

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO

EM EPIDEMIOLOGIA



**LAPAROSCOPIA**  
*versus*  
**LAPAROTOMIA NAS**  
**TUMORAÇÕES OVARIANAS**  
**BENIGNAS**

**Dissertação de Mestrado**

Porto Alegre

2003

**LÍDIA ROSI DE FREITAS MEDEIROS**

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO  
EM EPIDEMIOLOGIA

**LAPAROSCOPIA**  
*versus*  
**LAPAROTOMIA NAS TUMORAÇÕES**  
**OVARIANAS BENIGNAS**

*Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul para obtenção do título de Mestre em Epidemiologia.*

**Orientador:** Dra. Jandyra Fachel

**Co-Orientador:** Dr. Airton Stein

Porto Alegre  
2003

## Ficha Catalográfica

M488r Medeiros, Lídia Rosi de Freitas  
Laparoscopia *versus* Laparotomia nas tumorações ovarianas benignas. Lídia Rosi de Freitas Medeiros; orient. Jandyra Faschel; co-orient. Airton Stein. Porto Alegre, 2003.  
225 p. Tab. IL.

Dissertação (Mestrado) Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Curso de Pós-Graduação em Medicina: Epidemiologia.

1 - Neoplasias ovarianas. 2 - Laparoscopia. 3 - Laparotomia. 4 - Cirurgia. 5 - Revisão sistemática. 6 - Metanálise. I - Faschel, Jandyra. II - Stein, Airton. III - Título.

CDD 616.99265 059

Bibliotecária responsável: Ruth Oliveira CRB 10/501

*Creio que a educação libertadora  
implica a iluminação da realidade,  
mas os iluminadores são os dois  
agentes do processo, os educadores  
e os educandos.*

**Paulo Freire**

*À minha **família**, fonte primordial de tudo o que sou e realizei.*

*Ao meu pai **Vilmo** e à minha mãe, **Cecília**, com quem aprendi que, para indivíduos bem preparados, os limites da vida são relativos e que todos os sonhos são possíveis desde que a força para realizá-los brote do coração.*

---

## Agradecimentos

---

Agradeço, com muito, reconhecimento, a todos os que, de uma maneira ou outra, direta ou indiretamente, possibilitaram que este trabalho fosse realizado. De maneira particular, agradeço

- à Professora Doutora **Jandyra Maria Guimarães Fachel**, Professora Titular do Departamento de Estatística da UFRGS e do Curso de Pós-Graduação em Epidemiologia da UFRGS, por sua amizade, disponibilidade, paciência, incentivo e que, por seu entusiasmo à ciência e à pesquisa, me auxiliou na elaboração da dissertação;
- ao Professor Doutor **Airton Stein**, meu co-orientador, que conduziu todos os passos deste meu trabalho com extraordinária competência, dedicação, amizade, desprendimento e entusiasmo e que me proporcionaram uma visão ampla do conhecimento científico;
- à Professora Doutora **Maria Inês Schmidt**, coordenadora do Curso de pós-Graduação em Epidemiologia da UFRGS, por sua amizade, pelo incentivo e apoio;
- ao Professor Doutor **Bruce Duncan**, Professor do Curso de Pós-Graduação em Epidemiologia, pela disponibilidade e estímulo;
- ao Professor Doutor **Hernani Rohden**, Professor do Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica da UFRGS, por sua disponibilidade e pela valiosa colaroração;
- ao meu colega **Marco Aurélio Sbroglio**, pessoa que mais me incentivou na trajetória profissional, por sua amizade, carinho, paciência, apoio, compreensão e pelo convívio ao longo de dezete anos;
- ao meu colega **Rui Soares Silveira**, pela amizade, compreensão, paciência, críticas e entusiasmo na realização de procedimentos cirúrgicos ao longo de doze anos;
- ao Doutor **Mirandolino Mariano**, que despertou meu interesse pela pesquisa e incentivou meu ingresso do Curso de Pós-Graduação, por sua amizade, carinho, apoio e pela oportunidade de aprimoramento no desenvolvimento da técnica endoscópica;
- ao colega **Sérgio Flavio Camargo**, pela oportunidade de crescimento científico, pelas palavras e atitudes de incentivo e apoio e por ter confiado e acreditado;

- ao colega **Fernando Bernd**, cuja paixão, dedicação e conhecimentos motivaram minha opção pela especialidade;
- aos **professores** do Curso de Pós-Graduação em Epidemiologia da UFRGS, pelos conhecimentos transmitidos, fundamentais para o constante aperfeiçoamento profissional e pessoal;
- aos **colegas** do Curso de Pós-Graduação em Epidemiologia da UFRGS, pelo incentivo e carinho;
- aos professores Doutores **Kurt Semm**, **Jacques Donnez** e **Liselote Mettler**, pelos ensinamentos na área da cirurgia laparoscópica ginecológica;
- à Professora Doutora **Maria do Horto Motta**, que fez a revisão do texto, com excelentes críticas e sugestões, pelo seu carinho, pelas palavras de apoio e incentivo e por sua amizade;
- ao professor **Philip de Lacy White**, que fez a revisão do texto em inglês, com excelentes críticas e sugestões, pelo seu carinho e sua amizade;
- aos **funcionários** da Secretaria do Curso de Pós-Graduação em Epidemiologia, à Carmen, à Gabriela e ao Rodrigo, pela eficiência no atendimento e pela ajuda na resolução de problemas;
- à **Clair Azevedo**, responsável pela editoração do texto, feita com inegável capacidade; pela disponibilidade, pelo seu carinho e amizade;
- à **todos** aqueles que, direta ou indiretamente, colaboraram na realização desta Dissertação de Mestrado.

# Sumário

## Lista de Abreviaturas

## Lista de Tabelas e Quadros

## Lista de Figuras

<b>1 - INTRODUÇÃO</b> .....	15
<b>2 - REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	18
<b>2.1 - Medicina Baseada em Evidências</b> .....	18
2.1.1 - <i>Histórico e Definição</i> .....	18
2.1.2 - <i>Medicina Baseada em Evidências na Clínica Cirúrgica</i> .....	21
2.1.3 - <i>Revisão Sistemática</i> .....	25
2.1.4 - <i>Metanálise</i> .....	31
<b>2.2 - Tumores Ovarianos</b> .....	44
2.2.1 - <i>Dados Epidemiológicos</i> .....	44
2.2.2 - <i>Fatores de Riscos Epidemiológicos das Tumorações Ovarianas</i> .....	47
<b>2.3 - Classificação Histológica dos Tumores de Ovário</b> .....	50
2.3.1 - <i>Tumores Epiteliais do Ovário</i> .....	53
2.3.1.1 - <i>Tumor Epitelial Seroso de Ovário</i> .....	55
2.3.1.2 - <i>Tumor Epitelial Mucinoso de Ovário</i> .....	56
2.3.1.3 - <i>Tumor Epitelial Endometrióide de Ovário</i> .....	59
2.3.1.4 - <i>Tumor Epitelial de Células Claras de Ovário</i> .....	60
2.3.1.5 - <i>Tumor Epitelial de Células Transicionais de Ovário</i> .....	61
2.3.1.6 - <i>Tumor Epitelial de Células Escamosas de Ovário</i> .....	62
2.3.1.7 - <i>Tumor Epitelial Misto</i> .....	62
2.3.1.8 - <i>Carcinoma Indiferenciado Epitelial de Ovário</i> .....	62
2.3.2 - <i>Tumores do Estroma do Cordão Sexual Ovariano</i> .....	63
2.3.2.1 - <i>Tumor das Células da Granulosa e da Teca do Ovário</i> .....	63
2.3.2.2 - <i>Tumor Estromal de Ovário da Célula de Leydig-Sertoli</i> .....	64
2.3.3 - <i>Tumores de Células Germinativas</i> .....	65
2.3.3.1 - <i>Teratoma</i> .....	65
2.3.3.2 - <i>Disgerminoma</i> .....	67
2.3.4 - <i>Lesões Semelhantes a Tumores</i> .....	67
2.3.4.1 - <i>Cistos Funcionais de Ovário</i> .....	68
2.3.4.2 - <i>Endometriose Ovariana</i> .....	69
<b>2.4 - Diagnóstico de Tumoração Ovariana</b> .....	72
2.4.1 - <i>Diagnóstico Clínico</i> .....	73
2.4.2 - <i>Métodos de Diagnóstico por Imagem</i> .....	75



2.4.2.1 - Ultra-Sonografia Pélvica, Transvaginal e com Doppler Colorido.....	75
2.4.3 - Método Laboratorial de Diagnóstico – Dosagem de Marcador CA 125.....	82
<b>2.5 - Manejo Clínico e Cirúrgico das Tumorações Ovarianas.....</b>	<b>89</b>
2.5.1 - Tratamento Clínico.....	89
2.5.2 - Tratamento Cirúrgico.....	92
2.5.2.1 - Laparoscopia versus Laparotomia.....	93
<b>2.6 - Síntese da Revisão de Literatura .....</b>	<b>106</b>
<b>3 - PROJETO .....</b>	<b>108</b>
<b>3.1 - Introdução.....</b>	<b>108</b>
<b>3.2 - Objetivo.....</b>	<b>108</b>
3.2.1- <i>Objetivo Específico</i> .....	108
<b>3.3 - Método.....</b>	<b>109</b>
3.3.1 - <i>Critérios para Considerar Estudos da Revisão Sistemática</i> .....	109
3.3.1.1 - Tipo de Delineamento dos Estudos .....	109
3.3.1.2 - Tipo de Participantes.....	109
3.3.1.3 - Tipos de Intervenção.....	110
3.3.2 - <i>Tipos de Desfechos Analisados</i> .....	110
3.3.3 - <i>Estratégias de Busca dos Estudos da Revisão Sistemática</i> .....	111
3.3.4 - <i>Método da Revisão</i> .....	114
3.3.5 - <i>Análise Estatística</i> .....	117
<b>4 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>119</b>
<b>5 - ARTIGO EM PORTUGUÊS .....</b>	<b>152</b>
<b>RESUMO.....</b>	<b>153</b>
<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>154</b>
<b>MÉTODOS.....</b>	<b>155</b>
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>157</b>
<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>159</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>163</b>
<b>6 - ARTIGO EM INGLÊS .....</b>	<b>177</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>178</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>179</b>
<b>METHODS.....</b>	<b>180</b>
<b>RESULTS .....</b>	<b>182</b>
<b>DISCUSSION.....</b>	<b>184</b>
<b>REFERENCES.....</b>	<b>188</b>
<b>ANEXOS</b>	

## Lista de Abreviaturas

ACO	Anticoncepcional oral
BRCA1	Gene supressor de tumor, localizado no cromossomo 17q12-21
BRCA2	Gene supressor de tumor, localizado no cromossomo 13q12-13
CA-125	Câncer <i>antigen</i> número 125
CA-15.3	Câncer <i>antigen</i> número 15.3
CA-19.9	Câncer <i>antigen</i> número 19.9
CER	<i>Control event rate</i>
CO <sub>2</sub>	Dióxido de carbono
DHEA	Deidroepiandrosterona
DP	Desvio padrão
E	Especificidade
EER	<i>Experimental event rate</i>
ECR	Ensaio clínico randomizado
EMBASE	<i>Excerpta Medica Database</i>
EMTREE	Descritor de vocabulário do EMBASE ( <i>Thesaurus</i> )
FIGO	<i>International Federation of Gynecology and Obstetrics</i>
FSH	<i>Follicle-stimulating hormone</i> (hormônio folículo estimulante)
Hb	Hemoglobina
IC 95%	Intervalo de confiança de 95%
INCA	Instituto Nacional do Câncer
IP	Índice de pulsatilidade
IPD MA	<i>Individual patient data in Meta-analysis</i>
IR	Índice de resistência
LH	<i>Luteinizing hormone</i>
LILACS	Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde
MBE	Medicina Baseada em Evidência
MEDLINE	<i>Medical Literature Retrieval System Online</i>
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
mm	Milímetros
mmHg	Milímetros de mercúrio
NDC	Normas de decisão clínica
NNT	Número necessário para tratar
NNTB	<i>Number needed to treat for benefit</i>
NNTH	<i>Number needed to treat for harm</i>
OC 125	Antígeno monoclonal cancer 125
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	<i>Odds ratio</i>
PEER	<i>Patient expected event rate</i>
PMP	Pseudomixoma peritoneal
PUBMED	Banco de dados de informações bibliográficas na área da ciência, Desenvolvido <i>pela National Center for Biotechnology Information (NCBI) at the National Library of Medicine</i>
ROC	<i>Receiver operator characteristic</i>
RS	Revisão sistemática

S	Sensibilidade
S-DHEA	Sulfato de deidroepiandrosterona
RCT	<i>Randomized control trial</i>
RR	Risco relativo
RRA	Redução do risco absoluto
RRR	Redução do risco relativo
RRO	Redução relativa de <i>Odds</i>
TGA 72	Anticorpo monoclonal da família das mucinas derivado do CA-72.4
THESAURUS	Vocabulário dinâmico e controlado de descritores relacionados semântica e genericamente a um ramo específico do conhecimento
TPA	<i>Tissue polypeptide antigen</i>
TRH	Terapia de reposição hormonal
U/ml	Unidade internacional por mililitro
VPP	Valor preditivo positivo
VPN	Valor preditivo negativo
WMD	<i>Weighted mean differences</i>

## Lista de Tabelas e Quadros

<b>Tabela 1</b>	Estudos de coorte para rastreamento de tumor de ovário.....	45
<b>Tabela 2</b>	Prevalência de neoplasia ovariana benigna e maligna.....	46
<b>Tabela 3</b>	Validação dos critérios morfológicos dos diferentes estudos.....	77
<b>Tabela 4</b>	Diferentes estudos que avaliam o IR e IP dos vasos neoplásicos nas tumorações ovarianas.....	79
<b>Tabela 5</b>	Estudos que avaliam a acurácia da dosagem do CA 125 em pre-dizer malignidade (ponto de corte valor > 35 U/ml).....	85
<b>Tabela 6</b>	Estudos que avaliam a acurácia da dosagem do CA 125 em predi-zer malignidade (ponto de corte valor > 65 U/ml).....	86
<b>Tabela 7</b>	Ruptura capsular e índice de sobrevida em tumores epiteliais de ovário no estágio I.....	95
<b>Tabela 8</b>	Sensibilidade do exame anatomopatológico de congelação nos tumores ovarianos em pre-dizer malignidade.....	98
<b>Tabela 9</b>	Índice de complicações do procedimento endoscópico.....	102
<b>Tabela 10</b>	Estudos de tratamento cirúrgico para ressecção de tumoração ova-riana por laparoscopia evidenciando a prevalência histológica das tumorações e o índice de complicações do procedimento endoscó-pico.....	104
<b>Quadro 1</b>	Etapas da elaboração de uma revisão sistemática.....	30
<b>Quadro 2</b>	Cálculos dos desfechos binários.....	34
<b>Quadro 3</b>	Fórmulas para transformação da OR em RR.....	35
<b>Quadro 4</b>	Fórmulas para cálculo RR, RRA, RRR e NNT.....	36
<b>Quadro 5</b>	Fórmulas para o cálculo do IC de 95% do NNT.....	38
<b>Quadro 6</b>	Como abordar heterogeneidade em metanálise.....	40
<b>Quadro 7</b>	Resumo da classificação histológica dos tumores ovarianos con-forme as subseções do texto.....	52
<b>Quadro 8</b>	Índice morfológico das tumorações ovarianas.....	76

---

## Lista de Figuras

---

<b>Figura 1</b>	Gráfico de metanálise .....	33
<b>Figura 2</b>	Gráfico de funil .....	43
<b>Figura 3</b>	Processo de histogênese dos tumores epiteliais.....	54
<b>Figura 4</b>	Representação da origem dos tumores epiteliais de ovário .....	55
<b>Figura 5</b>	Patogênese da invaginação cortical do córtex ovariano nos cistos de endometriose.....	71
<b>Figura 6</b>	Fluxograma para orientar na escolha da abordagem cirúrgica das tumorações ovarianas.....	105

---

## **1 – INTRODUÇÃO**

---

## 1 - INTRODUÇÃO

---

Medicina baseada em evidências (MBE) é um novo paradigma da clínica médica em situações que geram incertezas quanto aos aspectos de diagnóstico, prognóstico e manejo terapêutico das doenças (ROSEMBERG, DONALD, 1995). Para sua estruturação, há necessidade de uma questão clínica que suscite dúvida; a partir dela, realiza-se uma revisão sistemática da literatura médica sobre o tema envolvido, classificando as publicações em níveis de evidências. Seu objetivo principal é auxiliar na implementação de condutas validadas pela análise crítica dos estudos científicos (*EVIDENCE-BASED MEDICINE WORKING GROUP*, 1992; GUYATT; RENNIE, 1993; SACKETT; HAYNES, 1995; SACKETT, 1996a; COOK *et al.*, 1996; SILVA; STEIN, 1999).

Na área cirúrgica, a MBE encontra grande aplicabilidade. Como existem diferentes estratégias cirúrgicas para uma mesma doença, elas devem ser analisadas de forma global, avaliando-se os benefícios, os danos, o custo socioeconômico e a eficácia de cada procedimento (BLACK, 1999; KREDER, 1999; O'FLYNN *et al.*, 1999; RUTKOW, 1999). Preferencialmente, a maior parte dessas informações deve proceder de revisões sistemáticas ou metanálises, a fim de validar a escolha da conduta cirúrgica com base nas melhores evidências científicas (BONCHEK, 1982; HOWES *et al.*, 1997; BROUWERS; BROWMAN, 1999; KESTLE, 1999; McLEOD, 1999; SAUERLAND; LEFERING; NEUGEBAUER, 1999; REEVES, 1999).

Em cirurgia ginecológica, o tratamento dos tumores ovarianos é assunto que suscita inúmeras controvérsias quanto à melhor abordagem – se por laparoscopia ou laparotomia (SEMM; METTLER, 1980; MAGE *et al.*, 1990; MAIMAN *et al.*, 1991; NEZHAT *et al.*, 1992b; CANNIS *et al.*, 1994, 1997a; CHILDERS; NASSERI; SURWIT, 1996; CHI; CURTIN, 1999), visto que os benefícios da cirurgia endoscópica são incontestáveis como rápida recuperação, menor tempo de Internação hospitalar e menor intensidade da dor no período pós-operatório (LORENZ *et al.*, 1999; KEHLET, 1999; TROILD, 1999b).

Entretanto, nos casos de neoplasia maligna de ovário, o manejo por essa via torna-se inadequado, em decorrência das pequenas incisões que dificultam os cuidados operatórios preconizados para neoplasias malignas (ABRÃO, F.; ABRÃO, M., 1997). Além do que, o uso do gás carbônico, em cirurgia laparoscópica, propicia a disseminação e a implantação de células neoplásicas na cavidade abdominal (MATHEW *et al.*, 1996; TARGARONA *et al.*, 1998; VOLZ *et al.*, 1998; BOUVY *et al.*, 1998; BRENNEMAN *et al.*, 1999; DORRANCE; OIEN ; O'DWYER, 1999; HEWETT *et al.*, 1999; KÖHLER *et al.*, 1999; MULLER *et al.*, 1999; VOLZ *et al.*, 1999; SMIDT *et al.*, 2001). Assim, o inadequado diagnóstico e o tratamento de uma falsa tumorção benigna através da endoscopia são fatores de mau prognóstico para o câncer de ovário (MAIMAN *et al.*, 1991; GLEESON *et al.*, 1993; CHILDERS *et al.*, 1994; KRUITWAGEN *et al.*, 1996; KADAR, 1997a; WANG *et al.*, 1999; BEREK, 2000a).

Devido às incertezas, que suscitam controvérsias, quanto à melhor abordagem inicial para o manejo operatório das tumorções ovarianas – se por laparoscopia ou laparotomia –, planejamos realizar este estudo de revisão sistemática quantitativa.



## **2 - REVISÃO DA LITERATURA**

## 2 - REVISÃO DA LITERATURA

---

### 2.1 - Medicina Baseada em Evidências

#### 2.1.1 - Histórico e Definição

O fundamento filosófico da MBE originou-se em meados do século XIX, em Paris, com as idéias de Pierre Charles Alexandre Louis, que associou dados numéricos a resultados de atos médicos, tendo sido o fundador da *Médecine d'Observations*; e o grupo de médicos que integrou essa sociedade desfrutou de grande notoriedade científica (*apud* VANDENBROUKE, 1998). Nessa mesma época, na área de estatística, trabalhos pioneiros de Francis Galton e Karl Pearson conferiram validade científica aos resultados terapêuticos obtidos a partir de diferentes manejos clínicos para uma determinada doença (*apud* MATTHEWS, 1995).

Em 1980, a escola médica de McMaster, em Ontário (Canadá), criou a denominação de MBE, sendo que SACKETT (1996a) a definiu como “uma medicina conscienciosa e judiciosa que utiliza as melhores evidências de estudos clínicos para orientar na investigação e escolha do tratamento quando houver incerteza”. O termo “conscienciosa” significa que se aplicam evidências relevantes para cada caso; usa-se “judiciosa” para expressar o julgamento dos riscos e benefícios dos testes diagnósticos e das alternativas de tratamento de acordo com as condições clínicas particulares, individuais e, principalmente, levando em consideração o próprio desejo do paciente (ROSEMBERG; DONALD, 1995; HAYNES *et al.*, 1996).

Os quatro princípios fundamentais para estruturá-la são: a identificação da questão clínica que suscita dúvida, a realização de revisões sistemáticas de publicações científicas contemporâneas, a análise crítica das evidências encontradas nos artigos e, finalmente, a ação de implementar, na prática clínica, a decisão validada

pelas revisões sistemáticas (EVIDENCE-BASED MEDICINE WORKING GROUP, 1992; ROSEMBERG; DONALD, 1995; SACKETT, 1996a).

As revisões sistemáticas devem ser a fonte preferencial para a pesquisa, pois incorporam, na maioria das vezes, dados procedentes de estudos de meta-análises, os quais preenchem critérios metodológicos rigorosos, que conferem confiabilidade maior para auxiliar na escolha da conduta final (CLARKE; STEWART, 1994; SCHULZ, 1995, 1998; DOLAN, 1998; TRACKER; STROUP; PETERSON, 1998; GREENHALGH, 1997a, b).

Segundo McCORMICK (1996), a crítica principal que se faz a esse novo paradigma é a de ser uma medicina tipo “receita de bolo”, em que as condutas seguem orientação de protocolos pré-determinados, que ignora a experiência e a intuição clínica do médico e coloca o entendimento dos mecanismos fisiopatológicos da doença em segundo plano (SACKETT, 1996a; SILVA; STEIN, 1999).

Alguns críticos vêem a MBE como um instrumento utilizado com a finalidade de reduzir custos (*apud* SAUERLAND; LEFERING; NEUGEBAUER, 1999), sendo um método incompleto para subsidiar escolhas de tratamento e criando obstáculos entre o médico, o paciente e o plano de saúde (MAYNARD, 1997; BLACK, 1999). SACKETT & HAYNES (1995) acreditam que essa resistência ocorra, principalmente, porque os educadores da medicina ainda não estejam entusiasmados com a idéia de mudar seus métodos de ensino, de abrir mão da “medicina clássica”. Haja vista que este novo paradigma determina ao médico que aceite a limitação do saber científico e da experiência pessoal e reconheça a necessidade de uma pesquisa sistemática em situações que suscitem incertezas. Exige que o profissional desenvolva perícia em avaliar e validar, de forma crítica, as publicações médicas, a fim de que a tomada de decisão seja embasada em evidências científicas (SACKETT, 1996a; SILVA; STEIN, 1999). Ao mesmo tempo exige, também, o uso da experiência pessoal e da intuição clínica para a elaboração de uma hipótese diagnóstica (EVIDENCE-BASED MEDICINE WORKING GROUP, 1992; HAYNES *et al.*, 1996).

Segundo SACKETT (1996a), no entanto, deve-se esclarecer que esta nova diretriz não está restrita aos estudos de metanálise, a revisões sistemáticas e a ensaios clínicos randomizados, mas busca encontrar, em outros tipos de delineamentos, as melhores evidências para as questões clínicas geradoras de incertezas. Dessa forma, durante a leitura crítica de uma publicação científica, devem-se avaliar

os pressupostos definidos do erro aleatório, verificar as conclusões do estudo e considerar se esses resultados poderão orientar no manejo clínico de outros pacientes em condições semelhantes (GUYATT; RENNIE, 1993a; OXMAN; SACKETT; GUYATT, 1993).

Na elaboração da análise crítica dos artigos, há questões estratégicas que devem ser respondidas conforme o tipo de abordagem da publicação (diagnóstica, terapêutica, de dano, prognóstica, de revisão sistemática, de protocolo, de análise de decisão), e elas servem como guia para orientar e familiarizar o médico com uma metodologia sistemática de apreciação minuciosa das publicações científicas (GUYATT; SACKETT; COOK, 1993, 1994; OXMAN; SACKETT; GUYATT, 1993; JAESCHKE; GUYATT; SACKETT, 1994a, b; LEVINE *et al.*, 1994; LAUPACIS *et al.*, 1994; RICHARDSON; DETSKY, 1995a, b) (Anexo A1).

SILVA & STEIN (1999) destacam que, dependendo do tipo de delineamento de pesquisa utilizado, podem-se gerar níveis de evidências, que acabam por se refletir na tomada de decisão com diferentes graus de recomendação (Anexo A2). Conforme GREENHALGH (1997a), GRIMES & ATKINS (1998), ROSEMBERG & WEI (2000) e PHILLIPS *et al.* (2001), durante a estruturação dos níveis de evidências há necessidade de uma noção relativa dos diferentes tipos de estudos primários e, conforme esses delineamentos, hierarquizam-se as evidências colocando-as em ordem de importância:

- a) revisões sistemáticas e metanálises com mínimas possibilidades de erro alfa;
- b) ensaios clínicos randomizados controlados com desfechos clinicamente relevantes e com mínima possibilidade de erro  $\alpha$  (tipo I);
- c) ensaios clínicos randomizados controlados sem resultado definitivo (o ponto de estimativa sugere evidência clínica, mas o intervalo de confiança justapõe-se ao limiar do efeito);
- d) estudos de coorte;
- e) estudos de casos e controles;
- f) série de casos.

Estas separações em níveis de evidências é que orientam a elaboração dos graus de recomendações de condutas médicas e refletem o nível de certeza e

clareza das publicações e seu poder de modificar e orientar a tomada de decisão final (PHILLIPS *et al.*, 2001) (Anexo A2).

A questão relevante que se tem com a MBE é de como se pode estabelecer, através dela, a segurança e a eficácia das condutas médicas, pois há necessidade de integração da experiência do médico com as melhores evidências extraídas, preferencialmente, das revisões sistemáticas associadas ao próprio desejo do paciente (HAYNES *et al.*, 1996, 1997). Assim, para que seja implementada, há necessidade de se desenvolver programas de ação em que se utilize continuamente a pesquisa das evidências e que se estabeleça, de forma harmoniosa, essa relação com a realidade da prática clínica diária, a fim de estruturarem-se protocolos de condutas de maneira correta, conscienciosa e judiciosa (McLEOD, 1999).

Os protocolos são uma maneira sistemática de fornecer estratégias que auxiliem nas decisões em situações específicas de saúde, em síntese, são um indicador do curso de uma ação focado para circunstâncias específicas e apontam cuidados de saúde baseada em evidências científicas, auxiliando médicos e pacientes a tomarem decisões (THOMSON; LAVANDER; MADHOK, 1995; BROUWERS; BROWMAN, 1999). Conforme GRIMSHAW & RUSSEL (1993), o sucesso da introdução dos protocolos depende de muitos fatores, como o contexto clínico de uma determinada doença, e dos métodos de desenvolvimento, disseminação e implementação dos mesmos, pois métodos diferentes podem ser apropriados para contextos diversos.

### *2.1.2 - Medicina Baseada em Evidências na Clínica Cirúrgica*

Segundo O'FLYNN & IRVING (1999), na clínica cirúrgica, a MBE segue as mesmas orientações da busca de evidências de qualquer outra área da clínica médica, pois as cirurgias eletivas permitem critérios bem definidos de seleção de casos, tornando os procedimentos reprodutíveis, com desfechos finais predefinidos e mensuráveis. Os ensaios clínicos randomizados são considerados padrão-ouro para a avaliação da eficácia de determinada terapêutica clínica e/ ou cirúrgica e acabam por gerar protocolos que auxiliam a tomada de decisão pelo médico e pelo paciente (BROUWERS; BROWMAN, 1999; KESTLE, 1999; McLEOD, 1999).

BONCHEK (1982) observa que tais estudos têm como objetivo prevenir e reconhecer vieses, possibilitando um equilíbrio entre fatores prognósticos. Todavia, na clínica cirúrgica, somente 39% de todos os tratamentos são validados por ensaios clínicos randomizados e apenas 10% a 20% das decisões cirúrgicas estão baseadas nesse delineamento de pesquisa, o que se explica pela resistência dos cirurgiões em aceitar esse tipo de estudo em sua área de atuação (HOWES *et al.*, 1997; BLACK, 1999; ETCHELLS, 1999; KREDER, 1999; O'FLYNN; IRVING, 1999; REEVES *et al.*, 1999).

Para SAUERLAND, LEFERING & NEUGEBAUER (1999), as razões para a não elaboração de trabalhos clínicos randomizados são de várias ordens. Os cirurgiões alegam que a cirurgia é única para cada paciente, havendo a possibilidade de revelarem-se patologias inesperadas, com variações anatômicas diversas. Há também dificuldades técnicas que acabam por exigir habilidade e intuição do cirurgião, e que não são passíveis de serem ensinadas e apreendidas de forma habitual, não havendo como descrevê-las em estudos clínicos.

E mais, em procedimentos cirúrgicos ocorrem fatores imprevisíveis que impossibilitam a adoção de uma técnica padrão necessária para a realização de estudos com delineamento controlado e/ou randomizado (HOWES *et al.*, 1997; McLEOD, 1999). Além disso, o cirurgião despense um grande número de horas para adquirir habilidade para execução de determinado ato operatório e pode relutar em ter de usar um novo tipo de técnica que não lhe é familiar e que envolverá gastos financeiros e exigirá maior tempo para o treinamento (HOWES *et al.*, 1997; BLACK, 1999; McLEOD, 1999; O'FLYNN; IRVING, 1999).

Conforme ETCHELLS (1999), um outro aspecto diz respeito à existência de problemas de ordem ética nos estudos randomizados, uma vez que o paciente deve ser informado de que a escolha do tratamento será feita de forma aleatória, e de que, caso aceite participar do ensaio clínico, deverá assinar um consentimento pós-informado, o que, por vezes, pode vir a comprometer a relação médico-paciente, principalmente em clínica privada (O'FLYNN; IRVING, 1999; KREDER, 1999).

Estes são os principais motivos pelo quais esses estudos, geralmente, são conduzidos em instituições universitárias, onde os protocolos de pesquisa são submetidos a uma avaliação minuciosa e criteriosa por parte das comissões de ética (ETCHELLS, 1999; KREDER, 1999; O'FLYNN; IRVING, 1999). Outra consideração

de ordem ética relativa a ensaio clínico randomizado em cirurgia é a dificuldade de constituição de um grupo controle, de vez que a escolha de um determinado tratamento cirúrgico deve ser feita de forma aleatória (RUTKOW, 1999).

Os cirurgiões também encontram dificuldades para justificar e aceitar a randomização em procedimentos cirúrgicos pelo fato de a introdução de técnicas novas estar sempre acompanhada de uma curva de aprendizado, o que, por vezes, acaba por diminuir a efetividade da intervenção nos primeiros procedimentos (BONCHECK, 1982; BLACK, 1999; KREDER, 1999; McLEOD, 1999; SAUERLAND; LEFERING; NEUGEBAUER, 1999).

Assim sendo, BONCHECK (1982) sugeriu que o cirurgião deva continuar efetuando seu procedimento de escolha, sendo o paciente randomizado conforme o tipo de técnica preferencial do cirurgião, e propôs que, para a elaboração e execução de ensaios clínicos randomizados, adotem-se os seguintes critérios:

- a) os pacientes do estudo devem apresentar uma doença comum na sociedade;
- b) os critérios de inclusão e exclusão dos pacientes devem ser baseados em dados objetivos e quantitativos;
- c) todas as complicações que ocorrerem em um paciente de um determinado grupo, após a sua inclusão no ensaio clínico, devem ser atribuídas à terapia, muito embora, por vezes, não tenha sido ainda efetivada;
- d) o tamanho da amostra deve ser calculado para detectar diferenças nos desfechos com risco aceitável de erro  $\beta$  (tipo II) de 10% (falso-negativo), e de erro  $\alpha$  (tipo I) de 5% (falso-positivo), e, concomitante, deve-se ter um seguimento desses pacientes para avaliar a ocorrência de determinados desfechos;
- e) os pacientes não devem ser excluídos da análise porque os resultados não foram os esperados, e as cirurgias randomizadas com novas técnicas só podem ser executadas quando o índice de morbi-mortalidade esteja estabilizado e os cirurgiões sintam-se hábeis para a execução das mesmas.

BLACK (1999) esclarece, entretanto, que nem todo tipo de intervenção cirúrgica é passível de ser avaliada através de ensaio clínico randomizado. Dessa forma, impõe-se a necessidade de desenvolver melhores métodos de avaliação dos estudos clínicos não randomizados com níveis de evidências que possam orientar na escolha da conduta final (BONCHECK, 1982; GUYATT; RENNIE, 1993; OXMAN;

SACKETT; GUYATT, 1993; GREENHALGH, 1997a, b; HOWES *et al.*, 1997; PHILLIPS *et al.*, 2001) (Anexos A1 e A2).

Exemplo disto, segundo PEIPERT & GLENNON (1998), são os estudos observacionais, desde que bem elaborados e controlados em sua execução, como os de coorte e de casos e controles, e também os prospectivos, de série de casos, porém a crítica que se tem a este último tipo é a ausência do grupo controle. Assim, os delineamentos observacionais podem servir para elaboração e orientação para estudos randomizados a serem executados no futuro (GUYATT; RENNIE, 1993; OXMAN; SACKETT; GUYATT, 1993; SACKETT, 1996a; BLACK, 1999; O'FLYNN; IRVING, 1999; RUTKOW, 1999).

Embora se reconheçam as dificuldades técnicas e éticas para elaboração de um estudo clínico randomizado em cirurgia, o cirurgião deve estar aberto para essa possibilidade (SAUERLAND; LEFERING; NEUGEBAUER, 1999). É necessário desenvolverem-se linhas de pesquisa com esse delineamento, com vistas a testar a aceitabilidade e a efetividade das novas intervenções e compará-las com as técnicas tradicionais (McLEOD, 1999).

A razão da insistência da elaboração de estudos randomizados e controlados em cirurgia reside no fato de esse tipo de delineamento adotar uma metodologia rigorosa que minimiza o risco de erro aleatório e sistemático, diminuindo, com isso, a probabilidade de se chegar a uma conclusão errônea sobre a eficácia de um determinado tratamento cirúrgico. Esse tipo de delineamento é o de escolha para orientar as tomadas de decisões em envolvam a solução de problemas médicos complexos (ALLEY, 1999; O'FLYNN; IRVING, 1999; REEVES, 1999).

Em síntese, em cirurgia a MBE é um novo paradigma para a prática cirúrgica neste novo milênio. Baseia-se numa metodologia de análise crítica da literatura, incluindo alguns métodos estatísticos para combinar resultados de diversos estudos, com a finalidade de auxiliar na elaboração de problemas médicos complexos que suscitam incertezas, como, por exemplo, a escolha da melhor abordagem cirúrgica – se por laparotomia ou laparoscopia – para as tumorações ovarianas com pressuposto de benignidade.



### 2.1.3 - Revisão Sistemática

Dentro desse novo paradigma da MBE, a revisão sistemática (RS) constitui método moderno para avaliação de um conjunto de dados simultâneos e permite ao pesquisador distinguir um tratamento eficiente daquele que não o é, resolver controvérsias em condutas e determinar terapêuticas que devam ser implementadas (ATALLAH; CASTRO, 2002). Os protocolos de condutas (*guidelines*) estão preferencialmente baseados em estudos de revisões sistemáticas (COOK; MULROW; HAYNES, 1997), haja visto integrarem, de forma eficiente e racional, informações e dados que auxiliam em tomadas de decisões na área da saúde (MULROW, 1994).

A RS envolve aplicação de estratégias científicas para sua elaboração, utilizando métodos específicos sistemáticos para identificar, selecionar e avaliar pesquisas relevantes, bem como coletar e analisar dados de estudos incluídos na revisão, tendo como objetivo principal limitar os vieses, devendo responder a uma pergunta específica que suscite controvérsia. Para tanto, reúne, de forma organizada e crítica, grande quantidade de resultados de pesquisas clínicas (COOK; MULROW; HAYNES, 1997). Segundo esses mesmos autores, quando os resultados de estudos primários são sumarizados, mas não estatisticamente combinados, a revisão é chamada de “revisão sistemática qualitativa”. Já a que utiliza métodos estatísticos para sumarizar seus resultados é denominada de “revisão sistemática quantitativa” ou metanálise.

A RS deve colocar de forma clara a questão a ser pesquisada e definir os critérios de inclusão e exclusão de estudos primários, o processo usado para identificar os estudos primários e os métodos utilizados para aferir a qualidade metodológica dos estudos selecionados, assim como os métodos empregados para sumarizar os resultados dos estudos primários nos quais a conclusão da revisão sistemática está baseada (JADAD, 2002c).

Da mesma forma, ATALLAH & CASTRO (2002) orientam que, no preparo de uma RS, não existe uma única fonte de busca de estudos, havendo necessidade de pesquisarem-se estudos relevantes em bancos de dados eletrônicos (*Medline, Embase, Lilacs, Cochrane Controlled Trials Database*), verificar as referências bibliográficas dos estudos relevantes, solicitar estudos a colegas e pesquisar manualmente revistas e anais de congressos, sendo que para cada fonte utilizada deve-se

detalhar o método adotado. Os mesmos autores destacam a importância da maneira com que é realizada a coleta de dados, e a necessidade de que todas as variáveis sejam observadas nos estudos e resumidas, assim como as características do método utilizado, dos participantes e dos desfechos clínicos, pois eles é que permitirão ou não a comparação entre os estudos selecionados.

Nos trabalhos de RS com enfoque terapêutico, devem-se escolher os estudos randomizados, para evitar-se o viés de seleção, pois esse tipo de delineamento tipicamente mensura e compara diferentes eventos que estão presentes ou ausentes após os participantes receberem determinado tipo de intervenção (JADAD, 2002a). O estudo randomizado reduz o viés de seleção, mas não o afasta completamente, pois ele pode ocorrer conforme os critérios de aceitar ou rejeitar determinado indivíduo no estudo. O ideal é que a todos os participantes seja dada a mesma oportunidade de alocação tanto no grupo experimental quanto no controle, em outras palavras, o verdadeiro estudo randomizado não pode ser influenciado pelo pesquisador ou pelos participantes (JADAD, 2002b).

Outras formas de viés em estudos randomizados ocorrem quando os resultados dos estudos são distorcidos, o que pode decorrer da pessoa que pratica a intervenção, da interpretação de quem recebe a intervenção ou do investigador que analisa e descreve o desfecho, sendo que a melhor maneira de evitar-se esse tipo de erro é praticar o cegamento dos pesquisadores e dos pacientes. Ainda descrevem-se os vieses que ocorrem por transcrição errônea dos dados ou por violação do protocolo de pesquisa; pelo delineamento inadequado do estudo; pela disseminação equivocada dos resultados dos estudos em outros países (devido a problemas de interpretação ou tradução) e ainda pelo viés da publicação, isto é, conforme o resultado do manuscrito (direcionamento do achado), o editor aceita ou rejeita o estudo (EGGER; SMITH, 1998; JADAD, 2002b).

Os estudos randomizados e as RS devem apresentar transparência na maneira de elaboração, condução e análise dos dados (MOHRER; SCHULZ; ALTMAN, 2001). Por esse motivo, um grupo de epidemiologistas, estatísticos e editores da área biomédica propôs normas para elaboração de estudos de RS e de metanálise – *Quality of Reporting of Meta-analysis* (QUORUM), constituídas de 21 itens (*checklist*) que devem ser obedecidos na análise crítica de uma RS. Inicialmente, uma RS deve apresentar um fluxograma informando o número de artigos randomizados identifi-

cados bem como o número de artigos excluídos e as razões da exclusão. Os autores devem explicitar os critérios utilizados para análise da qualidade dos estudos, os bancos de dados utilizados para a pesquisa, os vieses encontrados e se houve restrição a idioma; e na discussão, comentar se os resultados obtidos podem ter sido influenciados por cada um dos vieses encontrados (MOHER *et al.*, 1999).

Os estudos de RS e metanálises são diretamente influenciados pela qualidade dos trabalhos incluídos. Entretanto, a metodologia para análise da qualidade dos estudos incorporados em uma RS tem gerado muitos debates. Conforme JÜNI, ALTAMAN & EGGER (2001), os aspectos relevantes da metodologia de cada um deles devem ser avaliados individualmente e suas influências no tamanho de efeito analisadas. Deve-se verificar como foi feita a alocação, se havia cegamento na avaliação do evento, qual o tempo de seguimento dos pacientes e qual o número de exclusões após ter sido realizada a alocação (com especificação dos motivos). Deve-se também avaliar se o paciente aderiu ao tratamento, se não ocorreu quebra do protocolo com violação dos critérios de elegibilidade e se a análise estatística baseou-se em “intenção de tratar” (*intention-to-treat*) (JÜNI; ALTAMAN; EGGER, 2001). O uso de escores, para sumarizar os resultados, em escala de qualidade, é problemático. JÜNI *et al.* (1999) conduziram estudo de metarregressão, para verificar se havia diferença entre as escalas utilizadas, e concluíram que tamanho do efeito diminuía ou aumentava conforme a escala adotada. Nas revisões sistemáticas elaboradas na Cochrane, a validade da qualidade metodológica (interna e externa) e a forma de alocação dos estudos são categorizadas em: adequada (A), confusa (B) e inadequada (C) (Anexos A.4 e A.5).

No *Medline*, os estudos randomizados encontram-se indexados como *randomized-controlled-trial* ou *controlled-clinical-trial* e, no *Embase*, como *randomised controlled trial*; utilizam-se ainda as seguintes palavras-chaves nos dois bancos: *random*, *crossover*, *factorial* e *placebo*. Além dessas palavras-chave deve-se empregar também *Medical Subject Headings (MeSH)* para localizar artigos relevantes a serem pesquisados (LEFEBVRE; CLARKE, 2001). Na análise da qualidade dos estudos randomizados, encontrados nos diferentes bancos de dados, é preciso observar se foram seguidas as normas para a condução desse tipo de trabalho – *Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)*, constituídas de 22 itens

(*checklist*) que devem ser obedecidos no que diz respeito a título, resumo, introdução, metodologia, resultados e discussão (MOHRER; SCHULZ; ALTMAN, 2001).

Os bancos de dados do *Medline* e do *Embase* apresentam algumas características particulares que os diferenciam. O *Medline* contém de mais de 10 milhões de artigos de revistas e a cada ano são acrescentadas mais 400.000 novas referências, abrange 3.900 revistas em 40 idiomas diferentes, tem suas estratégias de busca baseadas em palavras-chave específicas indexadas (*MeSH*), apresenta 76% dos artigos indexados com resumo em inglês, registra artigos desde 1966 até o presente, disponibiliza o acesso aos resumos através de CD-ROM e da Internet (*PubMed*) sem custos e possui 52% das revistas publicadas nos EUA. Já o *Embase* contém oito milhões dos artigos de revistas e a cada ano são acrescentadas mais 415.000 novas referências, abrange 4.000 revistas de 70 países, possui resumo em inglês em 80% dos artigos indexados, tem suas estratégias de busca usando palavras específicas (*thesaurus – Emtree*), pode ser acessado através de CD e da Internet e abrange 33% das revistas publicadas nos EUA, porém permite acesso somente por assinatura (LEFEBVRE; CLARKE, 2001).

GREENHALGH (1997b) alinha algumas das vantagens da RS:

- a) a utilização de metodologia científica que limita viés e identifica e rejeita estudos clínicos;
- b) as conclusões são mais precisas e possuem maior acurácia devido ao métodos utilizados;
- c) as conclusões dos estudos podem ser assimiladas rapidamente por outros pesquisadores, pelos responsáveis pelas políticas de saúde pública;
- d) a redução do tempo entre a descoberta do estudo e a efetiva implementação da estratégia diagnóstica e terapêutica pode ser reduzida;
- e) os resultados de diferentes estudos podem ser formalmente comparados, permitindo generalizações quando neles houver consistência (homogeneidade);
- f) as razões de heterogeneidade (estudos inconsistentes) podem ser identificadas e, a partir delas, novas hipóteses podem ser geradas, definindo novas áreas em que os ensaios clínicos fazem-se necessários;
- g) a possibilidade de realizar-se metanálise de estudos com boa validade interna, aumentando-se com isso a precisão dos resultados e a redução do intervalo de confiança.

OXMAN, COOK & GUYATT (1994) elaboraram um guia para decidir se uma RS pode ser considerada válida, sendo uma das primeiras orientações verificar se a revisão combina dados randomizados com não randomizados. Caso isso ocorra, pode-se considerar uma revisão com conclusões limitadas e sujeita a viés. Após, deve-se verificar se, na revisão, encontram-se todos os artigos relevantes e sua validade interna e se a mesma especifica a magnitude e a precisão do efeito do tratamento. Deve-se também questionar se os resultados dela podem ser aplicados ao nosso paciente e se o tratamento pode ser executado por outra equipe e qual os reais benefícios e malefícios do tratamento que está sendo pesquisado (Anexo A.1).

Embora a RS seja realizada obedecendo a critérios rígidos, para minimizar vieses e maximizar precisão, no final o pesquisador pode concluir que os resultados dos estudos randomizados incluídos na revisão não podem ser combinados devido à sua heterogeneidade, o que pode ocorrer por várias razões (critérios de elegibilidade, intervenção, maneira de mensuração do desfecho, quantidade dos dados avaliados e qualidade metodológica). No entanto, quando há homogeneidade entre os estudos, o pesquisador pode decidir que eles podem ser combinados e realizar a metanálise (JADAD, 2002c).

Conforme EGGER & SMITH (2001), o estudo de RS deve ser cuidadosamente planejado, assim como qualquer outro projeto, com todos os detalhes descritos e com a formulação da questão da pesquisa preparada anteriormente ao início da RS. Deve-se descrever os critérios de elegibilidade dos trabalhos que serão incluídos e a forma de avaliação da qualidade metodológica dos mesmos (Quadro 1). Na interpretação dos resultados, os revisores devem considerar os benefícios e os danos das intervenções de forma relativa e absoluta, analisando os aspectos econômicos e as implicações para estudos futuros.

### Quadro 1 – Etapas da elaboração de uma revisão sistemática

1 - Formular a questão da revisão (assunto que gera incerteza na conduta)
2 - Definição dos critérios de inclusão e exclusão:
<ul style="list-style-type: none"> <li>participantes</li> <li>intervenção e comparação</li> <li>desfechos</li> <li>delineamento do estudo e qualidade metodológica</li> </ul>
3 - Estratégias de busca:
<ul style="list-style-type: none"> <li><i>The Cochrane Contrlled Trials Register</i> (CCTR)</li> <li>pesquisa em bancos de dados (Medline, Embase, Lilacs) informatizados e de estudos não registrados no CCTR</li> <li>verificação da lista de referências dos artigos</li> <li>pesquisa manual de jornais na área do estudo</li> <li>contato pessoal com pesquisadores na área do estudo</li> </ul>
4 - Seleção de estudos:
<ul style="list-style-type: none"> <li>critérios de elegibilidade conferidos por mais de um observador</li> <li>desenvolver estratégias para resolver as discordâncias</li> <li>informar os artigos excluídos e as razões</li> </ul>
5 - Avaliação da qualidade metodológica dos estudos:
<ul style="list-style-type: none"> <li>avaliação deve ser realizada por mais de um pesquisador</li> <li>usar uma lista simples (<i>checklist</i>), não adotar escala de qualidade</li> <li>sempre avaliar a maneira de alocação e cegamento dos dois grupos</li> <li>considerar o cegamento dos observadores para os autores, instituição e jornais</li> </ul>
6 - Extração dos dados:
<ul style="list-style-type: none"> <li>desenhar um piloto para extração dos dados</li> <li>considerar extração dos dados por mais de um observador</li> <li>considerar cegamento dos observadores para os autores, instituição e jornais</li> </ul>
7 - Apresentação e análise dos resultados:
<ul style="list-style-type: none"> <li>deve-se tabular os resultados dos estudos de forma individual</li> <li>examinar os gráficos (<i>forest plot</i>)</li> <li>explorar as causas possíveis de heterogeneidade</li> <li>considerar na metanálise todos os estudos ou subgrupos de cada estudo</li> <li>realizar a análise de sensibilidade examinando o gráfico do funil (<i>funnel plots</i>)</li> <li>disponibilizar uma lista com os estudos excluídos, caso o leitor tenha interesse</li> </ul>
8 - Interpretação dos resultados:
<ul style="list-style-type: none"> <li>considerar as limitações, incluindo as publicações, e relatar os vieses</li> <li>considerar a força das evidências</li> <li>considerar a aplicabilidade</li> <li>considerar o número necessário para tratar (benefício e malefício)</li> <li>considerar as implicações econômicas</li> <li>considerar as implicações para estudos futuros</li> </ul>

\* os itens de 1 até 7 devem estar descritos no protocolo  
 Fonte: EGGER & SMITH (2001)

### 2.1.4 - Metanálise

Metanálise é uma metodologia estatística que integra os resultados de vários estudos independentes, considerando que os mesmos possam ser combinados, fornece a estimativa do efeito do tratamento e permite calcular a heterogeneidade entre os resultados dos estudos individuais (EGGER; SMITH; PHILLIPS, 1997). Segundo GREENHALGH (1997b), a homogeneidade na metanálise significa que os resultados de estudos individuais são compatíveis com os de qualquer um dos outros incluídos na metanálise.

Para elaborar-se uma metanálise é necessário que os dados sejam procedentes de, no mínimo, dois artigos, e que os mesmos sejam, preferencialmente, fruto de análise criteriosa dos níveis de evidência das publicações de revisão sistemática (Anexo A.2) (JADAD, 2002c). A metanálise pode aumentar a força e a precisão das estimativas do efeito de determinados tratamentos bem como o risco de exposição, pois, associada aos métodos rígidos de elaboração de uma RS na seleção de estudos, há redução do viés proporcionado maior confiabilidade e acurácia nas conclusões (MULROW, 1994).

GREENHALGH (1997b) comenta que uma boa metanálise é fácil de ser compreendida por qualquer pesquisador, haja vista que os dados numéricos são a síntese dos dados relevantes incluídos a partir do tamanho da amostra, das características basais dos pacientes e dos desfechos de todos os estudos. Observa que os dados resultantes de metanálise são apresentados em forma padrão produzida por programas de computação adequados para essa análise.

Na metanálise, o resultado final de cada estudo analisado deve ser expresso de maneira padronizada para permitir a comparação entre os mesmos, sendo que o tamanho da diferença é influenciado pelo tamanho da amostra (EGGER; SMITH, PHILLIPS, 1997). Embora o foco principal seja calcular o “ponto de estimativa” do efeito de um determinado tratamento, todas as mensurações devem ser acompanhadas pelo intervalo de confiança (IC) (DEEEKS; ALTMAN, 2001).

Nos caso de os dados serem contínuos, utiliza-se a diferença da média entre o grupo tratamento e o controle (*weighted mean difference* – WMD), quando feitos na mesma escala de mensuração (DEEEKS; ALTMAN; BRADBURN, 2001). Os

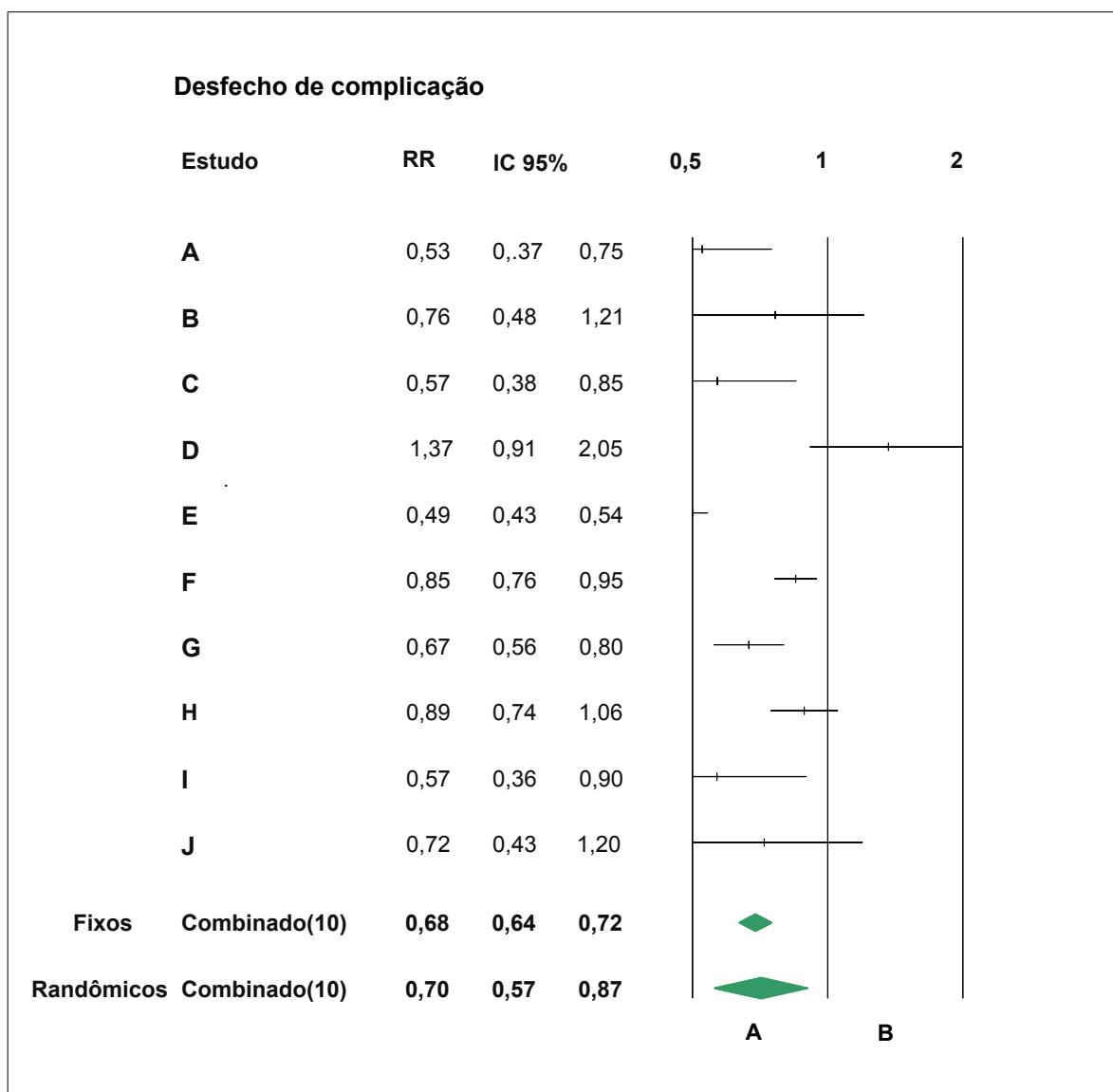
desfechos contínuos podem ter diferentes tipos de escala (peso, tempo cirúrgico, dias de internação, custo), sendo todos mensurados em escala positiva.

Na análise de desfechos contínuos, de um mesmo desfecho, adota-se a diferença padronizada das médias (*standardised difference* – SMD) quando se encontram mensurações registradas de diversas maneiras (exemplo: escalas psiquiátricas). Nestas circunstâncias, é necessário padronizar os resultados dos estudos para uniformizar a escala a fim de que os dados possam ser combinados (DEEKS; ALTMAN; BRADBURN, 2001). A diferença padronizada das médias (SMD) entre o grupo experimental e o controle é calculada subtraindo-se a média do grupo experimental da média do grupo controle e dividindo-se esse valor pelo desvio padrão dos dois grupos, calculando-se o IC de 95% para  $d$  ( $d \pm t_{[0,05 \ n-2]} \sqrt{\text{variança } d}$ ) (SUTTON *et al.*, 2000). O método assume que a diferença em desvio padrão entre os estudos reflete a diferença entre as escalas de mensuração e não a real diferença entre as populações dos estudos (DEEKS; ALTMAN; BRADBURN, 2001). A diferença padronizada das médias (SMD) pode ser de difícil interpretação, porque apresentada em unidade de desvio padrão e não em unidades de qualquer uma das escalas de mensuração usadas na revisão (DEEKS; ALTMAN, BRADBURN, 2001).

A Figura 1 é um exemplo fictício de um gráfico resultante de uma meta-análise: cada linha horizontal representa o IC de 95% dos ensaios clínicos (A até J), e a determinação dos limites inferior e superior do IC permite estabelecer os benefícios máximo e mínimo de uma determinada intervenção (A) comparada com outra (B). A linha horizontal representa o efeito do tratamento e a linha vertical marca o efeito nulo (razão de chance ou risco relativo) que é igual a 1, ou seja, o efeito do tratamento foi igual nos dois grupos (experimental e controle). O ponto central de cada linha horizontal representa a razão de chances (*odds ratio* – OR) ou risco relativo (*relative risk* – RR) de cada estudo, ou seja, o tamanho ou a mensuração do efeito; o tamanho do ponto central indica o peso relativo de cada estudo, que é baseado no número de participantes e no número de eventos. Os resultados que se apresentam à esquerda do eixo vertical (linha A, C, E, F, G, I) demonstram redução da OR e do risco relativo (RR), com o novo tratamento (A) em relação ao grupo controle (B). Caso estivessem à direita, haveria um aumento do risco decorrente do tratamento (A), o que significa que o grupo controle (B) obteria melhores resultados. Entretanto, quando a linha horizontal cruza a linha vertical, significa que o resultado



não é estatisticamente significativo (linhas B, D, H, J), ou seja, o acaso pode ser responsável pela diferença encontrada e, sempre que IC de 95% ultrapassar a linha vertical, o valor  $p$  é maior que 0,05 (não há significância entre os grupos).



**Figura 1** – Gráfico de metanálise (*Forest plot*)

Os valores da OR e do RR podem ser transformados em porcentagem, para isso subtrai-se o valor encontrado de 1, sendo esse valor denominado de “redução do risco relativo” (RRR em %) ou “redução relativa de odds” (RRO em %). O losango, denominado também de “diamante”, localizado na parte inferior do gráfico indica o resultado final (tamanho do efeito) da combinação dos estudos, o ponto cen-

tral pode ser a OR ou RR da metanálise e a extensão do mesmo representa o intervalo de confiança. Se o losango encontrar-se à esquerda da linha vertical, ele é significativo ( $p < 0,05$ ); se tocar ou cruzar a linha vertical, não há diferença estatística na metanálise.

Na metanálise dos desfechos binários, os dados estatísticos podem ser resumidos em: razão de chance (OR), diferença do risco absoluto (RRA), risco relativo (RR) e número necessário para tratar (NNT) (DEEEKS; ALTMAN, 2001) (Quadro 2). O NNT, a RRR (%) e a RRO (%) não possuem propriedades matemáticas requeridas para elaboração de uma metanálise, mas podem ser derivadas das outras medidas estatísticas calculadas na metanálise.

### Quadro 2 – Cálculo dos desfechos binários

Os resultados de estudos clínicos com desfechos binários podem ser dispostos em tabela 2 x 2			
	Evento	Ausência de Evento	Total
Intervenção	A	B	$N_1 = A + B$
Controle	C	D	$N_2 = C + D$
	$\frac{\text{Odds do evento no grupo intervenção}}{\text{Odds do evento no grupo controle}} = \frac{A/B}{C/D} = \frac{AD}{BC}$		
	$\frac{\text{risco de o evento ocorrer no grupo intervenção}}{\text{risco de o evento ocorrer no grupo controle}} = \frac{A / (A + B)}{C / (C + D)}$		
Redução do risco absoluto (RRA) ou diferença de risco (RD) = risco do evento grupo intervenção – risco do evento nos controle = $[(A/A+B) - (C/C+D)]$			
	$\frac{1}{\text{RRA}} = \frac{1}{(A/A+B) - C/C+D}$		

Fonte: DEEEKS & ALTMAN (2001)

Os resultados de estudos que são expressos em OR não são facilmente interpretados. A OR é um conceito mais familiar para apostadores que para os profissionais da saúde. Odds é a probabilidade de um evento particular ocorrer dividido pela probabilidade de ele não ocorrer, e pode ser qualquer número de zero ao infinito (DEEEKS; ALTMAN, 2001). O conceito de risco é mais familiar, o RR descreve

a probabilidade de um desfecho ocorrer, geralmente adverso, em um grupo exposto e não exposto. O risco é expresso em número decimal entre zero e um, embora ocasionalmente possa ser expresso em porcentagem. A melhor maneira para interpretar um resultado expresso em OR é transformá-lo em RR (Quadro 3) (DEEEKS; ALTMAN, 2001).

### Quadro 3 – Fórmulas para transformação da OR em RR

$\text{Risco} = \frac{\text{odds}}{1 + \text{odds}}$	$\text{Odds} = \frac{\text{risco}}{1 - \text{risco}}$
$\text{RR} = \frac{\text{OR}}{1 - \text{pc} (1 - \text{OR})}$	$\text{OR} = \frac{\text{RR} (1 - \text{pc})}{1 - \text{pc} (\text{RR})}$
pc = índice de evento no grupo controle	

Fonte: DEEEKS & ALTMAN (2001)

Entretanto, deve-se considerar que a diferença entre OR e RR pode ser grande, sendo que estes resultados podem ser mal interpretados, aumentando-se excessivamente o benefício ou o dano de uma determinada intervenção (DEEEKS; ALTMAN, 2001). O cálculo de OR possui propriedades matemáticas que facilitam os cálculos na combinação dos dados para testar o “tamanho do efeito” ( $d$ ) em uma metanálise, mas o OR difere muito do RR quando os desfechos são muitos comuns (EGGER; SMITH, 2001).

