	68,96	196	43	142	54	35,6/12,0
03	22,6	10,32	10,62	1,51	91,96	190	38	121	155	28,6/9,2
04	31,9	5,03	6,54	2,23	66,40	163	44	100	92	29,8/9,9
05	17,8	2,82	2,37	1,55	82,00	148	28	87	165	31,0/9,1
06	39,5	9,26	9,26	5,45	98,70	167	42	108	182	40,3/12,8
07	15,8	13,55	12,87	6,74	96,80	166	38	98	150	38,7/12,5
08	127,2	6,94	4,19	4,68	92,00	204	42	146	77	25,8/7,2
09	92,0	11,95	7,19	2,82	73,40	261	78	169	69	32,2/10,4
10	42,2	7,92	8,08	2,26	38,53	152	49	86	87	38,1/13,2
11	59,5	6,35	6,09	3,44	94,38	182	23	132	135	40,4/13,9
12	114,7	7,61	7,60	5,10	44,17	200	30	151	95	38,1/12,8
13	16,3	7,83	7,62	5,34	96,10	123	26	79	89	30,0/8,4
14	51,4	10,45	7,11	6,84	75,90	192	48	129	82	40,2/13,0
15	49,8	9,09	6,23	1,68	41,15	221	87	90	221	35,4/11,8
16	103,4	8,17	6,57	3,38	37,58	152	48	91	67	40,0/13,0
17	104,3	8,00	6,10	2,75	85,70	237	51	150	178	41,3/13,8
18	76,3	9,82	7,82	4,12	36,12	151	42	90	95	38,0/13,1
19	37,3	7,19	6,44	5,88	70,43	182	49	109	118	37,2/12,7
20	18,2	10,00	8,57	2,25	112,50	214	84	112	93	37,0/12,4
21	39,6	10,95	10,33	3,01	82,50	251	64	168	92	31,4/10,0
22	77,6	9,90	8,68	3,89	84,30	167	59	93	77	30,1/9,0
23	48,9	7,84	7,84	2,46	69,80	186	40	125	104	35,9/11,3
24	18,2	6,51	6,45	2,12	107,00	197	39	118	200	41,0/13,8
25	46,3	6,08	7,57	3,64	65,14	227	34	150	215	36,0/10,7
26	95,8	6,29	6,21	5,13	92,86	191	21	158	61	32,5/10,0
27	71,8	6,62	5,38	4,84	97,80	197	48	138	56	30,3/8,4
28	51,2	3,67	4,45	2,30	49,80	219	50	98	354	41,3/13,8
29	82,1	8,27	7,78	5,30	60,39	193	45	109	197	37,9/12,9
30	78,1	9,21	8,27	4,21	41,65	198	48	72	126	33,6/10,6
31	139,4	5,19	5,38	1,79	87,70	224	56	130	189	31,6/10,2

In B = Inibina B

E<sub>2</sub>= Estradiol

CT = Colesterol Total

TG = Triglicerídeos

Ht/Hb = Hematócrito/Hemoglobina

**Tabela 3** - Avaliação ultra-sonográfica e colpocitológica iniciais das pacientes submetidas à histerectomia total abdominal (grupo 1)

Pacientes	Útero (cm <sup>3</sup> )	Ovário D (cm <sup>3</sup> )	Ovário E (cm <sup>3</sup> )	IP D	IP E	P/I/S (%)	VM (%)
01	164	10,0	12	1,15	2,31	0/80/20	60
02	196	7,5	8,1	1,20	2,60	0/50/50	75
03	461	5,0	9,0	1,76	1,63	0/80/20	60
04	185	3,4	5,0	2,04	1,73	0/20/80	90
05	307	6,0	8,0	1,73	2,01	0/80/20	60
06	155	2,4	2,2	1,94	1,73	0/90/10	55
07	246	8,0	17,0	2,52	2,63	0/60/40	70
08	237	7,0	6,5	2,92	2,03	0/90/10	55
09	160	4,0	4,1	2,21	2,70	0/60/40	70
10	162	2,8	3,8	2,40	2,73	0/70/30	65
11	325	6,1	6,7	3,12	2,52	0/40/60	80
12	400	5,8	4,7	2,54	2,05	0/50/50	75
13	204	9,0	9,0	2,64	2,85	0/20/80	90
14	460	5,8	4,8	2,05	1,61	0/80/20	60
15	96,4	5,7	3,2	2,02	1,87	0/60/40	70
16	91	6,4	4,6	2,32	2,66	0/60/40	70
17	388	4,3	4,4	2,60	1,86	0/90/10	55
18	130	7,5	5,6	2,18	2,72	0/70/30	65
19	168	14,7	9,7	1,63	2,90	0/80/20	60
20	454	5,0	5,7	3,20	3,00	0/60/40	70
21	323	8,0	5,4	1,46	1,98	0/50/50	75
22	893	5,0	4,9	2,02	2,56	0/60/40	70
23	379	4,2	3,1	2,01	4,53	0/30/70	85
24	118	5,8	6,8	2,30	2,80	0/60/40	70
25	194	5,4	4,5	2,94	2,57	0/90/10	55
26	222	4,1	6,8	2,93	3,00	0/90/10	55
27	1045	7,8	6,8	2,14	2,24	0/80/20	60
28	939	7,0	6,0	1,84	2,39	0/80/20	60
29	204	4,0	5,2	1,89	2,20	0/40/60	80
30	87	3,7	7,7	2,93	2,02	0/70/30	65
31	186	6,0	5,0	2,93	3,95	0/70/30	65

P/I/S = Parabasais/Intermediárias/Superficiais

VM = Valor de Maturação

IP = Índice de Pulsatilidade

D = Direito

E = Esquerdo

**Tabela 4** - Características clínicas iniciais das pacientes controle (grupo 2)

Pacientes	Idade (anos)	Menarca (anos)	G/P/A	Intervalo Ciclos (dias)	Peso (Kg)	Estatura (cm)	IMC (Kg/m <sup>2</sup> )
01	36	14	2/2/0	28	54,9	152	23,76
02	38	13	3/2/1	35	53,0	160	20,70
03	35	11	2/2/0	28	58,1	168	20,56
04	40	11	3/3/0	32	58,0	168	29,75
05	37	10	3/3/0	28	83,9	152	23,01
06	32	12	2/2/0	28	57,0	159	23,37
07	40	12	2/2/0	30	54,3	155	23,75
08	36	13	2/2/0	26	64,1	162	29,48
09	35	13	1/1/0	28	69,1	152	24,65
10	36	12	2/2/0	26	61,4	158	24,80
11	40	12	2/3/0	26	75,4	170	26,10
12	32	12	1/1/0	28	55,8	152	24,14
13	30	15	1/1/0	30	55,0	156	22,63
14	38	13	2/2/0	27	52,8	150	23,46
15	36	10	2/2/0	30	58,7	154	24,76
16	40	15	2/2/0	30	64,8	162	24,73
17	34	13	1/0/1	32	51,2	153	21,88
18	33	15	1/1/0	28	57,0	158	22,65
19	40	14	1/0/1	28	58,0	160	22,89
20	40	12	2/1/1	30	62,1	155	25,83
21	39	12	2/2/0	29	64,0	165	23,53
22	40	13	1/1/0	28	76,8	160	29,96
23	35	11	2/2/0	25	57,3	154	24,17
24	35	14	2/2/0	28	49,6	158	19,68
25	39	14	1/1/1	28	71,4	160	28,00
26	38	12	2/2/0	28	59,6	158	29,92
27	40	16	1/1/0	28	74,8	153	25,47
28	33	12	1/1/0	25	67,3	155	28,04
29	36	13	1/1/0	28	63,8	153	27,26
30	34	12	2/2/0	28	62,2	159	24,60

G/P/A= Gravidez/Paridade/Abortamento

IMC= Índice de Massa Corpórea

**Tabela 5** -Valores laboratoriais iniciais das pacientes do controle (grupo 2)

Pacientes	In B (pg/ml)	FSH (mIU/ml)		LH (mIU/ml)	E <sub>2</sub> (pg/ml)	CT (mg/dl)	HDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)	TG (mg/dl)	Ht/Hb % / g/dl
		1	2							
01	102,3	5,20	5,81	3,60	107,60	187	47	126	69	45,5/14,6
02	68,2	5,93	7,46	5,71	64,50	147	47	86	68	10,6/13,0
03	79,0	10,93	11,09	5,06	69,39	145	40	82	113	40,2/13,4
04	66,9	6,53	6,32	4,09	103,10	241	59	157	125	12,0/13,8
05	75,2	5,79	5,25	3,55	92,70	135	42	78	74	41,2/13,3
06	66,7	7,12	7,65	6,39	60,74	151	40	97	69	37,1/12,5
07	77,4	6,57	6,23	3,74	57,80	202	44	139	93	42,5/13,7
08	40,1	5,95	5,90	3,77	86,80	249	74	163	60	13,1/13,5
09	76,8	8,14	6,12	5,96	44,16	166	47	108	54	42,1/13,8
10	40,2	5,50	5,57	3,03	92,45	187	38	114	175	13,2/14,7
11	30,9	10,16	7,95	5,78	62,97	192	46	130	80	37,7/12,8
12	91,4	7,53	6,47	2,48	59,23	191	59	117	73	14,4/15,7
13	106,6	7,32	7,16	5,06	61,65	178	52	114	61	41,3/13,4
14	120,6	6,89	6,66	3,81	69,90	172	29	109	166	12,6/14,1
15	103,6	4,70	4,81	3,76	86,97	207	67	112	140	40,0/12,9
16	57,9	7,78	7,54	3,78	67,40	199	59	117	112	39,1/13,8
17	54,8	5,96	5,40	5,25	90,70	166	61	90	76	39,5/13,8
18	33,8	7,01	7,60	2,74	58,30	122	50	63	47	14,3/15,2
19	65,6	10,85	10,51	4,84	42,15	157	59	63	177	39,0/14,1
20	45,8	7,73	8,08	4,75	66,52	192	59	119	69	12,6/14,5
21	37,3	8,03	7,70	5,36	48,28	188	48	125	77	42,0/13,8
22	18,3	8,31	10,06	5,42	60,60	172	31	65	370	38,0/12,0
23	41,4	7,98	7,64	3,51	45,19	202	44	139	93	42,6/14,0
24	38,7	9,56	7,81	3,71	56,41	208	57	132	93	15,0/15,4
25	70,9	5,91	4,70	3,43	60,86	166	51	101	71	41,3/13,4
26	127,3	9,90	8,67	2,51	54,81	144	53	78	64	11,0/13,1
27	74,0	9,99	10,95	4,14	56,33	181	60	109	60	37,1/12,2
28	104,0	8,77	8,87	1,78	46,26	263	55	160	240	38,3/13,1
29	70,9	8,22	8,38	3,83	42,84	187	58	116	65	41,7/14,0
30	66,0	6,50	6,32	3,56	54,34	196	40	120	177	15,6/15,6

In B = Inibina B

E<sub>2</sub> = Estradiol

CT = Colesterol Total

TG = Triglicerídeos

Ht/Hb = Hematócrito/Hemoglobina

**Tabela 6** - Avaliação ultra-sonográfica e colpocitológica iniciais das pacientes controle (grupo 2).

Paciente s	Útero (cm <sup>3</sup> )	Ovário D (cm <sup>3</sup> )	Ovário E (cm <sup>3</sup> )	IP D	IP E	P/I/S (%)	VM (%)
01	87	4,0	5,0	4,20	3,42	0/80/20	60
02	58	8,5	9,0	2,76	2,21	0/70/30	65
03	123	7,0	5,0	1,12	3,11	0/70/30	55
04	59	8,4	5,3	3,02	3,02	0/20/80	90
05	134	8,5	5,2	1,56	1,14	0/10/90	95
06	121	9,0	9,8	1,85	1,41	0/10/90	95
07	120	7,0	8,0	3,85	3,15	0/20/80	90
08	119	6,5	5,3	3,62	3,27	0/60/40	80
09	42	7,1	6,1	2,20	2,12	0/50/50	75
10	115	10,0	7,1	4,30	3,40	0/70/30	65
11	129	4,3	4,3	3,20	3,33	0/60/40	70
12	72	6,2	7,0	2,41	4,28	0/80/20	60
13	71	6,0	13,0	4,35	3,76	0/70/30	65
14	47	2,7	4,1	2,80	1,86	0/60/40	70
15	65	6,2	7,0	3,00	2,00	0/80/20	60
16	89	6,0	4,0	2,57	2,10	0/80/20	60
17	104	7,0	10,0	2,65	3,96	0/80/20	60
18	76	11,0	6,0	2,74	2,72	0/80/20	60
19	69	10,0	7,0	2,58	3,75	0/70/30	65
20	82	6,0	4,8	3,20	3,30	0/100/0	50
21	188	8,0	11,0	3,60	2,71	0/90/10	55
22	59	8,0	6,0	4,06	4,00	0/50/50	75
23	83	6,0	6,0	3,19	3,64	0/40/60	75
24	80	7,0	6,0	1,11	3,88	0/30/70	85
25	123	6,0	12,0	2,96	2,87	0/30/70	85
26	89	9,0	4,0	3,68	4,13	0/80/20	55
27	112	11,0	9,0	2,68	3,52	0/70/30	65
28	53	4,0	9,0	2,77	2,77	0/70/30	55
29	102	5,0	7,0	2,89	2,56	0/90/10	55
30	96	4,0	3,5	3,21	2,89	0/80/20	60

P/I/S = Parabasais/Intermediárias/Superficiais

VM = Valor de Maturação

IP = Índice de Pulsatilidade

D = Direito

E = Esquerdo



### **3- Métodos:**

Preliminarmente, todas as pacientes realizaram a anamnese, o exame físico geral e ginecológico e a colpocitologia oncótica. Obteve-se os seguintes dados: idade, menarca, caracterização do ciclo menstrual, paridade, peso, estatura, Índice de Massa Corpórea (IMC), perfil lipídico e hematológico e a ultra-sonografia transvaginal. Para a avaliação da função ovariana incluiu-se parâmetros clínicos, dosagens de FSH, LH, estradiol (E<sub>2</sub>) e inibina B, a colpocitologia hormonal e a dopplervelocimetria das artérias ovarianas, direita e esquerda. O tempo de seguimento dessas mulheres foi de 12 meses.

#### **3.1- Avaliação clínica**

Na entrevista inicial e a cada retorno, realizou-se interrogatório clínico para análise de eventuais sinais e sintomas de privação estrogênica. Aplicaram-se também questionários sobre a função urinária e sexual. Avaliou-se a presença ou não de aumento da frequência urinária, noctúria, urgência miccional, incontinência urinária, disúria, polaciúria e urina residual. E arguiu-se sobre a frequência coital, a libido, a ocorrência de orgasmos, a dispareunia e a secreta vaginal.

Acompanhou-se a variação ponderal pelo Índice de Massa Corpórea (IMC= peso/ altura<sup>2</sup>)<sup>138</sup>. Para a avaliação do peso

corporal e altura, utilizou-se balança antropométrica (Filizola®, Brasil), com precisão de 0,1kg para peso e 0,1cm para altura, devendo o indivíduo estar descalço e com mínimo de roupa. Empregou-se os critérios da Organização Mundial da Saúde, de 1997, para diagnóstico de obesidade<sup>139</sup>. Este considerado IMC menor que 18,5 como baixo peso, de 18,5 a 24,9 normal, de 25 a 29,9 pré- obesidade, de 30 a 34,9 obesidade classe I, de 35 a 39,9 obesidade classe II e maior ou igual a 40 obesidade classe III.

### **3.2- Avaliação Laboratorial**

As amostras sangüíneas foram colhidas nos momentos basal, 2, 6 e 12 meses, pela manhã, após 12 horas de jejum. Por meio de punção venosa, em sistema fechado a vácuo (*Vacutainer®*, *England*), obtendo-se 12 ml de sangue, diretamente em tubo seco com gel separador de soro, divididas em duas amostras. Ao final de cada colheita, eram centrifugadas por 10 minutos (3.000rpm), sendo uma amostra seguida de análise bioquímica imediata. Estocou-se o soro da segunda amostra a - 20°C até a leitura das dosagens hormonais, realizadas em único ensaio. As avaliações hormonais e bioquímicas foram realizadas pelo Laboratório de Análises Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu.

### 3.2.1- Hormonal

No início do estudo dosou-se FSH, LH, E<sub>2</sub>, inibina B, prolactina, hormônio estimulador da tireóide (TSH), tiroxina livre (T<sub>4</sub>), anticorpo tireoperoxidase (Anti-TPO) e progesterona. No seguimento avaliou-se FSH, LH e E<sub>2</sub>, aos 2, 6 e 12 meses, e a inibina B aos 6 e 12 meses. As dosagens hormonais basais foram realizadas entre o 3<sup>o</sup> e 5<sup>o</sup> dia do ciclo menstrual (fase folicular precoce), exceto a progesterona, medida na fase lútea.

A progesterona, a prolactina, o TSH, o T<sub>4</sub> Livre e o Anti-TPO foram quantificados pelo Sistema Immulite<sup>®</sup> (DPC<sup>®</sup>, USA), que emprega imunoensaio, em fase sólida, por quimioluminescência, para uso no Analisador Automático, designado para leitura quantitativa hormonal<sup>140</sup>. Para a fase sólida, coloca-se uma pérola (gota de poliestireno) dentro das unidades do teste, revestida com anticorpo específico monoclonal. A seguir, a amostra do soro (50 µl) e o anticorpo policlonal, conjugado à fosfatase alcalina, são incubados na unidade teste, por 30 minutos, à 37°C, com agitação intermitente. Durante esse tempo, o hormônio avaliado compete com os sítios de ligações. Remove-se, então, o material não ligado por centrifugação e lavagem. Adicionando-se, a seguir, um substrato quimioluminescente, o fosfato éster de adamantil dioxetano (PPD), e incuba-se por 10 minutos. O PPD sofre hidrólise na presença da fosfatase alcalina, resultando na emissão de luz, medida pelo luminômetro. Nesse sistema, todos os passos são

realizados automaticamente. Para o cálculo dos resultados das amostras utiliza-se a curva padrão, realizada previamente e armazenada no equipamento. A sensibilidade analítica para progesterona foi de 0,2 ng/ml, para prolactina de 0,5 ng/ml, para TSH 0,002  $\mu$ IU/ml, para T<sub>4</sub> livre 0,15 ng/dl e para Anti-TPO 7 IU/ml. O coeficiente de variação intra-ensaio e interensaio foram, respectivamente, para progesterona de 7,5% e 9%, para prolactina de 6,2% e 8,5%, para TSH de 7,0% e 11%, para T<sub>4</sub> livre de 7,2% e 9,6% e para Anti-TPO de 4,5% e 7,3%. As taxas de normalidade são: prolactina de 4,6 a 37 ng/ml, TSH de 0,4 a 4,0  $\mu$ IU/ml, T<sub>4</sub> Livre de 0,8 a 1,9 ng/dl e TPO-AB negativo inferior a 35 IU/ml e positivo superior a 35 IU/ml.

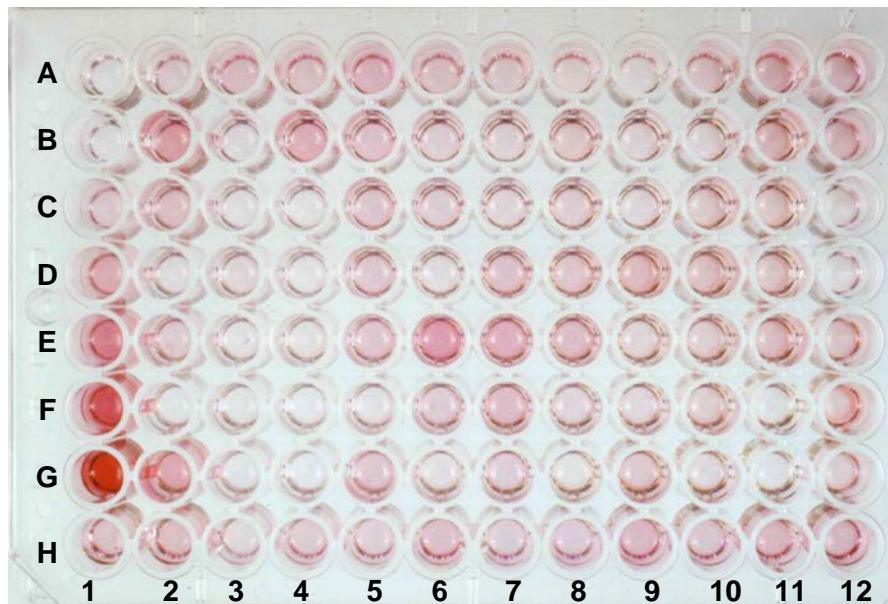
Para as dosagens de FSH, LH e E<sub>2</sub>, utilizou-se o Sistema Elecsys<sup>®</sup> 2010 (Roche Diagnostics<sup>®</sup>, Mannheim, Germany). Este um analisador automático, que utiliza imunoensaio por eletroquimioluminescência, em fase sólida, para dosagens quantitativas hormonais<sup>141</sup>. Empregou-se técnica tipo *sandwich*, com duração total de 18 minutos. Na primeira incubação, coloca-se 40  $\mu$ l de soro da amostra com o anticorpo monoclonal biotinilado específico e outro marcado com quelato de rutênio. Na segunda incubação, após a adição de micropartículas recobertas pela estreptavidina, o complexo formado se une a fase sólida, pela interação entre biotina e estreptavidina. A seguir, transfere-se a reação para a célula de leitura onde, por magnetismo, as micropartículas fixam-se, temporariamente, na superfície do eletrodo. Os

elementos não fixados são removidos por tampão específico (*ProCell*). Com aplicação de definida corrente elétrica, induz-se a emissão de quimioluminescência, medida diretamente por fotomultiplicador. Obtêm-se os resultados a partir de curva de calibração, gerada por dois pontos, mediante padrão (*Master curve*), incluída no código de barras do reativo. As concentrações hormonais, de cada amostra, foram calculadas automaticamente. A sensibilidade analítica para FSH e LH foi 0,10 mIU/ml e para estradiol 10 pg/ml. O coeficiente de variação intra-ensaio e interensaio para o FSH foram, respectivamente, de 4,2% e 5,3%, para o LH de 2,6% e 5,2% e para o E<sub>2</sub> de 5,6% e 6,5%. As taxas de normalidade estão apresentadas na tabela 7.

**Tabela 7** -Taxas de normalidade para FSH, LH e estradiol na fase folicular (FF), fase lútea (FL), período ovulatório (PO) e pós menopausa (PM), de acordo com o método da eletroquimioluminescência.

Variáveis	FF	FL	PO	PM
FSH (mIU/ml)	3,50 a 12,50	1,70 a 7,70	4,70 a 21,50	25,00 a 134,80
LH (mIU/ml)	2,40 a 12,60	1,00 a 11,40	14,00 a 95,60	7,70 a 58,50
Estradiol (pg/ml)	24,50 a 195,00	40,00 a 261,00	66,00 a 411,00	< 10,00 a 39,50

Para as dosagens de inibina-B aplicou-se o imunoensaio (*Inhibin-B Assay Kit, Serotec<sup>®</sup>, England*), pela técnica de ELISA (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*), em fase sólida, com duração de 5 horas<sup>89</sup>. Inicialmente, incubam-se as amostras em placas de microdosagens, previamente sensibilizadas com anticorpo monoclonal anti-subunidade  $\beta$ -B, para captura do hormônio presente no soro. Na revelação da reação, utiliza-se anticorpo monoclonal anti-subunidade  $\alpha$ , da inibina B, conjugado à fosfatase alcalina. A seguir, adiciona-se substrato enzimático específico, fornecido pelo fabricante, que torna-se colorido na presença da fosfatase alcalina. Resultando em reação vermelha, com intensidade da cor diretamente proporcional a concentração da inibina B, presente na amostra (Figura 3). Neste teste empregou-se também um amplificador específico para aumentar a intensidade da cor. Realizou-se a leitura da placa em leitor de ELISA, com comprimento de onda de 490 nm (*Multiskan Ex, Labsystems<sup>®</sup>, Finland*). As amostras das pacientes e os padrões foram pré tratados com detergente, SDS a 6% (*Sodium Dodecyl-Sulphate*), aquecidas a 100°C, por 3 minutos, e expostos a peróxido de hidrogênio, à 6%. Essas medidas aumentam a especificidade e a sensibilidade da técnica. A sensibilidade analítica deste ensaio foi de 15,0 pg/ml. O coeficiente de variação intra-ensaio foi inferior a 7%. A taxa de normalidade é de 5 a 200 pg/ml no menacme e inferior a 5 pg/ml na menopausa.



**Figura 3** - Placa do imunoensaio (ELISA) para dosagem de Inibina B (Serotec®) (Coluna 1= Curva Padrão e Colunas de 2 a 12 = Amostras de soro das pacientes)

### 3.2.2 – Bioquímico e Hematológico

Realizaram-se mensurações de triglicerídeos, colesterol total, HDL e LDL, basal, aos 6 e 12 meses. Processaram-se as dosagens pelo analisador bioquímico automático RAXT (Technicon®, USA). O colesterol total (CT), o HDL e os triglicerídeos (TG) foram quantificados pelo método colorimétrico<sup>142</sup>, utilizando-se reagentes comerciais específicos (Sera-Pak®, Bayer, USA). O método é linear até 800 mg/dl para triglicerídeos e 900 mg/dl para o colesterol total. Calculou-se o LDL pela fórmula de Friedewald, que apresenta limitação de uso, quando

valores de triglicerídeos ultrapassam 400 mg/dl. O LDL foi obtido, subtraindo-se o valor do colesterol total, da soma do HDL e do triglicerídeo dividido por cinco<sup>143</sup>. As taxas de normalidade são: CT inferior a 200 mg/dl, HDL superior a 35 mg/dl, LDL inferior a 130 mg/dl e TG inferior a 170 mg/dl.

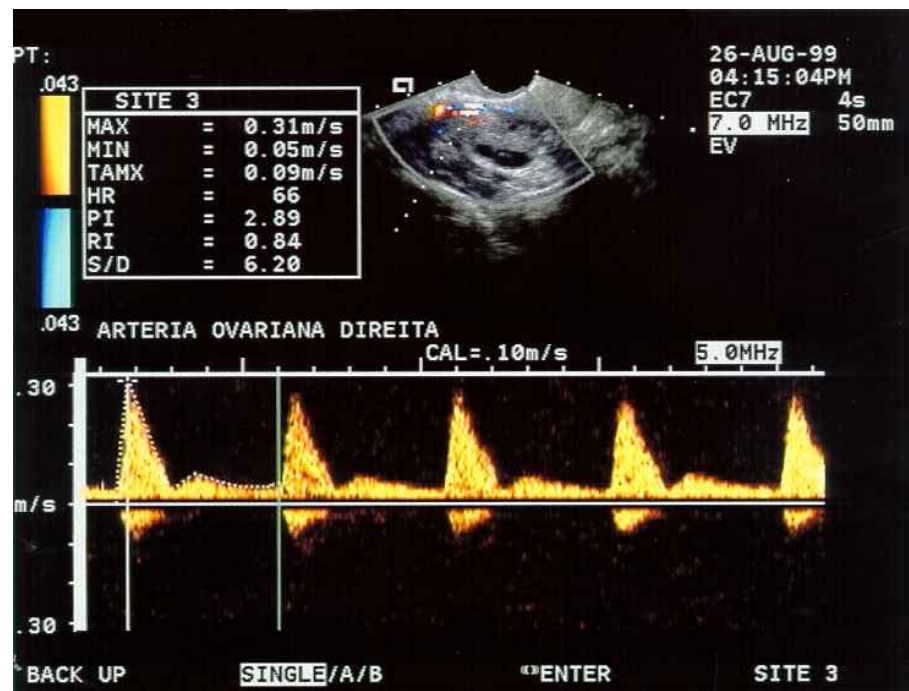
O hematócrito e a hemoglobina foram processados pelo Contador Automático de Células (*Coulter<sup>®</sup>, T-890, USA*). Obteve-se 3 ml de sangue em frasco com anticoagulante EDTA-K3 à 7,5% (*Vacutainer<sup>®</sup>, England*). O hematócrito foi calculado automaticamente a partir do valor corpuscular médio (VCM) e do número de glóbulos vermelhos, e a hemoglobina pelo método da cianometahemoglobina.

