

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

# **Impacto da cirurgia anexial na reserva ovárica**

Leonor Leal Mena Ferreira da Silva

**M**

2023



## **Impacto da cirurgia anexial na reserva ovárica**

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

### **Leonor Leal Mena Ferreira da Silva**

Aluna do 6º ano profissionalizante de Mestrado Integrado em Medicina

Número mecanográfico: 201705598

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço: Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº228, 4050-313 Porto

Endereço eletrónico: leonor.lmfs@gmail.com; up201705598@edu.icbas.up.pt

### **Orientador: Dra. Márcia Sofia Alves Caxide e Abreu Barreiro**

Diretora do Centro de Procriação Medicamente Assistida e do Banco Público de Gâmetas do Centro Materno-Infantil do Norte

Assistente convidada, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço: Largo da Maternidade Júlio Dinis 45, 4050-65 | Porto

Endereço Eletrónico: marciabarreiro@sapo.pt

### **Coorientador: Professor Doutor Hélder Ferreira**

Coordenador da Unidade de Cirurgia Minimamente Invasiva e Endometriose do Centro Materno-Infantil do Norte

Professor associado convidado, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

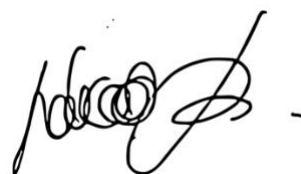
Endereço Eletrónico: helferreira@hotmail.com

Junho 2023

Leonora Leal Rosa Ferreira da Silva

---

Assinatura da Estudante



---

Assinatura da Orientadora



---

Assinatura do Coorientador

Porto, Junho de 2023



## Agradecimentos

À Dra. Márcia Barreiro por ter aceite o desafio de orientar a presente Dissertação num tema de especial interesse para mim. Agradeço ainda toda a disponibilidade e confiança durante a elaboração da mesma. À Dra. Ana Beatriz de Almeida por me ter acompanhado e orientado ao longo destes meses. Ao Prof. Doutor Hélder Ferreira pelo auxílio e disponibilidade.

Ao Dr. Bessa Monteiro, não só pela verdadeira amizade e enorme admiração, mas também por ter suscitado o meu interesse neste tema desde 2014.

À minha família por me acompanhar ao longo de todo este sonho. Aos meus pais por caminharem todos os dias ao meu lado neste percurso. À minha irmã por ser, desde sempre, o meu exemplo.

Por último, aos meus amigos que tornaram esta minha caminhada mais especial e gratificante.

## Resumo

À medida que a sua incidência aumenta, a infertilidade é cada vez mais um tema discutido, não só na prática médica como na sociedade atual. Assim, torna-se necessário conhecer quais os fatores etiológicos que predisõem a esta condição na mulher. A cirurgia anexial constitui um destes fatores, pelo que tem sido alvo de inúmeros estudos internacionais.

No estudo da infertilidade feminina, a avaliação da reserva ovárica constitui um elemento essencial, sabendo-se que esta vai diminuindo de forma irreversível com a idade da mulher. Atualmente, os testes de reserva ovárica mais utilizados na prática médica correspondem ao doseamento da hormona anti-mülleriana (AMH) e à contagem de folículos antrais (CFA) por ecografia transvaginal.

A cirurgia anexial parece ter uma influência negativa nos parâmetros de reserva ovárica, o que desperta interesse em analisar quais as cirurgias com maior impacto na fertilidade feminina, e de que forma se pode minimizar os danos causados por estes procedimentos cirúrgicos. Para além disto, existem outras variáveis associadas à cirurgia anexial que devem ser consideradas na abordagem de mulheres com risco de infertilidade, tais como as dimensões da lesão, as suas características e a sua apresentação clínica.

Desta forma, com o aumento do recurso a cirurgia por patologia anexial e com o adiamento da maternidade, existe uma tendência para a necessidade de avaliação ovárica em mulheres de maior idade, o que torna crucial uma abordagem individualizada da mulher.

Assim, a presente dissertação procura esclarecer o impacto de procedimentos cirúrgicos a nível anexial na reserva ovárica das mulheres submetidas a estas intervenções, nomeadamente a salpingectomia, quistectomia e cirurgia por torção ovárica.

**Palavras-chave:** reserva ovárica, cirurgia anexial, quistectomia, fertilidade, testes de reserva ovárica, dano cirúrgico, torção anexial, salpingectomia, endometriomas, avaliação ovárica, contagem de folículos antrais, abordagem pós-cirúrgica, hormona anti-mülleriana, desenvolvimento folicular.

## Abstract

As its incidence increases, female infertility is increasingly being discussed not only in medical practice but also in today's society. Therefore, it is necessary to understand the etiological factors that predispose women to this condition. Adnexal surgery is one of these factors and has been the subject of numerous international studies.

In the study of female infertility, the evaluation of ovarian reserve is an essential element, as it is known to decrease irreversibly as women age. Currently, the most commonly used tests for ovarian reserve in medical practice are the measurement of anti-Müllerian hormone (AMH) and antral follicles count (AFC) by transvaginal ultrasound.

Adnexal surgery seems to have a negative impact on ovarian reserve parameters, which raises interest in analyzing which surgeries have the greatest impact on female fertility and how to minimize the damage caused by these surgical procedures. In addition to this, there are other variables associated with adnexal surgery that should be considered when approaching women at risk of infertility, such as the dimensions of the lesion, its characteristics, and its clinical presentation.

Therefore, with the increasing use of surgery for adnexal pathology and the postponement of motherhood, there is a trend towards the need for ovarian evaluation in older women, which makes an individualized approach to women crucial.

Thus, this dissertation seeks to clarify the impact of adnexal surgical procedures on the ovarian reserve of women undergoing these interventions, namely salpingectomy, cystectomy, and surgery for ovarian torsion.

**Keywords:** ovarian reserve, adnexal surgery, cystectomy, fertility, ovarian reserve tests, surgical damage, adnexal torsion, salpingectomy, endometriomas, ovarian evaluation, antral follicle count, post-surgical approach, anti-müllerian hormone, follicular development.

## Lista de Abreviaturas

BRCA1 – BReast CAncer gene 1

CFA – Contagem de Folículos Antrais

CHO – Contraceção Hormonal Oral

E2 – Estradiol Endógeno

FIV – Fertilização *In Vitro*

FMR1 – *Fragile X Messenger Ribonucleoprotein 1*

FSH – *Follicle-Stimulating Hormone* / Hormona Folículo-Estimulante

GnRH – *Gonadotrophin-Releasing Hormone* / Hormona Libertadora de Gonadotrofinas

HAM – *Anti-Müllerian Hormone* / Hormona Anti-Mülleriana

HHO – Hipotálamo-hipófise-ovário

IMC – Índice de Massa Corporal

LH – *Luteinizing Hormone* / Hormona Luteinizante

LIN – Limite Inferior da Normalidade

PMA – Procriação Medicamente Assistida

POSEIDON - *Patient-Oriented Strategies Encompassing Individualized Oocyte Number*

ROD – Reserva Ovária Diminuída

ROF – Reserva Ovária Funcional

SOP – Síndrome do Ovário Poliquístico

TGF $\beta$  – *Transforming Growth Factor  $\beta$*  / Fator Transformador de Crescimento  $\beta$

TRO – Testes de Reserva Ovária

VPP – Valor Preditivo Positivo

VPN – Valor Preditivo Negativo

## Lista de Tabelas

Tabela I – Comparação dos níveis séricos de AMH pré-operatória e nos 3 meses de pós-operatório nos diferentes grupos em estudo.

## Lista de Figuras

Figura 1 – Expressão da AMH nas diferentes fases do desenvolvimento folicular e níveis de AMH em relação à Reserva Ovária Funcional.

Figura 2 – Nomograma da AMH *versus* idade.

Figura 3 – Expressão Hormonal e Testes de Reserva Ovária.

Figura 4 – Critérios de POSEIDON e Perfis Prognósticos POSEIDON.

Figura 5 – Flutuações nos níveis séricos de AMH após quistectomia laparoscópica por quistos não-endometrióticos.

Figura 6 – Relação entre os valores de CFA e de AMH com as dimensões do endometrioma.

Figura 7 – Flutuações nos níveis séricos de AMH no período pré e pós-quistectomia laparoscópica.

Figura 8 – Variação dos valores de AMH após quistectomia com base no tipo de quisto e na sua lateralidade.

Figura 9 – Efeito da cirurgia de destorção ovária na CFA e nos valores de AMH no período pré-operatório, 1 mês e 3 meses após a cirurgia.

# Índice

|                                                                                             |            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Agradecimentos</b>                                                                       | <b>i</b>   |
| <b>Resumo</b>                                                                               | <b>ii</b>  |
| <b>Abstract</b>                                                                             | <b>iii</b> |
| <b>Lista de Abreviaturas</b>                                                                | <b>iv</b>  |
| <b>Lista de Tabelas</b>                                                                     | <b>v</b>   |
| <b>Lista de Figuras</b>                                                                     | <b>vi</b>  |
| <b>Introdução</b>                                                                           | <b>1</b>   |
| <b>Propósito</b>                                                                            | <b>2</b>   |
| <b>Metodologia</b>                                                                          | <b>3</b>   |
| <b>Desenvolvimento</b>                                                                      | <b>4</b>   |
| <b>1. Reserva Ovária</b>                                                                    | <b>4</b>   |
| 1.1 Conceito de Reserva Ovária                                                              | 4          |
| 1.2 Fisiologia Folicular: da embriologia à menopausa                                        | 4          |
| <b>2. Métodos de Avaliação da Reserva Ovária</b>                                            | <b>8</b>   |
| 2.1 História dos Testes de Avaliação da Reserva Ovária                                      | 8          |
| 2.2 Aplicação dos Testes de Reserva Ovária na Prática Clínica                               | 9          |
| 2.3 Hormona Anti-Mülleriana como marcador da reserva ovária                                 | 11         |
| 2.4 Contagem de Folículos Antrais                                                           | 13         |
| 2.5 Papel da Hormona Folículo-Estimulante na Reserva Ovária                                 | 14         |
| 2.6 Inibina B na avaliação da reserva ovária                                                | 16         |
| 2.7 Critérios de Reserva Ovária Diminuída e Má Resposta Ovária                              | 17         |
| <b>3. Fatores externos que potenciam o declínio da Reserva Ovária</b>                       | <b>19</b>  |
| 3.1 Tabagismo                                                                               | 20         |
| 3.2 Álcool                                                                                  | 20         |
| 3.3 Uso de Contraceção Hormonal                                                             | 21         |
| 3.4 Cirurgia Pélvica e Abdominal                                                            | 22         |
| <b>4. Fertilidade Feminina: Qual o impacto da Cirurgia Anexial?</b>                         | <b>24</b>  |
| 4.1 Quistectomia por Quistos Anexiais Benignos                                              | 25         |
| 4.2 Quistectomia por Endometriomas                                                          | 28         |
| 4.3 Salpingectomia                                                                          | 30         |
| 4.4 Torção Anexial                                                                          | 32         |
| <b>5. Métodos de otimização da reserva ovária em mulheres submetidas a cirurgia anexial</b> | <b>34</b>  |
| <b>Conclusão</b>                                                                            | <b>36</b>  |
| <b>Apêndice: Figuras</b>                                                                    | <b>38</b>  |
| <b>Apêndice: Tabelas</b>                                                                    | <b>47</b>  |
| <b>Referências Bibliográficas</b>                                                           | <b>48</b>  |

## Introdução

O envelhecimento ovárico corresponde a um fenómeno fisiológico e, de certa forma, irreversível na vida de uma mulher. Sabe-se que no início de vida a mulher possui um número finito de ovócitos, que vai diminuindo de forma gradual até esta atingir a menopausa, que corresponde ao fim da idade reprodutiva. O potencial reprodutivo feminino corresponde então à reserva ovárica que, por sua vez, reflete a qualidade e a quantidade folicular ovárica num determinado momento da vida. <sup>(1, 2)</sup>

Desta forma, a preservação da fertilidade feminina durante o período reprodutivo corresponde a um dos grandes desafios da prática médica atual, agravado ainda pela tendência atual de adiar a maternidade. Na abordagem de uma mulher com reserva ovárica diminuída, devem ser exploradas as várias etiologias possíveis, sendo uma delas a cirurgia anexial. Ao longo dos últimos anos, vários autores procuraram estabelecer qual o impacto de procedimentos cirúrgicos a nível anexial nos parâmetros de reserva ovárica, à medida que se assistiu a um maior recurso a técnicas cirúrgicas para o tratamento de condições ginecológicas, de que é exemplo a quistectomia. Para tal, são avaliados parâmetros séricos como a AMH, hormona produzida pelas células da granulosa dos folículos na fase de desenvolvimento folicular precoce, e a contagem de folículos antrais por ecografia transvaginal nos períodos pré e pós-operatório. <sup>(3)</sup>

A cirurgia anexial pode corresponder ao tratamento de primeira linha em determinadas condições ginecológicas. Ainda que apresente um impacto variável, a cirurgia anexial pode, no entanto, comprometer a reserva ovárica pelo dano cirúrgico causado ao ovário, sendo esta agressão traduzida em declínios nos valores de AMH e de CFA pós-operatórios, quando comparados com os valores basais. <sup>(4)</sup>

Das cirurgias anexiais abordadas ao longo desta revisão da literatura, sabe-se que a quistectomia por endometriomas representa o maior risco para a fertilidade feminina. Por outro lado, na possibilidade de dano permanente, vários trabalhos investigaram a eventual recuperação destes valores no período pós-operatório, sendo os resultados ainda incertos. <sup>(5-7)</sup> Desta forma, salienta-se a importância de considerar os benefícios e os riscos da cirurgia anexial no tratamento de mulheres com risco de infertilidade, não descartando o seu papel na Saúde da Mulher. <sup>(3, 4)</sup>

## Propósito

A presente Dissertação teve por objetivo a realização de uma revisão bibliográfica no âmbito da Medicina da Mulher, mais concretamente sobre a fertilidade feminina após cirurgia anexial. Existem vários fatores que interferem na reserva ovária e, consequentemente, na capacidade reprodutiva feminina. Com o aumento de incidência de infertilidade e, por conseguinte, do recurso a técnicas de Procriação Medicamente Assistida (PMA), urge estabelecer e perceber quais os comportamentos ou condições que podem despoletar um declínio mais acentuado da reserva ovária. A agressão cirúrgica a que muitas mulheres são submetidas por inúmeras intervenções ginecológicas pode interferir com a fisiologia folicular através de vários mecanismos que, de alguma forma, poderão afetar a fertilidade feminina. Deste modo, esta dissertação tem como objetivo rever o potencial impacto negativo da cirurgia anexial na fertilidade feminina. Para tal, torna-se indispensável abordar os marcadores de reserva ovária atualmente utilizados na prática clínica.

Assim, este trabalho de revisão visa abordar as seguintes temáticas: o conceito de reserva ovária e a fisiologia folicular, os métodos de avaliação da reserva ovária e o estudo do impacto cirúrgico na reserva ovária, mais concretamente, em situações de salpingectomia, quistectomia ovária e cirurgia em casos de torção anexial.

## Metodologia

Para a elaboração da dissertação, foi realizada uma pesquisa em bases de dados eletrónicas, designadamente na *PubMed*®, *SCOPUS* e *Medline*. A pesquisa de artigos para a presente revisão bibliográfica foi efetuada entre Outubro de 2022 e Maio de 2023, tendo sido selecionados os artigos mais recentes desta temática (últimos 15 anos) e algumas das referências bibliográficas presentes nos mesmos.

As estratégias de pesquisa basearam-se na utilização de uma combinação de palavras, que deveriam ser encontradas no título, resumo ou palavras-chave do artigo: *adnexal surgery, salpingectomy, ovarian cystectomy, endometriosis, endometrioma, fertility preservation, fertility focus, surgical training, female fertility, ovarian reserve, anti-Müllerian hormone, antral follicle counts, ovarian torsion*.

## Desenvolvimento

### 1. Reserva Ovária

#### 1.1 Conceito de Reserva Ovária

Tradicionalmente, o termo *reserva ovária* descreve o potencial reprodutivo feminino, isto é, a quantidade e a qualidade dos ovócitos da mulher. Esta é influenciada por uma variedade de fatores, desde a componente genética, o estilo de vida e até mesmo exposições ambientais. O declínio da função ovária é um processo irreversível, podendo, no entanto, variar de mulher para mulher. A reserva ovária torna-se útil em termos quantitativos, uma vez que esta traduz a quantidade de ovócitos remanescentes. No entanto, os biomarcadores disponíveis não representam com fiabilidade a qualidade ovocitária, pelo que a idade continua a ser o seu melhor preditor. Torna-se assim premente adotar métodos que permitam estimar de forma fidedigna o potencial reprodutivo feminino, especialmente num período em que os tratamentos de fertilidade são procurados por uma percentagem considerável da população. <sup>(8)</sup>

Na vida intrauterina, pelas 15 semanas de gestação, já estão estabelecidas milhões de células germinativas, ou folículos primordiais, que representam a verdadeira reserva ovária da mulher. Através de processos como a ovulação e a atresia folicular, esta vai sofrendo um declínio progressivo desde o nascimento até à menopausa. Desta forma, distinguem-se dois conceitos, o de *reserva ovária* e o de *reserva ovária funcional* (ROF), sendo que este último compreende a população de pequenos folículos que é capaz de ser recrutada pela ação da Hormona Folículo-Estimulante (FSH). <sup>(9)</sup>

Como já foi dito anteriormente, mulheres com a mesma idade podem ter respostas diferentes à estimulação ovária e, consequentemente, potenciais reprodutivos muito distintos. Embora se saiba que tanto a quantidade como a qualidade ovocitária diminui com o avançar da idade, a fertilidade feminina apresenta um declínio a taxas muito diferentes, sendo urgente na prática clínica a avaliação fidedigna da reserva ovária e/ou potencial reprodutivo. <sup>(10)</sup>

#### 1.2 Fisiologia Folicular: da embriologia à menopausa

Durante o desenvolvimento embrionário, especialmente a partir da 7ª semana de gestação, dá-se a migração de células germinativas primordiais da endoderme do saco vitelino para a crista gonadal. Estas células ainda indiferenciadas vão diferenciar-se em ovógonias e,

através de processos mitóticos contínuos, vão formar nichos de células germinativas através de um processo de citocinese incompleta, chamada fase de proliferação.<sup>(1, 11, 12)</sup>

A partir das 12 semanas de gestação, as divisões mitóticas cessam e ocorrem processos de meiose, assistindo-se à formação dos ovócitos primários.<sup>(1)</sup> A meiose inicia-se pela profase I, que por sua vez se pode dividir em cinco fases: leptóteno, zigóteno, paquíteno, diplóteno e diacinese. Assim, os ovócitos entram em profase I e progridem até à fase de diplóteno, estadio que mantêm até a Hormona Luteinizante (LH) induzir a maturação e a progressão dos ovócitos para as seguintes fases da meiose.<sup>(11, 13)</sup> Durante esta fase de latência em profase I, dá-se a disrupção dos nichos germinativos e, consequentemente, inicia-se a formação dos folículos. Assim, os ovócitos tornam-se rodeados por células pré-granulosas (células somáticas), formando-se os folículos primordiais.<sup>(1, 11)</sup> Neste processo de degradação dos ninhos de células germinativas, um grande número de ovócitos não circundados por células somáticas é perdido por processos de apoptose. Esta regulação do desenvolvimento folicular é um processo crucial, determinando o pool de folículos primordiais.<sup>(11)</sup> Logo após os ovócitos atingirem a fase de diplóteno da profase I, inicia-se então o desenvolvimento folicular na região interna do ovário. O crescimento folicular destes primeiros folículos induz a sua transformação progressiva para folículos primários, secundários e finalmente em folículos antrais na 3ª semana de vida. Na ausência de gonadotrofinas, estes folículos acabam por sofrer apoptose através de um processo de atresia folicular.<sup>(13)</sup>

Este recrutamento progressivo desempenha um papel fundamental na preservação da fertilidade feminina. O desenvolvimento folicular engloba vários estadios que ocorrem de forma sequencial: folículo primordial, folículo primário, folículo secundário, folículo antral e folículos pré-ovulatórios. A reserva ovárica, parte central desta revisão bibliográfica, engloba então o pool de folículos primordiais.<sup>(1, 12, 13)</sup>

