Lúcia Helena Chnee

**Avaliação do tratamento hormonal
e/ou intervencionista por punção nos
tumores císticos de ovários**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade
de São Paulo para obtenção do título de Doutor em
Ciências

Área de concentração: Obstetrícia e Ginecologia
Orientador: Prof. Dr. Vicente Renato Bagnoli

São Paulo

2006

SUMÁRIO

RESUMO

SUMMARY

1. INTRODUÇÃO

1.1 Incidência de câncer do ovário	1
1.2 Aspectos gerais: diagnóstico e tratamento.....	2

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Cistos anexiais – avaliação por ultra-som com Doppler colorido e pulsado.....	6
2.2 Cistos anexiais – Marcadores tumorais.....	11
2.2.1 – CA 125.....	12
2.2.2 – CEA.....	14
2.2.3 – CA 19-9.....	15
2.3 Cistos anexiais – tratamento	
2.3.1 – Progestógenos.....	16
2.3.2 – Contraceptivos Hormonais.....	18
2.3.3 – Análogos de GnRH.....	19
2.3.4 – Punção do cisto de ovário.....	21
2.3.5 – Cirurgias para o tratamento de cisto de ovário.....	24

3. PROPOSIÇÃO..... 27

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....28

5. ASPECTOS ÉTICOS.....41

6. RESULTADOS42

7. DISCUSSÃO49

8. CONCLUSÕES61

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS62

ANEXO I

ANEXO II

ANEXO III

ANEXO IV

RESUMO

Chnee LH. Avaliação do tratamento hormonal e/ou intervencionista por punção nos tumores císticos de ovários (Tese). São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2006. 103p.

Objetivo: O objetivo deste estudo foi avaliar em mulheres com tumores císticos de ovário, a proporção que, somente com o tratamento clínico e/ou punção, não necessitaram de cirurgia; a influência da medicação e das doenças associadas na indicação de cirurgia e se a punção reduziu significativamente o tamanho dos cistos.

Casuística e métodos: Selecionaram-se 71 mulheres com idade entre 19 e 70 anos de idade, portadoras de tumores císticos de ovário maior que 5 cm, com características de benignidade ao ultra-som transvaginal com Doppler colorido e pulsado e com perfil endócrino e marcadores séricos tumorais normais. Foram divididas em cinco grupos: 1) Grupo A: 15 mulheres que fizeram uso de acetato de noretisterona; 2) Grupo B: 13 mulheres que fizeram uso de acetato de medroxiprogesterona; 3) Grupo C: 14 mulheres que utilizaram contraceptivo oral; 4) Grupo D: 15 mulheres que foram tratadas com análogo de GnRH e 5) Grupo E: 14 mulheres que não fizeram uso de medicação. Todos os grupos foram acompanhados por um ano. No final do primeiro trimestre, se o cisto persistiu, foi realizada a punção. No final do segundo trimestre, se houve recidiva do cisto, foi indicada cirurgia. As pacientes tiveram alta após um ano de acompanhamento com o tratamento do cisto concluído. **Resultados:** Não houve diferenças significantes entre os cinco grupos. Constatou-se que a condição de uso de medicação para doença associada teve influência significativa no resultado dos tratamentos. Verificou-se que a redução do tamanho do cisto com a punção foi efetiva após 9 meses de acompanhamento. Observou-se que 7% das mulheres tiveram indicação direta para cirurgia sem a punção, portanto, a proporção de recidiva da punção foi de 19,3% enquanto a porcentagem de mulheres que não fizeram a cirurgia foi de 73,2%. **Conclusão:** A proporção de mulheres que responderam adequadamente somente com o tratamento clínico e/ou a punção, não necessitando pois de cirurgia foi de 73,2%. A influência da medicação/ doença associada no tratamento não cirúrgico foi significativa. A redução do tamanho dos cistos benignos em função do tratamento instituído incluindo a punção foi significativa, a qual foi observada após 9 meses de tratamento.

Descritores: cistos ovarianos; cistos ovarianos/terapia; noretindrona; 17-acetato de medroxiprogesterona; anticoncepcionais orais; gonadorrelina; biópsia por agulha; cistos ovarianos/cirurgia.