### **3.3 - Ultra-sonografia**

Realizou-se ultra-sonografia transvaginal para medição do volume dos ovários e a dopplervelocimetria para avaliação da forma de onda da velocidade do fluxo ovariano, pela medida do Índice de Pulsatilidade (IP), basal, aos 6 e 12 meses. Todos os exames foram realizados na fase folicular do ciclo menstrual, pelo mesmo examinador, no período da tarde. Para estabelecimento da fase folicular, nas pacientes histerectomizadas, considerou-se a ausência de folículo dominante e do corpo lúteo. O tempo médio de duração do exame foi de 20 minutos. Utilizou-se o aparelho Sonochrome<sup>®</sup> (*GE<sup>®</sup>, USA*) com transdutor



endovaginal de 7,5 MHz, para imagem morfológica de útero e ovários e doppler colorido. Após esvaziamento voluntário da bexiga, colocava-se a paciente em posição de dorsolitotomia. O transdutor endovaginal é recoberto com preservativo (sem lubrificante) e inserido no canal vaginal. Inicia-se com avaliação do útero seguido dos ovários, anexos e fundo de saco. No exame basal, mensurou-se o diâmetro transverso (T), o ântero-posterior (AP) e o longitudinal (L) do útero e ovários, obtendo-se o volume (V) estimado segundo a fórmula  $V \text{ (cm}^3\text{)} = T \text{ (cm)} \times AP \text{ (cm)} \times L \text{ (cm)} \times 0,52$ . Observou-se o fluxo sanguíneo das artérias ovarianas direita e esquerda, no infundíbulo pélvico, pelo mapeamento colorido, obtendo-se o típico espectro de velocidade deste vaso. A impedância do fluxo sanguíneo foi expressa pelo Índice de Pulsatilidade (IP). Calculado, eletronicamente, de acordo com a fórmula  $IP = S - D/\text{média}$ , onde S é o pico de velocidade sistólica, D é a velocidade diastólica mínima, sobre a média da velocidade de fluxo<sup>134</sup>. Para o cálculo apropriado, registrou-se pelo menos 5 ondas da velocidade de fluxo similares e de satisfatória qualidade, cada uma representando um ciclo cardíaco completo (Figura 4).



**Figura 4** - Padrão de registro das ondas de velocidade de fluxo na artéria ovariana

### 3.4 – Colpocitologia

A colpocitologia hormonal foi obtida no início e, aos 6 e 12 meses. Coletou-se material da parede lateral da vagina, em seu terço médio, com espátula de *Aylesbury*, entre o 6º e o 10º dia do ciclo. As lâminas foram imediatamente fixadas com “laquê” e coradas pela técnica de Shorr<sup>144</sup>. No total de 100 células de descamação, realizou-se a contagem diferencial de parabasais (P), intermediárias (I) e superficiais (S). Os resultados foram expressos pelo Valor de Maturação de Meisels (VM)<sup>145</sup> que é calculado multiplicando-se a porcentagem de cada célula a um fator de peso e então adicionando-se ao total. Os pesos aplicados às

células foram: superficiais 1.0, intermediárias 0.5 e parabasais 0.0. O VM no menacme varia de 60 a 90 e na menopausa de 0-10.

$$VM = (S \times 1.0) + (I \times 0.5) + (P \times 0.0)$$

Os exames foram interpretados pelo mesmo citopatologista, sem conhecimento dos dados das pacientes.

### 3.5 – Histerectomia

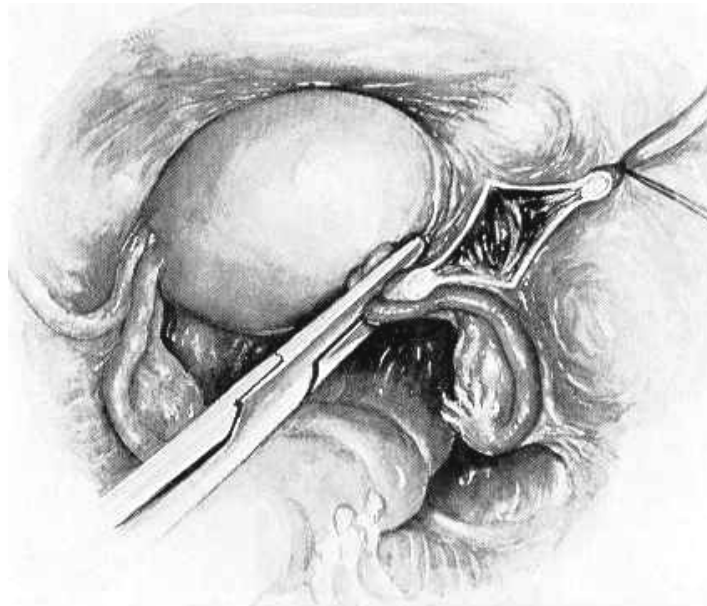
As histerectomias foram realizadas na primeira fase do ciclo menstrual, pela mesma equipe, estando o autor desta pesquisa sempre presente. Empregou-se a técnica cirúrgica de Richardson<sup>1</sup>, padronizada neste serviço, com pequenas modificações. Com a paciente anestesiada e em posição de *Trendelenburg* ( $\pm 30^\circ$ ) realiza-se a limpeza vulvar e vaginal com iodopovidine (Laboriodine<sup>®</sup>, Glicolabor, Brasil) e a drenagem vesical contínua pela sonda de *Folley* 12 ou 14 (Bio-Foley<sup>®</sup>, Bio-Service LTDA, Brasil). A escolha da incisão infra-umbilical mediana ou *Pfannenstiel* dependeu da patologia e do volume uterino. Após assepsia com clorexidina (Chloroex2<sup>®</sup>, Ceras Johnson, Brasil) e abertura da parede por planos, explora-se o andar superior do abdome. A seguir, coloca-se afastador auto-estático de *Gosset*, para expor o conteúdo pélvico. Libera-se aderências, se presentes, e, com compressas grandes, afasta-se as alças intestinais da pelve. Avalia-se então a cavidade pélvica para delinear a extensão da patologia e suas relações anatômicas com

ureteres, bexiga e reto. A cirurgia inicia-se pelos ligamentos redondos. Coloca-se a pinça de *Kocher* reta ao longo da região cornual uterina, incluindo o ligamento redondo, a trompa e o ligamento útero-ovariano (Figura 5). Exercendo tração lateral sobre o útero, visualiza-se o ligamento redondo, sendo pinçado, seccionado e ligado com fio de Catgut Cromado 1. A seguir a trompa e o ligamento útero-ovariano, clampeados com a pinça de *Faure*, são seccionados e ligados com fio de Catgut Cromado 1 (Figura 6). Realiza-se o mesmo procedimento no lado oposto.

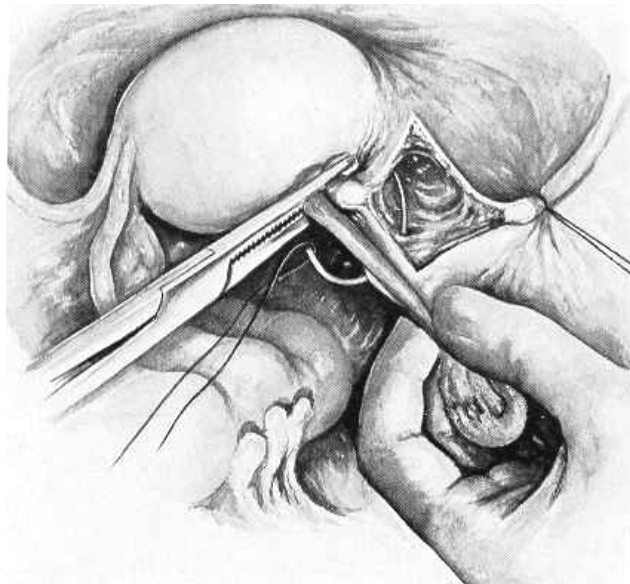
Neste momento, com o útero tracionado cefalicamente, faz-se incisão no folheto anterior do ligamento largo, até o ponto da reflexão vesico-uterina. Inicia-se a dissecação lateralmente, deslizando-se a tesoura de *Metzenbaum* anteriormente, delimitando o plano avascular, na fáscia endopélvica (Figura 7). A bexiga é descolada do seguimento uterino anterior, até o final do colo uterino e início da vagina, por dissecação cortante (Figura 8). Em seguida realiza-se a dissecação do folheto posterior do ligamento largo, paralelo aos vasos uterinos. Com os ureteres visualizados e as artérias uterinas esqueletizadas, uma pinça de *Faure* é clampeada, na altura do início do colo, aproximadamente em ângulo de 45°, e outra na borda uterina, em ângulo reto com o seguimento uterino (Figura 9). Os vasos são seccionados e ligados duplamente com fio de Seda 1 (Sutupak, seda preta trançada) (Figura 10). O útero, agora, é tracionado anteriormente para exposição e secção dos ligamentos útero-sacros e, também abertura do peritônio posterior (Figura 11). A

dissecção do ligamento cardinal é realizada com pinçamento, secção e ligadura com fio de Catgut Cromado 1, ao longo de todo colo, incluindo o paramétrio e o paracolpo, abaixo do plano de incisão da vagina (Figura 12). Procedimento idêntico é realizado contra-lateral.

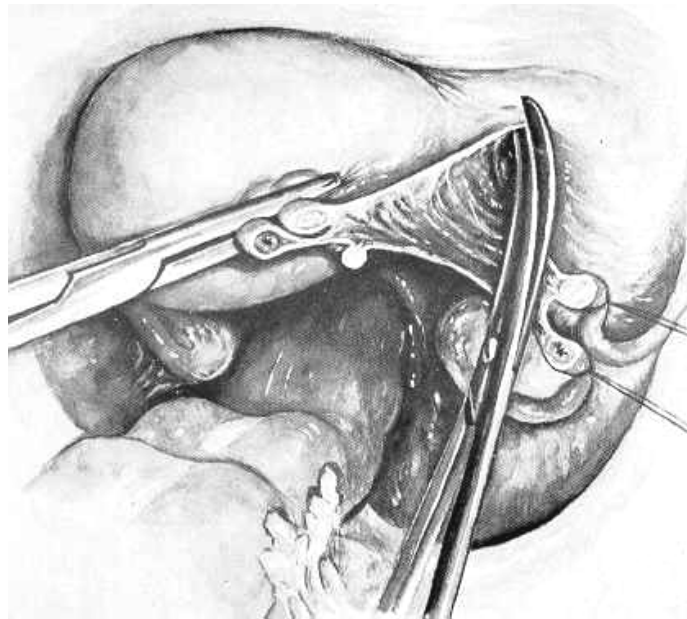
Nesse ponto o útero e todo o colo estão livres. Em geral, o fórnice lateral é penetrado quando a porção inferior do paramétrio é incisada, mostrando o ápice da vagina. O útero é removido através de incisão circunferencial na vagina, próxima ao colo uterino (Figura 13). Com pinças de *Allis*, apresentam-se as margens vaginais anterior, posterior e os ângulos. Procede-se a limpeza da cúpula com iodo-povidine (Laboriodine<sup>®</sup>, Glicolabor, Brasil). A vagina é fechada com pontos separados de Catgut 0 Simples, iniciando-se pelos ângulos (Figura 14). Para a suspensão da cúpula vaginal utilizam-se o ligamento útero-sacro, o paramétrio e o fórnice vaginal, bilateralmente com fio de Catgut Cromado 0 (Figura 15). Após revisão da hemostasia e o fechamento do peritônio, com sutura contínua com fio de Catgut 0 Simples, finaliza-se a cirurgia com a retirada das compressas e limpeza da cavidade (Figura 16). No fechamento da parede, por planos, utilizou-se: para a musculatura e tecido adiposo, Catgut 2-0 Simples, para a aponeurose, fio inabsorvível, Vycril 0 (poliglactina 910, violeta, trançado), e na pele, Mononylon Ethilon 3-0 (nylon preto, monofilamentar). Todos os fios utilizados são Ethicon<sup>®</sup>, Johnson & Johnson LTDA, Brasil.



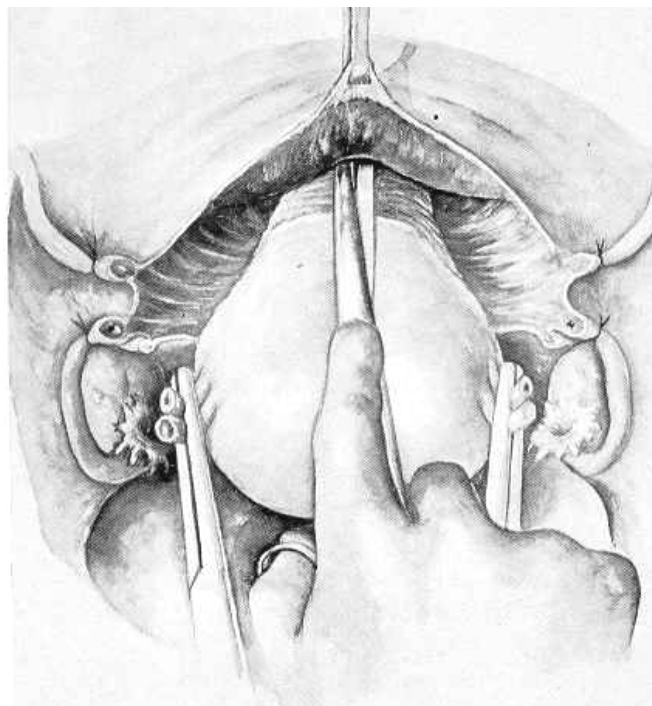
**Figura 5 -** Pinçamento, secção e ligadura do ligamento redondo (Adaptado de Käser et al, 1988)<sup>146</sup>



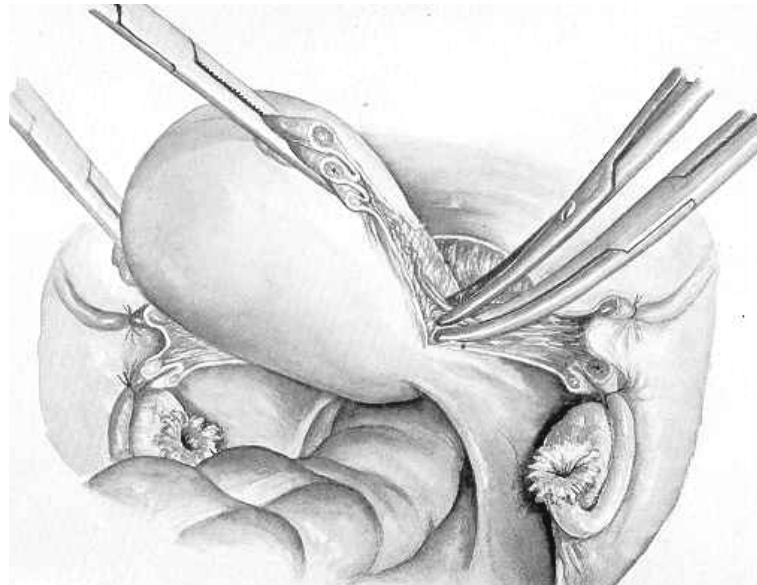
**Figura 6 –** Pinçamento, secção e ligadura do anexo direito (Adaptado de Käser et al, 1988)<sup>146</sup>



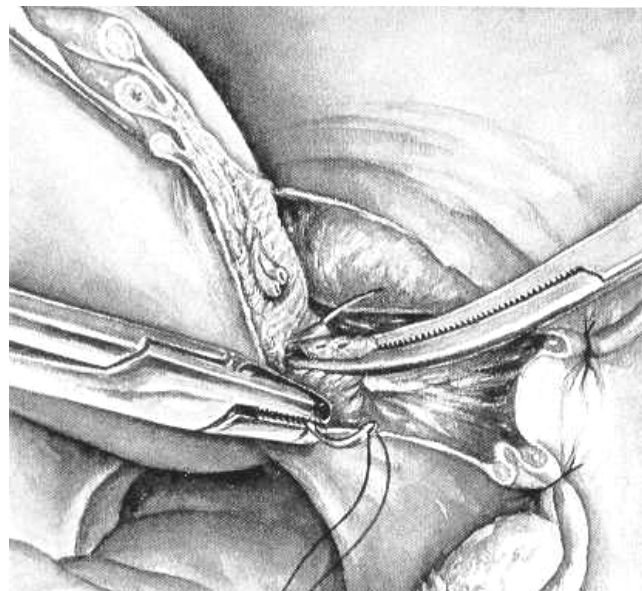
**Figura 7 –** Abertura do ligamento largo à direita (Adaptado de Käser et al, 1988) <sup>146</sup>



**Figura 8 -** Dissecção cortante da deflexão vesical (Adaptado de Käser et al, 1988) <sup>146</sup>

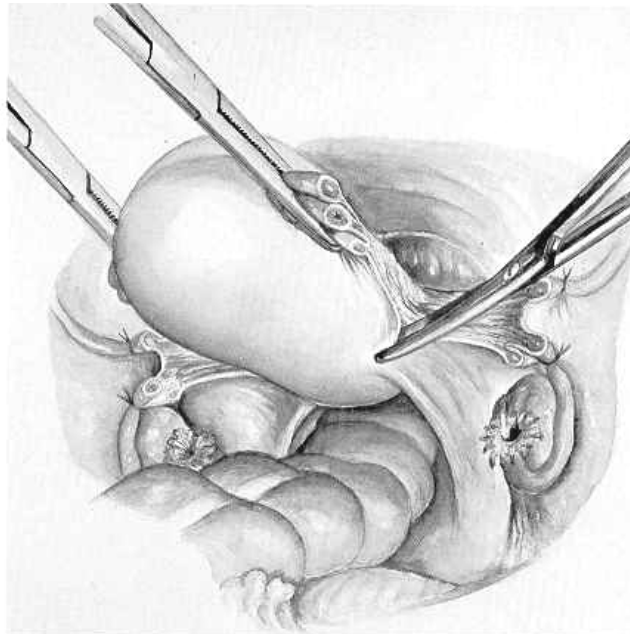


**Figura 9** - Pinçamento e secção do pedículo vascular uterino direito  
(Adaptado de Käser et al, 1988) <sup>146</sup>

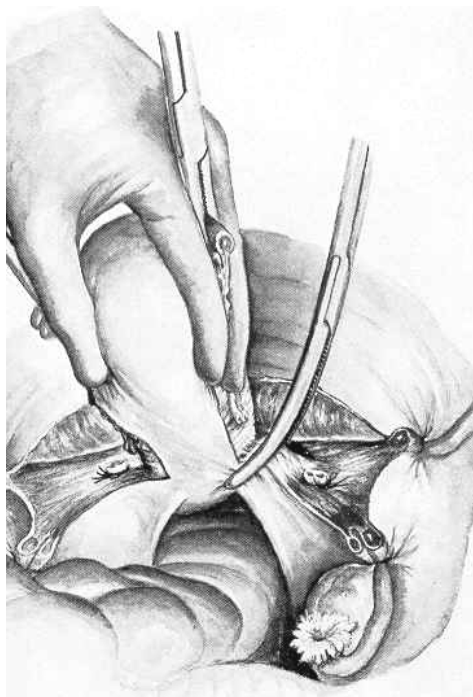


**Figura 10** - Ligadura dos vasos uterinos à direita (Adaptado de Käser et al, 1988) <sup>146</sup>

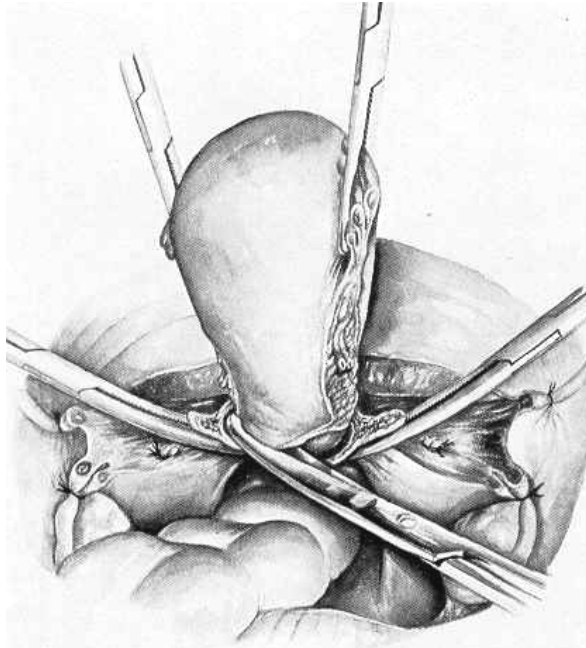




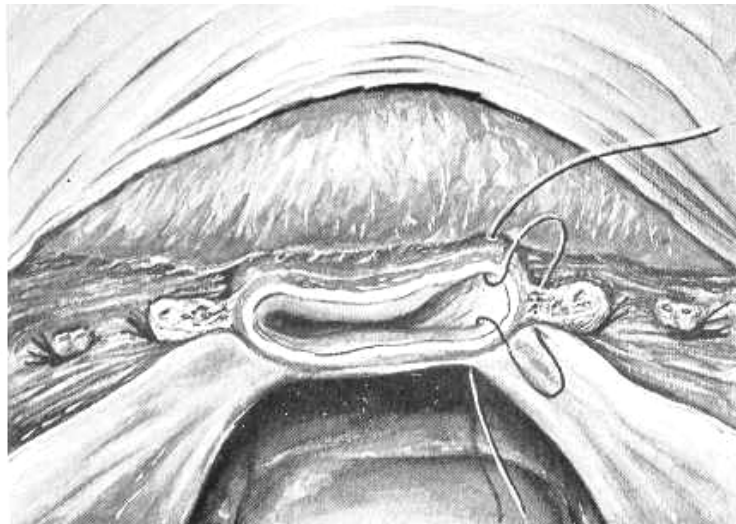
**Figura 11** - Abertura do peritônio posterior (Adaptado de Käser et al, 1988)<sup>146</sup>



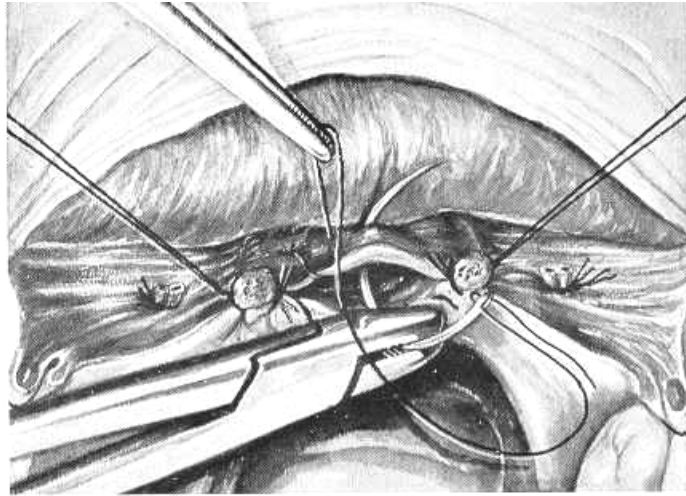
**Figura 12** - Pinçamento, secção e ligadura de paramétrio à direita (Adaptado de Käser et al, 1988)<sup>146</sup>



**Figura 13** - Abertura da cúpula vaginal ao nível do colo uterino (Adaptado de Käser et al, 1988) <sup>146</sup>



**Figura 14** - Fechamento da cúpula vaginal (Adaptado de Käser et al, 1988) <sup>146</sup>



**Figura 15** - Pexia da cúpula vaginal (Adaptado de Käser et al, 1988) <sup>146</sup>



**Figura 16** – Peritonização (Adaptado de Käser et al, 1988) <sup>146</sup>

#### 4- Análise Estatística

Para o cálculo do tamanho amostral<sup>147</sup> considerou-se intervalo de confiança de 95%, a razão de um caso para um controle e os fatores de exposição que determinam a doença de 35% no grupo estudado e de 8% no grupo controle 24. Esse cálculo foi processado pelo programa *Epi Info* Versão 6.04<sup>148</sup>.

Para a comparação das características clínicas, laboratoriais e ultra-sonográficas iniciais, entre os dois grupos, realizou-se o Teste *t* de Student, para duas amostras independentes.

Para as variáveis que apresentaram distribuição normal, como o Índice de Massa Corpórea, Valor de Maturação, Índice de Pulsatilidade e perfil lipídico, avaliadas em quatro momentos, utilizou-se a Análise de Perfil, seguida do método de comparações múltiplas de Tukey. Esta análise realiza a interação entre os grupos e momentos (que verificam a similaridade dos perfis), efeito de grupo (que verifica a diferença entre os grupos no conjunto dos momentos) e diferença entre momentos (que verifica alterações da variável ao longo do tempo). Todos esses dados foram apresentados em forma de média  $\pm$  desvio padrão.

Para as variáveis inibina B, FSH, LH, estradiol e volume ovariano que demonstraram distribuição anormal, analisadas em quatro momentos, aplicou-se o Teste de Friedman para a comparação dos momentos dentro de cada grupo e o Teste de Mann-Whitney na

comparação dos grupos em cada momento. Os resultados foram expressos em mediana e valores mínimo e máximo.

A correlação entre os valores de FSH e inibina B e entre o Índice de Massa Corpórea e os valores de triglicerídeos foi obtida pela Correlação Linear de Pearson.

O nível de significância escolhido foi de 5% e os dados calculados com o auxílio do *Software* SAS Versão 6.3<sup>149</sup>.

## **5- Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa**

O projeto de pesquisa foi encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, recebendo parecer favorável (Of. 111/99), em 05 de abril de 1999 (Anexo I).

## Resultados

As características clínicas, laboratoriais e ultrasonográficas iniciais, das pacientes submetidas à histerectomia total abdominal (HTA) (G1) e do grupo controle (G2), foram submetidas a comparação estatística, e estão representadas nas Tabelas 8 e 9.

Verificou-se que os grupos foram homogêneos para as seguintes variáveis: idade, menarca, paridade, intervalo do ciclo menstrual, peso, altura, perfil lipídico e Valor de Maturação (VM) na colpocitologia hormonal. No pré-operatório, as pacientes submetidas à HTA apresentavam valores inferiores de hematócrito e hemoglobina ( $p < 0,05$ ) (Tabela 8). Confrontando os valores hormonais iniciais entre os grupos, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas.

Em relação às medidas ultra-sonográficas, apenas o volume uterino diferiu entre os grupos. As pacientes do grupo de histerectomia apresentavam no pré-operatório valores significativamente maiores quando comparados ao grupo controle (Tabela 9).

**Tabela 8** - Comparação das características clínicas, bioquímicas, hematológicas e colpocitológicas iniciais entre as pacientes no menacme submetidas à histerectomia total abdominal (HTA) (n=31) e o grupo controle (n=30) (valores médios  $\pm$  desvios padrão).

Variáveis	HTA (G1)	Controle (G2)	Valor de p
Idade (anos)	37,61 $\pm$ 2,60	36,66 $\pm$ 2,93	0,18
Idade da Menarca (anos)	12,84 $\pm$ 1,57	12,70 $\pm$ 1,46	0,72
Paridade (nº de filhos)	2,22 $\pm$ 1,38	1,83 $\pm$ 1,82	0,20
Intervalo Menstrual (dias)	28,35 $\pm$ 1,85	28,43 $\pm$ 2,09	0,87
Altura (cm)	158,84 $\pm$ 5,92	157,70 $\pm$ 5,21	0,43
Peso (Kg)	65,05 $\pm$ 9,44	61,69 $\pm$ 8,33	0,15
Ht (%)	35,39 $\pm$ 4,36	41,36 $\pm$ 2,42	<b>0,001 *</b> <b>(G1&lt;G2)</b>
Hb (g/dl)	11,45 $\pm$ 1,91	13,81 $\pm$ 0,94	<b>0,001 *</b> <b>(G1&lt;G2)</b>
Colesterol Total (mg/dl)	189,90 $\pm$ 31,58	183,10 $\pm$ 32,10	0,51
HDL (mg/dl)	45,87 $\pm$ 16,01	50,53 $\pm$ 10,28	0,14
LDL (mg/dl)	118,06 $\pm$ 27,14	110,97 $\pm$ 27,16	0,39
Triglicerídeos (mg/dl)	127,80 $\pm$ 65,74	109,97 $\pm$ 69,91	0,31
Glicemia de Jejum (mg/dl)	92,03 $\pm$ 9,03	89,71 $\pm$ 10,88	0,09
VM (%)	67,58 $\pm$ 10,07	68,50 $\pm$ 13,07	0,81

\* Diferença estatisticamente significativa (p<0,05) (Test *t* de Student)

VM= Valor de Maturação

Ht= Hematócrito

Hb= Hemoglobina

**Tabela 9** - Comparação das dosagens hormonais e medidas ultrassonográficas iniciais entre as pacientes no menacme submetidas à histerectomia total abdominal (HTA) (n=31) e o grupo controle (n=30) (valores médios  $\pm$  desvios padrão).