Existem três possíveis vias para os folículos primordiais. Uma grande parte destes folículos sofrem apoptose pelo processo de atresia folicular, assistindo-se a uma diminuição drástica da população folicular de 7 para 2 milhões logo após o nascimento.<sup>(1)</sup> Por outro lado, os folículos primordiais remanescentes podem manter-se num estado de quiescência durante toda a vida reprodutiva feminina, ou podem ser recrutados para a fase de crescimento folicular, transformando-se em folículos secundários e eventualmente em folículos antrais. Este processo de recrutamento inicial, também denominado como ativação do folículo primordial, é independente de gonadotrofinas e regulado por fatores intra-ováricos, dos quais se destacam a sinalização pelas células pré-granulosas e pelo próprio ovócito. Também estão descritas alterações foliculares causadas por condições externas, como fatores de crescimento e stress

no microambiente folicular. Quando se inicia o processo de ativação folicular, dá-se uma alteração estrutural das células pré-granulosas, que passam gradualmente de células planas a células com estrutura cúbica, passando a designar-se por células da granulosa.<sup>(1, 12)</sup> Este processo de ativação folicular compreende inúmeros mecanismos moleculares que ainda não são totalmente conhecidos, sabendo-se que se trata de um processo altamente dinâmico e com vários pontos de controlo.<sup>(11)</sup> O folículo primordial vai aumentando o seu diâmetro através destas alterações estruturais, entrando numa fase de crescimento e desenvolvimento irreversível.<sup>(12)</sup> Durante esta fase, o ovócito continua a crescer, formando-se a zona pelúcida e desenvolvendo-se o suprimento vascular.<sup>(14)</sup> A transição de folículo primário para folículo secundário é regulada por fatores parácrinos intraováricos produzidos pelo ovócito, pelas células da granulosa e pelas células da teca.<sup>(11)</sup> Esta comunicação entre as células da granulosa e o ovócito é essencial para o desenvolvimento folicular nos estadios iniciais, estando provado que na ausência da proteína conexina-37, presente na junção entre o ovócito e as células da granulosa, não há desenvolvimento folicular.<sup>(14)</sup>

Como referido anteriormente, as primeiras fases do desenvolvimento folicular são consideradas independentes de gonadotrofinas, assumindo-se que são reguladas por fatores locais. Quando os folículos atingem estadios mais avançados do desenvolvimento folicular, nomeadamente o estadio pré-antral e a respetiva progressão para folículo antral inicial, já existe expressão de recetores funcionais de FSH e LH, havendo uma resposta às gonadotrofinas. Apesar disso, estes estadios continuam a depender de fatores intraováricos. Com o desenvolvimento antral inicia-se a diferenciação das células da granulosa nos compartimentos de células *cumulus* e murais. Nesta fase, o ovócito está preparado para retomar a meiose. Assim, as células da granulosa dos folículos pré-antrais vão proliferar a uma taxa elevada, originando um folículo pré-antral com múltiplas camadas celulares e com um tamanho superior ao estadio anterior. Através destas transformações, surge a cavidade antral, que caracteriza estes folículos.<sup>(11)</sup> Após o período pubertário, o eixo hipotálamo-hipófise-ovárico (HHO) promove a libertação pulsátil de hormonas como a FSH e LH, levando ao desenvolvimento cíclico de folículos antrais, à ovulação e ao estabelecimento do ciclo menstrual.<sup>(15)</sup> Por sua vez, a secreção de gonadotrofinas é diretamente regulada pela hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH), cuja produção ocorre no hipotálamo.<sup>(16)</sup>

Na transição do estadio pré-antral para o estadio antral, deixa de haver uma regulação essencialmente intraovárica para ser assumida uma regulação extraovárica. Assim, é no estadio antral que a FSH se torna crucial para impedir a atresia folicular e a apoptose das células da

granulosa. Esta hormona também se revela importante na estimulação da proliferação da camada granulosa nos estádios seguintes e na esteroidogénese.<sup>(17)</sup>

De forma resumida, a linha de vida dos folículos ovários passa por: formação e manutenção, recrutamento inicial, maturação, atresia ou recrutamento cíclico, ovulação e esgotamento. Assim, existem duas fases de recrutamento folicular, o recrutamento inicial e o recrutamento cíclico, estando estes dois processos responsáveis pelo controlo e manutenção da vida reprodutiva feminina. O recrutamento inicial ocorre numa primeira fase, sendo selecionados alguns folículos primordiais quiescentes para iniciar o seu crescimento enquanto os restantes permanecem no estado de repouso durante meses ou anos. Este processo inicia-se logo após a formação dos respetivos folículos e desenvolve-se de forma contínua. Por sua vez, o recrutamento cíclico ocorre no início da puberdade, quando os folículos já se encontram num estadio antral. Este processo é hormonodependente, estando as gonadotrofinas relacionadas com a ativação destas vias de seleção. Ao atingir o estadio antral inicial, os folículos entram na fase de recrutamento cíclico, sendo necessários apenas 2 a 3 dias para se desenvolverem como folículos pré-ovulatórios.<sup>(14)</sup> Os folículos nos estádios pré-antral e antral representam os principais produtores de AMH, hormona essencial em todo o processo de foliculogénese através de fenómenos autócrinos e parácrinos.<sup>(18)</sup>

Os folículos pré-ovulatórios, que contêm os ovócitos já desenvolvidos, estão preparados para sofrer ovulação, processo induzido pelo aumento pré-ovulatório das gonadotrofinas. Ocorre então a rotura da parede folicular e a consequente libertação do complexo *cumulus*-ovócito. Após a ovulação, as células da granulosa e da teca transformam-se em células lúteas, responsáveis pela produção de estradiol e progesterona durante a fase lútea do ciclo menstrual.<sup>(11)</sup>

Ao contrário do homem, a mulher tem já um número finito de ovócitos à nascença, assistindo-se a uma diminuição deste número ao longo da vida. Com o envelhecimento ovário, assiste-se a uma perda progressiva do número e da qualidade dos ovócitos, sendo um processo fisiológico inerente ao envelhecimento da mulher. Considera-se anormal quando este processo ocorre de forma precoce ou é acelerado. No período de desenvolvimento fetal, o número de ovócitos atinge o seu valor máximo através de um processo denominado ovogénese. A sua diminuição progressiva resulta da atresia folicular, um mecanismo fisiológico de apoptose celular. Já na perimenopausa, o número de folículos primordiais é bastante reduzido, estimando-se ser aproximadamente 1000. Esta diminuição da população de folículos primordiais que se verifica no fim da vida reprodutiva feminina resulta de uma ativação folicular aumentada e, consequentemente, de um aumento na taxa de perda de folículos remanescentes

por processos de atresia folicular. Já no período pós-menopausa, verifica-se uma perda completa da reserva folicular da mulher, coincidindo normalmente com idades entre os 49 e os 52 anos. O envelhecimento ovárico é, portanto, um evento inevitável na vida da mulher, apesar da sua variabilidade interindividual.<sup>(1)</sup>

## 2. Métodos de Avaliação da Reserva Ovárica

### 2.1 História dos Testes de Avaliação da Reserva Ovárica

As primeiras tentativas de avaliação da reserva ovárica surgiram nos anos 80, através de métodos bioquímicos (basais e provocativos) e ecográficos, ambos com o objetivo de prever a resposta à terapêutica de estimulação ovulatória e, portanto, a possibilidade de gravidez. Em 1988, introduziu-se o primeiro teste na prática clínica, a avaliação sérica de FSH, e um ano mais tarde surgiu a aplicação de citrato de clomifeno, um agonista dos recetores de estrogénios cuja ação promove a libertação de GnRH por parte do hipotálamo. A utilização da avaliação dos níveis séricos de inibina B como método de avaliação da reserva ovárica surgiu em 1997, em conjunto com a contagem de folículos antrais. Por último, em 2002, a prática clínica é revolucionada pela avaliação sérica de AMH, um dos métodos mais utilizados na atualidade. Concomitantemente ao aparecimento dos testes de avaliação da reserva ovárica, assistiu-se ao desenvolvimento de técnicas de PMA.<sup>(8)</sup>

Os testes de reserva ovárica (TRO) englobam testes bioquímicos e testes imagiológicos. Entre os primeiros, destacam-se os testes bioquímicos basais, que procuram avaliar a biologia ovárica já com algum grau de envelhecimento. Dentro deste grupo incluem-se as medições séricas de FSH, LH, estradiol, inibina B e de AMH. Existem ainda os testes bioquímicos de carácter provocativo, como o uso do citrato de clomifeno e da hormona GnRH. Os testes bioquímicos podem ainda ser caracterizados consoante o tipo de medidas que assumem, isto é, medidas diretas ou indiretas da população folicular. O doseamento de FSH, LH e estradiol constituem medidas indiretas, dado que dependem de mecanismos de retrocontrolo para a sua secreção. Contrariamente a estes, existem alguns métodos que possibilitam a avaliação de forma direta da população folicular, como a medição de inibina B e da AMH, dado que são glicoproteínas produzidas pelos próprios folículos. A AMH é secretada essencialmente pelos folículos primários, pré-antrais e antrais enquanto que a inibina B é produzida maioritariamente pelos folículos pré-antrais. Desta forma, com o avanço da idade, o número de folículos ováricos

diminui e, consequentemente, a concentração destas duas hormonas também é menor. A secreção diminuída de inibina B diminui o nível de retrocontrolo negativo central, resultando em um aumento da secreção de FSH pela hipófise. Este vai estimular o crescimento folicular e, por conseguinte, o aumento da concentração de estradiol (E2) sérico.<sup>(8, 10)</sup>

Os métodos imagiológicos de avaliação da reserva ovárica incluem a CFA e o volume ovárico avaliados por ecografia ginecológica por via transvaginal. A avaliação quantitativa dos folículos antrais correlaciona-se com o tamanho da população folicular, descrevendo o número total de folículos com diâmetros entre os 2 e os 10 milímetros. Por sua vez, a avaliação do volume ovárico representa também um método de avaliação uma vez que a diminuição do volume ovárico acompanha o envelhecimento feminino, sendo assim um potencial marcador da reserva ovárica.<sup>(10)</sup>

Apesar da evolução na avaliação do potencial reprodutivo feminino, a maioria dos testes apresentados anteriormente têm um valor preditivo baixo, dado que avaliam de forma indireta a reserva ovárica e por apresentarem variações ao longo das fases do ciclo menstrual. Por outro lado, alguns destes testes foram abandonados devido ao seu elevado custo, como é o caso dos testes provocativos.<sup>(8)</sup>

Atualmente, os marcadores de reserva ovárica mais utilizados são os que avaliam os níveis hormonais basais, como a medição sérica da FSH e da AMH. Desta forma, ao longo desta revisão serão abordados como principais TRO a medição de AMH, FSH, inibina B e ainda a CFA.<sup>(8)</sup>

## 2.2 Aplicação dos Testes de Reserva Ovárica na Prática Clínica

Inicialmente, os testes de reserva ovárica estavam destinados para a abordagem e seleção de mulheres que pretendiam iniciar um ciclo de fertilização *in vitro* (FIV). Rápido se percebeu que estes testes poderiam ser utilizados em outras situações clínicas, nas quais a avaliação do potencial reprodutivo feminino tem um papel essencial.<sup>(10)</sup>

Atualmente, uma das grandes utilidades dos TRO é a avaliação de mulheres com reserva ovárica diminuída (ROD). O termo *ROD* descreve o fenómeno de declínio do *pool* folicular e da qualidade ovocitária em mulheres em idade reprodutiva, normalmente com idade próxima dos 40 anos. Paralelamente a isto, assiste-se também a uma diminuição da resposta à estimulação ovárica quando sujeitas a técnicas de PMA e, consequentemente, a uma menor probabilidade de gravidez. A ROD pode estar então relacionada com a subfertilidade ou até mesmo com a infertilidade feminina.<sup>(8, 19)</sup> Na maioria dos casos, a etiologia da ROD é desconhecida, sabendo-se apenas que pode estar relacionada com exposição prévia a quimioterapia, radiação pélvica ou até mesmo anomalias genéticas. Assim, existem ainda dúvidas ao considerar a ROD uma

condição patológica, propondo-a como o resultado de uma taxa de atresia folicular anormalmente aumentada perante um *pool* ovocitário normal ou como o resultado de uma população folicular basal já anormalmente reduzida.<sup>(10)</sup>

Tal como em todos os testes de rastreio, o objetivo da sua utilização é identificar pessoas em risco de uma determinada doença. Neste caso, os TRO procuram selecionar mulheres em risco de terem ROD numa fase pré-tratamento, as quais apresentam um risco acrescido de má resposta à estimulação com gonadotrofinas e, conseqüentemente, uma menor probabilidade de sucesso de gravidez. Apesar de não serem utilizados na prática clínica de forma transversal, existem ainda inúmeras situações em que estes testes podem ser úteis: mulheres submetidas a avaliação e/ou tratamento de fertilidade, história de falência ovárica prematura ou menopausa precoce, Síndrome do Ovário Poliquístico (SOP), doação de gâmetas, preservação da fertilidade antes e após tratamento com potencial gonadotóxico, no pré-operatório de cirurgia anexial em mulheres em idade fértil, perimenopausa e ainda mulheres com mutação BRCA1 ou FMR1.<sup>(8, 10)</sup>

Idealmente, os TRO devem ser custo-efetivos, não invasivos e de fácil interpretação. Por outro lado, devem também ser capazes de detetar com segurança o início do declínio da função ovárica, de modo a antecipar a sua deterioração para que intervenções consideradas necessárias possam ser realizadas. Como em todos os testes clínicos, devem ter uma sensibilidade e uma especificidade elevadas, de forma a torná-los testes válidos para aplicação clínica. Assim, um teste altamente específico identifica corretamente todas as pacientes que não apresentam ROD, sendo a especificidade o parâmetro que oferece mais informação neste contexto. Na prática clínica, a tentativa de equilibrar tanto a especificidade como a sensibilidade de um TRO implicaria tornar este teste menos específico, ou seja, nem todas as mulheres com ROD seriam identificadas. Desta forma, um TRO com elevada especificidade vai associar-se a um valor preditivo negativo (VPN) elevado, uma vez que uma mulher com um resultado negativo vai apresentar efetivamente uma reserva ovárica considerada normal. Este parâmetro de validade protege mulheres com reserva ovárica normal de intervenções desnecessárias, diminuindo a percentagem de falsos negativos. No contexto de fertilidade feminina, a variabilidade intra e interciclo também é um dos fatores a destacar na escolha de um TRO. Considera-se que um TRO deve apresentar pouca variabilidade com o ciclo menstrual, de forma a facilitar a sua avaliação com as diferentes fases do ciclo menstrual.<sup>(8, 10)</sup>

A idade é um dos fatores mais frequentemente associado ao declínio da reserva ovárica, tanto a nível quantitativo como qualitativo. Isto reflete-se numa incidência aumentada de subfertilidade, na diminuição das taxas de sucesso das técnicas de PMA e num aumento da taxa de abortamento precoce. Para além dos efeitos quantitativos da idade na reserva ovárica,

existem também outros mecanismos, ainda não totalmente explicados, que contribuem para uma diminuição da qualidade ovocitária. Estudos defendem que esta alteração da qualidade do ovócito é consequência de uma acumulação progressiva de danos nos folículos e ovócitos quiescentes ao longo do tempo. Por outro lado, também o ambiente hormonal anômalo provocado pela própria condição de ROD pode despoletar estas alterações, ou seja, o aumento dos níveis de FSH parece afetar o desenvolvimento folicular, resultando numa maior incidência de aneuploidias nos ovócitos remanescentes. Desta forma, mulheres jovens com ROD podem apresentar um declínio da qualidade ovocitária semelhante ao das mulheres em idade reprodutiva mais avançada.<sup>(20)</sup>

## 2.3 Hormona Anti-Mülleriana como marcador da reserva ovárica

A AMH é uma glicoproteína dimérica que pertence à família do fator transformador de crescimento  $\beta$  (TGF- $\beta$ ). A AMH é produzida exclusivamente pelas células da granulosa dos folículos pré-antrais e pequenos folículos antrais desde o nascimento até à menopausa.<sup>(18)</sup>

Esta hormona é responsável pela regressão dos ductos müllerianos durante o desenvolvimento fetal masculino, sendo secretada pelas células de Sertoli desde o início da diferenciação gonadal, mais concretamente na 7ª semana de gestação, até à puberdade. Como resultado da sua ação em conjunto com a influência da testosterona, o canal de Wolff vai dar origem ao epidídimo e às vesículas seminais. Já no desenvolvimento fetal feminino, a ausência da AMH contribui para a formação do útero, trompas de Falópio e parte superior da vagina a partir do ducto mülleriano.<sup>(21, 22)</sup>

Como já foi referido anteriormente, a AMH é produzida maioritariamente pelos folículos pré-antrais e folículos antrais pequenos, podendo estabelecer-se assim uma relação com o desenvolvimento folicular ovárico numa fase mais precoce. Desta forma, a produção de AMH inicia-se logo que um folículo primordial em repouso é recrutado. Atingindo estádios foliculares dependentes da ação da FSH, que corresponde a diâmetros foliculares entre 8 e 10 mm, a expressão da AMH é interrompida. Consequentemente, assiste-se a uma diminuição da reserva ovárica funcional (ROF) com o aumento da idade, como consequência do esgotamento progressivo dos folículos primordiais. Este declínio do *pool* de folículos primordiais leva a uma diminuição do número de folículos antrais, pelo que os níveis de AMH vão diminuindo até se tornarem indetetáveis em mulheres em menopausa (Figura 1). A manutenção da reserva ovárica é também o resultado desta hormona, que atua de duas formas distintas. Em primeiro lugar, a AMH atua inibindo o recrutamento inicial de folículos em repouso. Por outro lado, promove a

redução da sensibilidade dos folículos primordiais à FSH, retardando assim o recrutamento cíclico.<sup>(21, 22)</sup>

A AMH sérica é detetável em níveis baixos logo após o nascimento, sofrendo um aumento acentuado nos primeiros meses de vida, e, posteriormente, apresenta um aumento constante ao longo da infância. Já na puberdade, estes níveis hormonais sofrem um declínio ligeiro, mantendo-se constantes durante a adolescência. Este declínio verificado durante o período pubertário reflete a ocorrência de uma redistribuição a nível folicular, consequência do aumento dos níveis de FSH e de E2 que promovem o recrutamento e maturação folicular. É na adolescência ou no início da idade adulta que esta hormona atinge níveis máximos, fenómeno que se correlaciona positivamente com o número de folículos antrais.<sup>(9)</sup> Assim, este pico de secreção de AMH verificado entre os 23 e os 25 anos corresponde ao período de maior fertilidade feminina. Após esta fase, os níveis de AMH diminuem continuamente até que esta hormona se torne indetetável, culminando na menopausa.<sup>(21)</sup> Fong *et al.* (2012) procuraram avaliar os níveis séricos de AMH em mulheres saudáveis, desde o seu nascimento até ao final da vida reprodutiva. Os resultados foram apresentados num nomograma que relaciona de forma inversa a idade da mulher com a concentração desta hormona (Figura 2).<sup>(23)</sup>

A avaliação da AMH revela-se uma ferramenta útil não só nas técnicas de PMA mas também na avaliação de distúrbios pediátricos do desenvolvimento sexual, no estudo da infertilidade associada à obesidade, na avaliação de mulheres SOP, na abordagem de tumores ováricos e também no seguimento de doentes submetidos a quimioterapia e/ou radioterapia. Assim, o doseamento de AMH é visto como um indicador indispensável, não só pela sua forte correlação com o pool folicular, mas também pela sua independência do operador e previsão confiável da capacidade reprodutiva feminina.<sup>(21)</sup>

A AMH sérica representa, como já referido no início da dissertação, um TRO indireto dado que avalia a ROF e não a reserva ovárica na sua totalidade. O termo ROF descreve o *pool* folicular com diâmetros entre os 2 e os 5 mm, dos quais apenas um folículo é selecionado pela FSH para iniciar a ovulação. A AMH é então produzida por este conjunto de folículos e, desta forma, os seus níveis séricos refletem diretamente a ROF. Assim, na prática clínica, é mais correto falar da avaliação da ROF quando se procede ao doseamento de AMH.<sup>(22)</sup>

