



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2014/2015

Carolina Alexandra Batista dos Santos Tojal Rebelo
Indicações para ooforectomia bilateral eletiva aquando de histerectomia
por patologia benigna

março, 2015

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Carolina Alexandra Batista dos Santos Tojal Rebelo
Indicações para ooforectomia bilateral eletiva aquando de histerectomia
por patologia benigna

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Ginecologia

Tipologia: Monografia

Trabalho efetuado sob a Orientação de:

Dra Margarida Suzel Lopes Martinho

Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:

Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa

março, 2015

FMUP

Eu, Carolina Alexandra Batista dos Santos Tojal Rebelo, abaixo assinado, nº mecanográfico 200907078, estudante do 6º ano do Ciclo de Estudos Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 13/03/2015

Assinatura conforme cartão de identificação:

Carolina Alexandra Batista dos Santos Tojal Rebelo

NOME

Carolina Alexandra Batista dos Santos Tojal Rebelo

CARTÃO DE CIDADÃO OU PASSAPORTE (se estrangeiro)

E-MAIL

TELEFONE OU TELEMÓVEL

13970785

carolina_tojal@hotmail.com

965697771

NÚMERO DE ESTUDANTE

DATA DE CONCLUSÃO

200907078

2015

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Ginecologia

TÍTULO MONOGRAFIA

Indicações para ooforectomia bilateral eletiva aquando de hysterectomia por patologia benigna

ORIENTADOR

Dra Margarida Suzel Lopes Martinho

É autorizada a reprodução integral desta Monografia para efeitos de investigação e de divulgação pedagógica, em programas e projectos coordenados pela FMUP.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 13/03/2015

Assinatura conforme cartão de identificação:

Carolina Alexandra Batista dos Santos Tojal Rebelo

Aos meus pais e irmã por todo o carinho, apoio e compreensão

**INDICAÇÕES PARA OOFORECTOMIA BILATERAL ELETIVA AQUANDO DE
HISTERECTOMIA POR PATOLOGIA BENIGNA**

**INDICATIONS FOR ELECTIVE BILATERAL OOPHORECTOMY DURING
HYSTERECTOMY FOR BENIGN PATHOLOGY**

Autores

Carolina Tojal Rebelo¹

Margarida Martinho²

¹Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Medicina da
Universidade do Porto

²Assistente Hospitalar Graduada de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de S.João, Porto e
Docente Voluntária da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Autor correspondente:

Carolina Alexandra Batista dos Santos Tojal Rebelo

Morada: Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Alameda Professor Hernâni

Monteiro, 4200-319, Porto

Contato telefónico: +351 965697771

Endereço de correio eletrónico: carolina_tojal@hotmail.com

RESUMO

A ooforectomia bilateral eletiva é um procedimento comum aquando de hysterectomia por patologia benigna em mulheres no período da peri e pós-menopausa. O principal objetivo desta prática é a prevenção do cancro do ovário sendo, também, referidos como benefícios adicionais a redução do risco de futuras intervenções e da morbilidade associada a neoplasias ováricas benignas.

Evidência científica recente tem vindo a demonstrar que a realização de ooforectomia bilateral, sobretudo em mulheres pré-menopausicas, condiciona um défice de estrogéneos e associa-se a efeitos negativos como o aumento do risco de doença cardiovascular, de osteoporose, de défices cognitivos e de alteração da função sexual. Assim, a ooforectomia bilateral aquando de hysterectomia por patologia benigna antes dos 45 anos deve ser indicada com precaução.

O objetivo desta monografia é o de efetuar uma revisão da literatura sobre as implicações da realização de ooforectomia bilateral eletiva versus conservação ovárica aquando de hysterectomia por patologia benigna.

Palavras chave: ooforectomia; hysterectomia; conservação ovárica

ABSTRACT

Elective bilateral oophorectomy is a common procedure at the time of hysterectomy for benign disease in peri and postmenopausal women. The main purpose of this practice is to prevent the development of ovarian cancer although additional benefits such as the reduction of risk of future surgeries and morbidity due to benign ovarian tumors are referred.

Recent scientific evidence shows that performing bilateral oophorectomy in premenopausal women is associated with negative health effects caused by induction of surgical menopause and consequently estrogen deficiency namely high risk of cardiovascular disease, osteoporosis, cognitive deficits and altered sexual function. Thus, removal of the ovaries during hysterectomy for benign disease should be approached with caution especially for women under 45 years.

The purpose of this study is to review the implications of performing elective bilateral oophorectomy versus ovarian conservation at the time of hysterectomy for benign disease.

Keywords: oophorectomy; hysterectomy; ovarian conservation

INTRODUÇÃO

A histerectomia é uma das cirurgias ginecológicas mais frequentes¹ e a maioria é realizada devido a patologia ginecológica benigna como leiomiomas e hemorragias uterinas anormais².

Nos Estados Unidos da América, a anexectomia bilateral é realizada em cerca de 54% das mulheres submetidas a histerectomia³.

Em Portugal, no ano de 2011, foram realizadas 4229 histerectomias por patologia ginecológica benigna, sendo que, cerca de 50% das mulheres tinham mais de 45 anos, 27,5% tinham entre 46 e 55 anos e em 95% dos casos foi realizada anexectomia bilateral⁴.

A principal indicação para anexectomia bilateral é a prevenção do cancro do ovário⁵, um cancro de difícil diagnóstico e letal nos estádios mais avançados⁶.

Em mulheres pré-menopausicas a ooforectomia causa uma diminuição súbita e intensa de estrogénios e androgénios mas após a menopausa os ovários continuam a produzir androstenediona e testosterona em quantidades significativas até aos 80 anos⁷. Estes androgéneos são convertidos na gordura, músculos e pele em estrona, principal estrogéno das mulheres pós-menopausicas⁷. Estas mulheres, após ooforectomia têm os níveis de androstenediona e testosterona significativamente mais baixos que após menopausa natural⁸.

A evidência científica sugere que a ooforectomia aumenta o risco de doença coronária e de osteoporose, assim como défices cognitivos ou demências^{9,10}.

Considerando que qualquer cirurgia profilática apenas deve ser realizada se os benefícios forem superiores aos riscos, a decisão de realizar ooforectomia bilateral aquando de histerectomia por patologia benigna em mulheres não portadoras de mutação genética de risco ainda permanece complexa e controversa¹¹.