A escolha do uso de OR para sumarizar os resultados nas revisões sistemáticas e metanálises ocorre por razões históricas e de conveniência. O método estatístico de *Mantel-Haenszel* foi criado para sumarizar as razões de chances em estudos de casos e controles estratificados. Quando a metanálise de estudos clínicos começou a ser empregada na área de saúde, fez-se analogia entre associar os resultados dos estudos clínicos com os resultados de extratos nos estudos de casos e controles. Por este motivo, o método estatístico de *Mantel-Haenszel* para cálculo da OR foi reconhecido como método estatístico para metanálise (SACKETT, 1996b; DEEEKS; ALTMAN, 2001).

Entretanto, SACKETT (1996b) descreve alguns motivos que interferem na aplicabilidade clínica da OR. Nem todos os médicos possuem facilidade para lidar

com OR, pela falta de utilidade clínica em sua forma original de interpretação. A OR não pode ser usado da mesma maneira que a RRR para calcular o NNT, pois verifica-se que, mesmo com a OR fixa, o NNT difere conforme a variação do índice de eventos no paciente (*patient expected event rates* – PEER). Quando determinados tratamentos geram um constante RRR para diferentes índices de eventos no grupo controle (*control events rate* – CER), a OR não pode ser constante ao longo do CER. No quadro 4, encontram-se algumas fórmulas expressas de maneira diferente para o cálculo de RR, RRR, RRA e NNT (derivado da OR e do RR).

**Quadro 4** – Fórmulas para cálculo de RR, RRA, RRR e NNT

$$\begin{aligned} \text{RRR} &= \frac{\text{CER} - \text{EER}}{\text{CER}} ; & \text{RRR} &= 1 - \text{RR} \\ \text{RR} &= \frac{\text{EER}}{\text{CER}} \\ \text{RRA} &= \text{CER} - \text{EER} \\ \text{NNT} &= \frac{1}{\text{CER} - \text{EER}} ; & \text{NNT} &= \frac{1 - \text{PEER} \times (1 - \text{OR})}{\text{PEER} \times (1 - \text{OR}) \times 1 - \text{PEER}} \end{aligned}$$

Fonte: SACKETT (1996b)

Desta forma, alguns estatísticos e epidemiologistas argumentam que o cálculo da OR deve-se ser abandonado para sumarizar os resultados de RS de estudos randomizados, dando-se preferência para o cálculo do RR (SACKETT, 1996b; DEEEKS; ALTMAN, 2001). O “tamanho do efeito” para diferentes desfechos pode diferir quando o efeito é expresso em OR em vez de RR; esse problema surge quando a incidência dos diferentes desfechos tem uma variação substancial. Em estudos de casos e controles calcula-se a OR, sendo que a OR tem valor próximo ao RR porque os eventos são geralmente raros e o RR não pode ser calculado diretamente. Entretanto, em estudos randomizados e de coorte, o RR pode ser calculado diretamente (SINCLAIR; BRACKEN, 1994). A distorção da OR é maior quando a taxa de eventos é maior em um dos grupos e a OR não pode ser interpretado como RR a menos que

o evento seja raro nos dois grupos, isto é, inferior a 20-30% (ALTMAN; DEEKS, 1998).

No sumário dos dados estatísticos de uma metanálise, ao demonstrar-se a significância clínica de um determinado tratamento, é importante expressar o número de desfechos encontrados no grupo controle e no tratamento, a fim de calcular-se a diferença existente entre os dois grupos ( $RRA = CER - EER$ ) (ALTMAN; DEEKS, 1998) (Quadro 4). A RRA reflete o risco de o evento ocorrer sem determinada terapia no grupo controle (CER) e a redução do risco com a terapia no grupo experimental (EER), sendo que o inverso da diferença do risco ( $1/RRA$ ) expressa o número necessário para tratar (NNT) (EGGER; SMITH, 2001).

A RRA pode assumir valores de  $-1$  e  $1$ , e o NNT pode assumir valores entre o infinito e  $-1$  e entre  $1$  e o infinito, mas sem passar pelo zero; quando a RRA for igual a zero, o NNT é infinito (WHITEHEAD, 2002a). Adicionalmente, o IC de 95% do NNT pode ser calculado invertendo os limites inferior e superior do IC de 95% da RRA (COOK; SACKETT, 1995). Entretanto, algumas vezes este cálculo pode ser problemático; caso o IC da RRA possua um valor negativo e positivo, a interpretação do NNT torna-se difícil. Quando isso ocorre, ALTMAN *et al.* (2000) sugerem que é mais apropriado indicar o número necessário para o benefício (para o valor positivo) e o número necessário para o dano (para o valor negativo), só que o intervalo de confiança calculado desta forma inclui o zero (sendo infinito). Assim, o resultado deve expressar o número necessário para o benefício (*number needed to treat for benefit* – NNTB) até o infinito (exemplo: NNTB = 4 até infinito) e o número necessário para o dano (*number needed to treat for harm* – NNTH) até o infinito (exemplo: NNTH = 20 até infinito).

O cálculo do IC de 95% do NNT pode ser realizado de duas maneiras: uma utilizando os dados da tabela 2 x 2, e a outra maneira utilizando os valores mínimo e máximo do log-OR ou do log-RR (através de uma fórmula para conversão) para calcular os valores mínimo e máximo do IC de 95% do NNT (SUTTON *et al.*, 2000; WHITEHEAD, 2002a) (Quadro 5).

**Quadro 5 – Fórmulas para cálculo do IC de 95% do NNT**

<b>1 – A partir de Tabela 2 x 2</b>				
	Evento	Ausência de Evento	Total	
Intervenção	A	B	$N_1 = A+B$	$p_1 = A/A+B$
Controle	C	D	$N_2 = C+D$	$p_2 = C/C+D$
$RRA = (A/A+B) - (C/C+D)$				
Variança de RRA = $\frac{p_1 (1 - p_1)}{N_1} + \frac{p_2 (1 - p_2)}{N_2}$				
IC 95% RRA = $RRA \pm 1,96 \sqrt{\text{variança de RRA}}$				
<b>2 – A partir de Log-OR</b>				
$NNT = \frac{Pc (e^\theta - 1) + 1}{Pc (1 - Pc) (e^\theta - 1)}$				
Pc = probabilidade de ocorrência do evento no grupo controle (C/C+D)				
Pt = probabilidade de ocorrência do evento no grupo tratamento (A/A+B)				
onde $\theta = \log \left\{ \frac{Pt (1 - Pc)}{Pc (1 - Pt)} \right\}$				
Utiliza-se o valor mínimo do Log-OR para calcular o valor mínimo do NNT				
Utiliza-se o valor máximo do Log-OR para calcular o valor máximo do NNT				
<b>3 – A partir de Log-RR</b>				
$NNT = \frac{1}{Pc(e^\theta - 1)}$				
Pc = probabilidade de ocorrência do evento no grupo controle (C/C+D)				
Utiliza-se o valor mínimo do Log-RR para calcular o valor mínimo do NNT				
Utiliza-se o valor máximo do Log-RR para calcular o valor máximo do NNT				

Fonte: SUTTON *et al.*, 2000; WHITEHEAD, 2002a

O NNT é melhor medida que a RRR para auxiliar na tomada de decisão, pois a RRR não reflete a magnitude do efeito atribuível (RRA) em estudos. Em geral os efeitos relatados com a RRR parecem maiores do que os mesmos efeitos expressos com a RRA, que, por sua vez, parecem maiores que os relatados com NNT (COOK; SACKETT, 1995).

O NNT informa quantos pacientes necessitam ser tratados para prevenir um evento (ALTMANN; ANDERSEN, 1999). Quanto menor é o NNT, melhor o tratamento, devendo-se optar pela estratégia com valor reduzido. Ele é de fácil interpretação

para auxiliar o médico na escolha da melhor estratégia e, objetivamente, responde à seguinte questão: o quão funciona a intervenção (SILVA; STEIN, 2001). O NNT atualmente tem sido uma maneira popular de descrever os resultados de estudos individuais e de metanálise de estudos randomizados (WHITEHEAD, 2002a). É útil porque fornece uma estimativa do tempo e dos custos que serão despendidos, em um determinado tratamento, para evitar um desfecho adverso (EBRAHIM, 2001).

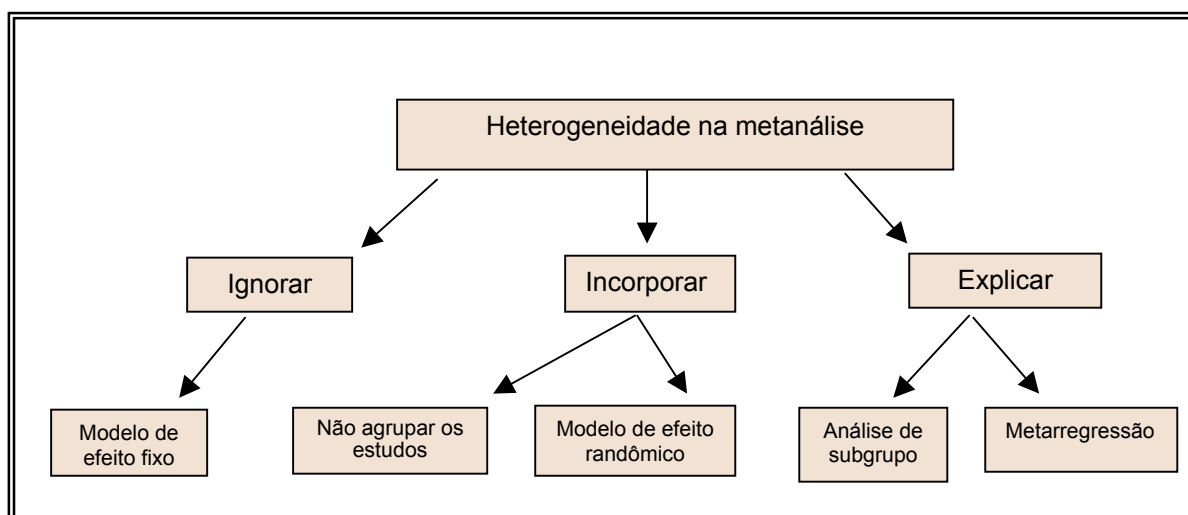
Entretanto, EBRAHIM (2001) destaca que, embora o NNT possa ser facilmente calculado pelo inverso RRA, derivado do estudo de metanálise, isso pode induzir a erro, porque o risco basal possui variação entre os estudos incluídos na metanálise. O NNT possui variação diferente conforme o desfecho considerado, as características dos pacientes incluídos nos estudos e a apresentação clínica da doença. Outro cuidado que deve ser tomado no resultado do NNT, procedente de estudos de metanálise, é observar que muitos estudos possuem diferentes tempos de seguimento e, para o cálculo do NNT, preconiza-se sempre uma dimensão de tempo padronizada (geralmente cinco anos). Entretanto, ao calcular-se a RRA entre os estudos, assume-se que o tempo de seguimento foi igual para todos os estudos e o resultado do RRA e do NNT podem fornecer uma falsa estimativa quando isso ocorre.

Na metanálise existem dois tipos de modelos estatísticos: o de efeitos fixos e o de efeitos randômicos (SUTTON *et al.*, 2000). Conforme SMEETH; HAYNES; EBRAHIM (1999), o primeiro modelo assume que o efeito estimado em todos os estudos é verdadeiro e que a variação do efeito entre os estudos deve-se somente ao tamanho da amostra (não há heterogeneidade entre os estudos). Já o segundo modelo assume que todos os estudos incluídos na metanálise são resultado de uma amostra de uma população com diferentes “tamanhos de efeito” (assume que há heterogeneidade entre os estudos). Os resultados dos dois modelos (fixos e randômicos) devem ser quase concordantes quando houver homogeneidade entre os estudos.

THOMPSON (1994) e EGGER, SMITH & PHILLIPS (1997) sugerem que, na ocorrência de heterogeneidade (teste de qui-quadrado com  $p < 0,05$ ) entre os estudos, o cálculo da estimativa total do efeito do tratamento seja realizada através do método de efeitos randômicos, pois é mais conservador (proporciona um cálculo de intervalo de confiança mais amplo), porém advertem que pode não ser apropriado

combinar os resultados desses estudos. As causas possíveis de heterogeneidade decorrem de: número limitado de estudos e de participantes; inapropriada escala de mensuração para o “tamanho do efeito”; vieses de publicação e problemas quanto à qualidade metodológica dos estudos (THOMPSON, 1994). Entretanto, quando há homogeneidade entre os estudos (qui-quadrado com  $p > 0,05$ ), conclui-se que a diferença entre eles é conseqüente da variação das amostras e a “estimativa total do efeito do tratamento” é calculada através de um modelo de efeitos fixos (EGGER; SMITH; PHILLIPS, 1997). A heterogeneidade, quando encontrada, pode ser ignorada, que é o mesmo que usar modelo de feitos fixos, pode ser considerada, quando se utiliza o modelo randômico ou não agrupando todos os estudos, e pode também ser explorada através de análise de subgrupo de ensaios clínicos ou subgrupos de participantes e também analisada por metarregressão (CASTRO, 2001) (Quadro 6).

**Quadro 6** – Como abordar heterogeneidade em metanálise



Fonte: CASTRO (2001)

Quando estudos multicêntricos são incluídos em uma metanálise, considerações devem ser feitas para calcular-se o tamanho do efeito central do estudo. Uma das questões é se a estimativa de cada estudo deve ser estratificada por cada centro ou não. Pelo modelo de efeitos fixos, pode-se calcular uma estimativa estratificada para cada centro e, se houver consistência, elas serão utilizadas na metanálise. Entretanto, alguns estudos multicêntricos possuem um grande número de centros,



mas com pouco pacientes para cada um. Neste caso, como realizar estratificação por cada centro pode resultar em poder menor, sugere-se unir os pequenos centros de forma homogênea, talvez levando em consideração a localização geográfica, para então estratificar em unidades maiores (WHITEHEAD, 2002b).

Além da metanálise de estudos agregados, pode-se realizar metanálise baseada em dados de pacientes coletados de maneira individual (*individual patient data* – IPD MA), nos quais os dados de todos os pacientes de todos os estudos randomizados relevantes são coletados centralmente e reanalisados. Os dados individuais dos pacientes são obtidos de maneira bruta diretamente dos pesquisadores responsáveis por cada um dos estudos. Os dados são verificados cuidadosamente e qualquer aparente inconsistência ou problema são discutidos e resolvidos com os responsáveis pelo estudo. Os dados de cada estudos são então analisados separadamente para obter-se um sumário estatístico e, após, combinados para estimar-se o “tamanho do efeito total” (OR ou RR) do tratamento. Assim, os pacientes são comparados diretamente e apenas com outros pacientes do mesmo estudo e cada um dos estudos é analisado da mesma maneira. Uma metanálise realizada através da análise individual dos dados de cada paciente tem um poder de força maior por analisar os dados de maneira uniforme e consistente, possibilita a análise do desfecho ao longo do tempo e permite a análise de subgrupos de diferentes pacientes, sendo a característica de cada grupo melhor investigada. Entretanto, IPD MA tem maior custo e denota maior tempo para sua realização (CLARKE; STEWART, 2001).

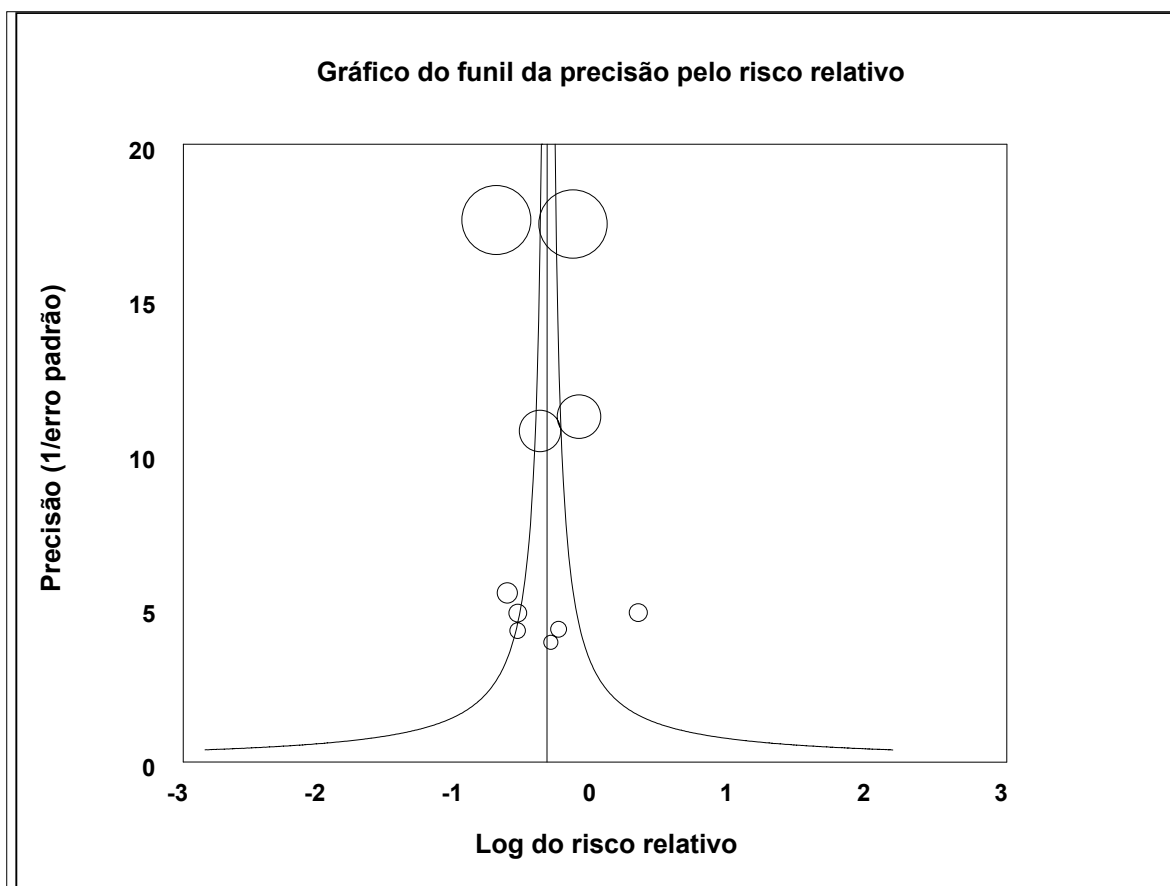
De acordo com EGGER, SMITH & PHILLIPS (1997), a robustez de uma metanálise deve ser sempre examinada através da denominada análise de sensibilidade, que reflete as decisões tomadas em todos os estágios da condução da metanálise. Conforme os resultados calculados no teste de heterogeneidade (qui-quadrado), pode-se realizar a inclusão de estudos modificando os critérios de inclusão e exclusão, excluir estudos ambíguos, incluir ou excluir estudos que ainda não foram publicados, excluir estudos com baixa qualidade metodológica, reavaliar dados onde existem dúvidas do valor encontrado, analisar novamente a qualidade metodológica dos estudos e simular efeito de novos estudos na metanálise.

Na análise de sensibilidade, avalia-se novamente a qualidade metodológica de cada estudo em termos de como os pacientes foram alocados em cada grupo, como foram analisados os desfechos e como esses dados foram analisados. Admi-

te-se que estudos com resultados significantes são mais facilmente publicados que os que não os possuem e isso acaba por distorcer os resultados de uma metanálise. Na análise de sensibilidade, a identificação do viés de publicação pode ser feita através da análise estratificada dos estudos, isto é, estudos que possuem efeito pequeno podem acabar sendo significantes em estudos com amostra maior (EGGER; SMITH, PHILLIPS, 1997). Outra maneira de realizar a análise de sensibilidade dos resultados da metanálise é reanalisar os dados através de diferentes métodos de cálculos estatísticos, utilizando-se modelos de efeitos e fixos e randômicos, de forma concomitante, para comparar os resultados dos dois tipos de cálculos, se estão próximos ou se diferem muito entre si.

O viés de uma metanálise, durante a análise de sensibilidade, pode ser demonstrado graficamente pelo gráfico de funil (*funnel plot*), que analisa a dispersão do efeito do tratamento (RR ou OR em escala logarítmica – eixo horizontal) de cada um dos estudos contra o tamanho da amostra (escala logarítmica – eixo vertical). No caso de a amostra ser pequena e o tamanho do efeito ser grande, o gráfico demonstra que está ocorrendo um viés em razão do número limitado de participantes em cada estudo, pois a estimativa de precisão de um estudo aumenta com o tamanho da amostra (STERNE; EGGER; SMITH, 2001). Entretanto, o poder estatístico de um estudo é determinado não só pelo tamanho da amostra mas também pelo número de eventos de interesse. Desta forma, o ideal é que se utilize o erro padrão (precisão) para avaliar a diferença do tamanho do efeito para cada estudo, no caso de utilizar-se a escala logarítmica no eixo horizontal; no eixo vertical usa-se o inverso da precisão (1/erro padrão). Quando se identifica assimetria no gráfico de funil, pode-se realizar uma metarregressão para investigar a associação entre a qualidade dos estudos e o tamanho da amostra e para analisar aderência e plausibilidade biológica. (STERNE; EGGER; SMITH, 2001).

Na ausência de viés, o funil mostra-se invertido e cada estudo é representado por um círculo, sendo o tamanho de cada círculo proporcional à precisão (Figura 2).



**Figura 2** – Gráfico de funil (Comprehensive Meta-Analysis®, software)

Segundo EGGER (1997), as razões para encontrar-se assimetria no gráfico de funil são:

- a) viés de seleção (de publicação, de localização, de língua, de citação e de multiplicação);
- b) heterogeneidade verdadeira (o tamanho do efeito difere de acordo com o tamanho do estudo, intensidade da intervenção e diferença de risco basal);
- c) dados irregulares (estudos pequenos e de baixa qualidade, análises inadequadas, fraude);
- d) artefato;
- e) escolha da medida de efeito;
- f) acaso.

Caso o gráfico de funil apresente-se assimétrico, pode-se usar o método chamado de *trim and fill*, baseado em adicionar no gráfico de funil, de maneira simulada e espelhada, estudos que faltavam, aos que se apresentam no lado assimétrico (STERNE; EGGER; SMITH, 2001). Tem a função de estimar o verdadeiro centro do funil, o que produz uma estimativa do número de estudos que faltam e ajusta o efeito do tratamento incluindo os estudos adicionados a esse cálculo. Entretanto, este tipo de simulação tem sido objeto de muitas críticas, por detectar “perdas” de estudos em um número substancial de metanálises embora na ausência de viés. Desta forma, às vezes, torna-se perigoso aplicar este tipo de método, pois pode significar ajustar e adicionar estudos não existentes em resposta à assimetria do gráfico de funil que pode ser decorrente de uma variação aleatória (STERNE; EGGER; SMITH, 2001).

## 2.2 - Tumores Ovarianos

### 2.2.1 - Dados Epidemiológicos

Os cistos funcionais e as neoplasias ovarianas benignas são os achados ginecológicos mais freqüentes em mulheres na idade reprodutiva, sendo a segunda causa de hospitalização por doença ginecológica nos Estados Unidos (289.000/ano) e a quarta na Inglaterra (14.000/ano) (WESTHOFF; BERAL, 1984; GRIMES; HUGHES, 1989; WESTHOFF; CLARCK, 1992). Segundo VELEBIL *et al.* (1995), em torno de 68% das pacientes internadas por este motivo acabam sendo submetidas a algum tipo de intervenção operatória, com propósito de realizar-se exame histológico da lesão, a fim de excluir-se malignidade da tumoração ovariana.

A neoplasia maligna de ovário é responsável por 4% de todos os cânceres na mulher, sendo a segunda causa de morte por câncer ginecológico e a quarta entre todos os tipos de câncer feminino, com estimativa de 23.400 novos casos e 13.900 mortes nos países do leste Europeu e nos Estados Unidos para 2001 (EKERHOVD *et al.*, 2001; NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2001). Sua incidência aumenta com a idade, haja vista que, entre 15 e 39 anos, é de 3,2 casos/100.000

(YANCIK, 1993; OSMERS *et al.*, 1996; NELSON; EKBOM; GERDIN, 1999), e acima de 50 anos o índice é de 43,6/100.000 (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2001), atingindo pico máximo, entre 70 e 84 anos, de 54/100.000 (YANCIK, 1993). De acordo com KOONINGS *et al.* (1989), mulheres acima de 50 anos, com tumoração ovariana, possuem risco relativo (RR) de 8,6 com IC 95% (6,3; 11) para neoplasia maligna de ovário.

No Brasil, entretanto, as neoplasias malignas de ovário não possuem uma definição exata da real situação epidemiológica. Dados publicados pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA) em 2001 as deixam entre as de baixa incidência, ficando além do 11º lugar dentre aquelas que acometem as mulheres (PASCALICCHIO *et al.*, 2000; INCA, 2001).

Assim, há inúmeras pesquisas tentando avaliar a frequência e a importância biológica dessas tumorações na população em geral, como os estudos de coorte para rastreamento de tumoração ovariana, em mulheres assintomáticas, através de exame ultra-sonográfico e dosagem do nível sérico do CA 125. Desta forma, na análise em conjunto de cinco grandes estudos de coorte verificou-se, num total de 55.276 mulheres estudadas entre 15 anos e 90 anos, a presença de tumoração anexial em 1.479 (2,6%) e somente 96 casos (0,17%) eram de natureza maligna (Tabela 1).

**Tabela 1** - Estudos de coorte para rastreamento de tumor de ovário

Estudo	Seguimento (anos)	Idade (anos)	n	Total alterações (%)	Total de tumores benignos (%)	Total de tumores Malignos (%)
BHAN <i>et al.</i> (1989)	3 anos	18-78	5.479	338 (6,1)	119 (2,10)	12 (0,21)
DEPRIEST <i>et al.</i> (1993)	5 anos	33-90	3.220	44 (1,3)	30 (0,93)	3 (0,09)
PASCUAL <i>et al.</i> (1997)	2 anos	15-70	10.173	854 (8,3)	237 (2,3)	24 (0,2)
JACOBS <i>et al.</i> (1999)	7 anos	> 45	21.935	59 (0,26)	14 (0,06)	36 (0,16)
VanNAGELL <i>et al.</i> (2000)	12 anos	> 50	14.469	184 (1,20)	163 (1,12)	21 (0,14)
<b>Total</b>			<b>55.276</b>	<b>1.479 (2,6)</b>	<b>563 (1)</b>	<b>96 (0,17)</b>

Já a prevalência de tumoração ovariana maligna, conforme 23 estudos em que se avaliaram 37.110 mulheres, entre 8 anos e 90 anos, foi de 3% (1.138 casos) (Tabela 2).

**Tabela 2 - Prevalência de neoplasia ovariana benigna e maligna**

Estudo	Idade (anos)	Cirurgia	n	Neoplasia benigna (%)	Neoplasia maligna (%)
BECK & LATOUR (1960)	16-90	laparotomia	1.310	1.019 (77)	291 (22)
BENNIGTON <i>et al.</i> (1968)	15-75	laparotomia	549	443 (80)	106 (19,3)
BRUHAT <i>et al.</i> (1991)	?	laparoscopia	616	425 (69)	12 (2)
CANIS <i>et al.</i> (1994)	8-84	laparoscopia	757	727 (97,7)	19 (2,3)
CANIS <i>et al.</i> (1997a)	26-79	laparoscopia	247	215 (87)	25 (10,8)
CANIS <i>et al.</i> (1997b)	8-79	laparoscopia	1.098	994 (90,5)	21 (1,9)
CHAPRON <i>et al.</i> (1997)	18-72	laparoscopia laparotomia	186	171 (91,9)	15 (8,1)
CHILDERS, NASSERI & SURWIT (1996)	9-91	laparoscopia	138	119 (86)	19 (14)
DOTTINO <i>et al.</i> (1999b)	?	laparoscopia	160	139 (87)	21 (13)
HESSELING & WILDE (1996)	> 50	laparoscopia	265	215 (81,1)	50 (18,9)
HIDLEBAUGGH <i>et al.</i> (1997)	11-50	laparoscopia laparotomia	405	397 (98)	8 (2)
KOONINGS <i>et al.</i> (1989)	7-80	laparotomia	861	650 (75)	180 (21)
KRISSI <i>et al.</i> (1999)	60-74	laparoscopia	21	21 (100)	0
LUXMAN <i>et al.</i> (1991)	42-90	laparotomia	102	73 (72)	29 (28)
MAGE <i>et al.</i> (1990)	9-88	laparoscopia	481	472 (98,2)	9 (1,8)
MALIK <i>et al.</i> (1998)	8-84	laparoscopia	292	281 (96,2)	11 (3,7)
METTLER, IRANI & SEMM (1993)	?	laparoscopia	490	488 (99,5)	2 (0,4)
METTLER <i>et al.</i> 2001b	14-83	laparoscopia laparotomia	641	485 (98,4)	8 (1,6)
NELSON, EKBOM & GERDIN (1999)	15-40	laparoscopia laparotomia	10.674	10.522 (98,5)	152 (1,5)
NEZHAT <i>et al.</i> (1992b)	11-54	laparoscopia	1.011	1.007 (99,6)	4 (0,4)
RULIN & PRESTON (1987)	> 50	laparotomia	150	103 (68,6)	47 (31,3)
WENZL <i>et al.</i> (1996)	18-80	laparoscopia	16.601	16.493	108 (0,6)
YUEN & ROGERS (1994b)	12-44	laparoscopia	55	54 (98,2)	1 (1,8)
<b>Total estudos</b>			<b>37.110</b>	<b>35.513* (95,6)</b>	<b>1.138 (3)</b>

\* um total de 459 (1,23%) pacientes submetidas à cirurgia apresentavam outro tipo de tumoração anexial não ovariana

A grande problemática nas tumorações malignas de ovário é a maneira insidiosa com que a doença se instala (YANCIK, 1993). Os sintomas são difusos e inespecíficos nos estágios iniciais, haja vista que em dois terços dos casos o diagnóstico é realizado nos estágios III e IV – segundo classificação da *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) referida por PECORELLI *et al.* (2001) (Anexo B). Nesses estágios mais avançados, o índice de sobrevivência é de 23% em cinco anos, em contraste com o de 90%, quando a detecção é realizada no estágio I (KOSARY, 1994; ELTABBAKH *et al.*, 1999a; CRAYFORD *et al.*, 2000). Já em casos de neoplasias com baixo potencial de malignidade, evidenciam-se índices de sobrevivência de 88,2% e 76,5% em cinco e 10 anos respectivamente, muito provavelmente, pelo fato de o diagnóstico ser feito em 59,4% dos casos no estágio I (FIGO) (KOSARY, 1994; ELTABBAKH *et al.*, 1999a).

### 2.2.2 - Fatores de Risco Epidemiológicos das Tumorações Ovarianas

PALEY (2001) observa que, na grande maioria das mulheres com cistos ovarianos benignos, ou com baixo potencial de malignidade e/ou malignos, não há como identificar o fator de risco, pois a patogênese da doença é indefinida. Menarca precoce (antes de 13 anos), nuliparidade, câncer de colo e/ou endometrial, história de rubéola na infância, obesidade constituem fatores de risco menores (CASA-GRANDE *et al.*, 1979; MCGOWAN *et al.*, 1979; HARTGE *et al.*, 1989).

O fator de risco maior para desenvolvimento das tumorações malignas de ovário, segundo BERCHUCK *et al.* (1999), é a predisposição genética, visto que 10% dos tumores epiteliais de ovário são devidos à mutação dos genes BRCA1 – localizado no cromossomo 17q21 – e responsável por cerca de 90% dos cânceres de ovário hereditário, e do gene do BRCA2 – localizado no cromossomo 13q12 – e responsável pelos cânceres de mama e ovário de origem genética. Assim, HARTGE *et al.* (1994) propuseram que mulheres com histórico familiar de câncer de mama (mães ou irmãs) possuem um risco estimado de 5,4 com IC 95% (3,5; 8,4) para desenvolver câncer de ovário em relação à população sem essa bagagem genética.

Estes dados corroboram os de MORICE *et al.* (1999) que evidenciaram, em um estudo prospectivo em 27 mulheres submetidas a ooforectomia profilática por apresentarem histórico familiar de câncer de ovário, atipia histológica benigna e neoplasia maligna, respectivamente, em 85% e 3,7% dos casos. Somente em três pacientes (11% dos casos) os ovários encontravam-se normais (ausência de alteração histológica).

CASAGRANDE *et al.* (1979) e PIVER *et al.* (1991) propuseram que os repetidos traumas da ovulação na superfície do ovário pudessem levar a um estímulo mitótico proliferativo da superfície e estroma ovariano, principalmente pela ação constante do fluido folicular rico em estrogênio. Corroborando essa hipótese WHITTEMORE, HARRIS & ITNYRE (1992), após um estudo de casos e controles, relataram que mulheres nulíparas com ciclos de ovulações incessantes possuem um RR de 2,4 com IC 95% (1; 5,5) para ocorrência de câncer de ovário.

Da mesma forma, estudo de coorte conduzido por um período de 11 anos por ROSSING *et al.* (1994) fortifica a hipótese acima, visto que foi evidenciado um RR de 2,3 com IC 95% (0,5; 11,4) para câncer de ovário em pacientes que fizeram uso de medicamento indutor de ovulação (citrato de clomifeno), principalmente se o tempo de uso ultrapassar 12 meses, com RR 11 com IC 95% (1,5; 82) para desenvolvimento de neoplasia maligna de ovário.

Entretanto, HELZLSOUER *et al.* (1995), após um estudo de casos e controles repudiaram a hipótese de que seriam as altas taxas de gonadotrofinas e estradiol os fatores predisponentes para o câncer de ovário, visto que identificaram níveis elevados de androstediona, S-DHEA, DHEA em pacientes com câncer de ovário, em relação ao grupo controle, sendo que os níveis de FSH, LH e estrogênio eram semelhantes nos dois grupos.

Recente estudo de coorte conduzido por MODAN *et al.* (1998), em que 2.496 mulheres inférteis tratadas por um período de 10 anos (1964-1974) com indutores da ovulação (citrato de clomifeno, gonadotrofinas menopausais ou associação entre ambos e/ou outros medicamentos) foram avaliadas para risco de câncer ginecológico (mama, endométrio, ovário), também não mostrou haver aumento do risco de câncer de ovário em comparação com o grupo não tratado.



Do mesmo modo, em estudo de coorte com seguimento de sete anos, que avaliou 29.700 mulheres, das quais 20.656 fizeram uso de indutores da ovulação e 9.044 não usaram, VENN *et al.* (1999) concluíram que não há associação entre o número de ciclos induzidos para fertilização com o risco de câncer ovariano. Corroborando com estas evidências, NIETO *et al.* (1999) propuseram que seriam as alterações mutagênicas nos genes BRCA1 e BRCA2 as responsáveis tanto pela infertilidade como pelo risco de desenvolver tumoração maligna de ovário, e não o número de ovulações incessantes induzidas pelos medicamentos indutores de ovulação.

Mais recentemente, ainda quanto ao estímulo hormonal e risco de câncer de ovário, RODRIGUEZ *et al.* (2001) concluíram, através de um estudo de coorte prospectivo (1982-1996) com 211.581 mulheres na pós-menopausa, que a terapia de reposição hormonal (TRH) proporciona um RR de 1,51 com IC 95% (1,1; 1,9) para morte por câncer de ovário se comparadas com aquelas que não fazem uso de TRH, além do que, o RR aumenta para 2,20 com IC 95% (1,5; 3,1) quando a TRH ultrapassar 10 anos. E, mesmo após cessado o uso do hormônio, o risco ainda persiste por 29 anos, porém vai diminuindo gradativamente com o tempo, mas, após 15 anos de parada de uso de TRH, o RR ainda é de 1,3 com IC 95% (0,79; 2,17).

Contudo, existem outros fatores que podem estar relacionadas com o aparecimento das tumorações malignas ovarianas descritas por PIVER *et al.* (1991), como o talco (contém asbesto), que, colocado em região vulvar, é absorvido pela vagina, cérvix e trompa e, ao chegar no peritônio, causa irritação nas células da superfície ovariana, podendo ser um fator desencante da proliferação celular. Assim também o aumento da ingestão de gordura animal associado à diminuição da enzima galactose-1-fosfatase uridiltransferase ocasiona elevação da lactose no sangue, sendo que este fator pode aumentar em até três vezes a chance de desenvolver câncer de ovário.

Ainda outro fator relacionado com a etiopatogênese das tumorações ovarianas é o apontado por WHITTEMORE, HARRIS & ITNYRE (1992), que relacionaram o tempo de relações sexuais sem preservativo por um período superior a 15 anos com um RR de 1,6 com IC 95% (1,2; 2,2) para ocorrência de neoplasia maligna ovariana.

Em contrapartida, existem fatores considerados protetores para o câncer ovariano como o uso de anticoncepcional, que reduz o risco em 40% em mulheres entre 20 e 54 anos, mas esse risco aumenta novamente após suspensão por mais

de 10 anos (CANCER AND STEROID HORMONE STUDY, 1987; PIVER *et al.*, 1991). Segundo HARTGE *et al.* (1994), mulheres que nunca usaram anticoncepcionais possuem um RR de 2,6 com IC 95% (2,1; 3,3) para desenvolver câncer de ovário.

Ainda outros fatores considerados como protetores de tumoração maligna gonadal são a ocorrência de três ou mais gestações com nascidos vivos (CASAGRANDE *et al.*, 1979), e histórico de histerectomia e de ligadura tubária (WHITTEMORE; HARRIS; ITNYRE, 1992). Nestes dois últimos casos, há aumento dos ciclos anovulatórios e, de maneira indireta, a superfície ovariana fica protegida contra fluidos irritantes (líquido espermático, substâncias espermáticas e agentes carcinogênicos exógenos).

Assim, segundo DRAKE (1998), a presença de tumoração ovariana é motivo de preocupação e investigação, pois conhecer sua provável natureza histológica – se benigna, de baixo potencial de malignidade ou maligna – é extremamente importante para estabelecerem-se estratégias de conduta, que pode ser tanto expectante como cirúrgica e, frente à escolha de conduta intervencionista, selecionar-se qual o melhor tipo de abordagem, se por laparoscopia ou laparotomia.

### 2.3 - Classificação Histológica dos Tumores de Ovário

Segundo WOODRUFF & JULIAN (1970) e BARBER (1984), o ovário é uma estrutura complexa do ponto de vista embriológico, fisiológico e histológico. Apresenta potencial para desenvolver mais de 50 tipos de variantes de neoplasia primária entre benigna, com baixo potencial de malignidade e maligna (KATSUBE; BERG; SILVERBERG, 1982).

Nas últimas décadas, inúmeros estudos têm sido conduzidos buscando evidências de que a neoplasia benigna de ovário possa adquirir potencial para transformar-se em lesão maligna (POWELL; PULS; VAN NAGELL, 1992; PULS *et al.*, 1992; ZHENG *et al.*, 1993; SCULLY, 1995; ELTABBAKH *et al.*, 1999a; CRAYFORD *et al.*, 2000; SCULLY, 2000), haja vista terem sido identificadas lesões benignas, limítrofes e malignas na mesma peça cirúrgica e/ou presença de áreas com displasia na superfície epitelial ovariana ou em cistos de inclusão, mostrando que essas alterações são resultado da expansão clonal em diferentes etapas (CARIKER;

DOCKERTY, 1954; PULS *et al.*, 1992; SCULLY, 1995, 2000). Conforme SCULLY (1995), a velocidade desta transformação pode ter uma evolução de até 15 anos.

Da mesma forma, ZHENG *et al.* (1993) relataram características imunológicas e moleculares semelhantes tanto nas neoplasias benignas como nas malignas, como a perda do cromossomo 11p15, que está presente em algumas tumorações benignas de ovário, bem como nos carcinomas de baixo de alto grau malignidade.

Segundo ROBBINS *et al.* (1996), aproximadamente 80% das neoplasias de ovário são de natureza benigna e surgem de um dentre três componentes principais:

a) epitélio celômico superficial, que dá origem ao epitélio mülleriano, isto é, trompas de Falópio (células colunares ciliadas – serosas), revestimento endometrial (células colunares aciliadas – endométrio), ou glândulas endocervicais (células aciliadas mucinosas);

b) células germinativas, que migram para o ovário a partir do saco vitelino e são pluripotenciais;

c) estroma do ovário, que inclui os cordões sexuais, precursores do aparelho endócrino do ovário pós-natal.

Assim, MERRIL, NELSON & DOLAN (1982) propuseram que, para compreender a significância clínica das tumorações ovarianas, há necessidade de classificá-las conforme a sua origem e função.

Desta forma, a classificação dos tumores de ovário, preconizada pela Organização Mundial da Saúde, encontra-se de acordo com a origem histológica do tecido (ROBBINS *et al.*, 1996; SCULLY, 1999; PECORELLI *et al.*, 2001) (Quadro 7) (Anexo C).

**Quadro 7** - Resumo da classificação histológica dos tumores ovarianos conforme as subseções do texto

Classificação histológica	Tipos de tumores	Características
Tumores epiteliais	<ul style="list-style-type: none"> <li>– seroso</li> <li>– mucinoso</li> <li>– endometrióide</li> <li>– de células claras</li> <li>– de células transicionais</li> <li>– de células escamosas</li> <li>– epitelial misto</li> <li>– carcinoma indiferenciado</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• correspondem a 65-70% dos tumores ovarianos</li> <li>• 50-60% são benignos</li> <li>• 25% são malignos</li> <li>• 10-20% possuem baixo potencial de malignidade</li> <li>• podem ocorrer em mulheres entre 20 e 60 anos, com média idade 55 anos</li> <li>• na grande maioria são císticos</li> </ul>
Tumores do estroma do cordão sexual	<ul style="list-style-type: none"> <li>– de células da granulosa e da teca do ovário</li> <li>– da célula de Leydig-Sertoli</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• correspondem a 5-10% dos tumores ovarianos</li> <li>• 5% ocorrem na idade pré-puberal</li> <li>• 55% são diagnosticados na menarca e 40% na pós-menopausa</li> <li>• são predominantemente sólidos</li> <li>• os da granulosa são potencialmente malignos com estimativa de recorrência variando entre 5% e 25%</li> <li>• medem cerca de 12 cm de diâmetro</li> <li>• associados a hiperplasia endometrial em 10% casos</li> <li>• dos tumores da teca o fibrotecoma é mais comum ocorrendo em 4% dos casos e são benignos</li> </ul>
Tumores de células germinativas	<ul style="list-style-type: none"> <li>– teratoma</li> <li>– disgerminoma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• correspondem a 15-20% dos tumores de ovário</li> <li>• mais comum é o teratoma</li> <li>• 10% dos teratomas são bilaterais</li> <li>• 96,7% dos teratomas são benignos</li> <li>• o disgerminoma corresponde a 2% das tumorações malignas de ovário</li> <li>• o disgerminoma é freqüente em crianças, adolescentes e mulheres jovens</li> </ul>
Lesões semelhantes a tumores	<ul style="list-style-type: none"> <li>– cistos funcionais</li> <li>– endometriose</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• são as tumorações mais comuns</li> <li>• ocorrem no menarca</li> <li>• o cisto funcional em 80% casos regride com uso de anticoncepcional</li> <li>• endometriose com pico máximo entre 20 e 29 anos e 40 e 44 anos</li> </ul>

Fonte: SCULLY (1999)

Nota: Classificação completa encontra-se em Anexo C

Verifica-se ser extensa a classificação histológica dos tumores ovarianos, entretanto é necessário um conhecimento mais detalhado de cada um deles. A seguir, se apresentam os tipos histológicos mais freqüentes e se descrevem as principais características epidemiológicas, macroscópicas e microscópicas de cada um. As subseções seguem a orientação esquemática do quadro 7.

### 2.3.1 - Tumores Epiteliais do Ovário

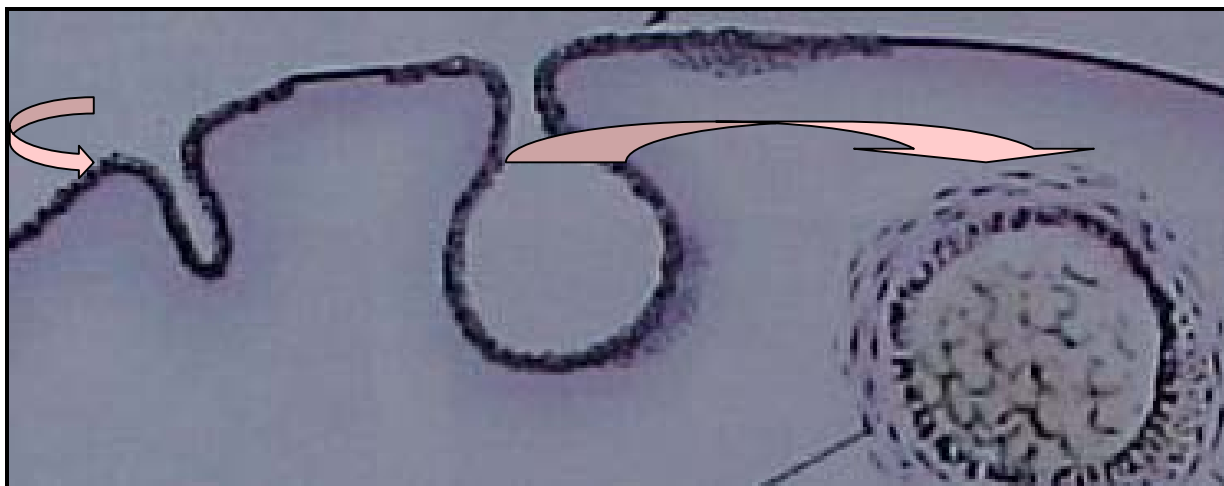
SCULLY (1999) definiu os tumores de origem epitelial do ovário como aqueles que se originam do epitélio superficial ovariano composto por um ou mais diferentes tipos de epitélio e estroma, sendo que essas tumorações apresentam três tipos diferentes de comportamento biológico: benigno, com baixo potencial de malignidade e maligno (POWELL; PULS; VAN NAGELL, 1992; ROBBINS *et al.*, 1996).

KATSUBE, BERG & SILVERBERG (1982) e YANCIK (1993) observaram que 90% das tumorações malignas de ovário são de origem epitelial. Segundo ROBBINS *et al.* (1996) e GRIFFITHS *et al.* (1997), 50% a 60% dos tumores epiteliais são benignos e 25% são malignos. HART (1977) relatou que cerca de 10% a 20% dos tumores epiteliais de ovário possuem baixo potencial de malignidade (malignidade limítrofe).

Conforme GRIFFITHS *et al.* (1997), a histogênese do tumor epitelial ovariano recapitula a embriogênese do ducto mülleriano. Assim, as neoplasias epiteliais mais freqüentes do ovário podem ser serosas, mucinosas, endometrióides, sendo ultra-estruturalmente idênticas ao epitélio do oviduto, endocérvix e endométrio. As mais raras são os tumores de células claras, transicionais e escamosas e os carcinomas epiteliais indiferenciados (SCULLY, 1999).

PULS *et al.* (1992) propuseram que os repetidos traumas da ovulação ocasionem invaginação do epitélio celômico para o interior do estroma ovariano. O tecido invaginado benigno, através de metaplasia, sofreria diferenciação celular para algum dos tipos de tecido mülleriano (epitélio do oviduto, endocérvix e endométrio). Devido à influência constante dos hormônios e/ou de outros fatores oncogênicos, esse tecido sofreria transformação para tumores de baixo potencial de malignidade

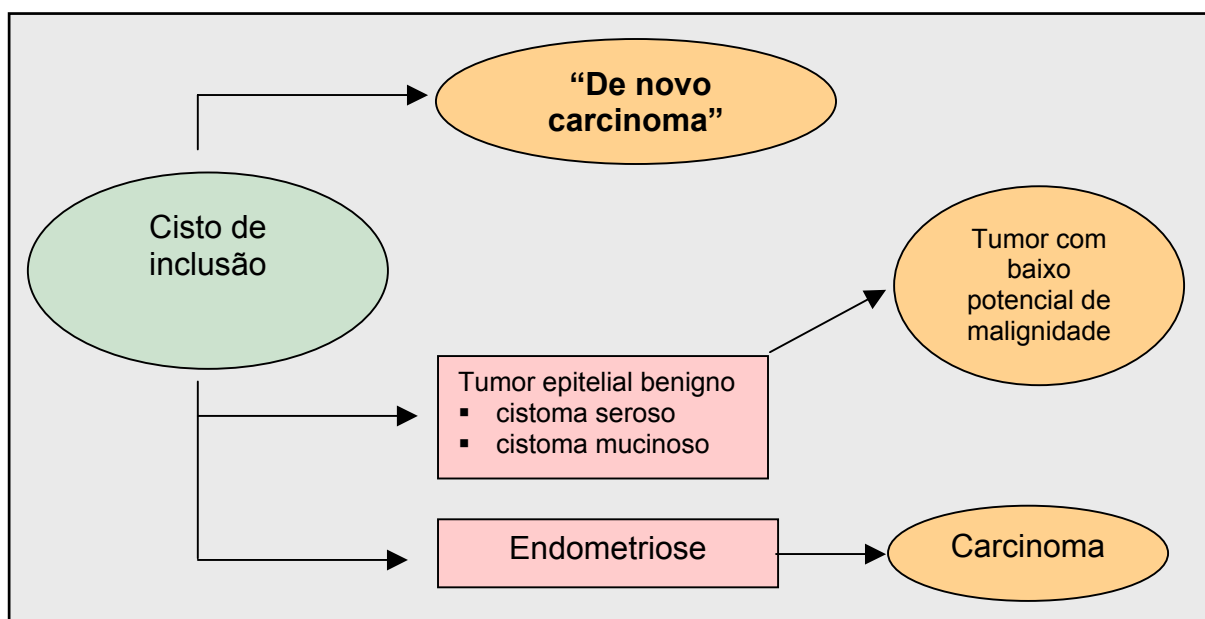
ou para neoplasia maligna invasora, haja vista terem encontrado, respectivamente, 100%, 90% e 56% de tecido epitelial benigno nas neoplasias com baixo potencial de malignidade, no cistadenocarcinoma mucinoso e no cistadenocarcinoma seroso (Figura 3).



- 1 - início do processo de invaginação do epitélio superficial
- 2 - epitélio celômico invaginado dando início a formação do cisto de inclusão
- 3 - cisto de inclusão (adaptada de GRIFFITHS *et al.*, 1997)

**Figura 3** - Processo de histogênese dos tumores epiteliais

SCULLY (2000), no entanto, aventou que a grande maioria das tumorações malignas de ovário, de origem epitelial, possa desenvolver-se diretamente do epitélio superficial do ovário ou dos cistos de inclusão do córtex ovariano, denominando-se de “novo carcinoma”. Assim, propôs que somente uma pequena minoria de tumores malignos de ovário possa se originar do interior de um tumor epitelial benigno (cistadenoma e adenofibroma) ou de cistos de endometriose (Figura 4).



(Adaptada de GRIFFITHS *et al.*, 1997; SCULLY, 2000)

**Figura 4** - Representação da origem dos tumores epiteliais de ovário

### 2.3.1.1 - Tumor Epitelial Seroso de Ovário

Os tumores serosos de ovário respondem por 30% de todos os tumores ovarianos, sendo cerca de 75% benignos, 13% com malignidade limítrofe e 25% malignos; a bilateralidade é comum, sendo vista em 20% das tumorações benignas, em 30% das tumorações com malignidade limítrofe e em 66% dos cistoadenocarcinomas serosos (HART; NORRIS, 1973; BOSTWICK *et al.*, 1986; ROBBINS *et al.*, 1996; GRIFFITHS *et al.*, 1997; ELTABBAKH *et al.*, 1999a).

Este tipo de tumoração assume comumente dimensões entre 10 cm e 40 cm de diâmetro. Microscopicamente são revestidos por células epiteliais colunares, ciliadas, mais comuns nos tumores benignos e de malignidade limítrofe, semelhantes ao epitélio das trompas e contêm líquido seroso e claro no seu interior (WOODRUFF; PAMLEY; KURMAN, 1988; ROBBINS *et al.*, 1996; GRIFFITHS *et al.*, 1997).

Segundo KATSUBE, BERG & SILVERBERG (1982), os tumores benignos serosos mais freqüentes são o cistoadenoma seroso e o cistoadenofibroma, constituindo 18,5% dos casos das neoplasias benignas ovarianas, e ocorrem geralmente em mulheres na faixa etária entre 20 e 50 anos (ROBBINS *et al.*, 1996).

Já o cistadenocarcinoma seroso do ovário responde por 40% de todos os cânceres de ovário, sendo a idade média de ocorrência em torno de 55 anos. A presença de calcificações focais concêntricas (corpos de psamona) caracteriza os tumores serosos papilíferos, que podem, no entanto, ser sólidos ou císticos (WOODRUFF; PAMLEY; KURMAN, 1988; ROBBINS *et al.*, 1996; GRIFFITHS *et al.*, 1997).

A disseminação do tumor epitelial seroso maligno ocorre na pelve e no abdômen. Em 84% dos casos é responsável pela média de sobrevida de 23% a 32% em cinco anos, em contraste com outros tumores de linhagem histológica diferente (mucinosos, endometrióides) em que a tumoração está mais limitada ao ovário (WOODRUFF; PAMLEY; KURMAN, 1988; GRIFFITHS *et al.*, 1997; ELTABBAKH *et al.*, 1999a).

HART & NORRIS (1977) e SCULLY (1999) descreveram que os tumores limítrofes epiteliais serosos apresentam baixo potencial de malignidade, com estratificação do epitélio e projeções papilíferas na superfície cortical e atipia nuclear, sem haver infiltração destrutiva do estroma. A faixa etária de acometimento mais freqüente situa-se entre 20 e 40 anos (BOSTWICK *et al.*, 1986; HART; NORRIS, 1977; ELTABBAKH *et al.*, 1999a).

### 2.3.1.2 - Tumor Epitelial Mucinoso de Ovário

Conforme SCULLY (1999), os tumores epiteliais mucinosos de ovário possuem elementos que se assemelham ao epitélio endocervical ou gastrointestinal e usualmente possuem células neuroendócrinas e em cálice. Os tumores mucinosos de ovário respondem por 25 a 30% dos tumores epiteliais, aproximadamente 80% são benignos, cerca de 10% possuem baixo potencial de malignidade e 10% possuem linhagem histológica maligna (HART; NORRIS, 1973; ROBBINS *et al.*, 1996; GRIFFITHS *et al.*, 1997; ELTABBAKH *et al.*, 1999a).



As neoplasias mucinosas acometem principalmente mulheres entre a terceira e a quinta décadas de vida. A lesão mais freqüentemente encontrada é o cistadenoma mucinoso benigno, que macroscopicamente, em média, mede entre 15 e 17 cm de diâmetro, é multiloculado cheio de líquido gelatinoso, pegajoso e rico em glicoproteínas (mucina) (CARIKER; DOCKERTY, 1954; HART; NORRIS, 1973; CHAITIN; GERSHENSON; EVANS, 1985). A bilateralidade ocorre em apenas 5% destas tumorações benignas (ROBBINS *et al.*, 1996).

Já os cistoadenocarcinomas mucinosos são bilaterais em 20% dos casos, geralmente possuem diâmetro médio de 18 cm, mas podem atingir até 50 cm e chegam a pesar até 11 kg (em média em torno de 3868 g). Internamente apresentam componentes sólidos e papilíferos (CARIKER; DOCKERTY, 1954; WOODRUFF; PAMLEY, KURMAN, 1988; CHAITIN; GERSHENSON; EVANS, 1985; GRIFFITHS *et al.*, 1997; HOERL; HART, 1998).

Segundo HOERL & HART (1998), o fator prognóstico mais importante para o cistadenocarcinoma mucinoso é o estadiamento. O diagnóstico costuma ser realizado em 60% dos casos ainda no estágio I (tumoração restrita ao ovário) conforme classificação da FIGO (Anexo B), o que determina índices de sobrevida entre 63,9% e 96,6% em cinco anos (CARIKER; DOCKERTY, 1954; HART; NORRIS, 1973; HART, 1977; CHAITIN; GERSHENSON; EVANS, 1985; KIKKAWA *et al.*, 1996).

O diagnóstico dos cistadenocarcinoma mucinoso, contudo, apresenta certa dificuldade. HART & NORRIS(1973) propuseram que, na ausência de invasão estromal, a presença de estratificação em quatro ou mais camadas é alteração histológica que possibilita o diagnóstico. BOSTWICK *et al.* (1986) também concluíram que é difícil identificar e reconhecer a invasão do estroma em razão do achado de complexa área multiglandular com vários cistos secundários.

O tumor mucinoso com baixo potencial de malignidade tem paredes espessas, mede em média 17 cm de diâmetro e apresenta excrescências papilíferas intracísticas, mas raras na superfície externa do ovário (HART;NORRIS,1973; HART, 1977). Em 10% dos casos ocorre bilateralidade e 77% são multiloculados. Microscopicamente, as células são atípicas, estratificadas em duas ou três camadas, com perda da polaridade, porém não há invasão do estroma. O índice de sobrevida em 10 anos que é de 96% quando diagnóstico é feito no estágio I das neoplasias ovarianas (Anexo B).

Uma freqüente causa de preocupação para o cirurgião e para o patologista é a ruptura das tumorações mucinosas com extravasamento de mucina para o interior da cavidade abdominal, principalmente nas lesões com malignidade limítrofes ou malignas (HART; NORRIS, 1973). Conforme HART (1977), esse material tem probabilidade de ser o fator responsável pela ocorrência de uma doença rara e enigmática chamada de pseudomixoma peritoneal (PMP).

ROBBINS *et al.* (1996) e GRIFFITHS *et al.* (1997) descreveram o PMP como acúmulo de material mucinoso semelhante ao do cisto dentro da cavidade abdominal, formando coleções loculadas. A principal complicação desta condição é o processo aderencial entre as vísceras, visto que essas coleções levam à formação de massas fibrosas que resultam, muitas vezes, em quadro de obstrução intestinal.

SCULLY (1999) descreveu pseudomixoma ovariano como uma tumoração que contém áreas de mucina que dissecam o estroma ovariano associadas ao PMP, havendo controvérsias se esse tumor ovariano é metastático de tumor de apêndice ou se os dois são lesões primárias independentes que coexistem com PMP.

Entretanto, HART & NORRIS (1973) evidenciaram que, em 17 pacientes com ruptura da tumoração mucinosa, nenhuma desenvolveu PMP e somente uma paciente apresentou doença metastática. Desta forma, concluíram que a ruptura da neoplasia com baixo potencial malignidade não afeta o prognóstico das pacientes. YOUNG, GILKS & SCULLY (1991) propuseram que o PMP tem origem no apêndice, haja vista que se encontra proliferação mucinosa idêntica no interior do mesmo.

RONNETT *et al.* (1995), confirmando as proposições acima, fizeram as seguintes observações:

- a) a maioria dos casos (80%) de PMP apresenta envolvimento bilateral, em comparação com as neoplasias limítrofes que são unilaterais em 93% dos casos;
- b) em todos os casos de PMP unilateral o lado comprometido é o direito;
- c) os ovários de pacientes com PMP possuem nódulos ou implantes na superfície, sendo que nos tumores limítrofes as alterações são internas e restritas ao parênquima;
- d) somente 10% dos tumores limítrofes mucinosos mostram alterações multifocais ou extensas alterações do pseudomixoma ovariano;

e) todos os PMP estão associados com tumor intestinal ou de apêndice, enquanto nas neoplasias limítrofes não há associação com tumoração do tubo digestivo.

### 2.3.1.3 - Tumor Epitelial Endometrióide de Ovário

Segundo ROBBINS *et al.* (1996) e GRIFFITHS *et al.* (1997), os tumores endometrióides são predominantemente malignos e respondem por cerca de 15% a 20% dos cânceres epiteliais ovarianos. Afetam mais comumente mulheres entre 50 e 60 anos e em 30% dos casos são bilaterais, com diâmetro médio de 12 cm. Macroscopicamente são císticos, com maior proporção de área sólida em relação aos tumores serosos. O índice de sobrevida em cinco anos é de 40%, visto que em 35% dos casos são bem localizados e diferenciados.

De acordo com SCULLY (1999), os tumores endometrióides são os que possuem alterações microscópicas e se assemelham mais comumente às células do endométrio, sendo produtores de mucina predominantemente extracelular. A diferenciação mais freqüente é a escamosa e que costuma estar associada sincrônica-mente com carcinoma de endométrio em 25 a 30% dos casos (ROBBINS *et al.*, 1996; GRIFFITHS *et al.*, 1997).

É importante ressaltar, que embora composta de epitélio e estroma endometrial, a endometriose de ovário não é considerada doença neoplásica (ROBBINS *et al.*, 1996; GRIFFITHS *et al.*, 1997). SAMPSON (1925), entretanto, foi o primeiro a relatar associação entre endometriose de ovário e câncer ovariano, tendo apresentado três critérios importantes para comprovação da correlação: a) inicialmente, identificação do tecido benigno endometrial e maligno no mesmo ovário; b) demonstração de que o câncer iniciou no tecido endometrial e não a partir de outra área; c) a presença de estroma e glândula endometrial.

Prosseguindo na busca dessa correlação, CZERNOBILSKY & MORRIS (1979), em uma série 194 pacientes com endometriose ovariana, evidenciaram presença de atipia epitelial severa em sete casos (3,6%), com presença de hiperplasia adenomatosa em quatro (2%). LAGRENADE & SILVERBERG (1988) propuseram

que essas atipias poderiam vir a ter potencial para induzir transformação neoplásica da lesão de endometriose ovariana.