Acreditava-se que os níveis de AMH se mantinham estáveis ao longo do ciclo menstrual, apresentando uma variabilidade baixa nos ciclos seguintes – marcador acíclico da atividade ovárica. Desta forma, a sua medição poderia ser realizada em qualquer fase do ciclo menstrual com um valor clínico significativo.<sup>(24)</sup> No entanto, estudos recentes mostraram que os níveis de AMH podem sofrer uma variação intraciclo significativa de até 20,7%, pelo que se defende que

o doseamento dos níveis séricos de AMH deve ser idealmente realizado durante a fase folicular.<sup>(22)</sup> Gorkem *et al.* (2019) procuraram determinar se as variações da AMH verificadas nas fases folicular e lútea do ciclo menstrual condicionavam a utilização desta hormona como TRO na prática clínica. Verificou-se então que existem flutuações significativas na concentração sérica de AMH entre as fases em estudo, verificando-se níveis mais elevados na fase folicular. No entanto, estas flutuações não se consideram significativas o suficiente para alterar o momento de doseamento de AMH durante o ciclo menstrual, pelo que a AMH se mantém o TRO mais utilizado na prática clínica. De salientar que este estudo incidiu apenas em mulheres inférteis com três tipos de resposta distinta – hipo, normo ou hiperresposta (padrão de resposta ovárica) - pelo que não deverá ser alvo de conclusões na população feminina em geral.<sup>(25)</sup>

Na interpretação dos valores de AMH, destaca-se ainda que existem vários fatores ambientais ou relacionados com o estilo de vida da mulher que podem interferir com a concentração desta hormona. Assim, o tabagismo ativo, os baixos níveis de Vitamina D e também a obesidade são alguns dos fatores que devem ser explorados na avaliação da fertilidade feminina.<sup>(8, 22, 26)</sup>

Vários estudos procuraram estabelecer valores de AMH de referência de acordo com a idade feminina. Salienta-se que estes valores são estimados a partir de um grupo de mulheres que procura técnicas de PMA e não reflete a população feminina em geral. Assim, segundo Tal *et al.* (2017), considera-se como valor de referência o limite inferior da normalidade por intervalos de 5 anos. Quando comparadas estas diretrizes com o método de doseamento de AMH utilizado mais frequentemente (ensaio AMH Geração II – Gen II), observa-se uma variação dos valores médios entre 30 a 40%. Os valores de referência das diretrizes anteriores são de 3,0 ng/mL aos 25 anos, 2,5 ng/mL aos 30 anos, 1,5 ng/mL aos 35 anos, 1,0 ng/mL aos 40 anos e 0,5 ng/mL aos 45 anos.<sup>(8)</sup>

## 2.4 Contagem de Folículos Antrais

A contagem de folículos antrais baseia-se na contabilização dos folículos antrais em ambos os ovários, através de ecografia transvaginal, numa fase folicular precoce do ciclo menstrual (entre o 2º e o 4º dia do ciclo). Os folículos antrais têm habitualmente diâmetros entre os 2 e os 10 mm. Na avaliação da resposta ovárica à estimulação, ainda que seja um intervalo com variações entre estudos e centros, considera-se uma resposta precária na presença de CFA inferior a 3-4 folículos.<sup>(8)</sup>

A grande acessibilidade deste método e a sua fiabilidade interciclo tornam-no um dos métodos mais utilizados na prática clínica. No entanto, a CFA apresenta algumas limitações, nomeadamente o facto de ser dependente do operador, verificando-se uma variabilidade inter e intraobservador (variação de  $1,6 \pm 0,5$  folículos antrais segundo Hansen *et al.* (2003)) e do próprio equipamento utilizado. Ainda dentro das suas limitações, este método implica que a observação ecográfica seja realizada no início do ciclo menstrual, pela presença de folículos de maiores dimensões e de corpos lúteos. Por último, é importante salientar que, ao recorrer à CFA para avaliação da reserva ovária, existe uma tendência para sobrestimar o número de folículos sensíveis à FSH, dado que são contabilizados também os folículos atrésicos do mesmo diâmetro.

(8, 10, 21, 27)

No que toca à validade da CFA, constatou-se que este teste apresenta uma especificidade elevada para uma CFA baixa, identificando com segurança uma resposta ovária inadequada e consequente ineficácia do tratamento de PMA. No entanto, a sensibilidade é variável, atingindo valores entre 9-73%.<sup>(10)</sup> Abordando a avaliação pós-cirúrgica da reserva ovária como o tema central desta dissertação, é importante salientar que este TRO não é adequado para mulheres com história de cirurgias anexiais anteriores ou com quistos ováricos.<sup>(21)</sup> Na população feminina com excesso de peso ou obesidade, observou-se ainda uma maior variação tanto intra como interciclo, o que condiciona a nível preditivo o uso da CFA como TRO única na avaliação da reserva ovária.<sup>(8)</sup>

Apesar das limitações referidas anteriormente, a CFA consiste num dos métodos mais utilizados para avaliar a resposta ovária. De forma a minimizar possíveis erros resultantes das limitações acima referidas, aconselha-se que este TRO não deve ser avaliado de forma isolada mas sim sempre em conjunto com outros TRO, nomeadamente com a medição sérica de AMH.<sup>(8)</sup>

## 2.5 Papel da Hormona Folículo-Estimulante na Reserva Ovária

A Hormona Folículo-estimulante é um TRO indireto, dado que esta hormona apresenta uma secreção dependente de mecanismos de retrocontrolo. Os níveis basais de FSH aumentam entre o 2º e o 4º dia do ciclo menstrual como resultado do esgotamento folicular, pelo que o seu doseamento deve ser idealmente realizado nesta fase do ciclo.<sup>(19)</sup>

A nível fisiológico, a concentração de FSH é elevada durante a fase folicular inicial e diminui até ao período ovulatório. Este aumento deve-se à diminuição da produção de E2 pelo corpo lúteo e à queda da inibina A. A secreção pulsátil de GnRH secundária ao declínio dos níveis de estradiol e progesterona também contribui para este aumento dos níveis de FSH. Como

consequência deste aumento, assiste-se ao recrutamento folicular em cada ovário, processo do qual resultará o folículo que sofrerá ovulação no ciclo seguinte. Ocorrendo a menstruação, verifica-se uma nova queda nos níveis de FSH por mecanismos de retrocontrolo negativo controlados pelo estrogénio e pela inibina B produzida pelo folículo em desenvolvimento. A FSH atua também na ativação da enzima aromatase presente nas células da granulosa, promovendo a conversão de androgénios em estrogénios. Neste raciocínio, um decréscimo dos níveis de FSH vai impedir esta conversão, tornando o microambiente folicular adjacente mais concentrado em androgénios e, consequentemente, reduzindo a atividade mitótica por parte das células da granulosa. O folículo dominante tem a capacidade de alterar o microambiente folicular inicialmente androgénico para estrogénico através da secreção de elevadas quantidades de estrogénio por aumento da atividade da aromatase. Este fenómeno contribui para a seleção e dominância do folículo destinado a sofrer ovulação. Paralelamente a este fenómeno, as células da granulosa do folículo selecionado vão secretar peptídeos por ação autócrina/parácrina, condicionando o desenvolvimento dos folículos adjacentes.<sup>(16)</sup>

Apesar de ser um dos marcadores de reserva ovárico mais utilizados na prática clínica, este TRO apresenta uma variabilidade inter e intraciclo significativa, o que dificulta a sua interpretação. Por outro lado, um aumento dos níveis de FSH pode ser o resultado de muitas outras condições que devem ser descartadas. Assim, um valor elevado desta hormona pode representar um falso positivo, especialmente se aplicado a uma população de baixo risco. No entanto, sabe-se que uma mulher com ROD tem invariavelmente níveis aumentados de FSH.  
(10, 19)

O envelhecimento ovárico inicia-se vários anos antes de qualquer elevação significativa dos níveis de FSH, e por este motivo, não é possível estimar com confiança o período temporal a partir do qual a reserva ovárica possa estar comprometida. Assim, um doseamento hormonal considerado normal não nos permite excluir situações de resposta ovárica diminuída. Apesar da FSH acompanhar o aumento da idade reprodutiva, ainda não está totalmente esclarecido se níveis elevados desta hormona durante o período reprodutivo preveem um início mais precoce da menopausa.<sup>(10, 19)</sup>

## 2.6 Inibina B na avaliação da reserva ovárica

A inibina B é uma glicoproteína heterodimérica que, tal como a AMH, pertence à família do TGF- $\beta$ , sendo secretada pelas células da granulosa dos folículos em desenvolvimento. A sua ação encontra-se regulada por mecanismos de retrocontrolo negativo controlados pela hipófise, sendo que a sua libertação inibe a secreção de FSH.<sup>(19, 21, 28)</sup>

Dada a sua ação supressora da FSH, esta hormona tem especial destaque no período após a menstruação. Durante esta fase, os níveis de FSH sofrem um declínio devido à produção de inibina B por estimulação hipofisária. Assim, esta hormona assume a sua principal função durante a fase folicular do ciclo menstrual.<sup>(16)</sup>

Desta forma, níveis séricos elevados de inibina B vão exercer um retrocontrolo negativo sobre a hipófise, levando à diminuição da secreção de FSH. Transpondo este raciocínio para a reserva ovárica, o declínio da inibina B pode refletir efetivamente uma ROD em mulheres saudáveis durante o período fértil. Observou-se ainda uma correlação positiva desta hormona com os valores de AMH e CFA. Por outro lado, a inibina B correlaciona-se negativamente também com outros marcadores, como a idade, a FSH e a LH.<sup>(28)</sup>

Procurando avaliar a inibina B como TRO, sabe-se que esta apresenta grande variabilidade tanto ao longo de um ciclo menstrual como entre ciclos, interferindo com a sua confiabilidade na avaliação da reserva ovárica. A concentração hormonal da FSH e da GnRH vão também condicionar o seu papel como TRO. Para uma interpretação mais confiável, a avaliação da inibina B deve ser realizada entre o 2º e o 5º dia do ciclo, dado que atinge o seu máximo no início da fase folicular e vai diminuindo durante a fase lútea para níveis indetetáveis. Em mulheres com risco elevado de desenvolver ROD, o valor preditivo positivo (VPP) da inibina B como TRO pode atingir os 83%. Sabe-se que, com o envelhecimento feminino, a concentração desta hormona cai drasticamente, não sendo possível prever com segurança o período de perimenopausa. Comparando este TRO com a AMH, sabe-se que a AMH reflete com maior precisão esta transição.<sup>(10, 21)</sup>

Desta forma, não é aconselhável o uso de forma regular e isolado da inibina B como TRO, sendo necessários considerar outros TRO na avaliação da reserva ovárica.<sup>(10, 19)</sup>

Na figura 3, esquematizam-se as hormonas detetadas nas diferentes fases do ciclo menstrual, relacionando-se com os diferentes TRO disponíveis na prática clínica. Com o desenvolvimento folicular, verifica-se a produção de E2 pelo folículo, atingindo uma secreção máxima no estadio pré-ovulatório. Por sua vez, a inibina B é produzida nos estadios mais avançados do desenvolvimento folicular, isto é, pelos folículos antrais. Estas duas hormonas vão

exercer *feedback* negativo sobre a FSH, inibindo a sua secreção. As células da granulosa dos folículos primários, secundários e principalmente dos pequenos folículos antrais são responsáveis pela produção de AMH, hormona que vai também exercer um retrocontrolo negativo sobre a FSH. Por último, a CFA contabiliza apenas os folículos antrais pequenos (entre 2 a 10 mm de maior diâmetro). Observando então o primeiro estadio folicular do diagrama, salienta-se que nenhum destes TRO reflete de forma direta o pool folicular primordial.<sup>(8)</sup>

Em suma, na avaliação da reserva ovárica, a AMH torna-se o TRO mais sensível numa fase folicular precoce. Verificando-se que a AMH tende a diminuir antes do aumento de FSH, valores elevados de FSH refletem de forma específica ROD. No entanto, este marcador não permite detetar um declínio subtil da reserva ovárica. Quanto à aplicação na prática clínica, a AMH revela-se o TRO com maior facilidade de interpretação dado que apresenta pouca variabilidade inter e intraciclos. Atualmente, os TRO mais utilizados são a AMH e a CFA, sendo muitas vezes utilizados em associação para uma melhor avaliação da reserva ovárica.<sup>(10)</sup>

## 2.7 Critérios de Reserva Ovárica Diminuída e Má Resposta Ovárica

O envelhecimento ovárico revela-se um processo fisiológico na vida da Mulher, que se reflete na diminuição da reserva ovárica e consequentemente no declínio da sua capacidade reprodutiva. Apesar de ser um conceito já estabelecido na prática médica, a sua definição permanece ainda um desafio. A revisão sistemática realizada por Cohen *et al.* (2015) procurou estabelecer os critérios para definir ROD. Desta forma, apesar da heterogeneidade significativa, definiram-se alguns critérios utilizados para considerar esta condição na abordagem da Mulher: 1) AMH <1 ng/mL ou FSH sérica > 15 IU/L e CFA basal < 4 no dia 2 do ciclo menstrual; 2) CFA basal < 5 ou AMH < 1,1 ng/mL e uma má resposta ovárica à estimulação ovárica prévia; 3) FSH > 12 mIU/mL no dia 3 e CFA basal ≤ 3; 4) CFA basal < 6 por ovário; 5) FSH > 10 IU/L no dia 3 ou FSH/LH > 3 ou CFA basal < 5 ou má resposta ovárica prévia; 6) FSH ≥ 12 IU/L no dia 3 e CFA basal ≥ 5; 7) FSH basal < 10 IU/L; 8) No dia 2 ou 3 do ciclo, FSH > 7,0 mIU/mL para mulheres com menos de 33 anos, > 7,9 entre os 33 e os 37 anos, > 8,4 entre os 38 e os 40 anos ou, para mulheres com menos de 40 anos, AMH < 0,8 ng/mL; 9) FSH basal > 10 IU/L ou rácio FSH/LH > 3; 10) FSH > 9,9 IU/L ou E2 > 74,9 pg/mL ou obtenção de < 7 ovócitos ou < 4 embriões num ciclo prévio.<sup>(29)</sup>

Não existe uma definição clara na prática médica para descrever uma reserva ovárica diminuída, sendo que o seu diagnóstico depende de uma avaliação clínica de vários fatores. Os testes de reserva ovárica já abordados anteriormente refletem a reserva ovárica que se

correlaciona com a produção de ovócitos. Por outro lado, a resposta ovárica corresponde à produção real de ovócitos após estimulação ovárica, representando um teste dinâmico da população folicular em repouso. No âmbito da PMA, a estimulação ovárica é realizada com o objetivo de recrutar múltiplos folículos ováricos para compensar distúrbios femininos que dificultem este processo. Desta forma, uma resposta insuficiente ao processo de estimulação ovárica resulta geralmente numa redução da resposta folicular e consequentemente num número reduzido de ovócitos recuperados. Assim, considera-se uma má resposta ovárica quando se obtém uma resposta folicular diminuída, isto é, um número reduzido de ovócitos após estimulação ovárica máxima.<sup>(10, 30, 31)</sup>

Na previsão de resultados insatisfatórios na estimulação ovárica aquando do aconselhamento feminino, os médicos baseiam-se em resultados desfavoráveis em tratamentos de PMA prévios, na idade feminina avançada, evidência de encurtamento de ciclos menstruais (manifestação de envelhecimento ovárico), antecedentes de cirurgia ovárica e marcadores de reserva ovárica diminuídos (AMH ou CFA).<sup>(32)</sup>

De forma a uniformizar esta classificação, a Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia (ESHRE, *European Society of Human Reproduction and Embryology*) publicou em 2011 os critérios de Bolonha, que definem exatamente se uma má resposta à estimulação ovárica controlada corresponde a uma resposta ovárica reduzida. Assim, devem estar presentes pelo menos dois dos seguintes critérios: 1) Idade Materna > 40 anos ou outro fator de risco, 2) História prévia de má resposta ovárica ( $\leq 3$  ovócitos obtidos após estimulação ovárica máxima) e 3) Marcadores de Reserva Ovárica Diminuídos (AMH <1,2 ng/mL ou CFA < 5).<sup>(31)</sup>

Na ausência de idade materna avançada ou de TRO com valores anormais, dois episódios de resposta ovárica precária revelam-se suficientes para considerar uma mulher com resposta ovárica insatisfatória.<sup>(10, 31)</sup> Quanto aos fatores de risco para uma ROD, são incluídas todas as condições genéticas ou adquiridas que predispõem a uma menor taxa de resposta ovárica no procedimento, tais como infeção pélvica, presença de endometriose pélvica e história de quistectomia ovárica, entre outros.<sup>(30)</sup>

Para além dos critérios anteriormente descritos, estão descritos métodos adicionais de categorização das mulheres com má resposta ovárica com base em 5 subgrupos. A classificação apresentada pela ESHRE reconhece o prognóstico da capacidade reprodutiva feminina, procurando definir uma má resposta ovárica com base em dados clínicos como a reserva ovárica (AMH e CFA) e em informações anamnésicas (resultados de estimulações ováricas prévias e cirurgias prévias). Os subgrupos apresentados por esta classificação são: má resposta ovárica prévia e  $\geq 40$  anos; má resposta ovárica prévia e Marcadores de Reserva Ovárica < LIN;  $\geq 40$  anos

e Marcadores de Reserva Ovária < LIN; má resposta ovária prévia numa mulher com  $\geq 40$  anos e Marcadores de Reserva Ovária < LIN; 2 episódios de má resposta ovária após estimulação máxima.<sup>(32)</sup>

Perante uma elevada heterogeneidade entre características biológicas e clínicas dos pacientes incluídos na definição de Má Resposta Ovária, a classificação POSEIDON (*Patient-Oriented Strategies Encompassing IndividualizeD Oocyte Number*) permite uma melhoria na abordagem e definição da estratégia terapêutica em doentes com maior probabilidade de apresentarem resultados insuficientes após estimulação ovária. Assim, na categorização de mulheres com base na classificação de POSEIDON, interessam os marcadores de reserva ovária e os dados clínicos como a idade e resposta prévia a técnicas de PMA. Estes critérios revelam-se uma mais-valia na abordagem da mulher no que toca ao seu prognóstico reprodutivo, dado que organiza os seus dados em perfis prognósticos. Tal como descrito na Figura 4, existem 4 perfis prognósticos POSEIDON, que se dividem consoante os valores de TRO, idade e estimulação ovária prévia. Os grupos 3 e 4 compreendem mulheres com ROD pré-estimulação (CFA <5 e/ou AMH <1,2 ng/mL), com menos e mais de 35 anos, respetivamente, pelo que são consideradas “expectáveis más respondedoras ovárias”. Os grupos 1 e 2 englobam mulheres com má resposta ovária não expectável, com idades <35 anos e  $\geq 35$  anos respetivamente. Ambos os grupos representam mulheres que, apesar de apresentarem TRO que não evidenciam ROD, têm resultados insatisfatórios em estimulações ovárias prévias.<sup>(32, 33)</sup>

De facto, uma má resposta ovária pode representar um dos primeiros sinais de senescência ovária e consequentemente de ROD. Adicionalmente, sabe-se que a resposta ovária à FSH diminui com a idade, pelo que se espera um declínio da resposta à estimulação ovária com o avançar da idade. A identificação de mulheres com baixa probabilidade de resposta ovária implica um maior risco de um número reduzido de ovócitos obtidos pós-estimulação e, desta forma, um menor número de embriões a implantar. Assim, a abordagem sistematizada e centrada na mulher permite um melhor acompanhamento desta no seu desejo reprodutivo, pelo que estas classificações devem ser implementadas no aconselhamento.<sup>(31)</sup>

### 3. Fatores externos que potenciam o declínio da Reserva Ovária

Nas últimas décadas, assistiu-se ao aumento da incidência de infertilidade feminina sobretudo em mulheres mais jovens, o que motiva a discussão sobre quais os fatores que potenciam este decréscimo da reserva ovária. Aliada a este fenómeno, também a PMA tem

assumido especial destaque no que toca à preservação da fertilidade feminina. Havendo grande variabilidade de resultados dos TRO entre mulheres da mesma idade, o estudo dos fatores genéticos e/ou ambientais responsáveis por essa intervariabilidade tornou-se um dos principais temas em estudo no âmbito da fertilidade feminina. Encontram-se estabelecidos já alguns fatores etiológicos que predisõem para este declínio mais precoce, nomeadamente o tabagismo, o álcool, a idade da menarca, IMC, uso de contraceptivos hormonais, entre outros. Ao longo desta revisão, serão descritos apenas alguns dos fatores externos que estão descritos como potenciais agressores da reserva ovária. <sup>(34)</sup>