Variáveis	HTA (G1)	Controle (G2)	Valor de p
Inibina B (pg/ml)	61,91 $\pm$ 45,13	70,08 $\pm$ 31,32	0,41
FSH (mIU/ml)	7,65 $\pm$ 2,65	7,56 $\pm$ 1,70	0,28
LH (mIU/ml)	3,85 $\pm$ 1,85	4,32 $\pm$ 1,35	0,25
E <sub>2</sub> (pg/ml)	76,49 $\pm$ 27,95	69,64 $\pm$ 23,02	0,30
P <sub>4</sub> (ng/ml)	9,38 $\pm$ 3,16	9,75 $\pm$ 3,71	0,58
PRL (ng/ml)	12,51 $\pm$ 5,26	10,46 $\pm$ 5,36	0,09
TSH ( $\mu$ IU/ml)	1,52 $\pm$ 0,81	1,61 $\pm$ 0,64	0,49
T <sub>4</sub> livre (ng/dl)	1,11 $\pm$ 0,22	1,10 $\pm$ 0,23	0,99
Anti-TPO (IU/ml)	13,73 $\pm$ 5,41	12,63 $\pm$ 4,42	0,48
Ovário Direito (cm <sup>3</sup> )	6,04 $\pm$ 2,42	6,95 $\pm$ 2,13	0,13
Ovário Esquerdo (cm <sup>3</sup> )	6,38 $\pm$ 2,94	6,83 $\pm$ 2,46	0,52
Doppler Direito (IP)	2,61 $\pm$ 0,58	2,93 $\pm$ 0,84	0,15
Doppler Esquerdo (IP)	2,86 $\pm$ 0,64	3,00 $\pm$ 0,82	0,20
Útero (cm <sup>3</sup> )	309,0 $\pm$ 243,64	92,23 $\pm$ 5,86	<b>0,001 *</b> <b>(G1&gt;G2)</b>

\* Diferença estatisticamente significativa (p<0,05) (Test t de Student)

FSH= Hormônio Folículo Estimulante

LH= Hormônio Luteinizante

E<sub>2</sub>= Estradiol

P<sub>4</sub>= Progesterona

PRL= Prolactina

TSH = Hormônio Estimulador da Tireóide

T<sub>4</sub>= Tiroxina

Anti-TPO= Anticorpo tireoperoxidase

IP= Índice de Pulsatilidade

Na Tabela 10 estão apresentados os valores medianos de inibina B, FSH, LH e estradiol nas pacientes submetidas à HTA, mensurados nos momentos basal, aos 2, 6 e 12 meses de seguimento. Levando-se em consideração os valores basais, observou-se redução



significativa da inibina B aos 6 e 12 meses ( $p<0,05$ ), sem alterações no FSH e LH. Em relação ao estradiol, verificou-se aumento das concentrações a partir dos 2 meses, porém não suficiente para apresentar diferenças significantes. No grupo controle não ocorreram alterações significativas em nenhum desses parâmetros, durante o estudo (Tabela 11).

**Tabela 10** - Valores plasmáticos de inibina B (pg/ml), FSH (mIU/ml), LH (mIU/ml) e estradiol ( $E_2$ ) (pg/ml) nas pacientes no menacme submetidas à histerectomia total abdominal (HTA) (n=31).

Tempo/ Variáveis	Basal (M1)	2 meses (M2)	6 meses (M3)	12 meses (M4)	Significância*
Inibina B	51,20 (15,8-198,5)	...	27,00 (0,0-118,3)	18,30 (0,0-150,1)	<b>p&lt;0,05</b> <b>M1&gt;(M3=M4)</b>
FSH	7,66 (2,60-12,10)	7,85 (2,50-19,98)	8,03 (3,56-23,63)	7,81 (2,55-77,34)	NS M1=M2=M3=M4
LH	3,38 (1,05-6,84)	3,90 (0,96-8,67)	4,58 (2,13-9,13)	4,13 (0,93-27,32)	NS M1=M2=M3=M4
E2	72,00 (34,60-143,40)	87,70 (30,02-173,50)	85,00 (32,96-191,60)	88,67 (10,00-193,50)	NS M1=M2=M3=M4

Os resultados são expressos em mediana, com os valores mínimo e máximo entre parênteses.

\*  $p<0,05$  (Teste de Friedman)

M = Momentos

NS= Não Significativo

**Tabela 11** - Valores plasmáticos de inibina B (pg/ml), FSH (mIU/ml), LH (mIU/ml) e estradiol (E<sub>2</sub>) (pg/ml) nas pacientes no menacme do grupo controle (n=30).

Tempo/ Variáveis	Basal (M1)	2 meses (M2)	6 meses (M3)	12 meses (M4)	Significância*
Inibina B	67,45 (18,3-127,3)	...	59,30 (5,6-189,9)	54,55 (15,6-139,6)	NS M1=M3=M4
FSH	7,34 (4,70-11,41)	8,06 (4,16-12,19)	8,18 (4,24-13,38)	7,72 (4,42-14,65)	NS M1=M2=M3=M4
LH	3,82 (2,48-7,06)	3,54 (1,92-7,81)	3,46 (2,06-8,44)	4,61 (2,03-8,05)	NS M1=M2=M3=M4
E2	60,80 (38,28-120,70)	54,57 (32,19-121,20)	59,46 (32,14-148,50)	62,80 (35,46-142,90)	NS M1=M2=M3=M4

Os resultados são expressos em mediana, com os valores mínimo e máximo entre parênteses.

\*  $p < 0,05$  (Teste de Friedman)

M = Momentos

NS = Não Significativo

Durante o estudo, comparou-se o perfil hormonal entre as pacientes submetidas à histerectomia e o grupo controle. Encontrou-se redução significativa nas dosagens de inibina B, aos 6 e 12 meses, nas pacientes do grupo de histerectomia, quando confrontadas ao controle ( $p < 0,05$ ) (Tabela 12 e Figura 17). Não se observaram modificações significativas nos valores de FSH e LH entre os grupos (Tabela 13 e 14 e Figuras 17 e 18). Por outro lado, aos 2, 6 e 12 meses, nas pacientes histerectomizadas as concentrações de estradiol foram significativamente superiores às do grupo controle ( $p < 0,05$ ) (Tabela 15 e Figura 18). Houve correlação negativa entre o FSH e a inibina B, nas pacientes histerectomizadas aos 12 meses do estudo ( $p < 0,05$ ).

**Tabela 12** - Comparação dos valores de inibina B (pg/ml) entre as pacientes no menacme submetidas à histerectomia total abdominal (HTA) (n=31) e o grupo controle (n=30).

<b>Inibina B</b>	<b>HTA (G1)</b>	<b>Controle (G2)</b>	<b>Significância *</b>
Basal (M1)	51,20 (15,8-198,5)	67,45 (18,3-127,3)	NS G1=G2
6 meses (M2)	27,00 (0,0-118,3)	59,30 (15,6-189,9)	<b>p &lt; 0,05</b> <b>G1 &lt; G2</b>
12 meses (M3)	18,30 (0,0-150,1)	54,55 (15,6-139,6)	<b>p &lt; 0,05</b> <b>G1 &lt; G2</b>

Os resultados são expressos em mediana, com os valores mínimo e máximo entre parênteses

\* p<0,05 (Teste de Mann-Whitney)

NS = Não Significativo

M = Momentos

**Tabela 13** - Comparação dos valores de FSH (mIU/ml) entre as pacientes no menacme submetidas à histerectomia total abdominal (HTA) (n=31) e o grupo controle (n=30).

<b>FSH</b>	<b>HTA (G1)</b>	<b>Controle (G2)</b>	<b>Significância *</b>
Basal (M1)	7,66 (2,60-12,10)	7,34 (4,70-11,41)	NS G1=G2
2 meses (M2)	7,85 (2,50-19,98)	8,06 (4,16-12,19)	NS G1=G2
6 meses (M3)	8,03 (3,56-23,63)	8,18 (4,24-13,38)	NS G1=G2
12 meses (M4)	7,81 (2,55-77,34)	7,72 (4,42-14,65)	NS G1=G2

Os resultados são expressos em mediana, com os valores mínimo e máximo entre parênteses

\* p<0,05 (Teste de Mann-Whitney)

NS = Não Significativo

M = Momentos

**Tabela 14** - Comparação dos valores de LH (mIU/ml) entre as pacientes no menacme submetidas à histerectomia total abdominal (HTA) (n=31) e o grupo controle (n=30).

LH	HTA (G1)	Controle (G2)	Significância *
Basal (M1)	3,38 (1,05-6,84)	3,82 (2,48-7,06)	NS G1=G2
2 meses (M2)	3,90 (0,96-8,67)	3,54 (1,92-7,81)	NS G1=G2
6 meses (M3)	4,58 (2,13-9,13)	3,46 (2,06-8,44)	NS G1=G2
12 meses (M4)	4,13 (0,93-27,32)	4,61 (2,03-8,05)	NS G1=G2

Os resultados são expressos em mediana, com os valores mínimo e máximo entre parênteses

\* p<0,05 (Teste de Mann-Whitney)

NS = Não Significativo

M = Momentos

**Tabela 15** - Comparação dos valores de estradiol (E<sub>2</sub>, pg/ml) entre as pacientes no menacme submetidas à histerectomia total abdominal (HTA) (n=31) e o grupo controle (n=30).

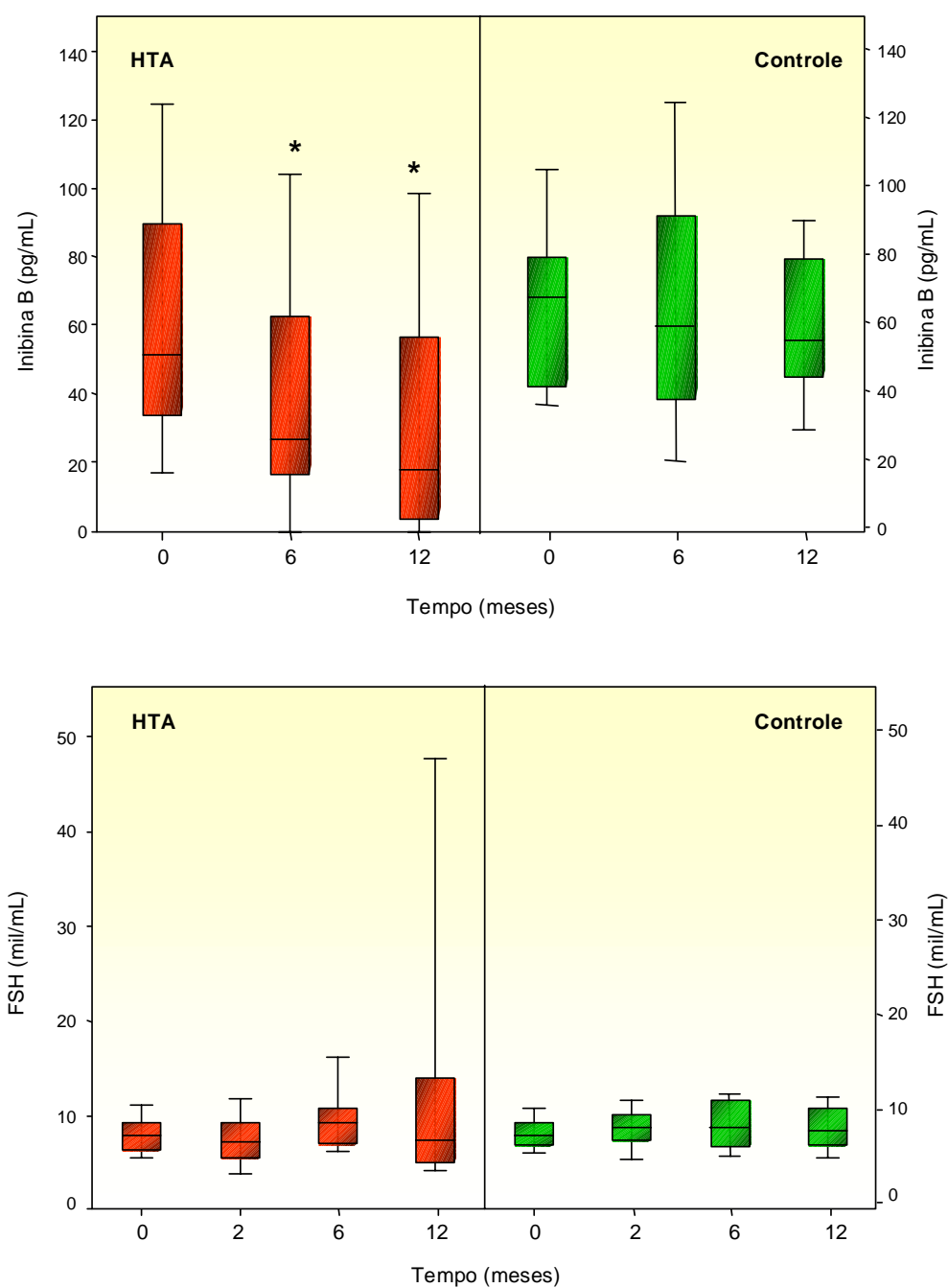
E <sub>2</sub>	HTA (G1)	Controle (G2)	Significância *
Basal (M1)	72,00 (34,60-143,40)	60,80 (38,28-120,70)	NS G1=G2
2 meses (M2)	87,70 (30,02-173,50)	54,57 (32,19-121,20)	<b>p &lt; 0,05</b> <b>G1 &gt; G2</b>
6 meses (M3)	85,00 (32,96-191,60)	59,46 (32,14-148,50)	<b>p &lt; 0,05</b> <b>G1 &gt; G2</b>
12 meses (M4)	88,67 (10,00-193,50)	62,80 (35,46-142,90)	<b>p &lt; 0,05</b> <b>G1 &gt; G2</b>

Os resultados são expressos em mediana, com os valores mínimo e máximo entre parênteses

\* p<0,05 (Teste de Mann-Whitney)

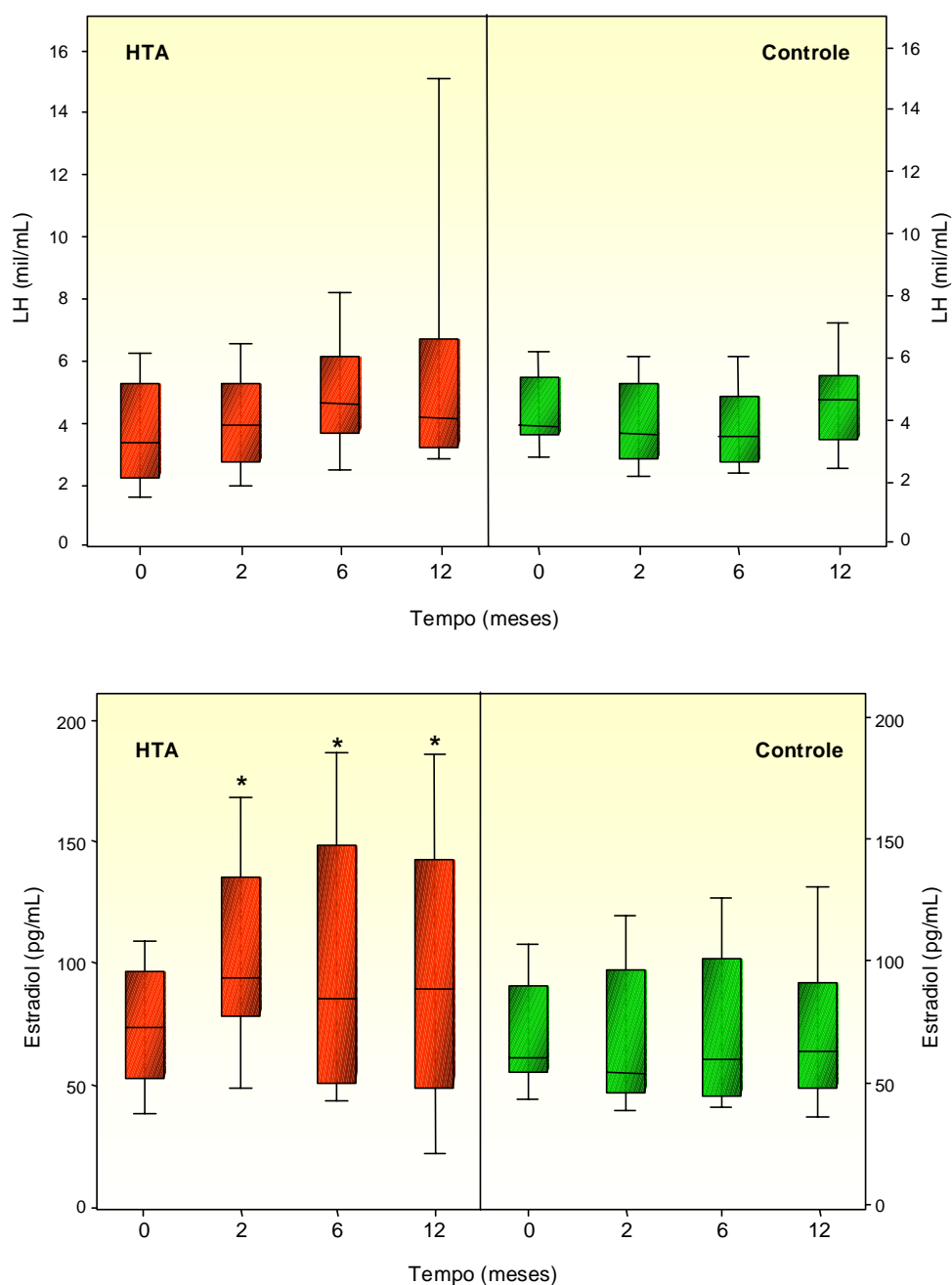
NS = Não Significativo

M = Momentos



**Figura 17** - Comparação dos valores de Inibina B (pg/ml) e FSH (mIU/ml) entre as pacientes no menacme submetidas a histerectomia total abdominal (HTA) (n=31) e o grupo controle (n=30) (valores expressos em mediana e percentis 10,25,75 e 90).

\*  $p < 0,05$  (Teste de Mann-Whitney)



**Figura 18** - Comparação dos valores de LH (mIU/ml) e estradiol (pg/ml) entre as pacientes no menacme submetidas a histerectomia total abdominal (HTA) (n=31) e o grupo controle (n=30) (valores expressos em mediana e percentis 10,25,75 e 90).

\*  $p < 0,05$  (Teste de Mann-Whitney)

Das 31 pacientes hysterectomizadas, quatro (12,9%) apresentavam, aos 12 meses, concentrações de inibina B menor que 5 pg/ml, de FSH maior que 25 mIU/ml e de estradiol inferior a 10 pg/ml, que de acordo com os métodos empregados, são compatíveis com falência ovariana (pacientes nº 3, 7, 20 e 23). Enquanto que, nenhuma paciente do grupo controle evoluiu com esse quadro. Na análise estatística quanto à incidência de falência ovariana entre os grupos, não houve diferenças significativas.

Nas pacientes submetidas a cirurgia, a ultra-sonografia mostrou aumento significativo do volume dos ovários, aos 6 e 12 meses (Tabela 16 e Figura 19). Aos 6 meses, observou-se que 41,9% (13/31) das pacientes submetidas à hysterectomia apresentavam cistos funcionais ovarianos, com volume dos ovários de 27 cm<sup>3</sup> a 324 cm<sup>3</sup>, sendo mais freqüentes à esquerda (9/13). Aos 12 meses, em 76,9% (10/13) dos casos, não se evidenciavam os referidos cistos. Entretanto, nesse período, cinco novos casos surgiram, com volume de 36,5 cm<sup>3</sup> a 82 cm<sup>3</sup>. Portanto, em 25,5% (8/31), ainda se encontravam cistos ovarianos, ultra-sonograficamente de aspectos benignos. A paciente que, aos 6 meses apresentava volume ovariano de 324 cm<sup>3</sup>, aos 12 meses relatava dor em fossa ilíaca esquerda, com tumoração ao exame ginecológico. A ultra-sonografia mostrou imagem cística, de 421 cm<sup>3</sup>, em região anexial esquerda (Figura 20). Os marcadores tumorais, CA-125, Proteína C-Reativa e Antígeno Carcinoembrionário (CEA) foram negativos.

Realizou-se laparotomia exploradora. O achado cirúrgico revelou cisto de retenção à esquerda, e o histopatológico exibiu a tuba com fibrose peritubária e ovário esquerdo com folículos císticos, corpo lúteo e albicans. As demais pacientes não relatavam queixas, sendo apenas acompanhadas clinicamente e ultra-sonograficamente. Os ovários do grupo controle mantiveram-se normais durante o seguimento (Tabela 16 e Figura 19).

**Tabela 16** – Comparação do volume ovariano ( $\text{cm}^3$ ), direito e esquerdo, entre as pacientes no menacme submetidas a histerectomia total abdominal (HTA) (n=31) e o grupo controle (n=30).

Tempo	Ovário Direito			Ovário Esquerdo		
	HTA (G1)	Controle (G2)	Sig *	HTA (G1)	Controle (G2)	Sig *
Basal (M1)	5,8 (2,4-14,7)	6,5 (2,7-11,0)	NS G1=G2	5,6 (2,2-17,0)	6,5 (4,0-11,0)	NS G1=G2
6 meses (M2)	14,0 (5,0-91,0)	7,0 (4,0-11,0)	<b>p&lt;0,05</b> <b>G1&gt;G2</b>	15,0 (3,0-324,0)	6,0 (3,0-12,0)	<b>p&lt;0,05</b> <b>G1&gt;G2</b>
12 meses (M3)	10,0 (4,0-59,0)	7,0 (4,2-11,0)	<b>p&lt;0,05</b> <b>G1&gt;G2</b>	12,0 (4,0-421,0)	6,9 (3,2-10,0)	<b>p&lt;0,05</b> <b>G1&gt;G2</b>
Sig **	<b>p&lt;0,05</b> <b>M1&lt; (M2=M3)</b>	NS M1=M2=M3		<b>p&lt;0,05</b> <b>M1&lt; (M2=M3)</b>	NS M1=M2=M3	

Os resultados são expressos em mediana, com os valores mínimo e máximo entre parênteses

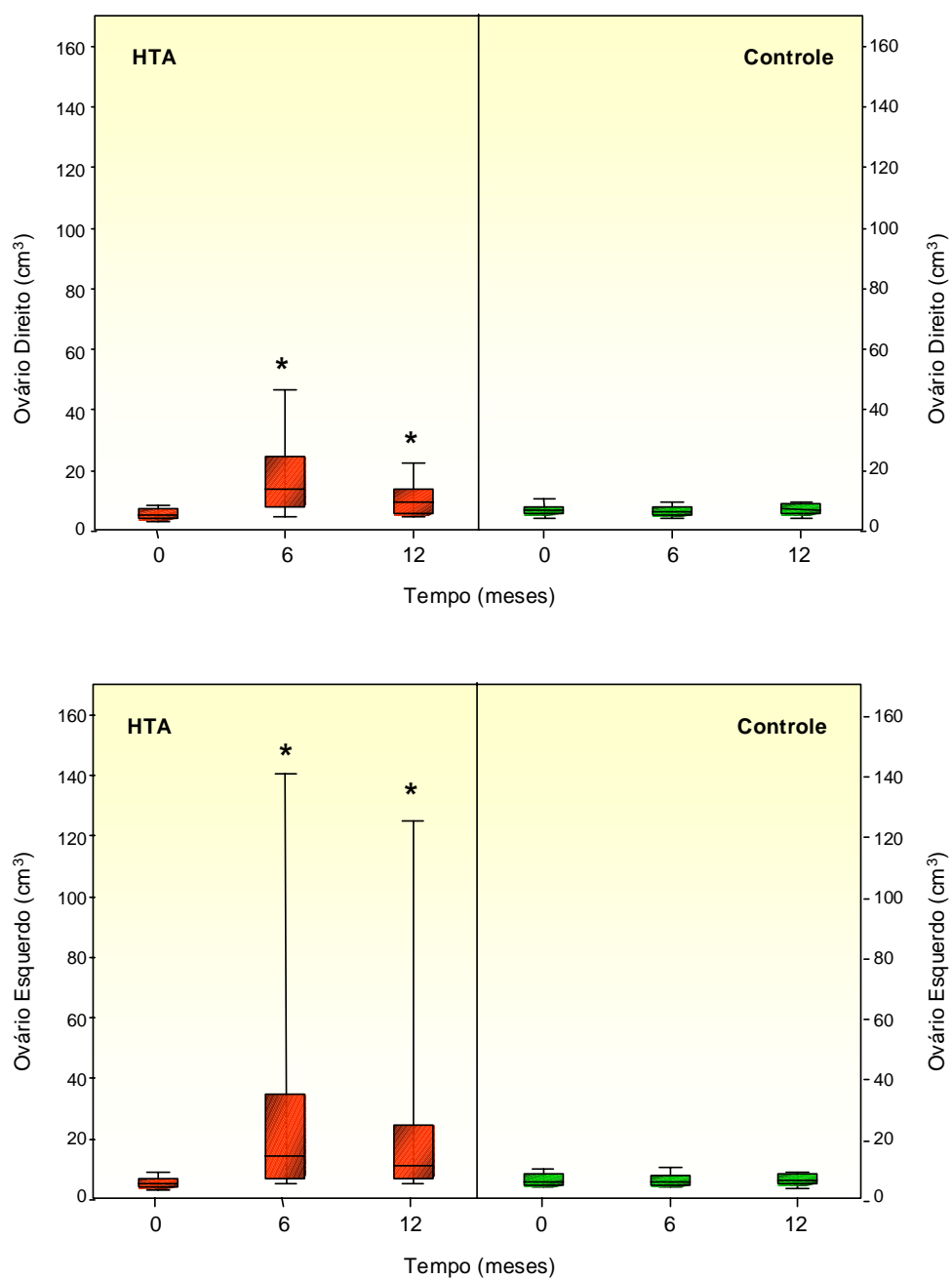
\* p<0,05 significância entre os grupos (Teste de Mann-Whitney)

\*\* p<0,05 significância dentro do grupo (Teste de Friedman)

NS = Não Significativo

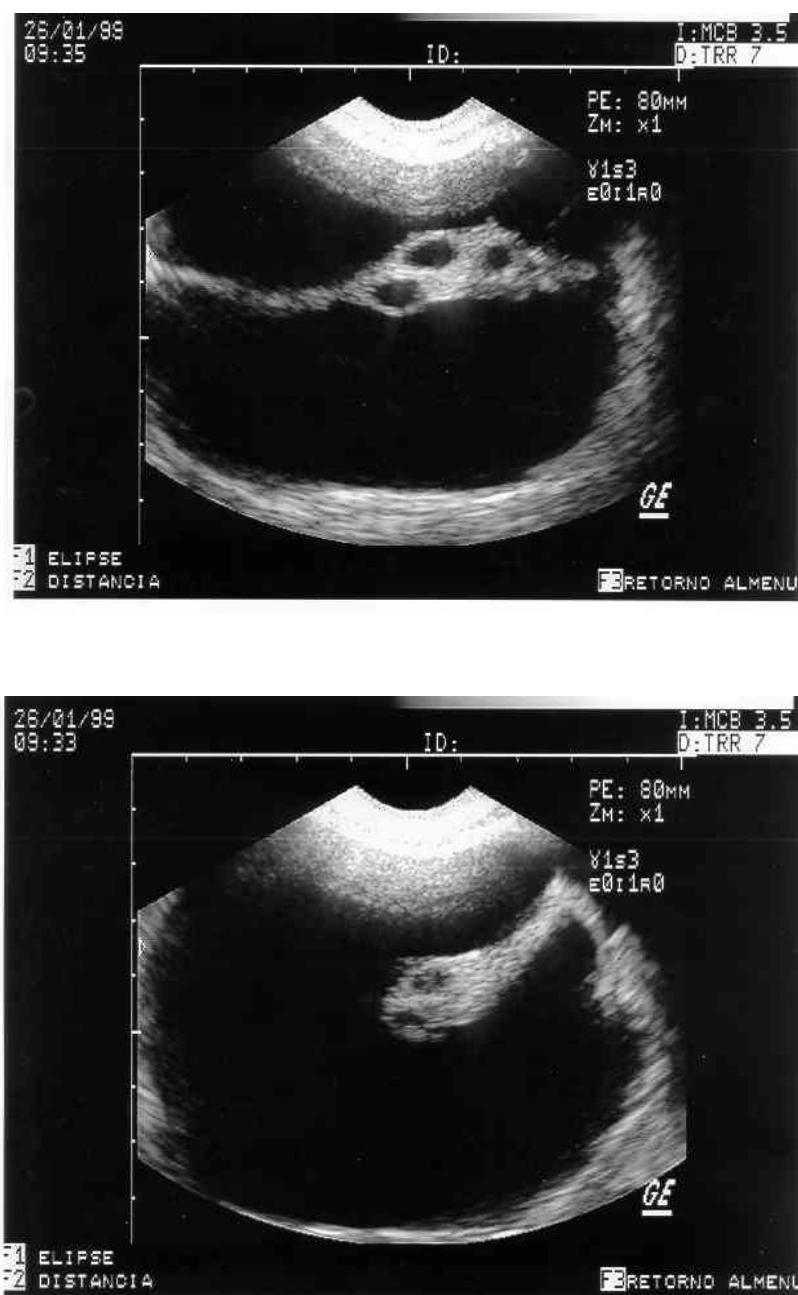
M = Momentos





**Figura 19** - Comparação entre os valores do volume ovariano (cm<sup>3</sup>), direito e esquerdo, entre as pacientes no menacme submetidas a histerectomia total abdominal (HTA) (n=31) e o grupo controle (n=30) (valores expressos em mediana e percentis 10,25,75 e 90).

\* p < 0,05 (Teste de Mann-Whitney)



**Figura 20** – Imagens ultra-sonográficas da paciente RSA, 40 anos, aos 12 meses pós histerectomia, revelando imagem cística em região anexial esquerda.