HEAPS *et al.* (1990) observaram que a média de idade para o acometimento da neoplasia endometrióide de ovário associada a endometriose está em torno de 46 anos. A metade das pacientes é nulípara, e as queixas mais freqüentes são: dor abdominal e pélvica (51%), tumoração pélvica (28%) e sangramento vaginal irregular (18%).

CUESTA *et al.* (1996) encontraram evidências de endometriose ovariana em 28% de casos de câncer ovariano diagnosticado no estágio I (FIGO), sendo que em 41% deles havia neoplasia epitelial maligna endometrióide. Corroborando esses dados, BRINTON *et al.* (1997), em um estudo de coorte histórica avaliando 20.686 pacientes (1969-1983) com história de endometriose ovariana, verificaram haver RR de 4,2 com IC 95% (2; 7,7) para desenvolvimento de câncer de ovário comparativamente a outros tipos de câncer. Bem como, VERCELLINI *et al.* (1993) e VERCELLINI *et al.* (2000) relataram ocorrência de adenocarcinoma endometrióide de ovário entre 20% e 26,3% de casos de pacientes com diagnóstico de endometriose ovariana.

HEAPS *et al.* (1990) comentam que a exata incidência e prevalência da transformação maligna de endometriose não são conhecidas, visto que o tumor pode destruir o tecido original, eliminando qualquer evidência histológica da transformação. Entretanto, propuseram que qualquer tumoração ovariana com pressuposto de endometriose, com tamanho superior a 10 cm de diâmetro, com área sólida e/ou líquido-sólida, ou com projeções papilares internas e/ou na superfície, seja cuidadosamente avaliada para um manejo cirúrgico adequado, haja vista maior a possibilidade de neoplasia maligna neste tipo de tumoração.

#### 2.3.1.4 -Tumor Epitelial de Células Claras de Ovário

GRIFFITHS *et al.* (1997) propuseram que todo o tumor de células claras seja considerado uma neoplasia maligna. Conforme ROBBINS *et al.* (1996) e SCULLY (1999), este tipo de neoplasia é rara, caracterizando-se por células epiteliais com abundante citoplasma contendo muito glicogênio e núcleos grandes que podem ser

células em sinete, cubóides, células gordurosas não específicas ou uma combinação de todas estas.

ROBBINS *et al.* (1996) relataram que estes tumores ocorrem, geralmente, associados ao carcinoma endometrióide, com índice de sobrevida de 50% em cinco anos quando tumor é restrito ao ovário. Segundo GRIFFITHS *et al.* (1997), acometem mais freqüentemente mulheres entre 50 e 60 anos e podem atingir mais de 10 cm de diâmetro.

Os tumores de células claras de ovário estão também associados a endometriose ovariana, haja vista a presença de endometriose em um grande número de casos (13,5% até 32%) deste tipo de tumoração (HEAPS *et al.*, 1990; VERCELLINI *et al.*, 1993; CUESTA *et al.*, 1996; VERCELLINI *et al.*, 2000).

### 2.3.1.5 - Tumor Epitelial de Células Transicionais de Ovário

SCULLY (1999) descreveu os tumores transicionais de ovário como contendo células epiteliais semelhantes às transicionais do sistema urogenital. O tumor de Brenner caracteriza este tipo de tumoração formado predominantemente por células estromais, podendo conter células atípicas ou com baixo potencial de malignidade.

Entretanto, GRIFFITHS *et al.* (1997) e ROBBINS *et al.* (1996) descreveram o tumor de Brenner como uma neoplasia benigna na grande maioria das vezes, podendo ser tumoração sólida ou cística, em 90% dos casos unilaterais, e cujo diâmetro pode variar de 1 cm até 30 cm.

A transformação maligna das células transicionais no ovário é rara e surge do epitélio celômico ou da diferenciação seletiva de carcinomas já existentes (ROBBINS *et al.*, 1996). Quando ocorre, o tumor de ovário se assemelha a um carcinoma de células transicionais da bexiga, porém não possui componente histológico do tumor de Brenner, sendo então chamado de carcinoma ovariano de células de transição (ROBBINS *et al.*, 1996; SCULLY, 1999).

### 2.3.1.6 - Tumor Epitelial de Células Escamosas de Ovário

Pela descrição de SCULLY (1999), os tumores de células escamosas de ovário são compostos por células escamosas epiteliais que não possuem claramente origem das células do epitélio germinativo, visto que os cistos chamados epidermóides podem se originar tanto do epitélio germinativo como da superfície epitelial. O carcinoma escamoso de ovário pode originar-se da endometriose ovariana ou dos tumores de Brenner e constitui uma tumoração rara de ovário.

### 2.3.1.7 - Tumor Epitelial Misto

Conforme SCULLY (1999), são tumores compostos pela mistura de um ou mais dos seis tipos epiteliais acima descritos, sendo que menos de 10% do segundo ou terceiro tipo de epitélio está presente, devendo ser classificados conforme o epitélio dominante.

### 2.3.1.8 - Carcinoma Indiferenciado Epitelial de Ovário

GRIFFITHS *et al.* (1997) descreveram o carcinoma indiferenciado como aquele que tem uma capacidade proliferativa muito maior que o seu potencial de diferenciação, sendo a grande maioria equivalente ao carcinoma seroso de ovário ou endometrióide pouco diferenciado. A idade média de comprometimento é de 23 anos e cerca de 90% das mulheres acometidas morrem em um ano.

De acordo com SCULLY (1999), alguns destes carcinomas indiferenciados possuem componentes neuroendócrinos similares aos de carcinomas encontrados em outros órgãos e estão usualmente misturados com componentes de células mucinosas, transicionais ou endometrióides.

### 2.3.2 - Tumores do Estroma do Cordão Sexual Ovariano

SCULLY (1999) comenta que este tipo de tumor também tem sido designado de “tumor de estroma gonadal” e, conforme a diferenciação, pode conter células da granulosa, tecais e estromais produtoras de colágeno. Desta forma, o mesênquima gonadal indiferenciado dá origem a tumores masculinizantes, quando formado por estruturas celulares específicas das gônadas masculinas (Sertoli e Leydig), e a tumores feminilizantes, quando formado por células da gônada feminina (granulosa e teca) (ROBBINS *et al.*, 1996).

#### 2.3.2.1 - Tumor das Células da Granulosa e da Teca do Ovário

De acordo com ROBBINS *et al.* (1996), esta designação engloba os compostos das células de diferenciação da granulosa e da teca e que respondem por 5% dos tumores ovarianos. Quanto à distribuição por faixa etária deste tipo histológico, 5% dos casos ocorrem na idade pré-puberal, 55% são diagnosticados durante a menarca e 40% na pós-menopausa (LYON; SINYKIN; McKELVEY, 1963).

SCULLY (1999) propôs que os tumores das células da granulosa fossem subdivididos em dois subtipos principais: juvenis e em adultos. Os primeiros ocorrem em 10% dos casos e, em 90% das vezes, nas primeiras três décadas de vida. Associam-se a precocidade sexual, com índice de sobrevivência de 90%, sendo raras as recorrências. Os segundos ocorrem, em 90% dos casos, em adultos. A idade média de apresentação desta neoplasia é em torno de 50 anos.

GRIFFITHS *et al.* (1997) descreveram esta tumoração como predominantemente sólida, medindo cerca de 12 cm de diâmetro. Quando do diagnóstico, 85% dos casos encontram-se no estágio I da classificação dos tumores de ovário pela FIGO, o que proporciona um índice de sobrevivência de 90% em cinco anos. Segundo BARBER (1984), aproximadamente 95% destes tumores são unilaterais e cerca de 25% são malignos, principalmente na fase adulta.

A queixa de irregularidade menstrual ocorre em 50% dos casos devido ao aumento da produção de estrogênios; 10% das pacientes acometidas apresentam hiperplasia endometrial ou carcinoma endometrial associado, sendo que pequenos

tumores da granulosa podem produzir níveis séricos elevados de estrogênio (LYON; SINYKIN; McKELVEY, 1963; STERNBERG; DHURANDHAR, 1977; ROBBINS *et al.*, 1996).

ROBBINS *et al.* (1996) e SCULLY (1999) descreveram os tumores da granulosa, como sendo formados por células semelhantes aos fibroblastos e produtoras de colágeno, contendo predominantemente células semelhantes às da teca. Os tumores mais freqüentes deste tipo foram denominados de: fibromas e/ou fibrotecomas e tecomas. Os primeiros constituem um tipo de tumor estromal composto por fibroblastos ou por células fusiformes com gotículas de gordura (tecomas), sendo que muitos possuem uma mistura destas células e são denominados fibrotecomas. O fibrotecoma é unilateral em 90% dos casos. Macroscopicamente é descrito como uma massa sólida, lobulada, pétreia e com coloração cinza-esbranquiçado, recoberta por serosa ovariana íntegra e brilhante. É uma tumoração relativamente comum, correspondendo a cerca de 4% de todos os tumores de ovário, sendo dor pélvica a queixa mais comum. Uma associação muito freqüente neste tipo de tumoração é a ascite que ocorre em 40% dos casos quando o tumor tem mais de 6 cm, e hidrotorax, principalmente no lado direito.

Os tecomas são tumores estromais raros, com células fusiformes com gotículas de gordura que se assemelham às células da teca, às células luteínicas ou a ambas, possuindo ainda células semelhantes às dos fibroblastos. São sempre tumores benignos e, em 10% dos casos, são androgênicos.

### 2.3.2.2 - Tumor Estromal de Ovário da Célula de Leydig-Sertoli

SCULLY (1999) descreveu duas formas para este tipo de tumor: a pura ou a resultante de várias combinações das células de Sertoli ou Leydig. De acordo com GRIFFITHS *et al.* (1997), estes tumores são extremamente raros, correspondendo a somente 0,2% dos casos de neoplasia ovariana. Acometem com mais freqüência mulheres entre 11 e 45 anos, principalmente na terceira década. Em 98% dos casos são unilaterais, apresentando diâmetro médio de 10 cm e superfície externa fina e lisa.



Conforme ROBBINS *et al.* (1996), estes tumores se caracterizam macroscopicamente por serem sólidos, de coloração acinzentada, sendo que os indiferenciados apresentam padrão sarcomatoso. São tumores virilizantes produtores de androgênios em mais de 50% dos casos. As pacientes podem apresentar desfeminização que se manifesta por atrofia mamária, amenorréia, esterilidade e queda de cabelo, sendo que a síndrome pode ocasionar ainda virilização extrema com hirsutismo, distribuição masculina de pêlos, hipertrofia do clitóris e alteração da voz. O grau de diferenciação celular é determinante diagnóstico, os bem diferenciados e os moderadamente diferenciados possuem índice de recidiva inferior a, respectivamente, 5% e de 10%.

### 2.2.3 - Tumores de Células Germinativas

De acordo com SCULLY (1999), esta é uma categoria de tumores derivados das células germinativas, apresentando formas indiferenciadas com aparência extra-embriônica formados por tecido imaturo e maduro; podem ter duas ou três camadas embriogênicas (ectoderma, mesoderma e endoderma) ou ainda serem constituídos por uma simples camada de tecido derivado do mesoderma.

KURMAN & NORRIS (1977) relataram que os tumores de células germinativas ocorrem em 15 a 20% de todas as neoplasias ovarianas e em 10% dos casos são bilaterais (ROBBINS *et al.*, 1996). WOODRUFF, PROTOS & PETERSOM (1968) e CARUSO *et al.* (1971) observavam que cerca de 97% destas neoplasias são benignas e entre 0,65% a 3% são malignas, sendo as últimas freqüentes em crianças, em adolescentes e em mulheres jovens (GRIFFITHS *et al.*, 1997).

#### 2.3.3.1 - Teratoma

Os teratomas são divididos em três categorias: teratoma maduro benigno, teratoma maligno imaturo e teratoma monodérmico ou especializado (ROBBINS *et al.*, 1996; GRIFFITHS *et al.*, 1997).

O teratoma maduro benigno é um tipo de tumoração que acomete mulheres com idade média de 32 anos, sendo que 80% dos casos ocorrem entre 15 e 45 anos. Macroscopicamente é um cisto unilocular que possui em torno de 5 cm a 9 cm de diâmetro, com parede fina e revestida por uma epiderme opaca, cinza-esbranquiçada e enrugada. Os tecidos mais freqüentemente encontrados em seu interior são: pele em 99,3% dos casos, pêlos em 96,8%, tecido gorduroso em 67%, cartilagem em 36,6%, nervos em 32,3%, osso em 18,6%, tecido respiratório em 17,5%, dentes (molares e incisivos) em 7,7%, tecido tireóideo em 7,0% e epitélio gastrointestinal em 7,0% (CARUSO *et al.*, 1971). A bilateralidade ocorre entre 9% e 15% dos casos (KATSUBE; BERG; SILVERBER, 1982; ROBBINS *et al.*, 1996). A possibilidade de os teratomas benignos se transformarem em malignos é de somente 3%, acometendo então mulheres na pós-menopausa, principalmente na sexta década. Microscopicamente este tumor é composto por estroma indiferenciado associado com epitélio neural embrionário e pode atingir até 30 cm de diâmetro (CARUSO *et al.*, 1971; RICHARDSON *et al.*, 1990).

O teratoma maligno imaturo é um tipo de neoplasia rara, caracterizada histologicamente pela presença de tecido imaturo que se assemelha ao do feto ou embrião, proveniente dos três folhetos embrionários; é tumor volumoso, com estrutura predominantemente sólida e extremamente agressivo, cresce rapidamente, penetrando na cápsula, e provoca metástases (ROBBINS *et al.*, 1996). É a terceira mais freqüente forma maligna dos tumores de células germinativas; tem superfície lisa, cinzenta, com áreas de necrose e hemorragia; em 41% dos casos os pêlos estão presentes e, em geral, associados a cartilagem e osso (KURMAN; NORRIS, 1977). A idade média de acometimento deste tipo de neoplasia é em torno dos 18 anos e 20% ocorrem antes da puberdade, sendo raros em mulheres após os 40 anos; em 5% dos casos o ovário contralateral contém teratoma cístico benigno (GRIFFITHS *et al.*, 1997).

O teratoma monodérmico ou especializado, segundo ROBBINS *et al.* (1996), é um tumor raro de células germinativas sendo o *struma ovarii* e o carcinóide, os dois tipos mais comuns deste grupo.

O *struma ovarii* é um teratoma constituído exclusivamente por tecido da tireóide, com parênquima normal. Pode ser neoplasia hiperfuncionante, causando hipertireoidismo. Pequenas áreas de *struma* semelhantes ao tecido tireóideo podem

ser malignas ao exame microscópico (ROBBINS *et al.*, 1996; SCULLY, 1999). Segundo CARUSO *et al.* (1971), a média de idade das pacientes acometidas por este tipo de tumoração é de 39 anos, podendo a lesão atingir até 10 cm de diâmetro.

O tumor carcinóide é uma tumoração com extenso componente neuroendócrino, sendo que vários subtipos são semelhantes aos tumores carcinóides do tubo digestivo (SCULLY, 1999). Segundo ROBBINS *et al.* (1996), menos de 2% dos carcinóides primários são malignos.

### 2.3.3.2 - Disgerminoma

Conforme KURMAN & NORRIS (1977), os disgerminomas respondem por cerca de 2% de todos os tumores malignos de ovário. São raros após a menopausa, sendo que 75% das pacientes acometidas estão entre 10 e 30 anos.

Segundo ROBBINS *et al.* (1996), estes tumores não possuem função endócrina, são unilaterais em 90% dos casos, freqüentemente sólidos e variam de tamanho desde nódulos dificilmente visíveis até grandes massas que preenchem todo o abdômen, mas em média possuem 15 cm de diâmetro (GRIFFITHS *et al.*, 1997). Todos os disgerminomas são malignos, mas somente 25% possuem agressividade histológica. Desta forma, conforme referem KURMAN & NORRIS (1977), pacientes com disgerminoma unilateral que não invadiu a cápsula (estádio Ia pela FIGO) têm índice de sobrevivência de 96% em cinco anos, e de 63% quando ocorre invasão da cápsula com comprometimento extra-ovariano.

### 2.3.4 - Lesões Semelhantes a Tumores

Conforme SCULLY (1999), neste grupo classificam-se as tumorações anexiais de ovário e/ou tuba que apresentam, ao exame ultra-sonográfico, lesão sugestiva de neoplasia em ovário. Entretanto, na realidade, podem ser: cistos funcionais ovarianos, cistos inclassificáveis (cisto simples de ovário), gravidez ectópica, hiperplasia estromal ovariana, hipertecose ovariana, edema maciço do ovário, fibromatose ovariana, endometriose de ovário ou lesões inflamatórias no ovário.

Das lesões acima mencionadas as mais importantes, de origem ovariana, devido à frequência, são os cistos funcionais e a endometriose ovariana.

#### 2.3.4.1 - Cistos Funcionais de Ovário

GRIFFITHS *et al.* (1997) descreveram que o cisto simples de ovário, tido como funcional, possui parede lisa e delgada, apresenta superfície interna revestida por mesotélio liso com fluido seroso aguado, unilocular, habitualmente com menos de 5 cm de diâmetro, podendo atingir, porém até 10 cm.

MERRIL, NELSON & DOLAN (1982) propuseram a seguinte classificação para os cistos funcionais de ovário: folicular, de corpo lúteo, teca-luteínicos e ovários micropolicísticos. Os cistos foliculares ocorrem por crescimento contínuo do folículo devido a falha na ovulação, são usualmente múltiplos e acometem ambos os ovários. Costumam ter mais de 3 cm de diâmetro e raramente produzem sintomas a não ser que aumentem de tamanho, podendo ocorrer ruptura e/ou hemorragia. Os cistos de corpo lúteo desenvolvem-se após a ovulação, geralmente têm menos que 4 cm de diâmetro, porém podem alcançar até 10 cm.

Os cistos teca-luteínicos ocorrem em resposta à produção de gonadotrofina coriônica, sendo freqüentes em gestação múltipla ou em doenças em que há aumento da produção da gonadotrofina como na mola hidatiforme ou no coriocarcinoma. Geralmente são bilaterais, podendo exceder a 15 cm de diâmetro e na grande maioria das vezes são assintomáticos (MERRIL; NELSON; DOLAN, 1982).

Os ovários micropolicísticos possuem superfície tensa, ovalada, com múltiplos pequenos cistos de superfície que provocam aumento bilateral dos ovários. São encontrados geralmente em adolescentes ou em mulheres jovens com sintomas decorrentes de anormalidades endócrinas associadas a anovulação e androgenismo (MERRIL; NELSON; DOLAN, 1982).

### 2.3.4.2 - Endometriose Ovariana

Endometriose, por definição, é a presença de glândulas endometriais e estroma endometrial fora da cavidade e da musculatura uterina, acometendo quase que exclusivamente mulheres na idade reprodutiva (OLIVE; SCHWARTZ, 1993) (Anexo D). Com picos máximos de ocorrência entre os 20 e 29 anos e entre 40 e 44 anos (VESSEY; VILLARD-MACKINTOSH; PAINTER, 1993). Conforme KEMPERS *et al.* (1960), a endometriose também pode ocorrer, de maneira mais rara, no período de pós-menopausa, sendo o ovário o local mais freqüentemente comprometido. Nestes casos, está associada ao tumor endometrióide ou ao tumor de células claras do ovário conforme as seções 2.3.1.3 e 2.3.1.4.

A atual prevalência da endometriose na população em geral é difícil de determinar, pois seu diagnóstico é estabelecido somente através da laparoscopia; no entanto estima-se que ocorra em 10% da população feminina (OLIVE; SCHWARTZ, 1993). Contudo, é encontrada entre 12% até 72% dos casos de pacientes com queixa dor pélvica crônica, dismenorréia, infertilidade e dispneúria (GOLDSTEIN; CHOLNOKY; EMANS, 1980; REDWINE, 1987; CORNILLIE *et al.*, 1990; KONINCKX *et al.*, 1991; FEDELE *et al.*, 1992).

Segundo VELEBIL *et al.* (1995), a endometriose é a terceira causa de internação hospitalar nos EUA por doença ginecológica, com uma média anual de 32,4/10.000 mulheres, sendo cerca de 91,5% delas são submetidas a algum tipo de procedimento cirúrgico durante a internação.

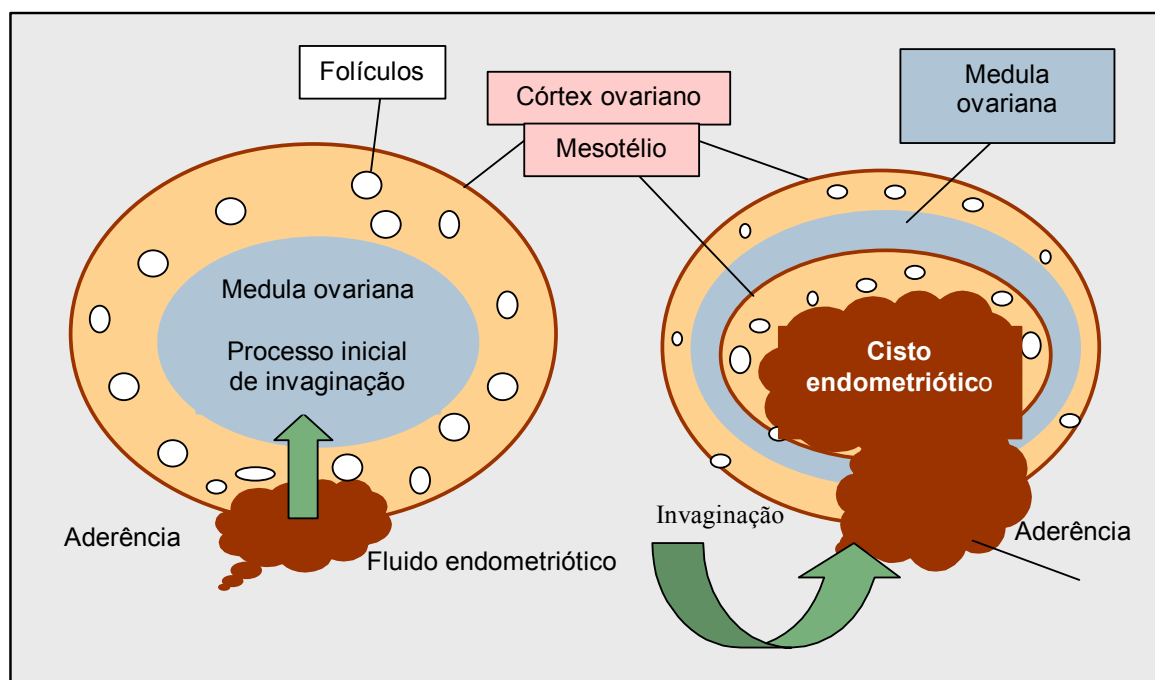
JENKINS, OLIVE & HANEY (1986) descreveram que o local mais comum de implantes ectópicos de células endometriais é o ovário, ocorrendo em 54,9% dos casos, tanto com envolvimento unilateral como bilateral. Freqüentemente, nestes casos, é observado processo aderencial entre o ligamento largo posterior (27,5%) e o ovário (26,9%). Segundo PRENTICE (2001), isto ocorre devido à cíclica liberação de material irritante e sanguinolento produzido no interior do cisto de endometriose, sendo a fertilidade, muitas vezes, comprometida devido às distorções anatômicas decorrentes dos processos aderenciais.

Os cistos ovarianos de endometriose podem apresentar características diversas, desde cistos com menos de 3 cm até cistos com 10 cm de diâmetro (VERCELLINI, 1993; DONNEZ *et al.*, 1994). Conforme MARTIN & BERRY (1990) e NEZHAT

*et al.* (1992a), este tipo de cisto caracteriza-se macroscopicamente pela presença de “líquido achocolatado”, entretanto, destacam que nem todo cisto com este tipo de característica pode ser considerado como uma endometriose ovariana, pois em torno de 12% a 32% dos casos não há confirmação histológica de endometriose, mas de cisto de corpo lúteo hemorrágico.

De forma semelhante, BROSENS, PUTTEMANS & DEPREST (1994) observaram, através de estudo endoscópico (ovarioscopia) e histológico dos cistos ovarianos com suspeita macroscópica de endometriose ovariana (“líquido achocolatado”), que o diagnóstico confirmava-se pela histologia em 89% dos casos típicos (presença de aderências entre superfície do ovário e parte posterior do ligamento largo), porém, em somente 42% dos classificados como atípicos (ausência de alterações na parte externa do ovário).

BROSENS (1995) relatou que as células endometriais, que sofrem regurgitação pela trompa, implantam-se com facilidade na superfície ovariana normalmente irregular. Desta forma, o acúmulo de sangue nas reentrâncias do epitélio superficial ovariano predispõe à formação de um pseudocisto, com progressiva invaginação para o interior do córtex ovariano. Mais recentemente, SCURRY, WHITEHEAD & HEALEY (2001), através de estudo histológico de pacientes com endometriose ovariana, confirmaram que um número substancial de casos (34%) estava relacionado com a invaginação do córtex ovariano com formação de pseudocisto, tendo verificado completa interposição da camada do córtex ovariano entre o tecido de endometrial e a parte medular do ovário (Figura 5).



**Figura 5** - Patogênese da invaginação cortical do córtex ovariano nos cistos de endometriose

Entretanto, NISSOLE & DONNEZ (1997) propuseram que a endometriose ovariana é consequência da metaplasia do epitélio celômico invaginado para o interior do ovário (cistos de inclusão) e, sob influência de fatores hormonais e angiogênicos, estas inclusões possam se transformar em endometriose intraovariana (ver Figura 3), haja vista terem feito diagnóstico histológico do epitélio celômico invaginado em contigüidade com o tecido endometrial no interior do cisto de endometriose.

Quanto à classificação histológica microscópica dos cistos de endometriose, VERCELLINI (1993) descreveu que os componentes endometriais encontram-se dispostos de forma irregular (glândula e estroma endometrial). BROSENS, PUTTEMANS & DEPREST (1994) evidenciaram epitélio e estroma glandular em somente 43% dos cistos de endometriose, em 11% dos casos havia somente um tipo de tecido glandular (epitélio ou estroma) e em 21% havia presença de epitélio glandular associada à fibrose com depósito de hemossiderina.

Corroborando estes dados, ABRÃO (2000), em estudo com 241 mulheres, classificou a endometriose ovariana em 161 desses casos em quatro tipos histológicos distintos: padrão estromal, padrão glandular bem diferenciado, padrão glandular indiferenciado e padrão glandular misto em, respectivamente, 13%, 49%, 11% e 27% dos casos. Desta forma, evidenciou também a maneira irregular de distribuição do epitélio e estroma glandular no tecido endometrial ectópico ovariano.

Em síntese, embora a classificação histológica dos tumores ovarianos seja extensa, é importante conhecer a provável origem de um tumor de ovário quando nos depararmos com uma massa anexial. Pois, conforme a idade e as características morfológicas e ultra-sonográficas da tumoração, dados que auxiliam na transcrição dos aspectos macroscópicos da tumoração, pode-se supor qual a provável linhagem histológica e qual o tipo mais freqüente – se benigno ou maligno, a fim de que estes dados auxiliem na escolha da melhor abordagem cirúrgica inicial, se por laparoscopia ou laparotomia.

## 2.4 - Diagnóstico de Tumoração Ovariana

Conforme CURTIN (1994), os cistos funcionais e as neoplasias ovarianas benignas são o achado mais freqüente nas tumorações de origem ovariana, mas a finalidade principal da investigação deste tipo de lesão é excluir a possibilidade de malignidade. BARBER & GRABER (1971) já descreviam que a chance de detectar-se tumoração ovariana em mulheres assintomáticas, através de exame físico (toque vaginal, bimanual), é de um em cada 10.000 exames, sendo que essa dificuldade ocorre, muitas vezes, devido a obesidade, a vagina atrófica ou inelástica ou até mesmo por a paciente não permitir um exame adequado.

De acordo com RULIN & PRESTON (1987), o exame clínico (toque bimanual) é capaz de predizer o tamanho da massa anexial com acurácia de 68%. ANDOLF & JÖRGENSEN (1988) concluíram que o toque bimanual proporciona uma sensibilidade e uma especificidade, respectivamente, de 67% e 94% e que a ultra-sonografia tem uma sensibilidade de 83% e uma especificidade de 96% no diagnóstico de tumoração ovariana. Portanto, a ultra-sonografia mostra-se um método



melhor na avaliação das massas pélvicas, pois permite determinar o tamanho, a localização e as características morfológicas da tumoração.

Assim, em pacientes com história e/ou exame físico sugestivos de tumoração anexial, além de uma completa história clínica e exame físico adequado, há necessidade de investigação através de ultra-sonografia (pélvica e transvaginal) e, conforme as características morfológicas encontradas, nesses exames, devem-se associar estudo ultra-sonográfico com Doppler colorido e determinação sérica de marcador tumoral (DEPRIEST *et al.*, 1993; KURJAK; KUPESIC, 1994; MARQUES; CHOJNIK, 1997). Caso os exames acima citados sugiram tratar-se de uma neoplasia maligna ovariana, muitas vezes é premente a realização de outros exames de imagem para investigação da tumoração pélvica, como tomografia computadorizada, ressonância nuclear magnética pélvica, urografia excretória, cistoscopia e colonoscopia (CURTIN, 1994; MARQUES; CHOJNIK, 1997).

#### 2.4.1 - Diagnóstico Clínico

A grande problemática, no diagnóstico das neoplasias malignas ovarianas, é a forma insidiosa de instalação da doença, haja vista que os casos potencialmente curáveis – estágio I da FIGO (Anexo B), freqüentemente, não ocasionam qualquer sintoma (VAN NAGELL *et al.*, 2000). Sabe-se que a sintomatologia das tumorações ovarianas ocorre, geralmente, quando a massa tumoral comprime as vísceras ou quando há algum tipo de complicação, como torção, ruptura, infecção ou até mesmo a disseminação neoplásica da doença no interior da cavidade abdominal (ABRÃO; BREITBARG, 1997).

A investigação clínica das tumorações de ovário inicia-se pela história clínica com pesquisa de fatores de risco como: história familiar, fatores endócrinos, reprodutivos e ambientais, dieta e agentes infecciosos virais (ABRÃO; BREITBARG, 1997). A paciente deve ser questionada a respeito da existência de dor pélvica e, em caso positivo, informar a localização da dor, a qualidade (severa ou intermitente), o tempo de duração, história de distúrbios menstruais e eventual associação com relação sexual ou com outros sintomas, como náuseas e /ou vômitos e queixas urinárias e do sistema digestivo (DRAKE, 1998; NELSON; EKBOM; GERDIN, 1999).

KURJAK *et al.* (1993), entretanto, observaram sinais e sintomas em 67% das pacientes no estágio I do câncer de ovário (Anexo B). De forma semelhante, NELSON, EKBOM & GERDIN (1999) demonstraram que a grande maioria das pacientes (69%) com diagnóstico de câncer ovariano nos estádios I e II da FIGO (Anexo B) apresentavam algum tipo de sintomatologia e/ou sinal clínico como: dor pélvica difusa, massa pélvica, desconforto urinário em, respectivamente, 29%, 22%, 14% dos casos; e que somente 31% pacientes eram assintomáticas. Porém, no exame físico (toque bimanual), VAN NANGELL *et al.* (2000) encontraram alterações em somente 27% das pacientes no estágio I.

BARBER & GRABER (1971) foram os primeiros a descrever a “síndrome do ovário palpável na pós-menopausa” e propuseram a necessidade de uma investigação mais agressiva quando o ovário fosse facilmente palpável após cinco anos de menopausa, devido ao pico de incidência de câncer ovariano entre 45 e 60 anos. Na pós-menopausa, o ovário normalmente encontra-se atrófico e impalpável (2 x 1,5 x 0,5 cm) e algumas vezes com dimensões ainda menores (1,5 x 0,75 x 0,5 cm). Já o tamanho normal do ovário, no período da menacma, é descrito como tendo 3,5 x 2 x 1,5 cm em seus maiores eixos.

FINKLER *et al.* (1988) concluíram, após avaliação de 106 pacientes com tumoração anexial, que as alterações detectadas ao exame clínico na pós-menopausa, apresentavam uma sensibilidade e uma especificidade de, respectivamente, 68% e 85%; entretanto, na pré-menopausa, a sensibilidade foi de 17% e a especificidade de 92% na detecção de doença maligna ovariana.

PINOTTI *et al.* (1988), em um estudo coorte, em mulheres submetidas a exame ultra-sonográfico para rastreamento de tumoração pélvica, evidenciaram alteração em 442 pacientes. Concluíram que em 89,9% dos casos com tumoração inferior a 4 cm de diâmetro foi impossível fazer-se diagnóstico pelo exame de toque vaginal (bimanual). Porém as tumorações com diâmetro entre 4 cm e 6 cm e as acima de 6 cm foram detectadas, através desse tipo de exame, em 34,9% e 80% dos casos respectivamente.

ABRÃO & BREITBARG (1997) reiteram que, ao exame de toque bimanual, os tumores benignos apresentam superfície lisa e consistência tensoelástica, são móveis e geralmente unilaterais, e a tumoração maligna, geralmente, é sólida, dura, com superfície irregular e pouco móvel ou até mesmo fixa à parede pélvica, e fre-

qüentemente há bilateralidade. DRAKE (1998) ainda destaca a importância do toque retal, pois esse exame possibilita avaliar a superfície da parede uterina posterior, os úteros-sacos, os paramétrios, bem como o fundo de saco de Douglas.

#### 2.4.2 - Métodos de Diagnóstico por Imagem

Conforme MARQUES & CHOJNIAK (1997), os métodos de investigação de tumoração pélvica, através de imagem, são realizados para avaliar as características da tumoração (ultra-sonografia pélvica, transvaginal e com Doppler colorido) e o grau de comprometimento de outras estruturas do abdômen (ultra-sonografia abdominal, tomografia computadorizada e ressonância magnética nuclear de abdômen).

##### 2.4.2.1 - Ultra-Sonografia Pélvica, Transvaginal e com Doppler Colorido

De acordo com OSMERS *et al.* (1996), o acompanhamento das pacientes com massa anexial com mais de 3 cm de diâmetro, através da ultra-sonografia, é muito importante, pois evita cirurgias desnecessárias e permite identificar neoplasias benignas e malignas que realmente necessitam de intervenção cirúrgica. Os autores evidenciaram cistos funcionais, cistos de retenção, neoplasias benignas e malignas em, respectivamente, 53,2%, 24,6%, 17,9% e 4,3% em 1072 mulheres (pré-menopausa) com tumoração anexial seguidas com controle de ultra-sonografia. Observaram, também, que ocorreu regressão em 89,7% dos cistos funcionais após seis semanas do primeiro exame ultra-sonográfico.

DRAKE (1998) considera que a ultra-sonografia é o exame mais importante na avaliação das massas anexiais, sendo que a ultra-sonografia pélvica (transabdominal) permite visualização da tumoração ovariana e de outras estruturas abdominais e é mais bem tolerada que a transvaginal.

Entretanto, a ultra-sonografia transvaginal possibilita uma melhor avaliação da tumoração ovariana, pelo fato de seus transdutores possuírem maior frequência (7 - 10 MHz) e pela menor distância entre o transdutor e o ovário (GRANBERG; NORSTRÖM; WIKLAND, 1990; GRABERG; WIKLAND, 1991). A associação desses

dois fatores proporciona uma melhor avaliação da morfologia tumoral e permite pressupor se é benigna ou maligna (HERRMANN; LOCHER; GOLDBIRSCHE, 1987; GRANBERG; NORSTRÖM; WIKLAND, 1990).

A imagem do ovário, através da ultra-sonografia, foi descrita por BHAN *et al.* (1989), por DEPRIEST (1993) e por VAN NAGELL *et al.* (2000) como uma estrutura ovóide que apresenta ecogenicidade uniforme. Seu volume é calculado a partir dos valores máximos dos diâmetros ântero-posterior, transverso e longitudinal (multiplicados entre si  $[D1 \times D2 \times D3]$  e por um valor constante  $[\pi/6 = 0,523]$ ). Segundo esses autores, volume ovariano igual ou superior a 20 cm<sup>3</sup> ou a 10 cm<sup>3</sup>, respectivamente, na menacma e na pós-menopausa é sugestivo de lesão ovariana a ser investigada.

De acordo com SASSONE *et al.* (1991), os critérios morfológicos ultra-sonográficos propostos para distinguir tumorações ovarianas benignas de malignas são: volume, ecogenicidade, característica interna e espessamento da parede e dos septos da tumoração, os quais possibilitam calcular um escore tumoral. Estudo de DEPRIEST *et al.* (1993) demonstraram que um escore morfológico superior a cinco é efetivo para identificar tumor maligno na menopausa com valor preditivo positivo (VPP) de 45%. Entretanto, na pré-menopausa, o VPP para malignidade é de 10% e, quando inferior a cinco, tem valor preditivo negativo de 100% para malignidade. (Quadro 8).

**Quadro 8** - Índice morfológico das tumorações ovarianas

Dados morfológicos	Pontos do escore					
	0	1	2	3	4	5
Volume (cm <sup>3</sup> )	< 10	10-50	> 50-200	200-500	> 500	
Estrutura interna e espessamento da parede da tumoração	parede lisa espessura < 3 mm	parede lisa espessura > 3 mm	projeções papilíferas no interior do cisto espessura < 3 mm	projeções papilíferas no interior do cisto espessura ≥ 3 mm	mais área sólida	
Espessamento do septo	ausência do septo	com septo < 3 mm	3 mm - 1 cm	área sólida ≥ 1 cm	mais área sólida	
Ecogenicidade		anecóica	baixa	baixa com centro ecogênico	mista	alta

SASSONE *et al.* (1991); DEPRIEST *et al.* (1993)

Existem inúmeros estudos que buscaram determinar a acurácia dos critérios morfológicos ultra-sonográficos em prever malignidade das tumorações ovarianas. Na tabela 3, encontram-se listados os principais trabalhos, que avaliaram a morfologia das tumorações ovarianas através da ultra-sonografia para prever o risco de malignidade. Tais estudos apresentam grau de recomendação nível B pela classificação da MBE (Anexo A2).

**Tabela 3** - Validação dos critérios morfológicos dos diferentes estudos

Estudo	n	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP (%)	VPN (%)	Acurácia (%)
DEPRIEST <i>et al.</i> (1993)	121	100	66	27	100	70
GRANBERG, NORSTRÖM & WIKLAND (1990)	180	82	92	74	94	90
HATA <i>et al.</i> (1992)	63	85	69	67	86	78
HERRMANN, LOCHER & GOLDBIRSCHE (1987)	241	82	93	75	95	90
KURJAK & PREDANIC (1992)	174	92	94	79	97	97
KURJAK <i>et al.</i> (1992)	83	48	98	93	78	80
LERNER <i>et al.</i> (1994)	321	96	77	29	99	79
MAGGINO <i>et al.</i> (1994)	388	85	77	75	86	80
SASSONE <i>et al.</i> (1991)	143	100	83	37	100	–
WEINER <i>et al.</i> (1992)	62	94	69	59	96	–
<b>Total</b>	<b>1.776*</b>	<b>87,7<sup>†</sup></b>	<b>82<sup>†</sup></b>	<b>60<sup>†</sup></b>	<b>93<sup>†</sup></b>	<b>83<sup>†</sup></b>

Nota: \* total de pacientes de todos estudos

<sup>†</sup> cálculo da análise de sensibilidade dos critérios morfológicos para a sensibilidade, para a especificidade, VPP, VPN e acurácia dos diferentes estudos. Para o cálculo da acurácia, considerou-se um total de 1.571 pacientes (Anexo A3)

Entretanto, BOURNE *et al.* (1989); KURJAK *et al.* (1989) e BOURNE (1991) propuseram que, além da avaliação morfológica realizada através da ultra-sonografia transvaginal para tentar diferenciar uma lesão benigna de maligna, há necessidade da associação com Doppler colorido para diminuir o índice de resultados falso-positivos. A proposição da realização do estudo com Doppler é justamente

verificar a velocidade média do fluxo de sangue nos vasos durante a diástole, pois o processo de angiogênese é intenso no crescimento tumoral maligno. Segundo WEINER *et al.* (1992), a ultra-sonografia com Doppler mostra-se um método mais fidedigno na avaliação das tumorações ovarianas com pressupostos de malignidade, pois tem sensibilidade e especificidade superiores a outros métodos no diagnóstico diferencial das tumorações ovarianas – se benignas ou malignas.

Contudo, para HATA *et al.* (1992), a ultra-sonografia com Doppler colorido não aumentou a acurácia diagnóstica em diferenciar tumoração ovariana maligna de benigna em relação a outros métodos diagnósticos (ultra-sonografia transvaginal e dosagem sérica do CA 125), haja visto terem encontrado, para o exame com Doppler colorido, sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia de, respectivamente, 92%, 52%, 59%, 90% e 69% e para a ultra-sonografia transvaginal, respectivamente, 85%, 69%, 67%, 86% e 76%.

DEPRIEST *et al.* (1993) explicaram que as artérias presentes no interior da tumoração ovariana maligna são freqüentemente irregulares, possuindo tônus limitado devido à ausência de túnica média na bainha do vaso, o que resulta em um fluxo vascular com baixa impedância em comparação com os dos vasos das neoplasias benignas ovarianas.

BROWN *et al.* (1994), referem que o Doppler permite calcular o índice de pulsatilidade (IP) e o índice de resistência (IR) dos vasos da tumoração ovariana sendo esses os dois critérios principais, na avaliação de tumores ovarianos, para diagnóstico diferencial entre lesão benigna e maligna.

Conforme estudos com graus de recomendação do nível B pela MBE (Anexo A2), considera-se como ponto de corte para o IP valor inferior a um e, para o IR, valor inferior a 0,4 para as tumorações ovarianas com pressupostos de malignidade (BOURNE *et al.*, 1989; KURJAK *et al.*, 1989; BOURNE, 1991; WEINER *et al.*, 1992; KURJAK *et al.*, 1992; KURJAK *et al.*, 1993; BROWN *et al.*, 1994; CARTER *et al.*, 1994; KURJAK *et al.*, 1994; WU *et al.*, 1994; TEKAY; JOUPPILA, 1995). Na tabela 4 se encontram listados os principais trabalhos que avaliam a acurácia do estudo com Doppler, através do IP e do IR, na investigação das tumorações malignas. Eles apresentam grau de recomendação B pela classificação da MBE (Anexo A2).

**Tabela 4** - Diferentes estudos que avaliam o IR e IP dos vasos neoplásicos nas tumorações ovarianas

Estudo	n	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP (%)	VPN (%)	Acurácia (%)	IR <sup>‡</sup> < 0,41	IP <sup>§</sup> < 1
ALCÁZAR <i>et al.</i> (1999)	480	88	84	78	82	–	X	–
BOURNE <i>et al.</i> (1989)	18	85	81	75	90	83	–	X
BROWN <i>et al.</i> (1994)	40	100 50	46 96	– –	– –	57 87	X	X
CARTER <i>et al.</i> (1994)	182	83	95	91	90	–	X	X
CHOU <i>et al.</i> (1994)	108	88	92	85	94	–	X	–
HATA <i>et al.</i> (1992)	63	92	53	59	90	70	X	–
KURJAK <i>et al.</i> (1989)	41	100	97	87	100	97	X	–
KURJAK <i>et al.</i> (1992)	83	96	95	96	78	95	X	–
KURJAK & PREDANIC (1992)	174	97	100	100	99	97	X	–
THIMMERMAN <i>et al.</i> (1999)	191	72 74	65 60	43 41	86 86	– –	X	X
WEINER <i>et al.</i> (1992)	62	94	97	94	97	–	–	X
WU <i>et al.</i> (1994)	222	66,7	94	–	–	–	X	–
<b>Total</b>	<b>1.664*</b>	<b>84<sup>†</sup></b>	<b>94<sup>†</sup></b>	<b>80<sup>†</sup></b>	<b>89<sup>†</sup></b>	<b>96<sup>†</sup></b>		

Nota: \* número total de pacientes dos diferentes estudos

† cálculo da sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia dos estudos, conforme anexo A3. Para o cálculo do VPP e do VPN, considerou-se como valor total de 1.402 pacientes e, para a acurácia, 419 casos

‡ índice de resistência

§ índice de pulsatilidade

Os valores especificados na tabela 4 mostram resultados diversos para o estudo de sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia da ultra-sonografia com Doppler na avaliação de tumorações ovarianas com pressuposto de malignidade. Segundo, KURJAK & KUPESIC (1995), essa discrepância é resultado das diferentes metodologias utilizadas nos diversos estudos, como, por exemplo, a não separação de mulheres na pré e pós-menopausa, a não-explicitação da época do ciclo em que foi realizado o exame, além da existência de diferentes aparelhos no

mercado que podem ocasionar resultados diversos e a própria experiência do examinador.

WU *et al.* (1994) destacaram atenção que processos benignos, como cistos ovarianos luteínicos ou processos inflamatórios ovarianos, são responsáveis por IR inferior a 0,4 devido à angiogênese presente, ocasionando resultados falso-positivos para malignidade. Da mesma forma, TEKAY & JOUPPILA (1995) encontraram IR inferior a 0,4 em 43% de processos tumorais benignos ovarianos, tanto na fase folicular como na luteínica e observaram que o IP pode ser inferior a um, sendo que tais alterações explicam-se pela intensa modificação neovascular. Assim, para evitar resultados falso-positivos para malignidade, KURJAK *et al.* (1993) propuseram que, em mulheres na pré-menopausa, o exame das tumorações ovarianas, por ultra-sonografia com Doppler deva ser realizado entre o 3º e o 8º dia do ciclo.

Segundo KURJAK & KUPESIC (1994, 1995), a causa mais comum de resultados falso-positivos para malignidade, no exame com Doppler, é a presença de endometriose ovariana ou de cisto dermóide, pois seus vasos possuem fluxo com baixa impedância. Propuseram, então, que, na suspeita de endometriose ovariana, fosse utilizado um critério de associação entre dados clínicos (idade, história clínica de infertilidade, dismenorréia), ultra-sonografia transvaginal e com Doppler e valor do nível sérico do CA 125. Esse critério de associação permite distinguir endometriose ovariana de outros tipos de neoplasias ovarianas tanto benignas como malignas, com sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia, respectivamente, de 99%, 99%, 98%, 99% e 99%.

CARTER *et al.* (1994) enfatizaram que o uso isolado da ultra-sonografia com Doppler na avaliação de massas tumorais com pressupostos de malignidade deva ser analisado com extrema cautela para a tomada de decisão e sugerem que outros critérios sejam conjuntamente avaliados.

Corroborando as observações acima, TEKAY & JOUPPILA (1996) concluíram que o IP ( $< 1$ ) e o IR ( $< 0,4$ ) no estudo com Doppler das tumorações ovarianas não devem ser usados isoladamente na análise da lesão, pois os estudos apresentam considerável heterogeneidade na sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia. Concordam que a ultra-sonografia é um exame importante na avaliação das tumorações ovarianas, mas ressaltam a importância de análise de outros dados associados para serem utilizados na tomada de decisão, a fim de evitar pro-



cedimentos cirúrgicos desnecessários, abordagem cirúrgica incorreta e a ansiedade na paciente.

TAYLOR *et al.* (1997) propuseram uma análise de regressão logística baseando-se em dados de idade, presença de projeções papilíferas no interior da tumoração e volume da tumoração associados aos dados do exame de Dopplerfluxometria como o IP (tempo médio da velocidade do fluxo sanguíneo na tumoração) para o cálculo de um índice tumoral na análise das tumorações ovarianas. Verificaram que esses dados, quando associados proporcionavam uma sensibilidade e uma especificidade de 93% e 90%, respectivamente, para predizer malignidade, quando a probabilidade pré-teste do índice tumoral era de 25% para malignidade. Verificaram, também, que o IP entre as tumorações benignas e malignas apresentava uma diferença estatística significativa quando inferior a um ( $p = 0,02$ ).

De forma semelhante, TWICKLER *et al.* (1999) verificaram que o IP apresenta uma diferença significativa ( $p = 0,001$ ) entre as tumorações benignas e malignas de ovário quando inferior a um. Concluíram que o IP é um dos melhores parâmetros na avaliação da natureza tumoral, se comparado a outros dados, como idade, volume e índice morfológico da massa tumoral. Demonstraram também que, na análise de regressão logística destes últimos dados, associados aos da Dopplerfluxometria no cálculo de um índice tumoral ovariano, aumentava a chance de se prever se a neoplasia era maligna, com uma sensibilidade e uma especificidade, respectivamente, de 85% com IC 95% (66; 96) e de 83% com IC 95% (77; 88), quando a probabilidade pré-teste para malignidade fosse de 12% para tumor maligno (conforme análise de regressão do dados associados).

Em síntese, verifica-se que a ultra-sonografia transvaginal e a com Doppler colorido têm alta sensibilidade e especificidade em relação a outros métodos diagnósticos para discriminar a natureza biológica da tumoração – se benigna ou maligna (WEINER *et al.*, 1992). Na mesma direção, TWICKLER *et al.* (1999) concluíram que esses exames são extremamente importantes para orientação da tomada de decisão – se por laparoscopia ou laparotomia – na abordagem cirúrgica inicial das tumorações ovarianas.

### 2.4.3 - Método Laboratorial de Diagnóstico – Dosagem de Marcador CA 125

Os marcadores tumorais (CA 125, CA 19.9, CA 15.3, TAG 72, TPA, alfa-fetoproteína e antígeno carcinoembrionário) são substâncias que podem ser detectadas e dosadas quantitativamente no sangue e em outros fluidos orgânicos de pacientes com neoplasia ovariana maligna e/ou benigna (MALKASIAN *et al.*, 1988; YEDEMA *et al.*, 1988; EINHORN *et al.*, 1989; SOPER *et al.*, 1990; WOOLAS *et al.*, 1993; TUXEN *et al.*, 1999). CURTIN (1994) relata que o mais utilizado deles na investigação diagnóstica de pacientes com tumorações ovarianas é o CA 125. E encontra-se elevado em 86% das pacientes com neoplasia maligna ovariana, principalmente as de origem epitelial (BAST *et al.*, 1983; NILOFF *et al.*, 1984; VERGOTE; BØRNER; ABELER, 1987; CHOU *et al.*, 1994). KABAWAT *et al.* (1983) definiram o marcador tumoral CA 125 como uma glicoproteína de alto peso molecular que se torna um determinante antigênico ao reconhecer o anticorpo monoclonal *cancer 125* (OC 125), expresso na superfície de alguns dos tipos de tumores ovarianos.

Na avaliação da dosagem sérica do CA 125 considera-se como ponte de corte, para sugerir alteração, valor acima de 35 U/ml, entretanto valor superior a 65 U/ml freqüentemente está associado com doença maligna ovariana (NILOFF *et al.*, 1984; EINHORN *et al.*, 1986; O'CONNELL *et al.*, 1987; BRIOSCHI *et al.*, 1987; MAGGINO *et al.*, 1987; CHEN *et al.*, 1988; PASTNER; MANN, 1988; VASILEV *et al.*, 1988; SOPER *et al.*, 1990). Conforme um estudo de MALKASIAN *et al.* (1988), o nível sérico de CA 125 superior a 65 U/ml ocorreu em 8% de pacientes com doença benigna ovariana e em 75% dos casos com doença maligna. Os autores verificaram que esse ponto de corte proporcionava, em mulheres na pós-menopausa, sensibilidade, especificidade, VPP e VPN, respectivamente, de 97%, 78%, 98%, 72%. Em mulheres na pré-menopausa os valores foram, respectivamente, de 60%, 89%, 49% e 93% no diagnóstico de neoplasia maligna (> 65 U/ml). De forma semelhante, FINKLER *et al.* (1988) concluíram que, quando o valor do CA 125 for inferior a 35 U/ml associado ao exame clínico negativo em pacientes em pós-menopausa, o VPN para malignidade é de 91%.

JACOBS & BAST (1989) comentam que qualquer outro tipo de lesão ovariana que provoque metaplasia nas células da superfície ovariana, como cistos de inclusão, excrescências papilíferas ou aderências na superfície ovariana e endometriose ovariana, pode elevar o nível sérico do CA 125. A reatividade a este marcador também é encontrada em outros tecidos de origem mülleriana (pleura, pericárdio e peritônio). Entretanto, nível sérico normal (< 35 U/ml) de CA 125 não exclui a presença de doença (VERGOTE; BØRNER; ABELER, 1987).

KABAWAT *et al.* (1983) evidenciaram a presença do OC 125 em 100% dos tumores serosos benignos e de malignidade limítrofe e também em alguns tipos de tumor epitelial indiferenciado, de células claras ou endometrióide. Porém não ocorreu expressão desse determinante antigênico em 17% dos casos de tumor maligno seroso (cistadenocarcinoma) e em nenhum caso de tumor mucinoso, de células germinativas e de estroma ovariano.

Entretanto, BRIOSCHI *et al.* (1987) evidenciaram níveis elevados de CA 125 (> 35 U/ml) em 69,3% de pacientes com tumor epitelial mucinoso de ovário. Da mesma forma, PATSNER & MANN (1988) demonstraram níveis de CA 125 superior a 35 U/ml em 43% dos tumores dermóides (células germinativas) e em 27% dos tumores sólidos (tumor de granulosa – fibrotecoma; tumor epitelial de célula transicional – Brenner) (Anexo C). Igualmente, CHEN *et al.* (1988) encontraram índice de CA 125 superior a 194 U/ml em 61,1% de tumores ovarianos de origem não epitelial e em 100% dos casos de tumor mucinoso (> 35 U/ml). Porém ZURAWSKI *et al.* (1988) concluíram que somente 29% dos tumores mucinosos de ovário apresentavam nível sérico superior a 35 U/ml.

De acordo com CRUICKSHANK *et al.* (1987), não há correlação entre o nível sérico do CA 125 e o tipo histológico da neoplasia, mas sim entre a dosagem desse marcador e o estadiamento clínico da tumoração, o que está de acordo com as conclusões de BRIOSCHI *et al.* (1987) constataram que somente 30% dos tumores no estágio I e 96,4% nos estágios II e IV da FIGO (Anexo B) apresentavam elevação do nível sérico do CA 125 (> 35 U/ml). Assim também, ZURAWSKI *et al.* (1988), analisando 36 mulheres acometidas por câncer, observaram níveis do CA 125 (< 35 U/ml) nos estágios I e II, respectivamente, em 50% e em 17% dos casos. De forma semelhante, MAGGINO *et al.* (1994), após estudo de coorte com 388 mulheres em pós-menopausa, diagnosticaram 23 casos de câncer ovariano em que

o CA 125 encontrava-se abaixo de 35 U/ml, sendo cerca de 56% no estágio I e 43% entre os estágios II e IV da FIGO.

Resultados falso-positivos para malignidade podem ocorrer devido à presença de outras doenças ginecológicas (principalmente na idade reprodutiva) que provocam a elevação do CA 125, como: miomatose uterina, adenomiose, doença inflamatória pélvica, endometriose pélvica e/ou infiltrante profunda, ou outros tipos de doença que afetam o epitélio celômico, como: peritonite, insuficiência renal, cirrose hepática, pancreatite, hepatite ou outras neoplasias malignas, como tumor de pâncreas, pulmão, fígado, cólon e mama (BAST *et al.*, 1983; NILOFF *et al.*, 1984; PASTNER; MANN, 1988; JACOBS; BAST, 1989; KONINCKX *et al.*, 1993; DRAKE, 1998). Estudo conduzido por CHEN *et al.* (1988) demonstrou resultado falso-positivo quando valor foi superior a 35 U/ml e 65 U/ml em, respectivamente, 39,9% e 20,3% dos casos de tumorações pélvicas. Esses resultados foram decorrentes da presença de miomatose uterina, tumores epiteliais benignos, doença inflamatória pélvica e endometriose ovariana em, respectivamente, 8%, 26%, 28% e 47% das mulheres avaliadas. MALKASIAN *et al.* (1988) verificaram 32% de casos com CA 125 superior a 35 UI/ml na vigência de doença benigna ginecológica.

PITTAWAY & FAYEZ (1987) estudaram o nível sérico do CA 125 e concluíam que se encontrava elevado (> 65 U/ml), durante o fluxo menstrual, em 36% das pacientes com endometriose. KONINCKX *et al.* (1993) relataram que o marcador CA 125 é expresso tanto pelo endométrio tópico como ectópico, e que ocorre aumento desse marcador no final da segunda fase do ciclo (fase lútea) bem como durante a menstruação e que o mesmo se encontra elevado em mulheres com endometriose ovariana e endometriose infiltrante profunda.

ALCÁZAR *et al.* (1997) verificaram que a dosagem do CA 125 em pacientes com endometriose ovariana é de 45,6 U/ml (DP  $\pm$  6,3 U/ml) comparada com 26,5 U/ml (DP  $\pm$  5,5 U/ml) em pacientes com outro tipo de tumoração benigna ovariana ( $p = 0,025$ ). Concluíram que a sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia, na presença de um cisto com características de endometriose ovariana (homogêneo e com alguns ecos no interior), com o ponto de corte igual ou superior a 35 UI/ml, era de, respectivamente, 79%, 84%, 79%, 84% e 73%.

Em dois trabalhos, ABRÃO *et al.* (1997) e ABRÃO *et al.* (1999) verificaram que a dosagem do CA 125 encontrava-se mais elevada durante o fluxo menstrual,

sendo que, quando o valor era superior a 33 U/ml e 100 U/ml, respectivamente, foi diagnosticada endometriose em 70% e 100% dos casos. Observaram que a dosagem média do CA 125 durante a menstruação era de 73,37 U/ml (DP  $\pm$  11,26 U/ml) nas pacientes com endometriose nos estágios I e II da doença e de 248,35 U/ml (DP  $\pm$  58,72 U/ml) nos estágios III e IV (Anexo D). E concluíram que o CA 125 é um dos melhores marcadores para o diagnóstico da endometriose nos estágios mais avançados, podendo, por exemplo, na endometriose ovariana, ser extremamente útil para auxiliar na tomada de decisão.

Nas tabelas 5 e 6 encontram-se listados os estudos, com grau de recomendação B pela classificação da MBE (Anexo A2), que buscam correlacionar o nível sérico do CA 125 e a natureza histológica da tumoração se benigna ou maligna, apresentando as diferentes sensibilidades, especificidades e valores VPP, VPN e acurácia nos diferentes pontos de corte (35 U/ml e 65 U/ml).

**Tabela 5** - Estudos que avaliam a acurácia da dosagem do CA 125 em predizer malignidade (ponto de corte valor > 35 U/ml)

Estudo	n	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP (%)	VPN (%)	Acurácia (%)
ALCÁZAR <i>et al.</i> (1999)	480	84	68	80	74	–
CHEN <i>et al.</i> (1988)	255	93	79	47	82	–
CHOU <i>et al.</i> (1994)	108	92	75	55	97	–
EINHORN <i>et al.</i> (1986)	100	50	98	90	89	85
EINHORN <i>et al.</i> (1989)	219	68	90	82	90	88
HATA <i>et al.</i> (1992)	63	59	92	84	75	78
MAGGINO <i>et al.</i> (1987)	76	65	97	95	78	89
MAGGINO <i>et al.</i> (1994)	388	71	92	88	80	83
MALKASIAN <i>et al.</i> (1988)	158	75	92	–	–	–
O'CONNEL <i>et al.</i> (1987)	56	87	83	92	75	–
SOPER <i>et al.</i> (1990)	100	88	83	78	90	84
THIMMERMAN <i>et al.</i> (1999)	173	86	73,4	56	92	–
VASILEV <i>et al.</i> (1988)	182	55	78	22	94	76
YEDEMA <i>et al.</i> (1988)	70	61	91	88	66	74
<b>Total</b>	<b>2.428*</b>	<b>74<sup>†</sup></b>	<b>82<sup>†</sup></b>	<b>70<sup>†</sup></b>	<b>82<sup>†</sup></b>	<b>86<sup>†</sup></b>

Nota: \* número total de pacientes dos diferentes estudos

<sup>†</sup> cálculo da sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia dos estudos, conforme anexo A3. Para cálculo do VPP, VPN e acurácia, considerou-se como número total, respectivamente, 2.320, 2.015 e 1.390 pacientes

**Tabela 6** - Estudos que avaliam a acurácia da dosagem do CA 125 em predizer malignidade (ponto de corte valor > 65 U/ml)

Estudo	n	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP (%)	VPN (%)	Acurácia (%)
CHEN <i>et al.</i> (1988)	255	93	79	47	82	–
EINHORN <i>et al.</i> (1986)	100	50	98	90	89	85
EINHORN <i>et al.</i> (1989)	219	68	90	82	90	88
MAGGINO <i>et al.</i> (1987)	76	65	97	95	78	89
MAGGINO <i>et al.</i> (1994)	388	71	92	88	80	83
MALKASIAN <i>et al.</i> (1988)	158	75	92	–	–	–
O'CONNEL <i>et al.</i> (1987)	56	87	83	92	75	–
SOPER <i>et al.</i> (1990)	100	88	83	78	90	84
VASILEV <i>et al.</i> (1988)	182	55	78	22	94	76
YEDEMA <i>et al.</i> (1988)	70	61	91	88	66	74
<b>Total</b>	<b>1.604*</b>	<b>71<sup>†</sup></b>	<b>87<sup>†</sup></b>	<b>71<sup>†</sup></b>	<b>84<sup>†</sup></b>	<b>82<sup>†</sup></b>

Nota: \* número total de pacientes dos diferentes estudos

<sup>†</sup> cálculo da sensibilidade, especificidade, VVP, VPN e acurácia dos estudos, conforme anexo A3. Para cálculo do VVP, VPN e acurácia, considerou-se como número total, respectivamente, 1446, 2015 e 1390 pacientes

Verifica-se, nos diferentes estudos da dosagem sérica do CA 125, sensibilidade baixa para o diagnóstico das tumorações ovarianas com pressupostos de malignidade, tanto no ponto de corte de 35 UI/ml como no de 65 UI/ml. Segundo JACOBS & BAST (1989), isso ocorre porque a dosagem sérica do CA 125 é limitada por diversos fatores, como: tipo histológico da neoplasia, tamanho tumoral e estágio da doença e pela natureza da tumoração, se benigna ou com malignidade limítrofe ou maligna.