### 3.1 Tabagismo

O tabagismo é visto como um problema de saúde pública, não só no que toca a fertilidade feminina, mas também como fator de risco de muitas outras doenças. A nível reprodutivo, o tabaco pode alterar a fertilidade feminina natural, dado que os seus componentes podem lesar de formas variadas todos os constituintes do aparelho reprodutor feminino. Verifica-se que mulheres fumadoras apresentam com maior frequência idades precoces de menopausa, apresentando marcadores de reserva ovária reduzidos comparando com mulheres não fumadoras da mesma idade. A nível folicular, assiste-se a um compromisso do desenvolvimento e do crescimento dos folículos antrais como consequência do stress oxidativo dirigido às células da granulosa e de recorrentes danos no DNA, fenómeno que culmina na diminuição da qualidade dos ovócitos. Os níveis hormonais de mulheres fumadoras tendem a sofrer também alterações, nomeadamente dos níveis de estrogénio e progesterona que se mantêm reduzidos enquanto que os níveis de androgénios se encontram elevados. Dada a elevada procura de técnicas de PMA, é importante salientar que existe uma maior taxa de gravidez ectópica em mulheres fumadoras, resultado de alterações na contratilidade da musculatura lisa das trompas de Falópio. Vários estudos procuraram estabelecer uma relação entre os valores de AMH e o consumo de tabaco em mulheres fumadoras e não fumadoras. Os resultados mostraram que os níveis séricos de AMH são significativamente inferiores em mulheres fumadoras e que estes níveis sofrem um declínio acelerado comparativamente à população feminina não fumadora. <sup>(35, 36)</sup>

### 3.2 Álcool

O álcool representa também um dos principais fatores envolvidos no declínio precoce da reserva ovária, sendo alvo de vários estudos ao longo dos últimos anos. O consumo alcoólico

crónico representa também um problema de saúde mundial que se reflete em patologias multiorgânicas, afetando também a fertilidade feminina. No entanto, os seus efeitos ainda são alvo de estudo pelo que os mecanismos de lesão são ainda pouco conhecidos.<sup>(35)</sup>

Tal como o que se verifica em mulheres fumadoras, a exposição regular ao álcool potencia alterações a nível hormonal, nomeadamente níveis elevados de estrogénio e de progesterona. Como problemática comum na prática clínica e na sociedade, sabe-se que o álcool tem um atingimento hepático significativo, o que vai contribuir também para estas alterações hormonais através de inúmeros mecanismos. Estas alterações do microambiente podem então afetar o desenvolvimento folicular e, de certa forma, também a reserva ovária. O consumo alcoólico moderado de forma crónica leva a um aumento da concentração sérica de FSH, promove a diminuição tanto do volume ovário como do número de folículos antrais, refletindo-se no desenvolvimento folicular. A diminuição da contratilidade muscular das trompas de Falópio reflete também um dos efeitos do alcoolismo crónico, no entanto não se verificam taxas mais elevadas de gravidez ectópica. Apesar do álcool ser muitas vezes associado a um risco de ROD, ainda não existem estudos que demonstrem de forma clara esta relação.<sup>(35, 37)</sup>

### 3.3 Uso de Contraceção Hormonal

Atualmente, a contraceção hormonal oral (CHO) surge como uma terapêutica cada vez mais frequente na população feminina. Neste sentido, sendo a infertilidade feminina um tema de discussão frequente na prática médica, vários estudos procuraram estudar os possíveis efeitos desta terapêutica na reserva ovária feminina.<sup>(38, 39)</sup>

A CHO suprime o eixo HHO, culminando numa diminuição dos níveis hormonais de FSH, LH e estradiol e, consequentemente, à inibição da ovulação. Por outro lado, a CHO com maior dosagem de estradiol exerce uma maior inibição deste eixo, o que vai despoletar alterações hormonais mais acentuadas. Assim, os TRO como a AMH e a CFA estão também sujeitos a alterações quando realizados em mulheres sob contraceção hormonal, verificando-se que existe uma grande variabilidade neste grupo. Assim, em mulheres a realizar CHO, o mecanismo de supressão do eixo HHO levanta a necessidade de uma avaliação mais minuciosa e regular da reserva ovária através dos TRO, nomeadamente a AMH e a CFA. Um dos desafios na abordagem de mulheres sob CHO é a distinção entre uma verdadeira ROD e uma ROD como efeito da contraceção hormonal, procurando diagnosticar atempadamente mulheres com risco aumentado de insuficiência ovária prematura.<sup>(38, 40)</sup>

Como já foi referido em capítulos anteriores, a AMH é produzida pelas células da granulosa dos folículos pré-antrais e pequenos antrais, sendo que os folículos com diâmetros entre os 4 e os 8 mm contribuem com 60% da produção desta hormona dado que têm maior número de células da granulosa. No entanto, existe ainda um *pool* de folículos pré-antrais e pequenos antrais cuja secreção de AMH é independente da ação da FSH, o que possibilita a avaliação da AMH basal em mulheres com gonadotrofinas suprimidas por ação de contraceptivos hormonais.<sup>(38)</sup>

No sentido em que uma percentagem significativa da população feminina se encontra a realizar CHO, vários estudos procuraram demonstrar a sua relação com alterações da reserva ovárica. Num estudo realizado em 2015 em que foram avaliadas 887 mulheres com idades compreendidas entre os 19 e os 46 anos, concluiu-se que se assiste a uma redução de até 30% nos valores de AMH e de CFA e que o volume ovárico tende a diminuir até 50% com o uso de CHO. Para além disso, 5% das mulheres sob CHO com menos de 30 anos de idade apresentaram valores de AMH significativamente baixos (<5 pmol/L) e a percentagem de mulheres deste grupo com AMH <10 pmol/L foi considerada significativa, o que nos permite inferir sobre a sua influência negativa na reserva ovárica.<sup>(38, 41)</sup>

Desta forma, na abordagem de mulheres a realizar CHO, os TRO devem ser interpretados de forma meticulosa, de forma a permitir antecipar condições mais graves como a insuficiência ovárica prematura em mulheres com idade reprodutiva precoce.<sup>(41)</sup>

### 3.4 Cirurgia Pélvica e Abdominal

Ao longo dos últimos anos, tem sido debatida a influência de cirurgias pélvicas, nomeadamente da cirurgia anexial, na preservação da reserva ovárica de mulheres em idade fértil. Acredita-se que as intervenções cirúrgicas levantem a possibilidade de interrupção do fluxo sanguíneo ovárico e que deste fenómeno resulte uma diminuição dos valores de AMH e CFA por alteração do normal microambiente do desenvolvimento folicular. Para isso, vários estudos procuraram avaliar os valores dos TRO no período pós-operatório de mulheres submetidas a procedimentos cirúrgicos a nível pélvico.<sup>(42)</sup>

O Departamento de Obstetrícia e Ginecologia do *Southwest Hospital*, na China, realizou um estudo transversal onde foram avaliados os parâmetros ováricos (CFA e AMH sérica) de um total de 1513 mulheres com idades entre os 20 e os 47 anos, nomeadamente em mulheres com antecedentes cirúrgicos a nível pélvico. Neste estudo, as mulheres foram categorizadas com

base nos resultados dos TRO, isto é, tendo em conta os valores de referência para este estudo. A reserva ovárica foi considerada dentro dos parâmetros da normalidade se CFA apresentava entre 5 e 10 folículos bilateralmente, com diâmetros de 2 a 9 milímetros, e AMH sérica entre 0,06 e 18 ng/mL. Os resultados deste estudo demonstraram o impacto negativo da cirurgia anexial na reserva ovárica das mulheres em idade fértil, sendo esta diminuição dos valores de CFA e de AMH mais acentuada em mulheres com idades entre os 20 e os 36 anos. Este declínio da reserva ovárica pode ser explicado então pela interferência com o microambiente ovárico por interrupção sanguínea, levando a um atingimento do desenvolvimento folicular. <sup>(42)</sup>

Por outro lado, também os antecedentes cirúrgicos a nível abdominal têm sido vistos como potenciais agressores da reserva ovárica, o que motiva o estudo do impacto destas intervenções na fertilidade feminina. A obesidade revela-se como um dos principais problemas de saúde pública a nível mundial, sendo considerada a pandemia do século XXI à medida em que se assiste ao aumento progressivo da sua incidência em todas as faixas etárias. Esta incidência aumentada promove uma maior procura de soluções cirúrgicas como a cirurgia bariátrica, o que motiva ainda mais o estudo das suas repercussões na fertilidade das mulheres submetidas a esta classe de intervenções cirúrgicas. A obesidade é por si só um fator de risco para um declínio mais precoce e/ou mais acentuado da função ovárica, verificando-se que mulheres obesas apresentam níveis mais reduzidos de AMH e de Inibina B quando comparadas com mulheres com Índice de Massa Corporal (IMC) normal. Com a cirurgia bariátrica a ganhar destaque no tratamento da obesidade, vários autores procuraram estudar de que forma estes procedimentos atingem a reserva ovárica. Assim, o estudo de Merhi *et al.* (2008) revelou que mulheres com idade inferior a 35 anos sujeitas a estes procedimentos, obtiveram níveis séricos de AMH significativamente mais baixos quando comparados com os níveis pré-operatórios. Apesar de ainda desconhecido o mecanismo que promove esta alteração, os autores acreditam que o stress cirúrgico e uma expressão anormal do gene da AMH associada a uma deficiente absorção de precursores pode explicar este declínio de AMH. <sup>(43, 44)</sup> Noutro estudo, foram avaliados os níveis de AMH de 39 mulheres em idade reprodutiva com obesidade, no período anterior à gastrectomia e nos 6 e 12 meses seguintes à cirurgia. Quando comparados os valores pós-cirúrgicos com os valores basais, os autores verificaram que a concentração de AMH sofreu uma diminuição de 18% aos 6 meses e de 32% aos 12 meses. Salienta-se que os resultados deste estudo não foram atribuíveis à perda de peso experienciada pelas mulheres, o que nos aponta para um atingimento da reserva ovárica. Por outro lado, a redução do peso como resultado da cirurgia bariátrica tem um efeito positivo na secreção de hormonas pelo eixo HHO, na regulação dos ciclos menstruais, na ovulação e na disfunção sexual feminina. A cirurgia bariátrica deve ser

então aconselhada de forma individualizada, procurando estabelecer a relação benefício-risco desta cirurgia com base no perfil da doente. <sup>(45, 46)</sup>

Desta forma, na avaliação de mulheres sujeitas a cirurgia pélvica e/ou abdominal, é recomendada uma avaliação regular da função ovárica, nomeadamente a adoção de um protocolo durante o período intraoperatório aliado a uma maior consciencialização da mulher para a proteção ovárica. <sup>(42)</sup>

Procurando avaliar o impacto da cirurgia anexial na reserva ovárica de mulheres em idade fértil, tema central desta dissertação, serão discutidas no capítulo seguinte as repercussões das cirurgias anexiais mais comuns no que toca à reserva ovárica.

#### 4. Fertilidade Feminina: Qual o impacto da Cirurgia Anexial?

Como já foi referido anteriormente, a realização de cirurgias a nível pélvico e/ou abdominal apresenta benefícios, mas também acarreta riscos, um dos quais a diminuição da reserva ovárica. Ainda que não totalmente explicados, existem vários mecanismos que parecem predispor mulheres sujeitas a cirurgias anexiais a este decréscimo da função ovárica. Para além disto, a atual tendência de adiar a maternidade é acompanhada por uma maior taxa de recurso a técnicas de PMA por mulheres com idades reprodutivas mais avançadas, o que se revela cada vez mais um desafio na prática clínica. <sup>(4)</sup>

Os procedimentos médicos/cirúrgicos representam uma das principais etiologias dos casos de ROD e de insuficiência ovárica prematura, sendo a iatrogenia responsável por cerca de 7% dos casos. As intervenções cirúrgicas que envolvem os anexos uterinos podem danificar o normal funcionamento ovárico por atingimento do córtex ovárico ou por interrupção do suprimento sanguíneo destas estruturas, o que se vai refletir em alterações nos TRO das mulheres submetidas a estes procedimentos. Assim, existem inúmeras patologias ginecológicas que podem ter abordagem cirúrgica e que, deste modo, podem apresentar-se como potenciais agressoras à fertilidade feminina. Serão então abordadas as principais intervenções cirúrgicas (quistectomia, anexectomia e cirurgia por torção anexial) e as suas implicações nos valores dos testes de reserva ovárica, com base em estudos que demonstrem a relação entre estas duas entidades. <sup>(2)</sup>

## 4.1 Quistectomia por Quistos Anexiais Benignos

Os quistos ováricos benignos representam uma das patologias anexiais mais frequentes em mulheres em idade fértil (5-15%), podendo surgir de forma assintomática ou através de um quadro clínico caracterizado por tumefação a nível pélvico, dor e/ou irregularidade menstrual. A decisão de tratamento com intervenção cirúrgica vai depender da evolução do próprio quisto, que pode sofrer regressão espontânea ou aumentar de tamanho, ou apresentar características que alertem o médico ginecologista. As complicações dos quistos anexiais representam emergências ginecológicas que carecem de tratamento urgente, tais como a rotura, a hemorragia e torsão anexial. Desta forma, é recomendado o procedimento cirúrgico a mulheres com quistos ováricos de dimensões aumentadas, decisão que vai depender não só do tamanho, mas também do tipo de lesão, da idade da mulher e do desejo reprodutivo da mesma. Na abordagem cirúrgica, a quistectomia laparoscópica representa a opção de primeira linha, dado que confere uma recuperação pós-operatória mais rápida, com necessidade de doses menores de analgesia e com menor risco de recidiva quando comparada com a cirurgia aberta (laparotomia). Para além disto, no contexto feminino, o melhor aspeto estético das cicatrizes abdominais torna-se um dos pontos a considerar. Durante os últimos anos, estes procedimentos cirúrgicos tornaram-se intervenções comuns na prática clínica o que, aliado a uma maior necessidade de avaliação ovárica pelo adiamento da maternidade e pela crescente necessidade de técnicas de PMA, promoveu o estudo do impacto da quistectomia na reserva ovárica. Sabe-se que a quistectomia tem um impacto negativo no microambiente ovárico pela lesão tecidual que causa, que por sua vez pode prejudicar os folículos remanescentes e interferir com o desenvolvimento folicular fisiológico. Desta forma, são vários os estudos que demonstram que os níveis de AMH sofrem um declínio significativo 3 a 6 meses após a cirurgia, quando comparados com os valores pré-operatórios. Por outro lado, outros fatores têm sido igualmente associados a um maior impacto negativo na reserva ovárica, tais como o tamanho do quisto, a sua apresentação (unilateral ou bilateral), o tipo de lesão e os diferentes métodos hemostáticos utilizados durante o procedimento cirúrgico. <sup>(5, 7, 47)</sup>

Mansouri *et al.* (2022) estudaram o impacto da quistectomia laparoscópica na reserva ovárica de 113 mulheres com idades compreendidas entre os 18 e os 45 anos. Para minimizar possíveis limitações ao estudo, apenas foram selecionadas mulheres não obesas, sem história de cirurgia, radioterapia ou quimioterapia prévia, não utilizadoras de CHO, sem patologias endócrinas ou outras com interferência na avaliação, e com ciclos menstruais regulares. O doseamento de AMH realizou-se no dia anterior à quistectomia e 3 meses após o procedimento.

Os resultados demonstraram a influência negativa desta intervenção, verificando-se que os níveis de AMH desceram de  $4,48 \pm 1,32$  ng/mL para  $3,2 \pm 1,93$  ng/mL aos 3 meses de pós-operatório, diminuição esta considerada estatisticamente significativa ( $p \leq 0.001$ ). Para além disso, os autores procuraram também correlacionar outras características com os resultados apresentados, nomeadamente o tamanho do quisto, o número de cauterizações e a lateralidade dos quistos. Concluiu-se que mulheres com quistos bilaterais sofrem diminuições de AMH sérica mais acentuadas e que esta redução é maior em mulheres com endometriomas. As dimensões do quisto parecem também estar relacionadas com este declínio, dado que mulheres sujeitas a quistectomia de lesões de maiores dimensões ( $\geq 7$  centímetros) apresentam reduções mais acentuadas do nível de AMH na avaliação dos 3 meses pós-operatório. Para além disso, o número de cauterizações durante a cirurgia também apresentou influência negativa significativa nos valores de AMH sérica, estabelecendo-se valores mais reduzidos em mulheres sujeitas a mais cauterizações. Na tabela I são apresentados os resultados do estudo, no que toca ao tipo e dimensões dos quistos, à sua lateralidade, número de cauterizações realizadas, idade da mulher e IMC.<sup>(47-49)</sup> Iwase *et al.* (2010) comprovou também que os níveis séricos de AMH após quistectomia laparoscópica diminuem de forma significativa quando comparados com os níveis pré-operatórios.<sup>(50)</sup> Sireesha MU *et al.* (2021) analisou a variação da AMH após quistectomia laparoscópica e, para além de uma diminuição hormonal significativa 1 semana após a cirurgia, verificou que os níveis de AMH recuperam parcialmente aos 3 meses após o procedimento, comparando com os valores pré-operatórios. Segundo os resultados do estudo, os valores de AMH pré-operatório de mulheres com quistos não-endometrióides rondaram os  $5,47 \pm 1,14$  ng/mL, tendo sofrido uma diminuição na primeira avaliação pós-operatória (1 semana) para  $4,06 \pm 1,32$  ng/mL. A recuperação gradual dos valores de AMH é evidente nos resultados, correspondendo a  $4,37 \pm 1,20$  ng/mL aos 3 meses de pós-operatório. Assim, apesar de um declínio destes indicadores na primeira semana após quistectomia laparoscópica, vários autores descrevem uma recuperação de até 65% face aos níveis basais avaliados no pré-operatório. No entanto, esta abordagem cirúrgica acarreta sempre consequências a nível ovárico, uma vez que, apesar da recuperação parcial nos valores de AMH, ocorrem sempre danos permanentes no desenvolvimento folicular por mecanismos que despoletam inflamação, isquemia e edema.<sup>(5, 7)</sup>

Apesar de se verificar uma maior queda dos valores pós-operatórios de AMH em endometriomas, vários estudos comprovaram que a abordagem cirúrgica de não-endometriomas despoleta também alterações nos valores de TRO. Salihoğlu *et al.* (2016) comparou os valores de AMH pré e pós-quistectomia em mulheres com endometriomas e mulheres com quistos não-endometrióides. Apesar de mais acentuado no grupo dos quistos

endometrióides, verificou que ambos os grupos apresentaram um declínio significativo dos valores de AMH, quando comparados com os valores pré-operatórios.<sup>(7, 51)</sup> Adicionalmente, Ergun *et al.* (2015) evidenciaram uma diminuição significativa nas concentrações séricas de AMH no período de 3 meses após a quistectomia de não-endometriomas (AMH basal  $3.10 \pm 2.64$  ng/mL para AMH pós-operatória  $2.57 \pm 2.11$  ng/mL), resultado concordante com outros estudos efetuados.<sup>(7, 52)</sup>

Verificando que os níveis de AMH tendem a recuperar no pós-operatório, Huaping *et al.* (2021) procurou estabelecer o período temporal necessário para esta recuperação. Para isso, estudou dois grupos, um grupo de 67 mulheres submetidas a quistectomia laparoscópica unilateral por quistos não-endometrióides (grupo de observação pós-operatória) e um grupo controlo de 69 mulheres sem lesões ováricas, não submetidas a cirurgia. Os resultados do estudo são apresentados na Figura 5. Comparando os valores de AMH basais, o grupo sujeito a quistectomia apresentou uma taxa de declínio de AMH de 32,75% no primeiro mês após o procedimento. Ao terceiro mês, a taxa de declínio de AMH do grupo de observação foi de 19,63% quando comparados com os valores pré-operatórios e de 9,41% quando comparados com o grupo de controlo. Aos 6 meses de pós-operatório, a taxa de declínio entre ambos os grupos passou a 2,12%, e a uma taxa de 9,25% quando comparados aos valores basais de AMH, no grupo de observação. Salienta-se que no 3º e no 6º mês pós-operatório, as concentrações de AMH foram semelhantes no grupo de controlo e no grupo de observação, o que nos permite inferir que os níveis de AMH sofrem uma recuperação progressiva neste período temporal. A CFA foi também utilizada como método de avaliação ovárica em ambos os grupos, verificando-se que não existiu variação significativa em ambos os grupos nos vários momentos de avaliação (1º, 3º e 6º mês de pós-operatório). Também os valores de E2 e de FSH foram semelhantes nos vários momentos de avaliação pós-operatória em ambos os grupos. Desta forma, o tempo de recuperação ideal para a reserva ovárica após quistectomia unilateral laparoscópica é estimado em 6 meses.<sup>(6, 49)</sup>