SUMMARY

Chnee LH. Evaluation of hormonal treatment and/or intervention through aspiration of ovarian cystic tumors [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2006. 103p.

Objectives: To evaluate the rate of women with ovarian cystic tumors submitted to different regimens of hormonal treatment and/or aspiration that didn't need surgery. To access the effectiveness of ovarian cyst aspiration guided by ultrasonography (USG) and to study the influence of medication and associated diseases in the need for surgery.

Patients and Methods: Seventy one (71) women, in an age range from 19 to 70 years, diagnosed with ovarian cysts larger than 5 cm in length, with benign aspect, examined using an ultrasonographic transvaginal probe and color Doppler. All the women have been submitted to measurements of serum tumor markers and hormonal levels. They were grouped in five different categories: 1) Group A: 15 women treated with noretisterone acetate; 2) Group B: 13 subjects treated with medroxyprogesterone acetate; 3) Group C: 14 patients treated with combined oral contraceptive; 4) Group D: 15 women treated with GnRH analog, and 5) Group E: 15 women with no treatment (control). After 3 months, all the patients were reevaluated. In those ones whose cysts remained, cyst aspiration guided by ultrasonography was indicated. After 3 extra months, the women were submitted to a new USG examination and in those whose cysts still remained, surgery was performed. All the patients were followed for one year.

Results: There was no significant difference among the groups of hormonal treatment. The use of medication promoted a significant influence in the treatment outcomes. We also noted that the cyst aspiration was effective in reducing the size of the cysts after 9 months of follow up. Seven per cent (7%) of the patients have had immediate indication for surgery. Among those who was submitted to cyst aspiration, 19.3% had to be resubmitted to treatment because of re-incidence_of the cyst, whereas, 73.2% avoid the need for surgery.

Conclusions: The proportion of subjects treated with hormones and/or cyst aspiration, with no need for surgery, was of 73.2%. The influence of medication/associated disease in the treatments without surgery was significant. The reduction of size of the cysts because of the hormonal and/or aspiration treatment was significant, which was observed after 9 months of therapy.

Descriptors: Ovarian cysts; ovarian cysts/therapy; norethindrone; medroxyprogesterone 17-acetate; oral contraceptives; gonadorelin; needle biopsy; ovarian cysts/surgery

1. INTRODUÇÃO

1.1 Incidência de câncer de ovário

O câncer de ovário tem sido a primeira causa de morte por doença maligna ginecológica nos EUA, afetando uma em 56 mulheres e causando cerca de 14.500 mortes anualmente (DISAIA e CREASMAN, 1997). A história natural desta doença permanece ainda pouco compreendida, tanto que não houve redução na sua mortalidade nos últimos 60 anos. Quando diagnosticado tardiamente tem mínimas chances de cura. A sobrevida de cinco anos para o estágio I é de 75%, enquanto para o estágio IV é de apenas 14%. Mais de 80% dos casos ocorrem em mulheres acima de 50 anos. Quanto mais idosa a mulher, maior a possibilidade de apresentar estágio avançado da doença; assim a sobrevida de cinco anos é menor que 50% nas mulheres com 65 anos (DISAIA e CREASMAN, 1997).

No Brasil, a frequência de tumores malignos na população vem aumentando ao longo deste século, passando de 2,7% na década de trinta para 12,6% na de oitenta, constituindo-se na segunda principal causa de óbito entre as mulheres, com taxa de 51,4% por 100.000 habitantes (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 1996).

Portanto, o câncer de ovário tem grande importância pela alta taxa de mortalidade (SOUEN e PINOTTI, 1992). No Serviço de Oncologia Genital do Hospital das Clínicas da FMUSP representa 21% dos casos atendidos (CARVALHO et al., 1994), sendo, pois, necessário um método efetivo para o diagnóstico clínico e laboratorial desses tumores, particularmente em fases iniciais (OYELESE et al., 2002).