Na análise do Índice de Pulsatilidade (IP), a dopplervelocimetria, no grupo de pacientes submetidas à histerectomia, encontrou-se redução estatisticamente significativa nos valores do IP, aos 6 e 12 meses, quando comparado ao grupo controle (Tabela 17 e Figura 21). Aos 6 meses, não foram possíveis localizar os vasos ovarianos para mensuração do IP em 6,4% (4/62) dos exames realizados no grupo de pacientes histerectomizadas e em 6,7% (4/60) do controle e, aos 12 meses, em 3,2% (2/62) e 5,0% (3/60), respectivamente.

**Tabela 17** – Comparação do Índice de Pulsatilidade (IP), da artérias ovarianas, direita e esquerda, entre as pacientes no menacme submetidas a histerectomia total abdominal (HTA) (n=31) e o grupo controle (n=30) (valores médios  $\pm$  desvios padrão).

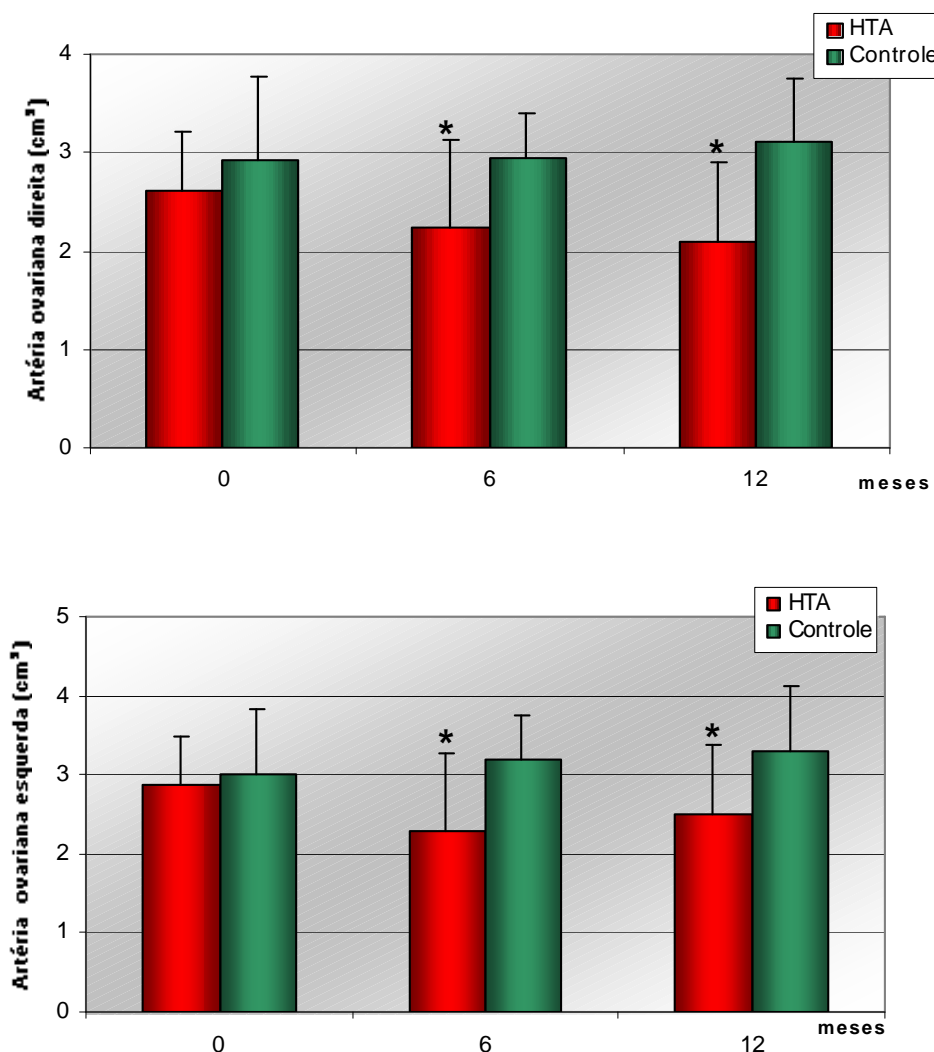
Tempo	IP Ovário Direito			IP Ovário Esquerdo		
	HTA (G1)	Controle (G2)	Sig *	HTA (G1)	Controle (G2)	Sig *
Basal (M1)	2,61 $\pm$ 0,58	2,93 $\pm$ 0,84	NS G1=G2	2,86 $\pm$ 0,64	3,00 $\pm$ 0,82	NS G1=G2
6 meses M2	2,23 $\pm$ 0,90	2,95 $\pm$ 0,44	<b>p&lt;0,05</b> <b>G1&lt;G2</b>	2,31 $\pm$ 0,96	3,21 $\pm$ 0,56	<b>p&lt;0,05</b> <b>G1&lt;G2</b>
12 meses (M3)	2,10 $\pm$ 0,79	3,14 $\pm$ 0,65	<b>p&lt;0,05</b> <b>G1&lt;G2</b>	2,48 $\pm$ 0,88	3,26 $\pm$ 0,83	<b>p&lt;0,05</b> <b>G1&lt;G2</b>
Sig **	NS M1=M2=M3	NS M1=M2=M3		NS M1=M2=M3	NS M1=M2=M3	

\* p<0,05 significância entre os grupos (Análise de Perfil)

\*\* p<0,05 significância dentro do grupo (Análise de Perfil)

NS= Não significativo

M= Momentos



**Figura 21** – Comparação do Índice de Pulsatilidade (IP) das artérias ovarianas, direita e esquerda, entre as pacientes no menacme submetidas a histerectomia total abdominal (HTA) (n=31) e o grupo controle (n=30) (valores médios  $\pm$  desvios padrão).

\* p < 0,05 (Análise de Perfil)

Durante o acompanhamento, nas pacientes histerectomizadas ocorreu aumento progressivo dos valores médios do

Índice de Massa Corpórea, com diferença significativa, entre os grupos, aos 6 e 12 meses ( $p < 0,05$ ) (Tabela 18 e Figura 22). Quanto ao perfil lipídico, os valores médios de colesterol total, HDL e LDL não se alteraram durante o seguimento, em ambos os grupos. Todavia, os valores médios de triglicerídeos elevaram-se, com significância estatística, no grupo submetido à cirurgia, aos 6 e 12 meses, quando confrontados ao controle (Tabela 19 e Figura 23). Observou-se correlação positiva entre o IMC e os valores dos triglicerídeos, só nas pacientes hysterectomizadas, aos 6 e 12 meses da pesquisa ( $p < 0,05$ ).

**Tabela 18** – Comparação do Índice de Massa Corpórea (IMC, Kg/m<sup>2</sup>) entre as pacientes no menacme submetidas a hysterectomia total abdominal (HTA) (n=31) e o grupo controle (n=30) (valores médios  $\pm$  desvios padrão).

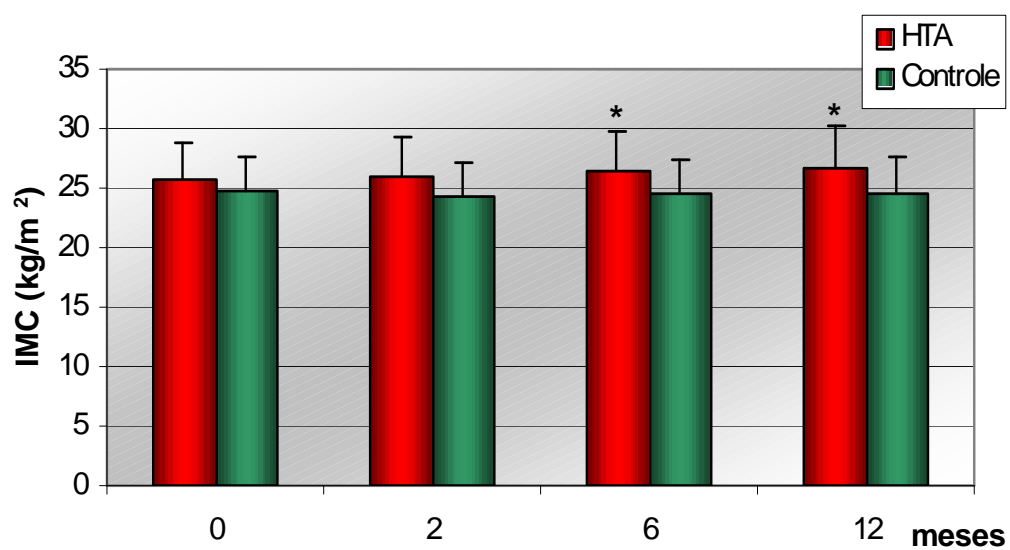
<b>Tempo</b>	<b>HTA (G1)</b>	<b>Controle (G2)</b>	<b>Significância *</b>
Basal (M1)	25,64 $\pm$ 3,16	24,79 $\pm$ 2,78	NS (G1=G2)
2 meses (M2)	25,96 $\pm$ 3,28	24,38 $\pm$ 2,79	NS (G1=G2)
6 meses (M2)	26,34 $\pm$ 3,41	24,59 $\pm$ 2,99	<b>p&lt;0,05 (G1&gt;G2)</b>
12 meses (M4)	26,59 $\pm$ 3,58	24,64 $\pm$ 2,90	<b>p&lt;0,05 (G1&gt;G2)</b>
Significância **	<b>p&lt;0,05</b> <b>(M1=M2) &lt; (M3=M4)</b>	NS M1=M2=M3=M4	

\*  $p < 0,05$  entre os grupos (Análise de Perfil)

\*\*  $p < 0,05$  dentro do grupo (Análise de Perfil)

NS = Não Significativo

M = Momentos



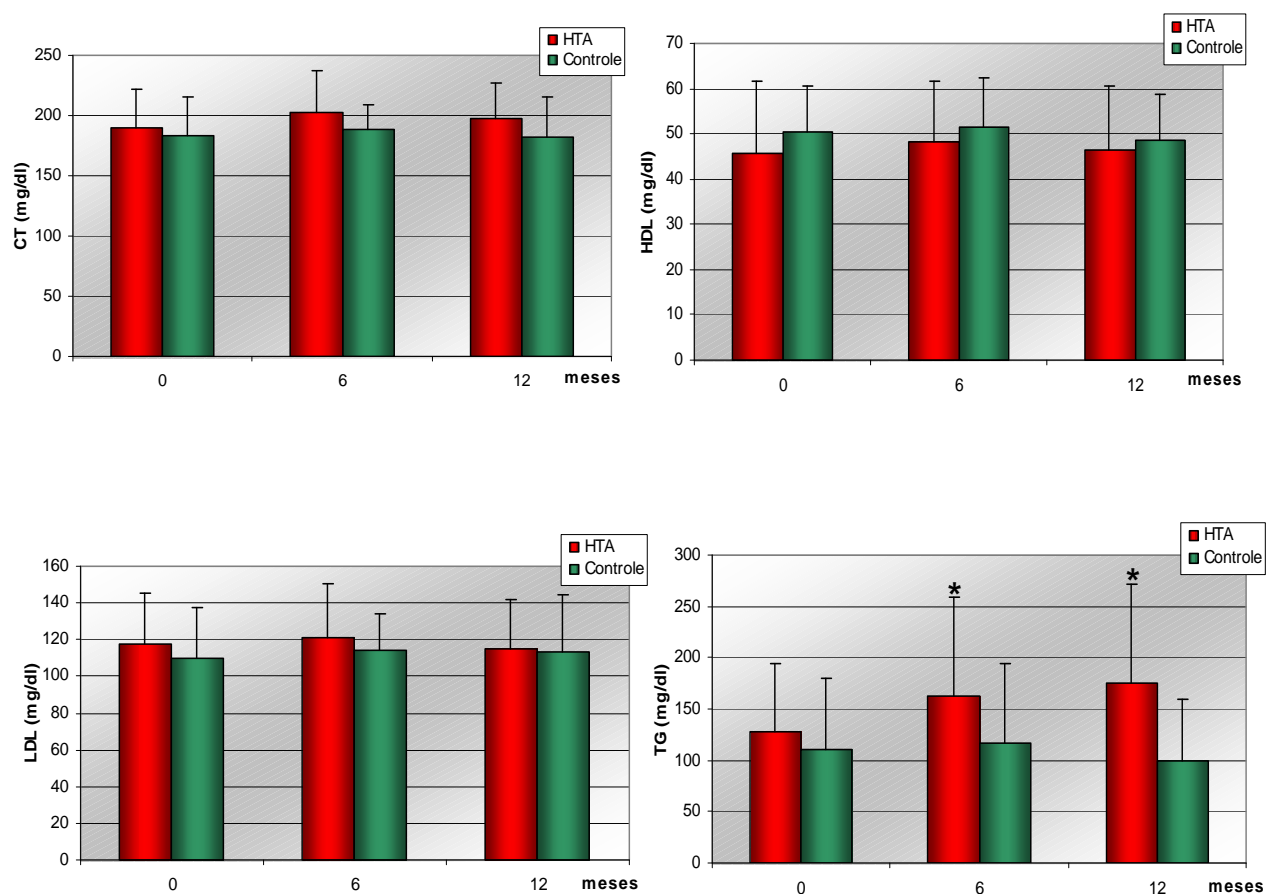
**Figura 22** - Comparação do Índice de Massa Corpórea (IMC, Kg/m<sup>2</sup>) entre as pacientes no menacme submetidas a histerectomia total abdominal (HTA) (n=31) e o grupo controle (n=30) (valores médios  $\pm$  desvios padrão).

\*  $p < 0,05$  (Análise de Perfil)

**Tabela 19** – Comparação dos valores de colesterol total (CT, mg/dl), HDL (mg/dl), LDL (mg/dl) e triglicerídeos (TG, mg/dl) entre as pacientes no menacme submetidas a histerectomia total abdominal (HTA) (n=31) e o grupo controle (n=30) (valores médios  $\pm$  desvios padrão).

Tempo/ Variáveis	Basal			6 meses			12 meses		
	HTA	Controle	Sig*	HTA	Controle	Sig*	HTA	Controle	Sig*
	G1	G2		G1	G2		G1	G2	
CT	189,90	183,10	NS	202,32	188,97	NS	197,22	181,57	NS
	$\pm 31,58$	$\pm 32,10$	G1=G2	$\pm 35,13$	$\pm 19,53$	G1=G2	$\pm 29,57$	$\pm 33,71$	G1=G2
HDL	45,87	50,53	NS	48,39	51,37	NS	46,45	48,73	NS
	$\pm 16,01$	$\pm 10,28$	G1=G2	$\pm 13,55$	$\pm 10,98$	G1=G2	$\pm 14,31$	$\pm 9,98$	G1=G2
LDL	118,06	110,97	NS	121,33	113,83	NS	115,00	113,03	NS
	$\pm 27,14$	$\pm 27,16$	G1=G2	$\pm 29,45$	$\pm 20,41$	G1=G2	$\pm 26,53$	$\pm 31,63$	G1=G2
TG	127,80	109,97	NS	163,21	117,58	<b>p&lt; 0,05</b>	175,77	99,13	<b>p&lt; 0,05</b>
	$\pm 65,74$	$\pm 69,91$	G1=G2	$\pm 95,56$	$\pm 76,94$	<b>G1&gt;G2</b>	$\pm 96,36$	$\pm 60,99$	<b>G1&gt;G2</b>

\* p<0,05 significância (Análise de Perfil)  
NS = Não Significativo



**Figura 23** – Comparação dos valores de colesterol total (CT, mg/dl), HDL (mg/dl), LDL (mg/dl) e triglicerídeos (mg/dl) entre as pacientes no menacme submetidas a histerectomia total abdominal (HTA) (n=31) e o grupo controle (n=30) (valores médios  $\pm$  desvios padrão).

\*  $p < 0,05$  (Análise de Perfil)



Na análise do Valor de Maturação na colpocitologia hormonal, houve redução nos valores médios, aos 12 meses, nas pacientes histerectomizadas, quando comparadas ao grupo controle ( $p<0,05$ ) (Tabela 20 e Figura 24). Em relação aos sintomas de privação estrogênica, 32,2% das mulheres submetidas à histerectomia (10/31) relataram o aparecimento de fogachos e diminuição da lubrificação vaginal, com maior significância, quando comparadas a 3,3% do controle (1/30) ( $p<0,05$ ).

**Tabela 20** – Comparação do Valor de Maturação (VM) pela colpocitologia entre as pacientes no menacme submetidas a histerectomia total abdominal (HTA) ( $n=31$ ) e o grupo controle ( $n=30$ ) (valores médios  $\pm$  desvios padrão).

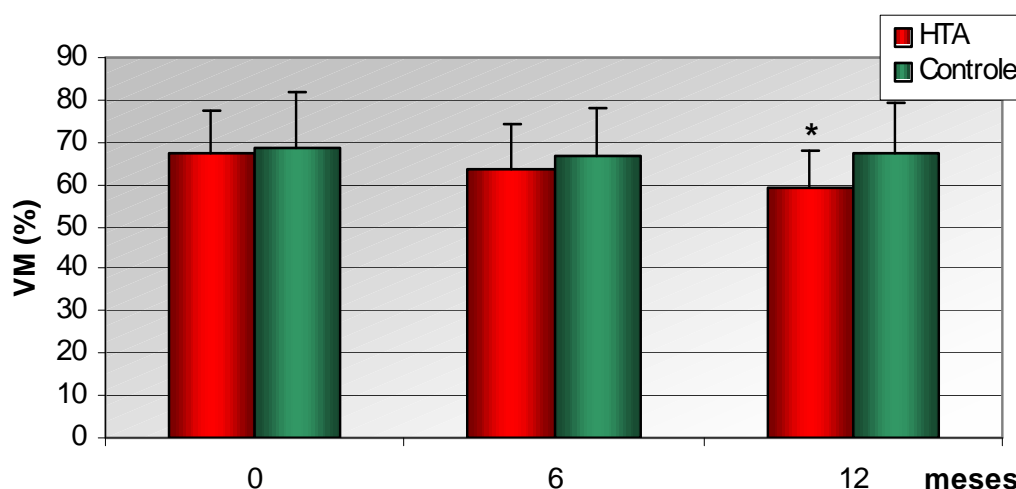
Tempo	HTA (G1)	Controle (G2)	Significância *
Basal (M1)	67,58 $\pm$ 10,07	68,50 $\pm$ 13,07	NS (G1=G2)
6 meses (M2)	63,39 $\pm$ 11,06	66,50 $\pm$ 11,46	NS (G1=G2)
12 meses (M3)	59,35 $\pm$ 8,54	67,50 $\pm$ 11,58	<b>p&lt; 0,05 (G1&lt;G2)</b>
Significância **	<b>p&lt; 0,05</b> <b>(M1=M2) &gt; M3</b>	NS M1=M3=M3	

\*  $p<0,05$  entre os grupos (Análise de Perfil)

\*\*  $p<0,05$  dentro do grupo (Análise de Perfil)

M = Momentos

NS = Não Significativo



**Figura 24** - Comparação do Valores de Maturação (%) na colpocitologia hormonal entre as pacientes no menacme submetidas a histerectomia total abdominal (HTA) (n=31) e o grupo controle (n=30) (valores médios  $\pm$  desvios padrão).

\*  $p < 0,05$  (Análise de Perfil)

No interrogatório sobre a função urinária, constatou-se que as pacientes submetidas à HTA queixavam-se, no pré-operatório, de aumento da frequência urinária, de noctúria, de urgência miccional e urina residual, com maior frequência que o grupo controle ( $p < 0,05$ ). Porém, a partir dos 2 meses de seguimento, esses sintomas não diferiram significativamente entre os grupos. A disúria foi estatisticamente significativa, nas pacientes histerectomizadas, apenas aos 2 meses do pós operatório, quando confrontadas ao controle. Os relatos de polaciúria e incontinência urinária de esforço não diferiram entre os grupos, em nenhum momento.

Em relação a atividade sexual, as pacientes submetidas à HTA referiram com maior frequência dispareunia no pré-operatório quando comparadas às mulheres do grupo controle ( $p < 0,05$ ). Entretanto, a partir dos 6 meses, não houve diferença entre os grupos. A frequência coital reduziu significativamente apenas aos 2 meses de pós-operatório, nas pacientes hysterectomizadas ( $p < 0,05$ ), igualando-se ao grupo controle aos 6 e 12 meses. A ocorrência de orgasmos e o desejo sexual (libido) não se alteraram entre os grupos, durante o seguimento.

Nas pacientes submetidas à hysterectomia, as queixas pré operatórias foram: hipermenorragia (77,42%), dismenorréia secundária (54,84%), dor pélvica (19,35%), polimenorréia (12,9%) e aumento do volume abdominal (9,68%). A maioria das pacientes relatavam mais que um sintoma. As hipóteses diagnósticas, na internação, foram as seguintes: miomatose (64,52%), adenomiose (25,80%) e sangramento uterino disfuncional (9,67%). O tempo médio de internação foi de  $5,68 \pm 1,62$  dias. No intra-operatório ocorreu um caso de lesão vesical, com resolução imediata, sem seqüelas a longo prazo. Na internação, uma paciente desenvolveu infecção do trato urinário e outra deiscência superficial de parede. Outra paciente apresentou granuloma de cúpula vaginal, aos 2 meses de pós-operatório, sendo realizado eletrocauterização. Os achados histopatológicos mostraram 21 casos de leiomiomas (67,74%), 5 de adenomiose (16,14%), 3 de hipertrofia uterina difusa (9,67%) e em 2 casos úteros normais (6,45%). Em 29,0% (9/31)

dos casos, a hipótese diagnóstica não foi coincidente com o anatomopatológico.

## Discussão

O número total de folículos ovarianos é determinado precocemente na vida da mulher e, a depleção destes leva a falência reprodutiva<sup>44</sup>. Embora, o mecanismo preciso da atresia folicular seja desconhecido, este é responsável por estabelecer o tempo da menopausa<sup>52</sup>. Van der Stricht (1901) reconhecia a atresia como enigmática, o que permanece até hoje<sup>150</sup>. É processo irreversível de perda folicular por meios outros que não a ovulação. Argumenta-se o conceito de um regulador intra-ovariano que exerça função modulatória parácrina ou autócrina sobre os folículos. Teoricamente, se conhecido o desencadeador desse processo, retardar-se-ia o início da menopausa<sup>38</sup>. No Brasil a idade da menopausa fisiológica é, em média, 48 anos,

enquanto que nos Estados Unidos, 51 anos<sup>56,151,152</sup>. Em 12% ocorre em mulheres acima dos 45 anos e apenas em 1% antes dos 40 anos. Define-se, classicamente, a falência ovariana prematura (FOP) como, ausência de menstruação por pelo menos quatro meses, com dois ou mais valores de FSH superiores a 40 mIU/ml, em mulheres abaixo dos 40 anos<sup>153</sup>. Para Kalantaridou & Nelson (2000), a FOP caracteriza-se por função ovariana intermitente em 50% das mulheres, enquanto que, a menopausa natural é condição irreversível, resultante de depleção folicular<sup>154</sup>. A FOP acarreta significativa seqüela psicológica e implicações, a longo prazo, na saúde global da mulher. Associa-se à desordens endócrinas auto-imunes como falência adrenal (2,5%), *diabetes melitus* (2,5%) e hipotireoidismo (27%), mas, na maioria dos casos, não se identifica a etiologia<sup>155</sup>. Atribui-se a fenômeno auto-imune, mas raramente encontra-se anticorpo antiovariano. A história familiar de FOP em mãe ou irmã aumenta a probabilidade para 25% dessa mulher apresentar a doença, sugerindo componente genético<sup>56,156</sup>. Dois genes importantes para a função ovariana localizados nos braços do cromossoma X e defeitos genéticos, incluindo deleção parcial, causariam a FOP<sup>156-158</sup>. Na paciente com histerectomia prévia a identificação precisa do tempo de falência ovariana é difícil, especialmente se assintomática<sup>24</sup>. Em estudo retrospectivo, Petraglia *et al* (1998) demonstraram que concentrações elevadas de FSH associados a baixos valores de inibina B, refletem perda definitiva da função ovariana<sup>159</sup>.

Na seleção das mulheres dessa pesquisa excluíram-se aquelas com história familiar de falência ovariana prematura e possíveis doenças como hipotireoidismo, lupus eritematoso sistêmico ou *diabetes mellitus*, assim como tabagismo e obesidade, pelos possíveis efeitos sobre a função ovariana e a idade da menopausa<sup>152,160</sup>. Kato *et al* (1998) observaram que a idade da menopausa correlacionou-se diretamente com o índice de massa corpórea (IMC) e o tabagismo<sup>161</sup>. Westhoff *et al* (2000) avaliaram o conteúdo folicular em produto de ooforectomia por enfermidade uterina benigna. Relataram que a quantidade de folículos diminuiu com a idade e com o tabagismo atual ou passado<sup>157</sup>. Parar de fumar não reverte a perda folicular, pois é processo irreversível. O benzopireno, constituinte do cigarro, lesa os folículos primordiais, acarretando depleção folicular química<sup>162</sup>. Em recente estudo, Tinkanen *et al* (2001) avaliando 74 mulheres, entre 24 a 40 anos de idade, encontraram correlação negativa entre o IMC e as concentrações séricas de inibina B, independentemente dos valores de FSH. Sugerem que os folículos de mulheres obesas produzem menores quantidades de inibina B quando comparadas às magras, explicando, em parte, a resposta inadequada dessas nos tratamentos para infertilidade<sup>106</sup>.

Os anos que precedem a menopausa constituem período de declínio da atividade ovariana. Os aumentos iniciais de FSH, na fase folicular, de mulheres cíclicas ocorrem em torno dos 40 anos<sup>64</sup>. A produção de FSH é co-regulada pela ação do estradiol e das inibinas.

Enquanto que o estradiol tem importante papel no retrocontrole do FSH na fase folicular inicial, a inibina B é o regulador da fase folicular média e a inibina A da fase lútea<sup>34,102</sup>. A elevação gradual nos valores de FSH, manifestação do declínio da função reprodutiva, não se acompanha de redução do estradiol sugerindo papel primário das inibinas<sup>72</sup>. Na perimenopausa o seletivo declínio da inibina B é seguido por aumento do FSH, que estimula o crescimento dos folículos e mantém a produção de estradiol<sup>102</sup>. Para Burger *et al* (1999), a inibina B indica a quantidade de folículos recrutados e seus valores reduzem substancialmente antes do término dos ciclos menstruais<sup>72</sup>. Este fato sugere que a diminuição da inibina B é o indicador mais precoce do declínio do número de folículos ao longo dos anos reprodutivos<sup>101</sup>. Porém não está determinado se a diminuição da inibina B resulta da redução no número de folículos ou do decréscimo na capacidade das células da granulosa de sintetizá-la<sup>102</sup>. Danforth *et al* (1998) evidenciaram que a inibina A também se reduz na fase lútea com a idade, sugerindo que a função do folículo ovariano seria avaliada pela inibina B e a do corpo lúteo pela inibina A<sup>97</sup>. A inibina B, secretada diretamente pelas células da granulosa, é indicador sensível da saúde e do número de folículos<sup>99,104,106</sup>. Assim, a dosagem de inibina B teria aplicação clínica no estudo da função ovariana<sup>163</sup>.

Nesta investigação, apesar da similaridade dos grupos quanto às características clínicas e laboratoriais iniciais, constatou-se, aos 6 e 12 meses, redução significativa dos valores medianos da inibina B



após histerectomia total abdominal, sem alterações do FSH e LH. O mesmo não foi encontrado nas pacientes do grupo controle. Essa diminuição da inibina B sugere possível aceleração do declínio da função ovariana nas pacientes, abaixo dos 40 anos, submetidas à histerectomia. A maioria dos estudos demonstra decréscimo da inibina B associado a aumento dos valores de FSH, em mulheres com ciclos menstruais normais, acima dos 40 anos<sup>97,100,102</sup>. Não há relatos na literatura do efeito da histerectomia total abdominal sob as concentrações de inibina B.

Levando-se em consideração os valores hormonais individuais, verificou-se que entre as pacientes submetidas à HTA, 16,13% (5/31) apresentavam dosagens iniciais de FSH acima de 8 mIU/ml (em duas amostras) e de inibina B inferiores a 45 pg/ml (pacientes nº 3, 6, 7, 20 e 21). Segundo alguns autores, esses valores são compatíveis com déficit de função ovariana<sup>103-104,164-165</sup>. Ao final do seguimento, em três dessas mulheres (nº 3, 7 e 20), os valores de FSH encontravam-se acima de 40 mIU/ml, de estradiol abaixo de 20 pg/ml e de inibina B indetectáveis, valores estes compatíveis com falência ovariana. Uma quarta paciente (nº 26) apesar de concentrações de inibina B e FSH iniciais normais evoluiu, aos 12 meses, também com falência ovariana. Portanto, nesta pesquisa 12,9% (4/31) das pacientes evoluíram com falência ovariana após 12 meses de cirurgia. Verificou-se que essas mulheres tinham idade entre 39 a 40 anos. Por outro lado, 23,3% (7/30) das pacientes do grupo controle, apesar de medidas de FSH

persistentemente elevados durante todo o estudo (acima de 8 mIU/ml) (nº 3,19,22,26,27,28 e 29), sendo que em três a inibina B era inferior a 45 pg/ml (nº 19,22 e 27), nenhuma evoluiu para falência ovariana. Esses dados demonstram que a HTA pode reduzir a função ovariana, principalmente em mulheres com comprometimento ovariano prévio.