Na última década surgiram diversos estudos que demonstraram ser as trompas a origem da maioria dos carcinomas serosos do ovário e do peritoneu¹² e este facto tem vindo a influenciar as normas orientadoras de diversas sociedades científicas. Em Portugal, no Consenso

Nacional de Cancro Ginecológico de 2013 surge pela primeira vez a recomendação da remoção das trompas no contexto de histerectomia em que se equacione a preservação ovárica¹³.

O objetivo desta monografia é o de rever na literatura disponível os riscos e benefícios associados a ooforectomia versus conservação ovárica aquando de histerectomia por patologia benigna, tentando, desta forma, estabelecer as indicações para a sua realização.

MÉTODOS

Esta revisão bibliográfica foi realizada entre Julho de 2014 e Dezembro de 2014. A pesquisa dos artigos, efetivada em Outubro de 2014, foi efetuada na MEDLINE, através da Pubmed. O termo MeSH "Hysterectomy" foi complementado com palavras-chave "AND oophorectomy AND ovarian conservation", tendo-se obtido um total de 59 resultados.

Limitou-se a procura a artigos publicados nos últimos dez anos, não se aplicando restrições ao idioma, obtendo-se um total de 35 resultados.

Os artigos identificados foram avaliados de acordo com os seguintes critérios de inclusão: (i) hysterectomia por patologia benigna; (ii) mulheres sem fatores de risco para cancro do ovário (mutação BRCA1 e BRCA2, história de cancro do ovário e história de síndromes familiares).

Após leitura dos respetivos títulos e resumos excluíram-se 9 publicações por não se enquadrarem no âmbito desta monografia e não cumprirem os critérios de inclusão. Finalmente eliminaram-se os artigos com acesso integral indisponível resultando numa amostra final de 17 artigos. Após leitura integral dos artigos foram excluídos 5 artigos por não abordarem o tema da monografia.

Foram ainda analisadas manualmente as referências dos artigos seleccionados acrescentando-se 28 artigos. No final foram incluídos para análise na revisão 40 publicações.

RESULTADOS

Tendo em conta o objectivo proposto, apresentaremos, nesta revisão, os dados da literatura que mostram os benefícios da conservação ovárica e aqueles que realçam as vantagens da ooforectomia bilateral.

BENEFÍCIOS DA CONSERVAÇÃO OVÁRICA

A vantagem principal atribuída à ooforectomia bilateral aquando de histerectomia por patologia benigna é a redução do risco de cancro do ovário, no entanto, este procedimento pode associar-se a riscos para a saúde da mulher⁵. Pelo contrário, a conservação dos ovários e a manutenção dos níveis hormonais mesmo na pós-menopausa tem como benefícios potenciais a diminuição do risco de doença coronária, de fraturas ósseas, de demência e doença de Parkinson, disfunção sexual e menor incidência de sintomas vasomotores¹⁴.

DOENÇA CARDIOVASCULAR E CEREBROVASCULAR

Com o objectivo de analisar os riscos e benefícios da ooforectomia eletiva aquando de histerectomia por patologia benigna e, assim, fornecer uma orientação para as mulheres com risco médio de cancro do ovário que tenham de tomar esta decisão, Parker *et al* 2005, num estudo de referência, mostraram que quando este procedimento se realiza antes dos 65 anos a ooforectomia se associa a aumento de risco de morte por doença coronária¹⁵. Outro estudo da Clínica Mayo, que incluiu mulheres com ooforectomia unilateral (1293) ou bilateral (1097) e outro grupo de 2390 mulheres com conservação ovárica analisou a sobrevivência global por causas específicas de morte¹⁶. Este estudo concluiu que existe uma associação estatisticamente significativa entre ooforectomia bilateral eletiva antes dos 45 anos e a morte por causas relacionadas com doença coronária (HR 1.55; 95% CI 0.11-3.05 p=0,22) e que esse risco é maior em mulheres não tratadas com estrogénios pelo menos até 45 anos (HR 1,41; IC 95% 0,57-3,50; p=0,46)¹⁶.

O risco aumentado de morte por doença coronária após ooforectomia foi também observado num estudo observacional prospectivo do Nurse Health Study (NHS) composto por

29380 mulheres hysterectomizadas (55,6% com ooforectomia bilateral e 44,4% com conservação ovárica), e cujo objectivo era estudar a incidência de eventos e morte por doença coronária, acidente vascular cerebral (AVC), cancro do ovário, cancro da mama, cancro do pulmão, cancro colo-retal, fratura da anca, embolismo pulmonar e morte por todas as causas após ooforectomia ou conservação ovárica¹⁷. Neste estudo, verificou-se que a ooforectomia se associa a um aumento do risco de morte global e por doença coronária (HR 1.28; 95% CI 1.00, 1.64)¹⁷. Registou-se, também, um aumento estatisticamente significativo do risco de doença coronária em todas as mulheres (HR 1.17; 95% CI 1.02, 1.35), e também em mulheres com menos de 45 anos (HR 1,26 95% CI 1.04, 1.54)¹⁷. Numa análise secundária a todas as mulheres submetidas a ooforectomia ou à conservação dos ovários, e nunca antes sujeitas a tratamento com estrogénios, verificou-se uma associação entre ooforectomia antes dos 50 anos e aumento do risco de doença coronária (HR 1.98 95% CI 1.18, 3.32) e de AVC, neste caso estatisticamente significativo para todas as mulheres (HR 1.85 95% CI 1.09, 3.16) incluindo as com menos de 50 anos (HR 2.19 95% CI 1.16, 4.14)¹⁷. À semelhança dos estudos anteriores, um estudo de coorte prospetivo realizado por Parker *et al* em 2013 confirma que a ooforectomia aumenta o risco de morte por doença coronária, sendo que, esse risco é maior em mulheres com ooforectomia e que não fizeram tratamento com estrogénios¹⁸. Outros estudos evidenciam, também, o risco de doença coronária associado à ooforectomia^{19,20}. Alguns dos estudos anteriores^{17,18,20} parecem sugerir que o risco de morte por doença coronária pode ser diminuído pela instituição de hormonoterapia após ooforectomia, enfatizando, assim, a importância desse tratamento. O estudo de Rivera *et al* 2009 mostra, também, um aumento do risco de morte por doença cardiovascular em mulheres com ooforectomia antes dos 45 anos quando comparado com mulheres com conservação ovárica e que esse aumento parece ser atenuado com a utilização de hormonoterapia até aos 45 anos ou mais (HR 0.65; 95% CI, 0.30-1.41; P=0.28)²¹. Contudo, o mesmo não se verifica se não se fizer tratamento com estrogénios ou se o tratamento for interrompido (HR 1.84; 95% CI, 1.27-2.68; P=0.001)²¹.