1.2 Aspectos gerais: diagnóstico e tratamento.

Em 1971, BARBER e GRABER descreveram a síndrome do ovário palpável na pós-menopausa. Naquela época, antes de ser difundido o uso do ultra-som, eles consideravam que “uma massa pélvica encontrada no exame físico era o único exame prático e seguro para avaliar e diagnosticar um tumor ovariano”. Sustentavam que não havia aumento fisiológico do ovário e que todos deveriam ser considerados como neoplasias e recomendavam rigidamente removê-los por laparotomia.

Em estudo retrospectivo, observou-se que 66% de todas as massas ovarianas que requeriram laparotomia eram na realidade cistos funcionais (ERIKSSON et al., 1985; VARRAS, 2004). Mulheres com tumor cístico de ovário têm sido tratadas cirurgicamente apesar do baixo potencial de

malignidade destes cistos, sendo portanto muitas vezes operadas desnecessariamente (BAILEY et al., 1998 e ROMAN, 1998).

O desenvolvimento da tecnologia em imagem sonográfica permitiu observar as características das massas anexiais, seguramente com maior sensibilidade e especificidade do que apenas com a palpação ao exame físico (OYELESE et al., 2002).

A ultra-sonografia tem sido considerada método diagnóstico efetivo em todas as idades, desde a adolescência (CARDOSO et al., 2004), menacme, menopausa e (BAGNOLI et al., 2004) na pós-menopausa (CHNEE et al., 2004).

TIMMERMAN et al., em 2000, reuniram, na Bélgica, 20 universidades européias e norte-americanas e em consenso padronizaram as características diagnósticas de imagem em ultra-sonografia. Definiram a IOTA (Avaliação Internacional de Tumores Ovarianos), utilizando classificação histológica e cirúrgica para orientar a conduta clínica, sustentando, entre outras considerações, que é particularmente relevante o tratamento conservador em tumores císticos ovarianos, pois, cistos simples uniloculares com até 10cm de diâmetro e sem projeções papilares, têm praticamente 0% de possibilidade de malignidade.

Alguns autores recomendam o tratamento hormonal, como a administração de contraceptivo hormonal durante 60 dias (BÜCHLER, 1986; TERREIRO e MATSUBARA, 1988). Altas doses de contraceptivos já foram recomendadas para tratar cistos funcionais (PERES et al., 1991; CURTIN, 1994 e OSMERS, 1996).

Alguns autores, como HACKLÖER (1985) consideram que o folículo ovariano pode ser observado a partir de cinco milímetros de diâmetro e admite que o folículo maduro pode atingir 20 a 27mm. Outros autores observam que o diâmetro folicular máximo é de 25mm (IZZO et al., 1985).

COSTA, em 1988, relatou que o exame ultra-sonográfico permite distinguir nos ovários, imagens císticas, sólidas e mistas. Os cistos foliculares estariam representados por imagens pequenas e bem definidas; os de corpo lúteo são maiores e de paredes mais espessas e, os tecaluteínicos, mostram-se geralmente volumosos.

Diante da suspeita clínica e ultra-sonografia de cisto funcional, a literatura é concorde em não indicar, de imediato, tratamento cirúrgico. A propósito, ALVES de LIMA (1985) recomenda exame pélvico de controle a cada dois ou três meses. JONES e JONES, em 1981, indicam terapia expectante por oito a dez semanas. Por outro lado, TE LINDE e

MATTINGLY, em 1976; CAMPBELL, em 1984 e BÜCHLER, em 1986, concluíram que estes cistos em geral regredem no ciclo menstrual subsequente.

CHNEE et al., em 2004 e 2005, propuseram-se a avaliar, isoladamente, em tumores císticos ovarianos, tratamento com progesterona contínua e cíclica, respectivamente. Porém, não há na literatura estudos que avaliaram a eficácia e a correlação entre os diversos tratamentos clínicos em tumores císticos de ovário com diâmetro superior a 5 cm.

Diversos autores (DORDONI et al., 1993; TASKIN et al., 1995; ZANETTA et al., 1996; PETROVIC et al., 2002) realizaram o tratamento por aspiração dos cistos de ovário, na tentativa de prevenir cirurgias, contudo, observaram recidiva em 44% a 63% dos casos.