Desta forma, alguns estudiosos propuseram que, para aumentar a sensibilidade e especificidade em predizer se a tumoração é benigna ou maligna, há necessidade de associarem-se parâmetros clínicos (idade, tamanho, características ao exame de toque bimanual), ultra-sonografia (transvaginal e com Doppler) e dosagem do CA 125 (FINKLER *et al.*, 1988; JACOBS *et al.*, 1990; WEINER *et al.*, 1992; SCHUTTER *et al.*, 1994; NIH CONSENSUS CONFERENCE, 1995; TINGULSTAD *et al.*, 1996; THIMMERMAN *et al.*, 1999; ASLAM *et al.*, 2000).

FINKLER *et al.* (1988), após estudarem 106 mulheres com massa anexial, evidenciaram um VPP de 100% para malignidade na pós-menopausa quando ocorria alteração do exame físico (toque bimanual) associada à elevação sérica do CA 125 (> 35 U/ml). Entretanto, se o valor do CA 125 fosse inferior a 35 U/ml e o toque bimanual normal, o VPN para malignidade era de 91% na pós-menopausa.

CHOU *et al.* (1994) concluíram, após avaliarem 108 mulheres com tumoração ovariana, que a associação dos resultados da ultra-sonografia transvaginal, do Doppler colorido ( $IR < 0,4$ ) e da dosagem sérica do CA 125 (> 35 U/ml) proporciona alta fidedignidade em diferenciar uma neoplasia ovariana – se benigna ou maligna – com sensibilidade, especificidade, VPP e VPN, respectivamente, de 100%, 97%, 95%, 100% dos casos. Chamaram também a atenção para o fato de que, quando utilizado o ponto de corte do CA 125 (> 65 U/ml), ocorreu um aumento da especificidade e do VPP para 100%. De forma semelhante, MAGGINO *et al.* (1994) associaram a dosagem sérica do CA 125 (> 65 U/ml) e os dados morfológicos ultra-sonográficos no estudo de 188 mulheres com tumoração ovariana. Evidenciaram, com essa associação, sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia de, respectivamente, 91%, 96%, 94%, 94% e 94% na detecção de neoplasia maligna ovariana. ALCÁZAR *et al.* (1999) propuseram também associar a dosagem do nível sérico do CA 125 (> 35 U/ml) com a ultra-sonografia com Doppler para avaliar as tumorações ovarianas com pressupostos de malignidade, pois os resultados, associando-se esses dados, foram de 75%, 97%, 97% e 72%, respectivamente, para sensibilidade, especificidade, VPP e VPN.

JACOBS *et al.* (1990) já propunham o cálculo de um índice tumoral de risco para malignidade, baseado nos critérios morfológicos ultra-sonográficos, no nível sérico do CA 125 e no fato de a paciente encontrar-se no período de pós-menopausa. O cálculo desse índice é o resultado do produto da dosagem sérica do CA 125 pelo escore da ultra-sonografia e pelo escore da menopausa. Na avaliação do escore ultra-sonográfico, acrescenta-se um ponto para cada um dos seguintes itens: a) cisto multilocular; b) áreas sólidas; c) áreas sugestivas de metástases; e) presença de ascite; f) lesão bilateral. Na avaliação do escore do período de menopausa, pontua-se com valor de um aquelas pacientes na pré-menopausa e com valor de três as que se encontram na menopausa. Os autores concluíram que, quando o valor fosse igual a 200, poder-se-ia pressupor malignidade com uma sensibilidade e especificidade de, respectivamente, 85% e 97%. TINGULSTAD *et al.* (1996), também aplicando esse índice tumoral, encontraram sensibilidade, especificidade, VPP e VPN de, respectivamente, 80%, 92%, 83% e 91 quando o índice de risco era igual a 200.

De forma semelhante, THIMMERMAN *et al.* (1999) concluíram que as variáveis mais importantes para distinguir uma neoplasia maligna eram idade, nível sérico do CA 125, índice morfológico da tumoração e ultra-sonografia com Doppler, haja visto terem evidenciado, após a análise de regressão logística de todos os dados associados, sensibilidade, especificidade, VPP e VPP de, respectivamente, 95%, 87%, 74% e 98% em predizer malignidade quando a probabilidade pré-teste para malignidade era de 25%.

Mais recentemente, ASLAM *et al.* (2000) concluíram que a ultra-sonografia com Doppler colorido associada ao nível sérico do CA 125 e à presença de menopausa são os melhores parâmetros individuais para discriminar entre uma neoplasia benigna ou maligna de ovário e que esses dados podem otimizar a escolha do tratamento cirúrgico. Em casos com pressupostos pré-operatórios indicativos de doença maligna, a abordagem ainda preconizada é a laparotomia (NIH CONSENSUS CONFERENCE, 1995; CHI; CURTIN, 1999).



## 2.5 - Manejo Clínico e Cirúrgico das Tumorações Ovarianas

CURTIN (1994) relata que o manejo clínico e cirúrgico das tumorações ovarianas é um fator gerador de inúmeras controvérsias, uma vez que, estabelecido o diagnóstico, é importante definir qual a conduta mais adequada – se a expectante ou cirúrgica. E no caso de ser invasiva decidir se a remoção da lesão deva ser através de uma laparoscopia ou laparotomia.

### 2.5.1 - Tratamento Clínico

Na menacma, a grande maioria das tumorações ovarianas se deve aos cistos funcionais de ovário, decorrentes das alterações hormonais das gonadotrofinas e da síntese de esteróides (WESTHOFF; BERL, 1984; CRUM, 1996).

MERRIL, NELSON & DOLAN (1982), ao categorizarem os cistos simples de ovário, ditos também funcionais, relataram que os classificados como foliculares habitualmente regridem de forma espontânea e não costumam ocasionar sintomas, sendo rara a indicação cirúrgica. Já os de corpo lúteo podem mimetizar um quadro de gravidez ectópica, visto que a produção hormonal é contínua e pode ocasionar amenorréia, com subsequente sangramento uterino irregular, além de dor pélvica, com presença de líquido livre na cavidade abdominal quando ocorre ruptura do cisto. Há indicação cirúrgica somente quando se verificam complicações como ruptura e/ou sangramento sem resposta ao tratamento clínico com uso de drogas antiinflamatórias, ou na vigência de torção do ovário. Os classificados como teca-luteínicos, associados geralmente a altos níveis de gonadotrofinas (indução de ovulação, gestação gemelar e molar), podem alcançar grandes proporções, com possibilidade de torção, ruptura e/ou sangramento, mas habitualmente regridem após o término da gravidez ou a evacuação do tecido molar. Já os ovários micropolicísticos respondem, na maioria dos casos, ao tratamento com gonadotrofinas ou ao citrato de clomifeno e, nos casos resistentes, ao tratamento hormonal, pode-se planejar procedimento endoscópico realizando, em média, 10 microperfurações em cada superfície ovariana, com a finalidade de romper a cápsula espessa ovariana (GJUNNAESS,

1984; DONESKY; ADASHI,1995; FARQUHAR *et al.*, 2000; HUGHES; COLLINS; VANDEKERCKHOVE, 2000 a,b).

SPANOS (1973) já havia concluído, após avaliar 286 mulheres com cisto simples de ovário, que as lesões que mediam, no seu maior diâmetro, entre 4 cm e 6 cm, 7 cm e 8 cm, 9 cm e 10 cm, regrediam após supressão hormonal com uso de anticoncepcionais em, respectivamente, 83,9%, 55,6% e 38,5% dos casos. De forma semelhante, VESSEY *et al.* (1987) demonstraram que o uso de anticoncepcional reduz a formação de cistos foliculares de ovário e de corpo lúteo, respectivamente, em 52% e 90% dos casos. Observaram, também, que na vigência do uso de anticoncepcional, o índice de mulheres operadas por cistos funcionais é de 12/100.000, sendo de 40/100.000 nas que não fazem uso de contraceptivo oral.

PINOTTI *et al.* (1988) acompanharam 260 pacientes com tumoração ovariana e também observaram que 60% dos casos de cisto simples regrediram espontaneamente em três meses. Assim, propuseram que a tumoração com diâmetro inferior a 8 cm e unilocular (com até no máximo um septo) pudesse ter controle ultrasonográfico mensal, inclusive na pós-menopausa. Corroborando, GOLDSTEIN *et al.* (1989) e ZANETTA *et al.* (1996) propuseram o seguimento dessas pacientes, com cisto unilocular de até 5 cm de diâmetro, a cada três meses para avaliação morfológica da tumoração.

Já LANES *et al.* (1992) observaram que a redução no risco de formação de cistos no ovário é maior quando usados os anticoncepcionais monofásicos com dosagem de etinil-estradiol acima de 35 µg, com RR de 0,24 com IC 95% (0,01; 1,34) e menor com o emprego dos trifásicos, com RR de 0,91 com IC 95% (0,3; 2,31). Entretanto, HOLT *et al.* (1992) evidenciaram ser pequena a associação negativa entre os anticoncepcionais monofásicos, com RR de 0,8 com IC 95% (0,4; 1,8) e trifásicos com RR de 1,3 com IC 95% (0,5; 3,3), na prevenção da formação de cistos ovarianos.

MAGRINA & CORNELLA (1997) concluíram que os cistos funcionais também podem ocorrer mesmo na vigência do uso de anticoncepcional, principalmente os constituídos somente de progesterona ou trifásicos, pois a ovulação pode não ser suprimida com essas formulações. Desta forma, sugeriram que este tipo de lesão deva ser monitorada através de exames ultra-sonográficos durante um período de até nove semanas, a fim de evitar inúmeros procedimentos cirúrgicos desneces-

sários, como os descritos por NELSON, EKBOM & GERDIN (1999) que, em uma análise de 10.522 pacientes (entre 15 e 40 anos) submetidas a intervenção cirúrgica por apresentarem tumor anexial, encontraram 38% de casos com diagnóstico de cisto funcional e/ou paraovariano.

Segundo WOLF *et al.* (1991), o cisto simples de ovário também é freqüente em mulheres assintomáticas na pós-menopausa, visto que a incidência gira em torno de 14.800 casos/100.000, índice cerca de 300 vezes superior à incidência de tumoração maligna ovariana para a mesma faixa etária: 43 casos/100.000 conforme dados do NATIONAL CANCER INSTITUTE (2001).

Estudos conduzidos por diversos autores situaram entre 0,3% e 6% o potencial carcinogênico dos cistos uniloculares, principalmente no período de pós-menopausa (DeLAND *et al.*, 1979; RULIN; PRESTON, 1987; GRANBERG; WIKLAND; JANSSON, 1989; LUXMAN *et al.*, 1991; OBWEGESER; DEUTINGER; BERNASCHECK, 1993; OSMERS *et al.*, 1996). Já nos cistos uniloculares paraovarianos com tamanho superior a 5 cm e com presença de pequenas projeções papilíferas, há diagnóstico de malignidade em cerca de 2% dos casos com IC 95% (0,4;5), sendo que tais dados devem ser levados em consideração para a tomada de decisão (STEIN *et al.*, 1990).

Entretanto, BAILEY *et al.* (1998) realizaram um estudo de coorte (1987-1995) com 7.705 mulheres acima de 50 anos, pesquisando o potencial de malignidade dos cistos uniloculares que não regrediram após 60 dias de observação. Verificaram a ocorrência de 45 casos (0,6%) de cistos uniloculares, sendo que em 32 deles (71%) havia neoplasia benigna (cistoadenoma seroso), porém nenhum caso com linhagem histológica maligna. Concluíram ser baixo o potencial maligno de cistos simples com menos de 10 cm de diâmetro, na pós-menopausa, em contraste com os caracterizados como complexos. Diante disso, os autores propuseram que os cistos simples, com menos de 10 cm<sup>3</sup>, em mulheres na pós-menopausa e assintomáticas, devam ser monitorados através de ultra-sonografia, avaliando-se o índice morfológico a cada três meses e, se ocorrerem alterações, deve-se pesquisar a atividade biológica das lesões através de ultra-sonografia com Doppler e de dosagem sérica do CA 125. Após avaliar os resultados de maneira global, deve-se considerar a necessidade de laparoscopia diagnóstica ou laparotomia exploratória.

De forma semelhante, EKERHOVD *et al.* (2001), ao conduzirem um estudo de coorte avaliando 927 mulheres na pré-menopausa e 377 na pós-menopausa, observaram 1,6%, 2,1% e 6,8% de linhagem histológica limítrofe (baixo potencial de malignidade) e/ou maligna em cistos uniloculares com diâmetro, respectivamente, entre 20 mm e 40 mm, entre 50 mm e 79 mm e acima de 80 mm, sendo a prevalência maior na pós-menopausa (4/247), ou seja, 1,6% dos casos se comparado com o grupo de mulheres na pré-menopausa (3/423), isto é, 0,73% ,dos casos com uma diferença estatística significativa entre os dois grupos ( $p < 0,05$ ). Concluíram que o risco de malignidade em cistos simples de ovário (uniloculares) com menos de 5 mm de diâmetro é baixo tanto nas mulheres na pré como na pós-menopausa. Propuseram também tratamento conservador e expectante para este tipo de cisto, a fim de evitar procedimentos cirúrgicos, ansiedade, hospitalização e custos socioeconômicos desnecessários.

### 2.5.2 - Tratamento Cirúrgico

De acordo com NIH CONSENSUS CONFERENCE (1995), para as tumorações ovarianas há necessidade de avaliar-se, de maneira associativa, a história clínica, o exame físico (toque bimanual e retal), os exames de ultra-sonografia transvaginal para estudo do índice morfológico, a ultra-sonografia com Doppler colorido para se avaliar a presença de angiogênese e, finalmente, a dosagem sérica do CA 125 para determinar se uma tumoração ovariana requer intervenção cirúrgica e qual o tipo mais adequado de abordagem – se laparoscopia ou laparotomia.

Conforme ABRÃO & ABRÃO (1997) e ALCÁZAR *et al.* (1999), o diagnóstico diferencial das lesões em benignas e/ou malignas, em exames pré-operatórios e transoperatórios, é extremamente importante para se programar a abordagem cirúrgica de uma tumoração ovariana.

### 2.5.2.1 - Laparoscopia *versus* Laparotomia

A primeira ooforectomia realizada com sucesso para extirpação de uma lesão ovariana foi realizada por Mac Dowell em 1809, em Kentucky, nos EUA, mas o procedimento generalizou-se a partir de 1862 com Kœberlé, em Strasbourg, após o advento dos cuidados de anti-sepsia, pois o índice de mortalidade ficou em torno de 5% e, à época, preconizava-se incisão longitudinal mediana para a abordagem tumoral ovariana (*apud* POZZI, 1907; *apud* BÉGOUIN *et al.*, 1913; *apud* DOYEN, 1913).

CALATRONI & RUIZ (1982) indicavam cirurgia, para abordagem de tumoração ovariana, se o volume ovariano não sofresse regressão após três meses de observação, e consideravam a tumoração como maligna até que se provasse o contrário. Desta forma, a cirurgia era o procedimento indicado associado, muitas vezes, ao exame de congelação para diferenciar a lesão benigna de maligna. Propunham como via de eleição, a abdominal através da incisão mediana infra-umbilical, por permitir maior campo operatório e facilitar a retirada de grandes tumorações, assim como possibilitar a realização de um inventário da cavidade abdominal através da inspeção e palpação de estruturas retroperitoneais. Já as incisões transversas, mesmo para as lesões benignas, eram restritas às pequenas tumorações por razões estéticas em pacientes jovens.

Entretanto, um novo paradigma surge para a abordagem cirúrgica das tumorações ovarianas quando SEMM & METTLER (1980) descreveram, pela primeira vez, o manejo cirúrgico endoscópico do ovário, realizando procedimentos como ooforoplastia, ooforectomia e anexectomia exclusivamente por via endoscópica. Concluíram que o sucesso do procedimento endoscópico dependia do instrumental completo e também do treinamento e do conhecimento do cirurgião nesse novo tipo de abordagem, a que denominaram de *operative pelviscopy*, a fim de diferenciá-la da laparoscopia diagnóstica (LAU, LEOW; LI, 1999).

Conforme NISOLE, BASSIL & DONNEZ (1994), GUGLIELMINA *et al.* (1997) e METTLER *et al.* (2001a), a conduta cirúrgica laparoscópica para as tumorações ovarianas benignas é a ooforoplastia em pacientes com idade inferior a 40 anos e ooforectomia unilateral em mulheres com idade superior a 40 anos com cistos ovarianos benignos, já nas pacientes acima de 50 anos a conduta é a ooforectomia

bilateral, mesmo que a lesão seja unilateral e benigna. Em todos os casos com suspeita de malignidade, procede-se ao exame histológico de congelação e nos malignidade comprovada realiza-se imediatamente uma laparotomia.

Os benefícios descritos do procedimento cirúrgico endoscópico ocorrem, segundo KEHLET (1999), em virtude da diminuição da resposta inflamatória, da melhor função pulmonar e, conseqüentemente, da menor hipoxemia tecidual. O método também viabiliza cuidados técnicos de microcirurgia, sendo menos destrutivo e ocasionando menor sangramento que o convencional (laparotomia). Em síntese, mantém uma maior integridade física com uma menor supressão imunológica (TROIDL, 1999a,b), além do que, segundo BRUHAT *et al.* (1991) e ZANETTA *et al.* (1996), a laparoscopia cirúrgica no tratamento das tumorações ovarianas benignas, em pacientes jovens, reduz as seqüelas de aderências e, conseqüentemente, não interfere no índice de infertilidade.

CHILDERS, NASSERI & SURWIT (1996) relataram que a principal problemática do uso da laparoscopia para abordagem cirúrgica das tumorações ovarianas são os casos com resultados falso-negativos para malignidade após a inspeção e/ou exame histológico de congelação, pois a ruptura capsular freqüentemente ocorre durante a cirurgia endoscópica, a fim de reduzir o diâmetro da tumoração e possibilitar a retirada da peça através das pequenas incisões. No caso de a tumoração ser maligna, ocorre extravasamento de células neoplásicas para o interior da cavidade abdominal e concomitante mudança dos estágio Ia ou Ib para Ic da FIGO (Anexo B), com modificação do prognóstico em razão do aumento de recidiva, com redução no índice de sobrevida em cinco anos (EINHORN; NILSSON, SJÖVALL, 1985; CUESTA *et al.*, 1994). Entretanto, deve-se considerar que esses estudos eram retrospectivos e realizaram somente análise univariada e não estratificaram o grau do processo aderencial e histológico da lesão.

Contudo, de acordo com alguns autores, a ruptura capsular que ocorre durante o procedimento cirúrgico no estágio I do câncer de ovário, pela classificação da FIGO, não modifica o prognóstico, haja visto que os fatores prognósticos principais considerados após estudos com análise multivariada são: a radicalidade cirúrgica, o grau de diferenciação histológica, o estadiamento clínico, o volume residual de tumoração após a primeira intervenção e a presença de aderências densas (GROGAN,

1967; SIGURDSON; ALM; GULLBERG, 1983; DEMBO *et al.*, 1990; SEVELDA *et al.*, 1990; SJÖVALL; NILSSON; EINHORN, 1994) (Tabela 7).

**Tabela 7** - Ruptura capsular e índice de sobrevida em tumores epiteliais de ovário no estágio I

Estudo	Delineamento	Grau	n	n no estágio Ia, Ib ou Ic	Sobrevida em 5anos nas pacientes do estágio I sem ruptura com ruptura	
					%	%
CUESTA <i>et al.</i> (1994)	coorte retrospectivo	B	79	79	97	78
DEMBO <i>et al.</i> (1990)	coorte retrospectivo	B	642	642	–	79
EINHORN; NILSSON; SJÖVALL (1985)	coorte retrospectivo	B	770	155	76,5	65
GROGAN (1967)	coorte retrospectivo	C	124	9	–	66,6
SEVELDA <i>et al.</i> (1990)	coorte retrospectivo	B	204	204	83,1	80
SIGURDSSON; ALM; GULLBERG (1983)	coorte retrospectivo	B	494	133	–	95
SJÖVALL; NILSSON; EINHORN (1994)	coorte retrospectivo	B	394	394	78	84
<b>Total</b>				<b>1616</b>	<b>84*</b>	<b>78*</b>

Nota: \* média dos valores

De acordo com SOPER, BRUNT & KERBL (1994), a laparoscopia permite detectar lesões malignas com menos de 1 mm de diâmetro na superfície do peritônio, do epíploon e de órgãos abdominais. Assim, CANIS *et al.* (1994) pesquisaram a acurácia diagnóstica da laparoscopia para diferenciar lesão ovariana benigna de maligna, após um estudo de coorte histórico com 757 pacientes. Verificaram sensibilidade e especificidade de, respectivamente, 100% e 96,6%; por outro lado, a probabilidade pós-teste positiva foi de 59% e a negativa, foi de 100%. Concluíram que os resultados falso-positivos ocorreram pela presença de vegetação em lesões benignas e que foi baixa a ocorrência de tumoração maligna (2,5% dos casos). CANIS

*et al.* (1997b), também após um estudo de coorte avaliando 1098 pacientes, verificaram sensibilidade de 100%, probabilidade pós-teste positiva de 63% e negativa de 100% da laparoscopia diagnóstica para evidenciar doença maligna ovariana.

Entretanto, MAIMAN, SELTZER & BOYCE (1991) relataram 42 casos de tumorações ovarianas malignas tratadas inadvertidamente por laparoscopia por serem inicialmente consideradas benignas. Verificaram que a laparotomia foi realizada imediatamente após a laparoscopia em 17% dos casos e o cisto foi retirado intacto em somente 29% das vezes e que, em 71% dos casos com resultado falso-negativo para malignidade, o procedimento cirúrgico definitivo foi realizado somente 4,8 semanas após a cirurgia laparoscópica.

De forma semelhante, NEZHAT *et al.* (1992b) demonstraram a ocorrência de resultado falso-negativo para malignidade em quatro pacientes (0,39%), após um estudo de coorte avaliando 1.011 pacientes com idade entre 11 e 54 anos, submetidas à cirurgia endoscópica por tumoração ovariana, sendo que a terapêutica cirúrgica definitiva, preconizada para o câncer ovariano para esses três casos tratados inadvertidamente como benignos, foi realizada somente três semanas após a laparoscopia por ter o exame histológico de congelação sido negativo para malignidade no primeiro procedimento. WENZL *et al.* (1996), após um estudo de coorte avaliando 16.601 mulheres entre 18 anos e 80 anos (média idade 44,9 anos) submetidas à cirurgia endoscópica por tumoração anexial, observaram 108 casos (0,65%) de lesão maligna entre os estágios Ia e IV da classificação da FIGO (Anexo B). Verificaram também que 54 dessas pacientes (50%) com diagnóstico de malignidade foram submetidas à terapêutica definitiva entre três a 1415 dias após a primeira intervenção e que somente 22 (20%) efetuaram a laparotomia imediatamente após a laparoscopia.

Na tentativa de evitar diagnóstico errôneo de tumoração benigna quando maligna, SELTZER (1993) propôs uma seqüência de cuidados transoperatório na laparoscopia que devem ser obedecidos, como: a) lavado peritoneal; b) cuidadosa inspeção da superfície do diafragma, fígado, intestino, epíplon, peritônio, útero e, principalmente, da superfície ovariana à procura de excrescências papilíferas e/ou lesões suspeitas; c) na presença de lesão suspeita, realizar biópsia e imediatamente converter-se o procedimento para laparotomia; d) conforme a idade, as características morfológicas da tumoração através da ultra-sonografia e do Doppler colorido e



o nível sérico do CA 125, realizar, durante o transoperatório, exame anatomopatológico de congelação.

Segundo LERMAN & PITCOCK (1972), o exame anatomopatológico permite um rápido diagnóstico, durante o transoperatório, do tipo histológico da tumoração e auxilia o cirurgião na tomada de decisão. Entretanto deve-se conhecer a limitação do método, pois há possibilidade de erro, principalmente em certas situações mais suscetíveis devendo o cirurgião saber reconhecê-las. O diagnóstico depende da cuidadosa escolha do local a ser analisado, que pode variar de uma até mais de quatro áreas, dando-se preferência a áreas sólidas ou a excrescências suspeitas. De acordo com ROSE *et al.* (1994), o diagnóstico do exame de congelação pode ter três categorias: benigno, malignidade limítrofe e maligno, sendo a acurácia do exame estimada em torno de 93% (OBIAKOR *et al.*, 1991; USUBÜTUN; ALTINOK; KÜÇÜKALI, 1998).

Na avaliação de tumores epiteliais (serosos e mucinosos), PULS *et al.* (1997) verificaram que, quando o peso da tumoração era inferior a 450 g, o exame histológico de congelação apresentava acurácia, sensibilidade e especificidade de, respectivamente, 98,3%, 94,7% e 99,3% em predizer malignidade. Porém, quando o peso desses tumores fosse superior a 1360 g, a sensibilidade era de 68,8%. De forma semelhante, CUELLO *et al.* (1999) constaram que a correlação diagnóstica entre o exame de congelação e o definitivo (parafina) é maior nos tumores epiteliais com menos de 10 cm de diâmetro, com sensibilidade e especificidade de, respectivamente, 98,2% e 93,8%; e nos com peso inferior a 700 g, a sensibilidade é de 96,6% e a especificidade, de 88,9%.

Segundo BOSTEWICK (1986) e CHAPRON *et al.* (1998b), os tumores de malignidade limítrofe apresentam, ao exame de congelação, baixa sensibilidade, que se situa de acordo com ROSE *et al.* (1994), em torno de 45% com IC 95% (26; 63). Porém, mais recentemente, HOUCK *et al.* (2000), após avaliarem 140 casos com malignidade limítrofe através da congelação, concluíram que esse exame apresentava sensibilidade de 64,6% com IC 95 (56; 73). Já KAYIKCIOGLU *et al.* (2000), após analisarem 33 casos de tumores com malignidade limítrofe, encontraram sensibilidade e especificidade de, respectivamente, 87% e 57% e concluíram que o exame apresenta acurácia adequada para excluir presença de doença benigna.

Alguns trabalhos pesquisaram a sensibilidade do exame anatomopatológico de congelação no diagnóstico de tumoração ovariana benigna, com malignidade limítrofe e maligna (Tabela 8). Eles apresentam grau de recomendação nível B pela classificação da MBE (Anexo A2).

**Tabela 8** - Sensibilidade do exame anatomopatológico de congelação nos tumores ovarianos em prever malignidade

Estudo	n	Tumores benignos (%)	Tumores com malignidade limítrofe (%)	Tumores malignos (%)
BASTOS DA CUNHA, (1983)	120	97,5	–	89,7
HOUCK <i>et al.</i> (2000)	140	–	64,6	–
KAYIKCIOGLU <i>et al.</i> (2000)	33	–	86,9	–
OBIAKOR <i>et al.</i> (1991)	311	100	–	93,2
PULS <i>et al.</i> (1997)	294	–	–	94,7
ROSE <i>et al.</i> (1994)	383	98,7	44,8	92,5
SLAVUTIN & ROTTERDAM (1979)	55	97,1	50	73,7
TWAALFHOVEN <i>et al.</i> (1991)	176	92,8	44,4	88,5
USUBÜTÜN; ALTINOK & KÜÇÜKALI (1998)	360	99,2	–	93,1
<b>Total</b>	<b>1.872*</b>	<b>98,15<sup>†</sup></b>	<b>50,3<sup>‡</sup></b>	<b>91,8<sup>§</sup></b>

Nota: \* número total de pacientes dos diferentes estudos

<sup>†</sup> para o cálculo da análise de sensibilidade (Anexo A3) do exame de congelação para os tumores benignos, considerou-se um total de 1.405 pacientes

<sup>‡</sup> para o cálculo da análise de sensibilidade (Anexo A3) do exame de congelação para os tumores com malignidade limítrofe, considerou-se um total de 787 pacientes

<sup>§</sup> para cálculo da análise de sensibilidade do exame de congelação para os tumores malignos, considerou-se um total de 1.699

CHAPRON *et al.* (1998b) sugerem que o exame anatomopatológico de congelação, nos casos de tumoração ovariana, deva ser realizado quando houver suspeita de lesão maligna (bilateralidade, presença de excrescências na superfície ovariana, cistos com mais de 5 cm de diâmetro na pós-menopausa, índice morfológico ultra-sonográfico alterado, IR do Doppler inferior 0,41 ou dosagem sérica do CA 125 acima de 35 U/ml), haja visto apresentar, através da análise de sensibilidade, uma sensibilidade de 98,15% para diagnóstico de benignidade (Anexo A3 e tabela 8).

Com a finalidade de evitar, no interior da cavidade peritoneal, disseminação de células neoplásicas e/ou material irritante, como o contido no interior do cisto dermóide, capaz de ocasionar peritonite granulomatosa bem como implantes parietais, no caso de tumoração maligna, autores como YUEN & ROGERS (1994a), CHAPRON *et al.* (1994), LIN, FALCONE & TULANDI (1995), CHILDERS, NASSERI & SURWIT (1996), CAMPO & GARCEA (1998) propuseram o uso de uma bolsa coletora endoscópica para a retirada de tumorações suspeitas. E naqueles em que ocorreu ruptura capsular, sugerem realizar-se fechamento do cisto após a drenagem do material contido e evitar a posição de Trendelenburg durante a abertura e a retirada do cisto da cavidade abdominal. Da mesma forma, sugerem concomitante realização de uma minilaparotomia ou colpotomia posterior para retirada da peça de dentro do saco coletor que deve sair, preferencialmente, intacta. Porém dependendo do tamanho da tumoração há necessidade de abri-la, já dentro da bolsa coletora, com intuito de reduzir o diâmetro e facilitar a retirada do material. Entretanto, WALLWIENER *et al.* (1996) advertem que a bolsa pode se romper e acabar ocorrendo extravasamento de células neoplásicas na cavidade abdominal, havendo diferença estatística entre os diferentes tipos de materiais estudados. Assim, KÜHN *et al.* (2000) concluíram, após avaliarem 161 pacientes com tumoração ovariana submetidas à cirurgia endoscópica, em que a peça cirúrgica foi colocada dentro de um saco coletor, que a ruptura da bolsa ocorre de forma espontânea durante a extração da mesma em 2,5% de casos.

Diversos autores, no entanto, preconizam a abordagem laparoscópica para tratamento do câncer ovariano, realizando, além de histerectomia com anexectomia, linfadenectomia pélvica e para-aórtica e omentectomia (REICH; McGLYNN; WILKIE, 1990; POMEL *et al.*, 1995; CASEY *et al.*, 1996; DONATO; PENALVER, 1996; VINATIER *et al.*, 1996; WENZL *et al.*, 1996; KADAR, 1997(b); JENNINGS *et al.*, 1998; LÉCURE; TAURELLE, 1998(a, b); POSSOVER *et al.*, 1998; DOTTINO *et al.*, 1999a). Demonstraram, através dessas publicações, que a cirurgia laparoscópica é factível em casos de tumoração maligna ovariana e que as complicações são mínimas desde que executadas por médicos que dominem bem a técnica. Porém, na análise das evidências dessas publicações, verificam-se estudos com baixo grau de recomendação, por serem transversais analíticos e/ ou de coorte histórico não controlados, ou série de casos ou, ainda, meramente opinião de especialistas (Anexo A2). E, segun-

do BURTON (1999), a escolha do melhor do tratamento para o câncer deve basear-se preferencialmente em trabalhos que possuam bons níveis de evidências.

De acordo com CHI & CURTIN (1999), a eficácia do uso da laparoscopia cirúrgica no tratamento de câncer ovariano não está bem estabelecida, havendo necessidade de ensaios clínicos randomizados e controlados para avaliarem-se o tempo cirúrgico, os custos, os índices de complicações e o tempo de sobrevida após o procedimento cirúrgico endoscópico em casos de neoplasia maligna ovariana. HOPKINS (2000) observa que, embora as pequenas incisões (de 0,5 cm a 2 cm) da laparoscopia cirúrgica acabem por proporcionar menor desconforto no pós-operatório e melhor resultado estético, os resultados devem ser avaliados de forma crítica em casos de malignidade, interpretando-se os diferentes desfechos e o real benefício do procedimento ao longo do tempo.

Na cirurgia endoscópica, o gás dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) é o mais utilizado para provocar o pneumoperitônio, não sendo, porém, aconselhável para a abordagem cirúrgica de neoplasias malignas, pois, de acordo com GREENE (1995), MATHEW *et al.* (1996), JACOBI *et al.* (1997a, b) e JACOBI *et al.* (1998), o CO<sub>2</sub> facilita a ocorrência de metástases nos portais dos trocartes, por proporcionar ativação das enzimas celulares que levam à mitose, promovendo aumento do fator de crescimento tumoral, com significância estatística ( $p < 0,05$ ), se comparado com o grupo controle ou a outros gases. ELEFThERIADIS *et al.* (1996) demonstraram também que a pressão de CO<sub>2</sub> constante por mais de 60 minutos ocasiona isquemia intestinal com produção de radicais livres e predispõe a ocorrência de translocação bacteriana das bactérias do lúmen do intestino para os linfonodos mesentéricos, hepáticos e esplênicos.

De modo semelhante, VOLZ *et al.* (1996), VOLTZ *et al.* (1998) e VOLTZ *et al.* (1999) evidenciaram, em estudos experimentais que, após três horas de pressão contínua de 14 mmHg de CO<sub>2</sub> na cavidade abdominal, há aumento da liberação de endotoxinas circulantes do interior do intestino para a circulação, havendo diminuição da fagocitose. Verificaram, através da microscopia eletrônica, que o CO<sub>2</sub> também altera a integridade da membrana mesotelial por ocasionar acidose grave com dano mecânico e químico do mesotélio, o que predispõe à implantação de células neoplásicas na matriz celular lesada. HEWETT *et al.* (1999) demonstraram, em estudo experimental, que as células tumorais se movem no interior da cavidade abdo-

minal durante a insuflação de CO<sub>2</sub> e consideraram como fator predisponente para a implantação de células tumorais, na parede abdominal, a presença de sangue com seus fatores de adesão ao redor do trocarte.

TARGARONA *et al.* (1998) concluíram que existem múltiplos fatores para a ocorrência de implantes metastáticos na parede abdominal após procedimento endoscópico em tumorações malignas, tais como, a técnica de manipulação do tumor pelo cirurgião e as propriedades biológicas da tumoração, e sugerem que o procedimento endoscópico, em casos malignos, seja somente utilizado para diagnóstico e/ou estadiamento. Já WATSON *et al.* (1997), BOUVY *et al.* (1998) e DORRANCE *et al.* (1999) propuseram acesso minimamente invasivo através da técnica de *gasless* (sem uso de CO<sub>2</sub> ou de qualquer outro gás) para as tumorações malignas para reduzir o risco de implantes metastáticos na ferida operatória.

MUTTER *et al.* (1999), após trabalho experimental, concluíram que tanto a laparoscopia como a laparotomia ocasionavam metástases, sendo a manipulação tumoral o maior fator predisponente para o surgimento delas. NARDUCCI *et al.* (2000) também demonstraram, experimentalmente, que o uso do CO<sub>2</sub> não está relacionado com aumento do risco de disseminação tumoral e implantes metastáticos nos sítios de acesso da laparoscopia no abdômen. Entretanto, a recorrência tumoral, nos sítios de acesso endoscópicos após procedimentos minimamente invasivos para tratamento de tumorações ovarianas malignas foi evidenciada em diversas publicações (GLEESON *et al.*, 1993; CHILDERS *et al.*, 1994; KRUITWAGEN *et al.*, 1996; KADAR, 1997a; LEMINEN; LEHTOVIRTA, 1999; WANG *et al.*, 1999; HOPKINS; VON GRUENIGEN; STEVEN, 2000).

Dentre as complicações mais freqüentemente relatadas do procedimento endoscópico incluem-se: acidentes de punção com agulha de Verres (estômago, cólon), lesão vascular na parede abdominal e ramos dos vasos ilíacos com trocarte lateral de 5 mm, assim como injúria do sistema urinário (bexiga, ureter) (SAIDI *et al.*, 1994; BATEMAN; KOLP; HOEGER, 1996; HÄRKKI-SIRÉN; KURKI, 1997; LÉONARD *et al.*, 1999; SHUSHAN; MOHAMED; MAGOS, 1999a; MIRANDA; CARVAJAL; ESCOBAR, 2000). Segundo JANSEN *et al.* (1997), acidentes de punção nos vasos epigástricos provocando hemorragia e lesões nas alças intestinais exigem laparotomia em cerca de 90% dos casos. De acordo com LEONARD *et al.* (2000), mais da metade dessas complicações ocorrem durante a instalação do pneumoperitônio com a

agulha de Verres ou com a inserção do primeiro trocar. CHAPRON *et al.* (1992), SAIDI *et al.* (1996), HÄRKKI-SIRÉN & KURKI (1997), JANSEN *et al.* (1997) e CHAPRON *et al.* (1998a) relacionaram as complicações da cirurgia endoscópica com o grau de complexidade do procedimento e da experiência do cirurgião. O índice de complicação da cirurgia laparoscópica é baixo, girando em torno de 0,22% até 12% e o índice de mortalidade, em torno de 7,2 casos/100.000 (Tabela 9).

**Tabela 9** - Índice de complicações do procedimento endoscópico

Estudo	Delineamento	Grau de recomendação	n	Complicações n (%)	Conversão para laparotomia n (%)	Óbito n
BATEMAN, KOLP & HOEGER (1996)	coorte	B	2.324	20 (0,86)	5 (0,22)	–
CHAPRON <i>et al.</i> (1992)	coorte	B	7.604	21 (0,28)	21 (0,28)	–
CHARPRON <i>et al.</i> (1998a)	coorte	B	29.966	139 (0,46)	96 (0,32)	1
ELTABBAKH <i>et al.</i> (1999b)*	coorte	B	204	25 (12,3)	20 (9,8)	–
HÄRKKI & KURKI (1997)	casos e controles	B	70.607	256 (0,36)	60 (0,008)	–
JANSEN <i>et al.</i> (1997)	coorte	B	25.764	145 (0,56)	84 (0,32)	2
LEHMANN-WILLENBROCK <i>et al.</i> (1992)	coorte	B	219.314	615 (0,28)	492 (0,22)	2
LÉONARD <i>et al.</i> (1999)	coorte	B	899	30 (3,3)	12 (1,4)	–
LEONARD <i>et al.</i> (2000)	coorte	B	1.033	1 (3)	12 (1,2)	–
MINTZ (1977)	coorte	B	99.204	207 (0,20)	123 (0,12)	22
MIRANDA; CARVAJAL; ESCOBAR (2000)	coorte	B	1.649	13 (0,78)	4 (0,24)	–
SAIDI <i>et al.</i> (1996)†	coorte	B	452	47 (10,4)	5 (1,1)	–
SHUSHAN; MOHAMED; MAGOS (1999a)	coorte	B	1.000	38 (3,8)	38 (3,8)	–
VON THÉOBALD <i>et al.</i> (1990)	coorte	B	1.429	17 (1,19)	4 (0,2)	–
<b>Total</b>			<b>461.449</b>	<b>1.604 (0,34)</b>	<b>976 (0,21)</b>	<b>27 ‡</b>

Nota: \* cirurgias laparoscópicas em pacientes com câncer ginecológico

† somente cirurgias laparoscópicas de grande porte

‡ 27 casos de morte em 37.4248 procedimentos endoscópicos (7,2 casos de óbito/100.000)

De acordo com CANIS *et al.* (1997b) e CANIS *et al.* (2000b), a laparoscopia diagnóstica nas tumorações ovarianas apresenta três vantagens: inicialmente facilita o diagnóstico de metástases peritoneais, principalmente no abdômen superior devido à magnificação, evita laparotomia com incisão transversa em casos de tumoração maligna e, principalmente, impede laparotomias desnecessárias em pacientes com tumorações benignas ovarianas, pois cerca de 80% das tumorações ovarianas são passíveis de ser ressecadas através da técnica endoscópica (MAGE *et al.*, 1990; BRUHAT *et al.*, 1991; CANIS *et al.*, 1997 a,b; CANIS *et al.*, 2000b). Entretanto, em casos com pressupostos de malignidade, a laparotomia com incisão mediana longitudinal ainda é a abordagem preconizada (HAND *et al.*, 1993; CANIS *et al.*, 1994; ABRÃO, F.; ABRÃO, M., 1997; ALCÁZAR *et al.*, 1999; CANIS *et al.*, 2000a; WONG *et al.*, 2000) para obedecer-se aos princípios oncológicos de radicalidade e de estadiamento cirúrgico adequado, pois o sucesso do tratamento depende dos cuidados desta primeira abordagem cirúrgica (JACOBS *et al.*, 1990; ABRÃO; ABRÃO, 1997; ALCÁZAR *et al.*, 1999; VAN NAGELL *et al.*, 2000).

Conforme CHILDERS, NASSERI & SURWIT (1996) e WONG *et al.* (2000), a cirurgia laparoscópica para remoção dos cistos ovarianos pode ser realizada com ótimos resultados e com risco mínimo, desde que obedecidos critérios de seleção de casos, como: massa tumoral com menos de 10 cm de diâmetro, determinação do nível sérico do CA 125, avaliação do índice morfológico ultra-sonográficos da lesão, presença de ascite e hepato-esplenomegalia e cuidadosa laparoscopia diagnóstica (lesões suspeitas na superfície ovariana, peritoneal e/ou órgão pélvicos). Na tabela 10 encontram-se 14 estudos de coorte que demonstram a prevalência histológica das tumorações ovarianas em 32.611 mulheres submetidas à cirurgia endoscópica, sendo que se encontrou linhagem histológica benigna em 32.119 dos casos (98,7%) e maligna em 404 (1,2%).

CANIS *et al.* (2000a), CANIS *et al.* (2000b) e VAN NAGELL *et al.* (2000) propuseram que a laparoscopia deva ser o procedimento inicial em pacientes com persistência de alterações ovarianas ao exame de ultra-sonografia e/ou nível sérico do CA 125 (> 35 UI/ml), pois os avanços tecnológicos que envolvem a laparoscopia cirúrgica permitem ressecar, na grande maioria das vezes, de maneira intacta a lesão para exame histológico de congelação (Figura 6).

**Tabela 10** - Estudos de tratamento cirúrgico para ressecção de tumoração ovariana por laparoscopia evidenciando a prevalência histológica das tumorações e o índice de complicações do procedimento endoscópico

Estudos	Delineamento	Grau	Cirurgia	Idade (anos)	n	Total de tumores benignos (%)	Tumor benigno funcional (%)	Tumor benigno seroso (%)	Tumor benigno mucinoso (%)	Tumor benigno dermóide (%)	Endometriose ovariana (%)	Tumor maligno ovariano (%)	Complicações cirúrgicas trans pós-cirurgia	
BRUHAT <i>et al.</i> (1991)	coorte histórica	C	laparoscopia	?	616	425 (69)	111	135	63	113	141	12 (2)	13	7
CANIS <i>et al.</i> (1994)	coorte histórica	B* C†	laparoscopia	8-84	757	727 (97,7)	149	192	67	129	190	19 (2,3)	27	5
CANIS <i>et al.</i> (1997a)	coorte histórica	C	laparoscopia	26-79	247	215 (87)	26	30	25	48	33	25 (10,8)	–	–
CANIS <i>et al.</i> (1997 b)	coorte histórica	B* C†	laparoscopia	8-79	1.098	994 (90,5)	157	269	103	150	210	21 (1,9)	–	–
CHILDERS, NASSERI & SURWIT (1996)	coorte histórica	C	laparoscopia	9-91	138	119 (86)	–	–	–	–	–	19 (14)	2	13
DOTTINO <i>et al.</i> (1999b)	coorte histórica	C	laparoscopia	?	160	139 (87)	–	–	–	–	–	21 (13)	19	10
KRISSI <i>et al.</i> (1999)	coorte histórica	C	laparoscopia	60-74	21	21 (100)	11	9	–	1	–	nenhum	–	4
MAGE <i>et al.</i> (1990)	coorte histórica	C	laparoscopia	9-88	481	472 (98,2)	96	100	51	91	100	9 (1,7)	nenhuma	3
MALIK <i>et al.</i> (1998)	coorte histórica	C	laparoscopia	8-84	292	281 (96,2)	95	41	21	41	54	11 (3,7)	7	–
METTLER, IRANI & SEMM (1993)	estudo transversal	C	laparoscopia	?	490	488 (99,5)	140	163	7	35	145	2 (0,4)	–	–
NELSON, EKBOM & GERDIN (1999)	coorte histórica	B	laparoscopia laparotomia	15-40	10.674	10.522 (98,5)	3.986	–	–	–	3.452	152 (1,5)	–	–
NEZHAT <i>et al.</i> (1992b)	coorte histórica	C	laparoscopia	11-54	1.011	1.007 (99,6)	358	17	12	35	457	4 (0,4)	–	–
WENZL <i>et al.</i> (1996)	coorte histórica	C	laparoscopia	18-80	16.601	16.493 (99,3)	–	–	–	–	–	108 (0,6)	22	–
YUEN & ROGERS (1994b)	coorte histórica	C	laparoscopia	12-44	55	54 (98,2)	5	8	–	21	19	1 (1,8)	2	2
<b>Total</b>					<b>32.611</b>	<b>32.199 (98,7)</b>	<b>5.134 (32,6)<sup>‡</sup></b>	<b>964 (19,1)<sup>§</sup></b>	<b>349 (6,9)<sup>  </sup></b>	<b>664 (13,1)<sup>¶</sup></b>	<b>4.801 (30,3)<sup>**</sup></b>	<b>404 (1,2)</b>	<b>92 (0,48)<sup>††</sup></b>	<b>44 (2)<sup>‡‡</sup></b>

Nota: \* grau de recomendação B para enfoque diagnóstico

† grau de recomendação C para enfoque terapêutico

‡ para cálculo da % de cisto funcional considerou-se um total de 15.712 pacientes

§ para cálculo da % de cisto seroso, considerou-se um total de 5.038 pacientes

|| para cálculo da % de cistos mucinoso, considerou-se um total de 5.017 pacientes

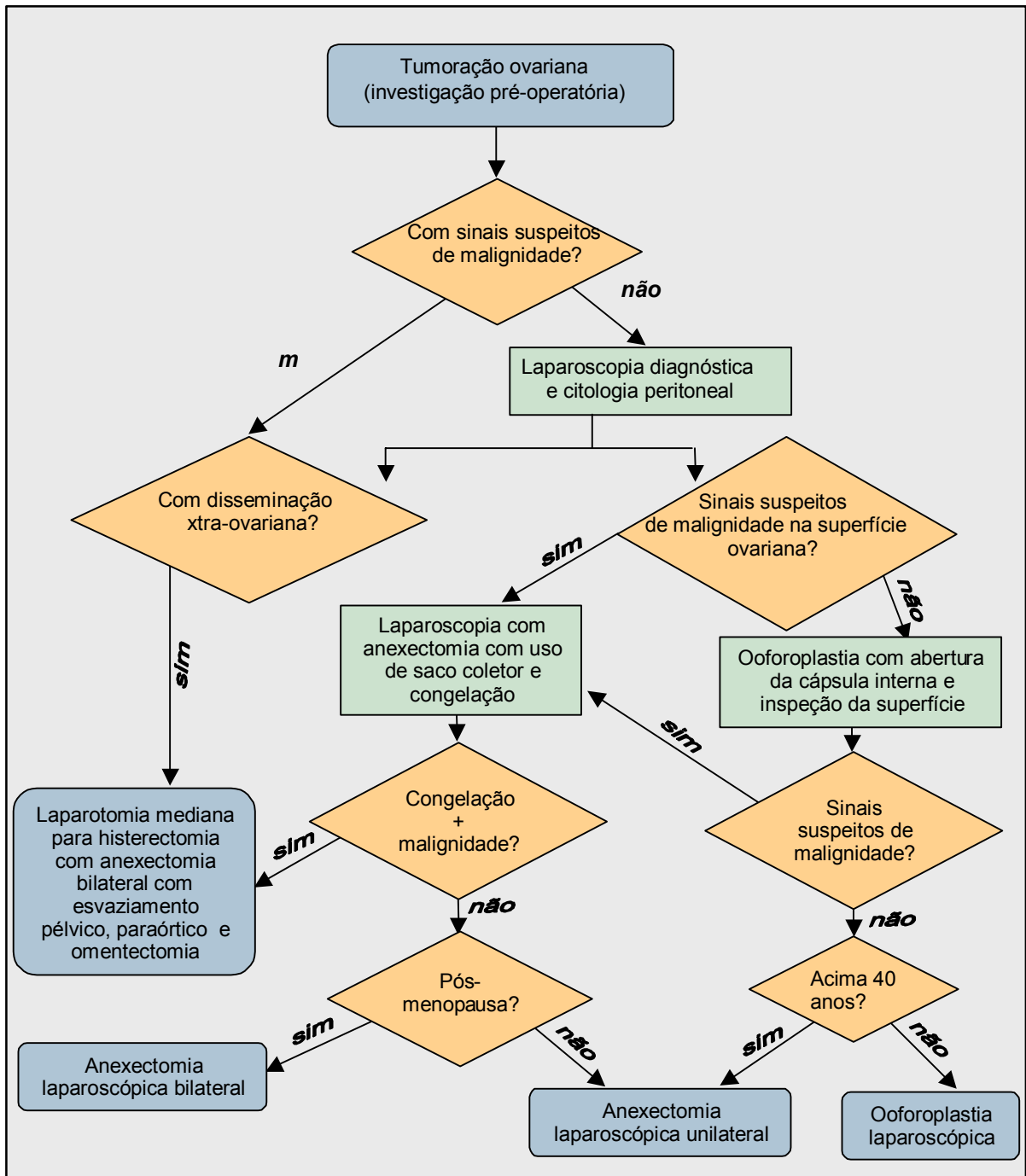
¶ para cálculo da % de cisto dermóide, considerou-se um total de 5.038 pacientes

\*\* para cálculo da % de endometriose ovariana, considerou-se um total de 1.799 pacientes

†† para cálculo da % de complicações transoperatórias, considerou-se um total de 19.070 pacientes

‡‡ para cálculo da % de complicações pós-cirúrgicas, considerou-se um total de 2.199 pacientes





(Adaptada de: CANIS *et al.*, 1994; CHAPRON *et al.*, 1998)

Nota: o fluxograma segue o modelo de apresentação do INSTUTE FOR CLINICAL SYSTEMS IMPROVEMENT

**Figura 6** -Fluxograma para orientar na escolha da abordagem cirúrgica das tumorações ovarianas

## 2.6 – Síntese da Revisão de Literatura

Em face de tantas particularidades, verifica-se que a decisão sobre o tipo de abordagem para resolução cirúrgica dos tumores ovarianos é tomada em condições de incerteza, uma vez que não se pode afirmar se a lesão é de natureza benigna, de baixo potencial de malignidade ou maligna até que se proceda à inspeção da cavidade abdominal e se realize exame citológico do líquido peritoneal e histológico da peça cirúrgica (MAGE *et al.*, 1990; NEZHAT *et al.*, 1992b; CHILDERS; NASSERI; SURWITT, 1996; HIDLBAUGH; VULGAROPULOS; ORR, 1997; CANIS *et al.*, 1994, 1997a; WONG; AMER; COOKE, 2000).

Em síntese, verifica-se que a escolha do tipo de abordagem – se laparoscopia ou laparotomia – no tratamento cirúrgico das tumorações ovarianas é controversa. Desta forma, impõe-se um estudo de revisão sistemática quantitativa para o tratamento cirúrgico, a fim de determinar qual a melhor estratégia.

---

## **3 - PROJETO**

---

# 3 – PROJETO

---

## 3.1 - Introdução

Os cistos funcionais e as neoplasias ovarianas são os achados ginecológicos mais freqüentes em mulheres na idade reprodutiva. Nas duas últimas décadas, a laparoscopia cirúrgica passou a ser amplamente utilizada para abordagem cirúrgica de lesões ovarianas com pressupostos de benignidade. Entretanto, esse assunto suscita controvérsias quanto à melhor abordagem – se por laparoscopia ou laparotomia –, pois o manejo cirúrgico por essa via torna-se inadequado em casos de neoplasia maligna. Sendo um tema que suscita incertezas quanto ao melhor manejo terapêutico – se por laparoscopia ou laparotomia –, propõe-se a realização de uma revisão sistemática quantitativa, a fim de que a resposta procedente deste estudo possa auxiliar na implementação de protocolos de condutas validados por estudos com bons níveis de evidência.

## 3.2 - Objetivo

Comparar a cirurgia laparoscópica para abordagem cirúrgica das tumorações ovarianas com pressupostos de benignidade com a técnica tradicional – laparotomia, quanto à segurança, eficácia e ao custo da internação hospitalar.

### 3.2.1 - Objetivo Específico

Proceder à revisão sistemática de estudos com enfoque cirúrgico, comparando as técnicas de laparoscopia e laparotomia para abordagem das tumorações ovarianas com pressupostos de benignidade.

### 3.3 - Método

#### 3.3.1 – Critérios para Considerar Estudos da Revisão Sistemática

##### 3.3.1.1 – Tipo de Delineamento dos Estudos

Foram incluídos todos os estudos randomizado que considerassem as duas diferentes estratégias cirúrgicas – laparoscopia ou laparotomia – para abordagem das tumorações ovarianas com pressupostos de benignidade.

- **Critérios de inclusão** dos estudos:
  - estudos comparativos entre laparoscopia e laparotomia para abordagem cirúrgica das tumorações ovarianas com pressupostos de benignidade;
  
- **Critérios para exclusão** dos estudos:
  - os dois grupos (laparoscopia e laparotomia) diferiram significativamente na investigação pré-operatória e clinicamente;
  - os dois grupos (laparoscopia e laparotomia) foram operados por diferentes grupos ou em diferentes instituições;
  - o desfecho de interesse não foi estudado;
  - paciente com história de neoplasia ginecológica
  - estudos que não informaram a média, o desvio padrão ou o intervalo de confiança de 95% para as variáveis quantitativas;

##### 3.3.1.2 - Tipo de Participantes

- **Critérios de inclusão:**
  - Mulheres com tumoração ovariana, com pressuposto de benignidade, que tinham indicação de intervenção cirúrgica para elucidação diagnóstica.

– Mulheres investigadas no pré-operatório com: dosagem sérica CA 125, ultra-sonografia transvaginal e com Doppler colorido.

• **Critérios de exclusão:**

- Mulheres com câncer ginecológico.
- Estudos em que os autores não informaram quais foram os exames solicitados na investigação pré-operatória .

### 3.3.1.3 - Tipos de Intervenção

Laparoscopia (grupo tratamento) *versus* laparotomia (grupo controle) para tratamento cirúrgico de tumoração ovariana com pressuposto de benignidade.

### 3.3.2 - Tipos de Desfechos Analisados

**Desfechos cirúrgicos mensurados:**

- Complicações transoperatórias e pós-operatórias:
  - lesão de bexiga, intestino, ureter e vascular;
  - hemoglobina e hematócrito baixos;
  - transfusão sanguínea;
  - hematoma pélvico;
  - hematoma umbilical;
  - hematoma abdominal;
  - morbidade febricular;
  - infecção urinária;
  - infecção de parede abdominal ou de incisão umbilical;
  - retenção urinária;
  - deiscência de sutura;
  - peritonite química;
  - obstrução intestinal;

- trombose;
- embolia;
- fístula;
- disfunção intestinal;
- índice de recorrência (devido ao mesmo problema dentro de dois anos).
- **Tempo do ato cirúrgico**
- **Dor no pós-operatório** (proporção de pacientes sem dor após 48 h);
- **Índice de recorrência** (pelo mesmo problema dentro de dois anos)
- **Recuperação após procedimento cirúrgico**
  - tempo de hospitalização;
  - retorno às atividades normais;
  - satisfação e qualidade de vida após procedimento.
- **Custo da intervenção**
- **Incidência de tumor inicialmente diagnosticado como benigno**
  - com inadvertido tratamento por cirurgia endoscópica (congelação?);
  - com diagnóstico durante a laparoscopia;
  - tempo do seguimento e prognóstico;
  - com troca de abordagem para laparotomia?

### 3.3.3 - Estratégias de Busca dos estudos da Revisão Sistemática

As publicações com enfoque de manejo cirúrgico das tumorações ovarianas – se por laparoscopia ou laparotomia – foram pesquisadas no banco de dados do *MEDLINE* (1966 até ago. de 2003), *EMBASE* (1980 até março de 2003), *LILACS* (1980 até ago. de 2003) e biblioteca da *COCHRANE LIBRARY* (1984 até ago. de 2003) e em referências dos próprios artigos. Sem restrição de língua ou qualquer outro tipo de limitação.

- **Estratégia de busca no *MEDLINE* (PubMed e OVID):**
  1. randomized controlled trial.pt
  2. controlled clinical trial.pt
  3. randomized controlled trials/
  4. random allocation/
  5. doublé-blind method/
  6. single-blind method/.
  7. or/1-6
  8. clinical trial.pt.
  9. exp clinical trials/
  10. (clin\$ adj25 trials\$).ti,ab,sh.
  11. ((singl\$ or doubl\$ or tripl\$ or trebl\$) adj25 (blind\$ or mask\$)).ti,ab,sh.
  12. placebos/
  13. palcebo\$.ti,ab,sh.
  14. random\$.ti,ab,sh.
  15. reseach design/
  16. or/8-15
  17. animal/not (human/ and animal/)
  18. 7 or 16
  19. 18 not 17
  20. exp Ovarian Cysts/
  21. exp ENDOMETRIOSIS/
  22. (ovar\$ adj5 tumor?r)tw.
  23. exp Adnexal Diseases/
  24. exp Ovarian Neoplasms/
  25. or/20-24
  26. exp SURGERY/
  27. surg\$.tw.
  28. exp OVARIECTOMY/
  29. oophorect\$.tw.
  30. exp Surgical Procedure, Operative/
  31. or/26-30
  32. 25 and 31
  33. 19 and 32



**• Estratégia de busca no *EMBASE*:**

1. controlled study/ or randomized controlled trial/
2. double blind procedure/
3. single blind procedure/
4. crossover procedure/
5. drug comparison/
6. placebo/random\$.ti,ab,hw,tn,mlatin square.ti,ab,hw,tn,mf.
7. crossover.ti,ab,hw,tn,mf.
8. cross-over.ti,ab,hw,tn,mf.
9. placebo\$.ti,ab,hw,tn,mf.
10. ((doubl\$ or singl\$ or tril\$ or trebl\$) adj5 (blind\$ or mask\$)).ti,ab,hw,tn,mf.
11. (comparative adj5 trial\$).ti,ab,hw,tn,mf.
12. (clinical adj5 trial\$).ti,ab,hw,tn,mf.
13. or/1-14
14. nonhuman/
15. animal/not (human/ and animal/)
16. or/16-17
17. 15 not 18
18. exp Ovary Cysts/
19. exp ENDOMETRIOSIS/
20. (ovar\$ adj5 tumo?r).tw.
21. exp Anexa Disease/
22. (ovar\$ adj5 neoplasm\$).tw.
23. or/20-24
24. exp surgery/
25. surg\$.tw.
26. exp OVARIECTOMY/
27. oophorect\$.tw.
28. expl Surgical Technique/
29. or/26-30
30. 25 and 31
31. 19 and 32

- **Estratégia de busca na *Cochrane Library* – *Cochrane Controlled Trials (CCTR)*, *National Research Register (NRR)* and *Clinical Trials*:**
  - ovarian cysts (and/or)
  - laparotomy (and/or)
  - laparoscopy (and/or)
  - ovarian surgery (and/or)

### 3.3.4 - Método da Revisão

Os estudos incluídos foram avaliados quanto a sua qualidade metodológica, de forma independente, pela autora, pela orientadora e pelo co-orientador desta dissertação. As opiniões diferentes foram registradas e discutidas para obter-se um consenso a respeito da qualidade metodológica de cada artigo selecionado. A análise, da qualidade da alocação e do cegamento dos estudos, foi feita de acordo com *Cochrane Guidelines*: adequada (A), incerta (B), inadequada (C) (Anexo A4). Utilizou-se também os níveis de evidência e os graus de recomendação do *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine* (PHILLIPS *et al.*, 2001)(Anexo A2). A análise crítica dos estudos incluídos na Revisão Sistemática encontram-se listados no Anexo E. Os respectivos estudos excluídos foram listados com suas respectivas razões (Anexo F).

- **Características dos estudos:**

- A) *Método de randomização:*

- processo adequadamente relatado (aleatorização centralizada por um escritório central ou farmácia, dados gerados por um programa de computador ou telefone com distribuição codificada, telefone;
    - envelopes opacos codificados ou registrados;
    - pseudo-randomização (quase)

- B) *Delineamento do estudo:*

- cegamento;
    - duração do seguimento;
    - tipo de seguimento.

*C) Participantes do estudo:*

- número de mulheres recrutadas;
- número de mulheres randomizadas;
- número de mulheres excluídas (motivo);
- número de mulheres retiradas do estudo e o seguimento da perda;
- número de mulheres analisadas.

*D) Elaboração do estudo:*

- multicêntrico ou elaborado em um único centro;
- localização;
- quando foi iniciado e o tempo de duração do estudo.

*E) Análise do estudo:*

- se o cálculo do poder foi realizado;
- se os dados foram analisados por “intenção de tratar”.

*F) Critérios para cirurgia de ovário:*

- especificação da indicação;
- dados para não indicar o procedimento.

**• Características dos participantes do estudo:***A) Características basais:*

- idade;
- indicação da cirurgia;
- investigação pré-operatória (nível sérico de CA 125 e ultra-sonografia transvaginal e com Doppler);
- cirurgia e tratamento prévio;
- critérios de exclusão.