Quanto às técnicas cirúrgicas, a quistectomia pode ser realizada por laparotomia ou laparoscopia, sendo cada vez mais comum o recurso à via laparoscópica. Avaliados os vários marcadores de reserva ovárica, verifica-se que, logo no 1º mês pós-operatório, mulheres submetidas a quistectomia laparoscópica tendem a ter menos variações ao nível dos índices de reserva ovárica quando comparadas com mulheres submetidas a laparotomia, o que nos sugere uma maior segurança do procedimento por via laparoscópica.<sup>(48)</sup>

## 4.2 Quistectomia por Endometriomas

A endometriose é uma doença que afeta uma percentagem significativa de mulheres e que está frequentemente associada a distúrbios de fertilidade feminina. Os endometriomas estão presentes em 17 a 40% das mulheres com endometriose e representam um terço dos quistos ováricos benignos que são abordados por quistectomia. Sendo uma condição frequente na população feminina, e com impacto nas técnicas de PMA, torna-se premente avaliar o seu impacto na reserva ovárica. A quistectomia laparoscópica representa o tratamento de 1ª linha para mulheres com endometriomas ováricos sintomáticos. <sup>(7, 53, 54)</sup>

Vários estudos demonstram a influência negativa destes procedimentos cirúrgicos na manutenção da reserva ovárica, seja pela remoção de tecido ovárico considerado saudável durante a quistectomia e a consequente perda de folículos ováricos, ou pela reação aos processos pós-cirúrgicos (inflamação, isquemia e edema). <sup>(5, 7, 55)</sup>

De facto, o declínio dos valores de AMH no período pós-quistectomia é transversal a centenas de estudos já realizados, havendo apenas discrepância na percentagem desta diminuição quando comparados estes valores com os valores de AMH no período pré-operatório. Por outro lado, sabe-se que a função ovárica apresenta, tal como em quistectomias por quistos não-endometrióides, uma recuperação gradual no período pós-cirúrgico. <sup>(4, 56, 57)</sup>

Karadağ *et al.* (2020) estudaram os efeitos da quistectomia por endometriomas e por quistos dermóides na reserva ovárica e concluíram que tanto a CFA como os níveis séricos de AMH apresentam uma diminuição mais acentuada no grupo de quistectomia por endometriomas aos 3 meses de pós-operatório. No grupo constituído por endometriomas, os valores de AMH passaram de  $2.04 \pm 0.68$  ng/mL para  $1.47 \pm 0.55$  ng/mL com o procedimento cirúrgico. Por outro lado, verificaram que este declínio dos valores de CFA e de AMH pós-operatória é tanto maior quanto maior o endometrioma (Figura 6). <sup>(58)</sup>

Chang *et al.* (2010) avaliaram os níveis séricos de AMH de mulheres submetidas a quistectomia, tendo doseado esta hormona no pré-operatório (AMH 2,23 ng/mL) e ao fim de 1 semana, 1 mês e 3 meses após a cirurgia. Verificou que os níveis de AMH diminuíram de forma significativa (AMH de 0,67 ng/mL) logo na primeira semana pós-quistectomia, o que é explicado pelo dano cirúrgico causado ao ovário. De seguida, assistiu-se a uma recuperação dos valores de AMH no primeiro mês pós-cirurgia (AMH 1,14 ng/mL), que prosseguiu até ao terceiro mês, tendo atingido valores de AMH de 1,50 ng/mL. Assim, salienta-se uma recuperação de 65% dos valores pré-operatórios de AMH em 3 meses – Figura 7. Deste estudo, verificou-se que mulheres com endometriomas apresentam uma maior diminuição dos valores de AMH na primeira

semana, quando comparadas com quistectomias por quistos não-endometrióticos (33,9% vs 69,2%) – Figura 8. Apesar deste declínio acentuado por parte do grupo de mulheres com endometriomas, a recuperação dos valores de AMH é também maior por parte deste grupo.<sup>(59)</sup> Sugita *et al.* (2013) avaliou também os valores de AMH após quistectomia de endometriomas, avaliando a concentração desta hormona 2 semanas antes, 1 mês e 1 ano após a intervenção cirúrgica. Os resultados demonstraram que a quistectomia por endometriomas leva a uma redução significativa do valor de AMH logo no 1º mês após cirurgia, quando comparado com os valores pré-operatórios. Para além disto, verificou-se que os níveis séricos de AMH um ano após quistectomia não foram significativamente diferentes dos apresentados após um mês do procedimento cirúrgico.<sup>(53)</sup>

A apresentação dos endometriomas, isto é, se são uni ou bilaterais, influencia também os valores pós-operatórios de AMH. Para além disso, está descrito que os níveis de AMH são significativamente mais baixos em grupos de quistectomia bilateral nos períodos pós-operatório precoce, intermédio e tardio. Os grupos de mulheres submetidas a quistectomia unilateral e bilateral apresentam um declínio significativo da AMH sérico de 39,5% e de 57,0%, respetivamente.<sup>(55, 56, 60)</sup> Sugita *et al.* (2013) verificou ainda que a quistectomia bilateral leva a uma maior diminuição nos valores de AMH quando comparados com os valores basais. Também Chang *et al.* (2010) evidenciou esta tendência para maior dano ovário em quistectomias bilaterais, tendo o grupo da quistectomia unilateral apresentado uma taxa de recuperação aos 3 meses de pós-operatório de 75% do nível pré-operatório, enquanto que o grupo da quistectomia bilateral apresentou uma taxa de recuperação para o mesmo período de apenas 32,1%. A variação dos valores de AMH após quistectomia unilateral e bilateral encontra-se evidenciada na Figura 8.<sup>(55, 59, 61)</sup>

A quistectomia para remoção de endometriomas pode ainda ser realizada de uma forma parcial ou total, o que levanta a questão de qual o impacto de cada uma destas técnicas cirúrgicas na reserva ovária. Javaheri *et al.* (2021) estudaram a influência de cada um destes procedimentos em grupos de mulheres com endometriomas, avaliando os valores de AMH no pré e pós-operatório. Os resultados revelaram que a quistectomia parcial é mais segura na manutenção da fertilidade feminina dado que este grupo teve uma menor redução dos valores de AMH quando comparado com o grupo de mulheres submetido a quistectomia total. Assim, sabendo que a quistectomia em mulheres com endometriose reduz a reserva ovária, a quistectomia parcial pode representar uma solução na manutenção da reserva ovária, especialmente em mulheres com endometriose com distúrbios de fertilidade.<sup>(62)</sup>

Sendo a quistectomia o tratamento de primeira linha na abordagem de mulheres com endometriomas sintomáticos, reconhecer os fatores de risco pré-cirúrgicos para um maior declínio da reserva ovária é crucial para a manutenção da fertilidade feminina. Desta forma, as concentrações basais e a lateralidade das lesões endometrióticas revelam-se fatores de risco significativos para ROD. Por outro lado, em mulheres já com ROD, a quistectomia deve ser um procedimento a ser ponderado de forma individualizada pelo seu impacto na reserva ovária.<sup>(63)</sup> Perante a necessidade de abordagem cirúrgica de endometriomas, devem ser adotadas técnicas que minimizem esta agressão e que, de certa forma, não desafiem a fertilidade feminina. Estudos verificaram que as várias técnicas de hemostase cirúrgica apresentam repercussões diferentes nos níveis de AMH pós-cirúrgico. A eletrocoagulação bipolar está associada a uma maior lesão ovária (especialmente a nível do córtex ovárico). Pelo elevado risco de um maior comprometimento da reserva ovária quando comparada com as restantes técnicas de hemostase (sutura), a eletrocoagulação bipolar deve ser evitada em mulheres já com critérios de infertilidade.<sup>(2, 54, 64, 65)</sup> Por outro lado, a existência de distúrbios da mesossalpinge contribui para uma maior diminuição dos valores de AMH pós-cirúrgicos. O suprimento sanguíneo do tecido ovárico é mantido pelo ligamento ovárico, pelo ligamento suspensor e pela mesossalpinge. Em casos de endometriose avançada, estas estruturas podem estar em risco pela presença de aderências graves que impossibilitem o adequado suprimento sanguíneo. Assim, aquando da quistectomia, a adesiólise pode ser também realizada de forma a melhorar a fertilidade pela recuperação da anatomia normal destas estruturas. Saito *et al.* (2016) procuraram perceber qual o impacto da condição anatómica da mesossalpinge em quistectomias por endometriomas nos níveis séricos de AMH pré e pós-cirúrgicos. Os resultados mostraram um maior declínio dos valores pós-operatórios em 1 ano quando comparados com os valores de um mês de pós-operatórios, em mulheres com comprometimento da mesossalpinge, submetidas a adesiólise. Assim, destaca-se a importância do suprimento sanguíneo adequado para a recuperação dos valores de AMH pós-quistectomia através do desenvolvimento da população folicular.<sup>(66)</sup>

### 4.3 Salpingectomy

A salpingectomy consiste na exérese cirúrgica de uma ou das duas Trompas de Falópio e representa uma das intervenções mais comuns na prática clínica atual. Existem várias indicações para esta realização desta cirurgia, nomeadamente gravidez ectópica, piossalpinge e, mais recentemente, mulheres com hidrossalpinge assintomática que necessitem de recorrer a

técnicas de PMA. Adicionalmente a estas, está também recomendada a salpingectomia em mulheres submetidas a histerectomia pelo risco de carcinoma ovárico. Esta crescente tendência para a salpingectomia acarreta preocupações sobre o seu impacto na reserva ovárica pela possibilidade de interrupção sanguínea ovárica. A maioria das mulheres que necessitam de salpingectomia são jovens e, desta forma, com desejo reprodutivo, pelo que se torna urgente perceber se este procedimento pode comprometer a sua fertilidade. <sup>(4, 67)</sup>

Assim, vários estudos procuraram perceber de que forma a salpingectomia afetava a reserva ovárica, mais concretamente, se se assistia a um declínio significativo dos valores de AMH pós-cirúrgicos quando comparados com os valores de AMH pré-salpingectomia. A revisão sistemática realizada por Mohamed *et al.* (2017) concluiu que a salpingectomia não provocou nenhuma alteração estatisticamente significativa nos níveis séricos de AMH. Por outro lado, esta revisão analisou também o efeito da lateralidade da salpingectomia e revelou que a salpingectomia bilateral não apresentou dados significativamente diferentes quando comparados com os da salpingectomia unilateral. Assim, apesar da possibilidade de interrupção do fluxo sanguíneo ovárico aquando do procedimento cirúrgico, não se verificaram alterações a curto prazo nos valores de AMH pós-operatórios. No entanto, estes estudos descrevem apenas os efeitos a curto prazo da salpingectomia na reserva ovárica, pelo que não se pode inferir sobre os efeitos a longo prazo desta intervenção. Autores descrevem que o dano ovárico pós-salpingectomia pode representar um processo crónico e que, por esta razão, não se evidenciam alterações logo no pós-operatório precoce. A isquemia ovárica crónica resultante da salpingectomia pode apresentar consequências foliculares a longo prazo, conduzindo à redução do número de pequenos folículos antrais e, consequentemente, ao declínio da AMH sérica.<sup>(67)</sup> Também Rustamov *et al.* (2016) concluíram que não existe associação significativa entre o declínio da reserva ovárica e a realização de salpingectomia.<sup>(68)</sup> Mais recentemente, Gupta *et al.* (2023) estudaram o efeito da salpingectomia como procedimento oportunístico na histerectomia de mulheres em idade pré-menopausa, analisando os valores de AMH de mulheres sujeitas na histerectomia com salpingectomia bilateral e de mulheres sujeitas apenas a histerectomia. Os níveis séricos de AMH e de FSH nos três meses de período pós-operatório revelaram-se diminuídos, mas de forma não significativa. Os resultados deste estudo evidenciaram que a salpingectomia efetuada neste contexto também não apresenta efeitos a curto-prazo na reserva e função ovárica. Desta forma, na eventual indicação para salpingectomia, este procedimento considera-se seguro para a manutenção da reserva ovárica.<sup>(69)</sup>

Como já foi referido anteriormente, uma das indicações para salpingectomia é a gravidez ectópica, pelo que Luo *et al.* (2019) investigaram o efeito da salpingectomia na reserva ovárica em mulheres com gravidez ectópica. A revisão realizada pelos autores demonstrou mais uma vez que a realização de salpingectomia não afeta a função e/ou a reserva ovárica em mulheres com gravidez ectópica.<sup>(70)</sup> Por outro lado, Ozyer *et al.* (2012) estudaram os efeitos da laqueação tubar durante a cesariana nos valores séricos de AMH, tendo concluído que não se verificam alterações significativas nos valores pós-operatórios desta hormona. Estes dados permitem-nos concluir que a laqueação tubar intraoperatória se revela um procedimento prático e seguro no que toca à fertilidade feminina.<sup>(71, 72)</sup>

De facto, a salpingectomia é considerada um procedimento cirúrgico seguro a curto prazo para a manutenção da fertilidade, pelo que pode ser recomendado a todas as mulheres com indicação para esta intervenção. No entanto, salientamos que as repercussões da interrupção sanguínea ovárica permanecem ainda desconhecidas, pelo que não se conhecem de forma segura as suas consequências a longo prazo.<sup>(4, 69)</sup>

#### 4.4 Torção Anexial

A torção ovárica é um evento raro caracterizado pela torção dos ligamentos que sustentam os anexos, com consequente interrupção do fluxo sanguíneo para estes órgãos. O ovário é irrigado de forma dupla, isto é, através das artérias ováricas e das artérias uterinas, pelo que a torção dos ligamentos que transportam este sistema arterial pode levar a congestão venosa, edema, compressão arterial e eventualmente interrupção da irrigação sanguínea do ovário. Numa fase inicial, fluxo venoso é obstruído e só posteriormente se assiste à interrupção do fluxo arterial devido ao edema causado pela torção. Estes fenómenos têm potencial para causar necrose ovárica, enfarte, hemorragia e até peritonite. Desta forma, a torção anexial corresponde a uma verdadeira emergência cirúrgica que, quando não resolvida num curto espaço temporal, pode levar à perda de funcionalidade do mesmo, e consequentemente a um quadro de subfertilidade. Esta condição surge em qualquer idade mas é mais comum em mulheres em idade reprodutiva, o que despoleta o interesse de vários autores em determinar se estes eventos apresentam repercussões ao nível da reserva ovárica. O tratamento cirúrgico da torção ovárica vai depender da viabilidade do ovário, sendo que o principal objetivo do tratamento emergente é a preservação anexial por ooforopexia (fixação ovárica à parede abdominal). Após a destorção ovárica atempada, estudos demonstraram que os ovários se mantêm funcionais em mais de 90% das pacientes.<sup>(73, 74)</sup>

Yasa *et al.* (2017) estabeleceram um estudo com o objetivo de avaliar o impacto da cirurgia laparoscópica de destorção ovárica na reserva ovárica, avaliando a CFA e os níveis de AMH sérica nos períodos pré e pós-cirúrgico. Os resultados evidenciaram que, apesar de se observar uma CFA menor no ovário intervencionado 1 mês após a destorção cirúrgica, não se objetivaram alterações significativas na CFA desse mesmo ovário entre o 1º e o 3º mês de pós-operatório. Aos 3 meses de pós-operatório, não se verificaram diferenças significativas na CFA entre o ovário intervencionado e o ovário contralateral. Quanto à AMH, verificou-se que a sua concentração permaneceu quase inalterada após um mês da cirurgia e que aumentou ligeiramente aos 3 meses de pós-operatório, quando comparados com os valores pré-operatórios. A Figura 9 ilustra as alterações verificadas ao nível da CFA e de AMH nas mulheres submetidas a destorção ovárica laparoscópica. <sup>(75)</sup>

Sendo os fenómenos de isquemia e de reperfusão sanguínea os principais responsáveis pelo dano anexial, estes têm sido alvo de investigação relativamente à sua repercussão na reserva ovárica. Yucel *et al.* (2014) estudaram as repercussões do fenómeno de torção-destorção a nível folicular, nomeadamente na CFA. Concluíram que a lesão tecidular decorrente da interrupção do fluxo sanguíneo no 14º dia de torção anexial não é significativa. Por outro lado, a duração da torção e a intensidade do dano ovárico não afetam a reserva folicular, dado que não se assistiu a alterações estatisticamente significativas no número de folículos (primordiais, primários, secundários e terciários). Assim, o estudo demonstra que o cirurgião deve sempre procurar a preservação do ovário afetado ao invés da sua exérese. Ozler *et al.* (2013) desenvolveram um estudo que avaliou tanto os níveis hormonais e de CFA como a histopatologia ovárica de ratos após 3 horas de isquemia seguidas de 3 horas de reperfusão sanguínea. Contrariamente aos resultados acima reportados, estes fenómenos de isquemia-reperfusão resultaram no declínio significativo dos níveis séricos hormonais (AMH, inibina B e de E2) e da CFA, o que demonstra que a torção ovárica pode apresentar algum grau de atingimento da reserva ovárica e que a cirurgia conservadora (destorção ovárica e ooforopexia) pode não ser suficiente para proteger a fertilidade feminina. <sup>(76, 77)</sup>

A investigação realizada por Bozdag *et al.* (2014) avaliou o impacto da cirurgia de destorção na reserva ovárica, pelo que foi avaliada a CFA no ovário afetado e no ovário contralateral de mulheres intervencionadas cirurgicamente. Os resultados demonstraram que a contagem média de folículos antrais no ovário intervencionado foi  $12,3 \pm 8,4$ , enquanto a CFA do ovário contralateral foi de  $11,3 \pm 7,4$ , permitindo aos autores concluir que este procedimento cirúrgico não compromete a CFA e, deste modo, a reserva ovárica. <sup>(78)</sup>

A nível pediátrico, apesar da torção ovárica não ser uma patologia com uma incidência significativa, deve ser uma condição clínica rapidamente diagnosticada, dado que uma intervenção cirúrgica fora da janela temporal ideal pode culminar na impossibilidade de preservação ovárica e no consequente risco de infertilidade feminina. Desta forma, Oskayli *et al.* (2019) analisaram as concentrações séricas de AMH em crianças submetidas ao tratamento cirúrgico de torção ovárica, tanto pela preservação ovárica por ooforopexia ou pela ooforectomia. Através de um *follow-up* médio de 5 anos, os autores procuraram analisar as implicações a longo-prazo destes procedimentos cirúrgicos na reserva ovárica. Os resultados mostraram que o grupo de ooforectomia unilateral apresentou níveis séricos de AMH mais baixos quando comparados com os níveis do grupo ooforopexia ( $2.70 \pm 2.11$  ng/mL e  $5.54 \pm 2.25$  ng/mL, respetivamente), o que demonstra uma diferença significativa entre estes procedimentos. Assim, este estudo suporta, uma vez mais, que no momento cirúrgico deve ser privilegiada a preservação ovárica sempre que possível, dada a sua importância a longo-prazo para a fertilidade feminina. <sup>(79, 80)</sup>

Apesar da hipótese inicialmente conjecturada de que a interrupção do fluxo sanguíneo decorrente da torção-destorção ovárica poderia causar danos na reserva ovárica, o procedimento cirúrgico parece revelar-se seguro e essencial para a preservação da reserva ovárica e da fertilidade feminina.<sup>(75)</sup> Ainda que a ooforectomia continue a ser ainda realizada no tratamento da torção anexial, o tratamento por abordagem conservadora (ooforopexia) tem sido visto como a principal opção, especialmente em mulheres com idades mais jovens, dado o impacto negativo da ooforectomia na fertilidade feminina. A ooforopexia revela-se uma intervenção cirúrgica segura, com mínima morbilidade pós-operatória e que oferece à mulher uma maior segurança da sua fertilidade com preservação da função ovárica. <sup>(73, 81, 82)</sup>

## 5. Métodos de otimização da reserva ovárica em mulheres submetidas a cirurgia anexial

A fertilidade feminina pós-cirúrgica consiste numa das mais frequentes questões feitas por parte das mulheres que irão ser sujeitas a intervenções anexiais. Pela revisão da bibliografia já realizada anteriormente, sabe-se que existem intervenções cirúrgicas que predisõem a um maior declínio da reserva ovárica, como é o caso da quistectomia por endometriomas. Na necessidade deste tipo de cirurgias, o cirurgião deve não só explicar os riscos do procedimento

a que a mulher será submetida, mas também de que forma é que estes riscos podem ser minimizados no período pós-operatório. Assim, a otimização da fertilidade é um dos principais desafios do período pós-cirúrgico.<sup>(83)</sup>