Contrariamente aos estudos anteriores, num estudo observacional publicado em 2011 do Women Health Initiative (WHI) Observational Study por Jacoby *et al*, não foi encontrada uma

associação estatisticamente significativa entre ooforectomia e doença coronária (HR 1 [95% CI, 0.85-1.18]), no entanto alguns erros na metodologia do estudo podem estar na base das diferenças encontradas¹¹.

OSTEOPOROSE E RISCO DE FRATURAS ÓSSEAS

Diversos estudos têm demonstrado um aumento do risco de fratura óssea após ooforectomia por diminuição abrupta de estrogénios. Num estudo publicado em 2002 foram medidos, em 80 mulheres na menopausa, marcadores urinários e plasmáticos de reabsorção óssea e a densidade óssea⁹. Essas 80 mulheres formam divididas em 4 grupos: menopausa natural <3 anos, menopausa natural ≥ 3 anos, ooforectomia <3 anos e ooforectomia ≥ 3 ⁹. Os marcadores de reabsorção óssea foram mais elevados no grupo de mulheres com ooforectomia <3 anos e a densidade óssea lombar mais baixa nas mulheres com ooforectomia ≥ 3 anos, sugerindo que as mulheres têm maior risco de reabsorção óssea nos primeiros anos após ooforectomia e a perda de massa óssea é maior após ooforectomia do que após menopausa natural⁹. Num estudo posterior que incluiu 340 mulheres sujeitas a ooforectomia bilateral por patologia benigna, em média 14 anos após menopausa natural, verificou-se um aumento de 32% no risco global de fraturas e de 54% no risco de fraturas associadas à osteoporose evidenciando, desta forma, a importância da produção hormonal residual do ovário mesmo após a menopausa²². No entanto, nos estudos prospectivos do WHI e NHS não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre mulheres com ooforectomia e mulheres com conservação ovárica no que se refere ao risco de fratura da anca^{11,17}. As mulheres na pré-menopausa parecem ter um risco aumentado de fraturas vertebrais após ooforectomia²³.

FUNÇÃO COGNITIVA

Durante a transição para a menopausa é frequente a preocupação com a função cognitiva, particularmente no que se refere à memória²⁴.

A ooforectomia tem vindo a ser associada a défices cognitivos importantes causados pela deficiência de estrogénios⁵. Défices cognitivos foram demonstrados em mulheres

submetidas a hysterectomia com ooforectomia bilateral por patologia benigna, num estudo realizado em 2002²⁵. Estas mulheres foram submetidas a testes cognitivos e a determinação de níveis de estradiol plasmático antes da ooforectomia e 3 e 6 meses após a intervenção²⁵. Verificou-se que mulheres com uma diminuição nos níveis de estradiol plasmáticos superior a 50%, 6 meses após ooforectomia, têm um declínio na função cognitiva que é superior ao das mulheres com níveis de estradiol plasmático mais elevados²⁵.

Outros estudos têm demonstrado o papel neuroprotetor dos estrogénios. Num estudo de coorte da Clínica Mayo foi observado um aumento do risco de défices cognitivos ou demência em mulheres submetidas a qualquer ooforectomia antes da menopausa, em comparação com mulheres que preservaram os ovários (HR 1.46;95%CI 1.13 - 1.90), sendo que esse risco é tanto maior quanto mais precoce a ooforectomia¹⁰. No caso da ooforectomia bilateral o aumento do risco só é significativo se esta se realizar antes dos 49 anos de idade¹⁰. Este estudo mostra o efeito neuroprotetor dos estrogénios uma vez que as mulheres submetidas a ooforectomia antes dos 49 anos mas tratadas com estrogénios pelo menos até aos 50 anos, não têm risco aumentado de défices cognitivos¹⁰. Em 2012 Rocca *et al* publicam um estudo com resultados sobreponíveis, sugerindo que o risco de défices cognitivos ou demência está aumentado em mulheres submetidas a hysterectomia com ooforectomia bilateral²⁶. Este risco, tal como no estudo anterior, é tanto maior quanto mais precocemente se realizar a ooforectomia²⁶.

Pelos estudos anteriores parece haver um efeito neuroprotetor dos estrogénios no cérebro sendo que, esse efeito depende da idade.

QUALIDADE DE VIDA E FUNÇÃO SEXUAL

O período da pós-menopausa, em função das alterações hormonais que se registam, associa-se com frequência a queixas de sintomas vasomotores, insónia, instabilidade emocional assim como secura vaginal, dispareunia, diminuição da libido e disfunção sexual que perturbam a qualidade de vida das mulheres.

Na pré-menopausa, mulheres sujeitas a ooforectomia sofrem uma redução abrupta nos níveis de estrogénio e testosterona e experimentam sintomas semelhantes aos anteriores²⁷. É

nesse contexto que surge a discussão quanto ao potencial impacto da ooforectomia na qualidade de vida e função sexual da mulher. Dennerstein *et al* 2006 verificou uma diminuição do prazer sexual em mulheres com menopausa cirúrgica quando comparadas com mulheres na pré-menopausa ou após menopausa natural (OR=1.4; 95% CI = 1.1,1.9; P=0,019)²⁸. Outro estudo sugere que a manutenção dos ovários em mulheres submetidas a hysterectomia se associa a função sexual e líbido superior quando comparadas com mulheres que são submetidas a hysterectomia com ooforectomia²⁹. Num estudo retrospectivo que incluiu mulheres sujeitas a hysterectomia por patologia benigna com ou sem ooforectomia bilateral verificou-se que as mulheres sujeitas a hysterectomia com ooforectomia bilateral têm uma incidência de ansiedade superiores àquelas submetidas apenas a hysterectomia que também têm, para além disso, uma melhor performance sexual³⁰.