*B) Características do tratamento:*

- preparação pré-operatória;
- nível do treino dos cirurgiões.

**• Intervenções***A) Laparoscopia:*

- Ooforoplastia unilateral ou bilateral;
- Ooforectomia unilateral ou bilateral.

*B) Laparotomia:*

- Ooforoplastia unilateral ou bilateral;
- Ooforectomia unilateral ou bilateral.

*C) Estratégias para reduzir a probabilidade de complicações.*

*D) Ausência de co-intervenção tanto no grupo tratamento como no controle.*

- **Desfechos:**

*A) Tempo operatório:**B) Complicações imediatas ao ato cirúrgico:*

- injúria (bexiga, ureter, intestino e vascular);
  - transfusão;
  - hematoma pélvico;
  - hematoma umbilical;
  - hematoma abdominal;
  - abscesso pélvico;
  - infecção da incisão umbilical;
  - infecção da incisão abdominal;
  - infecção urinária;
  - morbidade febricular;
  - retenção urinária;
  - peritonite química;
  - obstrução intestinal;
  - trombose;
  - embolia;
  - fistula;
  - disfunção intestinal;
  - mortalidade peri-operatória.
- C) Dor pós-operatória (pacientes sem dor após 48h de procedimento, sem necessidade de medicação para dor);*
- D) Incidência de tumor inicialmente diagnosticado como benigno:*
- com inadvertido tratamento por cirurgia endoscópica (congelamento?);

- com diagnóstico durante a laparoscopia;
- tempo do seguimento e prognóstico;
- com troca de abordagem para laparotomia?

*E) Recuperação após a cirurgia:*

- tempo de hospitalização;
- retorno às atividades profissionais;
- satisfação e qualidade de vida;
- índice de recorrência (pelo mesmo problema dentro de dois anos).

*F) Econômico:*

- custo da intervenção.

### 3.3.5 - Análise Estatística

Após sumarizar os dados de pesquisa acima correlacionados, adotou-se o método estruturado de análise estatística utilizando os programas de computação *Review Manager 4.1*<sup>®</sup> (*RevMan*) e *Comprehensive Meta-Analysis*.<sup>®</sup> Para as variáveis dicotômicas elaborou-se uma tabela dois por dois. O resultado de cada estudo e o total geral são expressos em risco relativo (RR), usando-se a técnica de modelos de efeitos fixos, com IC de 95%. Apresentou-se também o cálculo da redução do risco relativo (RRR), do número necessário para tratar (NNT) e da redução do risco absoluto (RRA). A heterogeneidade entre os diferentes estudos é pesquisada através do teste de Qui-quadrado.

Para as variáveis contínuas usou-se a média e o desvio padrão para obter-se o cálculo do tamanho do efeito (*d*) medido pela diferença entre as médias (*weighted mean differences - WMD*) e, para o cálculo do IC de 95% e de significância estatística, utilizou-se o modelo de efeitos fixos, em casos de homogeneidade, e de efeitos randômicos quando o teste de heterogeneidade mostrou variação significativa entre os grupos em estudo.

---

## **4 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

---

## 4 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

ABRÃO, F.S.; ABRÃO, M.S. Tratamento cirúrgico de câncer ovariano. In: \_\_\_\_\_. **Câncer do ovário**. São Paulo: Roca, 1997. p. 229-240.

ABRÃO, F.S.; BREITBARG, R. Diagnóstico e estadiamento de câncer epitelial do ovário. In: ABRÃO, F.S.; ABRÃO, M.S. **Câncer do ovário**. São Paulo: Roca, 1997. p. 87-97.

ABRÃO, M.S.; PODAGAEC,S.; BRAZ, M.F.; RAMOS, L.O.; PINOTTI, J.A.; OLIVEIRA, R.M. The use of biochemical markers in the diagnosis of pelvic Endometriosis. **Hum Reprod.**, v. 12, p. 2523-2527, 1997.

ABRÃO, M.S.; PODAGAEC, S.; PINOTTI, J.A.; OLIVEIRA, R. Tumors markers in endometriosis. **Int J Gynaecol Obstet.**, v. 66, p.19-22, 1999.

ABRÃO, M.S. **Correlação entre o padrão histológico da endometriose e local da doença, o estadiamento e a resposta terapêutica**. São Paulo. Tese (Livre docência em Ginecologia e Obstetrícia) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2000.

ALBINI, D.M.; BENADIVA, C.A.; HAVERLY, K.; LUCIANO, A.A. Management of benign ovarian cystic teratomas: laparoscopy compared with laparotomy. **J Am Assoc Gynecol Laparosc.**, v. 1, p.219-222, 1994.

ALCÁZAR, J.L.; LAPARTE,C.; JURADO, M.; LÓPEZ-GARCIA, G. The role of transvaginal ultrasonography combined with color velocity imaging and pulsed Doppler in the diagnosis of endometrioma. **Fertil Steril.**, v. 67, p. 487-491, 1997.

ALCÁZAR, J.L.; ERRASTI, T.; ZORNOZA, A.; MÍNGUEZ, J.A.; GALÁN, M.J. Transvaginal color Doppler ultrasonography and CA 125 in suspicious adnexal masses. **Int J Gynaecol Obstet.**, v. 66, p. 255-261, 1999.

ALLEY, P.G. Where should we be putting resources for surgery in the future? **Surgery.**, v. 353 (suppl 1), p. 1-2, 1999.

ALTMAN, D.G. Confidence intervals for the number needed to treat. **BMJ.**, v. 317, p.1309-1312, 1998.

ALTMAN, D.G.; ANDERSEN, P.K. Calculating the number needed to treat for trials where the outcome is time to an event. **BMJ.**, v. 319, p.1492-1495, 1999.

ALTMAN, D.G. Clinical trials and meta-analyses. In: ALTMAN, D.G.; MACHIN, D.; BRYANT, T.N.; GARDNER, M.J. **Clinic Statistics with confidence**, 2<sup>o</sup> Ed. London, BMJ Publishing Group, 2000. p.120-138.

ALTMAN, G.G.; DEEKS, J.J. Odds ratios should be avoided when events are common. **BMJ.**, v. 317, p.317-318, 1998.

AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE. Revised American Society Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. **Fertil Steril.**, v. 67, p. 817-821, 1997.

ANDOLF, E.; JÖRGENSEN, C. A prospective comparison of clinical ultrasound and operative examination of the female pelvis. **J Ultrasound Med.**, v. 7, p. 617-620, 1988.

ASLAM, N.; TAILOR, A.; LAWTON, F.; CARR, J.; SAVVAS, M.; JURKOVIC, D. Prospective evaluation of three different models for the pre-operative diagnosis of ovarian. **Br J Obstet Gynaecol.**, v. 107, p. 1347-1353, 2000.

ATALLAH, A.N.; CASTRO, A.A. **Revisão sistemática da literatura e metanálise: a melhor forma de evidência para tomada de decisão em saúde e a maneira mais rápida de atualização terapêutica.** Disponível em: < <http://www.unifesp.br/suplem/cochrane/rsi.htm>> Acesso em: 17 mar. 2002.

AUBERT, A.J.M. Laparoscopic surgery for ovarian cysts. **Curr Opin Obstet Gynecol.**, v. 8, p. 261-265, 1996.

BAILEY, C.L.; UELAND, F.R.; LAND, G.L.; DEPRIEST, P.D.; GALLION, H.H.; KRYSCIO, R.J.; VAN NAGELL, Jr. J.R. The malignant potential of small cysts ovarian tumors in women over 50 years of age. **Gynecol Oncol.**, v. 69, p. 3-7, 1998.

BARBER, H.R.K.; GRABER. E.A. The PMOP syndrome (Postmenopausal palpable ovary syndrome). **Obstet Gynecol.**, v. 38, p. 921-923, 1971.

BARBER, H.R.K. Ovarian cancer: diagnosis and management. **Am J Obstet Gynecol.**, v. 150, p. 910-916, 1984.

BARNES, B.A. Cost-benefit and cost-effective analysis in surgery. **Surg Clin North Am.**, v. 62, p. 737-749, 1982.



BAST, R.C.; KLUG, T.L.; JOHN, E.; JENISON, E.; NILOFF, J.M.; LAZARUS, H.; BERKOWITZ, R.S.; LEAVITT, T.; GRIFFITHS, T.; PARKER, L.; ZURAWSKI, V.R.; KNAPP, R.C. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. **N Engl J Med.**, v. 309, p.883- 887, 1983.

BASTOS DA CUNHA, A.; SALVATORE, C.A.; FARIA, R.M. Frozen section biopsy of ovarian neoplasm. **Int J Gynaecol Obstet.**, v. 21, p.103-110, 1983.

BATEMAN, B.G.; KOLP, L.A.; MILLS, S. Endoscopic versus laparotomy management of endometriomas. **Fertil Steril.**, v. 62, p. 690- 695, 1994.

BATEMAN, B.G.; KOLP, L.A.; HOEGER, K. Complications of laparoscopy – operative and diagnostic. **Fertil Steril.**, v. 66, p. 30-35, 1996.

BECK, R.P.; LATOUR, J. P.A. Review of 1019 ovarian neoplasms. **Obstet Gynecol.**, v. 16, p. 479-482, 1960.

BÉGOUIN, P.; PROUST, R.; JEANBRAU, E.; TIXIER, L. Tumeurs de l'ovaire. In: \_\_\_\_\_. **Pathologie Chirurgicale**. Paris: Masson, 1913. p. 610-612.

BENNINGTON, J.L.; FERGUSON, B.R.; HABER, S.L. Incidence and relative frequency of Benign and Malignant ovarian neoplasms. **Obstet Gynecol.**, v. 32, p. 627-632, 1968.

BERCHUCK, A.; SCHILDKRAUT, J.M.; MARKS, J.R.; FUTREAL, P.A. Managing hereditary ovarian cancer risk. **Cancer.**, v. 86 (suppl), p. 1697- 1704, 1999.

BEREK, J.S. Epithelial ovarian cancer. In: BEREK, J.S.; HACKER, N.F. **Practical gynecologic oncology**. 3.ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2000 (a). p.457-522.

BEREK, J.S. Surgical techniques. In: BEREK, J.S.; HACKER, N.F. **Practical Gynecologic oncology**. 3.ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2000 (b). p.763-810.

BHAN, V.; AMSO, N.; WHITEHEAD, M.I.; CAMPBELL, S.; ROYSTON, P.; COLLINS, W.P. Characteristics of persistent ovarian masses asymptomatic women. **Br J Obstet Gynaecol.**, v. 96, p. 1384-1391, 1989.

BLACK, N. Evidence-based surgery: a passing fad? **World J Surg.**, v. 23, p. 789-793, 1999.

BONCHEK, L.I. The role of the randomized clinical trial in the evaluation of new operations. **Surg Clin North Am.**, v. 62, p. 761-769, 1982.

BOSTWICK, D.G.; TAZELAAR, H.D.; BALLON, S.C.; HENDRICKSON, M.R.; KEMPSON, R.L. Ovarian epithelial tumors of borderline malignancy. **Cancer.**, v. 58, p. 2052-2065, 1986.

BOURNE, T.; CAMPBELL, S.; STEER, C.; WHITEHEAD, M.I.; COLLINS, W.P. Transvaginal colour flow imaging: a possible new screening technique for ovarian cancer. **BMJ.**, v. 299, p. 1367-1370, 1989.

BOURNE, T.H. Transvaginal color Doppler in gynecology. **Ultrasound Obstet Gynecol.**, v. 1, p.359-373, 1991.

BOUVY, N.D.; GIUFFRIDA, M.C.; TSENG, L.N.L.; STEYERBERG, E.W.; MARQUET, R.L.; JEEKEL, H.; BONJER, J. Effects of carbon dioxide pneumoperitoneum, air pneumoperitoneum, and gasless laparoscopy on body weight and tumor growth. **Arch Surg.**, v. 133, p.652-656, 1998.

BRENNEMAN, F.D.; WRIGHT, J.G.; KENNEDDY, E.D.; McLEOD, R.S. Outcomes research in surgery. **World J Surg.**, v. 23, p.1220-1223, 1999.

BRINTON, L.A.; GRIDLEY, G.; PERSSON, I.; BARON, J.; BERGQVIST, A. Cancer risk after a hospital discharge diagnosis of endometriosis. **Am J Obstet Gynecol.**, v. 176, p. 572-579, 1997.

BRIOSCHI, P.A.; IRION, O.; BISCHOF, P.; BADER, M.; FORNI, M. Serum CA 125 in epithelial ovarian cancer. A longitudinal study. **Br J Obstet Gynaecol.**, v. 94, p. 196-201, 1987.

BROSENS, I.A.; PUTTEMANS, P.J.; DEPREST, J. The endoscopic localization of endometrial implants in the ovarian chocolate cysts. **Fertil Steril.**, v. 61, p. 1034-1037, 1994.

BROSENS, I. Ovarian endometriosis. In: SHAW, R.W. **Endometriosis: current and understanding management.** Oxford: Blackwell Science, 1995. p. 97-111.

BROUWERS, M.C.; BROWMAN, G.P. Development of clinical practice guidelines: surgical perspective. **World J Surg.**, v. 23, p. 1236-1241, 1999.

BROWN, D.L.; FRATES, M.C.; LAING, F.C.; DiSALVO, D.N.; DOUBILET, P.M.; BENSON, C.B.; WAITZKIN, E.D.; MUTO, M.G. Ovarian masses: can benign and malignant lesions be differentiated with color and pulsed Doppler US? **Radiology.**, v. 190, p. 333-336, 1994.

BRUHAT, M.A.; MAGE, G.; BAGORY, G.; CANIS, M.; POULY, J.L.; WATTIEZ, A.; CHAPRON, C. Le traitement cœlioscopique des kystes ovariens. **Chirurgie.**, v. 117, p. 390-397, 1991.

BULLETTI, C.; SERACCHIOLI, R.; OLLI, V.; ALBONETTI, A.; ROSSI, S.; BARBIERI, L.; CALLEGARO, A.; FLAMIGNI, C. Financial impact in the Italian Health service of laparoscopic versus laparotomic surgery for the treatment of ovarian cysts. **Hum Reprod.**, v. 11, p. 287-290, 1996.

BURTON, R. C. Surgery and cancer: opinion, evidence, and proof. **J Surg Oncol.**, v. 71, p.1-3, 1999.

CALATRONI, C.J.; RUIZ, V. Tratamento de los tumores del ovario. In:\_\_\_\_\_. Tera-  
peutica Ginecológica. 9.ed. Bueno Aires: Panamericana, 1982. p. 693-718.

CAMPO, S.; GARCEA, N. Laparoscopic conservative excision of ovarian dermoid  
cysts with without and endobag. **J Am Assoc Gynecol Laparosc.**, v. 5, p.165-170,  
1998.

CANCER AND STEROID HORMONE STUDY, of the Centers for disease control and  
the National Institute of Child Health and Human development. The reduction in risk  
of ovarian cancer associated with oral-contraceptive use. **N Engl J Med.**, v. 316, p.  
650-655, 1987.

CANIS, M.; MAGE, G.; POULY, J.L.; WATTIEZ, A.; MANHES, H.; BRUHAT, M.A.  
Laparoscopic diagnosis of adnexal cysts masses: a 12-year experience with long-  
term follow-up. **Obstet Gynecol.**, v. 83, p. 707-712, 1994.

CANIS, M.; POULY, J.L.; WATTIEZ, A.; MAGE, G.; MANHES, H.; BRUHAT, M.A.  
Laparoscopic management of adnexal masses suspicious at ultrasound. **Obstet  
Gynecol.**, v. 89, p. 679-682, 1997(a).

CANIS, M.;MAGE, G.; WATTIEZ, A.; MASSON, F.N.; POULY, J.L.; BOTCHORISHVILI,  
R.; MANHES, H.; BRUHAT, M.A. Coelioscopie opératoire et masse annexielle  
kystique:où situer la limite? **J Gynecol Obstet Biol Reprod.**, v. 26, p.293-303,  
1997(b).

CANIS, M.; BOTCHORISHVILI, R.; MANHES, H.; MAGE, G.; POULY, J.L.; BRYHAT,  
M.A. Management of adnexal masses: role and risk of laparoscopy. **Semin Surg  
Oncol.**, v. 19, p. 28-35, 2000 (a).

CANIS, M.; MAGE, G.; WATTIEZ, A.; POULY, J.L.; SONTEARA, S.S; BRUHAT,  
M.A. A simple management program for adnexal masses. **Ref Gynecol Obstet.**, v. 7,  
p.113-118, 2000(b).

CARIKER, M.; DOCKERTY, M. Mucinous cystadenomas and mucinous  
cystadenocarcinoma of the ovary: a clinical and pathological study of 355 cases.  
**Cancer.**, v. 7, p. 302-310, 1954.

CARTER, J.; SALTZMAN,A.; HARTENBACH, E.; FOWLER, J.; CARSON, L. Flow  
characteristics in benign and malignant gynecologic tumors using transvaginal color  
flow Doppler. **Obstet Gynecol.**, v. 83, p. 125-130, 1994.

CARUSO, P.A.; MARSH, M.R.; MINKOWITZ, S.; KARTEN, G. An intense  
clinopathologic study of 305 teratomas of the ovary. **Cancer.**, v. 27, p. 343- 348,  
1971.

CASAGRANDE, J.T.; PIKE, M.C.; ROSS, R.K.; LOUIE, E.W.; ROY, S.; HENDERSON,  
B.E. "Incessant ovulation" and ovarian cancer. **Lancet.**, v. 2 (8135), p. 170-173,  
1979.

CASEY, A.C.; FARIAS-EISNER, R.; PISANI, A.L.; CIRISANO, F.D., KIM, Y.B.; MUDERSPACH, L.; FUTORAN, R.; LEUCHTER, R.S.; LAGASSE, L.D.; KARLAN, B.Y. What is the role of reassessment laparoscopy in the the management of gynecologic cancers in 1995? **Gynecol Oncol.**, v. 60, p.454-461, 1996.

CASTRO, A.A. Revisão sistemática: análise e apresentação dos resultados. **Revisão sistemática.** Disponível em: <[http:// www.metodologia.org.html](http://www.metodologia.org.html)>  
Acesso em: 20 ago.2003

CHAITIN, B.A.; GERSHENSON, D.M.; EVANS, H.L. Mucinous tumors of the ovary: A clinicopathologic study. **Cancer.**, v. 55, p. 1958-1962, 1985.

CHAPRON, C.; QUERLEU, D.; MAGE,G.; MADELENAT, P.; DUBUISSON, J.B.; AUDEBERT, A. Complications de la coeliochirurgie gynécologique. **J Gynecol Obstet Biol Reprod.**, v. 21, p.207-213, 1992.

CHAPRON, C.; DUBUISSON, J.B.; FRITEL, X.; MORICE, P.; AUBRIOT, F.X.; FOULOT, H. Techniques et indications d'utilisation du sac endoscopique dans la prise en charge des kystes ovariens. **Contracept Fertil Sex.**, v. 22. p.682-684, 1994.

CHAPRON, C.; DUBUISSON, J.B.; CAPELLA-ALLOUC, S. Salpingo-ooforectomy for adnexal masses place and results for operative laparoscopy. **Eur J Obstet Gynecol.**, v. 73, p. 43-48, 1997.

CHAPRON, C.; QUERLEU, D.; BRUHAT, M.A.; MADELENAT, P.; FERNANDEZ, H.; PIERRE, F.; DUBUISSON, J.B. Surgical complications of diagnostic and operative gynaecological laparoscopy: a series of 29.966 cases. **Hum Reprod.**, v. 13, p.867-872, 1998a.

CHAPRON, C.; DUBUISSON, J.B.; KADOCH,O.; CAPELLA-ALLOUC, S.; VACHER-LAVENU, M.C. Laparoscopic management of organic ovarian cysts: is there a place for frozen section diagnosis?. **Hum Reprod.**, v. 13, p. 324-329, 1998b.

CHEN, D.X.; SCHWARTZ, P.E.; LI, X.; YANG, Z. Evaluation of CA 125 levels in differentiating malignant from benign tumors in patients with pelvic masses. **Obstet Gynecol.**, v. 72, 23-27, 1988.

CHI, D.S.; CURTIN, J.P. Gynecologic cancer and laparoscopy. **Obstet Gynecol Clin North Am.**, v. 26, p. 201-215, 1999.

CHILDERS, J.M.; AQUA, K.A.; SURWIT, E.A.; HALLUM, A.M.; HATCH, K.D. Abdominal-wall tumor implantation after laparoscopy for malignant conditions. **Obstet Gynecol.**, v. 84, p. 765-769, 1994.

CHILDERS, J.M.; NASSERI, A.; SURWIT, E.A. Laparoscopic management of suspicious adnexal masses. **Am J Obstet Gynecol.**, v. 175, p. 1451-1459, 1996.

CHOU, C.Y.; CHANG, C.H.; YAO, B.L.; KUO, H.C. Color Doppler ultrasonography and serum CA 125 in the differentiation of benign and malignant ovarian tumors. **J Clin Ultrasound.**, v. 22, p.491-496, 1994.

CLARKE, M.J.; STEWART, L.A. Systematic reviews: obtaining data from randomized controlled trial: How much do need for reliable and informative meta-analyses? **BMJ.**, v. 309, p. 1007-1010, 1994.

CLARKE, M.J.; STEWART, L.A. Obtaining individual patient data from randomised controlled trials. In: EGGER, M., SMITH, G.D., ALTMAN, D.G. **Systematic Review in Health Care**. London, BMJ Publishing Group, 2001, p. 109-121.

COOK, R.J.; SACKETT, D.L. The number needed to treat: a clinically useful measure of treatment effect. **BMJ.**, v.310, p.452-454, 1995.

COOK, D.J.; SIBBALD, W.J.; VICENT, J.L.; CERRA, F.B. Evidence based critical care medicine: What is it and what can it do for us? **Crit Care Med.**, v. 24, p. 334-337, 1996.

COOK, D.J.; MULROW, C.D.; HAYNES, R.B. Systematic reviews:synthesis of best evidence for clinical decisions. **Ann Inter Med.**, v. 126: p.376 –380, 1997.

CORNILLIE, F.J.; OOSTERLYNCK, D.; LAUWERYNS, J.M.; KONINCKX, P.R. Deeply infiltrating pelvic endometriosis: histology and clinical significance. **Fertil Steril.**, v. 53, p. 978-982, 1990.

CRAYFORD, T.J.B.; CAMPBELL, S.; BOURNE.T.H.; RAWSON, H.J.; COLLINS, W.P. Benign ovarian cysts and ovarian cancer: a cohort study with implications for screening. **Lancet.**, v. 355, p. 1060-1063, 2000.

CRUICKSHANK, D.J.; FULLERTON, W.T.; KLOPPER, A. The clinical significance of pre-operative serum CA 125 in ovarian cancer. **Br J Obstet Gynaecol.**, v. 94, p. 692-695, 1987.

CRUM, C.P. Aparelho genital feminino. In: COTTRAN, R.S.; KUMAR, V.; ROBBINS, S.L. **Patologia estrutural e funcional**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. p. 930-981.

CUELLO, M.; GALLEGUILLOS, G.; CORDOVA, M.; BRANES, J.; CHUAQUI, R.; WILD, R. Biopsia rápida por congelación en el diagnóstico de tumores de ovário: correlación diagnóstica según diámetro y peso em tumors de origem epithelial. **Rev Med Chil.**, v. 127, p. 1199-1205, 1999.

CUESTA DE LA, R.S.; GOFF, B.A.; FULLER, A.F.; NIKRUI, N.; EICHHORN, J.H.; RICE, L.W. Prognostic importance of intraoperative rupture of malignant ovarian epithelial neoplasm. **Obstet Gynecol.**, v. 84, p. 1-7, 1994.

CUESTA DE LA, R.S.; EICHHORN, J.H.; RICE, L.W.; FULLER,A.F.; NIKRUI, N.; GOFF, B.A. Histologic transformation of benign endometriosis to early epithelial ovarian cancer . **Gynecol Oncol.**, v. 60, p. 238-244, 1996.

CURTIN, J.P. Management of the adnexal mass. **Gynecol Oncol.**, v. 55 (3 Pt2), p. S42-46, 1994.

CZERNOBILSKY, B.; MORRIS, W.J. A histologic study of ovarian endometriosis with emphasis on hyperplastic and atypical changes. **Obstet Gynecol.**, v. 53, p. 318-323, 1979.

DAMIANI, G.; CAMPO, S.; DARGENIO, R.; GARCEA, N. Laparoscopic vs laparotomic ovarian cystectomy in reproductive age women: an economic evaluation. **Gynaecol Endosc.**, v. 7, p. 19-23, 1998.

DARWISCH, A.M.; AMIN, A.F.; ABDELALEEM, M.A.; YOUSSEF, M.A. Laparoscopic management of benign adnexal masses: experience in a developing country. **Gynaecol Endosc.**, v. 10, p. 159-165, 2001.

DECKARDT, R.; SAKS, M.; GRAEFF, H. Comparison of minimally invasive surgery and laparotomy in the treatment of adnexal masses. **J Am Assoc Gynecol Laparosc.**, v. 1, p. 333-338, 1994.

DEEKS, J.J.; ALTMAN, D.G. Effect measures for meta-analysis of trials with binary outcomes. In: EGGER, M., SMITH, G.D., ALTMAN, D.G. **Systematic Review in Health Care**. London, BMJ Publishing Group, 2001, p.313- 335.

DEEKS, J.J.; ALTMAN, D.G.; BRADBRURN, M.J. Statistical methods for examining heterogeneity and combining results from several studies in meta-analysis. In: EGGER, M., SMITH, G.D., ALTMAN, D.G. **Systematic Review in Health Care**. London, BMJ Publishing Group, 2001, p. 285-312.

DeLAND, M.; FRIED, A.; VanNAGELL, J.R.; DONALDSON, E.S. Ultrasonography in the diagnosis of tumors of the ovary. **Surg Gynecol Obstet.**, v. 148, p.346-348, 1979.

DEMBO, A.J.; DAVY,M.; STENWING, A.E.; BERLE, E.J.; BUSCH, R.S.; KJORSTAD, K. Prognostic factors in patients with stage I epithelial ovarian cancer. **Obstet Gynecol.**, v. 75, p. 263-273, 1990.

DEPRIEST, P.D.; VAN NAGELL, J.R.; GALLION, H.H.; SHENSON, D.; HUNTER, J.E.; ANDREWS, S.J.; POWELL, D.E.; PAVLIK, E.J. Ovarian cancer screening in asymptomatic postmenopausal women. **Gynecol Oncol.**, v. 51, p. 205-209, 1993.

DOLAN, M.S. Interpretation of the literature. **Clin Obstet Gynecol.**, v. 41, p.307-308, 1998.

DONESKY, B.W.; ADASHI, E.Y. Surgically induced ovulation in the polycystic ovary syndrome: wedge resection revisited in the age of laparoscopy. **Fertil Steril.**, v. 63, p. 439-463, 1995.

DONNATO, D.M.; PENALVER, M. The current role of laparoscopic surgery in Gynecological oncology. **Cancer Invest.**, v. 14, p. 482-490, 1996.

DONNEZ, J.; NISSOLE, M.; ANAF, V.; SMETTS, M.; BASSIL, S.; CASSANAS-ROUX, F. Endoscopic management of peritoneal and ovarian endometriosis. In: DONNEZ, J.; NISSOLE, M. **An atlas of laser operative laparoscopy and hysteroscopy**. London: Parthenon Publishing group, 1994. p. 63-74.

DORRANCE, H.R.; OIEN, K.; O'DWYER, P.J. Effects of laparoscopy on peritoneal tumor growth and distant metastases in an animal model. **Surgery**, v. 126, p. 35-40, 1999.

DOTTINO, P.R.; TOBIAS, D.H.; BEDDOE, A.; GOLDEN, A.L.; COHEN, C.J. Laparoscopic lymphadenectomy for gynecologic malignancies. **Gynecol Oncol.**, v. 73, p. 383-388, 1999(a).

DOTTINO, P.R.; LEVINE, D.A.; RIPLEY, D.L.; COHEN, C.J. Laparoscopic management of adnexal masses in premenopausal and postmenopausal women. **Obstet Gynecol.**, v. 93, p. 223-227, 1999(b).

DOYEN, M.R. T. Opérations par la voie abdominale. In: \_\_\_\_\_. **Traité de thérapeutique chirurgicale et de technique opératoire** (opérations sur les organes génito-urinaires et sur le membre inférieur. Paris: A. Maloine, 1913. p. 418-419.

DRAKE, J. Diagnosis and management of the adnexal mass. **Am Fam Physician.**, v. 57, p. 2471-2476, 1998.

EBRAHIM, S. Numbers needed to treat derived from meta-analysis: pitfalls and cautions. In: EGGER, M., SMITH, G.D., ALTMAN, D.G. **Systematic Review in Health Care**. London, BMJ Publishing Group, 2001, p. 386-399.

EGGER, M.; SMITH, G.D.; PHILLIPS, A.N. Meta-analysis: principles and procedures. **BMJ.**, v. 315, p. 1533-1537, 1997.

EGGER, M.; SMITH, G.D. Meta-analysis: bias in location and selection of studies. **BMJ.**, v. 316, p. 61-66, 1998.

EGGER, M.; SMIT In: EGGER, M., SMITH, G.D., ALTMAN, D.G. H G.D. Principles of and procedures for systematic reviews. In: EGGER, M., SMITH, G.D., ALTMAN, D.G. **Systematic Review in Health Care**. London, BMJ Publishing Group, 2001, p. 23-42.

EINHORN, N.; NILSSON, B.; SJÖVALL, K. Factors influencing survival in carcinoma of the ovary. **Cancer.**, v. 55, p. 2019-2025, 1985.

EINHORN, N.; BAST, R.C.; KNAPP, R.C.; TJERNBERG, B.; ZURAWSKI, V.R. Preoperative evaluation of serum CA 125 levels in patients with primary epithelial ovarian cancer. **Obstet Gynecol.**, v. 67, p. 414-416, 1986.

EINHORN, N.; KNAPP, R. C.; BAST, R.C.; ZURAWSKI, V.R. CA 125 assay used in conjunction with CA 15-3 and TAG – 72 assays for discrimination between malignant and non-malignant diseases of the ovary. **Acta Oncol.**, v. 28, p.655-657, 1989.

EKERHOVD, E.; WIENERROITH, H.; STAUDACH, A.; GRANBERG, S. Preoperative assessment of unilocular adnexal cysts by transvaginal ultrasonography: a comparison between ultrasonographic morphologic imaging and histopathologic diagnosis. **Am J Obstet Gynecol.**, v. 184, p. 48-54, 2001.

ELEFThERIADIS, E.; KOTZAMPASSI, K.; PAPANOTAS, K.; HELIADIS, N.; SARRIS, K. Gut ischemia, oxidative stress, and bacterial translocation in elevated abdominal pressure in rats. **World J. Surg.**, v. 20, p. 11-16, 1996.

ELTABBAKH, G.H.; NATARAJAN, N.; PIVER, S.; METTLIN, C.J. Epidemiologic differences between women with borderline ovarian tumors and women with epithelial ovarian cancer. **Gynecol Oncol.**, v. 74, p. 103-107, 1999 (a).

ELTABBAKH, G.H.; PIVER, S.; HEMPLING, R.E.; RECIO, F.O.; PACZOS, T. Analysis of failed and complicated laparoscopy on a Gynecologic Oncology service. **Gynecol Oncol.**, v. 74, p. 477-482, 1999 (b).

ETCHELLS, E. Informed consent in surgical trials. **World J Surg.**, v. 23, p.1215-1219, 1999.

EVIDENCE-BASED MEDICINE WORKING GROUP. Evidence-based medicine. **JAMA.**, v. 268, p. 2420-2425, 1992.

FARQUHAR, C.; VANDERKERCKHOVE, P.; ARNOT, M.; LILFORD, R. Laparoscopic "drilling" by diathermy or laser ovulation induction in anovulatory polycystic syndrome. **Cochrane Database Syst Rev.**; (2): CD001122, 2000.

FEDELE, L.; BIANCHI, S.; BOCCIOLONE, L.; Di NOLA, G.; PARAZZINI. Pain symptoms associated with endometriosis. **Obstet Gynecol.**, v. 79, p. 767-769, 1992.

FINKLER, N.J.; BENACERRAF, B.; LAVIN, P.T.; WOJCIECHOWSKI, C.; KNAPP, R.C. Comparison of serum CA 125, clinical impression, and ultrasound in the preoperative evaluation of ovarian masses. **Obstet Gynecol.**, v. 72, p. 659-664, 1988.

GJUNNAESS, H. Polycystic ovarian syndrome treated by ovarian electrocautery through the laparoscope. **Fertil Steril.**, v. 41, p. 20-25, 1984.

GLEESON, N.C.; NICOSIA, S.V.; MARK, J.E.; HOFFMAN, M.S.; CAVANAGH, D. Abdominal wall metastases from ovarian cancer after laparoscopy. **Am J Obstet Gynecol.**, v. 169, p. 522-523, 1993.

GOLDSTEIN, D.P.; CHOLNOKY, C.; EMANS, J. Adolescent endometriosis. **J Adolescent Health Care.**, v. 1, p. 37-41, 1980.



GOLDSTEIN, S.R.; SUBRAMANYAM, B.; SNYDER, J.R.; BELLER, U.; RAGHAVENDRA, B. N. The postmenopausal cysts adnexal mass the potential role of ultrasound in conservative management. **Obstet Gynecol.**, v. 73, p. 8-10, 1989.

GRANBERG, S.; WIKLAND, M.; JANSSON, I. Macroscopic characterization of ovarian tumors and relation to the histological diagnosis: criteria to use for ultrasound evaluation. **Gynecol Oncol.**, v. 35, p. 139-144, 1989.

GRANBERG, S.; NORSTRÖM, A.; WIKLAND, M. Tumors in the lower pelvis as imaged by vaginal sonography. **Gynecol Oncol.**, v. 37, p. 224-229, 1990.

GRANBERG, S.; WIKLAND, M. Ultrasound in the diagnosis and treatment of ovarian. **Hum Reprod.**, v. 6, p. 177-185, 1991.

GREENE, F.L. Principles of cancer biology in relation to minimal access surgical techniques. **Semin Laparosc Surg.**, v. 2, p. 155-157, 1995.

GREENHALGH, T. Getting your bearings (deciding what the paper is about). **BMJ.**, v. 315, p. 243-246, 1997 (a).

GREENHALGH, T. Papers that summaries other papers (systematic reviews and meta-analyses). **BMJ.**, v. 315, p. 672-675, 1997(b).

GRIFFITHS, C.T.; SILVERSTONE, A.; TOBIAS, J.; BENJAMIN, E. Câncer de ovário e tuba de falópio. In:\_\_\_\_\_. **Oncologia Ginecológica**. Porto Alegre: Editora Artes Médicas, 1997, p. 151-193.

GRIMES, D. A.; HUGHES, J. M. Use of multiphasic oral contraceptives and hospitalizations of women with functional ovarian cysts in the United States. **Obstet Gynecol.**, v. 73, p. 1037-1039, 1989.

GRIMES, D.A. Frontiers of operative laparoscopy: a review and critique of the evidence. **Am J Obstet Gynecol.**, v. 166, p. 1062- 1069, 1992.

GRIMES, D.A.; ATKINS, D. The U.S preventive services task force putting Evidence-based medicine work. **Clin Obstet Gynecol.**, v. 41, p. 332-342, 1998.

GRIMSHAW, J.M. ; RUSSEL, I.T. Effect of clinical guidelines on medical practice : a systematic review of rigorous evaluations. **Lancet.**, v. 342, p. 1317-1322, 1993.

GROGAN, R.H. Accidental rupture of malignant ovarian cysts during surgical removal. **Obstet Gynecol.**, v. 30, p.716-720, 1967.

GUGLIELMINA, J.N.; PENNEHOUAT, G.; DEVAL, B.; BENIFLA, J.L.; DARAI, E.; CRÉQUAT, J.; WALKER-COMBROUZE, F.; MADELENAT, P. Traitement des kystes de l'ovarie par coelioscopie. **Contracept Fertil Sex.**, v. 25, p. 218-229, 1997.

GUYATT, G. H.; RENNIE, D, for the evidence-based working group. User's guides to medical literature. **JAMA.**, v.270, p.2096-2097, 1993.

GUYATT, G.H.; SACKETT, D.L.; COOK, D.J., for the evidence-based working group. User's guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results of the study valid? **JAMA.**, v.270, p. 2598-2601, 1993.

GUYATT, G.H.; SACKETT, D.L.; COOK, D.J., for the evidence-based working group. User's guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. B. What were the results and will they help me in caring for my patients. **JAMA.**, v. 271, p. 59-63, 1994.

HAND, R.; FREMGEN, A.; CHMIEL, J.S.; RECENT, W.; BERK, R.; SYLVESTER, J.; SENER, S. Staging procedures, clinical management, and survival outcome for ovarian carcinoma. **JAMA.**, v.269, p. 1119-1122, 1993.

HÄRKKI-SIRÉN, P.; KURKI, T. A nationwide analysis of laparoscopic complications. **Obstet Gynecol.**, v. 89, p. 108-112, 1997.

HARTGE, P.; SCHIFFIMAN, M.H.; HOOVER, R.; MCGOWAN, L.; LESHER, L.; NORRIS, H.J. A case-control study of epithelial ovarian cancer. **Am J Obstet Gynecol.**, v. 161, p.10-16, 1989.

HARTGE, P.; WHITTEMORE, A.S.; ITNYRE, J.; MCGOWAN, L.; CRAMER, D. Rates and risks of ovarian cancer in subgroups of white women in the United States. **Obstet Gynecol.**, v.84, p. 760-764, 1994.

HART, W.R.; NORRIS, H.J. Borderline and malignant mucinous tumors of the ovary. **Cancer.**, v. 31, p. 1031-1045, 1973.

HART, W.R. Ovarian epithelial tumors of borderline malignancy (carcinomas of low malignant potential). **Hum Pathol.**, v.8, p. 541-549, 1977.

HATA, K.; HATA, T.; MANABE, A.; SUGIMURA, K.; KITAO, M. A critical evaluation of transvaginal Doppler studies, transvaginal sonography, magnetic resonance imaging, and CA 125 in detecting ovarian cancer. **Obstet Gynecol.**, v. 80, p. 922- 926, 1992.

HAYNES, R.B.; SACKETT, D.L.; GRAY, J.M.; COOK, D.J.; GUYATT, G.H. Transferring evidence from research into practice: 1. The role of clinical care research evidence in clinical decisions. **ACP J Club.**, v.125, p. A-14-16, 1996.

HAYNES, R.B.; SACKETT, D.L.; GRAY, J.M.; COOK, D.J.; GUYATT, G.H. Transferring evidence from research into practice:2. Getting the evidence straight. **ACP J Club.**, v.126, p. A-14-16, 1997.

HEAPS, J.M.; NIEBERG, R.K.; BEREK, J.S. Malignant neoplasms arising in endometriosis. **Obstet Gynecol.**, v. 75, p.1023-1028, 1990.

HELZLSOUER, K.J.; ALBERG, A.J.; GORDON, G.B.; LONGCOPE, C.; BUSH, T.L.; HOFFMAN, S.C.; COMSTOCK, G.W. Serum gonadotropins and steroid hormones and the development of ovarian cancer. **JAMA.**, v. 274, p. 1926-1930, 1995.

HERRMANN, U.L.; LOCHER, G.W.; GOLDBIRSCHE, A. Sonographic patterns of ovarian tumors: prediction of malignancy. **Obstet Gynecol.**, v. 69, p. 777-781, 1987.

HESSELING, M.; De WILDE, R.L. Diagnosis and therapy of adnexal masses in postmenopausal women: a prospective study. **Gynaecol Endosc.**, v. 5, p.335-338, 1996.

HEWETT, P.J.; TEXLER, M.L.; ANDERSON, D.; CHATTERTON, B.E. In vivo real time analysis of intraperitoneal radiolabeled tumor cell movement during laparoscopy. **Dis Colon Rectum.**, v. 42, p.868-876, 1999.

HIDLEBAUGH, D.; O'MARA, P.; CONBOY, E. Salpingo-oophorectomy:clinical and financial analyses of laparoscopic and open techniques. **J Am Assoc Gynecol Laparosc.**, v. 1, p. 223-227, 1994.

HIDLEBAUGH, D.A.; VULGAROPULOS, S.; ORR, R.K. Treating adnexal masses. **J Reprod Med.**, v.42, p. 551-558, 1997.

HOERL, H.D.; HART, W.R. Primary ovarian mucinous cystadenocarcinomas: a clinicopathologic study of 49 cases with long-term follow-up. **Am J Sur Pathol.**, v.22, p. 1449-1462, 1998.

HOLT, V.L.; DALING, J.R.; McKNIGHT, B.; MOORE, D.; STERGACHIS, A.; WEISS, N.S. Functional ovarian cysts in relation to the use of monophasic and thiphasic oral contraceptives. **Obstet Gynecol.**, v. 79, p. 529-533, 1992.

HOPKINS, M.P. The myths of laparoscopic surgery. **Am J Obstet Gynecol.**, v. 183, p. 1-5, 2000.

HOPKINS, M.P.; VON GRUENIGEN, V.; STEVEN, G. Laparoscopic port site implantation with ovarian cancer. **Am J Obstet Gynecol.**, v. 182, p.735-736, 2000.

HOUCK, K.; NIKRUI, N.; DUSKA, L.; CHANG, Y.; FULLER, A.F.; BELL, D.; GOODMAN, A. Bordeline tumors of the ovary: correlation of frozen and permanent histopathologic diagnosis. **Obstet Gynecol.**, v. 95, p. 839-843, 2000.

HOWARD, F.M. Surgical management of benign cystic teratoma. Laparoscopy x Laparotomy. **J Reprod Med.**, v. 40, p. 495-499, 1995.

HOWES, S.; CHAGLA, L.; THORPE, M.; McCULLOCH, P. Surgical practice is evidence based. **Br J Surg.**, v. 84, p. 1220-1223, 1997.

HUGHES, E.; COLLINS, J.; VANDEKERCKHOVE, P. Gonadotrophin-releasing hormone analogue as an adjunct to gonadotropin therapy for clomiphene-resistant polycystic ovarian syndrome. **Cochrane Database Syst Rev.**; (2): CD000056, 2000(a).

HUGHES, E.; COLLINS, J.; VANDEKERCKHOVE, P. Clomiphene citrate for ovulation induction in women with oligo-amenorrhoea. **Cochrane Database Syst Rev.**; (2): CD000097, 2000(b).

INSTITUTO NACIONAL DO CANCER. **Estimativas da Incidência e Mortalidade por Cancer no Brasil**. Disponível em:

<<http://www.inca.org.br?epidemiologia/estimativa/brasil.html>> Acesso em: 13 jun 2001.

JACOBI, C.A.; ORDEMANN, J.; BÖHM, B.; ZIEREN, H.U.; LIEBENTHAL, C.; VOLK, H.D.; MÜLLER, J.M. The influence of laparotomy and laparoscopy on tumor growth in a rat model. **Sur Endosc.**, v. 11, p. 618-621, 1997a.

JACOBI, C.A.; SABAT, R.; BÖHM, B.; ZIEREN, H.U.; VOLK, H.D.; MÜLLER, J.M. Pneumoperitoneum with carbon dioxide stimulate growth of malignant colonic cells. **Surgery.**, v. 121, p. 72-78, 1997b.

JACOBI, C.A.; WENGER, F.; SABAT, R.; VOLK, T.; ORDEMANN, J.; MÜLLER, J.M. The impact of laparoscopy with carbon dioxide versus helium on immunologic function and tumor growth in a rat model. **Dig Surg.**, v. 15, p. 110- 116, 1998.

JACOBS, I.; BAST, R.C. The CA 125 tumour-associated antigen: a review of the literature. **Hum Reprod.**, v.4, p. 1-12, 1989.

JACOBS, I.; ORAM, D.; FAIRBANKS, J.; TURNER, J.; FROST, C.; GRUDZINSKAS, J.G. A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. **Br J Obstet Gynaecol.**, v. 97, p.922-929, 1990.

JACOBS, I.J.; SKATES, S.J.; MACDONALD, N.; MENON, U.; ROSENTHAL, A. N.; DAVIES, A.P.; WOOLAS, R.; JEYARAJAH, A.R.; SIBLEY, K.; LOWE, D.G.; ORAN, D.H. Screening for ovarian cancer: a pilot randomized controlled trial. **Lancet.**, p.1207-1210, 1999.

JADAD, A.R. Randomised controlled trial: the basics. **Randomised Controlled trial**. Disponível em: < <http://www.bmjpg.co.uk/rct/chapter1.html>> Acesso em: 17 mar. 2002a.

JADAD, A.R. Bias in RCTs: beyond the sequence generation. **Randomised Controlled trial**. Disponível em: < <http://www.bmjpg.co.uk/rct/chapter3.html>> Acesso em: 17 mar. 2002b.

JADAD, A.R. From individual trials to groups of trials: reviews, meta-analysis, and guidelines. **Randomised Controlled trial**. Disponível em: <<http://www.bmjpg.co.uk/rct/chapter6.html>> Acesso em: 17 mar. 2002c

JAESCHKE, R.; GUYATT, G.; SACKETT, D.L., for the evidence-based working group. User's guides to the medical literature. II. How to use an article about a diagnostic test. A. Are the results of the study valid? **JAMA.**, v.271, p. 389-391, 1994 (a).

JAESCHKE, R.; GUYATT, G.; SACKETT, D.L., for the evidence-based working group. User's guides to the medical literature. II. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? **JAMA.**, v. 271, p. 703-707, 1994(b).

JANSEN, F.W.; KAPITEYN, K.; TRIMBOS-KEMPER, T.; HERMANS, J.; TRIMBOS, J.B. Complications of laparoscopy: a prospective multicentre observational study. **Br J Obstet Gynecol.**, v. 104, p.595-600, 1997.

JENNINGS, T.S.; DOTTINO, P.; RAHAMAN, J.; COHEN, C.J. Results of selective use of operative laparoscopic in gynecologic oncology. **Gynecol Oncol.**, v. 70, p. 323-328, 1998.

JENKINS, S.; OLIVE, D.L.; HANEY, A.F. Endometriosis: pathogenetic implications of the anatomic distribution. **Obstet Gynecol.**, v. 67, p. 335-338, 1986.

JÜNI, P.; WITSCHI, A.; BLOCH, R.; EGGER, M. The hazards of scoring the quality of clinical trials for meta-analysis. **JAMA.**, v. 282, p.1054-1060, 1999.

JÜNI, P.; ALTMAN, D.G.; EGGER, M. Assessing the quality of randomised controlled trials. . In: EGGER, M., SMITH, G.D., ALTMAN, D.G. **Systematic Review in Health Care**. London, BMJ Publishing Group, 2001, p.87-108.

KABAWAT, S.E.; BAST, R.C.; WELCH, W.R.; KNAPP, R.C.; COLVIN, R.B. Immunopathologic characterization of a monoclonal antibody that recognizes common surface antigens of human ovarian tumors of serous, endometrioid, and clear cell types. **Am J Clin Pathol.**, v. 79, p. 98-104, 1983.

KADAR, N. Port-site recurrences following laparoscopic operations for gynaecological malignancies. **Br J Obstet Gynaecol.**, v.104, p. 1308-1313, 1997(a).

KADAR, N. Laparoscopic management of gynecological malignancies. **Curr Opin Obstet Gynecol.**, v. 9, p. 247-255, 1997(b).

KATSUBE, Y.; BERG, J.W.; SILVERBERG, S.G. Epidemiologic pathology of ovarian tumors: a histopathologic review of primary ovarian neoplasm diagnosed in the Denver standard metropolitan statistical area, 1 july-31 december1969 and 1 july- 31 december 1979. **Int J Gynecol Pathol**, v.1, p. 3-16, 1982.

KAYIKCIOGLU, F.; PATA, O.; CENGIZ, S.; TULUNAY, G.; BORAN, N.; YALVAC, S.; KUSE, M.F. Accuracy of frozen section diagnosis in bordeline Ovarian malignancy. **Gynecol Obstet Invest.**, v. 49, p. 187-189, 2000.

KEHLET, H. Surgical stress response: endoscopic surgery confers an advantage? **World J Surg.**, v.23, p.801-807, 1999.

KEMPERS, R.D.; DOCKERTY, M..B.; HUNT, A.B.; SYMMONDS, R.E. Significant postmenopausal endometriosis. **Surg Gynecol Obstet.**, v. 111, p.348-356, 1960.

KESTLE, J.R.W. Clinical trials. **World J Surg.**, v.23, p. 1205-1209, 1999.

KIKKAWA, F.; KAWAI, M.; TAMAKOSCHI, K.; SUGANUMA, N.; NAKASHIMA, N.; FURUHASHI, Y.; KUZUYA, K.; HATTORI, S.; ARII, Y.; TOMODA, Y. Mucinous carcinoma of the ovary. **Oncology.**, v. 53, p. 303-307, 1996.

KÖHLER, L. Endoscopic surgery: What has passes the test? **World J Surg.**, v. 23, p. 816-824, 1999.

KONINCKX, P.R.; MEULEMAN, C.; DEMEYERE, S.; LESAFFRE, E.; CORNILLIE, F.J. Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. **Fertil Steril.**, v. 55, p. 759-765, 1991.

KONINCKX, P.R.; MUYLDERMANS, M.; MEULEMAN, C.; CORNILLIE, F.J. CA 125 in the management of endometriosis. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.**, v. 49, p. 109-113, 1993.

KOONINGS, P.P.; CAMPBELL, K.; MISHELL, D.R.; GRIMES, D.A. Relative frequency of ovarian neoplasms: a 10-year review. **Obstet Gynecol.**, v.74, p. 921-926, 1989.

KOSARY, C.L. FIGO stage, histology, histologic grade, age and race as prognostic factors in determining survival for cancers of the female gynecological system: an analysis of 1973-1987 SEER cases of cancers of the endometrium, cervix, ovary, vulva, and vagina. **Semin Surg Oncol.**, v. 10, p. 31-46, 1994.

KRAHN, M. Principles of economic evaluation in surgery. **World J. Surg.**, v. 23, p. 1242-1248, 1999.

KREDER, H.J. Evidence-based surgical practice: What is it and do we need it? **World J Surg.**, v. 23, p. 1232-1235, 1999.

KRISSI, H.; DEKEL, A.; HAVA, I.B.; ORVIETO, R.; DICKER, D.; SHALEV, J.; BEN-RAFAEL, Z. Laparoscopic management of suspicious ovarian cysts in elderly, postmenopausal women. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.**, v. 83, p. 53-56, 1999.

KRUITWAGEN, R.F.; SWINKELS, B.M.; KEYSER, K.G.; DOESBURG, W.H. Incidence and effect on survival of abdominal wall metastases at trocar or puncture sites following laparoscopy or paracentesis in women with ovarian cancer. **Gynecol Oncol.**, v.60, p. 233-237, 1996.

KÜHN, T.; MANGOLD, R.; SANTJOHANSER, C.; HEUSER, T.; HOCK, S.; ZIPPEL, H.H.; KREIENBERG, R. Complete resection of adnexal masses with endobag extraction: the risk of involuntary tumour rupture. **Gynaecol Endosc.**, v.9, p. 59-63, 2000.

KURJAK, A.; ZALUD, I.; JURKOVIC, D.; ALFIREVIC, Z.; MILJAN, M. Transvaginal color Doppler for the assessment of pelvic circulation. **Acta Obstet Gynecol Scand.**, v. 68, p.131-135, 1989.

KURJAK, A.; SCHULMAN, H.; SOSIC, A.; ZALUD, I.; SHALAN, H. Transvaginal Ultrasound, color flow, and Doppler waveform of the postmenopausal adnexal mass. **Obstet Gynecol.**, v. 80, p. 917- 921, 1992.

KURJAK, A.; PREDANIC, M. New scoring system for prediction of ovarian Malignancy based on transvaginal color Doppler sonography. **J Ultrasound Med.**, v. 11, p. 631-638, 1992.

KURJAK, A.; SHALAN, H.; MATIJEVIC, R.; PREDANIC, M.; KUPESIC-UREK, S. Stage I ovarian cancer by transvaginal color Doppler sonography: a report of 18 cases. **Ultrasound Obstet Gynecol.**, v. 3, p. 195-198, 1993.

KURJAK, A.; SHALAN, H.; KUPESIC, S.; KOSUTA, D.; SOSIC, A.; BENIC, S.; ILIJAS, M.; JUKIC, S.; PREDANIC, M. An attempt to screen asymptomatic women for ovarian and endometrial cancer with transvaginal color and pulsed Doppler sonography. **J Ultrasound Med.**, v. 13, p. 295-301, 1994.

KURJAK, A.; KUPESIC, S. Scoring system for prediction of ovarian endometriosis based on transvaginal color and pulsed Doppler sonography. **Fertil Steril.**, v. 62, p.81-88, 1994.

KURJAK, A.; KUPESIC, S. Transvaginal color Doppler and pelvic tumor vascularity: lessons learned and future challenges. **Ultrasound Obstet Gynecol.**, v. 6, p. 145-159, 1995.

KURMAN, R.J.; NORRIS, H.J. Malignant germ cell tumors of the ovary. **Hum Pathol.**, v. 8, p. 551-564, 1977.

LAGRENADE, A.; SILVERBERG, S.G. Ovarian tumors associated with atypical endometriosis. **Hum Pathol.**, v. 19, p. 1080-1084, 1988.

LANES, S.F.; BIRMANN, B.; WALKER, A.M.; SINGER, S. Oral contraceptive type and functional ovarian cysts. **Am J Obstet Gynecol.**, v. 166, p. 956-961, 1992.

LAU, W.Y.; LEOW, C.K.; LI, A.K.C. History of endoscopy and laparoscopy surgery. **World J Surg.**, v.21, p.444-453, 1999.

LAUPACIS, A.; WELL, G.; RICHARDSON, W.S.; TUGWELL, P., for the evidence-based working group. V. How to use article about prognosis. **JAMA.**, v. 272, p. 234-237, 1994.

LÉCURE, F.; TAURELLE, R. Transperitoneal laparoscopic pelvic lymphadenectomy for gynecologic malignancies (I), technique and results. **Surg Endosc.**, v. 12, p.1-6, 1998(a).

LÉCURE, F.; TAURELLE, R. Transperitoneal laparoscopic pelvic lymphadenectomy for gynecologic malignancies (II), indications. **Surg Endosc.**, v. 12, p.97-100, 1998(b).

LEFEBVRE, C.; CLARKE, M.J. Identifying randomised trials. In: EGGER, M., SMITH, G.D., ALTMAN, D.G. **Systematic Review in Health Care**. London, BMJ PublishingGroup, 2001, p.69-86.

LEHMANN-WILLENBROCK, E.; RIEDEL, H.H.; MECKE, H.; SEMM, K. Pelviscopy laparoscopy and its complications in Germany, 1949-1988. **J Reprod Med.**, v. 37, p.671-677, 1992.

LEHNER, R.; WENZL, R.; HEINZL, H.; HUSSLEIN, P.; SEVELDA, P. Influence of delayed staging laparotomy after laparoscopic removal of ovarian masses later found malignant. **Obstet Gynecol.**, v. 92, p. 967-971, 1998.

LEMENEN, A.; LEHTOVIRTA, P. Spread of ovarian cancer after laparoscopy surgery: report of eight cases. **Gynecol Oncol.**, v. 75, p. 387-390, 1999.

LÉONARD, F.; RIZK, E.; ROBIN, F.; BOUCAYA, V.; TAURELLE, R.; LECURU, F. Complications de la coeliochirurgie gynécologique. Résultats d'une étude prospective unicentrique. **Contracept Fétil Sex.**, v. 27, p. 687-690, 1999.

LÉONARD, F.; LECURU, F.; RIZK, E.; CHASSET, S.; ROBIN, F.; TAURELLE, R. Perioperative morbidity of gynecological laparoscopy. **Acta Obstet Gynecol.**, v.79, p.129-134, 2000.

LERMAN, R.I.; PITCOCK, A.J. Frozen section experience in 3.249 specimens. **Surg Gynecol Obstet.**, v. 135, p. 930-932, 1992.

LERNER, J.P.; TIMOR-TRITSCH, I.E.; FEDERMAN, A.; ABRAMOVICH, G. Transvaginal ultrasonographic characterization of ovarian masses with an improved, weighted scoring system. **Am J Obstet. Gynecol.**, v.170, p.81-85, 1994.

LEVINE, M.; WALTER, S.; LEE, H.; HAINES, T.; HOLBROOK, A.; MOYER, V., for the evidence working group. User's guides to the medical literature. IV. How to use an article about harm? **JAMA.**, v. 271, p. 1615-1619, 1994.

LIN, P.; FALCONE, T.; TULANDI, T. Gynecology. Excision of ovarian dermoid cyst by laparoscopy and by laparotomy. **Am J Obstet Gynecol.**, v. 173, p.769-771, 1995.

LORENZ, W.; TROILD, H.; SOLOMKIN, J.S.; NIES, C.; SITTER, H.; KOLLER, M.; KRACK, W.; ROIZEN, M.F. Second step: testing-outcome measurements. **World J Surg.**, v.23, p.768-780, 1999.

LUXMAN, D.; BERGMAN, A.; SAGI, J.; DAVID, M.P. The postmenopausal adnexal mass: Correlation between ultrasonic and pathologic findings. **Obstet Gynecol.**, v.77, p.726-728, 1991.

LYON, F.A.; SINYKIN, M.B.; MCKELVEY, J.L. Granulosa-cell tumors of the ovary: Review of 23 cases. **Obstet Gynecol.**, v. 21, p. 67-74, 1963.

MAGE, G.; CANIS, M.; MANHES, H.; POULY, J.L.; WATTIEZ, A.; BRUHAT, M.A. Laparoscopic management of adnexal cysts masses. **J Gynecol Surg.**, v.6, p. 71-79, 1990.

MAGGINO, T.; SOPRACORDEVOLLE, F.; MATARESE, M.; DI PASQUALE, C.; TAMBUSCIO, G. CA-125 serum level in the diagnosis of pelvic masses: comparison with other methods. **Eur J Gynaecol Oncol.**, v. 8, p. 590-594, 1987.



MAGGINO, T.; GADDUCCI, A.; ADDARIO, V.D.; PECORELLI, S.; LISSONI, A.; STELLA, M.; ROMAGNOLO, C.; FEDERGHINI, M.; ZUCCA, S.; TRIO, D.; TROVÒ, S. Prospective multicenter study on CA 125 in postmenopausal pelvic masses. **Gynecol Oncol.**, v. 54, p. 117-123, 1994.

MAGRINA, J.F.; CORNELLA, J. Office management of ovarian cysts. **Mayo Clinic Proc.**, v. 72, p. 653-656, 1997.

MAIMAN, M.; SELTZER, V.; BOYCE, J. Laparoscopic excision of ovarian neoplasm subsequently found to be malignant. **Obstet Gynecol.**, v.77, p. 563-565, 1991.

MAIS, V.; AJOSSA, S.; PIRAS, B.; MARONGIU, D.; GUERRIERO, S.; MELIS, G.B. Treatment of nonendometriotic benign adnexal cysts: a randomized comparison of laparoscopy and laparotomy. **Obstet Gynecol.**, v. 86, p. 770-774, 1995.

MALIK, E.; BÖHM, W.; NITSCH, C.D.; ROSSMANITH, W.G. Laparoscopic management of ovarian tumors. **Surg Endosc.**, v. 12, p. 1326-1333, 1998.

MALKASIAN, G.D.; KNAPP, R.C.; LAVIN, P.T.; ZURAWSKI, V.R.; PODRATZ, K.C.; STANHOPE, C.R.; MORTEL, R.; BEREK, J.; BAST, T.C; RITTS, R.E. Preoperative evaluation of serum CA 125 levels in premenopausal and postmenopausal patients with pelvic masses: discrimination of benign from malignant disease. **Am J Obstet Gynecol.**, v. 159, p.341-346, 1988.

MARQUES, E.F.; CHOJNIK, R. Diagnóstico por imagem em câncer de ovário. In: ABRÃO, F.S.; ABRÃO, M.S. **Câncer do ovário**. São Paulo: Roca, 1997. p. 218-228.

MATTINGLY, R.F.; THOMPSON, J.D. Abertura e fechamento do abdome. In: \_\_\_\_\_. Te Linde – Ginecologia Operatória. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1988.

MAYNARD, A. Evidence-based medicine: an incomplet method for informing treatment choices. **Lancet.**, v.349, p. 126-128, 1997.

MARTIN, D.C.; BERRY, J.D. Histology of chocolate cysts. **J Gynecol Surg.**, v. 6, p.43-46,1990.

MATHEW, G.; WATSON, D.I.; ROFE, A.M.; BAIGRIE, C.F.; ELLIS, T.; JAMIESON, G.G. Wound metastases following laparoscopic and open surgery for abdominal cancer in a rat model. **Br J Surg.**, v.83, p.1087-1090, 1996.

MATTHEWS, J.R. Major Greenwood versus Almroth Wright: contrasting visions of “scientific” medicine in Edwardian Britain. **Bull Hist Med.**, v.69, p.30-43, 1995.

McCORMICK, J. Death of the personal doctor. **Lancet.**, v.348, p.667-668, 1996.

McGOWAN, L.; PARENT, L.; LEDNAR, W.; NORRIS, H.J. The woman at risk for developing ovarian cancer. **Gynecol Oncol.**, v. 7, p. 325-344, 1979.

McLEOD, R.S. Issues in surgical randomized controlled trials. **World J Surg.**, v.23, p. 1210-1214, 1999.

MERRIL, J.A.; NELSON JR, J.H.; DOLAN, T.E. Lesions of the ovary. In: DANFORTH, D.N; DIGMAN,W.J.; HENDRICKS, C.H.; VAN MAECK, J.S. **Obstetrics and Gynecology**. 4.ed. Philadelphia: Harper& Row Publishers, 1982, p. 1114-1168.