De forma transversal na prática médica global, uma alimentação equilibrada surge como medida de proteção da saúde, devendo ser incentivada a sua adoção por parte da mulher. Por outro lado, sabe-se que um dos principais fatores de risco para o declínio da reserva ovárica é o IMC elevado. A obesidade influencia negativamente a fertilidade feminina, afetando desde a qualidade ovocitária ao processo de pré-implantação embrionária. A exposição a concentrações aumentadas de ácidos gordos revela-se tóxica para o microambiente folicular, promovendo lesão celular nos tecidos reprodutivos e estabelecendo um estado inflamatório crónico que culmina em desequilíbrios hormonais na mulher. Adicionalmente à dieta, a cessação tabágica e a restrição do consumo alcoólico são também atitudes a ser incentivadas por parte do médico, dado o seu impacto negativo na reserva ovárica. De facto, as mudanças do estilo de vida representam um dos principais passos para a manutenção da fertilidade feminina.<sup>(83-85)</sup>

Por outro lado, o seguimento médico regular surge como um dos pilares na abordagem destes casos, salientando-se a importância deste seguimento em todo o percurso clínico da paciente. Tanto ao longo do período pré-operatório como ao longo dos anos que sucedem a intervenção, a mulher deve ser orientada de forma individualizada, procurando o aconselhamento ideal com base nas suas comorbilidades, história familiar e, claro, no seu desejo reprodutivo. Em situações de patologia feminina com necessidade de cirurgia anexial, o médico deve abordar possibilidades como a criopreservação de tecido ovárico ou até de recurso ao banco de gâmetas em mulheres com critérios de infertilidade ou de ROD. Sempre que possível, o cirurgião deve optar por técnicas menos invasivas e de certa forma menos agressivas para a capacidade reprodutiva. Após a cirurgia, está recomendado acompanhamento médico regular, com realização de exames complementares periódicos, nomeadamente a ecografia ginecológica transvaginal como exame rotineiro. Adicionalmente a esta avaliação, o médico deve descartar e explicar outras situações clínicas que devem ser evitadas, tais como infeções sexualmente transmissíveis ou exposições a agentes gonadotóxicos, sejam eles ambientais ou farmacológicos.<sup>(3)</sup>

## Conclusão

Ao longo dos últimos anos, assistiu-se a um grande desenvolvimento de inúmeras técnicas tanto de diagnóstico como de tratamento nas áreas médicas, o que despoletou a necessidade de uma avaliação da reserva ovárica de forma mais fidedigna, nomeadamente no contexto de consultas de PMA. Aliado a um maior seguimento médico, a crescente necessidade de recurso a procedimentos cirúrgicos para tratamento de condições ginecológicas, coloca em dúvida se estes procedimentos são seguros relativamente à preservação da sua fertilidade.<sup>(86)</sup>

De facto, o atingimento ovárico após cirurgia anexial revela-se transversal a um grande número de estudos realizados neste contexto, pelo que se verificam valores de AMH mais reduzidos na avaliação pós-operatória quando comparados com os valores pré-operatórios. No que toca à quistectomia, estudos demonstram a sua influência negativa na preservação da fertilidade feminina, pela diminuição significativa já comprovada dos valores de AMH no período pós-operatório. Para além disto, sabe-se que existem outros fatores como o tipo de lesão anexial, a sua lateralidade e respetivas dimensões, que predispõem a uma redução mais significativa na avaliação com este TRO. A quistectomia por endometriomas está associada a um maior declínio da reserva ovárica, apresentando níveis de AMH pós-operatórios mais reduzidos quando comparados com os valores após quistectomia de lesões não-endometrióides. Apesar do impacto negativo na fertilidade feminina, vários estudos demonstraram que existe uma tendência para a sua recuperação aos 6 meses de pós-operatório, o que devolve a esperança no tratamento de lesões quísticas em mulheres com risco de infertilidade. Assim, na abordagem de uma mulher com quistos ováricos, é imprescindível explicar que o procedimento pode ter repercussões a nível da reserva ovárica, estando recomendada a sua avaliação antes da realização da quistectomia, especialmente em mulheres com desejo de maternidade futura.<sup>(6,</sup>

47, 58, 59)

Por sua vez, a salpingectomia representa uma das abordagens cirúrgicas em Ginecologia com mais indicações, pelo que o estudo do seu impacto na reserva ovárica também é discussão por vários autores. A revisão sistemática desta problemática permite a conclusão de que a salpingectomia não apresenta risco a curto prazo para a reserva ovárica, permanecendo ainda incerto o seu impacto a longo prazo. De qualquer das formas, a salpingectomia revela-se um procedimento seguro na preservação da fertilidade feminina, pelo que deve ser recomendado a mulheres com indicação para tal.<sup>(4, 67, 68)</sup>

Por último, também foram analisados os efeitos da cirurgia de destorção anexial nos parâmetros de reserva ovárica. Apesar do esperado dano ovárico decorrente do fenómeno de

isquemia-reperfusão ovárica, estudos demonstraram que as alterações pós-cirúrgicas na CFA e nos valores de AMH não são significativas. Adicionalmente, um estudo obteve valores de AMH pós-cirúrgicos aos 3 meses superiores aos valores pré-cirúrgicos, o que ilustra a preferência pela ooforopexia ao invés da ooforectomia do ovário afetado. Tal como a salpingectomia, a cirurgia de destorção ovárica revela-se um procedimento seguro em termos de fertilidade, pelo que deve ser o tratamento de primeira linha na rápida abordagem de uma torção anexial. (73, 75, 76)

Transversalmente à prática clínica, os tratamentos devem ser equacionados de forma individualizada, ponderando os benefícios e os riscos de cada intervenção de forma a minimizar a iatrogenia. Respondendo à questão inicialmente colocada pela presente dissertação, a cirurgia anexial representa um dos pilares no tratamento de diversas condições femininas, revelando-se segura na preservação da fertilidade feminina. Para além do período pós-operatório, salienta-se a importância do seguimento médico regular da mulher submetida a este tipo de intervenções cirúrgicas, de modo a minimizar e/ou potenciar a sua reserva ovárica ao longo da sua vida reprodutiva. (3, 83)

## Apêndice: Figuras

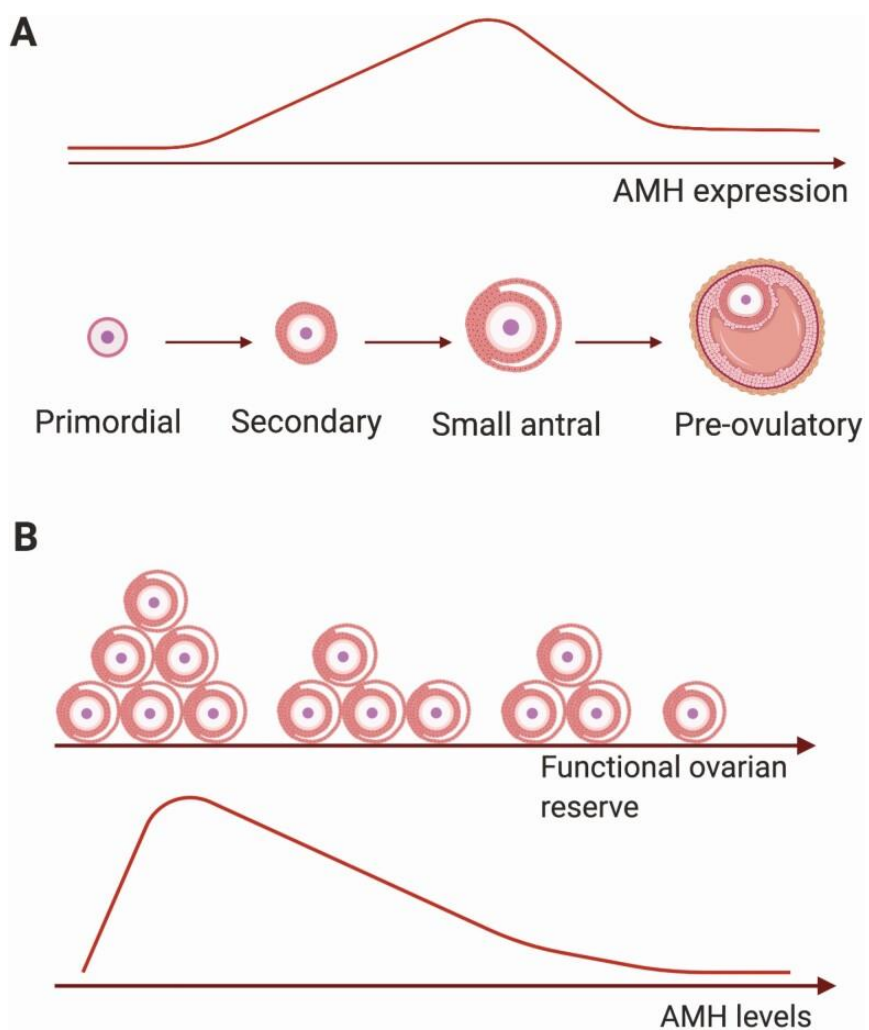


Figura 1 – Expressão da AMH nas diferentes fases do desenvolvimento folicular **(A)** e níveis de AMH em relação à ROF **(B)**.<sup>(22)</sup>

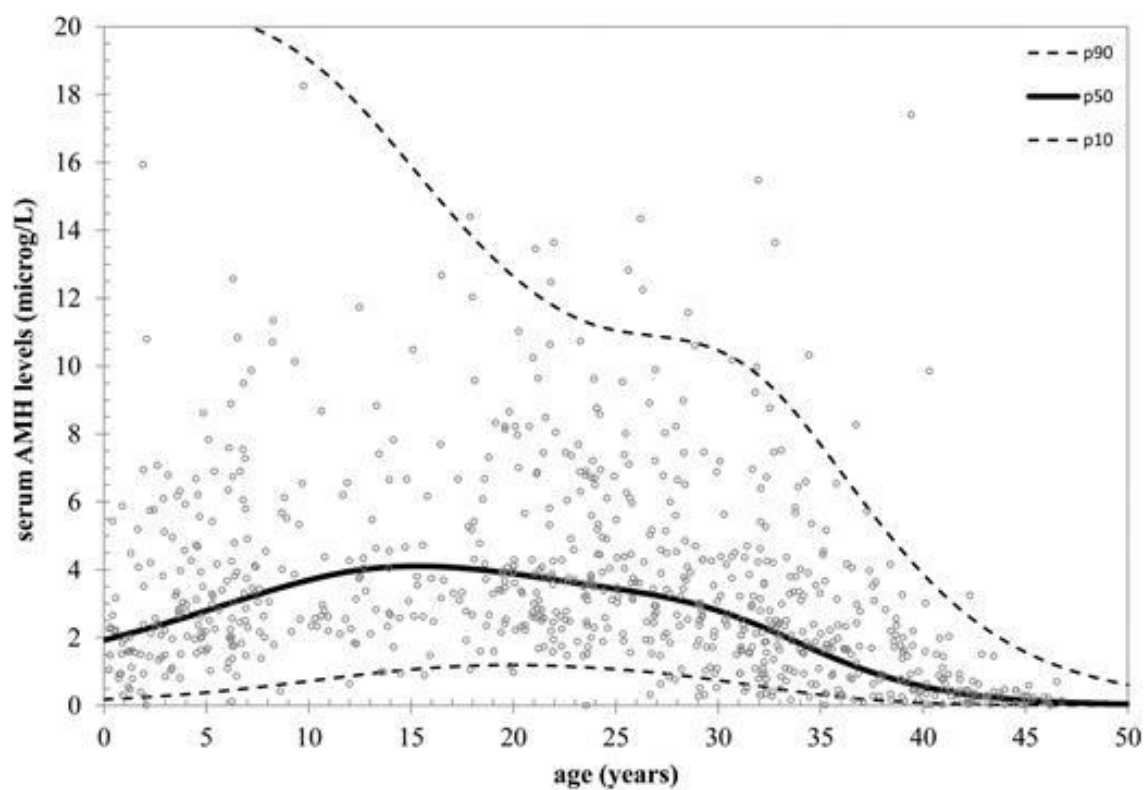


Figura 2 – Nomograma da AMH *versus* idade. Linhas de referência de AMH sérico para os percentis 10,50 e 90 dos valores previstos. <sup>(23)</sup>

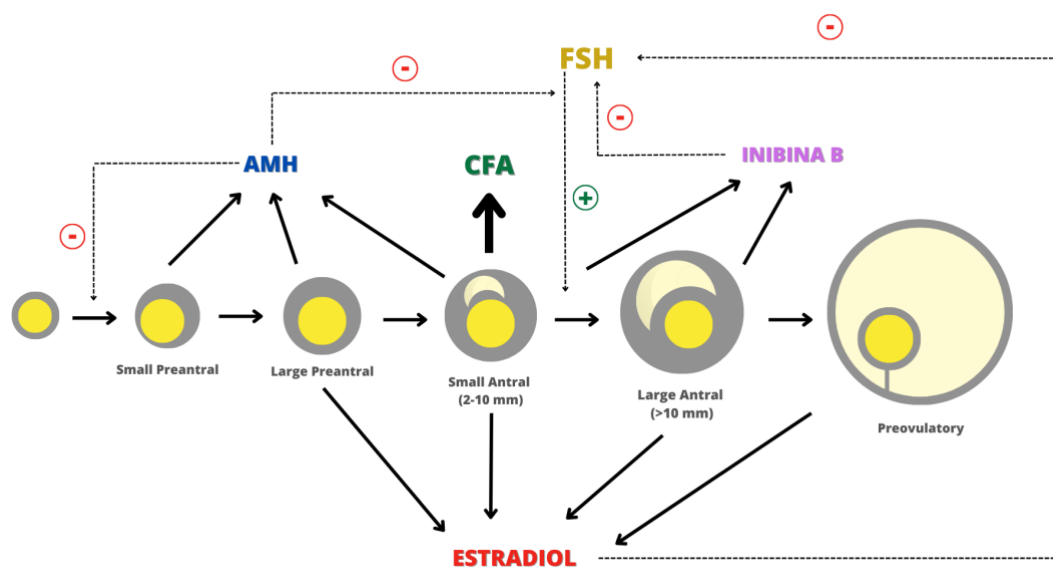


Figura 3 – Expressão Hormonal e Testes de Reserva Ovária. Adaptado de Tal. *Contemporary ovarian reserve tests. Am J Obstet Gynecol* 2017. <sup>(8)</sup>

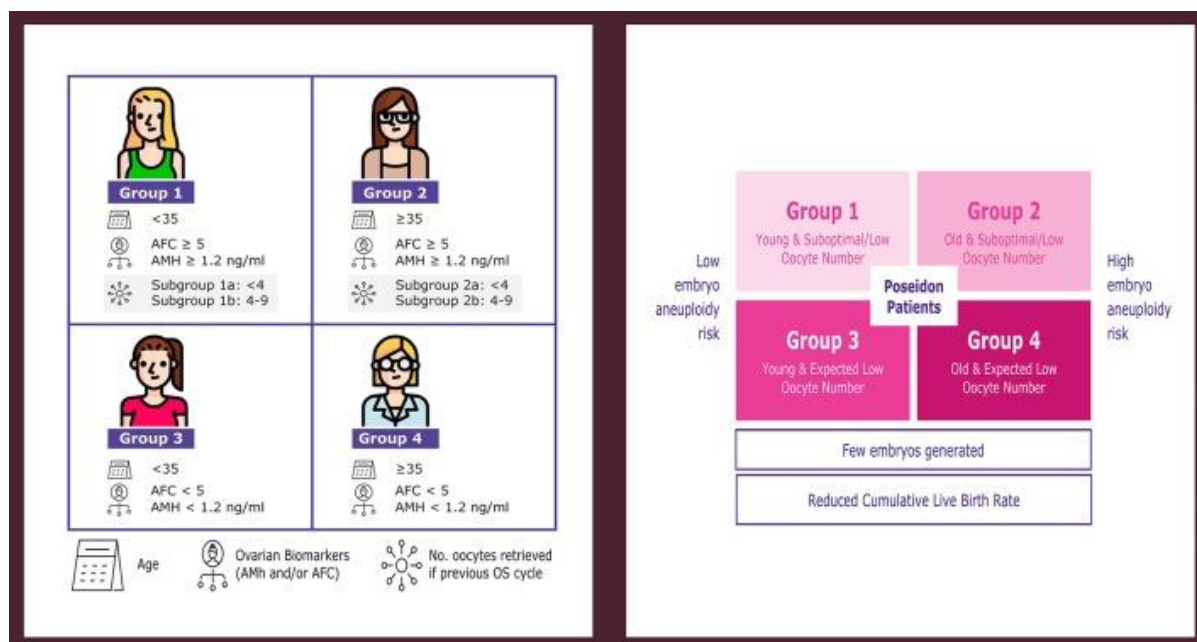


Figura 4 – Critérios POSEIDON e Perfis Prognósticos POSEIDON. <sup>(33)</sup>

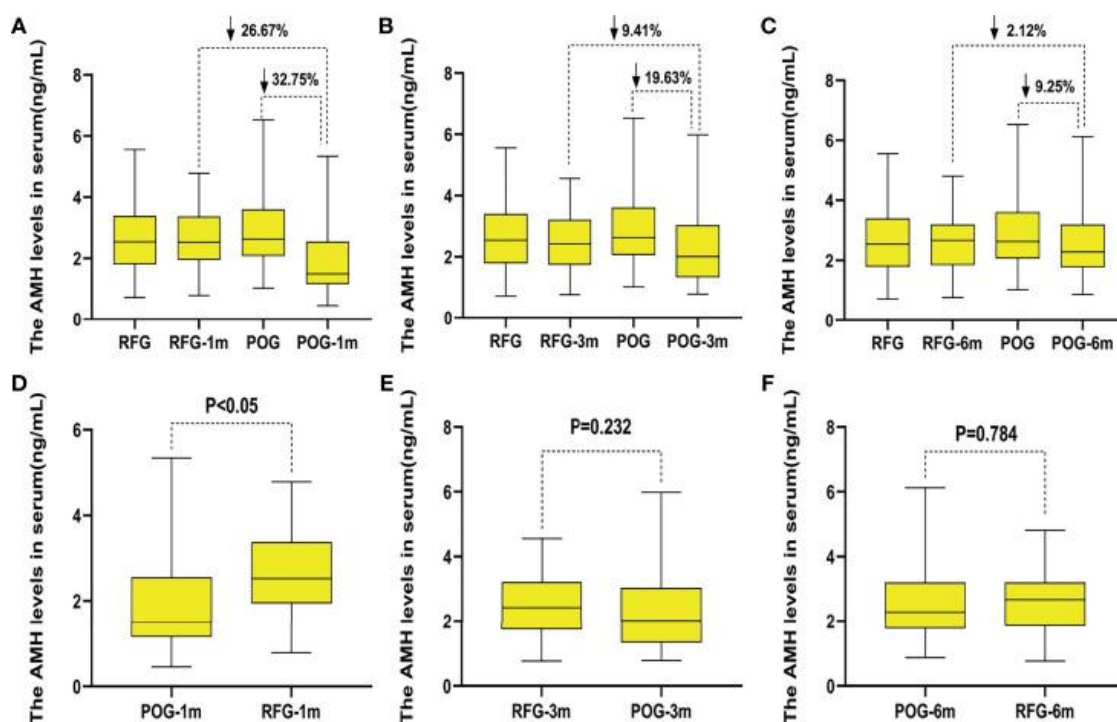
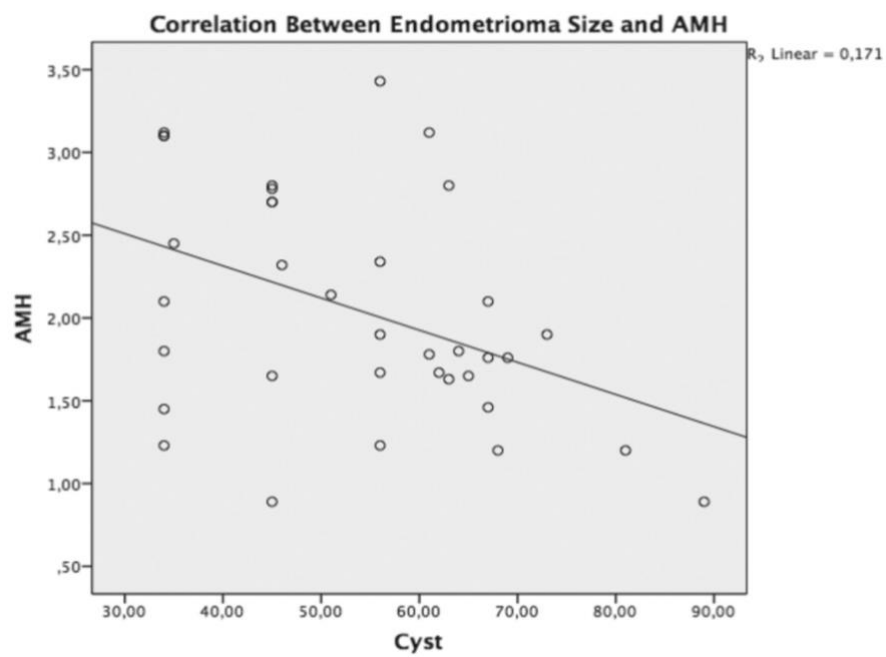