Com o objetivo de melhorar a sensibilidade diagnóstica, vários autores tem associado a citologia com níveis séricos hormonais (estradiol, gonadotrofinas e inibina) e marcadores tumorais, como antígeno carcinoembrionário (CEA), CA 125, CA 19-9 (VERCELLINI et al., 1995; KREUZER et al., 1995; MULVANY et al, 1995 e 1996; PINTO et al,1997; McLUGGAGE , 1998; DIETRICH et al., 1999).

Considerando as divergências existentes na literatura, idealizamos este trabalho prospectivo com o objetivo de observar os resultados de diferentes condutas terapêuticas em tumores císticos de ovário benignos ao ultra-som.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Cistos anexiais – avaliação por ultra-som com Doppler colorido e pulsado

VARRAS em 2004, demonstrou que a ultra-sonografia com Doppler colorido e pulsado é eficiente para predizer o risco de malignidade em tumores ovarianos.

Porém, com o advento da ultra-sonografia transvaginal de alta resolução, novo problema surgiu: a conduta em tumores císticos simples encontrados em exames ultra-sonográficos de rotina em mulheres assintomáticas (OYELESE et al., 2002).

MODESITT et al. (2003) avaliaram, de 1987 a 2002, mulheres com 3259 cistos uniloculares simples com o propósito de verificar os riscos de malignidade dos mesmos. Em cada exame, os ovários foram medidos em três dimensões. Varreduras onde os ovários não foram visibilizados foram considerados normais. O volume ovariano foi calculado pela fórmula elíptica (comprimento X largura X diagonal X 0,523). O critério de anormalidade adotado para o volume ovariano foi maior que 20 cm³ para mulheres na pré-menopausa e 10 cm³ para mulheres na pós-menopausa, como determinaram

PAVLIK et al. (2000). Estes autores acompanharam as mulheres com cistos ovarianos na Universidade de Kentucky utilizando a imagem ultra-sonográfica acompanhada do uso de Doppler colorido e pulsado e dosagens séricas do marcador tumoral CA 125 registraram que o risco de malignidade em tumores ovarianos císticos uniloculares simples menores de 10 cm de diâmetro em mulheres com 50 anos de idade ou mais é extremamente baixo. A maioria desaparecia espontaneamente, podendo pois ser acompanhado conservadoramente por ultra-sonografia transvaginal.

Com o auxílio deste método, ANDOLF e JORGENSEN, em 1988 e em 1989 diagnosticaram, no exame inicial, 30 cistos simples anexiais medindo de 2 a 8 cm no seu maior diâmetro. Quinze deles foram removidos cirurgicamente, seis desapareceram completamente depois de um mês e os outros seis, desapareceram após 7 meses. O acompanhamento destes casos demonstrou que 2 persistiram por 2 anos sem sofrerem alteração no seu tamanho ou morfologia. Em sua revisão, baseada em número maior de casos, demonstrou-se que os cistos anecóicos, pequenos, raramente eram malignos. Já entre os 33 cistos maiores que 5 cm, 3 apresentaram transformação maligna.

GRANBERG et al. (1991), GRANBERG e WIKLAND, (1992) realizaram dois estudos acompanhando cistos anexiais na pós-menopausa.

Apenas um cisto maior que 5 cm entre os 80 cistos avaliados era maligno. Contudo, os motivos que levaram a transformação maligna nestes cistos e o tempo necessário para esta transformação até o momento ainda é desconhecida.

WOLF et al. em 1991, demonstraram que cistos anecóicos estão presentes em 15% das mulheres em exame de rotina, porém, não há associação entre o cisto e a idade da mulher e com o tempo da última menstruação. Em estudo prospectivo, KURJAK et al. (2002) verificaram que os cistos podem modificar seu tamanho, pois, 53% desapareceram completamente; 28% não se modificaram; 11% aumentaram; 3% diminuíram e 6% aumentaram e diminuíram de tamanho. Assim para os autores, cistos uniloculares anecóicos na pós-menopausa menores que 5 cm raramente apresentam potencial de malignidade.