METTLER, L.; IRANI, S.; SEMM, K. Ovarian surgery via pelviscopy. **J Reprod Med.**, v. 38, p. 130-132, 1993.

METTLER, L. The cystic adnexal mass:patient selection, surgical techniques and long-term follow-up. **Curr Opin Obstet Gynecol.**, v.13, p. 389-397, 2001(a).

METTLER, L.; JACOBS, V.; BRANDENBURG, K.; JONAT, W.; SEMM, K. Laparoscopic management of 641 adnexal tumors in Kiel, Germany. **J Am Assoc Gynecol Laparosc.**, v. 8, p. 74-82, 2001(b).

MINTZ, M. Risks and prophylaxis in laparoscopy: a survey of 100.000 cases. **J Reprod Med.**, v. 18, p. 269-272, 1977.

MIRANDA, C.S.; CARVAJAL, A.R.; ESCOBAR, P. Complications of operative laparoscopy . **Gynaecol Endosc.**, v. 9, p. 161-165, 2000.

MODAN, B.; RON, E.; LERNER-GEVA, L.; BLU MSTEIN,T.; MENCZER, J.; RABINOVICI, J.; OELSNER, G.; FREEDMAN, L.; MASHIACH,S.; LUNENFELD, B. Cancer incidence in a Cohort of infertile women. **Am J Epidemiol.**, v. 147, p. 1038-1042, 1998.

MOGENSEN, O.; MOGENSEN, B.; JAKOBSEN, A. CA 125 in the diagnosis of pelvic masses. **Eur J Cancer Clin Oncol.**, v. 25, p. 1187-1190, 1989.

MOHRER, D.; SCHULZ, K.F.; ALTMAN, D. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. **JAMA.**, v.285, p.1987-1991, 2001.

MOHER, D.; COOK, D.J.; EASTWOOD S.; OLKIN, I.; RENNIE, D.; STROUP, D.F., for the QUORUM Group. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUORUM statement. **Lancet.**, v.354, p.1896-1999.

MORGANTE, G.; DITTO, A.; MARCA, A.; TROTTA, V.; De LEO, V. Surgical treatment of ovarian dermoid cysts. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Bio.**, v. 81, p. 47-50, 1998.

MORICE, P.; PAUTIER, P.; MERCIER, S.; SPATZ, A.; LHOMME, C.; DUVILLARD, P.;GERBAULET, A.; CASTAIGNE, D. Laparoscopic prophylactic oophorectomy in women with inherited risk of ovarian cancer. **Eur J Gynaecol Oncol.**, v. XX, p. 202-204, 1999.

MULLER, J.M.; SCHWENK, W.; JACOBI, C.A.; BÖHM,B. Endoscopic surgery: fit for malignancy? **World J Surg.**, v.23, p.808-815, 1999.

MULROW, C.D. Systematic Reviews: Rationale for systematic reviews. **BMJ.**, v. 309, p. 587-599, 1994.

MUTTER, D.; TASSETTI, V.; SOLIS-CAXAJ, C.; APRAHAMIAN, M.; MARESCAUX, J. Increased tumor growth and spread after laparoscopy vs Laparotomy. **Surd Endosc.**, v. 13, p. 365-370, 1999.

NARDUCCI, F.; LANVIN, D.; OCCELLI, B.; MIANNAY, E.; DANET, S.; QUERLEU, D. No difference found in survival using carbon dioxide laparoscopy, helium laparoscopy, or laparotomy in an adenocarcinoma nude mouse model. **Gynaecological Endoscopy.**, v. 9, p. 409-415, 2000.

NATIONAL CANCER INSTITUTE (EUA). **SEER 1973-1998 Cancer Statistics Review**. Disponível em < <http://seer.cancer.gov/Publications/CSR1973-1998/ovary.pdf> > Acesso em: 12 jun 2001.

NELSON, L.; EKBOM, A.; GERDIN, E. Ovarian cancer in Young women in Sweden, 1989-1991. **Gynecol Oncol.**, v. 74, p.472-476, 1999.

NEZHAT, F.; NEZHAT, C.; ALLAN, C.J.; METZGER, D.A.; SEARS, D.L. Clinical and histologic classification of endometriomas: implications for a mechanism of pathogenesis. **J Reprod Med.**, v. 37, p. 771-776, 1992 (a).

NEZHAT, F.; NEZHAT, C.; WELANDER, C.E.; BENIGNO, B. Four ovarian cancers diagnosed during laparoscopic management of 1011 women with adnexal masses. **Am J Obstet Gynecol.**, v.167, p. 790-796, 1992(b).

NIETO, J.J.; ROLFE K.J.; MACLEAN, A.B.; HARDIMAN, P. Ovarian cancer and infertility: genetic link? **Lancet.**, v. 354, p. 649, 1999.

NIH CONSENSUS CONFERENCE. Ovarian Cancer. Screening, treatment, and follow-up. NIH consensus development panel on ovarian cancer. **JAMA.**, v.273, p. 491-497, 1995.

NILOFF, J.M.; KNAPP, R.C.; SCHAEZTL, E.; REYNOLDS, C.; BAST, R.C. CA 125 antigen levels in obstetric and gynecologic patients. **Obstet Gynecol.**, v.64, p. 703-707, 1984.

NISSOLE, M.; BASSIL, S.; DONNEZ, J. Laparoscopic management of ovarian cysts. In: DONNEZ, J.; NISSOLE, M. **An atlas of laser operative laparoscopy and hysteroscopy**. London: Parthenon Publishing group, 1994. p.145-163.

NISSOLE, M.; DONNEZ, J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. **Fertil Steril.**, p. 585-596, 1997.

NITKE, S.; GOLDMAN, G.A.; FISCH, B.; KAPLAN, B.; OVADIA, J. The management of dermoid cysts – a comparative study of laparoscopy and laparotomy. **Isr J Med Sci.**, v.32, p.1177-1179, 1996.

OBIAKOR, I.; MAINAN, M.; MITTAL, K.; AWOBULUYI, M.; DiMAIO, T.; DEMOPOULOS, R. The accuracy of frozen section in the diagnosis of ovarian neoplasms. **Gynecol Oncol.**, v. 43, p. 61-63, 1991.

OBWEGESER, R.; DEUTINGER, J.; BERNASCHECK, G. The risk of malignancy with an apparently simple adnexal cysts on ultrasound. **Arch Gynecol Obstet.**, v. 253, p. 117-120, 1993.

O'CONNELL, G.J.; RYAN, E.; MURPHY, J.; PREFONTAINE, M. Predictive value of CA 125 for ovarian carcinoma in patients presenting with pelvic masses. **Obstet Gynecol.**, v. 70, p.930-932, 1987.

O'FLYNN, K.J.; IRVING, M. On the need for evidence-based surgery. **Evidence-Based Medicine.**, v.4, p. 6-8, 1999.

OLIVE, D.L.; SCHAWARTZ, L.B. Endometriosis. **N Engl J Med.**, v. 328, p. 1759-1766, 1993.

OSMERS, R.; OSMERS, M.; VON MAYDEL, B.; WAGNER, B.; KUHN, W. Gynecology: preoperative evaluation of ovarian tumors in the premenopause by transvaginasonography. **Am J Obst Gynecol.**, v. 175, p. 428-434, 1996.

OXMAN, A.D; SACKETT,D.L.; GUYATT, G.H., for the evidence-based working group. User's guides to medical literature. I. How to get started. **JAMA.**, v.270, p. 2093-2097, 1993.

OXMAN, A.D; COOK, D.J.; GUYATT, G.H., for the evidence-based working group. User's guides to medical literature. VI. How to use an overview. **JAMA.**, v.271, p. 1367-1371, 1994.

PALEY, P.J. Screening for the major malignancies affecting women: current guidelines. **Am J Obstet Gynecol.**, v. 184, p. 1021-1030, 2001.

PAPASAKELARIOU, C.; SAUNDERS, D.; De la ROSA, A. Comparative study of laparoscopic oophorectomy. **J Am Assoc Gynecol Laparosc.**, v. 2, p. 407-410, 1995.

PASCALICCHIO, J.C.; FRISTACHI, C.E.; CASTANHO, P.R.O.L.; KUE, C.M.; PIATTO, S.; BACARAT, F.F. Epidemiologia do câncer de ovário no Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Cancerologia**, São Paulo, ano 3, n.11, jul/maio/ agost 2000. Disponível em: <<http://www.rsbcancer.com.br/rsbc/11artigo3.asp?nrev=N%C2%BA%C2%A011>> Acesso em: 10 jun. 2001.

PASCUAL, M.A.; HERETER, L.; TRESSERRA, F.; CARRERAS, O.; UBEDA, A.; DEXEUS, S. Transvaginal sonographic appearance of functional ovarian cysts. **Hum Reprod.**, v. 12, p. 1246-1249, 1997.

PASTNER, B.; MANN, W. The value of preoperative serum CA 125 levels in patients with pelvic masses. **Am J Obstet Gynecol.**, v. 159, p. 873-876, 1988.

PAREDES, R.V. Manejo de tumor ovarico: laparotomia vs laparoscopia. **Acta Cancerologica.**, v. 1, p. 42-46, 1997.

PECORELLI, S.; ODICINO, F.; MAISONNEUVE, P.; CREASMAN, W.; SHEPHERD, J.; SIDERI, M.; BENEDET, J. Carcinoma of the ovary: FIGO nomenclature 1988. **FIGO staging of Gynecologic Cancer**. Disponível em:

< <http://www. figo.org/default.asp?id=/00000041.htm> > Acesso em: 16 jun. 2001

PEIPERT, J.F.; GLENNON, M. Observational studies. **Clin Obstet Gynecol.**, v.41, p. 235-244, 1998.

PETRICOIN, E.F.; ARDEKANI, A.M.; HITT, B.A.; LEVIUNE, P.J.; FUSARO, V.A.; STEINBERG, S.M.; MILLS, G.B.; SIMONE, C.; FISHMAN, D.A.; KOHN, E.C.; LIOTTA, L.A. Use of proteomic patterns in serum to identify ovarian cancer. **Lancet.**, v. 359, p. 572-577, 2002.

PINOTTI, A.J.; FRANZIN, C.M.M.O.; MARUSSI, E.F.; ZEFERINO, L.C. Evolution of cysts and adnexal tumors identified by echography. **Int J Gynaecol Obstet.**, v. 26, p. 109-114, 1988.

PITTAWAY, D.E.; FAYEZ, J.A. Serum CA – 125 antigen levels increase during menses. **Am J Obstet Gynecol.**, v. 156, p.75-76, 1987.

PITTAWAY, D.E.; TAKACS, P.; BAUGUESS, P. Laparoscopic adnexectomy: a comparison with laparotomy. **Am J Obstet Gynecol.**, v. 171, p. 385-391, 1994.

PHILLIPS, B.; BALL, C.; SACKETT, D.; BADENOCH, D.; STRAUS, S; HAYNES, B.; DAWES M. **Oxford Centre for evidence-based Medicine Levels of Evidence Grades of Recommendation** (may 2001). Disponível em:  
< <http://163.196.10/docs/levels.html>. Acesso em: 04 junho 2002.

PIVER, M.S.; BAKER, T.R.; PIEDMONTE, M.; SANDECKI, A.M. Epidemiology and etiology of ovarian cancer. **Semin Oncol.**, v.18, p. 177-185, 1991.

POMEL, C.; PROVENCHER, D.; DAUPLAT, J.; GAUTHIER, P.; BOUEDEC, G.; DROUIN, P.; AUDET-LAPOINTE, P.; DUBUC-LISSOIR, J. Laparoscopic staging of early ovarian cancer. **Gynecol Oncol.**, v. 58, p. 301-306, 1995.

POSSOVER, M.; KARUSE, N.; PLAUL, K.; KÜHNE-HEID, R.;SCHENEIDER, A. Laparoscopic para-aortic and pelvic lymphadenectomy: experience with 150 patients and review of the literature. **Gynecol Oncol.**, v. 71, p. 19- 28, 1998.

POWELL, D.E.; PULS, L.; VAN NAGELL JR, J. Current concepts in epithelial ovarian tumors: does benign to malignant transformation occur? **Hum Pathol.**, v. 23, p. 846-847, 1992.

POZZI, S.; JAYLE, F. Ovariectomie abdominale. In:\_\_\_\_\_. **Traité de gynécologie clinique et opératoire**. Paris: Masson, 1907. p. 978-981.

PRENTICE, A. Endometriosis. **BMJ.**, v. 323, p. 93-95, 2001.

PULS, L.E.; POWELL, D.E.; DEPRIEST, P.D.; GALLION, H.H.; HUNTER, J.E.; KRISCIO, R.J.; VAN NAGELL JR, J.R. Transition from benign to malignant epithelium in mucinous and serous ovarian cystadenocarcinoma. **Gynecol Oncol.**, v.47, p.53-57, 1992.

PULS, L.; HEIDTMAN, E.; HUNTER, J.E.; CRANE, M.; STAFFORD, J. The accuracy of frozen section by tumor weight for ovarian epithelial neoplasms. **Gynecol Oncol.**, v. 67, p. 16-19, 1997.

QUINLAN, D.J.; TOWNSEND, D.E.; JOHNSON, G.H. Safe and cost-effective laparoscopic removal of adnexal masses. **J Am Assoc Gynecol Laparosc.**, v.4, p.215-218, 1997.

REDWINE, D.B. The distribution of endometriosis in the pelvis by age groups and fertility. **Fertil Steril.**, v.47, p. 173-175, 1987.

REEVES, B. Health-technology assessment in surgery. **Surgery.**, v.353 (suppl. 1), p. 1-2, 1999.

REICH, H.; McGLYNN, F.; WILKIE, W. Laparoscopic management of stage I ovarian cancer, a case report. **J Reprod Med.**, v. 35, p. 601-605, 1990.

REVIEW MANAGER (RevMAN) [computer program]. Version 4.1 for Windows. Oxford, England: The Cochrane Collaboration, 2000.

RICHARDSON, G.; ROBERTSON, D.I.; O'CONNOR, M.E.; NATION, J.G.; STUART, G.C.E. Malignant transformation occurring in mature cysts teratomas of the ovary. **CJS.**, v. 33, p. 499-503, 1990.

RICHARDSON, W.S.; DETSKY, A.S., for the evidence-based working group VII. How to use a clinical decision analysis. A. Are the results of the study valid? **JAMA.**, v. 273, p. 1292-1295, 1995 (a).

RICHARDSON, W.S.; DETSKY, A.S., for the evidence-based working group VII. How to use a clinical decision analysis. B. What are the results and will they Help me in caring for my patients? **JAMA.**, v.273, p. 1610-1613, 1995 (b).

ROBBINS, S.L.; COTRAN, R.S.; KUMAR, V.; SCHOEN, F.J. Aparelho genital feminino. In:\_\_\_\_\_. **Patologia estrutural e funcional**. 5.ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1996, p. 930-979.

RODRIGUEZ, C.; PATEL, A.V.; CALLE, E.E.; JACOB, E.J.; THUN, M.J. Estrogen replacement therapy and ovarian cancer mortality in a large prospective study of US women. **JAMA.**, v.285, p. 1460-1465, 2001.

RONNETT, B.M.; KURMAN, R.J.; ZAHN, C.M.; SHMOOKLER, B.M.; JABLONSKI, K.A.; KASS, M.E.; SUGARBAKER, P.H. Pseudomyxoma peritonei in Women. **Hum Pathol.**, v. 26, p. 509-524, 1995.

ROSE, P.G.; RUBIN, R.B.; NELSON, B.E.; HUNTER, R.E.; REALE, F.R. Accuracy of frozen-section (intraoperative consultation) diagnosis of ovarian tumors. **Am J Obstet Gynecol.**, v. 171, p.823-826, 1994.

ROSEMBERG, W.; DONALD, A. Evidence based medicine: an approach to clinical problem-solving. **BMJ.**,v.310, p.1122-1126, 1995.

ROSEMBERG, A.L.; WEI, J.T. Clinical study designs in the urologic literature: a review for the practicing urologist. **Urology.**, v.55, p. 468-476, 2000.

ROSSING, M.A.; DALING, J.R.; WEISS, N.S.; MOORE, D.E.; SELF, S.G. Ovarian tumors in a cohort of infertile women. **N Engl J Med.**, v. 331, p. 771-776, 1994.

RULIN, M.C.; PRESTON, A.L. Adnexal mass in postmenopausal women. **Obstet Gynecol.**,v. 70. p. 578-581, 1987.

RUTKOW, I.M. Socioeconomic aspects. **World J Surg.**, v. 23, p. 781-785, 1999.

SACKETT, D.L.; HAYNES, R.B. On the need for evidence-based medicine. **ACP J Club.**, v.1, p.5, 1995.

SACKETT, D.L. Evidence based medicine: what is it and what it isn't. **BMJ.**, v.312, p.71-72, 1996.

SACKETT, D.L. Down with odds ratios!. **Evidence-Based Medicine.**, v. 1, p. 164-166, 1996.

SAIDI, M.H.; VANCAILLIE, T.G.; WHITE, A.J.; SADLER, R.K.; SETZLER, F.D.; AKRIGHT, B.D.; FARHART, S.A. Complications and cost of multipuncture Laparoscopy: a review of 264 cases. **Gynaecol Endosc.**, v. 3, p.85-90, 1994.

SAIDI, M.H.; VANCAILLIE, T.G.; WHITE, A.J.; SADLER, R.K.; AKRIGHT, B.D.; FARHART, S.A. complications of major operative laparoscopy: a review of 452 Cases. **J Reprod Med.**, v. 41, p. 471-476, 1996.

SAMPSON, J.A. Endometrial carcinoma of the ovary, arising in endometrial tissue in that organ. **Arch Surg.**, v. 10, p. 1-72, 1925.

SASSONE, A.M.; TIMOR-TRITSCH, I.E.; ARTNER, A.; WESTHOFF, C.; WARREN, W.B. Transvaginal sonographic characterization of ovarian disease: evaluation of a new scoring system to predict ovarian malignancy. **Obstet Gynecol.**, v.78, p.70-76, 1991.

SAUERLAND, S.; LEFERING, R.; NEUGEBAUER, E.A.M. The pros and cons of evidence-based surgery. **Langenbeck's Arch Surg.**, v.384, p.423-431, 1999.

SCHULZ, K.F. Subverting randomization in controlled trials. **JAMA.**, v.274, p.1456-1458, 1995.

SCHULZ, K.F. Randomized controlled trials. **Clin Obstet Gynecol.**, v.41, p.245-256, 1998.

SCHUTTER, E.M.J.; KENEMANS, P.; SOHN, C.; KRISTEN, P.; CROMBACH, G.; WESTERMANN, R.; MÖBUS, V.; KAUFMANN, M.; CAFFIER, H.; SCHMIDT-RHODE, P.; KREIENBERG, R.; VERSTRAETEN, R.A.; CORNILLIE, F. Diagnostic value of pelvic examination ultrasound, and serum CA 125 in postmenopausal women with a pelvic mass. **Cancer.**, v. 74, p.1398-1406, 1994.

SCULLY, R.E. Early de novo ovarian cancer and cancer developing in benign ovarian lesions. **Int J Gynaecol Obstet.**, v. 49 (suppl), p. S9-S15, 1995.

SCULLY, R.E. Histological typing of ovarian tumours. **World Health Organization International histological classification of tumors.** 2.ed. Berlin: Springer-Verlag, 1999.

SCULLY, R.E. Influence or origin of ovarian cancer on efficacy of screening. **Lancet.**, v. 355, p. 1028-1029, 2000.

SCURRY, J.; WHITEHEAD, J.; HEALEY, M. Classification of ovarian endometriotic cysts. **Int J Gynecol Pathol.**, v. 20, p.147-154, 2001.

SELTZER, V. Laparoscopic surgery for ovarian lesions: potential pitfalls. **Clin Obstet Gynecol.**, v.36, p402-412, 1993.

SEMM, K.; METTLER, L. Technical progress in pelvic surgery via operative laparocopy. **Am J Obstet Gynecol.**, v.138, p.121-127, 1980.

SEVELDA, P.; VAVRA, N.; SCHEMPER, M.; SALZER, H. Prognostic factors for survival in stage I epithelial ovarian carcinoma. **Cancer.**, v. 65, p. 2349-2352, 1990.

SHALEV, E.; ELIYAHU, S.; PELEG, D.; TSABARI, A. Laparoscopic management of adnexal cysts masses in postmenopausal women. **Obstet Gynecol.**, v. 83, p. 594-596, 1994.

SHALEV, E.; BUSTAN, M.; ROMANO, S.; GOLDBERG, Y.; BEN-SHLOMO, I. Laparoscopic resection of ovarian benign cystic teratomas:experience with 84 cases. **Hum Reprod.**, v. 13, p. 1810-1812, 1998.

SHUSHAN, A.; MOHAMED, H.; MAGOS, A.L. How long does laparoscopic surgery really take? Lessons learned from 1000 operative laparoscopies. **Hum Reprod.**, v. 14, p. 39-43, 1999 (a).

SHUSHAN, A.; MOHAMED, H.; MAGOS, A.L. A case-control study to compare the variability of operating time in laparoscopic and open surgery. **Hum Reprod.**, v. 14, p. 1467-1469, 1999 (b).

SICINSKA, J.; MUTRYNOWASKI, A.; MIRKOWICZ, M.; EL-RABTI, A.; ZABIELSKA, R. Laparoscopic surgery in the treatment of benign tumors. **Fertil Steril.**, v. 70 (2s) suppl 1, p.368s, 1998.

SIGURDSSON, K.; ALM, P.; GULLBERG, B. Prognostic factors in malignant epithelial ovarian tumors. **Gynecol Oncol.**, v. 15, p.370-380, 1983.



SILVA, O.B.; STEIN, A. Medicina baseada em evidências. **Revista AMRIGS**, v. 43, p. 205-209, 1999.

SILVA, O.B.; STEIN, A. Medicina baseada em evidências. Número necessário para tratar (NNT): um parâmetro útil para analisar artigos com enfoque terapêutico ou preventivo. **Revista AMRIGS**, v. 45, p. 146-150, 2001.

SINCLAIR, J.C.; BRACKEN, M.B. Clinically useful measure of effect in binary analysis of randomized trials. **J Clin Epidemiol.**, v.47, p. 881-889, 1994.

SJÖVALL, K.; NILSSON, B.; EINHORN, N. Different types of rupture of the tumor capsule and the impact on survival in early ovarian carcinoma. **Int J Gynecol Cancer.**, v. 4, p. 333-336, 1994.

SLAVUTIN, L.; ROTTERDAM, H. Frozen section diagnosis of serous epithelial tumors of the ovary. **Am J Diag Gynecol Obstet.**, v. 1, p. 89-94, 1979.

SMEETH, L.; HAINES, A.; EBRAHIM, S. Numbers needed to treat derived from meta-analysis – sometimes informative, usually misleading. **BMJ.**, v. 318, p.1548-1551, 1999.

SMIDT, V.J.; SINGH, D.M.; HURTEAU, J.; HURD, W. Effect of carbon dioxide on human ovarian carcinoma cell growth. **Am J Obstet Gynecol.**, v. 185, p. 1314-1317, 2001.

SOPER, J.T.; HUNTER, V.J.; DALY, L.; TANNER, M.; CREASMAN, W.T.; BAST, R.C. Preoperative serum tumor-associated antigen levels in women with pelvic masses. **O'bstet Gynecol.**, v. 75, p. 249- 254, 1990.

SOPER, N.J.; BRUNT, L.M.; KERBL, K. Laparoscopic general surgery. **N Engl J Med.**, v. 330, p.409-419, 1994.

SOX, H.C.; BLATT, M.A.; HIGGINS, M.C.; MARTON, K.I. Measuring the accuracy of Clinical data. In: \_\_\_\_\_. **Medical decision making**. Woburn, Butterworth-Heinemann, 1988, p. 103-145.

SPANOS, W.J. Preoperative hormonal therapy of cystic adnexal masses. **Am J Obstet Gynecol.**, v. 116, p. 551-556, 1973.

STEIN, A.L.; KOONINGS, P.P.; SCHLAERTH, J.B.; GRIMES, D.A; ABLAING III, G. Relative frequency of malignant paraovarian tumors: should paraovarian tumors be aspirated? **Obstet Gynecol.**, v. 75, p. 1029-1031, 1990.

STERNBERG, W.L.; DHURANDHAR, H.N. Functional ovaria tumors of stromal and sex cord origin. **Hum Pathol.**, v. 8, p. 565-582, 1977.

STERNE, J.A.C.; EGGER, M.; SMITH, G.D. Investigating and dealing with publication and other biases in meta-analysis. **BMJ.**, v.323, p.101-105, 2001.

SUTTON, A.J.; ABRAMS, K.R.; JONES, D.R.; SHELDON, T.A.; SONG, F. **Methods for Meta-analysis in Medical research**. New York: John Wiley & Sons, 2000.

TAILOR, A.; JURKOVIC, D.; BOURNE, T.H.; COLLINS, W.P.; CAMPBELL, S. Sonographic prediction of malignancy in adnexal masses using multivariate logistic regression analysis. **Ultrasound Obstet Gynecol.**, v. 10, p. 41-47, 1997.

TARGARONA, E.M.; MARTINEZ, J.; NADAL, A.; BALAGUÉ, C.; CARDESA, A.; PASCUAL, S.; TRIAS, M. Cancer dissemination during laparoscopy surgery: tubes, gas and cells. **World J Surg.**, v.22, p. 55-61, 1998.

TEKAY, A.; JOUPPILA, P. Blood flow in benign ovarian tumors and normal ovaries during the follicular phase. **Obstet Gynecol.**, v. 86, p. 55-59, 1995.

TEKAY, A.; JOUPPILA, P. Controversies in assessment of ovarian tumors with transvaginal color Doppler ultrasound. **Acta Obstet Gynecol Scand.**, v. 75, p.316-329, 1996.

TINGULSTAD, S.; HAGEN, B.; SKJELDESTAD, F.E.; ONSRUD, M.; KISERUD, T.; HALVORSEN, T.; NUSTAD, K. Evaluation of risk of malignancy index based on serum CA 125, ultrasound findings and menopausal status in the pre-operative diagnosis of pelvic masses. **Br J Obstet Gynaecol.**, v. 103, p. 826-831, 1996.

THIMMERMAN, D.; BOURNE, T.H.; TAILOR, A.; COLLINS, W.P.; VERRELST, H.; VANDERNBERGHE, K.; VERGOTE, I. A comparison of methods for preoperative discrimination between malignant and benign adnexal masses: the development of a new logistic regression model. **Am J Obstet Gynecol.**, v.181, p. 57-65, 1999.

THOMPSON, S.G. Systematic review: why sources of heterogeneity in meta-analysis should be investigated. **BMJ.**, v. 309, p. 1351-1355, 1994.

THOMSON, R.; LAVENDER, M.; MADHOK, R. How to ensure that guidelines are effective. **BMJ.**, v. 311, p. 237-242, 1995.

TRACKER, S.B.; STROUP, D.F.; PETERSON, H.B. Meta-analysis for the practicing obstetrician-gynecologist. **Clin Obstet Gynecol.**, v.41, p. 275-281, 1998.

TREVINO, R.A.; RAMÍREZ, A.M.; GARZA TREVINO, F.G.; CALANDA DE LA, A. Tratamiento de tumores anexiales por laparoscopia. **Ginec Obst Mex.**, v. 65, p.131-136, 1997.

TROILD, H. Endoscopic surgery: innovation versus evaluation-introduction. **World J Surg.**, v. 23, p. 743-744, 1999 (a).

TROILD, H. First step: the idea. **World J Surg.**, v.23, p. 754-767, 1999 (b).

TUXEN, M.K.; SÖLÉTORMOS, G.; PETERSEN, H.; SCHIØLER, V.; DOMBERNOWSKY, P. Assessment of biological variation and analytical imprecision of CA125, CEA, and TPA in relation to monitoring of ovarian cancer. **Gynecol Oncol.**, v. 74, p. 12-22, 1999.

TWAALFHOVEN, F.C.M.; PETERS, A.A.W.; TRIMBOS, J.B.; HERMANS, J.; FLEUREN, G.J. The accuracy of frozen section diagnosis of ovarian tumors. **Gynecol Oncol.**, v. 41, p. 189-192, 1991.

TWICKLER, D.M.; FORTE, T.B.; SANTOS-RAMOS, R.; McINTIRE, D.; HARRIS, P.; MILLER, D.S. The ovarian tumor index predicts risk for malignancy. **Cancer.**, v.86, p. 2280-2290, 1999.

USUBÜTÜN, A.; ALTINOK, G.; KÜCÜKALI, T. The value of intraoperative consultation (frozen section) in the diagnosis of ovarian neoplasms. **Acta Obstet Gynecol Scand.**, v. 77, p. 1013-1016, 1998.

VANDENBROUKE, J.P. Medical journals and the shaping of medical knowledge. **Lancet.**, v.352, p. 2001-2006, 1998

VAN NAGELL Jr, J.R.; DePRIEST, P.D.; REEDY, M.B.; GALLION, H.H.; UELAND, F.R.; PAVLIK, E.J.; KRYSCIO, R.J. The efficacy of transvaginal sonographic screening in asymptomatic women at risk for ovarian cancer. **Gynecol Oncol.**, v. 77, p. 350-356, 2000.

VASILEV, S.A.; SCHLAERTH, J.B.; CAMPEAU, J.; MORROW, C.P. Serum CA 125 levels in preoperative evaluation of pelvic masses. **Obstet Gynecol.**, v. 71, p. 751-756, 1988.

VELEBIL, P.; WINGO, P.A.; XIA, Z.; WILCOX, L.S.; PETERSON, H.B. Rate of Hospitalization for gynecologic disorders among reproductive-age women in the United States. **Obstet Gynecol.**, v. 86, p.764-776, 1995.

VENN, A.; WATSOM, L.; BRUINSMA, F.; GILES, G.; HEALY, D. Risk of cancer after use of fertility drugs with in-vitro fertilization. **Lancet.**, v. 354, p. 1586-1590, 1999.

VERCELLINI, P.; PARAZZINI, F.; BOLIS, G.; CARINELLI, S.; DINDELLI, M.; VENDOLA, N.; LUCHINI, L.; CROSIGNANI, P.G. Endometriosis and ovarian cancer. **Am J Obstet Gynecol.**, v. 169, p. 181-182, 1993.

VERCELLINI, P. Ovarian endometriosis. In: MARTIN, D.C. **Atlas of endometriosis.** London: Gower Medical Publishing, 1993. p. 11.2-11.4.

VERCELLINI, P.; SCARFONE, G.; BOLIS, G.; STELLATO, G.; CARINELLI, S.; CROSIGNANI, P.G. Site of origin of epithelial ovarian cancer: the endometriosis connection. **Br J Obstet Gynaecol.**, v. 107, p. 1155-1157, 2000.

VERGOTE. I.B.; BØRMER, O.L.; ABELER, V.M. Evaluation of serum CA 125 levels in the monitoring of ovarian cancer. **Am J Obstet Gynecol.**, v.157, p.88-92, 1987.

VESSEY, M.; METCALFE, A.; WELLS, C.; McPHERSON, K.; WESTHOFF, C.; YEATES, D. Ovarian neoplasms, functional ovarian cysts, and oral contraceptives. **BMJ.**, v. 294, p. 1518-1520, 1987.

VESSEY, M.P.; VILLARD-MACKINTOSH, L.; PAINTER, R. Epidemiology of endometriosis in women attending family planning clinics. **BMJ.**, v. 306, p. 182-184, 1993.

VINATIER, D.; DUFOUR, P.H.; COSSON, M.; QUERLEU, D. Laparoscopic in gynaecological cancer. **Surg Oncol.**, v. 5, p. 211-220, 1996.

VOLZ, J., KÖSTER, S.; WEIS, M.; SCHMIDT, R.; URBASCHEK, R.; MELCHERT, F.; ALBRECHT, M. Pathophysiologic features of a pneumoperitoneum at laparoscopy: a swine model. **Am J Obstet Gynecol.**, v. 174, p. 132- 140, 1996.

VOLZ, J.; KÖSTER, S.; SCHAEFF, B.; PAOLUCCI, V. Laparoscopic surgery: the Effects of insufflation gas on tumor-induced lethality in nude mice. **Am J Obstet Gynecol.**, v. 178, p.793-795, 1998.

VOLZ, J.; KÖSTER, S.; SPACEK, Z.; PAWELETZ, N. The influence of pneumoperitoneum used in laparoscopic surgery on an intraabdominal tumor growth. **Cancer.**, v.86, p.770-774, 1999.

VON THÉOBALD, P.; MARIE, G.; HERLICOVIEZ, M.; LEVY, G. Morbidité et mortalité de la coéloscopie. Étude rétrospective d'une série de 1429 cas. **Rev Fr Gynécol Obstet.**, v. 85, p. 611-614, 1990.

ZANETTA, G.; LISSONI, A.; TORRI, V.; DALLA VALLE, C.; TRIO, D.; RANGONI, G.; MANGIONI, C. Role of puncture and aspiration in expectant management of simple ovarian cysts: a randomized study. **BMJ.**, v. 313, p. 1110-1113, 1996.

ZANETTA, G.; FERRARI, L.; MIGNINI-RENZINI, M.; VIGNALI, M.; FADINI, R. Laparoscopic excision of ovarian dermoid cysts with controlled intraoperative spillage. **J Reprod Med.**, v. 44, p.815-820, 1999.

ZHENG, J.; WAN, M.; ZWEIZIG, S.; VELICESCU, M.; YU, M.C.; DUBEAU, L. Histologically benign or low-grade malignant tumors adjacent to high-grade ovarian carcinomas contain molecular characteristics of high-grade. **Cancer Res.**, v. 53, p.4138-4142, 1993.

ZINBERG, S. Practice guidelines- a continuing debate. **Clin Obstet Gynecol.**, v.41, p. 343-347, 1998.

ZURAWSKI, V.R.; KNAPP, R.C.; EINHORN, N.; KENEMANS, P.; MORTEL, R.; OHMI, K.; BAST, R.; RITTS, R.E.; MALKASIAN, G. An initial analysis of preoperative serum CA 125 levels in patients with early stage ovarian cancer. **Gynecol Oncol.**, v. 30, p.7-14, 1988.

WALLWIENER, D.; DIEL, I.J.; GRISCHKE, E.M.; BRANDSCH, R.; KUREK, R.; HEBERLING, D.; BASTERT, G. Die laparoskopie bei („ vermulet“) benignen ovarialtumoren zwischen benefit und katastrophe und die trügerische sicherheit laparoskopischer bergesäcke. **Zentralbl Gynakol.**, v. 118, p.53-61, 1996.

WANG, P.H.; YUAN, C.C.; LIN, G.; TAT, H.; CHAO, H.T. Risk factors contributing to early occurrence of port site metastases of laparoscopy surgery for malignancy. **Gynecol Oncol.**, v.72, p.38-44, 1999.

WATSON, D.I.; MATHEW, G.; ELLIS, T.; BAIGRIE, C.F.; ROFE, A.; JAMIESON, G.G. Gasless laparoscopy may reduce the risk of port-site metastases following laparoscopic tumor surgery. **Arch Surg.**, v. 132, p.166-169, 1997.

WEINER, Z.; THALER, I.; BECK, D.; ROTTEN, S.; DEUTSCH, M.; BRANDES, J. Differentiating malignant from benign ovarian tumors with transvaginal color flow imaging. **Obstet Gynecol.**, v. 79, p. 159-162, 1992.

WENZL, R.; LEHNER, R.; HUSSLEIN, P.; SEVELDA, P. Laparoscopic surgery in cases of ovarian malignancies: an Austria-wide survey. **Gynecol Oncol.**, v.63, p. 57-61, 1996.

WESTHOFF, C.L.; BERAL, V. Patterns of ovarian cysts hospital discharge rates in England Wales, 1962-1979. **BMJ.**, v. 89, p. 1348-1349, 1984.

WESTHOFF, C.L.; CLARK, C.J.G. Benign ovarian cysts in England and Wales and in the United States. **Br J Obstet Gynaecol.**, v. 99, p.329-332, 1992.

WHITEHEAD, A. The number needed to treat. In: WHITEHEAD, A. **Meta-analysis of controlled clinical trials**. Southerngate, John Wiley & Sons, LTD, 2002a. p.194-196.

WHITEHEAD, A. Multicentre trials. In: WHITEHEAD, A. **Meta-analysis of controlled clinical trials**. Southerngate, John Wiley & Sons, LTD, 2002b. p.253-254.

WHITTEMORE, A.S.; HARRIS, R.; ITNYRE, J. and the collaborative Ovarian Cancer Group. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 case- control studies. **Am J Epidemiol.**, v. 136, p. 1184-1202, 1992.

WOLF, S.I.; GOSINK, B.B.; FELDESMAN, M.R.; LIN, M.C.; STUENKEL, C.A.; BRALY, P.S.; PRETORIUS, D.H. Prevalence of simple adnexal cysts in postmenopausal Women. **Radiology.**, v.180, p. 65-71, 1991.

WONG, Y.; AMER, S.; LI, T.; COOKE, I.D. Laparoscopic management of ovarian cysts. **Gynaecol Endosc.**, v.9, p. 79-90, 2000.

WOODRUFF, J.D.; PROTOS, P.; PETERSON, W.F. Ovarian teratomas. Relationship of histologic and ontogenic factors to prognosis. **Am J Obstet Gynecol.**, v. 102, p. 702-714, 1968.

WOODRUFF, J.D.; JULIAN, C.G. Explorations into the genesis of ovarian malignancy. **Int J Gynaecol Obstet.**, v. 8, p. 587-592, 1970.

WOODRUFF, J.D.; PAMLEY, T.H.; KURMAN, R.J. The ovary. In: \_\_\_\_\_. **Atlas of Gynecology Pathology**. New York: Gower Medical Publishing, 1988. p. 7.2 – 7.47.

WOOLAS, R.P.; XU, F.J.; JACOBS, I.J.; YU, Y.H.; DALY, L.; BERCHUCK, A.; SOPER, J.T.; CALRKE-PEARSON, D.L.; ORAM, D.H.; BAST, R.C. Elevation of multiple serum markers in patients with stage I ovarian cancer. **J Natl Cancer Inst.**, v. 85, p. 1748-1751, 1993.

WRIGHT, J.G. Outcomes research: what to measure. **World J Surg.**, v. 23, p.1224-1226, 1999.

WU, C.C.; LEE, C.N.; CHEN, T.M.; SHYU, M.K.; HSIEH, C.Y.; HSIEH, F.J. Incremental angiogenesis assessed by color Doppler ultrasound in the Tumorigenesis of ovarian neoplasms. **Cancer.**, v.73, p. 1251-1256, 1994.

YANCIK, R. Ovarian cancer. Age contrasts in incidence, histology, disease stage at diagnosis, and mortality. **Cancer.**, v. 71, p. 517-523, 1993.

YEDEMA, C.; MASSUGER, L.; HILGERS, J.; SERVAAS, J.; POELS, L.; THOMAS, C.; KENEMANS, P. Pre-operative discrimination between and malignant ovarian tumors using a combination of CA 125 and CA 15.3 serum assays. **In J Cancer.**, suppl.3, p. 61-67, 1988.

YOUNG, R.H.; GILKS, B.; SCULLY, R.E. Mucinous of the appendix associated with mucinous tumors of the ovary and pseudomyxoma peritonei. **Am J Surg Pathol.**, v.15, p.415-429, 1991.

YUEN, P.M.; ROGERS, M.S. Laparoscopic removal of ovarian cysts using a zipper storage bag. **Acta Obstet Gynecol.**, v. 73, p. 829-831, 1994 (a).

YUEN, P.M.; ROGERS, M.S. Laparoscopic management of ovarian masses: the initial experience and learning curve. **Aust NZ J Obstet Gynecol.**, v. 34, p. 191-194, 1994 (b).

YUEN, P.M.; LO, K.W.K.; ROGERS, M.S. A comparison of laparotomy and laparoscopy in the management of ovarian masses. **J Gynecol Surg.**, v.11, p. 19-25, 1995.

YUEN, P.M.; YU, K.M.; YIP, S.K.; LAU, W.C.; ROGERS, M.S.; CHANG, A. A randomized prospective study of laparoscopy and laparotomy in the management of benign ovarian masses. **Am J Obstet Gynecol.**, v. 177, p. 109-114, 1997.

---

## **5 – ARTIGO EM PORTUGUÊS<sup>1</sup>**

---

---

<sup>1</sup> Artigo a ser enviado para a Cochrane Library.

**LAPAROSCOPIA *VERSUS***  
**LAPAROTOMIA NAS TUMORAÇÕES OVARIANAS**  
**BENIGNAS<sup>2</sup>**

*Lídia Rosi de Freitas Medeiros<sup>3</sup>*

Dissertação de Mestrado: “Laparoscopia *versus* laparotomia nas tumorações ovarianas benignas”.

Orientador: Dra. Jandyra Fachel

Co-orientador: Dr. Airton Stein

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, 2003

---

<sup>2</sup> Artigo produzido para a Dissertação de Mestrado: Laparoscopia *versus* laparotomia nas tumorações ovarianas. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, 2003.

Apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)

<sup>3</sup> Aluna do curso de Pós-Graduação em Epidemiologia (UFRGS)

e-mail: [lidia@portoweb.com.br](mailto:lidia@portoweb.com.br)

Rua: José Alencar 1244/1009 - Porto Alegre/RS - CEP: 90880-48



## RESUMO

**Objetivo** – Avaliar a cirurgia laparoscópica, comparando laparotomia em mulheres com tumor ovariano com pressuposto de benignidade.

**Delineamento** – Revisão sistemática quantitativa.

**Seleção de estudos** – Foram avaliadas 446 mulheres selecionadas de cinco estudos randomizados que comparavam laparoscopia (grupo tratamento com 244 casos) e laparotomia (grupo controle com 202 casos).

**Extração dos dados** – Desfechos dicotômicos para determinar: índice de complicação e dor pós-operatória. Desfechos contínuos para determinar: tempo cirúrgico, tempo de hospitalização e custo do procedimento.

**Resultados** – Apesar de a metanálise dos desfechos complicações, dor pós-operatória, tempo de hospitalização e custo total do procedimento cirúrgico estar a favor da cirurgia endoscópica, deve-se considerar que os estudos incluídos eram quantitativa e qualitativamente inadequados. Na cirurgia laparoscopia ocorreu uma redução significativa nos índices de: complicações com risco relativo (RR) de 0,37 (IC 95%: 0,23 a 0,59) e número necessário para tratar (NNT) de 4,5 (IC 95% 2,5 a 5,5); dor pós-operatória com RR de 0,32 (IC 95%: 0,19 a 0,53) e NNT de 1,6 (IC 95% 1,4 a 2); tempo de hospitalização com diferença entre as médias de -3,2 dias (IC 95%: -3,7 a -2,6) e com um custo total com diferença entre as médias de -1045 US\$ (IC 95% -1363 a -726). Entretanto, ocorreu um aumento no tempo cirúrgico, com diferença entre as médias de 10,7 minutos (IC 95% de 3,9 a 17,6) na cirurgia laparoscópica.

**Conclusão** – Não há evidências suficientes para recomendar cirurgia laparoscópica, no presente momento, para todos os casos de tumores ovarianos com pressupostos de benignidade.

## INTRODUÇÃO

Os cistos funcionais e as neoplasias benignas ovarianas são o achado ginecológico mais freqüente em mulheres na idade reprodutiva, sendo a quinta causa de hospitalização por doença ginecológica nos Estados Unidos e na Inglaterra<sup>1, 2</sup>, e 68% dessas pacientes acabam sendo submetidas a algum tipo de intervenção cirúrgica, a fim de excluir malignidade da tumoração<sup>3</sup>.

Nas últimas décadas, a laparoscopia cirúrgica vem sendo considerada padrão-ouro para tratamento cirúrgico de tumorações ovarianas com pressupostos de benignidade, devido ao menor trauma cirúrgico e ao menor custo hospitalar<sup>4</sup>. Aproximadamente 80% das tumorações ovarianas podem ser ressecadas com sucesso pela técnica endoscópica. Existem três vantagens do procedimento endoscópico: facilitar o diagnóstico de metástases peritoneais, prevenir a laparotomia com incisão transversa em casos com tumoração maligna e evitar laparotomias desnecessária em pacientes com tumoração ovariana benigna<sup>5</sup>.

Entretanto, o tratamento de tumoração ovariana é motivo de muitas controvérsias com relação à melhor conduta, isto é, deve ser laparoscopia ou laparotomia<sup>6</sup>. Os benefícios da cirurgia endoscópica são inquestionáveis quanto ao tempo de recuperação e hospitalização e a baixa intensidade de dor no pós-operatório<sup>7</sup>, porém, o tratamento de uma falsa tumoração benigna por endoscopia é um fator de mau prognóstico para câncer ovariano<sup>8</sup>.

A decisão sobre qual o tipo de tratamento cirúrgico para tratamento de tumoração ovariana é, então, tomada em condições de incerteza, pois é impossível dizer se a lesão é benigna, limítrofe ou maligna até que a cavidade abdominal seja inspecionada e realizados os exames citológico do líquido da cavidade peritoneal e histológico da peça<sup>9</sup>.

Até o momento não se sabe qual o melhor tratamento cirúrgico – se por laparoscopia ou por laparotomia. Desta forma, uma revisão sistemática quantitativa foi realizada para que a resposta procedente deste estudo possa ajudar a implementar um protocolo de tratamento validado por estudos com bons níveis de evidência.

## MÉTODOS

### ***Estratégias de busca***

A pesquisa foi realizada de maneira sistemática nos bancos de dados do *Medline* (Ovid e PubMed) (1966 até ago. de 2003), *Embase* (1980 até ago. de 2003), *Lilacs* (1980 até ago. 2003), da *Cochrane Library* (1984 até ago. de 2003). Foram utilizadas as seguintes palavras chaves para busca: *randomized control trial\**; *controlled clinical trial\**, *clinical trial*; *exp endometriosis*; *crossover procedure*; *random allocation*; *exp ovarian cysts*; *exp ovary cyst*; *exp adnexa disease*; *exp adnexal diseases*; *exp ovarian neoplasms*; *exp surgery*; *surger\**, *exp ovariectomy*; *oophorect\**; *exp surgical procedures*; *exp surgical technique*; *operative*; *laparo\**; *ovarian cysts*, *laparotomy*, *laparoscopy*; *ovarian surgery*. O símbolo “\*” difere em cada banco de dados e permite recuperar todas as variações com sufixos das palavras de origem. Não houve restrição de idioma.

### ***Critérios de seleção***

Todos os estudos randomizados que compararam a endoscopia com a laparotomia para o tratamento cirúrgico de tumoração ovariana com pressuposto de benignidade foram selecionados para avaliar os desfechos dicotômico (complicações e dor pós-operatória) e os contínuos (tempo cirúrgico, tempo de hospitalização e custo total do procedimento). Os critérios de inclusão foram estudos com laparoscopia (grupo tratamento) e controle (grupo laparotomia), em que os dois grupos tivessem sido operados pela mesma equipe de cirurgiões pertencentes à mesma instituição e que os critérios de inclusão e exclusão tivessem sido apropriadamente informados.

Os dados foram pesquisados de maneira independente por três revisores usando os critérios de inclusão. Estudos inadequados e duplicados foram excluídos do banco de dados. A decisão final de inclusão e exclusão foi orientada por uma lista (*checklist*). Discordâncias nos critérios de inclusão e exclusão foram resolvidas por consenso.

### ***Avaliação da qualidade***

Todos os estudos relevantes foram analisados em seus níveis de evidência. Tanto a qualidades metodológica dos estudos (validade interna e externa) quanto a qualidade como foi feita a alocação foram categorizadas em: adequada (A), confusa (B) e inadequada (C), seguindo dos detalhes de descrição destas categoria conforme *Cochrane Menstrual Disorders and Subfertility Group*<sup>10</sup>.

### ***Análise estatística dos dados***

Na análise dos desfechos dicotômicos (complicações e dor pós-operatória) os dados foram gerados em tabela 2 x 2, e o resultado de cada estudo foi expresso em risco relativo (RR), com intervalo de confiança de 95%<sup>10</sup>. Da mesma forma, foram calculados ainda o número necessário para tratar (NNT), a redução do risco absoluto (RRA), com seus respectivos intervalos de confiança de 95%, e também a redução relativa do risco (RRR)<sup>10</sup>.

Na análise dos desfechos contínuos (tempo cirúrgico, tempo de hospitalização e custo total do procedimento) foram utilizados a média e o desvio padrão, a fim de se obter o “tamanho do efeito” ( $d$ ), mensurado através da diferença entre as médias, com intervalo de confiança de 95%<sup>10</sup>. A análise de heterogeneidade entre os estudos foi realizada pelo teste do qui-quadrado ( $\chi^2$ )<sup>10</sup>. O modelo de efeito fixo foi usado quando não havia heterogeneidade estatística significativa ( $p > 0,05$ ). Os programas *Comprehensive Meta-Analysis*®<sup>11</sup> e *Review Manager*®<sup>12</sup> (RevMan) foram utilizados para análise dos dados estatísticos e elaboração dos gráficos dos achados da metanálise, sendo que o RR e a média, com seus respectivos IC de 95%, que se encontravam à esquerda, na sumarização dos dados, foram considerados como sendo favoráveis ao procedimento laparoscópico.

## RESULTADOS

### *Qualidade metodológica*

Inicialmente foram selecionados 22 estudos em que havia comparação entre laparoscopia e laparotomia para abordagem das tumorações ovarianas. Dezesete deles foram excluídos<sup>13-27</sup>, inclusive um estudo randomizado (Nitke *et al.*, 1996)<sup>19</sup> por não informar o tempo de seguimento, a média e o desvio padrão das variáveis contínuas e nem como havia sido realizada a alocação. Os outros 16 estudos foram excluídos por não serem randomizados (Figura 1).

Somente cinco estudos randomizados<sup>28-32</sup> foram considerados apropriados para a realização desta metanálise (Figura 1). Os dados encontrados foram procedentes de 446 pacientes, sendo que 244 mulheres foram submetidas à laparoscopia e 202 à laparotomia. Dentre os estudos randomizados, somente em um havia a descrição de como foi conduzida a alocação (A)<sup>28</sup>; e nos outros quatro este dado estava ausente (B)<sup>29-32</sup> (Tabela 1).

### *Complicações*

A segurança para o tratamento cirúrgico, por laparoscopia ou por laparotomia para as tumorações ovarianas com pressuposto de benignidade, foi analisada através do índice de complicações nos dois estudos<sup>30, 32</sup>. A metanálise do desfecho de complicação permite inferir que o índice total de complicações foi significativamente menor após o procedimento endoscópico (21/168, 13% vs 44/126, 35%;  $p < 0,001$ ) com um RR de 0,37 (IC 95%: 0,23 a 0,59) (Figura 2). Usou-se o efeito dos modelos fixos porque havia homogeneidade entre os estudos ( $p = 0,2$  pelo qui-quadrado)<sup>30, 32</sup>. A complicação mais freqüentemente encontrada, após laparoscopia e laparotomia para tratamento cirúrgico das tumorações ovarianas com pressuposto de benignidade, foi morbidade febricular, com diferença estatística significativa entre os dois grupos (5/168, 3% vs 13/126, 10%;  $p < 0,01$ ) (Tabela 2). Concluiu-se que há algum benefício na escolha da laparoscopia em comparação com a laparotomia. No seguimento foram também calculados RRR, ARR e NNT (Tabela 3).

### ***Dor no pós-operatório***

A dor no pós-operatório foi analisada considerando se os pacientes necessitaram usar analgésicos após 48 h do procedimento cirúrgico e isso foi significativamente menor após o procedimento endoscópico (11/42, 26% vs 36/42, 86%;  $p < 0,001$ ), com um RR 0,32 (IC 95%: 0,19 a 0,53). Foi usado o efeito de modelos fixos porque havia homogeneidade entre os estudos ( $p=0,6$  pelo qui-quadrado)<sup>28, 31</sup>. De forma concomitante, foram calculados RRR, RRA e NNT (Tabela 3). Concluiu-se haver benefício na escolha da laparoscopia para ter-se um aumento da qualidade de vida no período pós-operatório (Figura 3).

### ***Tempo cirúrgico***

A média do tempo cirúrgico foi mais longo nos procedimentos endoscópicos, com uma diferença entre as médias de 11 minutos (IC 95%: 4 a 18;  $p < 0,01$ ) entre os dois grupos. Usou-se o modelo de efeitos fixos porque havia homogeneidade entre os estudos ( $p= 0,06$  pelo qui-quadrado)<sup>28, 29, 31</sup> (Tabela 4). A metanálise dos estudos que avaliaram o desfecho do tempo cirúrgico mostrou que o tempo cirúrgico é mais longo no procedimento endoscópico (Figura 4).

### ***Tempo de hospitalização***

Na análise do tempo de hospitalização há somente um estudo randomizado<sup>29</sup> e este mostra haver uma significativa redução no tempo de internação após procedimento endoscópico, com uma diferença entre as médias de -3,2 dias (IC 95%: 2 a 4;  $p < 0.001$ ) (Tabela 4) (Figura 5).

### ***Custo do procedimento***

Na análise do custo total do procedimento encontrou-se somente um estudo randomizado<sup>29</sup> e este mostrou haver uma significativa redução do custo do procedimento endoscópico, com uma diferença entre as médias de -1045,00 US\$ (IC 95%: -1363 a -727;  $p < 0,001$ ) (Tabela 4) (Figura 6).

## DISCUSSÃO

Esta é a primeira revisão sistemática realizada para avaliar segurança, eficácia e custo entre dois procedimentos cirúrgicos para tratamento das tumorações ovarianas (laparoscopia vs laparotomia) e sumariza os dados de 446 mulheres de cinco estudos randomizados. Os resultados mostram que, com o procedimento endoscópico, houve uma significativa redução nos índices de complicações, dor pós-operatória, tempo cirúrgico e custo total do procedimento, mas ocorreu um aumento no tempo cirúrgico.

A questão de segurança, na escolha de um procedimento, pode ser definida como sendo aquela entre duas ou mais alternativas que protege o paciente de um dano maior. O procedimento laparoscópico está associado com uma redução relativa de risco de 63% no índice de complicação após o procedimento endoscópico. O intervalo de confiança deste ponto de estimativa sugere que o verdadeiro efeito na diminuição do risco encontra-se entre 41% e 77%. Existem evidências razoáveis que apóiam a recomendação de laparoscopia para resolução de cirúrgica de tumores ovarianos com pressupostos de benignidade, uma vez que as duas publicações incluídas foram categorizadas quanto à forma de alocação em confusa (B)<sup>30, 32</sup> (*Cochrane Group*) (Tabela 1 e Figura 2). Desta forma, os resultados da metanálise no desfecho de complicações deve ser examinado cuidadosamente porque foi analisado um pequeno número de pacientes<sup>30, 32</sup>.

A eficácia de um procedimento cirúrgico é principalmente avaliada quanto à sua capacidade de alcançar as metas propostas e não estão diretamente relacionadas à segurança do procedimento. Nesta RS os indicadores de eficácia considerados foram: dor pós-operatória, duração da cirurgia e tempo de hospitalização. Pacientes submetidas à cirurgia laparoscópica tiveram uma redução relativa de risco de 68% na necessidade de uso de medicação para dor após 48 h de procedimento cirúrgico (IC 95%: 46% a 81%). Quando a qualidade é avaliada analisando-se a dor pós-operatória, existem evidências razoáveis para recomendar o procedimento endoscópico, haja visto os estudos analisados serem categorizados com grau de alocação A (adequada)<sup>28</sup> e B (confusa)<sup>31</sup> (*Cochrane Group*)<sup>10</sup> (Tabela 1) (Figura 3). Entretanto, deve-se considerar que estas conclusões estão baseadas em so-

mente dois estudos com limitado número de casos, apenas 42 mulheres em cada grupo (Tabela 1).

A análise do tempo de hospitalização após laparoscopia mostra haver uma significativa redução, três dias, em comparação com laparotomia, com intervalo de confiança para essa estimativa que sugere que o verdadeiro efeito pode encontrar-se entre dois ou quatro dias. Entretanto, somente um estudo randomizado foi encontrado para análise deste desfecho, tendo sido categorizado como confuso (B). Então os resultados devem ser analisados criticamente, porque há um limitado número de casos, somente 34 mulheres em cada grupo, o que não justifica recomendar a generalização do procedimento endoscópico, quando considerar-se somente a avaliação deste desfecho (Figura 5).

A metanálise do desfecho do tempo cirúrgico baseou-se em três estudos randomizados um com alocação A (adequada)<sup>28</sup> e dois com alocação B (confusa)<sup>29, 31</sup> (Cochrane Group)<sup>10</sup>. O tempo cirúrgico da laparoscopia foi 11 minutos mais longo que o da laparotomia, com intervalo de confiança amplo, que sugere que o verdadeiro efeito encontra-se entre 4 e 18 minutos; a amplitude do intervalo de confiança provavelmente ocorra devido ao limitado tamanho da amostra (76 em cada grupo) (Tabela 1) (Figura 4). Deve-se considerar que o estudo de Morgante *et al.*<sup>31</sup> avaliou o tempo cirúrgico para resolução de cisto dermóide de ovário, o qual requer maior cuidado na manipulação cirúrgica (para evitar extravasamento de material irritante na cavidade abdominal), havendo com isso um aumento no tempo cirúrgico. Os outros dois estudos avaliaram o tempo cirúrgico entre cirurgia laparoscópica e laparotomia para outros diferentes tipos histológicos de tumoração ovariana, incluindo tumores dermóides<sup>29, 31</sup>. A metanálise para avaliar o tempo cirúrgico foi limitada pelo número de estudos, pelo viés de seleção do tipo histológico e pelo limitado tamanho da amostra. Deve-se também considerar que a pequena diferença encontrada no tempo cirúrgico possa também ser decorrente da curva de aprendizado do cirurgião no procedimento endoscópico.

Outro fator que deve ser analisado na escolha do procedimento cirúrgico é o índice de custo-efetividade dos métodos utilizados, comparando-se o custo total do procedimento, os benefícios e os riscos de cada um dos procedimentos, a fim de tornar mais fácil decisão<sup>33, 34</sup>. A análise do desfecho do custo total do procedimento mostrou que o procedimento endoscópico possui um custo de 1.000,00 (US\$) a



menos que a laparotomia (Figura 6). Porém encontrou-se somente um estudo randomizado<sup>29</sup> para análise do custo do procedimento. Desta forma, os resultados devem ser considerados criticamente devido ao limitado tamanho da amostra: somente 34 mulheres em cada grupo. A conclusão é de que não existem evidências suficientes para recomendar laparoscopia quando se analisa o custo do procedimento.

A grande limitação desta RS para avaliar segurança, eficácia e custo total da laparoscopia quando comparada com a técnica tradicional (laparotomia) para tratamento cirúrgico das tumorações ovarianas com pressupostos de benignidade, foi o reduzido número de estudos randomizados<sup>28-32</sup>. Possivelmente esse número seja decorrente da resistência dos cirurgiões em aceitar este tipo de delineamento, pois somente 39% de todos os tratamentos em cirurgia são validados por estudos randomizados. Embora admita-se que existam dificuldades técnicas e éticas no preparo de estudos randomizados em cirurgia, há necessidade que se desenvolvam trabalhos com este tipo de delineamento, com a finalidade de testar a segurança e a eficácia de uma nova técnica comparada com a tradicional<sup>35, 36</sup>,

Outro problema nesta revisão sistemática foi não ter sido analisado o ponto mais importante que o potencial efeito maléfico do procedimento laparoscópico em pacientes com tumoração maligna ovariana. Não se pode avaliar este desfecho porque em nenhum dos cinco estudos ocorreu um caso de malignidade, resultado do limitado número de amostra e também devido à baixa prevalência da tumoração ovariana na população em geral.

Desta forma, propõe-se que sejam realizados estudos em hospitais com acesso universal, comparando laparoscopia e laparotomia para o tratamento cirúrgico das tumorações ovarianas usando critérios metodológicos estritos, tais como: a explicitação de forma adequada dos critérios de inclusão e exclusão, a indicação do tempo e a percentagem de pacientes seguidas. Sugere-se o estudo dos desfechos considerados mais importantes, como: índice de recorrência, qualidade da dor no pós-operatório (escala com índice), índice de complicações, tempo de hospitalização e tempo cirúrgico, custo da hospitalização, perda de sangue, índice de sobrevida em pacientes tratadas com falso tumor benigno após procedimento endoscópico, a fim de poder avaliar qual o real impacto do procedimento endoscópico quanto à eficácia, qualidade de vida e grau de satisfação após a laparoscopia.

Nesta revisão sistemática, as evidências sugerem que a laparoscopia é benéfica para o tratamento das tumorações ovarianas com pressupostos de benignidade. Entretanto, elas são limitadas, porque os estudos selecionados foram quantitativa e qualitativamente inadequados, porque o número de pacientes e o tempo de seguimento foi limitado e porque poucos desfechos foram analisados em cada um dos estudos. Há necessidade de novos estudos randomizados para comparar laparoscopia e laparotomia na abordagem cirúrgica das tumorações ovarianas com pressupostos de benignidade. Em síntese, não existem evidências suficientes para generalizar a recomendação do procedimento endoscópico para todas as tumorações ovarianas com pressuposto de benignidade.