Pelo contrário, num estudo prospetivo de 2007, que compara a qualidade de vida relacionada com a saúde e função sexual em mulheres após hysterectomia por patologia benigna, com e sem ooforectomia, verificou-se que não havia diferenças na função sexual entre os dois grupos de mulheres³¹. No entanto, este estudo apresenta algumas limitações que podem explicar os resultados encontrados, nomeadamente, o reduzido número de participantes e presença de viéses de seleção (ooforectomia foi realizada em pacientes que o desejaram ou por patologia ovárica detetada intraoperatoriamente)³¹. Num estudo de coorte prospetivo realizado por Aziz *et al* 2005 não houve diferenças estatisticamente significativas entre mulheres na pré-menopausa que realizaram hysterectomia com ooforectomia quando comparadas com mulheres com conservação ovárica, no que se refere ao bem-estar psicológico e à função sexual³². Resultados semelhantes foram encontrados no estudo de Gibson *et al* 2012³³. Neste estudo foram comparadas a depressão e ansiedade entre mulheres com hysterectomia e conservação ovárica versus mulheres sujeitas a hysterectomia com ooforectomia bilateral³³. Em todas as mulheres, quer os sintomas depressivos quer os sintomas de ansiedade melhoram após a menopausa natural ou cirúrgica³³. Também num estudo realizado em 2012 foi comparada a função sexual em mulheres, com idades entre os 57 e os 85 anos, que foram sujeitas a ooforectomia, realizada previamente, com a de mulheres com conservação dos ovários³⁴. Neste

estudo o resultado primário estudado foi a ideação sexual e não foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa na ideação sexual entre mulheres ooforectomizadas e mulheres com conservação (54.5%, CI [48.1, 60.9] vs. 49.9%, CI [46.0, 53.8], $p=0.23$)³⁴. Não se registaram diferenças entre os grupos no que se refere a outras queixas do foro sexual (falta de interesse sexual, falta de prazer sexual e dispareunia)³⁴.

A avaliação da qualidade de vida e função sexual após menopausa cirúrgica não depende apenas da realização da ooforectomia em si, mas também, das características pré-operatórias das pacientes, indicações da ooforectomia, procedimentos realizados, gravidade dos sintomas e traços de personalidade^{35,36}. Por exemplo, num estudo prospectivo realizado com o objetivo de determinar os efeitos psicológicos e físicos de hysterectomia por patologia benigna com e sem conservação ovárica, chegou-se à conclusão de que mulheres que realizam ooforectomia têm taxas de depressão mais elevadas antes da cirurgia, quando comparadas com mulheres com conservação ovárica³⁵. Este facto constitui uma limitação para os estudos observacionais pois as características das mulheres que optam pela ooforectomia aquando da hysterectomia podem diferir das que optam pela conservação ovárica²⁴.

ESPERANÇA MÉDIA DE VIDA

A ooforectomia pode ser prejudicial para a esperança de vida de mulheres de médio risco⁵. Diversos estudos têm demonstrado uma associação entre ooforectomia e diminuição da saúde global e da esperança de vida^{15,17,21}. A evidência científica sugere que existe uma associação entre ooforectomia na pré-menopausa (<45-50 anos de idade) e o aumento da mortalidade por todas as causas, especialmente em mulheres sem terapêutica de compensação com estrogénios^{16, 17}. Um estudo publicado em 2005, que recorre ao modelo de decisão de Markov e baseado em estudos observacionais prévios, procurou determinar a melhor estratégia para maximizar a sobrevivência de mulheres com risco médio de cancro do ovário e submetidas a hysterectomia por patologia benigna¹⁵. Verificou-se que em mulheres saudáveis, entre os 40 e 65 anos de idade submetidas a hysterectomia por patologia benigna, a ooforectomia reduz as taxas de sobrevivência das mulheres submetidas a ooforectomia antes dos 65 anos¹⁵. Roca *et al*

2006 publicam um estudo da Clínica Mayo com resultados semelhantes em que mostram que mulheres jovens (<45 anos de idade) com ooforectomia bilateral têm um aumento do risco de morte por todas as causas (HR 1.67 [95% CI 1.16 – 2.40], p=0.006)¹⁶. No estudo observacional NHS que incluiu 29380 mulheres, das quais 13035 submetidas a hysterectomia e conservação ovárica e 16345 submetidas a hysterectomia com ooforectomia, foram estudados os indicadores de saúde a longo prazo durante 24 anos e avaliados questionários e eventos não fatais e fatais por doença coronária, enfarte, cancro da mama, cancro do ovário, cancro do pulmão, cancro colo-retal, fratura da anca, embolia pulmonar e de morte por todas as causas¹⁷. Segundo os resultados obtidos, a ooforectomia associa-se a aumento do risco de morte por todas as causas (HR 1.12 95%, CI 1.03, 1.21) por doença coronária (HR 1.28 95% CI 1.00, 1.64), cancro do pulmão (HR 1.31 95% CI 1.02, 1.68) e todos os cancros (HR 1.17 95% CI 1.04, 1.32)¹⁷. Mulheres submetidas a ooforectomia com menos de 50 anos de idade e que nunca fizeram terapêutica com estrogénios têm um risco ainda superior de morte por todas as causas (HR 1.40 95% CI 1.01, 1.96)¹⁷. Parker *et al* 2013 verificou que a ooforectomia está associada a maior mortalidade por todas as causas (HR 1,13%, 95% CI 1.06-1.2, p=0.46)¹⁸. Nas mulheres com menos de 50 anos de idade e que nunca fizeram terapêutica com estrogénios esse risco é superior quando comparado com mulheres que foram submetidas a terapêutica com estrogénios (HR 1,41%, 95% CI 1.04-1.92, p=0.03 vs HR 1,05%, 95% CI 0.94-1.17, p=0.03)¹⁸.

Contrariamente aos estudos anteriores, no estudo WHI, não foi encontrada uma associação entre ooforectomia e aumento do risco de morte por todas as causas¹¹.

BENEFÍCIOS DA OOFORECTOMIA

De entre os benefícios associados à ooforectomia destaca-se a diminuição do risco de desenvolvimento de cancro do ovário¹⁴. Benefícios adicionais como redução do risco de cancro da mama e do risco de cirurgia ovárica posterior são também referidos¹⁴.