Nas pacientes deste estudo submetidas à histerectomia, os valores medianos de estradiol elevaram-se a partir dos 2 meses, quando confrontadas com o grupo controle. Este fato pode decorrer de maior resposta ovariana ao FSH elevado ou de possível colheita de sangue em fase mais tardia do ciclo menstrual; pois o parâmetro utilizado foi a ausência de folículo dominante ou de corpo lúteo na ultra-sonografia. No grupo controle a colheita de sangue manteve-se constante, seguindo o padrão do ciclo menstrual. Em recente estudo, Muttukrishna *et al* (2000) compararam as concentrações de inibina B em mulheres com ciclos menstruais regulares com idade entre os 40 a 50 anos e inferiores a 35 anos. Verificaram que, independentemente da idade, aquelas com concentrações séricas de FSH menor ou igual a 8 mIU/ml, no 3º dia do ciclo menstrual, os valores de inibina B eram semelhantes. Contudo, mulheres com FSH acima desse valor, mostravam menores concentrações de inibina B. Porém, não notaram alterações do estradiol entre os grupos<sup>103</sup>. A variabilidade nos valores de estradiol são extensos entre as pacientes na perimenopausa, quando dosadas na fase folicular inicial<sup>72</sup>. O estradiol pode diminuir<sup>87,92</sup>, permanecer constante<sup>66,103</sup> ou até

aumentar<sup>96,101,166</sup>. O estradiol elevado durante a fase folicular inicial, em mulheres com FSH aumentado, segundo alguns autores, resultaria de maior número de folículos recrutados<sup>60,96,102</sup>.

A falência ovariana é processo gradual associado a flutuações na esteroidogênese e nas concentrações de gonadotrofinas<sup>154</sup>. O aumento destas marca o diagnóstico da menopausa, mas não é confiável em análise retrospectiva, pois a falência ovariana pode ocorrer antes da elevação das gonadotrofinas<sup>24</sup>. O significado de única determinação de FSH com o objetivo de detectar falência ovariana incipiente é limitado, a menos que os valores sejam consistentemente elevados<sup>46</sup>. Na avaliação hormonal das pacientes desta investigação empregaram-se ensaios de eletroquimioluminescência para FSH, LH e estradiol utilizando feixes luminosos na detecção dos valores hormonais, totalmente automatizado, com menor variação intra-ensaio quando comparados ao radioimunoensaio (RIE)<sup>141,167</sup>. As gonadotrofinas hipofisárias exibem seus efeitos por meio de receptores específicos de membrana, que ativam a adenilciclase, formando o AMP-cíclico e a fosfolipase. A atividade biológica do FSH e LH depende da concentração circulante, do *clearance* metabólico e do número de receptores no tecido alvo<sup>36</sup>. Os imunoensaios hormonais são intrinsecamente difíceis. O FSH e o LH são proteínas glicosiladas com seqüências constantes de aminoácidos. Porém, durante o ciclo menstrual apresentam diferentes graus de glicosilação influenciando na bioatividade e na meia vida dos

hormônios, o que explica as variações hormonais nas amostras durante o ciclo menstrual<sup>168</sup>. A diferença nos anticorpos usados nos ensaios também contribuem. As dosagens por RIE não medem o total dos hormônios, mas o número de sítios ligados pelos anticorpos<sup>37,59,169</sup>.

Ao final do presente estudo constatou-se que as pacientes submetidas à histerectomia apresentavam fogachos com maior frequência quando comparadas à mulheres do grupo controle de mesma faixa etária; dados esses comparáveis à de outros pesquisadores<sup>10,24,110,112</sup>. Oldenhave *et al* (1993), em estudo populacional, encontraram sintomas climatéricos, mais freqüentes e severos, em mulheres histerectomizadas no menacme, quando confrontadas com aquelas de útero preservado<sup>10</sup>. O fogacho é fenômeno comum na transição para a menopausa, relacionado ao hipoestrogenismo. Esta típica e súbita sensação de calor, rubor e perspiração acomete aproximadamente 60% das mulheres, entre os 45-50 anos e só 10% antes dos 41 anos<sup>170-172</sup>. Na entrevista inicial, nenhuma paciente deste estudo relatava este sintoma. Entretanto, aos 12 meses, 32,2% (10/31) das pacientes histerectomizadas referiram fogachos e só 3,3% (1/30) no grupo controle. É interessante observar que, das dez pacientes com ondas de calor, quatro estavam em falência ovariana e duas apresentaram valores de FSH superior a 15 mIU/ml, estradiol inferior a 40 pg/ml e inibina menor que 45 pg/ml. Nas outras quatro mulheres histerectomizadas e em uma única mulher do controle, os valores de FSH

e estradiol estavam normais. Entretanto, em todas essas pacientes com fogachos as concentrações de inibina B encontravam-se abaixo de 45 pg/ml, demonstrando redução na atividade folicular ovariana.

A histerectomia total abdominal no menacme, com conservação dos ovários, acelera o processo de envelhecimento ovariano? Alguns estudos indicam que a incidência de falência ovariana é maior que a esperada na população geral em mulheres submetidas à HTA, utilizando-se de parâmetros clínicos e/ou dosagens de FSH<sup>10,15,24,25,107,112,113,117,173</sup>. Enquanto outros não observam redução da função ovariana<sup>18,19,110,114,116</sup>. Todavia, grande parte desses estudos são retrospectivos, metodologicamente inadequados para diagnóstico precoce de falência ovariana. Cooper & Thorp (1999), em estudo populacional, avaliaram os valores de FSH em 1716 mulheres dos 35 aos 49 anos. Observaram que nas pacientes histerectomizadas, com ou sem ooforectomia unilateral, as concentrações de FSH foram superiores, quando comparadas às mulheres sem cirurgias prévias, de mesma faixa etária<sup>117</sup>.

E como a HTA afetaria os ovários? Para alguns autores, o útero teria importante contribuição para a função ovariana normal, inibindo a atresia folicular<sup>15,24,29,113</sup>. É de conhecimento, que cada glândula ou órgão produz fatores de crescimento, citocinas, neuropeptídeos e proteínas que controlam os sinais hormonais por mecanismos autócrino e parácrino<sup>34</sup>. É possível que o mecanismo parácrino hormonal útero-

ovariano esteja relacionado com a disfunção ovariana após HTA, levando a falência mais precoce que em relação a população geral<sup>15</sup>.

Outra hipótese para o aumento na incidência de falência ovariana após histerectomia é o estiramento dos vasos no infundíbulo pélvico, seguido de trombose e redução do fluxo sangüíneo ovariano<sup>18,19,24</sup>. Em 1950, Aldridge & Meredith relatavam que o suprimento sangüíneo é melhor preservado na HTA, quando os ovários ficam retraídos nas paredes laterais da pelve<sup>4</sup>. Ao se utilizar o ligamento redondo ou útero-ovariano para a fixação da cúpula, os ovários ocupam o fundo de saco, causando déficit na irrigação e dispareunia. Neste estudo, utilizaram-se os ligamentos cardinais e útero-sacros para a fixação da cúpula vaginal, mantendo-se os ovários nas fossas ovarianas.

Investigando a hipótese de déficit circulatório ovariano, avaliou-se a circulação ovariana, antes e após a cirurgia, pela dopplervelocimetria das artérias ovarianas. A avaliação da forma de onda da velocidade do fluxo sangüíneo é metodologia empregada no estudo da hemodinâmica ovariana durante o ciclo menstrual<sup>131,135,174</sup>. Nas artérias ovarianas há maior perfusão imediatamente antes da ovulação e na fase lútea inicial, principalmente no ovário dominante, com redução nos valores do Índice de Pulsatilidade (IP) e da impedância vascular<sup>126,127</sup>. Os valores do IP são inversamente correlacionados ao fluxo sangüíneo<sup>175</sup>. Comparando-se os valores iniciais do índice de pulsatilidade, entre os grupos, verificou-se similaridade. Entretanto, nas pacientes submetidas à

histerectomia, ocorreu redução significativa nos valores médios do IP nas artérias ovarianas, direita e esquerda, aos 6 e 12 meses, sugerindo aumento na perfusão sangüínea dos ovários, quando confrontadas ao controle. Esse dado contrapõe-se à hipótese de redução de fluxo sangüíneo ovariano após a HTA. Até o momento, a literatura carece de estudos referentes a perfusão ovariana após histerectomia, avaliada pela dopplervelocimetria. No único estudo, os autores não demonstraram alterações significativas no fluxo ovariano, pelo Índice de Resistência, após 6 meses da cirurgia<sup>137</sup>.

Em analogia ao exposto acima, Sumiala *et al* (1995) estudaram os efeitos da laqueadura tubária sobre o fluxo ovariano. Notaram elevação nos valores do IP, indicando aumento na resistência ao fluxo ovariano após laqueadura<sup>176</sup>. Enquanto que, Geber & Caetano (1996), em estudo semelhante, não observaram alterações no IP em mulheres laqueadas<sup>177</sup>. Na presente pesquisa foram excluídas pacientes submetidas previamente a laqueadura tubária.

O volume ovariano inicial nas pacientes deste estudo foi em média de 6,5 cm<sup>3</sup>, em concordância com a literatura. Pavlik *et al* (2000), estudando o volume dos ovários, pela ultra-sonografia transvaginal, em 58.673 mulheres com idade entre 25 a 91 anos, encontraram um limite superior no menacme de 20 cm<sup>3</sup> e na menopausa de 10 cm<sup>3</sup>. O volume médio foi de 6,1 cm<sup>3</sup> nas pacientes entre 30 a 39 anos. Esses autores notaram redução significativa do volume ovariano a

cada década de vida<sup>178</sup>. Nesta investigação, após a HTA, observou-se aumento significativo do volume dos ovários, aos 6 e 12 meses. A elevação do fluxo, demonstrado pela redução do índice de pulsatilidade ao doppler, possivelmente seja reflexo do maior tamanho dos ovários após cirurgia. No grupo controle os ovários não se alteraram ao longo da pesquisa.

No seguimento pós cirúrgico das pacientes deste estudo, ao final de 12 meses, 25,5% (8/31) apresentavam cistos funcionais na ultra-sonografia. Apenas uma paciente (3,2%) submeteu-se a laparotomia exploradora que demonstrou aderências e cisto de inclusão. A síndrome do ovário residual é relatada em mulheres submetidas a HTA, com incidência variável de 1% a 3%, incluindo massa pélvica persistente, dor e/ou dispareunia. Reflete possível disfunção ovariana secundária a aderências e periooforites, que interferem no desenvolvimento folicular<sup>179</sup>. O diagnóstico de certeza é feito somente com a resolução dos sintomas após ooforectomia<sup>180</sup>. O achado histopatológico mais comum são cistos funcionais em mais de 50% dos casos, com desconhecida fisiopatologia<sup>26,181</sup>. A formação desses cistos é mais freqüente dentro do primeiro ano após a cirurgia, com resolução espontânea na maioria dos casos<sup>18,182</sup>. Mas, 5% a 8% das pacientes, após HTA, necessitam de cirurgias subseqüentes por patologias benignas ovarianas<sup>25</sup>. Menon *et al* (1987) evidenciaram cistos ovarianos na ultra-sonografia em 30% (18/60) dos casos, mais freqüentes dentro do primeiro ano de cirurgia, com



ooforectomia em 5% destes casos<sup>110</sup>. Zalel *et al* (1997), em estudo prospectivo, acompanharam ultrasonograficamente 73 mulheres submetidas a histerectomia, com idade média de 44,5 anos, durante 4 anos. Em 37 (50,7%) encontraram cistos ovarianos, destas, quatro (5,5%) submeteram-se a laparotomia exploradora<sup>183</sup>. Pete & Bösze (1998) observaram cistos em 9,2% (6/65) das pacientes submetidas a HTA e, 4,6% (3/65) realizaram nova cirurgia, no período de 3 anos<sup>173</sup>.

Ao final deste estudo, constatou-se aumento significativo do Índice de Massa Corpórea (IMC) nas pacientes submetidas a HTA, sendo que em 19,35% (6/31) este foi superior a 30kg/m<sup>2</sup>. Provavelmente decorrente de redução da atividade física após a cirurgia, além de maior suplementação alimentar a que são orientadas. Estes resultados estão em concordância com outros autores, que notaram elevado IMC em pacientes submetidas à histerectomia no menacme<sup>11,115,184</sup>. Ravn *et al* (1995) encontram IMC 3% a 11% maiores quando confrontadas ao controle<sup>115</sup>. Em recente estudo, Kirchengast *et al* (2000) avaliaram o impacto da HTA sobre a composição corporal. Evidenciaram que, com o advento da menopausa, mulheres histerectomizadas ganharam, em média, 9kg quando comparadas aquelas com útero preservado, ganho médio de 6kg. Interrogam possíveis causas como o estresse psicológico e/ou alterações hormonais advindas da histerectomia<sup>185</sup>.

Medidas séricas de triglicerídeos, colesterol total e suas frações (HDL e LDL) são freqüentemente utilizadas para avaliar

alterações no metabolismo lipídico. Nesta pesquisa houve correlação positiva entre o IMC e os valores de triglicerídeos nas pacientes histerectomizadas, sem alterações nos valores do colesterol total, HDL e LDL. Em concordância com vários estudos que associam elevado IMC a maiores valores de triglicerídeos<sup>160,186-188</sup>.

Ao final desta pesquisa, notou-se redução do Valor de Maturação na colpocitologia hormonal, decorrente do aumento de células intermediárias, apenas no grupo de pacientes submetidas a HTA. Em nenhuma destas encontraram-se células parabasais, indicando apenas leve redução local na estrogenização, não suficiente para atrofia vaginal. Todavia, este achado repercutiu em diminuição significativa da lubrificação vaginal, relatada por 32,25% (10/31) das pacientes histerectomizadas, contra uma paciente do controle. O epitélio vaginal é rico em receptores estrogênicos. Observa-se redução da maturação e da lubrificação vaginal após período variável de privação estrogênica<sup>189,190</sup>. Brizzolara *et al* (1999) estudaram o pH e as células de descamação vaginal em mulheres na pós menopausa. Definiram que pH acima de 6,0 e altos índices de células parabasais (mais que 20%), são indicadores de hipoestrogenismo<sup>191</sup>. A colpocitlogia hormonal é aceita como método eficiente, econômico e rápido para estabelecer, indiretamente, o nível hormonal da paciente e/ou para monitorização dos efeitos da terapia de reposição hormonal<sup>192</sup>. Diminuição na secreção vaginal durante a excitação sexual freqüentemente são relatados no início dos anos

climatéricos antes das alterações anatômicas ou citológicas vaginais serem notadas<sup>170</sup>. Em concordância com esta pesquisa que, apesar do não aparecimento de células parabasais, as pacientes já relatavam redução da lubrificação vaginal. Entretanto, não há relatos na literatura avaliando a citologia hormonal vaginal após HTA, para confrontar diretamente os resultados desta investigação.

A HTA envolve a dissecação da bexiga sobre a parede anterior do útero podendo lesar a inervação autônoma vesical, produzindo a longo prazo disfunção urinária<sup>22</sup>. No início deste estudo, as pacientes no pré-operatório relatavam maior desconforto no ato miccional decorrente da compressão extrínseca da bexiga pelos volumosos úteros, além de disúria no pós operatório recente. No seguimento notou-se alívio destas queixas. Esses dados estão em concordância com a literatura. A disúria é descrita no primeiro mês de pós operatório, com melhora posterior, com pequeno aumento nos sintomas de urgência e frequência miccional. Relata-se melhora na sensação de pressão e esvaziamento vesical, com pouca mudança no quadro de incontinência urinária<sup>12,13,20,193-195</sup>. Morgan *et al* (2000) observaram maior incidência de incontinência urinária de estresse (urgincontinência) em mulheres submetidas a simples histerectomia<sup>196</sup>.

Atribuem-se possíveis efeitos da HTA sobre a vida sexual, pelo impacto da cirurgia na anatomia pélvica e função ovariana<sup>197</sup>. Nesta investigação, as pacientes submetidas à histerectomia relatavam com

maior frequência dispareunia no pré operatório, decorrente da doença uterina, com melhora significativa aos 6 meses de seguimento. Alguns estudos observaram melhora da atividade sexual em 50%, com aumento na frequência coital e diminuição da dispareunia. Há pouca alteração sobre o desejo sexual e ocorrência de orgasmo<sup>197-199</sup>. Mulheres com dismenorréia acentuada experimentam alívio na dor e melhora da vida sexual após a remoção do útero<sup>21</sup>. É importante lembrar que a relação marital e a sexualidade pré operatória interferem com a função sexual no pós operatório<sup>200</sup>. Nathorst-Böös & Schoultz (1992), analisando 675 mulheres após histerectomia, notaram atitudes positivas em relação a cirurgia naquelas cujos ovários foram preservados. As pacientes ooforectomizadas experimentaram deterioração da vida sexual<sup>198</sup>. Em recente revisão da literatura, Farrell & Kieser (2000) demonstraram evidente melhora na qualidade de vida após a histerectomia, sem efeitos adversos sobre a sexualidade<sup>201</sup>. Khastgir *et al* (1999), discutindo a possível depressão pós HTA em virtude da insuficiência hormonal ovariana, propõem a prática regular da monitorização endócrina após a cirurgia, com intuito de detectar o momento exato para iniciar a reposição estrogênica<sup>202</sup>.

Nesta pesquisa, hipermenorragia foi o sintoma mais comum em 77,42% dos casos, responsável pela redução do hematócrito e hemoglobina basais. A miomatose uterina foi a causa mais freqüente das histerectomias (67,74%), fato este que está em consonância com

outros autores<sup>8,11,12,14-17</sup>. Neste estudo ocorreu lesão vesical intra-operatória em apenas um caso (3,2%). Das complicações no pós-operatório, uma infecção do trato urinário, uma deiscência de parede e um caso de granuloma de cúpula vaginal. Atualmente, a mortalidade na HTA é de aproximadamente 12/10.000<sup>3</sup>. Entre as complicações, as infecções de trato urinário, de parede e pelve correspondem a 40%, as lesões vesicais a 2%, as intestinais a 1% e as ureterais a 0,5%. Outras complicações: retenção urinária 4,8%, íleo paralítico 2,2% e deiscência de parede 0,3 a 0,7%<sup>2,7</sup>. Härkki-Sirén *et al* (1998), avaliando 62.379 histerectomias, demonstraram 142 lesões (0,23%) do trato urinário. A lesão ureteral correspondeu a 0,4/1000 e as mais freqüentes foram as fístulas urinárias em 68% dos casos<sup>203</sup>.

Para Carlson (1997), pelos limitados e controversos estudos sobre a função ovariana após histerectomia, os médicos deveriam estar alertas aos sintomas climatéricos e considerar medidas periódicas de FSH para a introdução da terapia de reposição hormonal (TRH)<sup>5</sup>. Essa avaliação providenciaria informações sobre a função ovariana, que pode deteriorar-se pela HTA<sup>117</sup>. Cerca de 25% das mulheres nos *USA* submetem-se a histerectomia antes do 60 anos<sup>28</sup>. Para Fignon *et al* (1998) a idade limite de 40 a 45 anos para ooforectomia, durante a histerectomia, é muito baixa. Segundo esses autores, há emergente consenso de retirada dos ovários após a idade de 50 anos, na ausência de aderências pélvicas, endometriose e/ou história familiar de

câncer de ovário<sup>181</sup>. Para Reich (2001) a opção de preservar os ovários seria indicada nos casos de órgãos saudáveis, possibilitando ao máximo às pacientes desfrutarem dos benefícios dos hormônios endógenos. O impacto da ooforectomia bilateral, com a perda aguda dos estrogênios e androgênios, tem implicações físicas e psicológicas<sup>28</sup>.

O ovário após a menopausa natural tem papel endócrino contribuindo nas concentrações plasmáticas de androgênios, não podendo portanto ser considerado um órgão “morto”<sup>27,30,204</sup>. Além disso a secreção androgênica mantém-se em resposta ao estímulo gonadotrófico além dos 70 anos de idade<sup>205</sup>. Na retirada dos ovários deve-se considerar a morbidade e mortalidade por doença cardiovascular e osteoporose, além do custo e a aderência à TRH a longo prazo<sup>181</sup>. A decisão para a histerectomia e ooforectomia bilateral, resultando em menopausa cirúrgica, precisa ser incluída no diálogo entre a paciente e seu médico<sup>28</sup>. Nesta investigação apenas 12,9% das pacientes evoluíram para falência ovariana pós histerectomia. Portanto, a maioria das pacientes se beneficiariam com a preservação dos ovários durante a HTA, mantendo o seu padrão hormonal por longo período de tempo.

Baseados nos resultados do presente estudo, a diminuição significativa dos valores de inibina B evidenciou declínio da função ovariana nas pacientes submetidas a HTA, sem contudo ocorrer redução do fluxo sanguíneo dos ovários. Possivelmente haveria algum fator ovariano e/ou uterino, não conhecido, que exerça controle sobre a

depleção folicular. A histerectomia total abdominal no menacme parece acelerar esse processo.

## **Conclusões**

- 1- Demonstrou-se declínio da função ovariana em mulheres no menacme submetidas à histerectomia total abdominal, refletido pela redução significativa da inibina B, sem alterações de FSH e LH, quando comparadas ao grupo controle.
  
- 2- A falência ovariana ocorreu em 12,9% (4/31) das pacientes submetidas à histerectomia total abdominal, utilizando-se como parâmetros FSH maior que 40 mIU/ml, estradiol inferior a 20 pg/ml e inibina B menor que 5 pg/ml. Enquanto que nenhuma paciente do grupo controle desenvolveu esse quadro.



- 3- Detectou-se pela dopplervelocimetria redução significativa do índice de pulsatilidade nas mulheres pós histerectomia, sugerindo aumento do fluxo sangüíneo ovariano, quando confrontadas ao grupo controle. Esta resposta parece relacionar-se ao aumento significativo do volume ovariano e à presença de cistos funcionais em 25,5% (8/31) das pacientes submetidas à histerectomia.
- 4- Constatou-se o aparecimento de ondas de calor em 32,26% (10/31) das pacientes após a histerectomia contra 3,22% (1/30) no grupo controle. Este sintoma correlacionou-se com valores de inibina B inferiores a 45 pg/ml.
- 5- Verificou-se diminuição da lubrificação vaginal, sem disfunção sexual, apenas no grupo de pacientes submetidas à histerectomia. Quadro este acompanhado de redução significativa do valor de maturação na colpocitologia hormonal.

### Referências Bibliográficas \*

- 01- Richardson EH. A simplified technic for abdominal panhysterectomy. Surg Gynecol Obstet 1929;48:248-58.
- 02- Cliby WA. Total abdominal hysterectomy. Baillieres Clin Obstet Gynaecol 1997;11:77-94.
- 03- Sutton C. Hysterectomy: a historical perspective. Baillieres Clin Obstet Gynaecol 1997;11:1-21.
- 04- Aldridge AH, Meredith RS. Complete abdominal hysterectomy. Am J Obstet Gynecol 1950;59:748-59.
- 05- Carlson KJ. Outcomes of hysterectomy. Clin Obstet Gynecol 1997;40:939-46.
- 06- Lewis CE, Groff JY, Herman CJ, McKeown RE, Wilcox LS. Overview of women's decision making regarding elective hysterectomy, oophorectomy, and hormone replacement therapy. J Women Health Gend Based Med 2000;9(suppl2):5-14.

---

\* As referências citadas e relacionadas no presente trabalho, seguem as normas do *International Committee of Medical Journal Editors* – Grupo de Vancouver, desenvolvidas pela *US National Library of Medicine*. JAMA 1997;227:927-34

- 07- Davies A, Magos A. Indications and alternatives to hysterectomy. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1997;11:61-75.
- 08- Nathorst-Böös J, Fuchs T, Schoultz BV. Consumer's attitude to hysterectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992;71:230-4.
- 09- Vessey MP, Villar-Mackintosh L, McPherson K. The epidemiology of hysterectomy: findings in a large cohort study. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:402-7.
- 10- Oldenhave A, Jaszmann LJB, Everaerd WTAM, Haspels AA. Hysterectomized women with ovarian conservation report more severe climacteric complaints than do normal climacteric women of similar age. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:765-71.
- 11- Carlson KJ, Miller BA, Fowler FJ. The Maine Women's Health Study: I. outcomes of hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1994;83:556-65.
- 12- Clarke A, Black N, Rowe P, Mott S, Howle K. Indications for and outcome of total abdominal hysterectomy for benign disease: a prospective cohort study. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:611-20.
- 13- Bhattacharya S, Mollison J, Pinion S, Parkin DE, Abramovich DR, Terry P, Kitchener HC. A comparison of bladder and ovarian function two years following hysterectomy or endometrial ablation. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:898-903.
- 14- Traiman P, Saldiva P, Haiashi A, Franco M. Criteria for the diagnosis of diffuse uterine myohypertrophy. *Int J Gynecol Obstet* 1996;54:31-6.
- 15- Derksen JGM, Brölmann HAM, Wiegerinck MAHM, Vader HL, Heintz APM. The effect of hysterectomy and endometrial ablation on follicle stimulating hormone (FSH) levels up to 1 year after surgery. *Maturitas* 1998;29:133-8.

- 16- Broder MS, Kanouse DE, Mittman BS, Bernstein SJ. The appropriateness of recommendations for hysterectomy. *Obstet Gynecol* 2000;95:199-205.
- 17- Kasttgir G, Studd JW. Patients' outlook, experience, and satisfaction with hysterectomy, bilateral oophorectomy, and subsequent continuation of hormone replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1427-33.
- 18- Ellsworth LR, Allen HH, Nisker JA. Ovarian function after hysterectomy for stage IB carcinoma of cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1983;145:185-8.
- 19- Souza AZ, Fonseca AM, Izzo VM, Clauzet RM, Salvatore CA. Ovarian hystology and function after total abdominal hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1986;68:847-9.
- 20- Prior A, Stanley K, Smith ARB, Read NW. Effect of hysterectomy on anorectal and urethrovessical physiology. *Gut* 1992;33:264-7.
- 21- Helström L, Weiner E, Sörbom D, Bäckström T. Predictive value of psychiatric history, genital pain and menstrual symptoms for sexuality after hysterectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994;73:575-80.
- 22- Thakkar R, Manyonda I, Stanton SL, Clarkson P, Robinson G. Bladder, bowel and sexual function after hysterectomy for benign conditions. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:983-7.
- 23- Longo LD. The rise and fall of Battey's Operation: a fashion in surgery. *Bull Hist Med* 1979;53:244-51.
- 24- Siddle N, Sarrel P, Whitehead M. The effect of hysterectomy on the age at ovarian failure: identification of a subgroup of women with premature loss of ovarian function and literature review. *Fertil Steril* 1987;47:94-100.

- 25- Parker M, Bosscher J, Barnhill D, Park R. Ovarian management during radical hysterectomy in the premenopausal patient. *Obstet Gynecol* 1993;82:187-90.
- 26- Dekel A, Efrat Z, Orvieto R, Levy T, Dicker D, Gal R, Ben-Rafael Z. The residual ovary syndrome: a 20-year experience. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996;68:159-64.
- 27- Laughlin GA, Barrott-Connor E, Silverstein D, von Mühlen D. Hysterectomy, oophorectomy, and endogenous Sex hormone levels in older women: The Rancho Bernardo Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:645-51.
- 28- Reich H. Issues surrounding surgical menopause. *J Reprod Med* 2001;46:297-306.
- 29- Chalmers C. Does hysterectomy in premenopausal woman affect ovarian function? *Med Hypotheses* 1996;46:573-5.
- 30- Fong YF, Lim FK, Arulkumaran S. Prophylactic oophorectomy: a continuing controversy. *Obstet Gynecol Surv* 1998;53:493-9.
- 31- Hankinson SE, Hunter DJ, Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, Rosner B, Hennekens CH, Speizer FE. Tubal ligation, hysterectomy, and risk of ovarian cancer. *JAMA* 1993;270:2813-8.
- 32- Parazzini F, Negri E, Vecchia C, Luchini L, Mazzopane R. Hysterectomy, oophorectomy, and subsequent ovarian cancer risk. *Obstet Gynecol* 1993;81:363-6.
- 33- Beard CM, Hartmann LC, Atkinson EJ, O'Brien PC, Malkasian GD, Keeney GL, Melton LJ. The epidemiology of ovarian cancer: a population-based study in Olmsted County, Minnesota, 1935-1991. *Ann Epidemiol* 2000;10:14-23.