## REFERÊNCIAS

1. Grimes DA, Hughes JM. Use of multiphasic oral contraceptives and hospitalizations of women with functional ovarian cysts in the United States. *Obstet Gynecol* 1989;73:1037-9.
2. Westhoff CL, Clark CJG. Benign ovarian cysts in England and Wales and in the United States. *Br J Obstet Gynecol* 1992;99:329-32.
3. Velebil P, Wingo PA, Xia Z, Wilcox LS, Peterson HB. Rate of hospitalization for gynecologic disorders among reproductive-age women in the United States. *Obstet Gynecol* 1995;86:764-76.
4. Canis M, Botchorishvili R, Manhes H, Mage G, Pouly JL, Bruhat MA. Management of adnexal masses: role and risk of laparoscopy. *Semin Surg Oncol* 2000;19:28-35.
5. Canis M, Mage G, Wattiez A, Pouly JK, Sonteara SS, Bruhat MA. A simple management program for adnexal masses. *Ref Gynecol Obstet* 2000;7:113-8.
6. Maiman M, Seltzer V, Boyce J. Laparoscopic excision of ovarian neoplasm subsequently found to malignant. *Obstet Gynecol* 1991;77:563-5.
7. Kehlet H. Surgical stress response: endoscopic surgery confers an advantage? *World J Surg* 1999;23:801-7.
8. Lehner R, Wenzl R, Heinzl H, Husslein P, Sevelda P. Influence of delayed stanging laparotomy after laparoscopy removal of ovarian masses later found malignant. *Obstet Gynecol* 1998;92:967-71.
9. Canis M, Mage G, Pouly JL, Wattiez A, Manhes H, Bruhat MA. Laparoscopic diagnosis of adnexal cysts masses: a 12-years experiences with long-term follow-up. *Obstet Gynecol* 1994;83:707-12.
10. Farquhar C, Prentice A, Barlow D, Moore V, Vail A, Lethaby A, Stones W, Johnson N Menstrual Disorders and Subfertility Group . In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2003. Oxford: Update Software.
11. *Comprehensive Meta-Analysis* [computer program]. Englewood, USA: National Institutes of Health, 1999.
12. *Review Manager (RevMan)* [computer program]. Version 4.1 for Windows. Oxford, England: The Cochrane Collaboration, 2000

13. Albini DM, Benadiva CA, Haverly K, Luciano AA. Management of benign ovarian cystic teratomas: laparoscopy compared with laparotomy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1994;1:219-22
14. Papasakelariou C, Saunders D, De La Rosa A. Comparative study of laparoscopic oophorectomy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1995;2:407-10.
15. Bateman BG, Kolp LA, Mills S. Endoscopic versus laparotomy management of endometriomas. *Fertil Steril* 1994;62:690- 5.
16. Bulletti C, Seracchioli R, Olli V, Albonetti A, Ross S, Barbieri L, et al. Financial impact in the Italian Health service of laparoscopic versus laparotomic surgery for the treatment of ovarian cysts. *Hum Reprod* 1996;11:287-90.
17. Hidlebaugh D, O'mara P, Conboy E. Salpingo-oophorectomy:clinical and financial analyses of laparoscopic and open techniques. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1994;1:223-7.
18. Howard FM. Surgical management of benign cystic teratoma. *Laparoscopy x Laparotomy. J Reprod Med* 1995;40:495-9.
19. Nitke S, Goldman GA, Fisch B, Kaplan B, Ovadia J. The management of dermoid cysts – a comparative study of laparoscopy and laparotomy. *Isr J Med Sci* 1996;32:1177-9.
20. Paredes RV. Manejo de tumor ovarico: laparotomia vs laparoscopia. *Acta Cancerologica* 1997;1:42-6.
21. Pittaway DE, Takacs P, Bauguess P. Laparoscopic adnexectomy: a comparison with laparotomy. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:385-91.
22. Quinlan DJ, Townsend DE, Johnson GH. Safe and cost-effective laparoscopic removal of adnexal masses. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1997;4:215-8.
23. Zanetta G, Ferrari L, Mignini-Renzini M, Vignali M, Fadini R. Laparoscopic excision of ovarian dermoid cysts with controlled intraoperative spillage. *J Reprod Med* 1999;44:815-20.
24. Yuen PM, Lo KWK, Rogers MS. A comparison of laparotomy and laparoscopy in the management of ovarian masses. *J Gynecol Surg* 1995;11:19-25.
25. Chapron C, Dubuisson JB, Capella-Allouc S. Salpingo-ooforectomy for adnexal masses place and results for operative laparoscopy. *Eur J Obstet Gynecol* 1997;73:43-8.

26. Hidlebaugh DA, Vulgaropulos S, Orr RK. Treating adnexal masses. *J Reprod Med* 1997;42:551-8.
27. Mettler L, Jacobs V, Brandenburg K, Jonat W, Semm K. Laparoscopic management of 641 adnexal tumors in Kiel, Germany. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2001;8:74-82.
28. Mais V, Ajossa S, Piras B, Marongiu D, Guerriero S, Melis GB. Treatment of nonendometriotic benign adnexal cysts: a randomized comparison of laparoscopy and laparotomy. *Obstet Gynecol* 1995;86:770-4.
29. Damiani G, Campo S, Dargenio R, Garcea N. Laparoscopic vs laparotomic ovarian cystectomy in reproductive age women: an economic evaluation. *Gynaecological Endoscopy* 1998;7:19-23.
30. Deckardt R, Saks M, Graeff H. Comparison of minimally invasive surgery and laparotomy in the treatment of adnexal masses. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1994;1:333-8.
31. Morgante G, Ditto A, La Marca A, Trotta V, De Leo V. Surgical treatment of ovarian dermoid cysts. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Bio* 1998;81:47-50.
32. Yuen PM, Yu KM, Yip SK, Lau WC, Rogers MS, Chang A. A randomized prospective study of laparoscopy and laparotomy in the management of benign ovarian masses. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:109-14. .
33. Barnes BA. Cost-benefit and cost-effective analysis in surgery. *Surg Clin North Am* 1982;62:737-49.
34. Krahn M. Principles of economic evaluation in surgery. *World J Surg* 1999;23:1242-8.
35. McLeod RS. Issues in surgical randomized controlled trials. *World J Surg* 1999; 23:1210-4.
36. Sauerland S, Lefering R, Neugebauer EAM. The pros and cons of evidence-based surgery. *Langenbeck's Arch Surg* 1999;384:423-31.

**Tabela 1** - Sumário dos estudos incluídos na metanálise

Estudo	Alocação	Grupo tratamento N	Grupo controle N	Idade	Desfechos	Restrições
Damiani <i>et al.</i> (1998) <sup>29</sup>	B <sup>†</sup>	34	34	28,6 (± 6,2) <sup>‡</sup> 27,3 (± 6,2)	tempo cirúrgico custo (US\$)	randomização
Mais <i>et al.</i> (1995) <sup>28</sup>	A*	20	20	30,4 (± 6,1) <sup>‡</sup> 29,8 (± 6,4)	dor tempo cirúrgico	seguimento <sup>  </sup> desfechos <sup>¶</sup>
Deckart <i>et al.</i> (1994) <sup>30</sup>	B <sup>†</sup>	116	76	40,1 (18-74) <sup>§</sup> 43,6 (20-84)	complicações	seguimento <sup>**</sup> informação estatística <sup>††</sup>
Morgante <i>et al.</i> (1998) <sup>31</sup>	B <sup>†</sup>	22	22	29,4 (± 6,8) <sup>‡</sup> 30,2 (± 8,3)	dor tempo cirúrgico	seguimento <sup>  </sup> histologia <sup>‡‡</sup>
Yuen <i>et al.</i> (1997) <sup>32</sup>	B <sup>†</sup>	52	50	35,1(± 10,3) <sup>‡</sup> 34,7(± 8,8)	complicações	seguimento <sup>  </sup> histologia <sup>¶</sup>
<b>Total</b>		<b>244</b>	<b>202</b>			

Nota: \* randomização (com envelopes fechados)

† não informa como foi realizada a randomização

‡ média e desvio padrão

§ variação da idade

|| tempo de seguimento limitado (entre 15 dias até no máximo 6 meses)

¶ limitado número de desfecho estudado

\*\* não informa tempo do seguimento

†† sem desvio padrão e IC para as variáveis contínuas

‡‡ somente cistos dermóides

**Tabela 2** - Complicações mais frequentes após laparoscopia e laparotomia nas tumorações ovarianas

Estudo	Tipo de complicação	Grupo laparoscopia (n/N)	Grupo laparotomia (n/N)	p
Deckardt <i>et al.</i> (1994) <sup>30</sup>	Hematoma umbilical	3/116	0/76	–
	Infecção no umbigo	1/116	0/76	–
	Infecção urinária	2/116	12/76	< .01
	Morbidade febricular	2/116	3/76	NS*
	Obstrução intestinal	2/116	3/76	NS
	Peritonite química	1/116	0/76	–
	Lesão do intestino delgado	1/116	2/76	NS
	Deiscência ferida	1/116	2/76	NS
	Tumor maligno	1/116	1/76	NS
Yuen <i>et al.</i> (1997) <sup>32</sup>	Lesão da artéria epigástrica inferior	1/52	1/50	NS
	Lesão de bexiga	1/52	0/50	–
	Morbidade febricular	3/52	10/50	< .03
	Infecção urinária	2/52	5/50	NS
	Retenção urinária	0/52	4/50	–
	Infecção de ferida	0/52	1/50	–

Nota: \* NS = não significativo

**Tabela 3** - Dados dicotômicos para determinar: RR, a RRR, a ARR e o NNT após laparoscopia e laparotomia

Desfechos	Índice de eventos no grupo de tratamento (laparoscopia) n/N (%)	Índice de eventos no grupo controle (laparotomia) n/N (%)	RR (IC 95%)	RRR (%) (IC 95%)	ARR (%) (IC 95%)	NNT (95% CI)	Heterogeneidade (p)	Teste Z (p)	Referência
Complicações	21/168 (12,5)	44/126 (34,9)	0,37 (0,23 to 0,59)	63 (41 to 77)	22 (17 to 27)	4,5 (3,7 to 5,8)	0,6	< 0,01	30, 32
Dor pós-operatória > 48 h	11/42 (26,1)	36/42 (85,7)	0,32 (0,19 to 0,53)	68 (47 to 81)	59 (54 to 64)	1,6 (1,5 to 1,8)	0,4	< 0,01	28, 31

Nota: \* Modelo de efeitos fixos ( $\chi^2$  teste de heterogeneidade,  $p > 0,05$ )



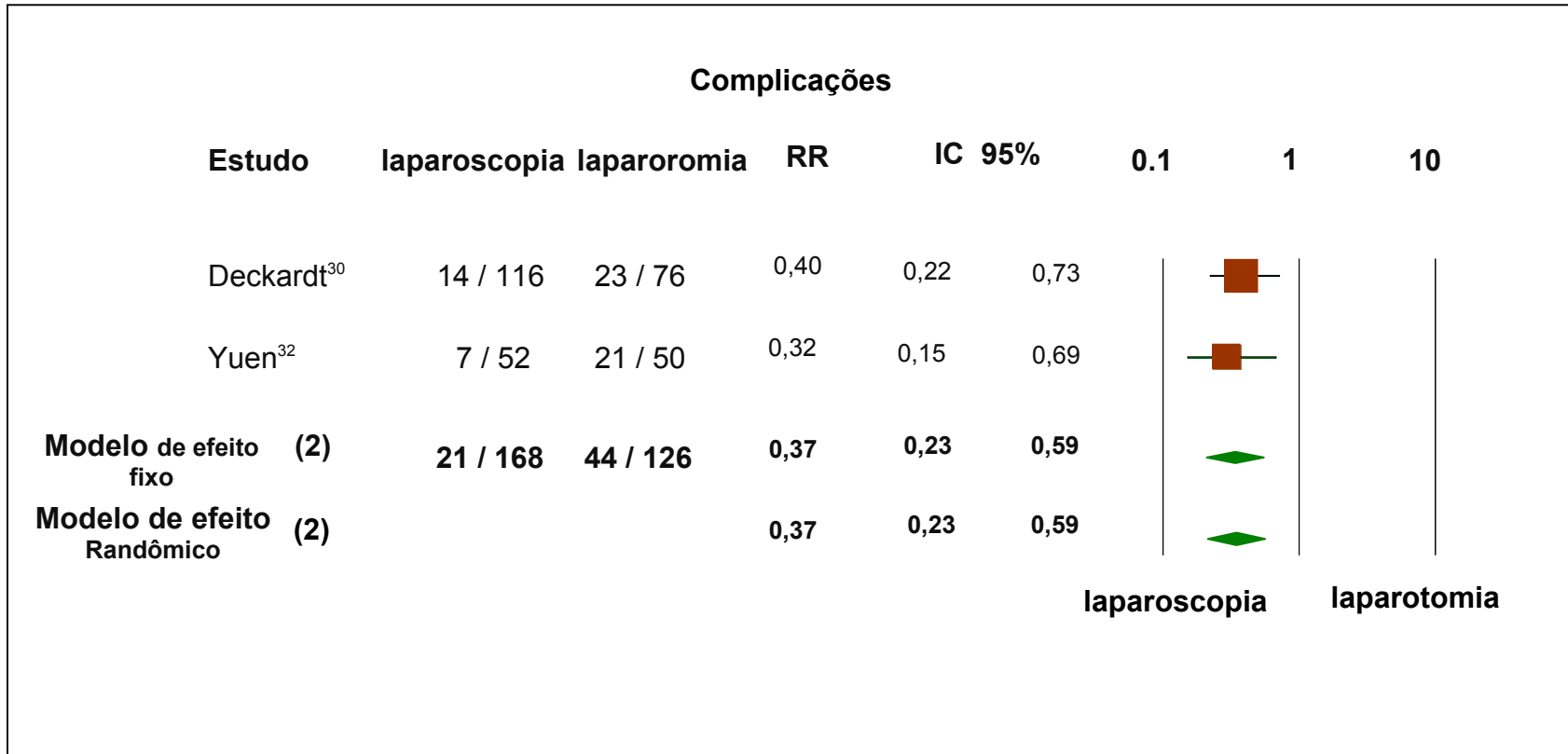
**Tabela 4 -** Dados contínuos para determinar o “tamanho do efeito” (*d*) para tempo cirúrgico, tempo de hospitalização e custo do procedimento após laparoscopia e laparotomia

Desfecho	Estudo	Laparoscopia (n)	Laparoscopia média(±DP)	Laparotomia (n)	Laparotomia média (± DP)	Diferença entre as médias (IC 95% modelo fixo) (d)	Heterogeneidade* (p)	Teste Z (p)
Tempo cirúrgico (minutos)	Damiani <i>et al.</i> (1998) <sup>29</sup>	34	109 (± 29)	34	98 (± 27)	11 (-2,32 to 24,32)	–	–
	Mais <i>et al.</i> (1995) <sup>28</sup>	20	70 (± 20)	20	67 (± 12)	3 (-7,22 to 13,22)	–	–
	Morgante <i>et al.</i> (1998) <sup>31</sup>	22	79,3 (± 26,6)	22	56,8 (± 14,5)	22,5 (9,84 to 35,16)	–	–
	Tamanho do efeito (d) <sup>28, 29, 31</sup>	76		76		10,78 (3,95 to 17,6)	0,06	< 0,01
Tempo de hospitalização	Damiani <i>et al.</i> (1998) <sup>29</sup>	34	1,6 (± 0,8)	34	4,8 (± 1,40)	-3,2 (-3,74 to -2,66)	–	< 0,01
	Tamanho do efeito (d) <sup>29</sup>	34		34		-3,2 (-3,7 to -2,6)	–	< 0,01
Custo total (US\$)	Damiani <i>et al.</i> (1998) <sup>29</sup>	34	3191 (± 716,9)	34	4236 (± 616,4)	-1.045 (-1363 to -726)	–	< 0,01
	Tamanho do efeito (d) <sup>29</sup>	34		34		-1023 (-1363 to -726)	–	< 0,01

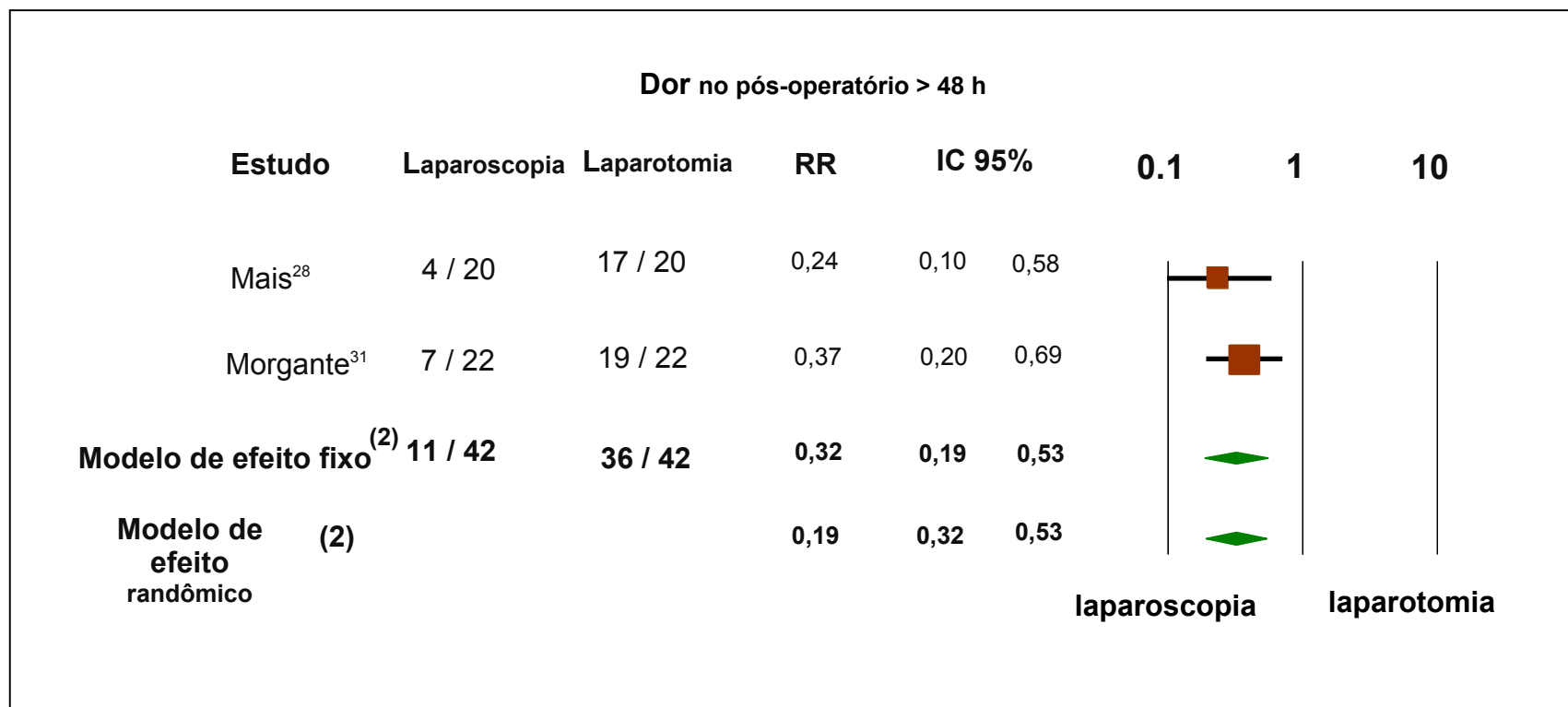
Nota: Modelo de efeitos fixos ( $\chi^2$  teste de heterogeneidade,  $p > 0,05$ )



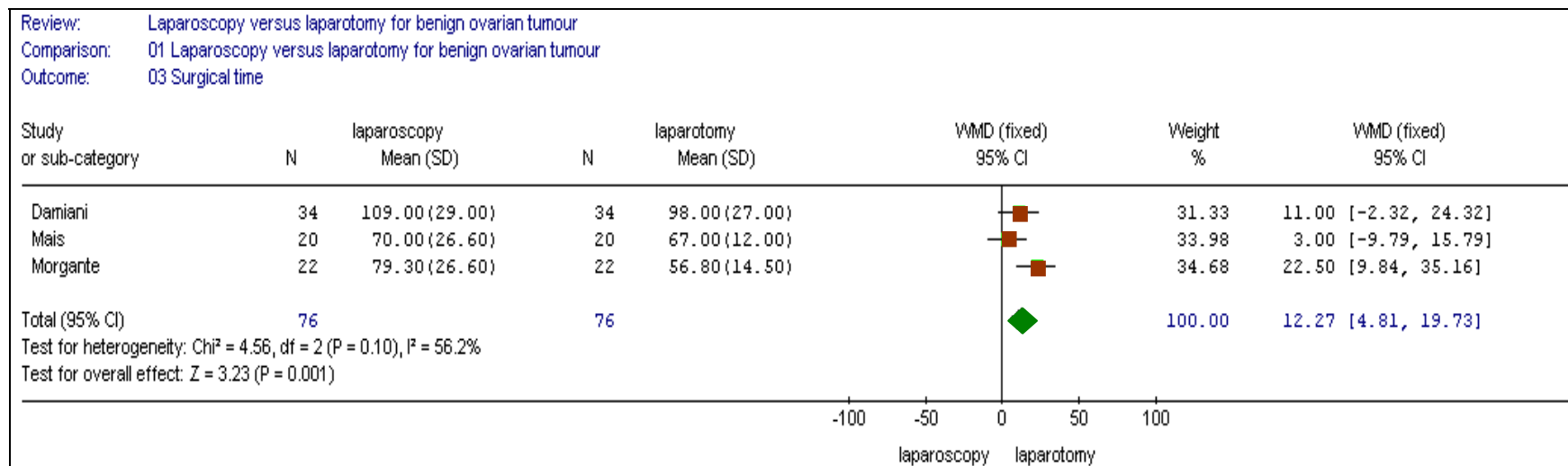
**Figura 1** - Fluxograma dos estudos analisados



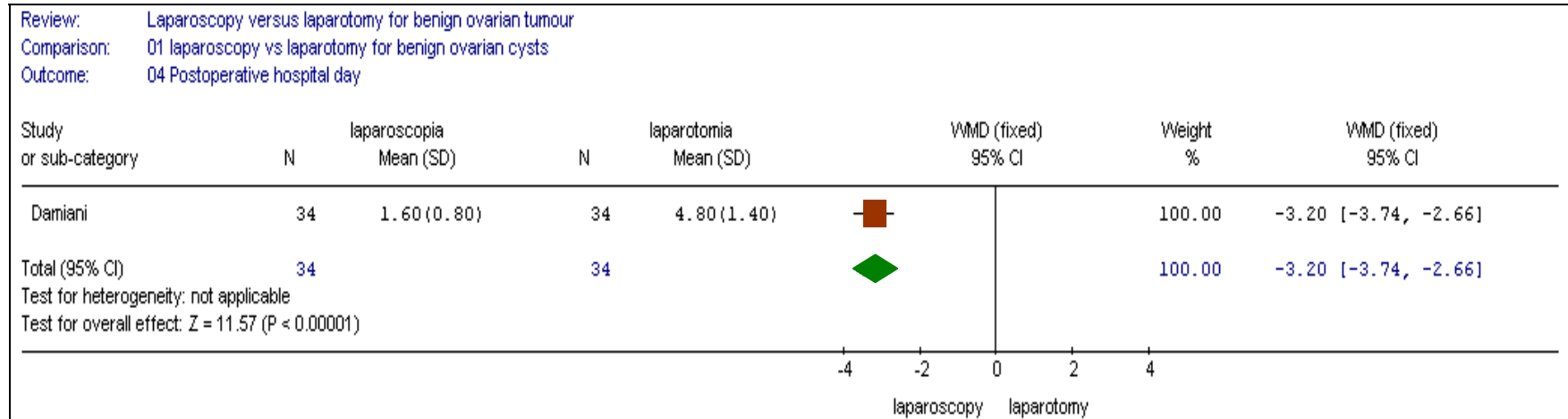
**Figura 2** – Metanálise do desfecho de complicação<sup>30, 32</sup> (Comprehensive Meta-Analysis®)<sup>11</sup>



**Figura 3** – Metanálise do desfecho de dor nos pós-operatório<sup>28, 31</sup> (Comprehensive Meta-Analysis®)<sup>11</sup>



**Figura 4** –Metanálise do tempo cirúrgico<sup>28, 29, 31</sup> (RevMan, software)<sup>12</sup>



**Figura 5** – Gráfico de análise do tempo de hospitalização(RevMan, software)<sup>12</sup>

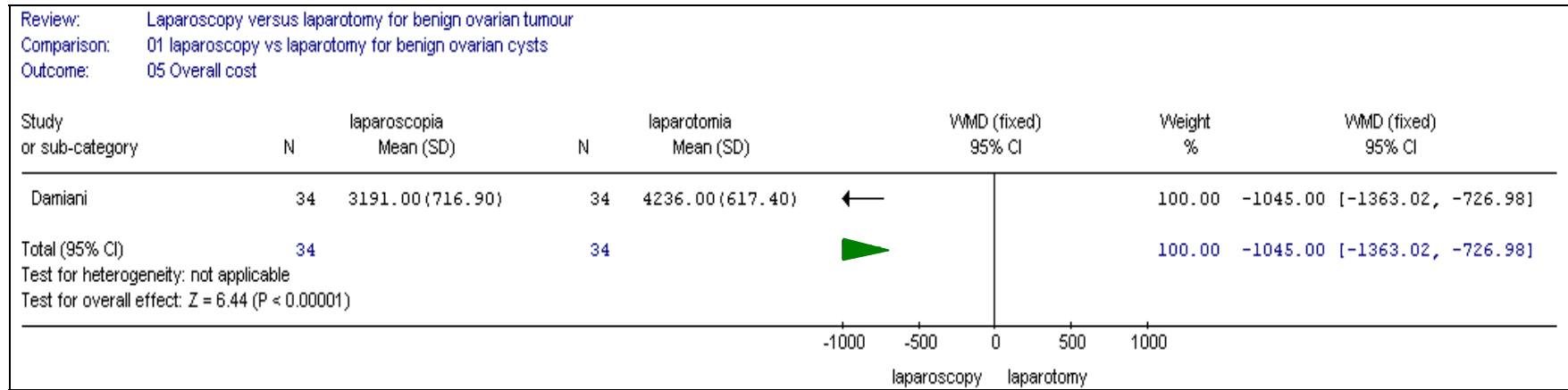


Figura 6 – Gráfico de análise do custo total (RevMan, software)<sup>12</sup>

---

## **6 – ARTIGO EM INGLÊS**

---



## LAPAROSCOPY *VERSUS* LAPAROTOMY FOR BENIGN OVARIAN TUMOURS<sup>2</sup>

*Lídia Rosi de Freitas Medeiros*<sup>3</sup>

Dissertação de Mestrado: “Laparoscopia *versus* laparotomia nas tumorações ovarianas benignas”.

Orientador: Dra. Jandyra Fachel

Co-orientador: Dr. Airtton Stein

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, 2003

---

<sup>2</sup> Artigo produzido para a Dissertação de Mestrado: Laparoscopia *versus* laparotomia nas tumorações ovarianas. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, 2003.

Apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)

<sup>3</sup> Aluna do curso de Pós-Graduação em Epidemiologia (UFRGS) e-mail:

[lidia@portoweb.com.br](mailto:lidia@portoweb.com.br)

Rua: José Alencar 1244/1009 Porto Alegre – RS Cep:90880-480

## ABSTRACT

**Objective** - To evaluate laparoscopic surgery, as compared to laparotomy in women with an ovarian tumour assumed to be benign.

**Design** - A systematic quantitative review.

**Study selection** - A total of 446 women were selected from five reports on randomised studies that compared laparoscopy (treatment group with 244 cases) with laparotomy (control group with 202 cases).

**Data extraction** - Dichotomous data to determine: rate of complications and postoperative pain. Continuous data to determine: surgical time, hospitalization time and procedure cost.

**Results** - Although the meta-analysis of the outcomes of complications, postoperative pain, time of hospitalization and total cost of surgical procedure is in favour of the endoscopic surgery, it should be considered that the studies included were quantitatively and qualitatively inadequate. With laparoscopic surgery, there was a significant reduction rate: complications with Risk Ratio 0.37 (95% CI: 0.23 to 0.59) and NNT 4.5 (95% IC: 3.7 to 5.8); postoperative pain with Risk Ratio 0,32 (95% CI: 0.19 to 0.53) and NNT 1.6 [95%CI: 1.5 to 1.8); hospitalization time with WMD -3.2 days (95% CI: -3.7 to -2.6) and overall cost with WMD -1045 US\$ (95% CI -1363 to -726). However, there was an increase in surgical time with WMD 10.7 minutes (95% CI: 3.9 to 17.6) in laparoscopic surgery.

**Conclusion** - It was concluded that there is not sufficient evidence to recommend the extension of endoscopic surgery for all cases of ovarian tumours assumed to be benign up to the present time.

## INTRODUCTION

Functional cysts and benign ovarian neoplasms are the most frequent gynecological findings in women of reproductive age, and are among the five main causes of hospitalization for gynaecological disease in the United States and England<sup>1, 2</sup>, 68% of the patients being ultimately submitted to some sort of surgical intervention, in order to exclude malignancy in the tumour formation<sup>3</sup>.

In the last few decades, surgical laparoscopy has been considered the gold standard for ovarian tumours assumed to be benign, due to less surgical trauma and lower hospital costs<sup>4</sup>. Approximately 80% of the ovarian tumours can be successfully resected using an endoscopic technique<sup>5</sup>. There are three advantages: it makes easier to diagnose peritoneal metastases by magnification, it prevents laparotomy with a transverse incision in cases with a malignant tumour and, above all, it prevents unnecessary laparotomies in patients with benign ovarian tumour formations<sup>5</sup>.

However, the treatment of ovarian tumours is a subject that raises many controversies regarding the best approach, i.e., should it be by laparoscopy or laparotomy<sup>6</sup>, since the benefits of endoscopic surgery are undeniable, such as a quick recovery, less hospital time, and lower intensity of pain during the postoperative period<sup>7</sup>. However, treating a falsely benign tumour formation by endoscopy is a bad prognostic factor for ovarian cancer<sup>8</sup>.

It is found that the decision about the type of approach to provide a surgical solution to ovarian tumours is taken under conditions of uncertainty, since it is impossible to say whether the lesion is benign, borderline or malignant until the abdominal cavity is inspected and the cytological examination of the peritoneal liquid and histological examination of the surgical specimens are performed<sup>9</sup>.

Since it is not yet known which is the best therapeutic management – whether laparoscopy or laparotomy – a quantitative systematic review has been performed so that the answer resulting from this study can help implement management protocols validated by studies with good levels of evidence.

## METHODS

### **Search strategy**

We searched systematically in Medline (Ovid and PubMed) (1966 and August 2003), Embase (1980 and August 2003), Lilacs (1980 and August 2003), and the Cochrane Library (1984 and August 2003). The following key words were used: *randomized control trial\**; *controlled clinical trial\**; *clinical trial*; *exp endometriosis*; *crossover procedure*; *random allocation*; *exp ovarian cysts*; *exp ovary cyst*; *exp adnexa disease*; *exp adnexal diseases*; *exp ovarian neoplasms*; *exp surgery*; *surger\**; *exp ovariectomy*; *oophorect\**; *exp surgical procedures*; *exp surgical technique*; *operative*; *laparo\**; *ovarian cysts*, *laparotomy*, *laparoscopy*; *ovarian surgery*. The truncation symbol “\*” differs in each database and allows retrieval of all suffix variations of a root word. Language restrictions were not applied.

### **Selection criteria**

All the randomised studies that compared the endoscopic and laparotomy approaches for the surgical treatment of ovarian tumours assumed to be benign were selected to evaluate the following outcomes: dichotomous (complications, postoperative pain) and continuous (surgical time, hospitalization time and total cost of procedures). The inclusion criteria were that the laparoscopy (treatment) group and the control (laparotomy), that both groups had been operated on by the same team and at the same institution, that the statistical data and the inclusion and exclusion criteria had been appropriately informed.

The data were independently extracted by three reviewers using the inclusion criteria. Unsuitable and duplicate studies were deleted from the literature database. Final inclusion/exclusion decisions were made based on information contained in the checklist. Disagreements about inclusion/exclusion were resolved by consensus.

### ***Quality assessment***

All relevant studies were assessed as to their level of evidence. The quality of allocation concealment and assessment of methodological quality (internal and external validity) were graded as either adequate (A), unclear (B), or inadequate (C), following the detailed descriptions of these categories provided by the Cochrane Menstrual Disorders and Subfertility Group<sup>10</sup>.

### ***Quantitative data synthesis***

In the analysis of the dichotomic outcomes (complications and postoperative pain), two by two tables were generated, and the index of each study was expressed in Risk Ratio (RR), with a 95% confidence interval<sup>10</sup>. At the same time Number Necessary to Treat (NNT) was calculated, as well as the absolute risk reduction (ARR), with their respective CI of 95% and reduction of relative risk (RRR)<sup>10</sup>. Analyzing the continuous outcomes (surgical time, hospitalization time and total cost of hospitalization) the mean and standard deviation were used to obtain the size of effect ( $d$ ), measured by the weighted mean difference (WMD), with a 95% CI<sup>10</sup>. The heterogeneity test between the studies was performed using a  $\chi^2$  test<sup>10</sup>. A fixed effect model was used when there was no statistically significant heterogeneity ( $p > .05$ )<sup>10</sup>. Comprehensive Meta-Analysis®<sup>11</sup> and Review Manager® (*RevMan*)<sup>12</sup> were used for statistical analysis and graphic displays to report the findings of a meta-analysis, so that in the evaluation of the summary graphs, RR and means with their respective CI 95% to the left were considered a benefit of the laparoscopic procedure.

## RESULTS

### *Methodological quality*

Twenty two studies were selected initially which compared laparoscopy and laparotomy for benign ovarian tumours. Seventeen<sup>13-27</sup> of these trials were excluded; included one randomized study (Nitke *et al.*, 1996)<sup>19</sup> because it did not show how the allocation was performed and did not inform the mean and standard deviation of the continuous variables. The other sixteen were not included because they were not randomized (Figure 1).

Thus, only five randomised<sup>28-32</sup> studies considered appropriate for meta-analyses were performed (Table 1). There was data on 446 patients, 244 of the women having been submitted to laparoscopy and 202 to laparotomy (Table 1). Of the random studies, only one trial was described with method of allocation concealment (A)<sup>28</sup>, and in the other four trials no indication was given of the method of concealment (B)<sup>29-32</sup>.

### **Complications**

The safety of laparoscopy and laparotomy for the surgical approach to ovarian tumours with assumptions of benignity were evaluated using the total index of complications of the two studies<sup>30, 32</sup>. The meta-analysis study for the outcome of complications allowed the inference that the overall rate of complications was significantly lower after the endoscopic procedure (21/168, 13% vs 44/126, 35%;  $p < .001$ ) with an RR of 0.37 (95%CI: 0.23 to 0.59). We used a fixed effect model because there was homogeneity between the studies ( $p = 0.2$  by chi-square)<sup>30, 32</sup>. The most frequently found complication after laparoscopy and laparotomy to approach ovarian tumors assumed to be benign was febrile morbidity with a statistical difference between groups (5/168, 3% vs 13/126, 10%;  $p < .01$ ) (Table 2). It is concluded that there is some benefit in choosing laparoscopy in comparison with laparotomy (Figure 2). The following were also calculated: RRR, ARR and the NNT (Table 3).

### Postoperative pain

Postoperative pain was analyzed considering the patients who no longer required analgesics 48 h after the surgical procedure and it was significantly less after the endoscopic procedure (11/42, 26% vs 36/42, 86%;  $p < .001$ ), with an RR of 0.32 (95%CI 0.19 to 0.53). We used a fixed effect model because there was homogeneity between the studies ( $p = 0.6$  by chi-square)<sup>28, 31</sup>. Concurrently the RRR, the ARR and the NNT were calculated (Table 3). It was concluded that there is a benefit in choosing laparoscopy to improve quality of life during the postoperative period of patients with an ovarian tumour assumed to be benign (Figure 3).

### Surgical time

The mean surgical time was longer in the endoscopic procedure, a weighted mean difference (WMD) of 11 minutes (95% CI: 4 to 18;  $p < .01$ ) between the two groups. We used a fixed effect model because there was homogeneity between the studies<sup>28, 29, 31</sup> ( $p = 0.06$  by chi-square) (Table 4). The meta-analysis of the studies that evaluated the outcome of surgical time showed that surgical time is longer in endoscopic procedures (Figure 4).

### Hospitalization time

For analysis of hospitalization time there was only one study randomised<sup>29</sup> and this showed that there was significantly less hospitalization after an endoscopic procedure, a weighted mean difference (WMD) of -3,2 days (95% CI: 2 to 4;  $p < .001$ ) between the two groups (Table 4 ) (Figure 5).

### Cost of procedures

For analysis of the total cost only one study was randomised<sup>29</sup> and this showed that there were significantly lower costs after the endoscopic procedures, a weighted mean difference (WMD) of -1045 US\$ (95% CI: -1363 to -727,  $p < .001$ ). (Table 4) (Figure 5).

## DISCUSSION

This is the first review that has assessed the safety, efficacy and cost of two surgical procedures for the treatment of benign ovarian tumours (laparoscopy vs laparotomy) and summarises data from 446 women from five randomised trials<sup>28-32</sup>. The results showed that with laparoscopic surgery, there was a significant reduction rate: complications, postoperative pain, hospitalization time and overall cost, but there was a small increase in surgical time.

The question of safety can be defined as being of the two or more alternative procedures is the least likely to cause harm to the patient. Laparoscopic procedures are associated with reduction relative of 63% in the risk of complications after surgery. The confidence intervals for this estimate point suggest that the true effect could be a reduction of as much as 41% to 77%. There is reasonable evidence to support the recommendation of laparoscopy to solve an ovarian tumour assumed to be surgically benign, since both publications included were graded as either unclear (B)<sup>30, 32</sup> (Cochrane allocations concealment)<sup>10</sup> (Table 1 and Figure 2). Thus, the results of meta-analysis of outcome with complications should be examined carefully because there were a small number of analysed patients<sup>30, 32</sup>.

The efficacy of a procedure is principally concerned with how effectively the surgical interventions achieve the technical goals that are not directly related to issues of safety. In this SR the efficacy indicators were considered: postoperative pain, duration of surgery and duration of hospitalization. Laparoscopy patients had a 68% reduction in the necessity of medication for pain after 48 h post-surgery (95% CI: 46% to 81%). When the quality of life is evaluated through postoperative pain, the evidence to support the recommendation of an endoscopic procedure is reasonable, since both publications included were grade as either adequate (A)<sup>28</sup> and unclear (B)<sup>31</sup> (Cochrane allocations concealment)<sup>10</sup> (Table 1). However, it should be taken into account that these conclusions come from only two studies<sup>28,31</sup> with a limited number of cases, only 42 women for each group (Table I).

The analysis of hospitalization time after laparoscopy shows a significant reduction of three days in comparison with laparotomy. Confidence intervals for this estimate



point suggest that the true effect could be between two or four days. However, only one randomised study<sup>29</sup> was encountered for analysis of this outcome, which was graded as unclear (B)<sup>10</sup>. Thus, this result should be critically evaluated, because there were limited numbers of cases, only 34 women for each group, which does not justify the recommendation to generalize the laparoscopy, when hospital time is taken into account.

The meta-analysis of surgical time outcome was based on three randomised studies with Cochrane allocations concealment A<sup>28</sup> and B<sup>29, 31</sup>. The surgical time for laparoscopy surgery was 11 minutes longer than laparotomy, with confidence intervals for this estimate point suggesting that the true effect could be between four and 18 minutes; showing a wide confidence interval, probably due to the limited size of the sample (76 each group) (Table I). It should be considered that the study by Morgante *et al.*<sup>31</sup> evaluated only this outcome for the surgical resolution of dermoid cysts of the ovary, which requires greater care in surgical manipulation (in order to avoid the leakage of irritant material into the abdominal cavity), which increases surgical time. The other two studies evaluated the surgical time between laparoscopic surgery and laparotomy for the different histological types of ovarian tumours, including the dermoid tumours<sup>29, 31</sup>. It is observed that the meta-analysis that evaluated the surgical time outcome was limited by the number of studies, by the selection bias of the histological type and by the limited size of the sample. It should also be considered that the small difference in the surgical time may arise from the learning curve of the surgeon in the endoscopic procedures.

Another factor that should be analysed in choosing the surgical approach is the cost-efficacy ratio of the methods used, comparing the total costs, the benefits and the risks of one procedure as related to the other, in order to make decision-taking easier<sup>33, 34</sup>. The analysis of the outcome of total hospitalization cost outcome shows that a laparoscopy has a cost of one thousand dollars less than laparotomy. However, only one randomised study<sup>29</sup> was found for analysis of cost. Therefore, this result should be considered critically because of the limited size of the sample, only 34 women for each group, thereby inducing the conclusion that there is not sufficient evidence to recommend laparoscopy when the surgical cost is analysed.

The great limitation of this systematic review to evaluate the safety, efficacy and costs of laparoscopic surgery as compared with the traditional technique (laparotomy) for a surgical approach to ovarian tumours assumed to be benign, was the limited number of randomised studies<sup>28-32</sup>. Possibly this small number of randomised studies is the result of surgeons' resistance to accepting this type of design, since only 39% of all treatments validated in surgery are from randomised studies<sup>35, 36</sup>. Although it is admitted that there are technical and ethical difficulties in preparing a randomised study in surgery, it is necessary to develop research lines with this type of design, with a view to testing the safety and efficacy of the new techniques and comparing them with the traditional ones<sup>35, 36</sup>.

Another problem of this systematic review was that there was no focus on the most important end-points which are the potentially harmful effects of laparoscopy on patients with undiagnosed malignancy. This happened because there was no case of malignancy in any one of the five selected trials as a result of the limited number of samples and also due to the low prevalence of ovarian cancer in the general population.

Thus, it is proposed that randomised studies be performed in hospitals where there is universal access, comparing laparoscopy and laparotomy for the surgical treatment of ovarian tumors, using a strict methodology: explicit presentation of the inclusion and exclusion criteria, indicating time of follow up and percentage of patients followed. The description of significant outcomes is suggested, such as: recurrence rate, quality of pain during the postoperative period (with rating scales), rate of complications, hospitalization time and time of surgery, hospital cost, blood loss, rate of survival after endoscopic surgical management of a false benign tumour and rate of conversion of the endoscopic procedure to laparotomy, in order to be able to evaluate the real impact of surgical efficacy, quality of life and degree of patient satisfaction after the laparoscopy.

In this systematic review, the evidence overall suggests that laparoscopy surgery is useful in the treatment of benign ovarian tumours. However, the evidence is limited because studies selected were quantitatively and qualitatively inadequate because of the number of patients and the time of follow up was limited, and few outcomes were

researched in each of them. There is a need for further randomised controlled trials to compare laparoscopy with laparotomy for benign ovarian tumours.

Summing up, there is insufficient evidence, so far, that generally recommends a laparoscopy approach for all ovarian tumours assumed to be benign.

## REFERENCES

1. Grimes DA, Hughes JM. Use of multiphasic oral contraceptives and hospitalizations of women with functional ovarian cysts in the United States. *Obstet Gynecol* 1989;73:1037-9.
2. Westhoff CL, Clark CJG. Benign ovarian cysts in England and Wales and in the United States. *Br J Obstet Gynecol* 1992;99:329-32.
3. Velebil P, Wingo PA, Xia Z, Wilcox LS, Peterson HB. Rate of hospitalization for gynecologic disorders among reproductive-age women in the United States. *Obstet Gynecol* 1995;86:764-76.
4. Canis M, Botchorishvili R, Manhes H, Mage G, Pouly JL, Bruhat MA. Management of adnexal masses: role and risk of laparoscopy. *Semin Surg Oncol* 2000;19:28-35.
5. Canis M, Mage G, Wattiez A, Pouly JK, Sonteara SS, Bruhat MA. A simple management program for adnexal masses. *Ref Gynecol Obstet* 2000;7:113-8.
6. Maiman M, Seltzer V, Boyce J. Laparoscopic excision of ovarian neoplasm subsequently found to malignant. *Obstet Gynecol* 1991;77:563-5.
7. Kehlet H. Surgical stress response: endoscopic surgery confers an advantage? *World J Surg* 1999;23:801-7.
8. Lehner R, Wenzl R, Heinzl H, Husslein P, Sevelda P. Influence of delayed stanning laparotomy after laparoscopy removal of ovarian masses later found malignant. *Obstet Gynecol* 1998;92:967-71.
9. Canis M, Mage G, Pouly JL, Wattiez A, Manhes H, Bruhat MA. Laparoscopic diagnosis of adnexal cysts masses: a 12-years experiences with long-term follow-up. *Obstet Gynecol* 1994;83:707-12.
10. Farquhar C, Prentice A, Barlow D, Moore V, Vail A, Lethaby A, Stones W, Johnson N Menstrual Disorders and Subfertility Group . In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2003. Oxford: Update Software.
11. *Comprehensive Meta-Analysis* [computer program]. Englewood, USA: National Institutes of Health, 1999.
12. *Review Manager (RevMan)* [computer program]. Version 4.1 for Windows. Oxford, England: The Cochrane Collaboration, 2000

13. Albini DM, Benadiva CA, Haverly K, Luciano AA. Management of benign ovarian cystic teratomas: laparoscopy compared with laparotomy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1994;1:219-22
14. Papasakelariou C, Saunders D, De La Rosa A. Comparative study of laparoscopic oophorectomy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1995;2:407-10.
15. Bateman BG, Kolp LA, Mills S. Endoscopic versus laparotomy management of endometriomas. *Fertil Steril* 1994;62:690- 5.
16. Bulletti C, Seracchioli R, Olli V, Albonetti A, Ross S, Barbieri L, et al. Financial impact in the Italian Health service of laparoscopic versus laparotomic surgery for the treatment of ovarian cysts. *Hum Reprod* 1996;11:287-90.
17. Hidlebaugh D, O'mara P, Conboy E. Salpingo-oophorectomy:clinical and financial analyses of laparoscopic and open techniques. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1994;1:223-7.
18. Howard FM. Surgical management of benign cystic teratoma. Laparoscopy x Laparotomy. *J Reprod Med* 1995;40:495-9.
19. Nitke S, Goldman GA, Fisch B, Kaplan B, Ovadia J. The management of dermoid cysts – a comparative study of laparoscopy and laparotomy. *Isr J Med Sci* 1996;32:1177-9.
20. Paredes RV. Manejo de tumor ovarico: laparotomia vs laparoscopia. *Acta Cancerologica* 1997;1:42-6.
21. Pittaway DE, Takacs P, Bauguess P. Laparoscopic adnexectomy: a comparison with laparotomy. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:385-91.
22. Quinlan DJ, Townsend DE, Johnson GH. Safe and cost-effective laparoscopic removal of adnexal masses. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1997;4:215-8.
23. Zanetta G, Ferrari L, Mignini-Renzini M, Vignali M, Fadini R. Laparoscopic excision of ovarian dermoid cysts with controlled intraoperative spillage. *J Reprod Med* 1999;44:815-20.
24. Yuen PM, Lo KWK, Rogers MS. A comparison of laparotomy and laparoscopy in the management of ovarian masses. *J Gynecol Surg* 1995;11:19-25.
25. Chapron C, Dubuisson JB, Capella-Allouc S. Salpingo-ooforectomy for adnexal masses place and results for operative laparoscopy. *Eur J Obstet Gynecol* 1997;73:43-8.

26. Hidlebaugh DA, Vulgaropoulos S, Orr RK. Treating adnexal masses. *J Reprod Med* 1997;42:551-8.
27. Mettler L, Jacobs V, Brandenburg K, Jonat W, Semm K. Laparoscopic management of 641 adnexal tumors in Kiel, Germany. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2001;8:74-82.
28. Mais V, Ajossa S, Piras B, Marongiu D, Guerriero S, Melis GB. Treatment of nonendometriotic benign adnexal cysts: a randomized comparison of laparoscopy and laparotomy. *Obstet Gynecol* 1995;86:770-4.
29. Damiani G, Campo S, Dargenio R, Garcea N. Laparoscopic vs laparotomic ovarian cystectomy in reproductive age women: an economic evaluation. *Gynaecological Endoscopy* 1998;7:19-23.
30. Deckardt R, Saks M, Graeff H. Comparison of minimally invasive surgery and laparotomy in the treatment of adnexal masses. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1994;1:333-8.
31. Morgante G, Ditto A, La Marca A, Trotta V, De Leo V. Surgical treatment of ovarian dermoid cysts. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Bio* 1998;81:47-50.
32. Yuen PM, Yu KM, Yip SK, Lau WC, Rogers MS, Chang A. A randomized prospective study of laparoscopy and laparotomy in the management of benign ovarian masses. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:109-14 .
33. Barnes BA. Cost-benefit and cost-effective analysis in surgery. *Surg Clin North Am* 1982;62:737-49.
34. Krahn M. Principles of economic evaluation in surgery. *World J Surg* 1999;23:1242-8.
35. McLeod RS. Issues in surgical randomized controlled trials. *World J Surg* 1999; 23:1210-4.
36. Sauerland S, Lefering R, Neugebauer EAM. The pros and cons of evidence-based surgery. *Langenbeck's Arch Surg* 1999;384:423-31.

**Table 1** - Summary of the studies included in the meta-analysis

Study	Allocation	Treatment group N	Group control N	Ages	Outcomes	Restrictions
Damiani <i>et al.</i> (1998) <sup>29</sup>	B <sup>†</sup>	34	34	28.6 (± 6.2) <sup>‡</sup> 27.3 (± 6.2)	surgical time cost (US\$)	–
Mais <i>et al.</i> (1995) <sup>28</sup>	A*	20	20	30.4 (± 6.1) <sup>‡</sup> 29.8 (± 6.4)	pain surgical time	follow-up <sup>  </sup> outcomes <sup>¶</sup>
Deckart <i>et al.</i> (1994) <sup>30</sup>	B <sup>†</sup>	116	76	40.1 (18-74) <sup>§</sup> 43.6 (20-84)	complications	follow-up <sup>**</sup> statistics <sup>††</sup>
Morgante <i>et al.</i> (1998) <sup>31</sup>	B <sup>†</sup>	22	22	29.4 (± 6.8) <sup>‡</sup> 30.2 (± 8.3)	pain surgical time	follow-up <sup>  </sup> histology <sup>‡‡</sup>
Yuen <i>et al.</i> (1997) <sup>32</sup>	B <sup>†</sup>	52	50	35.1 (± 10.3) <sup>‡</sup> 34.7 (± 8.8)	complications	follow-up <sup>  </sup> outcomes <sup>¶</sup>
<b>Overall</b>		<b>244</b>	<b>202</b>			

Notes: \* randomization (closed envelopes)  
<sup>†</sup> does not inform how randomization was performed  
<sup>‡</sup> mean and (±) standard deviation  
<sup>§</sup> range (years)  
<sup>||</sup> limited follow-up (15 days to six months)  
<sup>¶</sup> limited number of outcomes  
<sup>\*\*</sup> does not inform time of follow up  
<sup>††</sup> without SD and CI for continuous outcomes  
<sup>‡‡</sup> only ovarian dermoids cysts

**Table 2** - Frequent complications after laparoscopy and laparotomy in ovarian tumors

Study	Type of complication	Laparoscopy group (n/N)	Laparotomy group (n/N)	p
Deckardt <i>et al.</i> (1994) <sup>30</sup>	Umbilical Hematoma	3/116	0/76	–
	Infection of umbilicus	1/116	0/76	–
	Urinary tract infection	2/116	12/76	< .01
	Febrile morbidity	2/116	3/76	NS*
	Bowel obstruction	2/116	3/76	NS
	Chemical peritonitis	1/116	0/76	–
	Small bowel injury	1/116	2/76	NS
	Wound dehiscence	1/116	2/76	NS
	Malignant tumor	1/116	1/76	NS
Yuen <i>et al.</i> (1997) <sup>32</sup>	Inferior epigastric artery injury	1/52	1/50	NS
	Bladder injury	1/52	0/50	–
	Febrile morbidity	3/52	10/50	< .03
	Urinary tract infection	2/52	5/50	NS
	Urine retention	0/52	4/50	–
	Wound infection	0/52	1/50	–

Note: \* NS= nonsignificant



**Table 3** - Dichotomous data to determine: RR, RRR, ARR and NNT after laparoscopy and laparotomy

Outcome	Event rate with laparoscopy n/N (treatment group) (%)	Event rate with laparotomy n/N (control group) (%)	RR (95% CI)	RRR (%) (95% CI)	ARR (%) (95% CI)	NNT (95% CI)	Heterogeneity* (p)	Test for overall effects (p)	References
Complications	21/168 (12.5)	44/126 (34.9)	0,37 (0.23 to 0.59)	63 (41 to 77)	22 (17 to 27)	4,5 (3.7 to 5.8)	0.6	< 0.01	30, 32
Postoperative pain > 48 h	11/42 (26.1)	36/42 (85.7)	0.32 (0.19 to 0.53)	68 (47 to 81)	59 (54 to 64)	1,6 (1.5 to 1.8)	0.4	< 0.01	28, 31

. Note: Fixed effects model ( $\chi^2$  test for heterogeneity,  $p > .05$ )

**Table 4** - Continuous data to determine size of effect (*d*) for surgical time, postoperative day and cost of procedures after laparoscopy and laparotomy

Outcomes	Study	Laparoscopy (n)	Laparoscopy mean (SD)	Laparotomy (n)	Laparotomy	WMD (95% CI fixed) (d)	Heterogeneity* (p)	Test for overall effects (p)
Operating time (minutes)	Damiani <i>et al.</i> (1998) <sup>29</sup>	34	109 (± 29)	34	98 (± 27)	11 (-2.32 to 24.32)	–	–
	Mais <i>et al.</i> (1995) <sup>28</sup>	20	70 (± 20)	20	67 (± 12)	3 (-7.22 to 13.22)	–	–
	Morgante <i>et al.</i> (1998) <sup>31</sup>	22	79.3 (± 26.6)	22	56.8 (± 14.5)	22.5 (9.84 to 35.16)	–	–
	Tamanho do efeito (d) <sup>28, 29, 31</sup>	76		76		10.78 (3.95 to 17.6)	0.06	< 0.01
Postoperative hospital day	Damiani <i>et al.</i> (1998) <sup>29</sup>	34	1,6 (± 0.8)	34	4.8 (± 1.40)	-3.2 (-3.74 to -2.66)	–	< 0.01
	Tamanho do efeito (d) <sup>29</sup>	34		34		-3.2 (-3.7 to -2.6)	–	< 0.01
Overall cost (US\$)	Damiani <i>et al.</i> (1998) <sup>29</sup>	34	3191 (± 716.9)	34	4236 (± 616.4)	-1.045 (-1363 to -726)	–	< 0.01
	Tamanho do efeito (d) <sup>29</sup>	34		34		-1023 (-1363 to -726)	–	< 0.01

Note: Fixed effects model ( $\chi^2$  test for heterogeneity,  $p > .05$ )

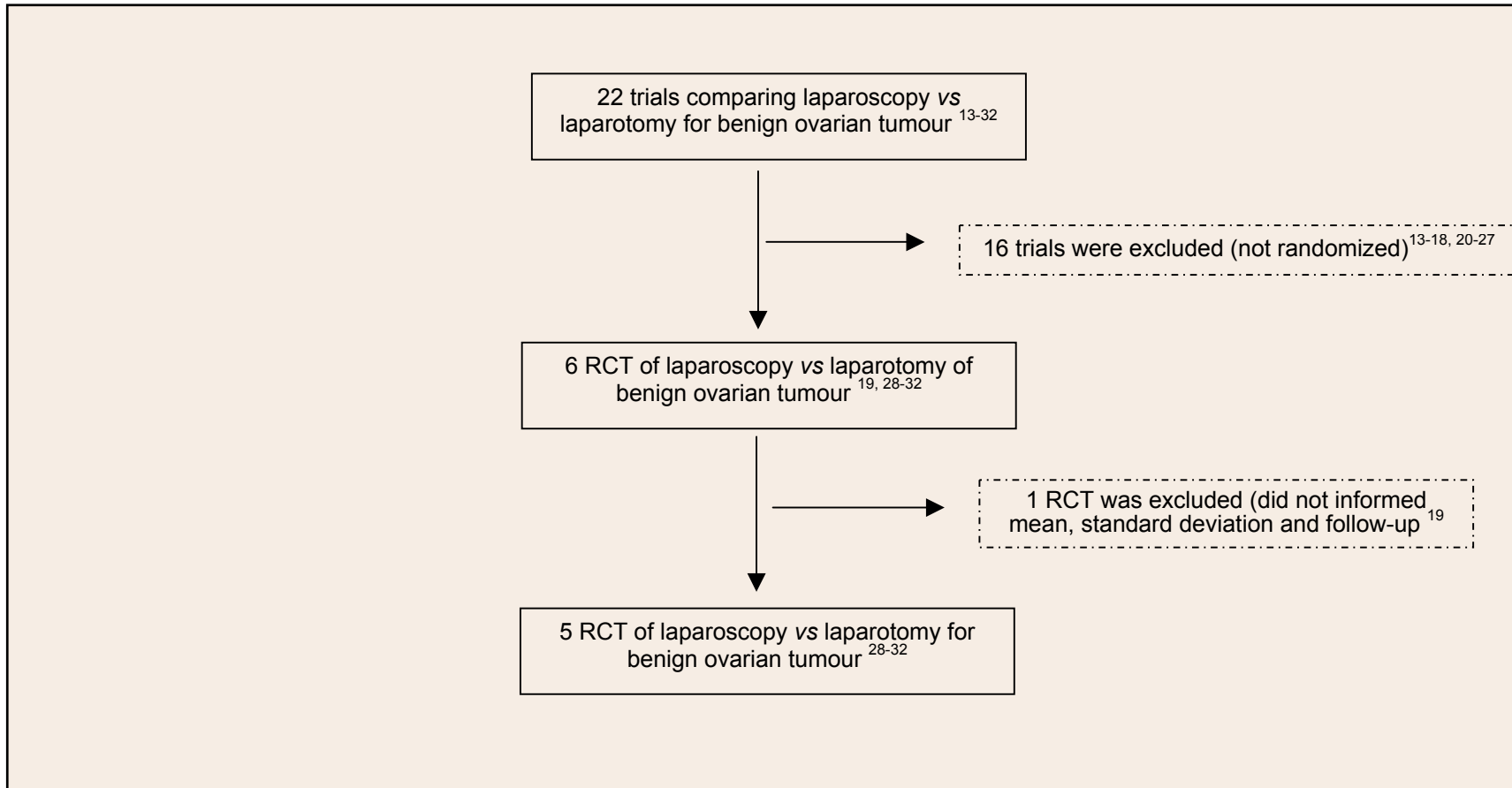


Figure 1 – Flow diagram of the trials

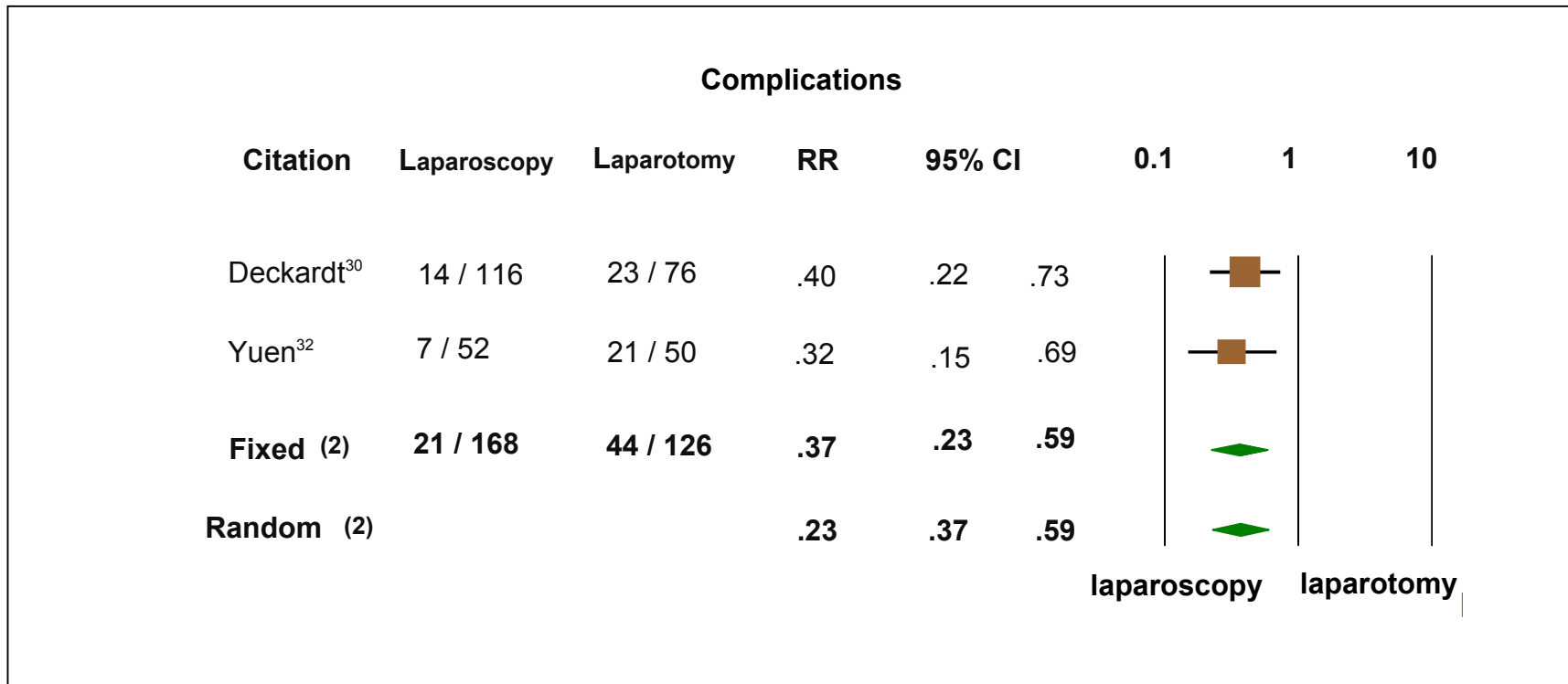
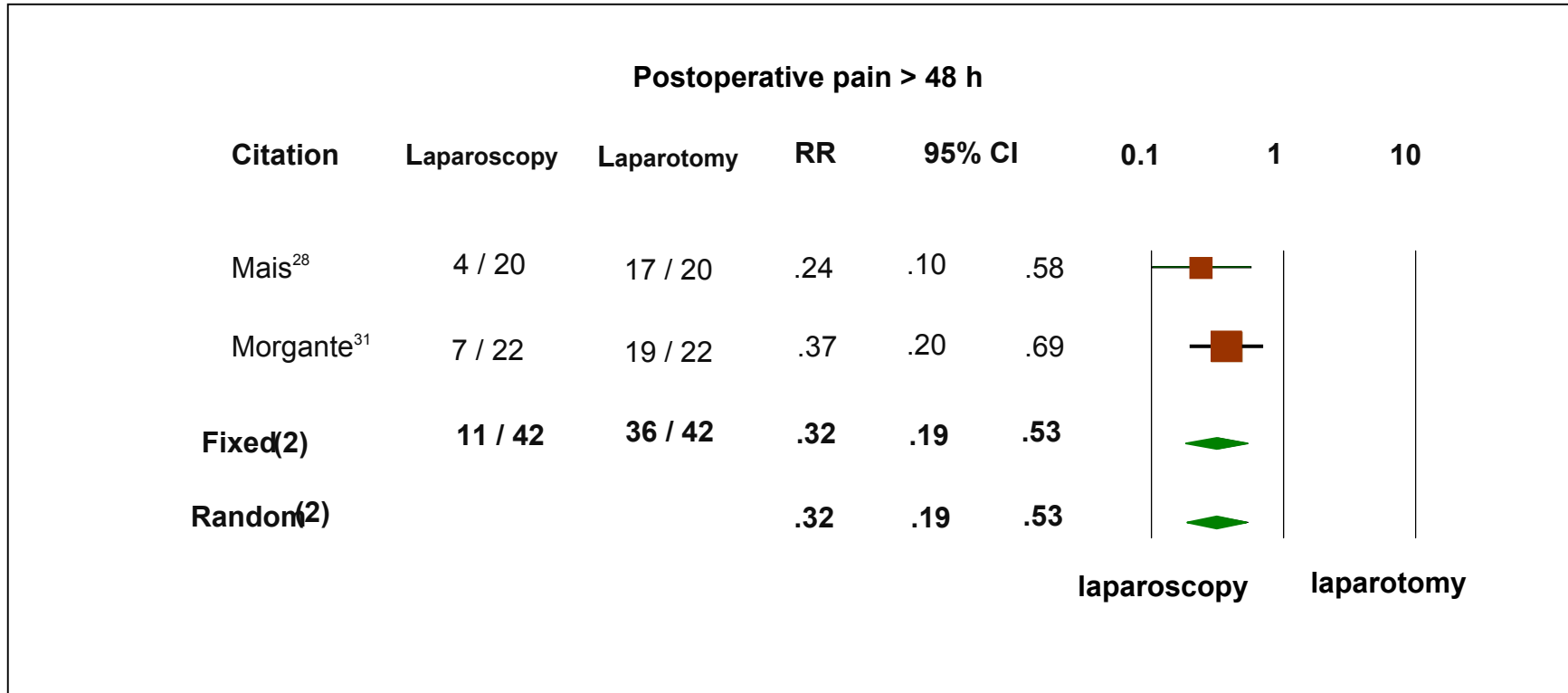