CANCRO (CANCRO DO OVÁRIO, DA MAMA E OUTROS)

O cancro do ovário é dos cancros genitais, o mais letal⁶. A nível mundial e em 2008, estimou-se a sua incidência em 6,3/100 000 novos casos por ano³⁷. Em Portugal, segundo os dados do registo oncológico nacional do ano 2006, a taxa de incidência padronizada é de 0,2/100 000 casos por ano e a taxa de mortalidade é de 2,97/100 000 casos por ano³⁸. A faixa etária dos 65-69 anos tem a incidência anual mais elevada (21,5/100 000 casos)³⁸.

A elevada taxa de letalidade deste cancro pode ser atribuída ao diagnóstico habitualmente tardio e em estádios avançados, numa altura em que o prognóstico dos doentes é já reservado²⁴. Não existe ainda nenhum método de rastreio eficaz e válido para o cancro do ovário.

Recentemente alguns estudos evidenciam uma associação entre ooforectomia durante hysterectomia por patologia benigna e redução no risco de cancro do ovário. De facto, no estudo prospectivo observacional NHS publicado em 2009, com período de seguimento de 24 anos, houve uma associação estatisticamente significativa entre ooforectomia bilateral e redução do risco de cancro do ovário (HR 0.04; 95% CI, 0.01-0.09)¹⁷. Também no estudo de Parker *et al* 2013, a ooforectomia bilateral associou-se a um baixo risco de morte por cancro do ovário (4 mulheres com cancro de ovário entre mulheres sujeitas a ooforectomia comparado com 44 com cancro do ovário entre mulheres com conservação ovárica) (HR 0.06, 95% CI 0,02-0,17)¹⁸. Noutro estudo prospectivo WHI publicado em 2011, com um seguimento médio de 7,6 anos, a incidência de cancro do ovário foi de 0,02% no grupo submetido a anexectomia bilateral e de 0,33% no grupo de mulheres submetidas a hysterectomia isolada¹¹. A hysterectomia isolada parece ter também um efeito protector reduzindo a incidência de cancro do ovário e num estudo de Chiaffarino *et al* 2005 a associação foi de 0,6 para as mulheres com hysterectomia³⁹. O efeito protector da hysterectomia mantém-se 15 anos após a cirurgia e a associação foi semelhante entre as mulheres que realizaram cirurgia pélvica antes ou após os 45 anos³⁹.

Em relação ao cancro da mama alguns estudos têm demonstrado o papel protector da ooforectomia na redução do desenvolvimento de cancro da mama¹⁴. Num estudo realizado em 1997 demonstrou-se que a ooforectomia, se realizada na pré menopausa (<50 anos), se

associava a uma redução de 50% do risco de cancro da mama durante 10 anos após a ooforectomia⁴⁰. Contudo, esta associação não foi evidente para mulheres com mais de 50 anos submetidas a ooforectomia⁴⁰. Estes resultados são semelhantes a outro estudo publicado em 1999 que registou uma redução do risco de cancro da mama em mulheres com ooforectomia realizada antes dos 45 anos, suportando a hipótese de que níveis reduzidos de estrogénios endógenos podem ser protetores para cancro da mama⁴¹. No entanto, em nenhum destes estudos se teve em consideração potenciais fatores de confundimento como paridade, história menstrual ou história familiar de cancro da mama⁴².

Em 2009, no estudo NHS o cancro da mama foi menos frequente em mulheres que realizaram ooforectomia bilateral quando comparadas com mulheres com conservação ovárica (HR 0.75; 95% CI 0.68-0.84)¹⁷. Este risco foi sobretudo reduzido em mulheres com ooforectomia antes dos 45 anos (HR 0.62; 95% CI 0.53-0.74)¹⁷. No estudo de Parker *et al* 2013, demonstrou-se que a ooforectomia, se realizada antes dos 47,5 anos de idade, está associada a baixo risco de morte por cancro da mama (P=0.048)¹⁸.

Pelo contrário, no estudo WHI publicado em 2011 não se encontrou uma diferença estatisticamente significativa entre mulheres com hysterectomia e conservação ovárica e mulheres com hysterectomia e ooforectomia bilateral no que diz respeito à redução do cancro da mama (HR 0.96 [95% CI, 0.81-1.13])¹¹. Tal facto pode ser explicado pelo tempo de seguimento das mulheres ser muito inferior e de a idade ser significativamente superior comparativamente ao observado noutros estudos.

No estudo NHS verificou-se também um risco aumentado de cancro do pulmão nas mulheres submetidas a ooforectomia (HR 1.26; 95% CI, 1.02-1.56) e esse risco é ainda maior naquelas que nunca usaram terapêutica de compensação (HR 2.09; 95% 1.01- 4.33)¹⁷.

NECESSIDADE DE INTERVENÇÃO CIRÚRGICA POSTERIOR

A hysterectomia com conservação ovárica está associada a maior risco de necessidade de intervenções cirúrgicas posteriores por patologia anexial²⁴. Esse risco é de cerca de 2,4% a

7,6% em mulheres com histerectomia e conservação ovárica⁴³. Este risco é maior em mulheres com histerectomia e conservação ovárica por via abdominal (<6%) quando comparado com a via vaginal (<1%)⁴⁴.

DISCUSSÃO

A decisão quanto à conservação dos anexos aquando da histerectomia por patologia benigna é ainda uma decisão difícil e a evidência científica quanto ao tema não é forte porque se baseia sobretudo em estudos observacionais.

A ooforectomia bilateral eletiva é realizada em mulheres submetidas a histerectomia por patologia benigna para diminuir o risco de cancro do ovário. A redução do cancro do ovário verifica-se de forma consistente em todos os estudos ainda que não se consiga uma redução da sua incidência para zero e que nas mulheres que conservam os ovários essa incidência seja também baixa. A diminuição da incidência de cancro da mama não é significativa nem tão consistente em todos os estudos. Finalmente a evidência científica recente mostra que a anexectomia bilateral se associa a um impacto negativo na saúde geral das mulheres pré-menopausicas (menos de 50 anos) como um aumento da incidência de doença cardiovascular, osteoporose, doença neurológicas e da mortalidade global. O efeito negativo não é tão evidente nas mulheres na pós-menopausa.