Figura 5 – Flutuações nos níveis séricos de AMH após quistectomia por quistos não-endometrióticos em dois grupos - grupo POG (grupo de observação pós-operatória) e grupo RFG (grupo de referência, não submetido a cirurgia). **A)** Comparando com os valores pré-operatórios, o grupo POG apresentou uma taxa de declínio de AMH de 32,75% no primeiro mês. A taxa de declínio de AMH foi de 26,67% quando comparada com os níveis de AMH do grupo RFG. **B)** Já nos 3 meses de pós-operatório, o grupo POG apresentou uma taxa de declínio dos valores de AMH de 19,63% quando comparados com os valores basais. Comparando com o grupo RFG, a taxa de declínio do grupo POG foi 9,41%. **C)** Na avaliação dos 6 meses de pós-operatório, a taxa analisada revelou-se 9,25% dos valores pré-operatórios e apenas 2,12% quando comparada com os valores do grupo RFG. **D)** Comparando os grupos POG e RFG no primeiro mês de pós-operatório, assiste-se a uma diminuição significativa dos valores de AMH no grupo POG. **E e F)** São comparados os valores de AMH em ambos os grupos nas três fases de avaliação (1,3 e 6 meses de pós-operatório). Verifica-se que os níveis de AMH não variaram de forma significativa entre RFG e POG nos 3 e 6 meses de pós-operatório. <sup>(6)</sup>

a)



b)

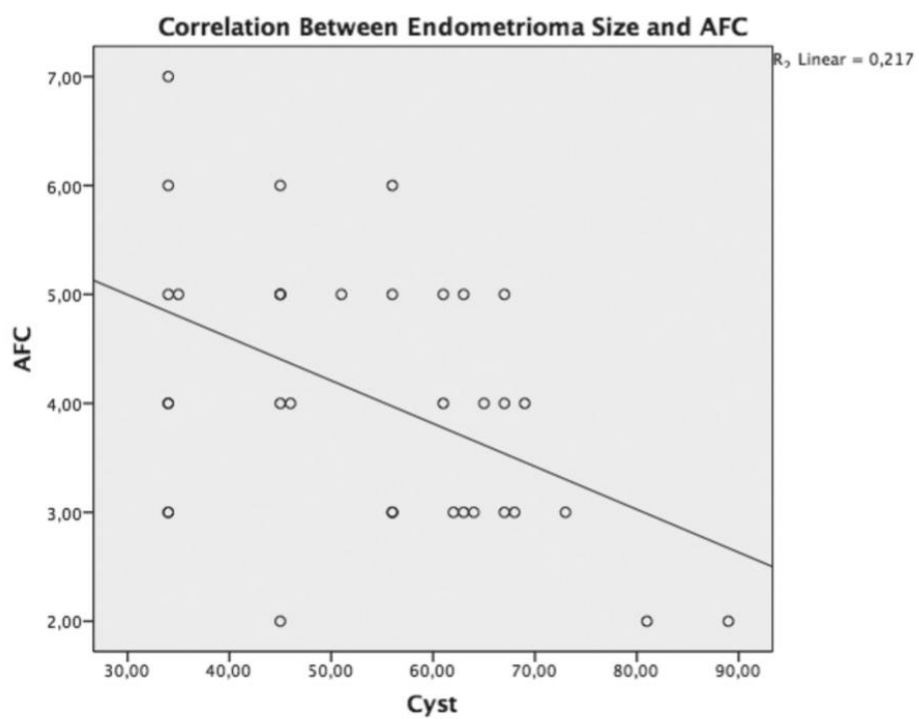


Figura 6 – Relação entre as dimensões do endometrioma e os níveis de AMH **(a)** e a CFA pós-operatória **(b)**. <sup>(58)</sup>

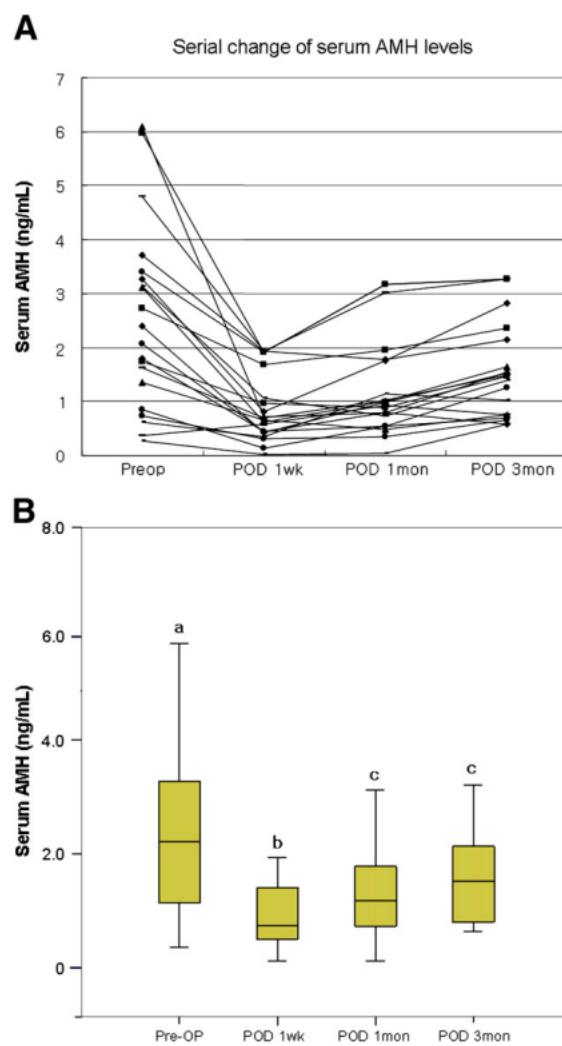


Figura 7 - Flutuações nos níveis séricos de AMH na avaliação pré-operatória e nas avaliações pós-quistectomia laparoscópica (1 semana, 1 mês e 3 meses). <sup>(59)</sup>

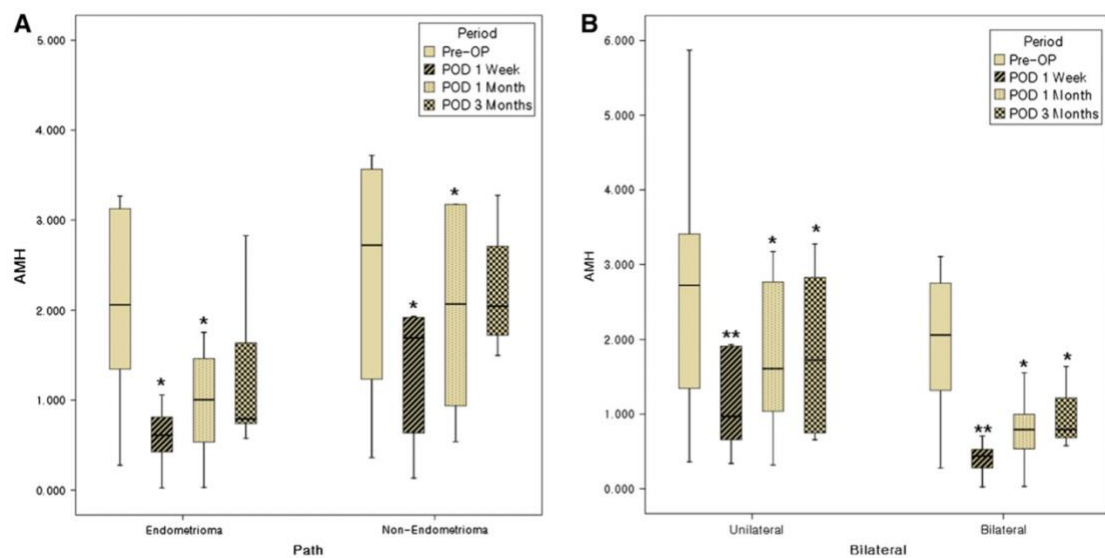


Figura 8 – Variação dos valores de AMH com a quistectomia em 2 grupos, quistos endometrióticos e quistos não-endometrióticos **(A)**. Em **(B)** verifica-se a variação dos valores de AMH após quistectomia unilateral e bilateral. <sup>(59)</sup>

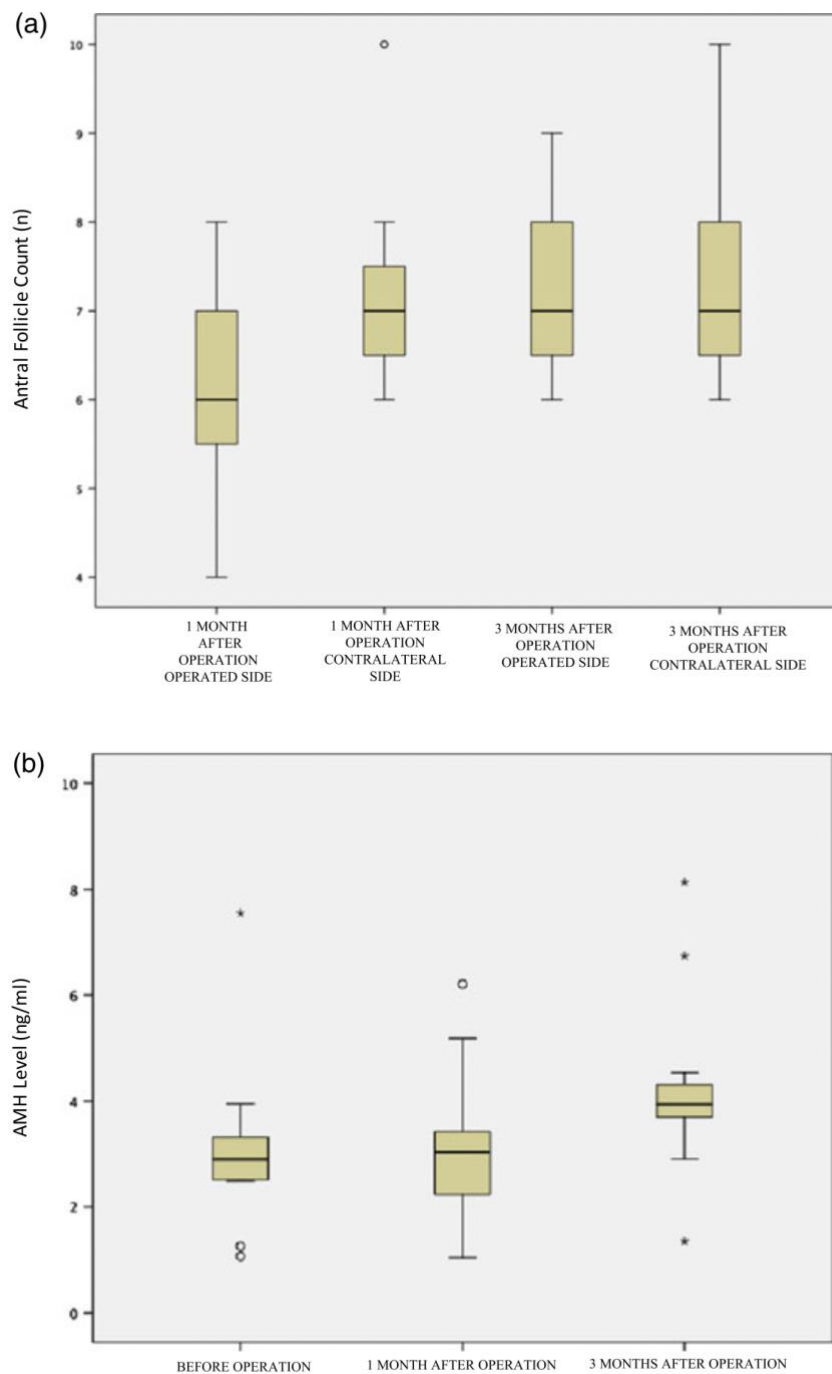


Figura 9 – Alterações na CFA **(a)** e nos valores séricos de AMH **(b)** em mulheres submetidas a cirurgia laparoscópica de distorção ovárica, no período pré-operatório, 1 mês e 3 meses após a cirurgia. <sup>(75)</sup>

## Apêndice: Tabelas

| Variables                   |                    | n (%)      | preoperative | Postoperative 3 months | MD†         | P-value†† |
|-----------------------------|--------------------|------------|--------------|------------------------|-------------|-----------|
| AMH level, ng/ml            |                    | 113 (100)  | 4.48 ± 1.32  | 3.20 ± 1.93            | 1.28 ± 0.93 | > 0.001*  |
| Number of cauterizations, n | ≥ 1                | 28 (24.8)  | 5.05 ± 1.02  | 4.64 ± 1.22            | 0.42 ± 0.4  | > 0.001** |
|                             | 2 - 4              | 30 (26.5)  | 4.73 ± 1.38  | 3.86 ± 1.58            | 0.86 ± 0.56 |           |
|                             | < 4                | 55 (48.7)  | 4.06 ± 1.31  | 2.11 ± 1.77            | 1.95 ± 0.76 |           |
| Cyst size, cm               | > 7                | 47 (41.2)  | 4.40 ± 1.29  | 3.02 ± 1.95            | 1.38 ± 1    | 0.34***   |
|                             | ≤ 7                | 66 (58.4)  | 4.5 ± 1.35   | 3.30 ± 1.93            | 1.21 ± 0.87 |           |
| Bilaterality                | Unilateral         | 105 (92.9) | 4.57 ± 1.25  | 3.35 ± 1.82            | 1.21 ± 0.92 | 0.01***   |
|                             | Bilateral          | 8 (7.1)    | 3.26 ± 1.67  | 2.33 ± 1.17            | 2.08 ± 0.83 |           |
| Type of cyst                | Serous cystadenoma | 9 (8)      | 4.35 ± 1.97  | 2.83 ± 1.94            | 1.51 ± 0.65 | >0.001**  |
|                             | Dermoid            | 29 (25.7)  | 5.18 ± 1.24  | 4.38 ± 1.10            | 0.79 ± 0.68 |           |
|                             | Endometrium        | 41 (36.3)  | 4.57 ± 1.25  | 1.40 ± 1.14            | 2.09 ± 0.7  |           |
|                             | Other              | 34 (30.1)  | 5.11 ± 1.08  | 4.46 ± 1.42            | 0.65 ± 0.63 |           |
| Age, y                      | ≥ 35               | 74 (65.4)  | 4.60 ± 1.32  | 3.44 ± 1.97            | 1.24 ± 0.95 | 0.61***   |
|                             | < 35               | 39 (34.6)  | 4.09 ± 1.24  | 2.75 ± 1.79            | 1.34 ± 0.95 |           |
| BMI, kg.m <sup>2</sup>      | ≥ 25               | 58 (51.4)  | 4.25 ± 1.56  | 2.90 ± 1.97            | 1.49 ± 0.54 | 0.38***   |
|                             | < 25               | 55 (48.6)  | 4.49 ± 1.29  | 3.13 ± 1.54            | 1.22 ± 0.73 |           |

AMH, Anti-müllerian hormone; MD, Mean difference; ng/ml, Nanograms/millilitre; n, Number; cm, Centimeter; y, Year; kg, Kilogram.

†Mean difference of serum AMH was calculated based on preoperative and 3 months after surgery.

††Statistical tests were done based on mean difference of serum AMH pre- and 3 months after surgery.

\*Paired t-test.

\*\*One-way ANOVA test.

\*\*\*Student's t-test.

Tabela I – Comparação entre os níveis pré-operatórios de AMH e os níveis de AMH pós-operatórios aos 3 meses nos diferentes grupos com as variáveis: número de cauterizações, dimensões do quisto, bilateralidade, tipo de quisto, idade da mulher e IMC. <sup>(47)</sup>

## Referências Bibliográficas

1. Park SU, Walsh L, Berkowitz KM. Mechanisms of ovarian aging. *Reproduction*. 2021;162(2):R19-r33. Epub 20210714. doi: 10.1530/rep-21-0022. PubMed PMID: 33999842; PubMed Central PMCID: PMC9354567.
2. Iwase A, Nakamura T, Nakahara T, Goto M, Kikkawa F. Assessment of ovarian reserve using anti-Müllerian hormone levels in benign gynecologic conditions and surgical interventions: a systematic narrative review. *Reprod Biol Endocrinol*. 2014;12:125. Epub 20141215. doi: 10.1186/1477-7827-12-125. PubMed PMID: 25510324; PubMed Central PMCID: PMC4274680.
3. Man L, Lustgarten Guahmich N, Vyas N, et al. Ovarian Reserve Disorders, Can We Prevent Them? A Review. *Int J Mol Sci*. 2022;23(23). Epub 20221206. doi: 10.3390/ijms232315426. PubMed PMID: 36499748; PubMed Central PMCID: PMC9737352.
4. Jacob GP, Oraif A, Power S. When helping hurts: the effect of surgical interventions on ovarian reserve. *Hum Fertil (Camb)*. 2016;19(1):3-8. Epub 20160316. doi: 10.3109/14647273.2016.1148826. PubMed PMID: 26982599.
5. Sireesha MU, Chitra T, Subbaiah M, Nandeesh H. Effect of Laparoscopic Ovarian Cystectomy on Ovarian Reserve in Benign Ovarian Cysts. *J Hum Reprod Sci*. 2021;14(1):56-60. Epub 20210330. doi: 10.4103/jhrs.JHRS\_94\_20. PubMed PMID: 34083993; PubMed Central PMCID: PMC8057152.
6. Li H, Yan B, Wang Y, et al. The Optimal Time of Ovarian Reserve Recovery After Laparoscopic Unilateral Ovarian Non-Endometriotic Cystectomy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:671225. Epub 20210924. doi: 10.3389/fendo.2021.671225. PubMed PMID: 34630317; PubMed Central PMCID: PMC8498098.
7. Alammari R, Lightfoot M, Hur HC. Impact of Cystectomy on Ovarian Reserve: Review of the Literature. *J Minim Invasive Gynecol*. 2017;24(2):247-57. Epub 20170109. doi: 10.1016/j.jmig.2016.12.010. PubMed PMID: 28089684.
8. Tal R, Seifer DB. Ovarian reserve testing: a user's guide. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;217(2):129-40. Epub 20170221. doi: 10.1016/j.ajog.2017.02.027. PubMed PMID: 28235465.
9. Bhide P, Pundir J, Homburg R, Acharya G. Biomarkers of ovarian reserve in childhood and adolescence: A systematic review. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*. 2019;98(5):563-72. doi: <https://doi.org/10.1111/aogs.13574>.
10. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2020;114(6):1151-7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.09.134. PubMed PMID: 33280722.
11. Sánchez F, Smits J. Molecular control of oogenesis. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1822(12):1896-912. Epub 20120524. doi: 10.1016/j.bbadis.2012.05.013. PubMed PMID: 22634430.
12. Zhang T, He M, Zhang J, et al. Mechanisms of primordial follicle activation and new pregnancy opportunity for premature ovarian failure patients. *Frontiers in Physiology*. 2023;14. doi: 10.3389/fphys.2023.1113684.