Figure 2 - Meta-analysis for the outcome: complications<sup>30, 32</sup> (Comprehensive Meta-Analysis®)<sup>11</sup>



**Figure 3** – Meta-analysis for the outcome: postoperative pain<sup>28,31</sup> (Comprehensive Meta-Analysis®)<sup>11</sup>

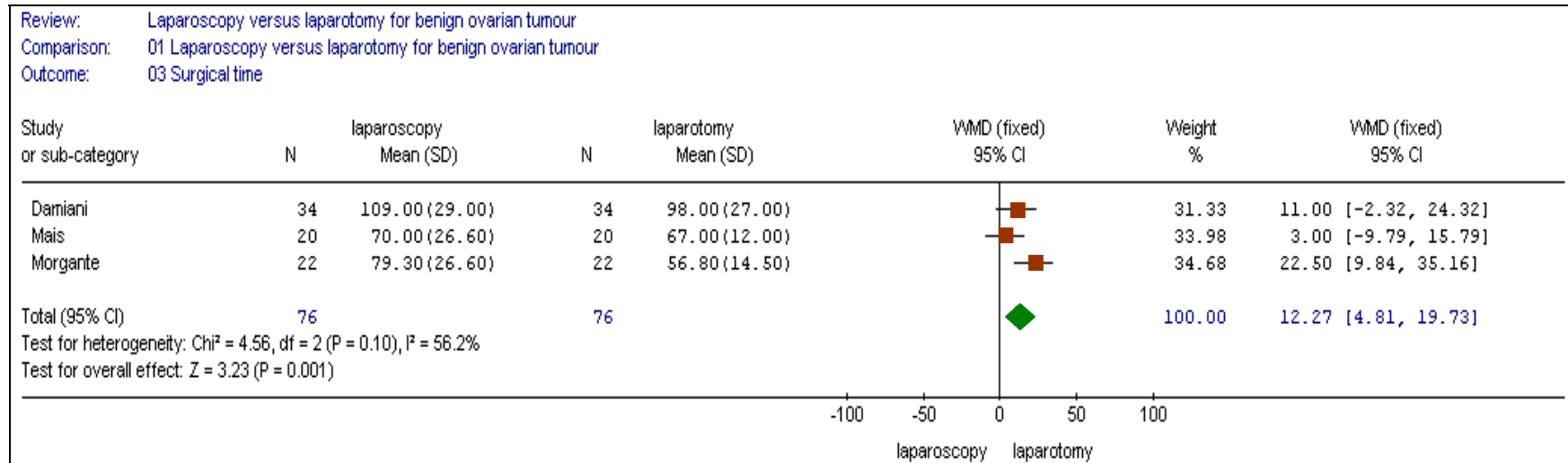
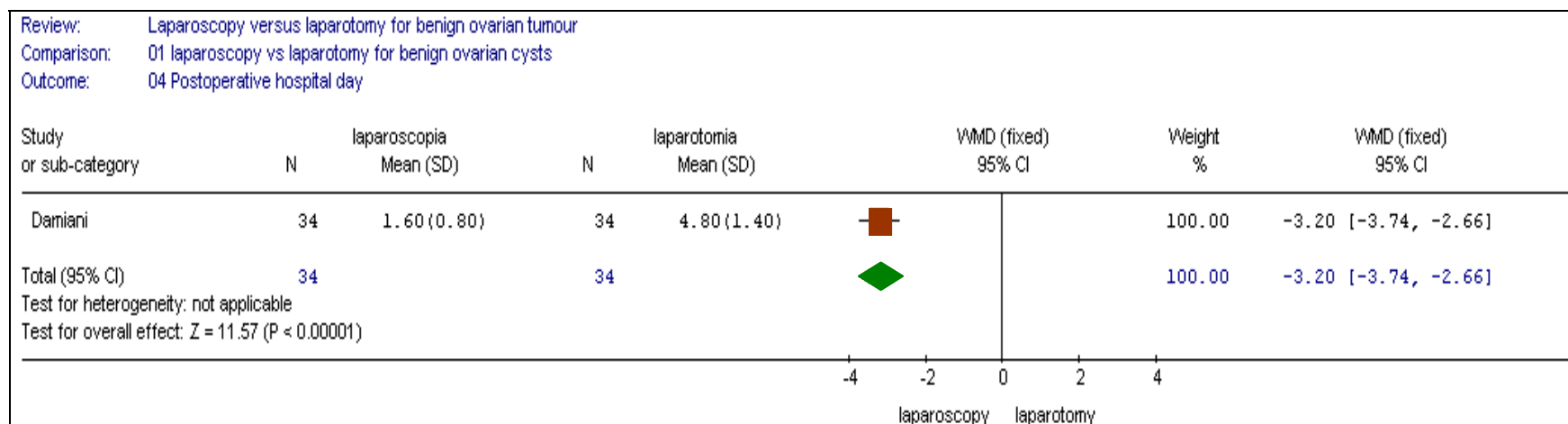


Figure 4 – Meta-analysis the outcomes: surgical time<sup>28, 29, 31</sup> (RevMan, software)<sup>12</sup>



**Figure 5** – Graphic for analysis of hospitalization time (RevMan, software)<sup>12</sup>

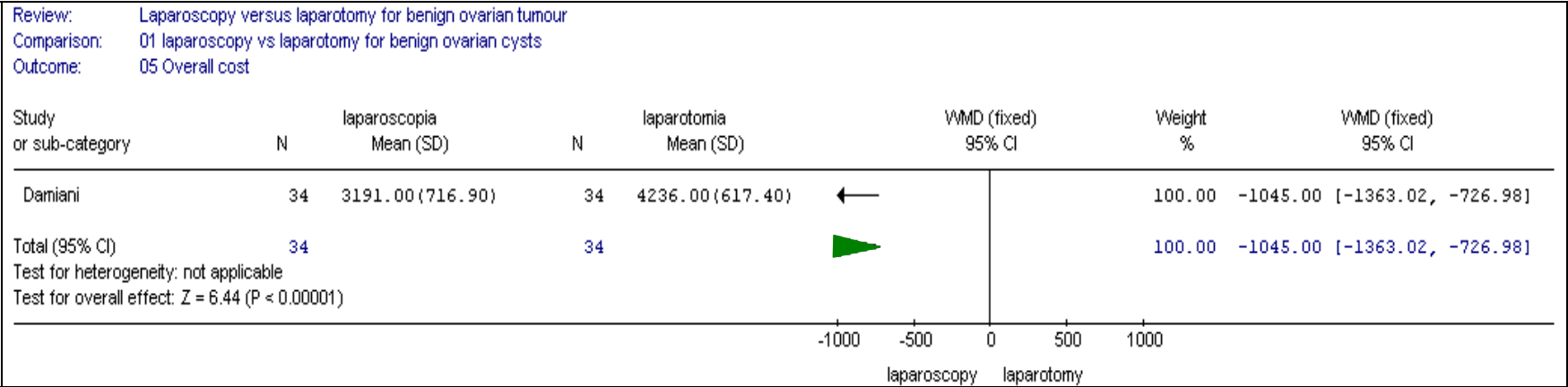


Figure 6 – Graphic for analysis of the total cost (RevMan, software)<sup>12</sup>



---

## **ANEXOS**

---

## ANEXO A

---

### Estratégias de Julgamento da Literatura Médica

#### A1 - Ficha de leitura para selecionar artigos com resultados científicos válidos

##### ESTUDOS ORIGINAIS

- **ENFOQUE DE TRATAMENTO**

**Os resultados são válidos?**

- A alocação dos pacientes aos tratamentos foi randomizada?
- Os pacientes que integraram o estudo foram adequadamente incluídos na conclusão?
- O seguimento foi completo?
- Os pacientes foram analisados nos grupos para os quais foram randomizados?
- Os pacientes e profissionais da saúde estavam cegos para o tratamento?
- Os grupos eram semelhantes no início do estudo?
- Exceto a intervenção experimental, os grupos foram tratados igualmente?

**Quais são os resultados?**

- Quão grande é o efeito do tratamento?
- Quão precisa é a estimativa do efeito do tratamento?

**Os resultados auxiliarão nos cuidados dos meus pacientes?**

- Os resultados podem ser aplicados ao atendimento dos meus pacientes?
- Todos os desfechos clinicamente importantes foram considerados?
- Os benefícios do tratamento são válidos em relação aos potenciais danos e custos?

- **ENFOQUE DE DIAGNÓSTICO**

**O estudo possui validade interna?**

- Foi feita uma comparação independente e cega do teste em estudo com um “padrão-ouro” validado?
- O teste em estudo foi aplicado a um espectro apropriado de pacientes?
- O “padrão-ouro” foi aplicado independentemente do resultado do teste em estudo?
- Os métodos dos testes foram descritos com detalhes suficientes para permitir replicação?

**Os resultados do estudo são importantes?**

- Foram calculados os parâmetros: sensibilidade, especificidade, valores preditivos, razão das probabilidades?

**Os resultados válidos e importantes do estudo podem ser aplicados para meu paciente?**

- O teste é disponível no meio, é acurado, preciso e de risco aceitável?
- É possível estimar a probabilidade pré-teste do meu paciente?
- O resultado do teste altera a probabilidade da doença de uma forma clinicamente relevante?

**A1 - Ficha de leitura para selecionar artigos com resultados científicos válidos**

**ESTUDOS ORIGINAIS**

• **ENFOQUE DE DANO**

**Os resultados do estudo são válidos?**

- Exceto em relação à exposição em estudo, os grupos que foram comparados eram semelhantes em relação ao outro?
- Os desfechos e as exposições foram medidos da mesma forma em grupos comparáveis?
- Como foi a relação temporal?
- Foi apresentado um gradiente dose-resposta?
- Qual foi o delineamento da pesquisa realizada?

**Quais são os resultados?**

- Quão forte é a associação entre exposição e desfecho (risco relativo, razão de chances)?
- Quão precisa é a estimativa de risco?

**Os resultados auxiliarão no atendimento ao meu paciente?**

- Os resultados são aplicáveis aos meus pacientes?
- Qual é a magnitude do risco?
- Deve se tentar suspender o contato com a exposição?

• **ENFOQUE PROGNÓSTICO**

**Os resultados do estudo são válidos?**

- Havia representatividade e amostra bem definida de pacientes num momento semelhantes no curso da doença?
- O seguimento foi suficientemente longo e completo?
- Quais os objetivos e critérios de desfechos?
- Houve ajuste de importantes fatores prognósticos?
- Os resultados do estudo são válidos?

**Quais são os resultados?**

- Qual é a probabilidade de um evento de desfecho num período de tempo específico?
- Quão precisas são as estimativas de probabilidade?

**Os resultados irão auxiliar no atendimento aos meus pacientes?**

- Os pacientes do estudo são semelhantes aos meus?
- Os resultados dos estudos levam a selecionar ou evitar o tratamento?
- Os resultados são úteis para o aconselhamento dos meus pacientes?

**A1 - Ficha de leitura para selecionar artigos com resultados científicos válidos**

**ESTUDOS INTEGRADOS**

• **ENFOQUE DE REVISÃO (SISTEMÁTICA E NÃO-SISTEMÁTICA)**

**Avaliação crítica do artigo considerando inicialmente:**

- O título
- Os autores
- A instituição na qual foi realizada a revisão
- O periódico médico e data

**Qual a indagação científica?**

- Qual o objetivo da síntese?
- Qual o fator em estudo e o desfecho clínico?
- A questão está bem delimitada?
- Qual o quadro teórico?

**Qual é a validade interna do artigo?**

- Quais os critérios de seleção (inclusão dos artigos)?
- A alocação dos pacientes nos estudos foi sempre aleatória?
- Todos os pacientes que entraram nos estudos foram contabilizados no final?
- Houve mascaramento na aferição dos desfechos?
- Qual a estratégia de busca de artigos?
- A determinação dos efeitos de intervenção relatados foi feita de maneira objetiva, com critérios definidos a priori e de maneira reprodutível?

**Quais foram os resultados (ler os resultados incluindo figuras e tabelas)**

- Quais os resultados principais?
- Houve heterogeneidade entre artigos no tamanho e/ou direção do efeito? Se sim, os autores examinaram suas possíveis causas? Houve análise de subgrupos?

**Como foi feita a análise estatística?**

- Os efeitos foram estatisticamente significativos? Se sim qual o intervalo de confiança ou  $p$  (alfa)?

**Qual a significância clínico-epidemiológica?**

- A abrangência dos desfechos estudados e a magnitude dos efeitos demonstrados (em termos de benefícios, efeitos colaterais e custos) permitem um juízo favorável sobre o real benefício do fator em estudo na prática clínica?
- Qual o número que necessita de tratamento (NNT) para evitar um desfecho? Por quanto tempo?

**Qual a validade externa (aplicabilidade) do estudo?**

- Qual a capacidade de generalização dos resultados?
- Estes achados são válidos para o contexto do trabalho?
- A intervenção em estudo pode ser encontrada no meu meio?
- Suas conclusões concordam com as conclusões dos autores?

A1 - Ficha de leitura para selecionar artigos com resultados científicos válidos

ESTUDOS INTEGRADOS

• ENFOQUE DE PROTOCOLOS

**As recomendações são válidas?**

- Todas as opções e desfechos importantes foram claramente especificados?
- Um processo sensível e explícito foi utilizado para identificar, selecionar e combinar a evidência?
- Um processo sensível e explícito foi utilizado para considerar o valor relativo de desfechos diferentes?
- O protocolo inclui atualizações recentes?
- O protocolo passou por avaliação por profissionais que irão aplicá-lo?

**Quais são as recomendações?**

- As recomendações feitas são práticas e clinicamente importantes?
- Quão forte são as recomendações?
- Qual é o impacto da incerteza associado com a evidência e valores utilizados no protocolo?

**As recomendações auxiliam no atendimento do seu paciente?**

- Os objetivos primários do protocolo são consistentes com o seu objetivo?
- As recomendações são aplicáveis ao seu paciente?

• ENFOQUE DE ANÁLISE DE DECISÃO

**Os resultados do estudo foram considerados válidos?**

- Todas as estratégias importantes e desfechos foram incluídos no estudo?
- Foi explicitado o processo utilizado para identificar, selecionar e combinar os dados para calcular a probabilidade?
- A “vantagem esperada” (*utility*) foi corretamente obtida e explicitada?
- Foi calculada a “expectativa da vantagem esperada” (*expect utility*) para avaliar o impacto da incerteza na tomada de conduta?
- As evidências utilizadas para desenvolver o estudo foram baseadas nas probabilidades e “vantagem esperada” (*utility*)?

**Quais são os resultados?**

- A análise possibilita evidenciar que uma das estratégias estudadas proporciona benefícios para o paciente?
- E se não proporciona benefícios, é o resultado incerto?
- Quão fortes são as evidências utilizadas no estudo?
- As incertezas evidenciadas podem modificar o resultado?

**Os resultados poderão auxiliar nos cuidados do meu paciente?**

- A probabilidade estimada pode ser aplicada aos meus pacientes?
- As “vantagens esperadas” (*expect utility*) encontradas refletem como meu paciente poderá ter a estimativa do desfecho da decisão?

## A2 – Níveis de evidências das publicações científicas (maio-2001)

Nível	Terapia/Prevenção Etiologia/Dano	Prognóstico	Diagnóstico	Diagnóstico diferencial / estudos de prevalência	Econômico / Decisão de Análise
1a A	Estudos de RS (homogeneidade*) /ou estudos ensaios clínicos randomizados (ECR)	Estudos de RS* (homogeneidade*) de estudos de coorte com controle desde o início dos casos; NDC† com validade em diferentes populações	Estudos de RS (homogeneidade*) de nível 1 em estudos diagnósticos; NDC† de estudos 1b de diferentes centros clínicos	Estudos de RS (homogeneidade*) ou estudos de coorte prospectivos	Estudos de RS* (homogeneidade*) ou nível 1 de estudos com enfoque econômico
1b A	Estudos individuais randomizados e controlados com estreito intervalo de confiança	Estudos individuais de coorte com > 80% de seguimento; NDC† validado em grupo populacional	Validação ** de estudos de coorte com bom††† padrão de referência; NCD† testado em um único centro	Estudos de coorte prospectivos com bom seguimento****	Análise baseada em custos clínicos ou alternativas de custos; RS* de evidências; incluindo análises de sensibilidades de várias alternativas
1c A	Todos morriam antes do tratamento e alguns sobreviviam após início do tratamento, mas nenhum morria na vigência do tratamento §	Todos morriam antes do tratamento e alguns sobreviviam após início do tratamento, mas nenhum morria na vigência do tratamento §	Absoluta sensibilidade†† Absoluta especificidade††	Todos ou nenhum da série de casos	Estimativa de análise com absoluta estimativa de melhora ou piora††††
2a B	RS (homogeneidade*) de estudos de coorte	RS (homogeneidade*) /ou outros estudos de coorte Retrospectivo ou grupo controle dos grupos de estudos clínicos randomizados	RS (homogeneidade*) estudos diagnósticos de nível 2 ou com melhores níveis de evidência	RS (homogeneidade*) de 2b e estudos com melhores níveis de evidência	RS (homogeneidade*) de estudos com enfoque econômico com nível de evidência 2 ou com melhores níveis de evidência
2b B	Estudos de coorte individual (incluindo estudos randomizados de baixa qualidade, isto é, < 80% de seguimento)	Estudos de coorte retrospectivos ou de seguimento de grupo controle de pacientes tratados por estudos clínicos randomizados; derivados de NDC† que utilizam análise de regressão §§§	Estudos de coorte exploratórios** com bom††† padrão de referência (ouro); derivados de NDC† com análise de regressão dos dados §§§	Estudos de coorte retrospectivos, ou com pobre seguimento	Análise baseada em custos ou limitadas alternativas de revisão de evidências de estudos simples incluindo análise de sensibilidade de várias alternativas.
2c B	Estudos de desfechos; estudos ecológicos	Estudos de desfechos		Estudos ecológicos	Estudos de desfecho ou de auditoria
3a B	RS (homogeneidade*) de estudos de casos e controles		RS (homogeneidade*) de 3b	RS (homogeneidade*) de 3b	RS (homogeneidade*) de 3b
3b B	Estudos individuais de casos e controles		Estudos não consecutivos ou sem aplicar padrão-ouro de referência	Estudo de coorte não consecutivo, ou população muito limitada	Análise baseada em alternativas limitadas de custo, dados de estimativas muito pobres, mas incorporando análise de sensibilidade
4 C	Série de casos (ou estudos de coorte com pobre qualidade ou estudos de casos e controles §§)	Série de casos (com pobre qualidade de prognóstico estudos de coorte ***)	Estudos de casos e controles que dependem de padrão-ouro	Série de casos ou estudos que substituem o padrão-ouro	Análise de decisão com análise de sensibilidade
5 D	Opinião de especialista, sem explicitar uma avaliação crítica ou baseada em estudos de fisiologia ou em estudos de princípios iniciais	Opinião de especialista, sem explicitar uma avaliação crítica ou baseada em estudos de fisiologia ou em estudos de princípios iniciais	Opinião de especialista, sem explicitar uma avaliação crítica ou baseada em estudos de fisiologia ou em estudos de princípios iniciais	Opinião de especialista, sem explicitar uma avaliação crítica ou baseada em estudos de fisiologia ou em estudos de princípios iniciais	Opinião de especialista, sem explicitar uma avaliação crítica ou baseada em estudos de fisiologia ou em estudos de princípios iniciais

Fonte: PHILLIPS *et al.* (2001)

## ANEXOS

### A2 – Níveis de evidências das publicações científicas (maio-2001)

#### NOTAS

*	RS = artigos de revisão sistemática, com homogeneidade entre os artigos, significa estar livre de artigos com variação heterogênea.
†	Normas de decisão clínica (NDC) representadas graficamente por algoritmos ou sistema de escores o qual fornece estimativa de diagnóstico ou prognóstico.
§	Quando todos os pacientes morriam antes de fazer o tratamento, mas agora alguns sobrevivem com início da terapêutica, ou quando alguns pacientes morrem antes de o tratamento tornar-se disponível, entretanto nenhum morre em vigência do tratamento.
§§	Estudos de coorte (com pobre qualidade) - falharam em definir a comparação entre os grupos e/ou falharam em mensurar exposição e desfecho (preferencialmente deveriam ser cegados); falharam em identificar grupo controle e fatores de confusão; o seguimento não foi suficientemente longo para avaliar desfecho, o seguimento dos pacientes não foi completo. Estudos de casos e controles (com pobre qualidade) – falham em definir claramente a comparação entre os grupos, falham em mensurar exposição e desfecho (preferencialmente deveriam ser cegados), falham em identificar grupo controle e fatores de confusão.
§§§	Estudos de validação testam a qualidade de um teste diagnóstico específico, com base em evidências prévias. Um estudo exploratório coleta informações e utiliza a análise de regressão para identificar fatores que sejam significativos.
††	Há absoluta especificidade (resultado negativo) quando exclui o diagnóstico. Há absoluta sensibilidade (teste positivo) quando o teste define o diagnóstico.
†††	Bom padrão é como se chama o “padrão-ouro”, são testes independentes e aplicadas às cegas objetivamente em todos os pacientes.
††††	Estimativa de tratamento de melhor valor são claramente os que possuem baixo custo. Estimativa de tratamento de menor valor pode ser uma opção boa, mas mais cara, também pode ser uma opção ruim com igual custo ou ainda mais cara.
**	Validando estudos de testes diagnósticos específicos, baseados anteriormente em evidências. Estudo de coletas de informações e análise de dados (utiliza análise de regressão) para encontrar fatores que possam ser considerados significantes.
***	Estudos de coorte, com enfoque de prognóstico, são considerados de pobre qualidade quando ocorre viés na seleção da amostra; mensuração do desfecho ocorre somente < 80% dos pacientes que concluem o estudo; quando os desfechos são determinados, mas não blindados e não há objetividade nem correção dos fatores de confusão.
****	Bom seguimento (> 80%) em estudos com diagnóstico diferencial, com adequado tempo de acompanhamento: em quadro agudo (1-6 meses) e em quadro crônico (1-5 anos)

#### Graus de recomendação (maio de 2001)

A	Consiste em estudos de nível 1. Estudo com forte recomendação na escolha, são excelentes os níveis de evidência para recomendar rotineiramente a conduta. Os benefícios possuem peso maior que o dano. Há boas evidências para apoiar a recomendação.
B	Consiste em estudos do nível 2 e 3 ou generalização de estudos de nível 1. Estudo que recomenda a ação, são encontradas evidências importantes no desfecho e conclusão é de que há benefício na escolha da ação em relação aos riscos do dano. Há evidências razoáveis para apoiar a recomendação.
C	Consiste em estudos de nível 4 ou generalização de estudos de nível 2 ou 3. Encontra mínimas evidências satisfatórias na análise dos desfechos, mas conclui que os benefícios e os riscos do procedimento não justificam a generalização da recomendação. Há evidências insuficientes, contra ou a favor, mas as recomendações podem ter outras bases.
D	Consiste em estudos de nível 5 ou qualquer estudo inconclusivo. Estudos com pobre qualidade. Há evidências para descartar a recomendação.

## ANEXOS

### A3 – Representação esquemática do cálculo da análise de sensibilidade

Estudos pesquisados	Número de pacientes	Sensibilidade
Estudo A	N1	S1
Estudo B	N2	S2
Estudo C	N3	S3
Estudo D	N4	S4
Estudo XY	Nxy	Sxy
<b>Total</b>	<b>N total</b>	

### Cálculo da análise de sensibilidade para os testes diagnósticos

$$\frac{\text{Probabilidade}}{\text{N total}} = \frac{\text{N1 x S1}}{\text{N total}} + \frac{\text{N2 x S2}}{\text{N total}} + \frac{\text{N3 x S3}}{\text{N total}} + \frac{\text{N4 x S4}}{\text{N total}} + \frac{\text{Nxy x Sxy}}{\text{N total}}$$



## ANEXOS

### A.4 - Formulário para avaliação dos critérios de inclusão

#### Avaliação inicial dos estudos

Título resumido: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Referência(s): \_\_\_\_\_

Tipos de estudos

- O tratamento foi alocado aleatoriamente?

Sim   
Não   
Indeterminado

#### Tipos de participantes

- Os participantes eram apropriados para a resposta da pergunta da pesquisa?

Sim   
Não   
Indeterminado

Participantes	Diagnóstico

#### Tipos de intervenções

- A intervenção é claramente definida?

Sim   
Não   
Indeterminado

- Quais são os grupos de comparações?

Grupo tratamento (experimental)	Grupo Controle

#### Geração do sigilo da alocação

CATEGORIA	GERAÇÃO DE SIGILO
A	Significa que o processo de alocação foi adequadamente relatado (aleatorização centralizada por um escritório central ou farmácia; administração seqüencial de pacotes pré-codificados ou numerados aos pacientes selecionados para o estudo; sistema computadorizado on-line; dados gerados por um programa de computador contendo a distribuição codificada; envelopes seriados opacos e numerados; outras maneiras que pareçam oferecer uma alocação adequada, combinadas com o fato de que a pessoa que fez a alocação não esteja envolvida na sua utilização).
B	Significa: que o processo de alocação é incerto, isto é não foi descrito, mas é mencionado no texto que o estudo é aleatório (lista ou tabelas utilizadas; envelopes, mas não quantificando o tipo; uma alocação aparentemente adequada, mas com nenhuma outra informação no estudo).
C	Significa que o processo de alocação foi inadequadamente relatado (alternância; números de prontuários; data de nascimento; dias da semana)

## ANEXOS

### A.5 Avaliação da qualidade metodológica dos estudos

Índice para cada item deve ser:

- Informa de forma correta – A
- Incerto – B
- Expõe claramente que não feito/ou tomado o cuidado – C

#### Validade Interna

Índice	Validade Interna de cada estudo
	O grupo tratamento (experimental) foi adequadamente cegado antes da alocação?
	Foram os desfechos dos pacientes “perdidos” ou excluídos após a alocação descritos e incluídos na avaliação final? (“intenção de tratar”)
	Foram os desfechos avaliados cegamente para o status do estudo?
	Foram comparados entre si o grupo tratamento e o controle?
	Foram os sujeitos cegados para avaliação status do seguindo-se a alocação?
	Foram os pacientes do grupo tratamento alertados quando ao cegamento do status do estudo?
	Foram cuidadosamente programados, que outra opção de estudo, idêntica?
	As perdas foram <10% na população do estudo

#### Validade Externa

Índice	Validade Externa de cada estudo
	Foram os critérios de inclusão e exclusão claramente definidos entre si?
	Os desfechos mensurados foram claramente definidos?
	Foram a acurácia, a precisão e a variação de cada desfecho mensurada adequadamente?
	O tempo para avaliação do desfecho foi mensurado de forma apropriada?

## ANEXOS

---

### A.6 - Extração dos dados: tabela de características dos estudos incluídos

Índice do escore de aloção: \_\_\_\_\_ Qualidade: \_\_\_\_\_

	Informações de cada estudo
Método	Método da alocação/randomização? Estudo é cego? Não? Unilateral? Duplo? Triplo? Incerto? Número de centros envolvidos: Delineamento: Poder para o cálculo da amostra: Número de pacientes randomizados: Número de pacientes analisados: Número de perdas e as razões da perda: Análise foi feita por "intenção de tratar"? Informações dos achados? Não esclarecida??? Farmacêutica? Outras? a esclarecer?
Participantes	Crítérios de inclusão: Idade: Informações do paciente: Crítérios de exclusão: Local do estudo:
Intervenção	Tratamento (experimental): Controle: Duração do estudo:
Desfechos	Desfechos relevantes:
Nota	





## ANEXO B

### Estadiamento do Câncer de Ovário

<b>Estádio I</b>	<p>I – Tumor limitado aos ovários</p> <p>Ia – tumor limitado a um ovário, sem ascite de células tumorais, sem tumorização na superfície externa e com cápsula intacta</p> <p>Ib – tumor em ambos os ovários, sem ascite de células tumorais, sem tumorização na superfície externa e com cápsula(s) intacta</p> <p>Ic – tumor nos estádios Ia ou Ib, mas com tumor na superfície de um ou de ambos os ovários, ou com ruptura da cápsula (s), ou com ascite presente contendo células malignas, ou com lavado peritoneal positivo para células malignas</p>
<b>Estádio II</b>	<p>II - Tumor envolvendo um ou dois ovários com extensão a órgãos pélvicos</p> <p>IIa – extensão ou metástases para útero e/ou tubas</p> <p>IIb – extensão para outros órgãos pélvicos</p> <p>IIc – tumor estágio IIa ou IIb com ascite presente ou citologia peritoneal positiva e /ou com ruptura da cápsula (s)</p>
<b>Estádio III</b>	<p>III - Tumor envolvendo um ou ambos os ovários com metástases peritoneal fora da pelve e/ou linfonodos retroperitoneais positivos ou inguinais; tumor limitado à verdadeira pelve com extensão histológica para intestino delgado e/ou omento. Metástase na superfície do fígado</p> <p>IIIa – tumor grosseiramente limitado à pequena pelve, com linfonodos negativos, mas com implantes microscópicos confirmados por histologia na superfície abdominal peritoneal ou em intestino ou mesentério</p> <p>IIIb – tumor em um ou ambos os ovários, com implantes peritoneais com menos de 2 cm em superfície peritoneal com linfonodos negativos</p> <p>IIIc – implantes peritoneais com mais de 2 cm de diâmetro e /ou linfonodos retroperitoneais ou inguinais</p>
<b>Estádio IV</b>	<p>IV – Tumor envolvendo um ou ambos os ovários com metástases à distância, se houver derrame pleural e/ou citologia positiva considera-se estágio IV. Metástases parenquimatosa hepática</p>

## ANEXO C

### Classificação Histológica dos Tumores Ovarianos

#### C – Classificação dos tumores ovarianos da Organização Mundial de Saúde (O.M.S)

##### 1 – TUMORES DA SUPERFÍCIE EPITELIAL E ESTROMAL

- **1.1 - Tumor Seroso**
  - **Benigno**
    - Cistadenoma seroso e cistadenoma papilífero
    - Papiloma superficial
    - Adenofibroma e cistadenofibroma
  - **Tumor com baixo potencial de malignidade (limitrofes)**
    - Tumor cístico e tumor cístico papilífero
    - Tumor superficial papilífero
    - Adenofibroma e cistadenofibroma
  - **Maligno**
    - Adenocarcinoma, adenocarcinoma papilífero e cistadenocarcinoma papilífero
    - Adenocarcinoma superficial papilífero
    - Adenocarcinofibroma e cistadenocarcinomafibroma
- **1.2 – Tumor Mucinoso, tipo endocervical e tipo intestinal**
  - **Benigno**
    - Cistadenoma mucinoso
    - Adenofibroma e cistadenofibroma
  - **Tumor de baixo potencial de malignidade (limitrofe)**
    - Tumor cístico
    - Adenofibroma e cistadenofibroma
  - **Maligno**
    - Adenocarcinoma e cistadenocarcinoma
    - Adenocarcinofibroma e cistadenocarcinofibroma
- **1.3 – Tumor endometrióide**
  - **Benigno**
    - Cistadenoma com diferenciação escamosa
    - Adenofibroma e cistadenofibroma
    - Adenofibroma e cistadenofibroma com diferenciação escamosa
  - **Maligno**
    - Adenocarcinoma e cistadenocarcinoma
    - Adenocarcinoma e cistadenocarcinoma com diferenciação escamosa
    - Adenocarcinofibroma e cistadenocarcinofibroma com diferenciação escamosa
  - **Tumor epitelial (endometrióide estromal)**
    - Adenossarcoma, homólogo e heterólogo
    - Tumor misto mesodérmico e homólogo e heterólogo
    - Sarcoma de estroma
- **1.4 – Tumor de células claras**
  - **Benigno**
    - Cistadenoma
    - Adenofibroma e cistoadenofibroma
  - **Tumor de baixo potencial de malignidade**
    - Tumor cístico
    - Adenofibroma e cistadenofibroma
  - **Maligno**
    - Adenocarcinoma
    - Adenocarcinofibroma e cistadenocarcinofibroma
- **1.5 – Tumores de células transicionais**
  - **Benigno**
    - Tumor de Brenner
  - **Tumor de baixo potencial de malignidade**
    - Tumor de Brenner com baixo potencial de malignidade
  - **Malignos**
    - Tumor de Brenner maligno
    - Carcinoma de células transicionais (tipo não-Brenner)
- **1.6 - Tumor de células escamosas**
  - **Benigno e/ou de malignidade limitrofe**
    - Cisto epidermóide
  - **Maligno**
    - Carcinoma de células escamosas

## ANEXOS

---

- 1.7 – Tumor epitelial misto (especificar os tipos)
  - Benignos
  - Baixo potencial de malignidade
  - Malignos
- 1.8 – Carcinoma indiferenciado

### 2 – TUMORES DE CORDÕES SEXUAIS E ESTROMA

- 2.1 – Tumores de células da granulosa e estroma
  - Tumor de células da granulosa
    - Juvenil
    - Adulto
  - Tumor do grupo tecoma-fibroma
    - Tecoma
      - Típico
      - Luteinizado
    - Fibroma
      - Fibroma celular
      - Fibrossarcoma
      - Tumor estromal com raros elementos de cordões sexuais
      - Tumor estromal esclerosante
      - Não classificados
      - Outros
- 2.2 – Tumores de células de Sertoli-estroma e androblastomas
  - Bem diferenciados
    - Tumor de células de Sertoli (androblastoma tubular)
    - Tumor de células de Leydig
    - Tumor de células de Sertoli-Leydig
  - De diferenciação intermediária
    - Variante com elementos heterólogos (especificar os tipos)
  - Tumor das células de Sertoli-Leydig pobremente diferenciado (sarcomatóide)
  - Retiniforme
  - Mistos (especificar os tipos)
- 2.3 – Tumor de cordões sexuais com túbulos anulares
- 2.4 – Ginadroblastoma
- 2.5 – Tumor de células do cordão sexual não classificadas
- 2.6 – Tumor de células esteróidicas
  - Luteonoma estromal
  - Tumor de células de Leydig (tumor de células hilares)
  - Tumor de células esteróides não classificadas

### 3 – TUMORES DE CÉLULAS GERMINATIVAS

- 3.1 – Disgerminoma
  - Variante com células sinciciotrofoblásticas
- 3.2 – Tumor de saco Vitelino (tumor de seio endodérmico)
  - Variantes
    - Tumor vitelíneo polivesicular
    - Tumor vitelíneo hepatóide
    - Tumor vitelíneo glandular
- 3.3 – Carcinoma embrionário
- 3.4 – Poliembrioma
- 3.5 – Coriocarcinoma
- 3.6 – Teratoma
  - Imaturo
  - Maduro
    - Sólido
    - Cístico (dermóide)
    - Com formação tumoral secundária (especificar tipo)
    - Fetiforme (homúnculo)
  - Monodérmico e altamente especializado
    - *Struma ovarii* - variante com tumor tiroídiano (especificar tipo)
    - Carcinóide estromal
    - Carcinóide mucinoso
    - Tumor neuroectodérmico
    - Tumor sebáceo
    - Outros
  - Mistos (especificar tipos)
- 3.7 – Mistos (especificar tipos)



## ANEXOS

---

### 4 - GONODOBLASTOMA

- Variante com disgerminoma e outros tumores de células germinativas

### 5 - TUMORES DE CÉLULAS GERMINATIVAS E CORDÕES SEXUAIS DE NÃO-GONADOBLASTOMA

- Variante com disgerminoma e outros tumores de células germinativas

### 6 - TUMORES DA *RETE OVARI*

- 6.1 – Adenoma e cistadenoma
- 6.2 – Carcinoma

### 7- TUMORES MESOTELIAIS

- 7.1 – Tumor adenomatóide
- 7.2 – Outros

### 8 - TUMORES DE ORIGEM INCERTA

- 8.1 – Carcinoma de células pequenas
- 8.2 – Tumores de provável origem wolffiana
- 8.3 – Carcinoma hepatóide
- 8.4 – Mixoma
- 8.5 – Outros

### 9 – DOENÇA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL

### 10 – TUMOR DE PARTES MOLES NÃO ESPECÍFICOS DO OVÁRIO

### 11 – LINFOMA MALIGNO (LEUCEMIAS E PLASMACITOMA)

### 12 – TUMORES NÃO CLASSIFICADOS

### 13 – TUMORES SECUNDÁRIOS METASTÁTICOS

### 14 – LESÕES SEMELHANTES A TUMORES

- 14. 1 – Cisto folicular solitário
- 14. 2 – Cisto folicular múltiplo
- 14. 3 – Cisto folicular luteinizado da gravidez e puerpério
- 14. 4 – Cistos foliculares luteinizados e múltiplos
- 14. 5 – Cisto de corpo lúteo hemorrágico
- 14. 6 – Luteoma gravídico
- 14. 7 – Gravidez ectópica
- 14. 8 – Hiperplasia estromal
- 14. 9 – Hipertecose estromal
- 14.10 – Edema maciço
- 14.11 – Fibromatose
- 14.12 – Endometriose
- 14.15 – Cisto simples
- 14.16 – Lesões inflamatórias
  - Xantogranuloma
  - Malacoplasia
  - Outras

## ANEXO D

### Estadiamento da Endometriose

#### Classificação da Endometriose

*American Society for Reproductive Medicine (revisada em 1996)*

Localização	Endometriose	< 1 cm	1-3 cm	> 3 cm
	superficial	1	2	4
	profunda	2	4	6
Ovário D		1	2	4
		4	16	20
Ovário E	superficial	1	2	
		4	16	20
Fundo de saco obliterado	Parcialmente	4	40	
	Aderência	< 1/3 envolvido	envolvidos	> 2/3
Ovário D	velamentosa	1	2	4
	densa		8	16
Ovário E	velamentosa	1	2	4
	densa	4	8	16
Tuba D	velamentosa	1		4
	densa	4*	8*	16
Tuba E	velamentosa	1	2	4
	densa	4*	8*	16

\* Se as fímbrias estiverem totalmente envolvidas por aderências, mude o escore para 16

#### Porcentagem por implantes:

- Lesões vermelhas (lesões claras, vermelhas, rosadas, em chama, vesículas): \_\_\_\_\_%
- Lesões brancas (brancas, amareladas, marrons, defeitos peritoneais): \_\_\_\_\_%
- Lesões pretas (pretas, depósito de hemossiderina e azuis): \_\_\_\_\_%

Endometriose

Patologias

Adicional \_\_\_\_\_

Associadas \_\_\_\_\_

Endometriose I: (mínima) 1-5

Endometriose II: (leve) 6-15

Endometriose III: (moderada) 16-40

Endometriose IV: (grave) > 40

Escore total: \_\_\_\_\_ Estadiamento \_\_\_\_\_

## ANEXO E

## Revisão Sistemática dos estudos incluídos na Metanálise

Tabela dos estudos incluídos na revisão sistemática quantitativa

Estudo	Método	Participantes	Intervenção		Nota/nível de evidência
DAMIANI <i>et al.</i> (1998)	<p>Estudo prospectivo randomizado não cegado realizado por um grupo único de médicos. As pacientes foram randomizadas conforme o grupo de médicos com maior experiência no procedimento endoscópico, mas o trabalho não informa como foi realizada a randomização (envelope fechado, sorteio, computador ou telefone).</p> <p>Grupo de laparoscopia: 34 Grupo de laparotomia: 34</p>	<p>Pacientes submetidas a cirurgia por cisto ovariano com pressuposto de benignidade.</p> <p>Critérios de inclusão e exclusão bem definidos.</p> <p>Características histológicas semelhantes nos dois grupos, nenhum caso de malignidade.</p> <p>Características do grupo de laparoscopia: Idade média: 28,6 anos (DP ± 6,2) Diâmetro médio do cisto: 6,6 cm (DP ± 1,6) A técnica operatória foi igual em todos os procedimentos endoscópicos: anestesia geral, 4 portais de acesso (trocarte), cauterização do leito cirúrgico com cautério bipolar, nenhum ovário foi suturado e em todos os casos foi usado antibiótico profilático.</p> <p>Características do grupo de laparotomia: Idade média: 27,3 anos (DP ± 6,2) Diâmetro médio do cisto: 6,6 cm (DP ± 1,7) A técnica operatória foi igual em todos os procedimentos de laparotomia: incisão Pfannenstiel e sutura do leito ovariano.</p> <p>Estudo realizado no Departamento de Endocrinologia Ginecológica da Universidade Católica de S. Cuore, Roma (1992-1994)</p>	Laparoscopia versus laparotomia no tratamento cirúrgico das tumorações ovarianas	<p>Laparoscopia: Tempo médio de internação: 1,6 dia (DP ± 0,8) Custo médio total do procedimento: US\$ 3191 (IC 95% 3019-3364) com DP ± 716,94 (custo da internação hospitalar, cuidado da enfermagem, laboratório, radiologia, histologia, analgésicos, antibióticos, material cirúrgico, equipamento, sala cirúrgica)</p> <p>Laparotomia: Tempo médio de internação: 4,8 dias (DP ± 1,4) Custo médio total do procedimento: US\$ 4236 (IC 95% 3987-4485) com DP ± 617,42</p> <p>cuidados da enfermagem, laboratório, radiologia, histologia, analgésicos, antibióticos, material cirúrgico, equipamento, sala cirúrgica)</p> <p>Tempo de seguimento: 12 meses.</p>	<p>rianos podem ser bem tratados usando o acesso laparoscópico e/ou laparotomia com redução de custo de 28% no procedimento endoscópico em relação à laparotomia.</p> <p>Grau de recomendação: A (nível 1b)<sup>319</sup></p> <p>Escore da Cochrane: B</p>

## ANEXOS

Cont. Anexo E

Estudo	Método	Participantes	Intervenção	Desfechos	Nota/nível de evidência
DECKART; SAKS; GRAEFF (1994)	<p>Estudo prospectivo randomizado não cegado. Randomizado por plantonista não médico, mas o trabalho não esclarece a maneira como foi realizado, se por computador, telefone ou envelope.</p> <p>Total de pacientes: 192 Grupo de laparoscopia: 116 Grupo de laparotomia: 76</p>	<p>Pacientes submetidas a cirurgia por cisto ovariano com pressuposto de benignidade. Todas fizeram a mesma avaliação pré-operatória (dosagem sérica de marcador tumoral, ultra-sonografia transvaginal e com Doppler) para afastar probabilidade de malignidade. Critérios de inclusão e exclusão foram bem definidos. Todos os procedimentos foram realizados com anestesia geral. Nas laparoscopias foram realizadas 4 punções para os trocartes, e Pfannenstiel foi o tipo de incisão nas laparotomias.</p> <p>Características histológicas semelhantes nos dois grupos, com um caso maligno em cada grupo.</p> <p>Características do grupo de laparoscopia: Idade média: 40,1 anos (18-74)</p> <p>Diâmetro médio do cisto: 6 cm (2-12) 26 casos (22,4%) encontravam-se na pós-menopausa e 35 casos (30,2%) tinham história de cirurgia abdominal prévia.</p> <p>Características do grupo de laparotomia: Idade média: 43,6 anos (20-84) Diâmetro médio do cisto: 7 cm (3-20 cm)</p> <p>Estudo realizado no ambulatório de cirurgia ginecológica de Munique, Alemanha (não foi informada a época da realização do estudo)</p>	Laparoscopia versus laparotomia no tratamento cirúrgico das tumorações ovarianas	<p>Laparoscopia: Média do tempo cirúrgico: 96,8 min (DP não foi informado) Complicações: hematoma umbilical (3), infecção umbilical (1), infecção urinária (2), morbidade febricular (2), obstrução intestinal (2), peritonite química (1), injúria intestinal (1), deiscência de sutura (1), malignidade (1)</p> <p>Laparotomia: Média do tempo cirúrgico: 116 min (DP não foi informado). Complicações: infecção urinária (12), morbidade febricular (3), obstrução intestinal (3), injúria intestinal (2), deiscência de sutura (2), malignidade (1)</p> <p>Não há indicação do tempo de seguimento nem da porcentagem de pacientes avaliadas.</p>	<p>Estudo conclui que a cirurgia laparoscópica tem vantagens sobre a laparotomia devido à baixa morbidade.</p> <p>Embora seja estudo randomizado, apresenta falhas: não indica o tempo de realização do estudo nem o tempo de seguimento e a porcentagem das pacientes seguidas, e não esclarece a maneira que foi feita a randomização. Não há mensuração do IC nem do desvio padrão das variáveis quantitativas.</p> <p>Grau de recomendação: B (nível 2b)<sup>319</sup></p> <p>Score da Cochrane: B</p>

## ANEXOS

Cont. Anexo E

Estudo	Método	Participantes	Intervenção	Desfechos	Nota/nível de evidência
MAIS <i>et al.</i> (1995)	Estudo prospectivo randomizado. Randomização feita em envelopes fechados, abertos apenas momentos antes da cirurgia. Os procedimentos foram realizados somente por dois médicos. Total de pacientes: 40 Grupo de laparoscopia: 20 Grupo de laparotomia: 20	Pacientes em pré-menopausa submetidas a cirurgia por cisto ovariano (3-10 cm de diâmetro) com pressuposto de benignidade, Critérios de inclusão e exclusão bem definidos. Características histológicas semelhantes nos dois grupos, nenhum caso de tumoração de natureza maligna. Nas laparoscopias foram realizadas 4 punções para os trocartes, e Pfannenstiel foi o tipo de incisão nas laparotomias.  Características do grupo de laparoscopia: Idade média: 30,4 anos (DP ± 6,1) Diâmetro médio: 6,7 cm (DP ± 1,6) História de cirurgia prévia em 25% dos casos  Características do grupo de laparotomia: Idade média: 29,8 anos (DP ± 6,4) História de cirurgia prévia em 20% dos casos  Estudo realizado no Departamento de Ginecologia e Obstetria da Universidade de Cagliari, Cagliari, Itália (1993-1994).	Laparoscopia versus laparotomia no tratamento cirúrgico das tumorações ovarianas	Média do tempo cirúrgico: 70 min (DP ± 20) Sem analgésicos em dois dias: 16 casos (80%) Complicações: não ocorreram Sem recorrência num período de 6 meses  Laparotomia: Média do tempo cirúrgico: 67 min (DP ± 12) Sem analgésicos em dois dias: 3 casos (15%) Complicações: não ocorreram Sem recorrência num período de 6 meses  O tempo de seguimento de todas as pacientes foi de 6 meses.	Embora a randomização tenha sido feita de forma adequada, foram avaliados poucos desfechos e o tempo de seguimento foi muito pequeno.  Grau de recomendação: B (nível 2b) <sup>319</sup>  Escore da Cochrane: A

## ANEXOS

Cont. Anexo E

Estudo	Método	Participantes	Intervenção	Desfechos	Nota/nível de evidência
MORGANTE <i>et al.</i> (1998)	<p>Estudo prospectivo randomizado não cegado, mas não informa como foi realizada a randomização (envelope fechado, sorteio, computador ou telefone). Não indica o número de médicos que executaram os procedimentos e se foram feitos por um grupo único de cirurgiões.</p> <p>Total de pacientes: 44 Grupo de laparoscopia: 22 Grupo de laparotomia: 22</p>	<p>Pacientes submetidas a cirurgia por apresentarem cisto dermóide. Todas as pacientes foram submetidas à mesma avaliação pré-operatória (CA 125, ultra-sonografia transvaginal e com Doppler).</p> <p>Critérios bem definidos de inclusão e exclusão de casos. Realizada a mesma conduta cirúrgica em ambos os grupos: ooforoplastia.</p> <p>Características do grupo de laparoscopia: Idade média: 29,45 anos (DP ± 6,84). Diâmetro médio: 6,46 cm (DP ± 2,26).</p> <p>Características do grupo de laparotomia: Idade média: 30,28 anos (DP ± 8,32). Diâmetro médio: 6,74 cm (DP ± 2,32).</p> <p>Estudo realizado no Departamento de Ginecologia e Obstetrícia na Universidade de Siena, em Siena na Itália (1992-1996).</p>	Laparoscopia versus laparotomia na cirurgia de cisto dermóide	<p>Laparoscopia: Média do tempo cirúrgico: 79,32 min (DP ± 26,61) Média da perda sangüínea: 58,64 ml (DP ± 30,17) Tempo médio de internação: 3,18 dias (DP ± 0,39) Pacientes livres da dor em dois dias: 15 Complicações: não ocorreram Nenhum caso com degeneração maligna.</p> <p>Laparotomia: Média do tempo cirúrgico: 56,87 min (DP ± 14,52). Média da perda sangüínea: 103,84 ml (DP ± 38,45). Tempo médio de internação: 6,32 dias (DP ± 1,09). Pacientes livres da dor em dois dias: 3. Complicações: morbidade febricular (1), suboclusão intestinal (1) Nenhum caso com degeneração maligna. Tempo seguimento: 15 dias de 100% das pacientes.</p>	<p>Embora o estudo tenha sido randomizado, o tempo de seguimento das pacientes foi muito pequeno, com um número reduzido de pacientes em cada grupo, bem como o número de desfechos estudados.</p> <p>Grau de recomendação: B (nível 2b)<sup>319</sup></p> <p>Escore da Cochrane: B</p>

## ANEXOS

Cont. Anexo E

	Método	Participantes	Intervenção	Desfechos	Nota/nível de evidência
	<p>Estudo prospectivo randomizado não cegado, sendo a randomização realizada antes do procedimento cirúrgico através da escolha de envelope fechado com número sorteado pelo computador. Os procedimentos foram realizados por um grupo único de médicos.</p> <p>Total de pacientes: 102. Grupo de laparoscopia: 52 Grupo de laparotomia: 50</p>	<p>Pacientes submetidas a cirurgia por cisto ovariano com pressuposto de benignidade. Todas fizeram a mesma avaliação pré-operatória (dosagem sérica de marcador tumoral, ultra-sonografia transvaginal e com Doppler) para afastar probabilidade de malignidade. Critérios de inclusão e exclusão bem definidos. Características histológicas semelhantes nos dois grupos e nenhum caso de malignidade. Ooforoplastia foi realizada em 70% das pacientes.</p> <p>Características do grupo de laparoscopia: Idade média: 35,1 anos (DP ± 10,3) Menopausa: 2</p> <p>Características do grupo de laparotomia: Idade média: 34,7 anos (DP ± 8,8) Menopausa: 3</p>	<p>Laparoscopia versus laparotomia no tratamento cirúrgico das tumorações ovarianas</p>	<p>Laparoscopia: Índice de ruptura tumoral: 9 casos Complicações: lesão de artéria epigástrica (1), lesão de bexiga (1), morbidade febricular (3), infecção urinária (2) Sem analgesia no pós-operatório: 28 casos Ingesta oral: 10,2 h (DP ± 9) Deambulação: 12,4 h (DP ± 11,1) Recuperação total: 7,8 dias (DP ± 9,4) Retorno ao trabalho: 17,9 dias (DP ± 9,8) Atividade sexual: 34,6 dias (DP ± 20,9)</p> <p>Laparotomia: Índice de ruptura tumoral: 9 casos Complicações: lesão de artéria epigástrica (1), morbidade febricular (10), infecção urinária (5), retenção urinária (4) e infecção da ferida operatória (1). Sem analgesia no pós-operatório: 10 casos Ingesta oral: 19,2 h (DP ± 10,6) Deambulação: 25,2 h (DP ± 17,8) Recuperação total: 13,3 dias (DP ± 13,3) Retorno ao trabalho: 30,4 dias (DP ± 19) Atividade sexual: 39,6 dias (DP ± 21,8)</p> <p>Tempo de seguimento: 8 semanas para todos os casos.</p>	<p>Estudo conclui que a laparoscopia é o melhor método de abordagem no tratamento das tumorações ovarianas com pressupostos de benignidade.</p> <p>Embora seja um estudo randomizado, tem pouco tempo de seguimento das pacientes (somente 8 semanas).</p> <p>Grau de recomendação: B (nível 2b)<sup>319</sup></p> <p>Score da Cochrane: A</p>

## ANEXO F

## Estudos Excluídos da Metanálise

## Estudos randomizados e controlados excluídos da revisão sistemática

Estudo	Razão da exclusão
ALBINI <i>et al.</i> (1994)	Coorte histórica controlada avaliando 38 pacientes. No grupo de laparoscopia e no de laparotomia avaliaram-se 19 casos. Estudo retrospectivo sujeito a viés de seleção. Grau de recomendação C.
BATEMAN; KOLP; MILLS (1994)	Estudo prospectivo com formato de casos e controles avaliando 57 pacientes, o grupo de laparoscopia (36 casos) foi selecionado de maneira prospectiva; entretanto o grupo de laparotomia (21 casos) foi selecionado de maneira retrospectiva. Excluído por ter grupo controle avaliado de maneira retrospectiva. Grau de recomendação C.
BULLETTI <i>et al.</i> (1996)	Estudo prospectivo não randomizado com delineamento de casos e controles avaliando 200 pacientes, no grupo de laparoscopia 100 casos e no de laparotomia 100, com enfoque econômico, mas com limitadas alternativas de custos. Na transcrição das variáveis quantitativas não há especificação do desvio padrão e do intervalo de confiança, entretanto apresenta o cálculo de significância estatística entre os dois grupos. Grau de recomendação C.
CHAPRON; DUBUISSON; CAPELLA-ALLOUC (1997)	Coorte histórica controlada avaliando 186 pacientes. No grupo de laparoscopia foram avaliadas 121 pacientes e no grupo de laparotomia 65. Entretanto, os dois grupos foram selecionados de maneira retrospectiva. Grau de recomendação C.
DARWISH <i>et al.</i> (2001)	Estudo não randomizado, com delineamento de coorte prospectiva com grupo controle. Total de pacientes: 71 Grupo de laparoscopia: 37 Grupo de laparotomia: 34. Excluído por não ser randomizado. Grau de recomendação C.
HIDLEBAUGH; O'MARA; CONBOY (1994)	Estudo de casos e controles avaliando 40 pacientes. O grupo de laparoscopia foi analisado de maneira prospectiva (20 casos); entretanto o grupo de laparotomia foi selecionado de maneira retrospectiva (20 casos). Excluído por ter grupo controle avaliado de maneira retrospectiva. Grau de recomendação C.
HIDLEBAUGH; VULGAROPULOS; ORR (1997)	Coorte histórica controlada avaliando 405 pacientes, 199 no grupo de laparoscopia e 206 no grupo de laparotomia. Entretanto, nos dois grupos – laparoscopia e laparotomia –, a seleção dos casos foi realizada de maneira retrospectiva. Grau de recomendação C.
HOWARD (1995)	Coorte histórica controlada (1991-1993) avaliando 20 pacientes com cisto dermóide de ovário, com idade entre 14 e 65 anos, sendo que 12 foram submetidas a procedimento endoscópico e 8 a laparotomia. Estudo excluído devido ao número limitado de pacientes e por terem as cirurgias sido realizadas por 12 médicos diferentes. Não foram explicitados adequadamente os critérios de exclusão, e o tempo de seguimento das pacientes foi apenas um mês. Grau de recomendação C.
LIN; FALCONE; TULANDI (1995)	Estudo não randomizado, com delineamento de coorte prospectiva com grupo controle. Procedimentos realizados somente por dois ginecologistas. Total de pacientes: 40 Grupo de laparoscopia: 20 Grupo de laparotomia: 20 Estudo excluído. Grau de recomendação C.
METTLER <i>et al.</i> (2001)	Estudo transversal retrospectivo avaliando 641 pacientes com tumoração ovariana, sendo 493 foram submetidas a procedimento endoscópico e 138 a laparotomia. Embora seja um estudo controlado (grupo de laparotomia), falta a média e o desvio padrão com IC 95% na avaliação das variáveis contínuas. Há um viés claro a favor do procedimento endoscópico. Grau de recomendação C.



## ANEXOS

Estudo	Razão da exclusão
NITKE <i>et al.</i> (1996)	Ensaio clínico randomizado avaliando 38 pacientes submetidas à cirurgia por apresentarem cisto dermóide, sendo 18 por laparoscopia e 20 por laparotomia. Estudo limitado pelo pequeno número de variáveis, também não há descrição do tempo de seguimento das pacientes nem da percentagem de pacientes seguidas. Falta a média e o desvio padrão com IC de 95% na avaliação das variáveis contínuas entre os dois grupos e não há informação de como foi realizada a randomização. Grau de recomendação C.
PAPASAKELARIOU; SAUNDERS; DE LA ROSA (1995)	Estudo controlado prospectivo, avaliando 57 pacientes submetidas à cirurgia por apresentarem tumoração ovariana, sendo 26 pacientes por laparoscopia e 31 por laparotomia, embora grupo tratamento e controle tivessem sido selecionados de maneira prospectiva, foi excluído por não ser randomizado. Grau de recomendação C.
PAREDES (1997)	Estudo de coorte prospectiva controlada avaliando 166 pacientes em pré e pós-menopausa submetidas a laparoscopia e/ou laparotomia por tumoração ovariana. Os critérios de inclusão e exclusão não foram adequadamente explicitados, nem o tempo de seguimento das pacientes. O único desfecho avaliado foi a presença ou não de malignidade. Na transcrição das variáveis quantitativas, faltam média e desvio padrão com IC de 95%. Grau de recomendação C.
PITTAWAY; TAKACS; BAUGUESS (1994)	Estudo de casos e controles avaliando 90 pacientes, sendo que as 64 submetidas a laparoscopia foram selecionadas de maneira prospectiva, mas as 26 do grupo de laparotomia foram selecionadas de maneira retrospectivamente. Excluído por ter grupo controle escolhido de forma retrospectiva. Grau de recomendação C.
QUINLAN; TOWNSEND; JOHNSON (1997)	Estudo de casos e controles avaliando 56 pacientes. O grupo da laparotomia foi constituído por 25 escolhidas de maneira retrospectiva, e o grupo de laparoscopia por 31 escolhidas de maneira prospectiva. Excluído por ter grupo controle avaliado de maneira retrospectiva. Grau de recomendação C.
ZANETTA <i>et al.</i> (1999)	Coorte histórica controlada avaliando 92 pacientes submetidas à cirurgia para ressecção de cisto dermóide, sendo que o grupo laparoscopia era constituído por 49 e o de laparotomia por 43. Não há referência a complicações no grupo de laparotomia e nem ao tempo de seguimento dessa pacientes. Na descrição das variáveis quantitativas não se encontram especificados o desvio padrão e o intervalo de confiança e os dois grupos foram selecionados de maneira retrospectiva. Grau de recomendação C.
YUEN; LO; ROGERS (1995)	Coorte histórica controlada avaliando 115 pacientes submetidas a cirurgia para ressecção de tumoração ovariana, sendo 65 submetidas a laparoscopia e 50 a laparotomia. Entretanto, os grupos foram selecionados de maneira retrospectiva. Grau de recomendação C.