Não havendo ainda um consenso estabelecido recomenda-se que antes dos 45 anos mulheres sem fatores de risco para cancro do ovário submetidas a histerectomia por patologia benigna, sejam desencorajadas a ser submetidas, concomitantemente, a ooforectomia eletiva pelo impacto negativo na saúde. Depois dos 55 anos, altura em que o risco de cancro do ovário é maior, os benefícios da conservação ovárica não são tão evidentes, pelo que, a anexectomia deve ser considerada. Mais difícil é a decisão em mulheres entre os 45-55 anos em que a decisão deve ser individualizada considerando os riscos e benefícios associados a ooforectomia electiva, a idade da mulher, os riscos para cancro do ovário e também as contra-indicações para o uso de terapêutica hormonal.

Estudos recentes mostram que a administração de estrogénios após ooforectomia eletiva pode reduzir alguns dos efeitos adversos associados a este procedimento, nomeadamente o risco de morte por doença coronária ou défices cognitivos. Assim, está indicada hormonoterapia em

mulheres com <45-50 anos sujeitas a ooforectomia bilateral eletiva aquando de histerectomia por patologia benigna.

REFERÊNCIAS

Referências exclusivas da introdução e introdução aos temas

1. Whiteman MK, Hillis SD, Jamieson DJ, Morrow B, Podgornik MN, Brett KM et al. Inpatient hysterectomy surveillance in the United States, 2000-2004. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198(1):34.e1-34.e7.
2. Jacoby VL, Vittinghoff E, Nakagawa S, Jackson R, Richter HE, Chan J et al. Factors associated with undergoing bilateral salpingo-oophorectomy at the time of hysterectomy for benign conditions. *Obstet Gynecol* 2009;113(6):1259-67.
3. Haber D. Prophylactic oophorectomy to reduce the risk of ovarian and breast cancer in carriers of BRCA mutations. *N Engl J Med* 2002;346:1660–1661
4. Carlos Costa e Sílvia Lopes, Escola Nacional de Saúde Pública, DGH-Base de dados de resumos de altas hospitalares.
7. Sluijmer A, Heineman M, De Jong F, et al. Endocrine activity of the postmenopausal ovary: the effect of pituitary down-regulation and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80(7):2163–2167.
8. Vermeulen A. The hormonal activity of the postmenopausal ovary. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 42(2):247–253.
12. Chene G, Rahimi K, Mes-Masson AM, Provencher D. Surgical Implications of the Potential New Tubal Pathway for Ovarian Carcinogenesis. *J Minim Invasive Gynecol* 2013; 20(2):153-159.
13. Sociedade Portuguesa de Ginecologia. Cancro Ginecológico - Consensos Nacionais 2013
37. Ferlay J, Shin HR, Bray F et al. GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Bas No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010.
38. Registo Oncológico Nacional 2006. Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil-EPE. Lisboa, 2012.

Referências dos resultados

5. Erekson EA, Martin DK, Ratner ES. Oophorectomy: the debate between ovarian conservation and elective oophorectomy. *Menopause* 2013;20(1):110-4.
6. Parker WH, Broder MS, Liu Z, Shoupe D, Farquhar C, Berek JS. Ovarian conservation at the time of hysterectomy for benign disease. *Clin Obstet Gynecol* 2007;50(2):354-61.
9. Ohta H, Makita K, Komukai S, Nozawa S. Bone resorption versus estrogen loss following oophorectomy and menopause. *Maturitas* 2002; 43(1):27-33.
10. Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, Ahlskog JE, Grossardt BR, de Andrade M et al. Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology* 2007; 69 (11): 1074–1083.
11. Jacoby VL, Grady D, Wactawski-Wende J, Manson JE, Allison MA, Kuppermann M et al. Oophorectomy vs ovarian conservation with hysterectomy: cardiovascular disease, hip fracture, and cancer in the Women's Health Initiative Observational Study. *Arch Intern Med* 2011;171(8):760-8.
14. Parker WH, Shoupe D, Broder MS, Liu Z, Farquhar C, Berek JS. Elective oophorectomy in the gynecological patient: when is it desirable? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007;19(4):350-4.
15. Parker WH, Broder MS, Liu Z, Shoupe D, Farquhar C, Berek JS. Ovarian conservation at the time of hysterectomy for benign disease. *Obstet Gynecol* 2005; 106(2):219-26.
16. Rocca WA, Grossardt BR, de Andrade M, Malkasian GD, Melton III LJ. Survival patterns after oophorectomy in premenopausal women: a population-based cohort study. *Lancet Oncol* 2006; 7(10):821-8.
17. Parker WH, Broder MS, Chang E, Feskanich D, Farquhar C, Liu Z et al. Ovarian conservation at the time of hysterectomy and long-term health outcomes en the nurses'health study. *Obstet Gynecol* 2009; 113(5):1027-37.
18. Parker WH, Feskanich D, Broder MS, Chang E, Shoupe D, Farquhar CM et al. Long-term mortality associated with oophorectomy compared with ovarian conservation in the nurses' health study. *Obstet Gynecol* 2013; 121(4):709-16.

19. Løkkegaard E, Jovanovic Z, Heitmann BL, Keiding N, Ottesen B, Pedersen AT. The association between early menopause and risk of ischaemic heart disease: influence of Hormone Therapy. *Maturitas* 2006; 53(2):226-33.
20. Allison MA, Manson JE, Langer RD, Carr JJ, Rossouw JE, Pettinger MB et al. Oophorectomy, hormone therapy, and subclinical coronary artery disease in women with hysterectomy: the Womens's Health Initiative coronary artery calcium study. *Menopause* 2008; 15 (4 Pt 19): 639-47.
21. Rivera CM, Grossardt BR, Rhodes DJ, Brown RD Jr, Roger VL, Melton III LJ et al . Increased cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy. *Menopause (New York, N.Y.)* 2009;16(1):15-23.
22. Melton LJ 3rd, Khosla S, Malkasian GD, Achenbach SJ, Oberg AL, Riggs BL. Fracture risk after bilateral oophorectomy in elderly women. *J Bone Miner Res.* 2003; 18(5):900-5.
23. Melton III LJ , Crowson CS, Malkasian GD, O'Fallon WM. Fracture risk following bilateral oophorectomy. *J Clin Epidemiol* 1996; 49(10):1111-5.
24. Hickey M, Ambekar M, Hammond I. Should the ovaries be removed or retained at the time of hysterectomy for benign disease? *Hum Reprod Update* 2010;16(2):131-41.
25. Farrag AK, Khedr EM, Abdel-Aleem H, Rageh TA. Effect of surgical menopause on cognitive functions. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002;13(3):193-8.
26. Rocca WA, Grossardt BR, Shuster LT, Stewart EA. Hysterectomy, oophorectomy and risk of dementia. *Neurodegener Dis* 2012; 10(1-4): 175– 8.
27. Matthews CA. A critical evaluation of the evidence for ovarian conservation versus removal at the time of hysterectomy for benign disease. *J Womens Health (Larchmt)* 2013;22(9):755-9
28. Dennerstein L, Koochaki P, Barton I, Graziottin A. Hypoactive sexual desire disorder in menopausal women: a survey of Western European women. *J Sex Med* 2006; 3(2):212-22.
29. Shifren JL, Avis NE. Surgical menopause: effects on psychological well-being and sexuality. *Menopause* 2007; 14(3 Pt 2):586-91.