KURJAK et al. em 1993, descreveram 18 casos de carcinoma ovariano estadio I diagnosticados por ultra-sonografia com Doppler colorido e pulsado. Curiosamente, dois tinham morfologia normal ao ultra-som. A visualização da vascularização anormal no tumor ou ao seu redor foi de 94%, com índice de resistência menor ou igual a 0,41. O caso de tumor maligno ovariano assintomático não teria sido diagnosticado sem a utilização do Doppler colorido e pulsado com ultra-som transvaginal. Segundo os autores, todos os

tumores ovarianos, até os mais provavelmente benignos, deveriam ser acompanhados com a utilização de Doppler colorido e pulsado.

BOURNE et al., em 1989, foram os primeiros a propor o uso do ultrassom transvaginal com Doppler colorido e pulsado como método para avaliar o câncer do ovário. Cistos malignos apresentam neovascularização, e a ultrasonografia com Doppler colorido e pulsátil pode revelar a vascularização de massas anexiais, auxiliando a sugerir qual o cisto que poderia ser maligno.

Segundo KURJAK et al. (1991; 1992) a análise das ondas do Doppler colorido e pulsado pode aumentar a sensibilidade do resultado do exame quando comparada apenas a simples utilização do Doppler colorido e pulsado. Neoplasias malignas frequentemente apresentam vascularização bizarra associada com baixa resistência e índice de pulsatilidade. Estudos iniciais sugerem que tumores ovarianos benignos podem ser diferenciados dos malignos basicamente com o Doppler colorido e pulsado. Os referidos autores examinaram 680 mulheres com neoplasias ovarianas na pré e pós-menopausa e obtiveram sensibilidade de 96% para diferenciar as benignas e as malignas quando utilizaram valor de corte para o índice de resistência de 0,41 para tumores benignos.

BONILLA-MUSOLES et al. em 1993, padronizaram como sendo sugestivo de malignidade os índices de resistência abaixo de 0,55 para

mulheres na pré-menopausa e de 0,65 na pós-menopausa, e índice de pulsatilidade menor que 1,5 para ambas as fases.

Nos estudos de CONWAY et al. (1998), 116 cistos simples foram avaliados por ultra-som transvaginal. Não houve evidências de malignidade e todos os cistos apresentaram fluxo normal ou ausência de fluxo ao Doppler colorido e pulsado.

TEKAY e JOUPPILA (1996) questionaram a importância do Doppler colorido e pulsado na diferenciação entre tumores ovarianos benignos e malignos. Sugerem que há sobreposição significativa entre os valores do Doppler colorido e pulsado para tumores benignos e malignos. O fluxo deve ser considerado forte indicativo de intensa angiogênese no tumor, mas não pode servir como um marcador diagnóstico definitivo de câncer.

O Doppler colorido e pulsado continua entretanto, a ter papel de destaque, pois, em mãos experientes tem sido muito útil na avaliação e diferenciação dos tumores ovarianos (OYELESE et al., 2002).

2.2 Cistos anexiais - Marcadores tumorais

A possibilidade de se identificar de substâncias presentes no sangue ou em outros fluídos do organismo que possam sugerir a presença de tumor é antiga, como em mieloma e câncer. Em Ginecologia, a determinação dos níveis de gonadotrofina coriônica na urina, a partir da década de 30, trouxe grande desenvolvimento no diagnóstico da gravidez e seguimento de pacientes com coriocarcinoma (SCHWARTZ, 1993).

Estas substâncias, conhecidas como marcadores tumorais, apresentam aspecto dinâmico devido aos progressos científicos que permanentemente incorporam novos métodos laboratoriais e permitem maior sensibilidade na sua detecção. De forma geral, podem ser identificadas quantitativamente, por meio de métodos bioquímicos e imunológicos em tecidos e fluidos do organismo, no sentido da detecção de neoplasia maligna, sua extensão e, eventualmente, sua origem (SCHWARTZ, 1993).

Grande parte destes marcadores são glicoproteínas que expressam antígenos associados a carboidratos decorrentes de glicosilação aberrante (DAUNTER, 1990).