13. Pepling ME. From primordial germ cell to primordial follicle: mammalian female germ cell development. *genesis*. 2006;44(12):622-32. doi: <https://doi.org/10.1002/dvg.20258>.
14. McGee EA, Hsueh AJW. Initial and Cyclic Recruitment of Ovarian Follicles\*. *Endocrine Reviews*. 2000;21(2):200-14. doi: 10.1210/edrv.21.2.0394.
15. Baerwald AR, Adams GP, Pierson RA. Ovarian antral folliculogenesis during the human menstrual cycle: a review. *Human Reproduction Update*. 2011;18(1):73-91. doi: 10.1093/humupd/dmr039.
16. Reed BG, Carr BR. The Normal Menstrual Cycle and the Control of Ovulation. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al., editors. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. Copyright © 2000-2023, MDText.com, Inc.; 2000.
17. Edson MA, Nagaraja AK, Matzuk MM. The Mammalian Ovary from Genesis to Revelation. *Endocrine Reviews*. 2009;30(6):624-712. doi: 10.1210/er.2009-0012.
18. Kwee J, Schats R, McDonnell J, Themmen A, de Jong F, Lambalk C. Evaluation of anti-Müllerian hormone as a test for the prediction of ovarian reserve. *Fertil Steril*. 2008;90(3):737-43. Epub 20071017. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.07.1293. PubMed PMID: 17923131.
19. Jirge PR. Ovarian reserve tests. *J Hum Reprod Sci*. 2011;4(3):108-13. doi: 10.4103/0974-1208.92283. PubMed PMID: 22346076; PubMed Central PMCID: PMC3276943.
20. Ata B, Seyhan A, Seli E. Diminished ovarian reserve versus ovarian aging: overlaps and differences. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2019;31(3):139-47. doi: 10.1097/gco.0000000000000536. PubMed PMID: 00001703-201906000-00002.
21. Jamil Z, Fatima SS, Ahmed K, Malik R. Anti-Mullerian Hormone: Above and Beyond Conventional Ovarian Reserve Markers. *Dis Markers*. 2016;2016:5246217. Epub 20160210. doi: 10.1155/2016/5246217. PubMed PMID: 26977116; PubMed Central PMCID: PMC4764725.
22. Moolhuijsen LME, Visser JA. Anti-Müllerian Hormone and Ovarian Reserve: Update on Assessing Ovarian Function. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(11):3361-73. doi: 10.1210/clinem/dgaa513. PubMed PMID: 32770239; PubMed Central PMCID: PMC7486884.
23. Lie Fong S, Visser JA, Welt CK, et al. Serum anti-müllerian hormone levels in healthy females: a nomogram ranging from infancy to adulthood. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(12):4650-5. Epub 20120919. doi: 10.1210/jc.2012-1440. PubMed PMID: 22993032; PubMed Central PMCID: PMC3683801.
24. Kruszyńska A, Słowińska-Srzednicka J. Anti-Müllerian hormone (AMH) as a good predictor of time of menopause. *Menopause Review/Przegląd Menopauzalny*. 2017;16(2):47-50. doi: 10.5114/pm.2017.68591.
25. Gorkem U, Togrul C. Is There a Need to Alter the Timing of Anti-Müllerian Hormone Measurement During the Menstrual Cycle? *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2019;79(7):731-7. Epub 20190710. doi: 10.1055/a-0840-3817. PubMed PMID: 31303661; PubMed Central PMCID: PMC6620182.

26. Broer SL, Broekmans FJ, Laven JS, Fauser BC. Anti-Müllerian hormone: ovarian reserve testing and its potential clinical implications. *Hum Reprod Update*. 2014;20(5):688-701. Epub 20140512. doi: 10.1093/humupd/dmu020. PubMed PMID: 24821925.
27. Hansen KR, Morris JL, Thyer AC, Soules MR. Reproductive aging and variability in the ovarian antral follicle count: application in the clinical setting. *Fertil Steril*. 2003;80(3):577-83. doi: 10.1016/s0015-0282(03)00741-6. PubMed PMID: 12969701.
28. Wen J, Huang K, Du X, et al. Can Inhibin B Reflect Ovarian Reserve of Healthy Reproductive Age Women Effectively? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:626534. Epub 20210414. doi: 10.3389/fendo.2021.626534. PubMed PMID: 33935966; PubMed Central PMCID: PMC8081350.
29. Cohen J, Chabbert-Buffet N, Darai E. Diminished ovarian reserve, premature ovarian failure, poor ovarian responder--a plea for universal definitions. *J Assist Reprod Genet*. 2015;32(12):1709-12. Epub 20151013. doi: 10.1007/s10815-015-0595-y. PubMed PMID: 26463876; PubMed Central PMCID: PMC4681731.
30. Pastore LM, Christianson MS, Stelling J, Kearns WG, Segars JH. Reproductive ovarian testing and the alphabet soup of diagnoses: DOR, POI, POF, POR, and FOR. *J Assist Reprod Genet*. 2018;35(1):17-23. Epub 20171002. doi: 10.1007/s10815-017-1058-4. PubMed PMID: 28971280; PubMed Central PMCID: PMC5758472.
31. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod*. 2011;26(7):1616-24. Epub 20110419. doi: 10.1093/humrep/der092. PubMed PMID: 21505041.
32. Grisendi V, Mastellari E, La Marca A. Ovarian Reserve Markers to Identify Poor Responders in the Context of Poseidon Classification. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:281. Epub 20190508. doi: 10.3389/fendo.2019.00281. PubMed PMID: 31139145; PubMed Central PMCID: PMC6517840.
33. Esteves SC, Alviggi C, Humaidan P, et al. The POSEIDON Criteria and Its Measure of Success Through the Eyes of Clinicians and Embryologists. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:814. Epub 20191120. doi: 10.3389/fendo.2019.00814. PubMed PMID: 31824427; PubMed Central PMCID: PMC6880663.
34. Peck JD, Quaas AM, Craig LB, Soules MR, Klein NA, Hansen KR. Lifestyle factors associated with histologically derived human ovarian non-growing follicle count in reproductive age women. *Hum Reprod*. 2016;31(1):150-7. Epub 20151022. doi: 10.1093/humrep/dev271. PubMed PMID: 26497957; PubMed Central PMCID: PMC4677962.
35. de Angelis C, Nardone A, Garifalos F, Pivonello C, Sansone A, Conforti A, et al. Smoke, alcohol and drug addiction and female fertility. *Reprod Biol Endocrinol*. 2020;18(1):21. Epub 20200312. doi: 10.1186/s12958-020-0567-7. PubMed PMID: 32164734; PubMed Central PMCID: PMC7069005.
36. Smoking and infertility: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2018;110(4):611-8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.06.016. PubMed PMID: 30196946.

37. Li N, Fu S, Zhu F, Deng X, Shi X. Alcohol intake induces diminished ovarian reserve in childbearing age women. *J Obstet Gynaecol Res.* 2013;39(2):516-21. Epub 20120925. doi: 10.1111/j.1447-0756.2012.01992.x. PubMed PMID: 23002912.
38. Landersoe SK, Larsen EC, Forman JL, et al. Ovarian reserve markers and endocrine profile during oral contraception: Is there a link between the degree of ovarian suppression and AMH? *Gynecol Endocrinol.* 2020;36(12):1090-5. Epub 20200502. doi: 10.1080/09513590.2020.1756250. PubMed PMID: 32362164.
39. Bentzen JG, Forman JL, Pinborg A, et al. Ovarian reserve parameters: a comparison between users and non-users of hormonal contraception. *Reprod Biomed Online.* 2012;25(6):612-9. Epub 20120916. doi: 10.1016/j.rbmo.2012.09.001. PubMed PMID: 23069740.
40. Landersoe SK, Forman JL, Birch Petersen K, et al. Ovarian reserve markers in women using various hormonal contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2020;25(1):65-71. Epub 20191219. doi: 10.1080/13625187.2019.1702158. PubMed PMID: 31852271.
41. Birch Petersen K, Hvidman HW, Forman JL, et al. Ovarian reserve assessment in users of oral contraception seeking fertility advice on their reproductive lifespan. *Hum Reprod.* 2015;30(10):2364-75. Epub 20150825. doi: 10.1093/humrep/dev197. PubMed PMID: 26311148.
42. Wang Y, Yuan Y, Meng D, et al. Effects of environmental, social and surgical factors on ovarian reserve: Implications for age-relative female fertility. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021;154(3):451-8. Epub 20210211. doi: 10.1002/ijgo.13567. PubMed PMID: 33569772; PubMed Central PMCID: PMC8451883.
43. Slopian R, Horst N, Jaremek JD, Chinniah D, Spaczynski R. The impact of surgical treatment of obesity on the female fertility. *Gynecol Endocrinol.* 2019;35(2):100-2. Epub 20190101. doi: 10.1080/09513590.2018.1500536. PubMed PMID: 30599791.
44. Merhi ZO, Minkoff H, Feldman J, Macura J, Rodriguez C, Seifer DB. Relationship of bariatric surgery to Müllerian-inhibiting substance levels. *Fertil Steril.* 2008;90(1):221-4. Epub 20070829. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.05.073. PubMed PMID: 17727846.
45. Micic DD, Toplak H, Micic DD, Polovina SP. Reproductive outcomes after bariatric surgery in women. *Wien Klin Wochenschr.* 2022;134(1-2):56-62. Epub 20211208. doi: 10.1007/s00508-021-01986-w. PubMed PMID: 34878586; PubMed Central PMCID: PMC8813708.
46. Vincentelli C, Maraninchi M, Valéro R, et al. One-year impact of bariatric surgery on serum anti-Müllerian-hormone levels in severely obese women. *J Assist Reprod Genet.* 2018;35(7):1317-24. Epub 20180512. doi: 10.1007/s10815-018-1196-3. PubMed PMID: 29754264; PubMed Central PMCID: PMC6063831.
47. Mansouri G, Safinataj M, Shahesmaeili A, Allahqoli L, Salehiniya H, Alkatout I. Effect of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve in patients with ovarian cyst. *Frontiers in Endocrinology.* 2022;13.
48. Hartono E, Budipramana E, Abdullah N, Tessy T. Ovarian Cystectomy: Stitching or Cauterizing - A Comparison Study of Anti-Müllerian Hormone Level Pre- and Postoperatively.

Gynecol Minim Invasive Ther. 2019;8(3):101-5. Epub 20190829. doi: 10.4103/gmit.Gmit\_58\_18. PubMed PMID: 31544019; PubMed Central PMCID: PMC6743229.

49. Park SJ, Seol A, Lee N, Lee S, Kim HS. A randomized controlled trial of ovarian reserve preservation and hemostasis during ovarian cystectomy. *Sci Rep*. 2021;11(1):8495. Epub 20210419. doi: 10.1038/s41598-021-87965-7. PubMed PMID: 33875738; PubMed Central PMCID: PMC8055671.

50. Iwase A, Hirokawa W, Goto M, et al. Serum anti-Müllerian hormone level is a useful marker for evaluating the impact of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve. *Fertil Steril*. 2010;94(7):2846-9. Epub 20100714. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.06.010. PubMed PMID: 20630505.

51. Salihoğlu KN, Dilbaz B, Cırık DA, Ozelci R, Ozkaya E, Mollamahmutoğlu L. Short-Term Impact of Laparoscopic Cystectomy on Ovarian Reserve Tests in Bilateral and Unilateral Endometriotic and Nonendometriotic Cysts. *J Minim Invasive Gynecol*. 2016;23(5):719-25. Epub 20160303. doi: 10.1016/j.jmig.2016.02.018. PubMed PMID: 26940401.

52. Ergun B, Ozsurmeli M, Dundar O, Comba C, Kuru O, Bodur S. Changes in Markers of Ovarian Reserve After Laparoscopic Ovarian Cystectomy. *J Minim Invasive Gynecol*. 2015;22(6):997-1003. Epub 20150508. doi: 10.1016/j.jmig.2015.05.001. PubMed PMID: 25960025.

53. Sugita A, Iwase A, Goto M, et al. One-year follow-up of serum antimüllerian hormone levels in patients with cystectomy: are different sequential changes due to different mechanisms causing damage to the ovarian reserve? *Fertil Steril*. 2013;100(2):516-22.e3. Epub 20130408. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.03.032. PubMed PMID: 23579006.

54. Jiang D, Nie X. Effect of endometrioma and its surgical excision on fertility (Review). *Exp Ther Med*. 2020;20(5):114. Epub 20200918. doi: 10.3892/etm.2020.9242. PubMed PMID: 32989392; PubMed Central PMCID: PMC7517518.

55. Moreno-Sepulveda J, Romeral C, Niño G, Pérez-Benavente A. The Effect of Laparoscopic Endometrioma Surgery on Anti-Müllerian Hormone: A Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis. *JBRA Assist Reprod*. 2022;26(1):88-104. Epub 20220117. doi: 10.5935/1518-0557.20210060. PubMed PMID: 34755503; PubMed Central PMCID: PMC8769171.

56. Chen Y, Pei H, Chang Y, et al. The impact of endometrioma and laparoscopic cystectomy on ovarian reserve and the exploration of related factors assessed by serum anti-Müllerian hormone: a prospective cohort study. *J Ovarian Res*. 2014;7:108. Epub 20141126. doi: 10.1186/s13048-014-0108-0. PubMed PMID: 25424986; PubMed Central PMCID: PMC4255637.

57. Raffi F, Metwally M, Amer S. The impact of excision of ovarian endometrioma on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(9):3146-54. Epub 20120620. doi: 10.1210/jc.2012-1558. PubMed PMID: 22723324.

58. Karadağ C, Demircan S, Turgut A, Çalışkan E. Effects of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve in patients with endometrioma and dermoid cyst. *Turk J Obstet Gynecol*. 2020;17(1):15-20. Epub 20200406. doi: 10.4274/tjod.galenos.2020.37605. PubMed PMID: 32341825; PubMed Central PMCID: PMC7171546.

59. Chang HJ, Han SH, Lee JR, et al. Impact of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve: serial changes of serum anti-Müllerian hormone levels. *Fertil Steril*. 2010;94(1):343-9. Epub 20090405. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.02.022. PubMed PMID: 19345350.
60. Younis JS, Shapso N, Fleming R, Ben-Shlomo I, Izhaki I. Impact of unilateral versus bilateral ovarian endometriotic cystectomy on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2019;25(3):375-91. doi: 10.1093/humupd/dmy049. PubMed PMID: 30715359.
61. Somigliana E, Berlanda N, Benaglia L, Viganò P, Vercellini P, Fedele L. Surgical excision of endometriomas and ovarian reserve: a systematic review on serum antimüllerian hormone level modifications. *Fertility and Sterility*. 2012;98(6):1531-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.08.009>.
62. Javaheri A, Ashkezar SK, Eftekhari M, Tafti SZG. Ovarian reserve in women with endometriosis under total cystectomy compared to partial cystectomy: A randomized clinical trial. *Int J Reprod Biomed*. 2021;19(7):619-24. Epub 20210816. doi: 10.18502/ijrm.v19i7.9472. PubMed PMID: 34458670; PubMed Central PMCID: PMC8387706.
63. Ozaki R, Kumakiri J, Tinelli A, Grimbizis GF, Kitade M, Takeda S. Evaluation of factors predicting diminished ovarian reserve before and after laparoscopic cystectomy for ovarian endometriomas: a prospective cohort study. *J Ovarian Res*. 2016;9(1):37. Epub 20160621. doi: 10.1186/s13048-016-0241-z. PubMed PMID: 27329142; PubMed Central PMCID: PMC4915097.
64. Au - Saturnino K, Au - Obanor O, Au - Arvizo C, Au - Gingold JA. Surgical Techniques to Optimize Ovarian Reserve during Laparoscopic Cystectomy for Ovarian Endometrioma. *JoVE*. 2022(179):e62742. doi: doi:10.3791/62742.
65. Deckers P, Ribeiro SC, Simões RDS, Miyahara C, Baracat EC. Systematic review and meta-analysis of the effect of bipolar electrocoagulation during laparoscopic ovarian endometrioma stripping on ovarian reserve. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018;140(1):11-7. Epub 20171028. doi: 10.1002/ijgo.12338. PubMed PMID: 28980317.
66. Saito A, Iwase A, Nakamura T, et al. Involvement of mesosalpinx in endometrioma is a possible risk factor for decrease of ovarian reserve after cystectomy: a retrospective cohort study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2016;14(1):72. Epub 20161028. doi: 10.1186/s12958-016-0210-9. PubMed PMID: 27793163; PubMed Central PMCID: PMC5084412.
67. Mohamed AA, Yosef AH, James C, Al-Hussaini TK, Bedaiwy MA, Amer S. Ovarian reserve after salpingectomy: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017;96(7):795-803. Epub 20170504. doi: 10.1111/aogs.13133. PubMed PMID: 28471535.
68. Rustamov O, Krishnan M, Roberts SA, Fitzgerald CT. Effect of salpingectomy, ovarian cystectomy and unilateral salpingo-oophorectomy on ovarian reserve. *Gynecol Surg*. 2016;13:173-8. Epub 20160328. doi: 10.1007/s10397-016-0940-x. PubMed PMID: 27478428; PubMed Central PMCID: PMC4949297.
69. Gupta V, Agarwal S, Chaudhari P, Saxena N, Nimonkar S. A Study to Evaluate the Effect of Opportunistic Salpingectomy on Ovarian Reserve and Function. *J Obstet Gynaecol India*. 2023;73(1):62-8. Epub 20221021. doi: 10.1007/s13224-022-01709-9. PubMed PMID: 36879936; PubMed Central PMCID: PMC9984602.

70. Luo J, Shi Y, Liu D, et al. The effect of salpingectomy on the ovarian reserve and ovarian response in ectopic pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(47):e17901. doi: 10.1097/md.00000000000017901. PubMed PMID: 31764787; PubMed Central PMCID: PMC6882622.
71. Ozyer S, Moraloğlu O, Gülerman C, et al. Tubal sterilization during cesarean section or as an elective procedure? Effect on the ovarian reserve. *Contraception*. 2012;86(5):488-93. Epub 20120420. doi: 10.1016/j.contraception.2012.03.002. PubMed PMID: 22520643.
72. Ganer Herman H, Gluck O, Keidar R, et al. Ovarian reserve following cesarean section with salpingectomy vs tubal ligation: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;217(4):472.e1-e6. Epub 20170425. doi: 10.1016/j.ajog.2017.04.028. PubMed PMID: 28455082.
73. Guile SL, Mathai JK. Ovarian Torsion. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
74. Mahonski S, Hu KM. Female Nonobstetric Genitourinary Emergencies. *Emerg Med Clin North Am*. 2019;37(4):771-84. doi: 10.1016/j.emc.2019.07.012. PubMed PMID: 31563207.
75. Yasa C, Dural O, Bastu E, Zorlu M, Demir O, Ugurlucan FG. Impact of laparoscopic ovarian detorsion on ovarian reserve. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017;43(2):298-302. Epub 20161208. doi: 10.1111/jog.13195. PubMed PMID: 27928855.
76. Yucel B, Usta TA, Kaya E, Turgut H, Ates U. Follicular reserve changes in torsion-detorsion of the ovary: an experimental study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;177:126-9. Epub 20140408. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.03.029. PubMed PMID: 24774035.
77. Ozler A, Turgut A, Soydinç HE, et al. The biochemical and histologic effects of adnexal torsion and early surgical intervention to unwind detorsion on ovarian reserve: an experimental study. *Reprod Sci*. 2013;20(11):1349-55. Epub 20130412. doi: 10.1177/1933719113485300. PubMed PMID: 23585344.
78. Bozdog G, Demir B, Calis PT, Zengin D, Dilbaz B. The impact of adnexal torsion on antral follicle count when compared with contralateral ovary. *J Minim Invasive Gynecol*. 2014;21(4):632-5. Epub 20140121. doi: 10.1016/j.jmig.2014.01.007. PubMed PMID: 24462592.
79. Oskayli MC, Gulcin N, Ozatman E, et al. Assessment of ovarian reserve using serum anti-Müllerian hormone after ovarian torsion surgery. *Pediatr Int*. 2019;61(5):504-7. Epub 20190517. doi: 10.1111/ped.13818. PubMed PMID: 30825401.
80. Dasgupta R, Renaud E, Goldin AB, et al. Ovarian torsion in pediatric and adolescent patients: A systematic review. *J Pediatr Surg*. 2018;53(7):1387-91. Epub 20171116. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2017.10.053. PubMed PMID: 29153467.
81. Damigos E, Johns J, Ross J. An update on the diagnosis and management of ovarian torsion. *The Obstetrician & Gynaecologist*. 2012;14(4):229-36. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1744-4667.2012.00131.x>.

82. Soh PQ, Cheng C, Reddington C, Dior UP, Healey M. Oophorectomy for ovarian torsion - should this be abandoned? *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2022;62(4):548-52. Epub 20220304. doi: 10.1111/ajo.13506. PubMed PMID: 35246837.
83. Optimizing natural fertility: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2017;107(1):52-8. Epub 20161026. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.09.029. PubMed PMID: 28228319.
84. Broughton DE, Moley KH. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertil Steril.* 2017;107(4):840-7. Epub 20170311. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.01.017. PubMed PMID: 28292619.
85. Hart RJ. Physiological Aspects of Female Fertility: Role of the Environment, Modern Lifestyle, and Genetics. *Physiol Rev.* 2016;96(3):873-909. doi: 10.1152/physrev.00023.2015. PubMed PMID: 27252278.
86. Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and Management of Infertility: A Review. *Jama.* 2021;326(1):65-76. doi: 10.1001/jama.2021.4788. PubMed PMID: 34228062; PubMed Central PMCID: PMC9302705.