30. Chen X, Guo T, Li B. Influence of prophylactic oophorectomy on mood and sexual function in women of menopausal transition or postmenopausal period. *Arch Gynecol Obstet* 2013; 288(5):1101-6.
31. Teplin V, Vittinghoff E, Lin F, Learman LA, Richter HE, Kuppermann M. Oophorectomy in premenopausal women: health-related quality of life and sexual functioning. *Obstet gynecol* 2007; 109(2 Pt 1):347-54.
32. Aziz A, Brannstrom M, Bergquist C, Silfverstolpe G. Perimenopausal androgen decline after oophorectomy does not influence sexuality or psychological well-being. *Fertil Steril* 2005;83(4):1021-8.
33. Gibson CJ, Joffe H, Bromberger JT, Thurston RC, Lewis TT, Khalil N et al. Mood symptoms after natural menopause and hysterectomy with and without bilateraloophorectomy among women in midlife. *Obstet Gynecol* 2012; 119(5):935-41.
34. Erekson EA, Martin DK, Zhu K, Ciarleglio MM, Patel DA, Guess MK et al. Sexual function in older women after oophorectomy. *Obstet Gynecol* 2012; 120(4):833-42.
35. Farquhar CM, Harvey SA, Yu Y, Sadler L, Stewart AW. A prospective study of 3 years of outcomes after hysterectomy with and without oophorectomy. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194(3):711-7.
36. ACOG Practice Bulletin No. 89. Elective and risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Obstet Gynecol* 2008;111(1):231-41.
39. Chiaffarino F, Parazzini F, Decarli A, Franceschi S, Talamini R, Montella M et al. Hysterectomy with or without unilateral oophorectomy and risk of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 97(2):318-22.
40. Schairer C, Persson I, Falkeborn M, Naessen T, Troisi R, Brinton LA. Breast cancer risk associated with gynecologic surgery and indications for such surgery. *Int J Cancer* 1997;70(2):150-4.
41. Kreiger N, Sloan M, Cotterchio M, Kirsh V. The risk of breast cancer following reproductive surgery. *Eur J Cancer* 1999; 35(1):97-101.

42. Parker WH. Bilateral oophorectomy versus ovarian conservation: effects on long-term women's health. *J Minim Invasive Gynecol* 2010; 17(2):161-6.
43. Berek JS, Chalas E, Edelson M, Moore DH, Burke WM, Cliby WA et al. Prophylactic and risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy: recommendations based on risk of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2010; 116(3):733-43.
44. Holub Z, Jandourek M, Jabor A, Kliment L, Wágnerová M. Does hysterectomy without salpingo-oophorectomy influence the reoperation rate for adnexal pathology? A retrospective study. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2000; 27(2):109-12.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Dra. Margarida Suzel Lopes Martinho, pela sua dedicação, disponibilidade, compreensão e espírito crítico. Por todas as sugestões e correções efetuadas essenciais à realização desta monografia, o meu obrigada.

ANEXO

Normas Editoriais da Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa

REGRAS PARA SUBMISSÃO DE ARTIGOS

REGRAS GERAIS

1. Os artigos deverão ser **submetidos exclusivamente** à Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa, não podendo estar a ser simultaneamente considerados para publicação noutra revista. Serão considerados para publicação artigos que foram previamente rejeitados noutras revistas e os autores são livres de submeter os artigos não aceites por esta revista a outras publicações.
2. Todos os artigos são submetidos à revista por iniciativa dos seus autores, excepto os artigos de revisão que poderão também ser elaborados a convite dos Editores.
3. Os dados constantes do artigo não podem ter sido previamente publicados, total ou parcialmente, noutras revistas. Deste âmbito, exclui-se a publicação sob forma de resumo em actas de reuniões científicas.
4. Os autores poderão no prazo de 3 meses re-submeter uma única vez os artigos rejeitados pela revista, os quais serão encarados como novas submissões.
5. Os **requisitos para autoria** de artigos nesta revista estão em consonância com os *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*.
6. Os autores são responsáveis pela verificação cuidadosa dos textos na primeira submissão, bem como nas eventuais versões modificadas e nas provas finais do artigo.

SUBMISSÃO ONLINE DE ARTIGOS

1. Os artigos são submetidos exclusivamente na página de submissões da revista em www.editorialmanager.com/aogp.
2. A revista aceita cinco tipos diferentes de artigos:
 - **ESTUDO ORIGINAL**
 - **ARTIGO DE REVISÃO**
 - **CASO CLÍNICO**
 - **ARTIGO DE OPINIÃO**
 - **CARTA AO EDITOR**

Uma sub-secção dos artigos de opinião intitulada “Para lá da Ciencia” permite a submissão de textos sobre a vivência pessoal na area da Obstetricia e Ginecologia e sobre aspectos históricos da Obstetricia/Ginecologia Portuguesa.