- 34- Reis FM, Cobellis L, Luisi S, Driul L, Florio P, Faletti A, Petraglia F. Paracrine/autocrine control of female reproduction. *Gynecol Endocrinol* 2000;14:464-75.
- 35- Ferin MJ. The menstrual cycle. In: Adashi EY, Rock JA, Rosenwaks Z, editors. *Reproductive Endocrinology, Surgery, and Technology*. 1nd. ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1996:103-21.
- 36- Rabinovici J. The differential effects of FSH and LH on the human ovary. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1993;7:263-81.
- 37- Evans WS, Griffin ML, Yankov VI. The pituitary gonadotroph: dynamics if gonadotrophin release. In: Adashi EY, Rock JA, Rosenwaks Z, editors. *Reproductive Endocrinology, Surgery, and Technology*. 1nd. ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1996:181-210.
- 38- Adashi EY. The ovarian follicular aparatus. In: Adashi EY, Rock JA, Rosenwaks Z, editors. *Reproductive Endocrinology, Surgery, and Technology*. 1nd. ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1996:17-40.
- 39- Falck B. Site of production of estrogen in rat ovary a studied by micro-transplants. *Acta Physiol Scand* 1959;47(suppl):1-9.
- 40- Savard K, Marsh JM, Rice BF. Gonadotropins and ovarian steroidogenesis. *Recent Prog Horm Res* 1965;21:285-365.
- 41- Ryan KJ, Petro Z. Steroid biosynthesis by human ovarian granulosa and thecal cells. *J Clin Endocrinol* 1966;26:46-52.
- 42- Hillier SG, Reichert LE, Hall EV. Control of preovulatory follicular estrogen biosynthesis in the human ovary. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;52:847-56.
- 43- Erickson GF. An analysis of follicle development and ovum maturation. *Semin Reprod Endocrinol* 1986;4:233-42.

- 44- McGee EA, Hsueh AJ. Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles. *Endocr Rev* 2000;21:200-14.
- 45- Lintern-Moore S, Peters H, Moore GPM, Faber M. Follicular development in the infant human ovary. *J Reprod Fertil* 1974;39:53-64.
- 46- Velde ER, Scheffer GJ, Dorland M, Broekmans FJ, Fauser BCJM. Developmental and endocrine aspects of normal ovarian aging. *Mol Cel Endocrinol* 1998;145:67-73.
- 47- Gougeon A. Regulation of ovarian follicular development in primates: facts and hypotheses. *Endocr Rev* 1996; 17:121-5.
- 48- Giudice LC. Insulin-Like growth factors and ovarian follicular development. *Endocr Rev* 1992;13:641-69.
- 49- Pauerstein CJ, Eddy CA, Croxatto HD, Hess R, Siler-Krodr TM, Croxatto HB. Temporal relationships of estrogen, progesterone, and luteinizing hormone levels to ovulation in women and infrahuman primates. *Am J Obstet Gynecol* 1978;130:876-86.
- 50- Messinis IE. Ovarian regulators of gonadotropin secretion. *Ann N Y Acad Sci* 2000;900:10-5.
- 51- Hsueh AJW, Billig H, Tsafiriri A. Ovarian follicle atresia: a hormonal controlled apoptotic process. *Endocr Rev* 1994;15:707-24.
- 52- Richardson SJ, Nelson JF. Follicular depletion during the menopausal transition. *Ann NY Acad Sci* 1990;592:13-9.
- 53- Ginsburg J. What determines the age at the menopause? *BMJ* 1991;302:1288-9.
- 54- Faddy M, Gosden R, Gougeon A, Richardson S, Nelson J. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. *Hum Reprod* 1992;7:1342-6.
- 55- Gougeon A, Ecohard R, Thalabard JC, Soules MR. Age-related changes of the population of human ovarian follicles: increase in the

disappearance rate of non-growing and growing follicles in aging women. *Biol Reprod* 1994;50:653-63.

56- Fauser BCJM. Follicle pool depletion: factors involved and implications. *Fertil Steril* 2000;74:629-30.

57- Westhoff C, Murphy P, Heller D. Predictors of ovarian follicle number. *Fertil Steril* 2000;74:624-8.

58- Block E. Quantitative morphological investigations of the follicular system in women. *Acta Anat* 1952;14:108-23.

59- Scott RT, Hofmann GE. Prognostic assessment of ovarian reserve. *Fertil Steril* 1995;63:1-11.

60- Ahmed-Ebbiary NA, Lenton EA, Cooke ID. Hypothalamic-pituitary ageing: progressive increase in FSH and LH concentrations throughout the reproductive life in regularly menstruating women. *Clin Endocrinol* 1994;41:199-206.

61- Jacob S, Metzger D, Dodson W, Haney A. Effect of age on response to human menopausal gonadotropin stimulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:1525-30.

62- Scott RT, Toner JP, Muasher SJ, Oehninger S, Robinson S, Rosenwaks Z. Follicle-stimulating hormone levels on cycle day 3 are predictive of in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 1989;51:651-4.

63- Reyes FI, Winter JSD, Faiman C. Pituitary-ovarian relationships preceding the menopause. *Am J Obstet Gynecol* 1977;129:557-64.

64- Lenton EA, Sexton L, Lee S, Cooke ID. Progressive changes in LH and FSH: FSH ratio in women throughout reproductive life. *Maturitas* 1988;10:35-43.

65- Sherman BM, West JH, Korenman SG. The menopausal transition: analysis of LH, FSH, estradiol, and progesterone concentrations during menstrual. *J Clin Endocrinol Metab* 1976;42:629-36.



- 66- Lee SJ, Lenton EA, Sexton L, Cooke ID. The effect of age on the cyclical patterns of plasma LH, FSH, oestradiol and progesterone in women with regular menstrual cycles. *Hum Reprod* 1988;3:851-5.
- 67- Batista MC, Cartledge TP, Zellmer AW, Merino MJ, Axiotis C, Bremner WJ, Nieman LK. Effects of aging on menstrual cycle hormones and endometrial maturation. *Fertil Steril* 1995;64:492-9.
- 68- Burger HG, Dudley EC, Hopper JL, Shelley JM, Green A, Smith A, Dennerstein L. The endocrinology of the menopausal transition: a cross-sectional study of a population-based sample. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3537-45.
- 69- Klein NA, Battaglia DE, Fujimoto VY, Davis GS, Bremner WJ, Soules MR. Reproductive aging: accelerated ovarian follicular development associated with a monotropic follicle-stimulating hormone rise in normal older women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1038-45.
- 70- Overlie I, Moen MH, Morkrid L, Skjaeraasen JS, Holte A. The endocrine transition around menopause- a five years prospective study with profiles of gonadotropines, estrogens, androgens and SHBG among healthy women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78:642-7.
- 71- Treolar AE, Boynton RE, Benn BG, Brown BW. Variation of human menstrual cycle through reproductive life. *Int J Fertil* 1967;12:77-126.
- 72- Burger HG, Dudley EC, Hopper JL, Groome N, Guthrie JR, Green A, Dennerstein L. Prospectively measured levels of serum follicle-stimulating hormone, estradiol, and the dimeric inhibin during the menopausal transition in a population-based cohort of women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4025-30.
- 73- Pezzani I, Reis FM, Di Leonardo C, Luisi S, Santuz M, Driul L, Cobellis L, Petraglia F. Influence of non-gonadotrophic hormones on gonadal function. *Mol Cel Endocrinol* 2000;16:37-42.

- 74- Phillips DJ. New development in the biology of inhibins, activins and follistatins. *Endocrinol Metab* 2001;12:94-6.
- 75- Burger HG, Igarashi M. Inhibin: definition and nomenclature, including related substances. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66:885-6.
- 76- Burger HG. Clinical utility of inhibin measurements. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1391-6.
- 77- McCullagh DR. Dual endocrine activity of the tests. *Science* 1932;76:19-20.
- 78- Jong FH, Sharpe RM. Evidence for inhibin-like activity in bovine follicular fluid. *Nature (Lond)* 1976;263:71-2.
- 79- Keogh EJ, Lee VWK, Rennie GC, Burger HG, Hudson B, Kretser DM. Selective supression of FSH by testicular extracts. *Endocrinology* 1976;98:997-1004.
- 80- Erickson GF, Hsueh AJW. Secretion "inhibin" by rat granulosa cells *in vitro*. *Endocrinology* 1978;103:1960-1.
- 81- Tsonis CG, Hillier SG, Baird DT. Production of inhibin bioactivity by human granulosa-lutein cells, stimulation by LH and testosterone *in vitro*. *J Endocrinol* 1987;112:R11-R14.
- 82- Illingworth PJ, Groome NP, Byrd W, Rainey WE, McNeilly AS, Mather JP, Bremner WJ. Inhibin B: a likely candidate for the physiologically important from of inhibin in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1321-5.
- 83- Kretser DM, Robertson DM. The isolation and physiology of inhibin and related proteins. *Biol Reprod* 1989;40:33-47.
- 84- Robertson DM, Foulds LM, Leversha L, Morgan FJ, Hearn MTW, Burger HG, Wettenhall REH, Kretser DM. Isolation of inhibin from bovine follicular fluid. *Biochem Biophys Res Commun* 1985;126:220-26.

- 85- Ling N, Ying SY, Veno H, Esch F, Denorany L, Guillemin R. Isolation and partial characterization of a Mw 32,000 protein with inhibin activity from porcine follicular fluid. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985;82:7217-21.
- 86- Robertson DM, Tsonis CG, McLachlan RI. Comparasion of inhibin immunological and in vitro biological activities in human serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:438-43.
- 87- Lenton EA, Kretser DM, Woodward AJ, Robertson DM. Inhibin concentration throughout the menstrual cycles of normal, infertile, and older women compared with those during spontaneous conception cycles. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:1180-90.
- 88- Schneyer AL, Mason AJ, Burton LE, Ziegner JR, Crowley WFJr. Immunoreactive inhibin  $\alpha$ -subunit in human serum: implications for radioimmunoassay. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:1208-12.
- 89- Groome NP, Illingworth PJ, O'Brien M, Pai R, Rodger FE, Mather JP, McNeilly AS. Measurement of dimeric inhibin B throughout the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1401-5.
- 90- Robertson DM, Cahir N, Findlay JK, Burger HG, Groome N. The biological and immunological characterization of inhibin A and B forms in human follicular fluid and plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:889-96.
- 91- McLachlan RI, Robertson DM, Healy DL, Burger HG, Kretser DM. Circulating immunoreactive inhibin levels during the normal menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:954-61.
- 92- MacNaughton J, Banah M, McCloud P, Hee J, Burger H. Age related changes in follicle stimulating hormone, luteinizing hormone, oestradiol and immunoreactive inhibin in women of reproductive age. *Clin Endocrinol* 1992;36:339-45.
- 93- Groome NP, Illingworth PJ, O'Brien M, Cooke I, Ganesan TS, Baird DT, McNeilly AS. Detection of dimeric inhibin throughout the human

menstrual cycle by two-site enzyme immunoassay. Clin Endocrinol 1994;40:717-23.

94- Roberts VJ, Barth S, El-Roey A, Yen SSC. Expression of inhibin/activin subunits and follistatin messenger ribonucleic acids and protein in ovarian follicles and the corpus luteum during the human menstrual cycle. J Clin Endocrinol Metab 1993;77:1402-10.

95- Ala-Fossi SL, Maenpaa J, Blauer M, Risto A, Tuohimaa P, Punnonen R. Inhibin A and B in peri and postmenopause. Maturitas 1998;30:273-81.

96- Klein NA, Illingworth PJ, Groome NP, McNeilly AS, Battaglia DE, Soules MR. Decreased inhibin B secretion is associated with the monotropic FSH rise in older, ovulatory women: a study of serum and follicular fluid levels of dimeric inhibin A and B in spontaneous menstrual cycles. J Clin Endocrinol Metab 1996;81:2742-5.

97- Danforth DR, Arbogast LK, Mroueh J, Kim MH, Kennard EA, Seifer DB, Friedman CI. Dimeric inhibin: a direct marker of ovarian aging. Fertil Steril 1998;70:119-23.

98- Hofmann GE, Danforth DR, Seifer DB. Inhibin-B: the physiologic basis of the clomiphene citrate challenge test for ovarian reserve screening. Fertil Steril 1998;69:474-7.

99- Burger HG, Cahir N, Robertson DM, Groome NP, Dudley E, Green A, Dennerstein L. Serum inhibins A and B fall differentially as FSH rises in perimenopausal women. Clin Endocrinol 1998;48:809-13.

100- Santoro N, Adel T, Schurnick JH. Decreased inhibin tone and increased activin A secretion characterize reproductive aging in women. Fertil Steril 1999;71:658-62.

101- Welt CK, McNicholl DJ, Taylor AE, Hall JE. Female reproductive aging is marked by decreased secretion of dimeric inhibin. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:105-11.

- 102- Burger HG, Dudley E, Mamers P, Groome N, Robertson DM. Early follicular phase serum FSH as a function of age: the roles of inhibin B, inhibin A and estradiol. *Climateric* 2000;3:17-24.
- 103- Muttukrishna S, Child T, Lockwood GM, Groome NP, Barlow DH, Ledger W. Serum concentrations of dimeric inhibins, activin A, gonadotrophins and ovarian steroids during the menstrual cycle in older women. *Hum Reprod* 2000;15:549-56.
- 104- Seifer DB, Lambert-Messerlian G, Hogan JW, Gardiner AC, Blazar AS, Berk CA. Day 3 serum inhibin-B is predictive of assisted reproductive technologies outcome. *Fertil Steril* 1997;67:110-4.
- 105- Eldar GT, Robertson DM, Cahir N, Groome N, Gabbe MP, MacLachlan V, Healy DL. Relationship between serum inhibin A and B and ovarian follicle development after a daily fixed dose administration of recombinant follicle-stimulating hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:607-13.
- 106- Tinkanen H, Bläuer M, Laippala P, Tuohimaa P, Kujansuu E. Correlation between serum inhibin B and other indicators of the ovarian function. *Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol* 2001;94:109-13.
- 107- Anderson B. Ovarian function after radical hysterectomy. *Gynecol Oncol* 1995;56:1-2.
- 108- Sessums JV, Murphy DP. Hysterectomy and the artificial menopause. *Surg Gynecol Obstet* 1932;55:286-9.
- 109- Stone SC, Dickey RP, Mickal A. The acute effect of hysterectomy on ovarian function. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 15:193-7.
- 110- Menon RK, Okonofua FE, Agnew JE, Thomas M, Bell J, O'Brein PMS, Dandona P. Endocrine and metabolic effects of simple hysterectomy. *Int J Gynaecol Obstet* 1987;25:459-63.

- 111- Watson NR, Studd JWW, Garnett T, Savvas M, Milligan P. Bone loss after hysterectomy with ovarian conservation. *Obstet Gynecol* 1995;86:72-7.
- 112- Kaiser R, Kusche M, Würz H. Hormone levels in women after hysterectomy. *Arch Gynecol Obstet* 1989;244:169-73.
- 113- Lindsay MK, Usher DJ. Unrecognized ovarian failure after hysterectomy. *Br J Gen Pract* 1992; 33:529-30.
- 114- Metcalf MG, Braiden V, Livesey JH. Retention of normal function after hysterectomy. *J Endocrinol* 1992;135:597-602.
- 115- Ravn P, Lind C, Nilas L. Lack of influence of simple premenopausal hysterectomy on bone mass and bone metabolism. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:891-5.
- 116- Bukovsky I, Halperin R, Schneider D, Golan A, Hertzianu I, Herman A. Ovarian function following abdominal hysterectomy with and without unilateral oophorectomy. *Eur J Obstet Gynecol* 1995;58:29-32.
- 117- Cooper GS, Thorp JM. FSH levels in relation to hysterectomy and to unilateral oophorectomy. *Obstet Gynecol* 1999;94:969-72.
- 118- Dexeus S, Muñoz A, Tusquets JM. Preservation of the ovaries: a controversial subject. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1988;28:146-54.
- 119- Loizzi P, Carriero C, DiGesù A, Greco P, Nappi R. Removal or preservation of ovaries during hysterectomy: a six year review. *Int J Gynecol Obstet* 1990;31:257-61.
- 120- Whitelaw RG. Ovarian activity following hysterectomy. *J Obstet Gynaecol Brit Commonw* 1958;65:917-32.
- 121- Borell U, Fernström I. The adnexal branches of the uterine artery. *Acta Radiol* 1953;40:561-82.
- 122- Te Linde RW, Mattingly RF, Thompson JD. *Ginecologia Operatória*. 6ª ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara, 1988:208.

- 123- Janson PO, Jansson I. The acute effect of hysterectomy on ovarian blood flow. *Am J Obstet Gynecol* 1977;127:349-52.
- 124- Sladkevicius P, Valentin L, Marsal K. Blood flow velocity in the uterine and ovarian arteries during the normal menstrual cycle. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1993;3:199-208.
- 125- Tan SL, Zaidi J, Campbell S, Doyle P, Collins W. Blood flow changes in the ovarian and uterine arteries during the normal menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:625-31.
- 126- Hata K, Hata T, Senoh D, Makihara K, Aoki S, Takamiya O, Kitao M. Change in ovarian arterial compliance during the human menstrual cycle assessed by doppler ultrasound. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:163-6.
- 127- Tinkanen H, Kujansuu E, Laippala P. The association between hormone levels and vascular resistance in uterine and ovarian arteries in spontaneous menstrual cycles- a doppler ultrasound study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995;74:297-301.
- 128- Kurjac A, Kupesic S. Ovarian senescence and its significance on uterine and ovarian perfusion. *Fertil Steril* 1995;64:532-7.
- 129- Kurjac A, Kupesic S, Schulman H, Zalud I. Transvaginal color flow doppler in the assessment of ovarian and uterine blood flow in infertile women. *Fertil Steril* 1991;56:870-3.
- 130- Agrawal R, Conway GS, Sladkevicius P, Payne NN, Bekir J, Campbell S, Tan SL, Jacobs HS. Serum vascular endothelial growth factor (VEGF) in the normal menstrual cycle: association with changes in ovarian and uterine doppler blood flow. *Clin Endocrinol* 1999;50:101-6.
- 131- Fleischer AC, Cullinan JA, Peery CV, Jones HW. Early detection ovarian carcinoma with transvaginal color doppler ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:101-6.

- 132- Sivyer P. Pelvic ultrasound in women. *World J Surg* 2000;24:188-97.
- 133- Serafini P, Batzofin J. Transvaginal color doppler ultrasonography in reproductive gynecology. *Int J Fertil* 1994;39:253-61.
- 134- Thompson RS, Trudinger BJ, Cook CM. Doppler ultrasound waveform indices: A/B ratio, pulsatility index and Pourcelot ratio. *Br J Obstet Gynaecol* 1988;95:581-8.
- 135- Prömpeler HJ, Madjar H, Sauerbrei W. Classification of adnexal tumors by transvaginal color doppler. *Gynecol Oncol* 1996;61:354-63.
- 136- Campbell S, Bourne TH, Waterstone J, Reynolds KM, Crayford TJB, Jurkovic D, Okokon EV, Collins WP. Transvaginal color blood flow imaging of the periovulatory follicle. *Fertil Steril* 1993;60:433-8.
- 137- Dogan MM, Basaran Z, Ekici E, Basaran O, Özcan T, Gökay Z, Gökmen O. Effect of hysterectomy on ovarian blood supply and function. *J Obstet Gynaecol* 1998;18:263-6.
- 138- Keys A, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura N, Taylor HL. Indices of relative weight and obesity. *J Chronic Dis* 1972;25:329-43.
- 139- World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva WHO, 1997.
- 140- Babson AL. The Immulite: Automated Immunoassay System. *J Clin Immunoassay* 1991;14:83-8.
- 141- Kricka LJ, Stanley PE. Electrochemiluminescence. *Luminescence* 1999;14:113-8.
- 142- Eggstein M, Kuhlmann E. Methods of enzymatic analysis. New York: Academic Press, 1974:1830.



- 143- Friedewald WT, Levy RI, Frederickson DS. Estimation of concentration of LDL cholesterol in plasma, without use of the ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.
- 144- Shorr E. A new technic for staining vaginal smears. III. A single differential stain. *Science* 1941;94:545-53.
- 145- Meisels A. The maturation value. *Acta Cytol* 1967;11:249-53.
- 146- Käser O, Iklé FA, Hirsch HÁ. Atlas de Cirurgia Ginecológica. São Paulo: Monole, 1988:7.1-7.21.
- 147- Fleiss A. Statistical Methods for rates and proportions. 2nd ed. Wiley 1981:38-45.
- 148- Dean AG, Dean JA, Coulombier D, Brendel KA, Smith DC, Burton AH, Dicker RC, Sullivan K, Fagan RF, Arner TG. Epi Info, Version 6.04b, a word processing database, and statistics program for epidemiology on microcomputers. Centers of Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA, 1996.
- 149- Fisher LD, Belle GV. Biostatistics. A methodology for the health sciences. New York: Wiley-Interscience, 1993. 991pp.
- 150- Van der Stricht O. Premiere demonstration concernant la formation du corps jaune vrai. *Verh Anat Ges* 1901;15:208-10.
- 151- Fonseca AM, Hegg R, Guarnieri Neto C, Melo NR, Filasi JR, Salvatore CA. Climatério. Aspectos epidemiológicos e clínicos. *Rev Br Clin Terap* 1985;14:389-93.
- 152- Gold EB, Bromberger J, Crawford S, Samuels S, Gendale GA, Harlow SD, Skurnick J. Factors associated with age at natural menopause in a multiethnic sample of midlife women. *Am J Epidemiol* 2001;153:865-74.
- 153- Davis SR. Premature ovarian failure. *Maturitas* 1996;28:1-8.

- 154- Kalantaridou SN, Nelson LM. Premature ovarian failure is not premature menopause. *Ann N Y Acad Sci* 2000;900:393-402.
- 155- Kalantaridou SN, Davis SR, Nelson LM. Premature ovarian failure. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27:989-1007.
- 156- Cramer DW, Xu H, Harlow BL. Family history as a predictor of early menopause. *Fertil Steril* 1995;64:740-5.
- 157- Bondy CA, Nelson LM, Kalantaridou SN. The genetic origins of ovarian failure. *J Womens Health* 1998;7:1225-9.
- 158- Hundscheid RD, Sistermans EA, Thomas CM, Braat DD, Straatman H, Kiemeny LA, Oostra BA, Smits AP. Imprinting effect in premature ovarian failure confined to paternally inherited fragile X premutations. *Am J Hum Genet* 2000;66:413-8.
- 159- Petraglia F, Hartmann B, Luisi S, Florio P, Kirchengast S, Santuz M, Genazzani A, Genazzani A. Low levels of serum inhibin A and inhibin B in women with hypergonadotropic amenorrhea and evidence of high levels of activin A in women hypothalamic amenorrhea. *Fertil Steril* 1998;70:907-12.
- 160- Pettigrew R, Hamilton-Fairley D. Obesity and female reproductive function. *Br Med Bull* 1997; 53:341-58.
- 161- Kato I, Toniolo P, Akhmedkhanov A, Koenig KL, Shore R, Zeleniuch-Jacquotte A. Prospective study of factors influencing the onset of natural menopause. *J Clin Epidemiol* 1998;51:1271-6.
- 162- Windham GC, Elkin EP, Swan SH, Waller KO, Fenster L. Cigarette smoking and effects on menstrual function. *Obstet Gynecol* 1999;93:59-65.
- 163- Groome NP, Evans LW. Does measurement of inhibin have a clinical role? *Ann Clin Biochem* 2000;37:419-31.

- 164- Seifer DB, Gardiner AC, Lambert-Messerlian G, Schneyer AL. Differential secretion of dimeric inhibin in cultured luteinized granulosa cells as a function of ovarian reserve. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:593-8.
- 165- Corson SL, Gutmann J, Batzer FR, Wallace H, Klein N, Soules MR. Inhibin B as a test of ovarian reserve for infertile women. *Hum Reprod* 1999;14:2818-21.
- 166- Santoro N, Brown JR, Adel T, Schurnick JH. Characterization of reproductive hormonal dynamics in the perimenopause. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1495-1501.
- 167- Ramey JW, Seltman HJ, Toner JP. Superior analytic characteristics of an immunometric assay for gonadotropins also provides useful clinical prediction of in vitro fertilization outcomes. *Fertil Steril* 1996;65:661-3.
- 168- Toner JP. The significance of elevated FSH for reproductive function. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1993;7:283-95.
- 169- Sharara FI, Scott RT, Seifer DB. The detection of diminished ovarian reserve in infertile women. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:804-12.
- 170- Warren M, Kulak J. Is estrogen replacement indicated in perimenopausal women? *Clin Obstet Gynecol* 1998;41:976-87.
- 171- Speroff L. The perimenopausal transition. *Ann N Y Acad Sci* 2000;900:375-392.
- 172- Kronenberg F. Hot flashes: epidemiology and physiology. *Ann N Y Acad Sci* 1990;592: 52-86.
- 173- Pete I, Bösze P. The fate of the retained ovaries following radical hysterectomy. *Eur J Gynaecol Oncol* 1998;19:22-4.
- 174- Zaidi J, Barber J, Kyei-Mensah A, Bekir J, Campbell S, Tan SL. Relation ship of ovarian stromal flow at the baseline ultrasound scan to

subsequent follicular response in an in vitro fertilization program. *Obstet Gynecol* 1996;88:779-84.

175- Weiner Z, Thaler I, Levron J, Lewit N, Itskovitz-Eldor J. Assessment of ovarian and uterine blood flow by transvaginal color doppler in ovarian-stimulated women: correlation with the number of follicles and steroid hormone levels. *Fertil Steril* 1993;59:743-9.

176- Sumiala S, Pirhonen J, Tuominen J, Mäenpää J. Increased uterine and ovarian vascular resistance following fliohie clip sterilization: preliminary findings obtained with color doppler ultrasonography. *J Clin Ultrasound* 1995;23:511-6.

177- Geber S, Caetano JP. Doppler colour flow analysis of uterine and ovarian arteries prior to and after surgery for tubal sterilization: a prospective study. *Hum Reprod* 1996;11:1195-8.

178- Pavlik EJ, DePriest PD, Gallion HH, Ueland FR, Reedy MB, Kryscio RJ, vanNagell JR. Ovarian volume related to age. *Gynecol Oncol* 2000;77:410-2.

179- Grogan RH. Reappraisal of residual ovaries. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1967;97:124-9.

180- Carey MP, Slack MC. GnRH analogue in assessing chronic pelvic pain in women with residual ovaries. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:150-3.

181- Fignon A, Marret H, Lansac J. Bilateral ovarian removal during hysterectomy: what is done and what should be done. *Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol* 1998;76:201-5.

182- Ranney B, Abu-Ghazaleh S. The future function and fortune of ovarian tissue which is retained in vivo during hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1977;128:626-34.

- 183- Zalel Y, Lurie S, Beyth Y, Goldberger S, Tepper R. Is it necessary to perform a prophylactic oophorectomy during hysterectomy? *Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol* 1997;73:67-70.
- 184- Luoto R, Kaprio J, Reunanen A, Rutanen EM. Cardiovascular morbidity in relation ovarian function after hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1995;85:515-22.
- 185- Kirchengast S, Gruber D, Sator M, Huber J. Hysterectomy is associated with postmenopausal body composition characteristics. *J Biosoc Sci* 2000;32:37-46.
- 186- Bonithom-Kopp C, Raison J, Egloff M, Guy-Grand B, Ducimetière P. Skinfold and body circumference as measures of body fat patterning in a french female active population: relationships with the metabolic risk profile. *J Clin Epidemiol* 1991;44:475-82.
- 187- Heitmann BL. The variation in blood lipid levels described by various measures of overall and abdominal obesity in danish men and women aged 35-65 years. *Eur J Clin Nutr* 1992; 46:597-605.
- 188- Margolis CF, Sprecher DL, Simbartl LA, Campaigne BN. Male-female differences in the relationship between obesity and lipids/lipoproteins. *Int J Obes* 1996;20:784-90.
- 189- Semmens JP, Wagner G. Estrogen deprivation and vaginal function in postmenopausal women. *JAMA* 1982;248:445-8.
- 190- Cardozo L, Bachmann G, McClish D, Fonda D, Birgerson L. Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the hormones and urogenital therapy committee. *Obstet Gynecol* 1998;92:722-7.
- 191- Brizzolara S, Killeen J, Severino R. Vaginal pH and parabasal cells in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1999;94:700-3.

- 192- Rymer J, Chapman MG, Fogelman I, Wilson POG. A study of effect of tibolone on vagina in postmenopausal women. *Maturitas* 1994;18:127-33.
- 193- Griffith-Jones MD, Jarvis GJ, McNanara M. Adverse urinary symptoms after total abdominal hysterectomy-fact or fiction? *Br J Urol* 1991;67:295-7.
- 194- Virtanen H, Mäkinen J, Tenho T, Kiilholma P, Pitkänen Y, Hirvonen T. Effects of abdominal hysterectomy on urinary and sexual symptoms. *Br J Urol* 1993;72:868-72.
- 195- Weber AM, Walters MD, Schover LR, Church JM, Piedmonte MR. Functional outcomes and satisfaction after abdominal hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:530-5.
- 196- Morgan JL, O'Connell HE, McGuire EJ. Is intrinsic sphincter deficiency a complication of simple hysterectomy? *J Urol* 2000;164:767-9.
- 197- Alexander DA, Naji AA, Pinion SB, Mollison J, Kitchener HC, Parkin DE, Abramovich DR, Russell IT. Randomised trial comparing hysterectomy with endometrial ablation for dysfunctional uterine bleeding: psychiatric and psychosocial aspects. *Br Med J* 1996;312:280-4.
- 198- Nathorst-Böös J, Schoultz BV. Psychological reactions and sexual life after hysterectomy with and without oophorectomy. *Gynecol Obstet Invest* 1992;34:97-101.
- 199- Helström L, Lundberg PO, Sörbom D, Bäckström T. Sexuality after hysterectomy: a factor analysis of womens sexual lives before and after subtotal hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1993;81:357-62.
- 200- Helström L, Sörbom D, Bäckström T. Influence of partner relationship on sexuality after subtotal hysterectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995;74:142-6.

- 201- Farrell AS, Kieser K. Sexuality after hysterectomy. *Obstet Gynecol* 2000;96(suppl 1):1045-51.
- 202- Kasttgir G, Studd JW, Catalan J. Is there a hormonal basis to hysterectomy-related depression? *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:620-2.
- 203- Härkki-Sirén P, Sjöberg J, Tiitinen A. Urinary tract injuries after hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1998;92:113-8.
- 204- Adashi EY. The climateric ovary as a functional gonadotrofin-drive androgen-producing gland. *Fertil Steril* 1994;62:20-7.
- 205- Lindgren R, Gunnarsson C, Jakobsson A, Hammar M. Hypersecretion of ovarian androgens may be gonadotrophin dependent many years after menopause. *Maturitas* 2000;34:43-6.

**Anexo I – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa****UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA**

CAMPUS DE BOTUCATU

**FACULDADE DE MEDICINA**

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

BOTUCATU, SP - Rubião Júnior - Cep 18.618-970 - PABX ☎ (014) 821-2121 - RAMAL 2258 - FAX (014) 821-4691 - TELEX 0142107

Botucatu, 05 de abril de 1.999

Of. 111/99-CEP  
MVCR/asc

Prezada Senhora,

A documentação complementar apresentada por Vossa Senhoria, referente ao Projeto de pesquisa intitulado **“Avaliação da função ovariana pós histerectomia total abdominal, em mulheres no menacme”**, recebeu do relator parecer favorável, aprovado em reunião deste CEP aos 05/04/99

Sendo só para o momento, aproveito o ensejo para renovar os protestos de elevada estima e distinta consideração.

**Profª Drª Marilza Vieira Cunha Rudge**  
**Presidente do CEP**

Ilustríssima Senhora  
Profª. Eliana Aguiar Petri Nahas  
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia  
da Faculdade de Medicina de Botucatu



**Anexo II** – Valores individuais do Índice de Massa Corpórea (IMC, Kg/m<sup>2</sup>) nas pacientes submetidas à histerectomia total abdominal (grupo 1).

<b>Pacientes</b>	<b>IMC Basal</b>	<b>IMC 2 meses</b>	<b>IMC 6 meses</b>	<b>IMC 12 meses</b>
1	28,40	31,04	32,00	31,60
2	27,86	28,12	29,04	28,54
3	21,92	21,68	23,29	23,89
4	27,20	26,58	26,39	26,47
5	28,25	28,28	28,15	29,24
6	26,73	25,70	26,37	27,16
7	29,89	30,64	31,91	32,76
8	29,77	29,23	30,45	31,53
9	26,95	26,25	25,78	27,18
10	24,58	24,04	24,50	25,00
11	26,92	26,92	28,46	28,07
12	21,49	25,20	24,71	24,79
13	19,84	20,00	20,92	19,96
14	26,62	26,78	26,74	27,87
15	20,23	20,23	20,27	19,32
16	29,68	30,67	30,67	31,62
17	22,69	22,56	21,92	23,63
18	23,75	24,40	25,00	25,12
19	26,56	26,95	27,38	26,95
20	22,64	22,81	22,00	22,32
21	22,00	21,40	21,71	21,00
22	23,52	24,29	24,50	25,50
23	25,38	26,45	25,64	26,33
24	29,90	30,08	29,75	30,28
25	29,39	29,43	31,43	29,87
26	22,51	23,28	24,19	23,66
27	22,06	22,36	23,71	22,78
28	26,82	26,95	28,05	28,45
29	29,90	30,00	30,96	30,80
30	23,28	22,68	22,83	23,62
31	28,00	29,68	27,77	29,15
<b>Média</b>	<b>25,64</b>	<b>25,96</b>	<b>26,34</b>	<b>26,59</b>
<b>DP</b>	<b>3,16</b>	<b>3,28</b>	<b>3,41</b>	<b>3,58</b>
<b>Mediana</b>	<b>26,62</b>	<b>26,45</b>	<b>26,37</b>	<b>26,95</b>
<b>Intervalo</b>	<b>19,84-29,90</b>	<b>20,00-31,04</b>	<b>20,92-32,00</b>	<b>19,96-32,76</b>

**Anexo III** – Valores individuais de progesterona (P<sub>4</sub>, ng/ml), de prolactina (PRL, ng/ml), do hormônio estimulador da tireóide (TSH,  $\mu$ IU/ml), da tiroxina livre (T<sub>4</sub> livre, ng/dl) e do hormônio anti-peroxidase (Anti-TPO, IU/ml) nas pacientes submetidas à histerectomia total abdominal (grupo 1).

Pacientes	P <sub>4</sub>	PRL	TSH	T <sub>4</sub> livre	Anti-TPO
1	10,0	10,8	0,58	1,1	11,6
2	8,4	17,7	1,32	1,4	10,0
3	7,9	11,3	1,99	1,5	15,0
4	7,9	18,0	1,52	1,2	10,5
5	13,0	9,5	0,64	1,0	11,3
6	6,1	9,8	1,60	0,8	15,8
7	16,0	21,3	0,99	1,0	18,0
8	5,2	11,3	2,43	1,1	21,6
9	11,0	12,8	0,78	1,1	21,6
10	5,6	6,7	0,58	1,2	16,1
11	6,1	24,9	0,97	1,0	10,0
12	5,1	9,7	2,95	1,5	10,0
13	9,3	6,6	3,20	0,8	10,0
14	8,6	22,9	1,04	1,4	14,7
15	10,6	6,6	2,46	1,0	10,0
16	13,0	20,7	1,96	0,8	10,0
17	10,0	15,6	0,52	1,5	12,1
18	6,4	13,9	0,74	1,2	11,0
19	5,3	6,3	1,92	1,2	10,0
20	12,0	8,3	1,15	1,2	28,5
21	10,3	9,5	0,76	0,9	30,0
22	8,2	16,9	1,52	1,1	12,0
23	6,3	13,7	1,47	1,0	10,0
24	8,7	6,7	1,10	0,8	10,0
25	12,7	11,3	3,76	1,0	10,0
26	8,8	10,5	1,42	1,0	15,0
27	9,2	6,6	1,40	1,0	14,7
28	15,0	11,7	1,10	1,3	13,6
29	7,9	16,0	1,73	1,4	10,0
30	17,0	7,9	2,10	0,7	9,0
31	9,1	15,0	1,00	1,1	10,0
<b>Média</b>	<b>9,38</b>	<b>12,51</b>	<b>1,52</b>	<b>1,11</b>	<b>13,73</b>
<b>DP</b>	<b>3,16</b>	<b>5,26</b>	<b>0,81</b>	<b>0,22</b>	<b>5,41</b>
<b>Mediana</b>	<b>8,8</b>	<b>11,3</b>	<b>1,40</b>	<b>1,10</b>	<b>11,3</b>
<b>Intervalo</b>	<b>5,1-15,0</b>	<b>6,3-24,9</b>	<b>0,52-3,76</b>	<b>0,7-1,5</b>	<b>10,0-30,0</b>

**Anexo IV** – Valores individuais do hormônio folículo estimulante (FSH, mIU/ml) nas pacientes submetidas à histerectomia total abdominal (grupo 1).

Pacientes	FSH Basal 1	FSH Basal 2	FSH 2 meses	FSH 6 meses	FSH 12 meses
1	6,64	6,06	6,85	6,23	6,55
2	6,99	7,19	5,77	3,67	9,81
3	10,62	13,59	10,6	9,85	63,66
4	5,03	6,54	7,96	6,74	3,80
5	2,82	2,37	3,88	3,56	4,53
6	9,26	11,56	15,6	11,63	18,53
7	13,55	13,87	5,32	23,63	77,34
8	6,94	4,19	4,57	10,27	13,67
9	11,95	7,19	5,53	9,85	8,03
10	7,92	8,08	5,62	10,15	12,63
11	6,35	6,09	3,48	11,18	4,24
12	7,61	7,60	10,00	6,15	5,34
13	7,83	7,62	9,13	5,50	15,20
14	10,45	7,11	12,19	12,87	7,27
15	9,09	6,23	7,26	17,29	6,94
16	8,17	8,57	2,86	6,72	2,55
17	8,00	6,10	2,50	14,66	7,35
18	9,82	9,75	7,79	8,79	5,99
19	7,19	6,44	8,78	8,65	3,69
20	10,00	8,57	6,18	7,93	47,91
21	10,95	12,33	10,85	8,03	4,97
22	9,90	8,68	7,85	7,84	4,88
23	7,84	9,07	6,09	7,77	4,39
24	6,51	6,45	4,55	10,33	14,01
25	6,08	7,57	5,39	8,92	4,05
26	6,29	6,21	19,98	19,31	46,69
27	6,62	5,38	7,86	8,56	7,81
28	3,67	4,45	8,00	6,44	4,90
29	8,27	7,78	5,75	10,50	3,41
30	9,21	8,27	3,60	6,94	7,73
31	5,19	5,38	9,78	6,85	11,46
<b>Média</b>	<b>7,96</b>	<b>7,65</b>	<b>7,39</b>	<b>9,68</b>	<b>14,23</b>
<b>DP</b>	<b>2,33</b>	<b>2,65</b>	<b>3,76</b>	<b>4,37</b>	<b>18,82</b>
<b>Mediana</b>	<b>7,84</b>	<b>7,19</b>	<b>7,85</b>	<b>8,03</b>	<b>7,81</b>
<b>Intervalo</b>	<b>2,82-11,95</b>	<b>2,37-14,87</b>	<b>2,50-19,98</b>	<b>3,56-23,63</b>	<b>2,55-77,34</b>

**Anexo V** – Valores individuais do hormônio luteinizante (LH, mIU/ml) nas pacientes submetidas à histerectomia total abdominal (grupo 1).

<b>Pacientes</b>	<b>LH Basal</b>	<b>LH 2 meses</b>	<b>LH 6 meses</b>	<b>LH 12 meses</b>
1	2,72	2,55	4,46	2,81
2	2,76	3,90	3,28	5,90
3	1,51	5,71	4,36	17,72
4	2,23	2,81	4,45	2,65
5	0,55	0,96	3,60	3,16
6	7,45	1,18	8,66	13,15
7	6,74	3,55	4,86	32,40
8	4,68	4,42	5,78	0,93
9	2,82	4,31	4,06	5,99
10	2,26	4,06	9,07	6,65
11	3,44	1,49	6,08	3,09
12	5,10	6,10	3,76	3,29
13	5,34	5,14	4,58	11,25
14	6,84	3,51	2,13	6,89
15	1,68	6,69	9,13	2,94
16	3,38	2,74	3,69	0,58
17	2,75	3,20	2,18	6,04
18	5,12	3,94	6,78	6,43
19	5,88	6,42	3,83	3,32
20	2,25	5,35	3,25	12,81
21	3,01	8,67	7,11	3,87
22	5,89	5,14	5,08	3,14
23	2,46	3,88	6,01	3,04
24	1,12	2,64	2,45	4,13
25	5,64	3,70	5,09	5,00
26	5,13	4,83	5,85	27,32
27	4,84	2,21	7,75	3,17
28	2,30	3,68	2,46	3,46
29	5,30	5,23	3,02	3,12
30	4,21	2,33	6,30	4,24
31	1,79	7,01	6,03	4,55
<b>Média</b>	<b>3,85</b>	<b>4,01</b>	<b>4,37</b>	<b>6,94</b>
<b>DP</b>	<b>1,85</b>	<b>1,73</b>	<b>1,99</b>	<b>7,32</b>
<b>Mediana</b>	<b>3,38</b>	<b>3,90</b>	<b>4,58</b>	<b>4,13</b>
<b>Intervalo</b>	<b>0,55-6,84</b>	<b>0,96-8,67</b>	<b>2,13-9,13</b>	<b>0,93-27,32</b>

**Anexo VI –** Valores individuais de estradiol (E<sub>2</sub>,pg/ml) nas pacientes submetidas à histerectomia total abdominal (grupo 1).

<b>Pacientes</b>	<b>E<sub>2</sub> Basal</b>	<b>E<sub>2</sub> 2 meses</b>	<b>E<sub>2</sub> 6 meses</b>	<b>E<sub>2</sub> 12 meses</b>
1	34,60	51,60	43,44	77,03
2	68,96	68,20	84,40	127,26
3	91,96	63,26	85,00	20,90
4	66,40	128,30	79,02	142,40
5	82,00	136,20	102,60	58,15
6	98,70	43,64	52,80	39,60
7	96,80	90,40	45,30	10,00
8	92,00	92,20	47,33	47,40
9	143,40	131,90	43,30	178,10
10	38,53	107,70	51,20	82,48
11	94,38	155,00	151,00	198,40
12	44,17	30,02	83,55	178,20
13	116,10	86,40	191,60	52,30
14	75,90	42,53	32,96	139,00
15	41,15	166,70	138,30	40,21
16	37,58	173,50	123,00	119,70
17	69,90	115,70	107,50	104,20
18	36,12	95,50	196,59	129,60
19	70,43	95,26	52,00	193,50
20	112,50	113,60	153,50	14,80
21	82,50	168,30	190,60	152,70
22	84,30	99,90	118,50	123,80
23	101,80	143,20	170,50	182,50
24	107,00	103,60	50,46	36,13
25	65,14	109,60	182,00	188,60
26	92,86	75,90	43,53	21,78
27	97,80	61,69	154,80	86,22
28	49,80	130,30	102,40	87,40
29	60,39	180,90	73,71	88,67
30	41,65	121,40	49,79	135,90
31	87,70	165,30	86,96	73,54
<b>Média</b>	<b>76,49</b>	<b>106,08</b>	<b>100,01</b>	<b>101,89</b>
<b>DP</b>	<b>27,95</b>	<b>40,87</b>	<b>53,21</b>	<b>59,39</b>
<b>Mediana</b>	<b>72,00</b>	<b>87,70</b>	<b>85,00</b>	<b>88,67</b>
<b>Intervalo</b>	<b>34,60-143,40</b>	<b>30,02-173,50</b>	<b>32,96-191,60</b>	<b>10,00-193,50</b>

**Anexo VII** – Valores individuais de inibina B (pg/ml) nas pacientes submetidas à histerectomia total abdominal (grupo 1).

<b>Pacientes</b>	<b>Inibina B Basal</b>	<b>Inibina B 6 meses</b>	<b>Inibina B 12 meses</b>
1	41,40	66,00	58,40
2	198,50	16,70	114,40
3	22,60	2,80	0
4	31,90	54,30	15,30
5	17,80	21,90	17,40
6	39,50	21,50	0
7	16,00	0	0
8	167,20	17,20	0
9	92,00	17,90	57,40
10	16,70	42,20	0
11	59,50	118,30	15,80
12	114,70	31,40	54,60
13	16,40	82,80	16,30
14	51,40	110,90	79,60
15	49,80	0	36,20
16	103,30	75,20	15,30
17	104,40	0	48,70
18	76,30	68,70	17,60
19	37,30	101,30	18,30
20	18,20	10,10	0
21	39,60	27,00	22,20
22	77,60	35,10	100,40
23	44,90	36,00	53,90
24	15,80	7,40	0
25	46,30	18,50	19,80
26	95,80	0	0
27	71,80	109,40	98,20
28	51,20	24,30	150,10
29	82,10	40,40	15,10
30	78,10	18,20	21,20
31	139,40	52,60	78,90
<b>Média</b>	<b>61,91</b>	<b>39,18</b>	<b>34,87</b>
<b>DP</b>	<b>45,13</b>	<b>36,16</b>	<b>39,37</b>
<b>Mediana</b>	<b>51,20</b>	<b>27,00</b>	<b>18,30</b>
<b>Intervalo</b>	<b>12,20-198,50</b>	<b>0-118,30</b>	<b>0-150,10</b>

**Anexo VIII** – Valores individuais do Índice de Pulsatilidade (IP) em artéria ovariana direita (D) e esquerda (E), na dopplervelocimetria nas pacientes submetidas à histerectomia total abdominal (grupo 1).

Pacientes	IP D Basal	IP D 6 meses	IP D 12 meses	IP E Basal	IP E 6 meses	IP E 12 meses
1	1,15	1,40	2,25	2,31	3,60	2,67
2	1,20	1,78	3,26	2,60	1,80	2,91
3	1,76	1,08	1,48	1,63	0,43	1,64
4	2,04	1,73	2,18	1,73	1,34	3,78
5	1,73	1,80	0,97	2,01	1,89	1,62
6	1,94	1,43	2,36	1,73	1,80	1,96
7	2,52	2,17	1,67	2,63	1,53	...
8	2,92	3,86	1,49	2,03	2,41	3,48
9	2,21	0,87	1,12	2,70	1,50	...
10	2,40	0,60	1,00	2,73	...	2,00
11	3,12	3,89	3,13	2,52	2,31	1,70
12	2,54	4,21	2,04	2,05	2,04	1,25
13	2,64	2,02	2,00	2,85	1,20	2,02
14	1,05	...	1,28	1,61	2,04	2,19
15	2,02	2,56	2,59	1,87	2,00	2,39
16	2,32	1,56	2,60	2,66	2,04	2,18
17	2,60	1,60	1,56	1,86	1,80	2,00
18	2,18	1,75	3,43	2,72	1,25	3,42
19	1,63	2,69	2,55	2,90	3,82	4,22
20	3,20	3,33	1,65	3,00	3,07	1,33
21	1,46	2,56	2,84	1,98	...	1,23
22	2,02	3,10	1,19	2,56	2,73	2,19
23	2,01	1,89	1,40	4,53	4,45	2,01
24	2,30	2,00	1,97	2,80	2,04	2,85
25	2,94	2,05	3,86	2,57	2,49	3,28
26	2,93	1,79	1,73	3,00	2,60	1,40
27	2,14	3,52	1,76	2,24	2,80	2,56
28	1,84	2,28	2,00	2,39	3,24	2,15
29	1,89	2,86	3,44	2,20	...	2,96
30	2,93	2,02	2,95	2,02	2,00	3,95
31	2,93	2,64	1,42	3,95	4,46	3,98
<b>Média</b>	<b>2,61</b>	<b>2,23</b>	<b>2,10</b>	<b>2,86</b>	<b>2,31</b>	<b>2,48</b>
<b>DP</b>	<b>0,58</b>	<b>0,90</b>	<b>0,79</b>	<b>0,64</b>	<b>0,96</b>	<b>0,88</b>
<b>Mediana</b>	<b>2,21</b>	<b>2,02</b>	<b>2,00</b>	<b>2,56</b>	<b>2,04</b>	<b>2,19</b>
<b>Intervalo</b>	<b>1,05-3,20</b>	<b>0,60-4,21</b>	<b>0,97-3,86</b>	<b>1,61-4,53</b>	<b>0,43-4,46</b>	<b>1,23-4,22</b>

**Anexo IX** – Valores individuais do volume ovariano direito (VO D, cm<sup>3</sup>) e esquerdo (VO E, cm<sup>3</sup>), na ultra-sonografia, nas pacientes submetidas à histerectomia total abdominal (grupo 1).

Pacientes	VO D Basal	VO D 6 meses	VO D 12 meses	VO E Basal	VO E 6 meses	VO E 12 meses
1	10,0	17,0	8,0	12,0	11,0	16,0
2	7,5	57,0	15,0	8,1	3,0	12,0
3	5,0	6,0	6,0	9,0	12,0	57,0
4	3,4	8,0	19,0	5,0	3,0	20,0
5	6,0	5,0	5,0	8,0	36,0	25,0
6	2,4	10,0	12,0	2,2	55,0	6,0
7	8,0	5,0	5,0	17,0	11,0	8,0
8	7,0	11,0	24,0	6,5	18,0	99,0
9	4,0	9,0	7,5,0	4,1	6,0	17,0
10	2,8	15,0	12,0	3,8	290,0	421,0
11	6,1	14,0	7,0	6,7	13,0	10,0
12	5,8	25,0	30,0	4,7	63,0	21,0
13	9,0	5,0	4,0	9,0	14,0	9,0
14	5,8	19,0	16,0	4,8	6,0	9,0
15	5,7	8,0	6,0	3,2	6,0	4,0
16	6,4	15,0	10,0	4,6	15,0	9,0
17	4,3	12,0	11,0	4,4	7,0	6,0
18	7,5	6,0	13,0	5,6	6,1,0	6,0
19	14,7	15,0	9,0	9,7	25,0	82,0
20	5,0	90,0	3,0	5,7	9,0	4,0
21	8,0	12,0	59,0	5,4	27,0	24,0
22	5,0	16,0	7,0	4,9	7,0	8,0
23	4,2	36,0	12,0	3,1	128,0	5,0
24	5,8	4,5,0	3,0	6,8	33,0	12,0
25	5,4	40,0	14,0	4,5	15,0	7,0
26	4,1	25,0	5,0	6,8	25,0	8,0
27	7,8	23,0	7,0	6,8	324,0	323,0
28	7,0	27,0	22,0	6,0	22,0	16,0
29	4,0	91,0	10,0	5,2	161,0	86,0
30	3,7	10,0	13,0	7,7	107,0	5,0
31	6,0	6,0	5,0	5,0	5,0	165,0
<b>Média</b>	<b>6,04</b>	<b>20,73</b>	<b>12,24</b>	<b>6,38</b>	<b>47,20</b>	<b>48,39</b>
<b>DP</b>	<b>2,42</b>	<b>22,00</b>	<b>10,77</b>	<b>2,94</b>	<b>79,06</b>	<b>94,39</b>
<b>Mediana</b>	<b>5,80</b>	<b>14,00</b>	<b>10,00</b>	<b>5,60</b>	<b>15,00</b>	<b>12,00</b>
<b>Intervalo</b>	<b>2,4-14,7</b>	<b>5,0-91,0</b>	<b>4,0-59,0</b>	<b>2,2-17,0</b>	<b>3,0-324,0</b>	<b>4,0-421,0</b>



**Anexo XI** – Valores individuais do Valor de Maturação (VM,%), na colpocitologia, nas pacientes submetidas à histerectomia total abdominal (grupo 1).

<b>Pacientes</b>	<b>VM Basal</b>	<b>VM 6 meses</b>	<b>VM 12 meses</b>
1	60	55	55
2	75	55	55
3	60	55	55
4	90	55	75
5	60	60	75
6	55	70	55
7	70	60	55
8	55	60	55
9	70	75	80
10	65	55	55
11	80	85	80
12	75	55	55
13	90	70	55
14	60	55	70
15	70	85	70
16	70	85	55
17	55	55	55
18	65	60	65
19	60	55	50
20	70	85	55
21	75	85	60
22	70	60	55
23	85	65	55
24	70	55	55
25	55	60	55
26	55	60	50
27	60	65	55
28	60	65	65
29	80	55	55
30	65	55	55
31	65	50	55
<b>Média</b>	<b>67,58</b>	<b>63,83</b>	<b>59,35</b>
<b>DP</b>	<b>10,07</b>	<b>11,96</b>	<b>8,54</b>
<b>Mediana</b>	<b>65,00</b>	<b>60,00</b>	<b>55,00</b>
<b>Intervalo</b>	<b>55-85</b>	<b>55-85</b>	<b>55-80</b>

**Anexo XII** – Valores individuais do colesterol total (CT, mg/dl) nas pacientes submetidas à histerectomia total abdominal (grupo 1).

<b>Pacientes</b>	<b>CT Basal</b>	<b>CT 6 meses</b>	<b>CT 12 meses</b>
1	170	212	208
2	196	198	214
3	190	238	242
4	163	147	174
5	148	225	244
6	167	198	200
7	166	173	209
8	204	189	187
9	261	286	243
10	152	173	157
11	182	173	166
12	200	187	185
13	123	117	144
14	192	215	235
15	221	228	211
16	152	187	182
17	237	261	263
18	151	161	150
19	182	211	173
20	214	195	185
21	251	249	206
22	167	168	169
23	186	190	186
24	197	200	214
25	227	249	228
26	191	223	158
27	197	213	198
28	219	170	182
29	193	236	201
30	198	198	198
31	224	202	202
<b>Média</b>	<b>189,90</b>	<b>202,32</b>	<b>197,22</b>
<b>DP</b>	<b>31,51</b>	<b>35,13</b>	<b>29,57</b>
<b>Mediana</b>	<b>192,0</b>	<b>198,0</b>	<b>198,0</b>
<b>Intervalo</b>	<b>123-261</b>	<b>117-286</b>	<b>144-263</b>

**Anexo XII** – Valores individuais do HDL-colesterol (HDL, mg/dl) nas pacientes submetidas à histerectomia total abdominal (grupo 1).

<b>Pacientes</b>	<b>HDL Basal</b>	<b>HDL 6 meses</b>	<b>HDL 12 meses</b>
1	28	42	28
2	43	44	47
3	38	55	46
4	44	42	55
5	28	35	32
6	42	59	59
7	38	42	45
8	42	48	48
9	78	82	86
10	49	58	50
11	23	39	41
12	30	47	42
13	26	30	42
14	48	57	81
15	87	68	53
16	48	52	41
17	51	57	51
18	42	33	38
19	49	48	52
20	84	76	53
21	64	62	63
22	59	36	24
23	40	38	36
24	39	31	28
25	34	32	33
26	21	50	37
27	48	56	65
28	50	25	29
29	45	60	39
30	48	54	54
31	56	42	42
<b>Média</b>	<b>45,87</b>	<b>48,39</b>	<b>46,45</b>
<b>DP</b>	<b>16,01</b>	<b>13,55</b>	<b>14,31</b>
<b>Mediana</b>	<b>44,0</b>	<b>48,0</b>	<b>45,0</b>
<b>Intervalo</b>	<b>21-87</b>	<b>25-82</b>	<b>24-86</b>

**Anexo XIII** – Valores individuais do LDL-colesterol (LDL, mg/dl) nas pacientes submetidas à histerectomia total abdominal (grupo 1).

<b>Pacientes</b>	<b>LDL Basal</b>	<b>LDL 6 meses</b>	<b>LDL 12 meses</b>
1	112	95,2	124
2	142	140	154
3	121	151	150
4	100	87	96
5	87	140	158
6	108	93	95
7	98	101	131
8	146	127	124
9	169	187	146
10	86	58	84
11	132	80	84
12	151	122	111
13	79	70	83
14	128	146	129
15	90	126	138
16	91	119	101
17	150	179	176
18	90	113	93
19	109	131	100
20	112	97	102
21	168	156	120
22	93	117	132
23	125	130	122
24	118	126	125
25	150	144	89
26	158	118	80
27	138	147	119
28	98	84	70
29	109	127	79
30	72	125	125
31	130	125	125
<b>Média</b>	<b>118,06</b>	<b>121,33</b>	<b>115,00</b>
<b>DP</b>	<b>27,14</b>	<b>29,45</b>	<b>26,53</b>
<b>Mediana</b>	<b>112,0</b>	<b>125,0</b>	<b>119,0</b>
<b>Intervalo</b>	<b>72-169</b>	<b>58-187</b>	<b>70-158</b>

**Anexo XIV** – Valores individuais de triglicerídeos (TG, mg/dl) nas pacientes submetidas à histerectomia total abdominal (grupo 1).