3. Todos os artigos necessitam de um **título em Inglês** que não pode exceder 150 caracteres incluindo espaços.
4. A **lista de autores** deve incluir o **primeiro** e **último(s) nome(s)** de cada um, juntamente com as funções académicas e hospitalares actuais. Para os artigos de revisão, artigos de opinião e casos clínicos não se aceitam mais do que **5** autores. Para os estudos originais são aceites até **8** autores, podendo este número ser excedido em estudos corporativos que envolvam mais de dois centros. Um dos autores é designado “responsável pela correspondência” e os seus contactos devem ser fornecidos na página de submissões da revista.
5. Os estudos originais, artigos de revisão, artigos de opinião e casos clínicos necessitam de incluir um **resumo em inglês** que não pode exceder 300 palavras tratando-se de estudos originais e 150 palavras nos restantes. Este texto não pode incluir qualquer referência aos autores ou à instituição onde o estudo foi realizado. A estrutura é diferente de acordo com o tipo de artigo:
 - **ESTUDO ORIGINAL** – parágrafos com os títulos **Overview and Aims, Study Design, Population, Methods, Results, and Conclusions**.
 - **OUTROS** – estrutura livre.

6. Os estudos originais, artigos de revisão, artigos de opinião e casos clínicos necessitam de incluir 1 a 5 **palavras-chave**, segundo a terminologia MeSH (www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html).
7. Todos os artigos necessitam de um **título em Português** que não pode exceder 150 caracteres incluindo espaços.
8. É necessário indicar o nome e localização da(s) **instituição(ões)** onde a investigação teve lugar.
9. É da responsabilidade dos autores informar os Editores de possíveis **conflitos de interesse** relacionados com a publicação, bem como de publicações anteriores dos dados.

PREPARAÇÃO DO TEXTO, TABELAS E FIGURAS

1. Os ficheiros submetidos com o texto principal do artigo, tabelas e figuras não devem ter qualquer referência aos autores ou à(s) instituição(ões) onde a investigação foi realizada.
2. Todos os textos submetidos devem ter **duplo espaço entre linhas**, usando a fonte **Times New Roman de 11 pontos**.
3. O **texto principal do artigo** tem estrutura e dimensão máxima (excluindo referências) de acordo com o tipo de artigo:
 - **ESTUDO ORIGINAL** – secções divididas com os títulos: **Introdução, Métodos, Resultados e Discussão**; dimensão máxima **3000** palavras.
 - **ARTIGO DE REVISÃO** – estrutura livre; dimensão máxima **5000** palavras.
 - **ARTIGO DE OPINIÃO** – estrutura livre; dimensão máxima **1500** palavras.
 - **CASO CLÍNICO** – secções divididas com os títulos **Introdução, Caso Clínico e Discussão**; dimensão máxima **1500** palavras.
4. As investigações que envolvem seres humanos ou animais devem incluir no texto uma declaração relativa à existência de aprovação prévia por uma **Comissão de Ética** apropriada. Com seres humanos é ainda necessário incluir uma declaração relativa à solicitação de **consentimento informado** dos participantes.
5. As **abreviaturas** devem ser empregues com moderação e definidas por extenso aquando da primeira utilização, tanto no resumo como no texto principal do artigo.
6. Devem ser sempre utilizados os nomes genéricos dos **medicamentos**, excepto quando o nome comercial é particularmente relevante. Neste caso, devem ser acompanhados do símbolo ®.
7. Os **equipamentos** técnicos, **produtos** químicos ou farmacêuticos citados no texto devem ser seguidos entre parentesis do nome do fabricante, cidade e país onde são comercializados.
8. No final do texto principal os autores podem incluir os **agradecimentos** que queiram ver expressos no artigo.
9. As **referências** deverão ser numeradas consecutivamente na ordem em que são mencionadas no texto, tabelas ou legendas de figuras, usando números arábicos em sobrescrito; exemplo 1,2,3. Os artigos aceites para publicação mas ainda não publicados podem ser incluídos na lista de referências no formato habitual, usando o nome da revista seguido da expressão *in press*. As comunicações pessoais, abstracts em livros de resumos de congressos, páginas web e artigos ainda não aceites não podem ser incluídos na lista de referências.
 - **ESTUDO ORIGINAL** – máximo de 50 referências.
 - **ARTIGO DE REVISÃO** – máximo de 125 referências.
 - **ARTIGO DE OPINIÃO** – máximo de 20 referências.
 - **CASO CLÍNICO** – máximo de 20 referências.
10. A **lista des referências** deve seguir as normas do *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* www.icmje.org/icmje.pdf. Os títulos das revistas são abreviados de acordo com a lista da National Library of Medicine, disponível em http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html. Todos os autores deverão ser citados
Exemplo de artigos publicados em revistas:
Grant JM. The whole duty of obstetricians. BJOG 1997;104:387-92.
Exemplo de Capítulos de livros::

Goldenberg RL, Nelson KG. Cerebral Palsy. In: Maternal-Fetal Medicine (4th Edition). Creasy RK, Resnik R (eds). WB Saunders;1999:1194-214.

11. Os **quadros** são submetidos em formato digital, separadamente do texto principal. Devem ser numerados sequencialmente em numeração romana (I, II, III, IV etc.) e não apresentar linhas verticais internas; as únicas linhas horizontais a incluir são na margem superior e inferior do quadro e após os títulos das colunas. Os dados contidos nos quadros e nas legendas devem ser concisos e não devem duplicar a informação do texto. As **legendas dos quadros** devem ser submetidas nos mesmos ficheiros dos quadros.

12. As **figuras** devem ser numeradas sequencialmente na ordem que aparecem no texto, usando numeração arábica (1, 2, 3, etc.) e submetidas em formato digital, em ficheiros separados do texto principal e dos quadros. Podem ser submetidas figuras a preto e branco ou a cores. As **legendas das figuras** devem ser submetidas dentro do texto principal, numa página separada, após as referências.

13. Após aceitação de um artigo, mas antes da sua publicação, os autores deverão enviar por email à revista o **Formulário de Garantia dos Autores**, disponível em www.aogp.com.pt/authors_form.pdf, assinado por todos.

CARTAS AO EDITOR

1. As cartas ao Editor referem-se em principio a artigos publicados nos últimos dois números da revista, mas poderão ocasionalmente também ser publicadas cartas sobre outros temas de especial interesse. Se for considerado relevante o Editor Chefe solicitará uma **resposta** dos autores do artigo original.

2. As cartas ao Editor e as respostas dos autores não devem exceder **750 palavras** nem **5 referências**.