<b>Pacientes</b>	<b>TG Basal</b>	<b>TG 6 meses</b>	<b>TG 12 meses</b>
1	149	374	282
2	54	67	63
3	155	162	231
4	92	91	116
5	165	252	271
6	182	232	230
7	150	148	166
8	77	70	76
9	69	86	57
10	87	289	114
11	135	271	206
12	95	89	156
13	89	86	96
14	82	59	124
15	221	170	99
16	67	81	202
17	178	127	178
18	95	75	95
19	118	162	107
20	92	111	150
21	92	153	113
22	77	80	63
23	104	110	140
24	200	215	306
25	215	365	432
26	61	275	205
27	56	50	70
28	354	305	413
29	197	245	417
30	126	95	95
31	189	176	176
<b>Média</b>	<b>127,80</b>	<b>163,21</b>	<b>175,77</b>
<b>DP</b>	<b>65,74</b>	<b>95,56</b>	<b>96,36</b>
<b>Mediana</b>	<b>118,0</b>	<b>148,0</b>	<b>156,0</b>
<b>Intervalo</b>	<b>54-354</b>	<b>50-374</b>	<b>57-432</b>

**Anexo XV** – Valores individuais do Índice de Massa Corpórea (IMC, Kg/m<sup>2</sup>) nas pacientes controle (grupo 2).

<b>Pacientes</b>	<b>IMC Basal</b>	<b>IMC 2 meses</b>	<b>IMC 6 meses</b>	<b>IMC 12 meses</b>
1	23,76	23,50	23,76	23,98
2	20,70	20,11	20,23	20,62
3	20,56	20,31	19,57	20,31
4	29,75	29,46	29,82	29,78
5	23,01	22,65	24,41	23,01
6	23,37	23,37	23,29	22,94
7	23,75	22,50	23,75	23,33
8	29,48	29,43	29,87	29,48
9	24,80	24,04	23,89	25,00
10	24,65	24,49	24,41	24,01
11	26,10	25,95	26,05	26,05
12	24,15	22,51	24,37	23,80
13	22,63	22,63	21,13	22,71
14	23,46	23,20	23,02	23,02
15	24,76	24,38	24,38	25,40
16	24,73	24,50	24,80	24,65
17	21,88	21,36	21,79	21,79
18	22,65	22,65	21,83	21,95
19	22,89	22,48	22,08	22,57
20	25,83	25,00	26,04	25,75
21	23,53	23,16	23,41	23,71
22	29,96	29,68	30,70	30,17
23	24,17	24,17	24,47	24,21
24	19,68	19,28	19,88	19,48
25	28,00	27,03	28,10	28,24
26	29,92	29,60	30,36	30,32
27	25,47	25,21	24,91	24,78
28	28,04	27,20	25,95	26,41
29	27,26	26,92	27,26	27,09
30	24,60	24,50	24,20	24,45
<b>Média</b>	<b>24,79</b>	<b>24,38</b>	<b>24,59</b>	<b>24,64</b>
<b>DP</b>	<b>2,78</b>	<b>2,79</b>	<b>2,99</b>	<b>2,90</b>
<b>Mediana</b>	<b>24,38</b>	<b>24,10</b>	<b>24,37</b>	<b>24,10</b>
<b>Intervalo</b>	<b>19,68-29,96</b>	<b>19,28-29,68</b>	<b>19,57-30,36</b>	<b>19,48-30,32</b>

**Anexo XVI** – Valores individuais de progesterona (P<sub>4</sub>, pg/ml), de prolactina (PRL, ng/ml), do hormônio estimulador da tireóide (TSH, µIU/ml), tiroxina livre (T<sub>4</sub> livre, ng/dl) e hormônio anti-peroxidase (Anti-TPO, IU/ml) nas pacientes controle (grupo 2).

Pacientes	P <sub>4</sub>	PRL	TSH	T <sub>4</sub> livre	Anti-TPO
1	7,9	13,3	1,38	1,1	10,0
2	10,2	16,0	1,39	1,1	11,0
3	19,7	7,0	2,63	1,2	10,0
4	6,8	3,4	1,04	2,1	10,0
5	10,2	4,0	1,00	1,1	10,0
6	10,7	3,1	2,01	0,7	10,0
7	8,5	10,0	1,00	0,9	11,1
8	15,0	7,6	1,52	1,2	20,5
9	10,2	9,3	1,23	1,2	10,0
10	10,0	7,9	1,04	1,0	11,2
11	8,8	4,0	1,39	1,1	11,0
12	5,8	19,6	2,25	0,9	10,0
13	9,3	19,1	2,00	1,2	10,0
14	5,0	9,6	3,40	1,1	21,4
15	12,0	10,4	0,73	0,9	14,6
16	14,1	23,4	1,86	1,1	21,4
17	6,9	12,0	2,75	1,2	20,3
18	7,2	15,0	2,06	1,4	10,0
19	5,2	6,0	1,38	1,1	10,0
20	11,0	18,5	2,00	1,1	10,0
21	11,3	14,9	1,35	0,9	17,0
22	7,0	3,7	2,41	1,1	10,0
23	12,6	12,2	0,97	1,1	22,7
24	15,0	4,2	2,04	1,2	10,0
25	7,7	6,5	1,23	1,2	10,0
26	9,1	7,1	1,00	0,9	10,0
27	5,4	9,0	1,31	1,1	10,0
28	5,7	11,4	1,46	1,2	19,4
29	18,1	7,7	2,19	0,8	10,0
30	7,9	13,3	1,04	1,0	10,0
<b>Média</b>	<b>9,75</b>	<b>10,46</b>	<b>1,61</b>	<b>1,10</b>	<b>12,63</b>
<b>DP</b>	<b>3,71</b>	<b>5,36</b>	<b>0,64</b>	<b>0,23</b>	<b>4,42</b>
<b>Mediana</b>	<b>9,20</b>	<b>9,45</b>	<b>1,39</b>	<b>1,10</b>	<b>10,0</b>
<b>Intervalo</b>	<b>5,2-19,7</b>	<b>4,0-23,4</b>	<b>0,73-2,75</b>	<b>0,74-2,1</b>	<b>10,0-22,7</b>

**Anexo XVII** – Valores individuais do hormônio folículo estimulante (FSH, mIU/ml) nas pacientes controle (grupo 2).

Pacientes	FSH Basal 1	FSH Basal 2	FSH 2 meses	FSH 6 meses	FSH 12 meses
1	5,20	5,81	4,89	7,78	6,28
2	5,93	7,46	7,55	4,97	6,89
3	10,93	11,90	9,78	8,55	10,07
4	6,53	6,32	6,75	6,21	8,92
5	5,79	5,25	8,21	9,27	6,30
6	7,12	7,65	8,52	10,99	11,10
7	6,57	6,23	10,10	11,76	6,24
8	5,95	10,90	4,68	4,85	5,22
9	8,14	6,12	7,46	8,28	7,63
10	5,50	5,57	7,43	5,73	7,88
11	10,16	7,95	8,72	8,77	4,58
12	7,53	6,47	4,97	7,96	4,80
13	7,32	7,16	8,75	8,26	5,82
14	6,89	6,66	11,69	4,99	14,65
15	4,70	4,81	4,16	4,24	4,52
16	7,78	7,54	9,55	8,10	8,72
17	5,96	5,40	6,48	7,93	9,11
18	7,01	7,60	7,74	9,46	7,60
19	10,85	10,51	11,28	9,65	10,49
20	7,73	8,08	8,76	6,18	4,71
21	8,03	7,70	7,68	8,01	7,09
22	8,31	10,06	9,28	10,93	11,06
23	7,98	7,64	6,74	6,54	9,22
24	9,56	7,81	7,91	13,38	7,82
25	5,91	4,70	4,21	4,70	4,68
26	9,90	9,67	9,60	11,28	11,44
27	9,99	10,95	12,19	11,30	9,95
28	8,77	8,87	8,21	10,93	8,79
29	8,22	8,38	10,84	12,80	10,36
30	6,50	6,32	6,75	4,98	6,40
<b>Média</b>	<b>7,58</b>	<b>7,56</b>	<b>8,08</b>	<b>8,26</b>	<b>8,11</b>
<b>DP</b>	<b>1,89</b>	<b>1,69</b>	<b>2,13</b>	<b>2,59</b>	<b>2,56</b>
<b>Mediana</b>	<b>7,42</b>	<b>7,57</b>	<b>8,06</b>	<b>8,18</b>	<b>7,72</b>
<b>Intervalo</b>	<b>4,70-10,93</b>	<b>4,70-10,95</b>	<b>4,16-12,19</b>	<b>4,24-13,38</b>	<b>4,52-14,65</b>



**Anexo XVIII** – Valores individuais do hormônio luteinizante (LH, mIU/ml)  
nas pacientes controle (grupo 2).

<b>Pacientes</b>	<b>LH Basal</b>	<b>LH 2 meses</b>	<b>LH 6 meses</b>	<b>LH 12 meses</b>
1	3,60	3,52	3,94	4,92
2	6,71	5,11	2,64	3,18
3	5,06	2,66	2,26	4,89
4	5,09	2,16	2,57	6,69
5	3,56	7,81	4,81	5,12
6	6,39	1,92	5,18	5,35
7	3,75	6,31	3,41	5,78
8	5,77	2,95	4,12	2,20
9	5,96	6,72	4,61	3,97
10	3,03	5,44	2,65	5,31
11	5,78	2,75	7,85	2,45
12	2,48	3,89	3,06	2,03
13	7,06	3,55	3,30	3,05
14	3,81	4,08	2,65	4,06
15	3,76	3,03	2,60	6,10
16	3,78	3,54	2,50	3,29
17	5,25	4,25	4,68	7,45
18	2,74	2,33	2,13	2,42
19	4,84	5,01	8,44	8,05
20	4,75	2,20	6,02	4,61
21	5,36	5,68	4,43	5,33
22	5,42	5,74	5,99	6,03
23	3,51	2,12	2,21	3,63
24	3,71	2,89	3,93	3,49
25	3,43	3,37	3,41	3,37
26	2,51	2,34	2,06	4,61
27	5,15	5,58	3,52	4,47
28	2,78	3,29	2,61	2,41
29	3,83	5,12	3,50	8,55
30	3,56	4,81	5,18	4,80
<b>Média</b>	<b>4,32</b>	<b>4,10</b>	<b>3,94</b>	<b>4,57</b>
<b>DP</b>	<b>1,35</b>	<b>1,62</b>	<b>1,64</b>	<b>1,70</b>
<b>Mediana</b>	<b>3,82</b>	<b>3,54</b>	<b>3,46</b>	<b>4,61</b>
<b>Intervalo</b>	<b>2,48-7,06</b>	<b>1,92-7,81</b>	<b>2,06-8,44</b>	<b>2,03-8,05</b>

**Anexo XIX – Valores individuais de estradiol ( $E_2$ ,pg/ml) nas pacientes controle (grupo 2).**

Pacientes	$E_2$ Basal	$E_2$ 2 meses	$E_2$ 6 meses	$E_2$ 12 meses
1	107,80	125,00	128,87	133,28
2	64,50	35,93	38,90	48,10
3	69,39	32,19	60,34	35,85
4	103,10	51,60	54,34	128,36
5	92,70	96,38	58,59	90,25
6	60,74	120,80	63,83	59,80
7	57,80	67,80	56,36	93,23
8	106,80	114,30	148,5	116,10
9	44,16	45,99	44,03	57,40
10	92,45	113,50	91,58	83,17
11	62,97	44,60	105,2	66,18
12	59,23	52,70	32,14	36,53
13	61,65	69,81	66,99	48,11
14	89,90	47,40	90,30	53,23
15	86,97	116,70	88,20	142,9
16	107,40	43,37	100,40	45,96
17	120,70	44,57	122,22	52,33
18	58,30	75,16	74,16	40,51
19	42,15	33,70	55,75	35,46
20	66,52	56,44	44,25	88,39
21	38,28	40,54	49,73	67,02
22	60,60	61,00	43,49	52,98
23	45,19	49,04	53,32	48,53
24	56,41	49,68	44,78	127,40
25	60,86	121,20	133,00	132,00
26	54,81	46,00	40,65	58,54
27	56,33	63,51	104,50	73,65
28	46,26	110,94	37,60	72,45
29	42,84	75,49	47,50	35,70
30	54,34	51,60	103,10	65,80
Média	69,94	71,78	73,21	73,23
DP	23,02	34,91	32,17	33,21
Mediana	60,80	54,57	59,46	62,80
Intervalo	38,28-120,70	32,19-121,20	32,14-148,50	35,46-142,90

**Anexo XX –** Valores individuais de inibina B (pg/ml) nas pacientes controle (grupo 2).

Pacientes	Inibina B Basal	Inibina B 2 meses	Inibina B 12 meses
1	102,3	58,5	43,3
2	68,2	37,4	21,7
3	79,0	42,2	70,9
4	66,0	20,9	86,6
5	75,2	189,9	139,6
6	66,7	60,1	96,9
7	77,4	37,2	50,9
8	40,1	90,9	41,7
9	76,8	117,9	89,3
10	40,1	15,2	43,9
11	30,9	29,8	49,8
12	91,4	61,9	60,1
13	106,6	91,5	46,6
14	120,6	113,1	81,7
15	103,6	96,9	53,9
16	57,9	87,9	47,2
17	54,8	91,5	51,2
18	33,8	18,1	46,7
19	65,6	31,9	26,6
20	45,8	57,5	78,5
21	37,3	77,2	30,2
22	18,3	15,6	15,6
23	41,4	47,2	67,3
24	38,7	36,0	57,0
25	70,9	57,5	66,4
26	127,3	148,7	90,1
27	74,0	57,0	41,8
28	104,0	130,4	87,5
29	70,9	61,5	55,2
30	66,0	86,6	57,1
Média	70,08	67,90	60,05
DP	31,32	41,94	27,19
Mediana	67,45	59,30	54,55
Intervalo	18,3-127,3	15,6-189,9	15,6-139,6

**Anexo XXI** – Valores individuais do Índice de Pulsatilidade (IP) em artéria ovariana direita (D) e esquerda (E), na dopplervelocimetria, nas pacientes controle (grupo 2).

Pacientes	IP D Basal	IP D 6 meses	IP D 12 meses	IP E Basal	IP E 6 meses	IP E 12 meses
1	4,20	3,20	3,40	3,42	3,87	3,00
2	2,76	2,89	3,38	2,21	2,30	3,55
3	1,12	2,80	2,46	3,11	2,80	...
4	3,02	3,00	3,80	3,02	2,90	2,11
5	1,56	3,22	3,00	1,14	3,33	2,80
6	1,85	2,16	2,00	1,41	2,93	1,81
7	3,85	...	3,90	3,15	2,90	3,00
8	3,62	2,16	3,52	3,27	2,90	3,17
9	2,20	3,55	2,12	2,12	3,52	2,87
10	4,30	3,21	4,23	3,40	3,89	4,39
11	3,20	3,10	3,00	3,33	...	2,90
12	2,41	3,64	3,20	4,28	3,37	4,00
13	4,35	4,08	4,30	3,76	3,91	4,94
14	2,80	...	3,54	1,86	2,00	2,69
15	3,00	2,53	3,21	2,00	3,24	3,29
16	2,57	3,25	2,28	2,10	3,00	2,75
17	2,65	2,60	2,60	3,96	4,14	4,00
18	2,74	2,30	2,57	2,72	2,94	3,00
19	2,58	3,15	...	3,75	4,28	4,61
20	3,30	3,29	3,00	3,20	2,50	3,00
21	3,60	3,00	3,10	2,71	2,89	2,84
22	4,06	2,80	3,90	4,00	3,10	3,90
23	3,19	2,90	3,39	3,64	3,58	4,01
24	1,11	2,80	2,30	3,88	...	3,72
25	2,96	2,90	2,56	2,87	3,00	3,60
26	3,68	3,70	4,17	4,13	3,98	4,81
27	2,68	2,73	2,57	3,52	2,94	3,00
28	2,77	2,67	3,33	2,77	3,86	2,52
29	2,89	2,94	3,00	2,56	2,78	2,61
30	3,21	2,57	3,02	2,89	2,94	...
<b>Média</b>	<b>2,93</b>	<b>2,95</b>	<b>3,14</b>	<b>3,00</b>	<b>3,21</b>	<b>3,26</b>
<b>DP</b>	<b>0,85</b>	<b>0,44</b>	<b>0,65</b>	<b>0,82</b>	<b>0,56</b>	<b>0,83</b>
<b>Mediana</b>	<b>2,92</b>	<b>2,90</b>	<b>3,06</b>	<b>3,13</b>	<b>2,97</b>	<b>3,00</b>
<b>Intervalo</b>	<b>1,11-4,35</b>	<b>2,16-4,08</b>	<b>2,00-4,30</b>	<b>1,14-4,28</b>	<b>2,00-4,28</b>	<b>1,67-4,94</b>

**Anexo XXII** – Valores individuais do volume ovariano direito (VO D, cm<sup>3</sup>) e esquerdo (VO E, cm<sup>3</sup>), na ultra-sonografia, nas pacientes controle (grupo 2).

Pacientes	VO D Basal	VO D 6 meses	VO D 12 meses	VO E Basal	VO E 6 meses	VO E 12 meses
1	4,0	5,0	5,0	5,0	7,0	9,0
2	8,0	7,6	7,3	9,0	6,6	8,7
3	7,0	7,0	10,2	5,0	6,0	8,7
4	8,0	6,2	4,8	5,3	5,0	4,9
5	8,5	8,3	7,5	5,3	8,5	6,0
6	9,0	7,0	10,0	9,8	8,9	9,0
7	7,0	7,0	6,8	8,0	7,8	6,9
8	6,5	10,0	9,0	5,3	6,0	4,0
9	7,1	10,0	11,0	6,1	5,0	8,0
10	10,0	4,0	6,0	7,1	3,0	8,0
11	4,3	4,0	5,0	4,3	5,0	4,8
12	6,2	7,0	7,0	7,0	5,0	7,0
13	6,0	8,0	11,0	13,0	11,0	9,0
14	2,7	7,0	5,0	4,1	5,0	4,0
15	6,2	12,0	10,0	7,0	5,0	6,8
16	6,0	6,7	8,5	4,0	8,0	7,2
17	7,0	6,0	7,0	10,0	12,0	9,0
18	11,0	6,3	7,0	6,0	5,4	6,0
19	11,0	7,0	9,0	7,0	5,0	4,0
20	6,0	6,6	6,9	4,8	10,0	6,0
21	8,0	10,0	7,8	11,0	10,0	10,0
22	8,0	11,0	10,0	6,0	6,0	7,0
23	6,0	8,0	6,0	6,0	7,0	6,0
24	7,0	7,0	6,0	6,0	9,0	8,5
25	6,0	8,0	10,0	12,0	12,0	7,0
26	9,0	7,0	5,0	4,0	4,0	6,0
27	11,0	6,3	7,0	9,0	5,4	6,0
28	4,0	8,0	8,0	9,0	4,0	3,2
29	5,0	4,0	4,2	7,0	5,8	3,0
30	4,0	6,3	5,8	3,5	5,4	5,0
<b>Média</b>	<b>6,95</b>	<b>7,31</b>	<b>7,52</b>	<b>6,83</b>	<b>7,00</b>	<b>6,68</b>
<b>DP</b>	<b>2,13</b>	<b>1,94</b>	<b>2,02</b>	<b>2,46</b>	<b>2,44</b>	<b>1,93</b>
<b>Mediana</b>	<b>6,5</b>	<b>7,0</b>	<b>7,0</b>	<b>6,5</b>	<b>6,0</b>	<b>6,9</b>
<b>Intervalo</b>	<b>2,7-11,0</b>	<b>4,0-11,0</b>	<b>4,2-11,0</b>	<b>4,0-11,0</b>	<b>3,0-12,0</b>	<b>3,2-10,0</b>

**Anexo XXIII** – Valores individuais do Valor de Maturação (VM,%), na colpocitologia, nas pacientes controle (grupo 2).

<b>Pacientes</b>	<b>VM Basal</b>	<b>VM 6 meses</b>	<b>VM 12 meses</b>
1	60	60	60
2	65	55	55
3	55	55	65
4	90	85	95
5	95	85	75
6	95	85	95
7	90	85	85
8	80	80	60
9	75	55	80
10	65	55	55
11	70	65	70
12	60	60	55
13	65	80	55
14	70	75	75
15	60	55	65
16	60	60	70
17	60	60	70
18	60	65	60
19	65	55	55
20	50	60	60
21	55	50	55
22	75	60	70
23	75	65	65
24	85	75	85
25	85	85	75
26	55	60	60
27	65	70	65
28	55	65	65
29	55	55	55
30	60	75	70
<b>Média</b>	<b>68,50</b>	<b>66,50</b>	<b>67,50</b>
<b>DP</b>	<b>13,07</b>	<b>11,46</b>	<b>11,58</b>
<b>Mediana</b>	<b>65,0</b>	<b>62,5</b>	<b>65,0</b>
<b>Intervalo</b>	<b>55-95</b>	<b>55-95</b>	<b>55-95</b>

**Anexo XXIV** –Valores individuais do colesterol total (CT, mg/dl) nas pacientes controle (grupo 2).

<b>Pacientes</b>	<b>CT Basal</b>	<b>CT 6 meses</b>	<b>CT 12 meses</b>
1	187	190	160
2	147	132	130
3	145	161	155
4	241	223	268
5	135	195	135
6	151	187	152
7	202	194	187
8	249	220	219
9	166	187	109
10	187	206	206
11	192	188	189
12	191	219	201
13	178	167	169
14	172	176	196
15	207	194	204
16	199	189	191
17	166	202	218
18	122	187	180
19	157	188	158
20	192	193	197
21	188	203	188
22	172	178	164
23	202	180	162
24	208	199	195
25	166	167	148
26	144	160	158
27	181	206	180
28	263	213	253
29	187	185	192
30	196	180	183
<b>Média</b>	<b>183,10</b>	<b>188,97</b>	<b>181,57</b>
<b>DP</b>	<b>32,10</b>	<b>19,53</b>	<b>33,71</b>
<b>Mediana</b>	<b>187,0</b>	<b>188,5</b>	<b>185,0</b>
<b>Intervalo</b>	<b>135-263</b>	<b>132-223</b>	<b>130-268</b>

**Anexo XXV** – Valores individuais do HDL-colesterol (HDL, mg/dl) nas pacientes controle (grupo 2).

<b>Pacientes</b>	<b>HDL Basal</b>	<b>HDL 6 meses</b>	<b>HDL 12 meses</b>
1	47	50	47
2	47	49	49
3	40	56	41
4	59	67	48
5	42	60	42
6	40	46	45
7	44	56	46
8	74	53	56
9	47	60	54
10	38	44	39
11	46	40	36
12	59	56	57
13	52	58	57
14	29	27	26
15	67	72	62
16	59	55	59
17	61	74	77
18	50	41	47
19	59	55	54
20	59	55	52
21	48	46	40
22	31	30	30
23	44	46	48
24	57	43	59
25	51	58	51
26	53	57	53
27	60	44	47
28	55	35	53
29	58	61	46
30	40	47	41
<b>Média</b>	<b>50,53</b>	<b>51,37</b>	<b>48,73</b>
<b>DP</b>	<b>10,28</b>	<b>10,98</b>	<b>9,98</b>
<b>Mediana</b>	<b>50,5</b>	<b>54,0</b>	<b>48,0</b>
<b>Intervalo</b>	<b>29-74</b>	<b>27-74</b>	<b>26-77</b>



**Anexo XXVI** –Valores individuais do LDL-colesterol (LDL, mg/dl) nas  
pacientes controle (grupo 2).

<b>Pacientes</b>	<b>LDL Basal</b>	<b>LDL 6 meses</b>	<b>LDL 12 meses</b>
1	126	120	93
2	86	63	61
3	82	93	104
4	157	131	181
5	78	120	78
6	97	124	96
7	139	121	130
8	163	154	152
9	108	118	142
10	114	125	142
11	130	135	141
12	117	148	130
13	114	92	95
14	109	105	145
15	112	108	120
16	117	103	106
17	90	111	126
18	63	137	120
19	63	107	89
20	119	113	122
21	125	144	135
22	65	74	62
23	139	120	102
24	132	117	117
25	101	92	81
26	78	91	90
27	109	125	120
28	160	113	171
29	116	111	130
30	120	100	110
<b>Média</b>	<b>110,97</b>	<b>113,83</b>	<b>113,03</b>
<b>DP</b>	<b>27,16</b>	<b>20,41</b>	<b>31,63</b>
<b>Mediana</b>	<b>114,0</b>	<b>115,0</b>	<b>118,5</b>
<b>Intervalo</b>	<b>63-163</b>	<b>63-154</b>	<b>61-181</b>

**Anexo XXVII** – Valores individuais de triglicerídeos (TG, mg/dl) nas pacientes controle (grupo 2).

<b>Pacientes</b>	<b>TG Basal</b>	<b>TG 6 meses</b>	<b>TG 12 meses</b>
1	69	98	100
2	68	101	100
3	113	60	49
4	125	125	195
5	74	69	74
6	69	84	54
7	93	83	53
8	60	65	65
9	54	47	64
10	175	183	125
11	80	65	62
12	73	76	70
13	61	87	84
14	166	220	125
15	140	70	110
16	112	154	132
17	76	87	77
18	47	47	63
19	177	130	73
20	69	123	98
21	77	65	65
22	379	370	360
23	93	70	60
24	93	193	94
25	71	84	80
26	64	60	74
27	60	98	65
28	240	326	147
29	65	64	80
30	177	165	145
<b>Média</b>	<b>109,97</b>	<b>117,58</b>	<b>99,13</b>
<b>DP</b>	<b>69,91</b>	<b>76,94</b>	<b>60,99</b>
<b>Mediana</b>	<b>78,5</b>	<b>85,5</b>	<b>83,5</b>
<b>Intervalo</b>	<b>47-379</b>	<b>47-370</b>	<b>49-360</b>

## Resumo

**Objetivo:** Avaliar a função ovariana, em mulheres no menacme submetidas à histerectomia total abdominal (HTA), por meio de parâmetros clínicos, endocrinológicos e ultra-sonográficos.

**Pacientes e Métodos:** Estudou-se, prospectivamente, 61 mulheres, idade  $\leq 40$  anos, divididas em: G1, composto por 31 pacientes submetidas à HTA e, G2, por 30 mulheres normais. Critérios de inclusão: eumenorreicas, ovulatórias, não obesas ou fumantes, sem cirurgias prévias, sem uso de medicações ou de endocrionopatias, com FSH basal  $< 15$  mIU/ml (duas ocasiões). Realizou-se dosagens de FSH, LH, estradiol ( $E_2$ ) e inibina B nos momentos basal, aos 2, 6 e 12 meses. O volume ovariano na ultra-sonografia (US), o Índice de Pulsatilidade (IP) das

artérias ovarianas pela dopplervelocimetria e o Valor de Maturação (VM) na colpocitologia foram mensurados inicialmente e aos 6 e 12 meses.

**Resultados:** Na comparação estatística inicial, os grupos foram homogêneos. Nas pacientes submetidas à histerectomia, aos 6 e 12 meses, ocorreu aumento do  $E_2$  e redução da inibina B ( $p < 0,05$ ), sem alterar FSH e LH. Ao US, observou-se aumento do volume ovariano e diminuição do IP ao doppler ( $p < 0,05$ ), quando confrontadas ao controle. Aos 12 meses ocorreu redução do Valor de Maturação ( $p < 0,05$ ) no G1. Ao final do estudo, apenas entre as pacientes histerectomizadas, encontrou-se que 12,9% (4/31) apresentaram FSH  $> 40$  mIU/ml, estradiol  $< 20$  pg/ml e inibina B  $< 5$  ng/ml, compatíveis com falência ovariana. No grupo controle não alterou nenhum desses parâmetros.

**Conclusão:** Nas pacientes submetidas à HTA ocorreu redução significativa da inibina B, sem alterações de FSH e LH. Houve aumento do volume ovariano e redução do índice de pulsatilidade, ao doppler. Esses resultados sugerem que, a histerectomia total abdominal acelere o declínio da função ovariana em mulheres no menacme.

## **Abstract**

**Objective:** To evaluate the ovarian function in women of reproductive age submitted to total abdominal hysterectomy, using endocrine and ultrasonographic parameters.

**Patients and Methods:** A prospective study on 61 women, age  $\leq 40$  years, was distributed in two groups: G1, 31 patients submitted to hysterectomy and, G2, 30 normal women. Criteria of inclusion: women with normal ovarian function at baseline, without tobacco exposition, normal body weight, no history of medications use or hormonal diseases, with basal FSH  $<15\text{mUI/ml}$ . The dosages of FSH, LH, estradiol ( $\text{E}_2$ ) and inhibin B, and ultrasonography (US) measures of the ovarian volume, of the Pulsatility Index (PI) realized by the doppler of ovarian arteries and of

the Maturation Value (MV) assessed by vaginal cytology were performed in 3 moments: baseline, 6 and 12 months.

**Results:** At baseline the groups were homogeneous. In the patient hysterectomized group, with 6 and 12 months, it was observed increase of the E<sub>2</sub>, reduction of the inhibin B, increase of the volume of the ovaries and decrease of PI ( $p < 0,05$ ), without altering FSH and LH. And it was observed decrease of MV ( $p < 0,05$ ) in the G1. At the end of the study, among the patient hysterectomized, 12,9% (4/31) of them presented FSH > 40mUI/ml, estradiol < 20pg/ml e inhibin B < 5ng/ml, compatible with ovarian failure. While in the control group it was not observed alteration of any appraised parameter.

**Conclusion:** The hysterectomized group of patients showed expressive reduction of the inhibin B, while changes of FSH and LH levels were not observed. Enlargement of the ovaries and decrease of PI occurred also. These results evokes that total abdominal hysterectomy stimulate the deterioration of ovarian function in women of reproductive age.