Existem vários marcadores tumorais relacionados aos tumores ginecológicos e ao câncer de ovário. Entre eles os mais estudados são

antígeno carcinoembrionário (CEA); o antígeno de câncer 19-9 (CA 19-9), útil para diferenciar a localização do câncer e a classificação etiológica do tumor ovariano e o antígeno de câncer 125 (CA 125), que merece destaque para detecção principalmente de câncer de ovário e endometriose.

2.2.1 CA 125

O CA 125 é um antígeno glicoproteico de alto peso molecular, descoberto por Robert Bast, em 1983. Trata-se de um dos marcadores tumorais mais utilizados em oncologia ginecológica. Não é encontrado em ovário adulto normal, mas está presente na superfície celular do carcinoma ovariano. BAST et al. em 1983, verificaram que este anticorpo monoclonal murino reage com as seis linhagens celulares das neoplasias malignas epiteliais do ovário, a saber: serosa, endometrióide, mucinosa, de células claras, indiferenciada e de histologia mista, e inclusive em mulheres com endometriose e mioma.

A revisão de YEDEMA et al. (1994) e FERNANDES et al. (2003) confirmam a importância desse marcador. Estes autores verificaram ainda que há maior frequência de casos com valores superiores aos valores de corte quanto mais avançado for o estadiamento do tumor.

Van NAGELL et al. em 1995 afirmaram que o CA 125 acha-se aumentado em 80% a 90% dos tumores ovarianos serosos e que os tumores mucinosos estão menos freqüentemente associados a níveis elevados de CA 125, somando-se ao fato de que o marcador pode estar elevado na presença de outras condições malignas ou benignas como endometriose, fibroma, adenomiose, doença inflamatória pélvica, tuberculose, gestação, e em tumores malignos do pulmão, pâncreas, colon. Um a três por cento da população de mulheres não grávidas em idade reprodutiva apresentam CA 125 acima de 35 U/ml.

OYELESE et al. (2002) observaram que, como consequência da baixa sensibilidade e especificidade desse marcador, não se pode utilizá-lo como método de rastreamento único em tumores ovarianos, porém, quando estiver aumentado e associado a imagem ultra-sonográfica morfológica alterada, particularmente na pós-menopausa, deve-se suspeitar de malignidade.

2.2.2 CEA

O CEA foi um dos primeiros marcadores tumorais sorológicos a ser empregado amplamente na prática clínica, tendo sido descrito por GOLD e FREEDMAN, em 1965.

Segundo SCHWARTZ ,1993 trata-se de glicoproteína de superfície celular com peso molecular aproximado de 200kD e estrutura complexa que permite reações cruzadas, o que explica a grande disparidade de resultados encontrados na detecção de tumores malignos.

Foi, inicialmente, associado ao carcinoma colônico, sendo posteriormente observado em pacientes com câncer de ovário, colo uterino, endométrio e mama (CRUM e FENONOGGIO, 1980).

Assim como para o CA 125, o limite a ser considerado como critério diagnóstico é variável, níveis séricos abaixo de 3 ng/mL são encontrados em 86% da população normal de ambos os sexos (MERIADEC de BYANS et al., 1976). Existe correlação entre os níveis séricos e pequenos tumores, porém, os tumores com grande volume deixam de apresentar esta característica (SIKORSKA et al., 1988).

Pode estar elevado na moléstia inflamatória digestiva e hepato-biliar (KHOO et al., 1973), sendo empregado no seguimento de tumores do trato digestivo como cólon, reto, pâncreas e estômago (LADENSON et al., 1980).

No câncer de ovário está mais associado aos tumores endometrióides e mucinosos e, menos freqüentemente, aos tumores serosos, de células claras e indiferenciados (Van NAGELL et al., 1978).

O seu emprego de forma individual na detecção do câncer de ovário tem sido limitado em função da baixa sensibilidade, comparativamente a marcadores mais recentes. No entanto, ainda tem importância como integrante do painel de marcadores tumorais no diagnóstico diferencial entre carcinoma ovariano e colo-retal (GOCZE et al., 1988) e no seguimento terapêutico (SARANDAKOU et al., 1998).

2.2.3 CA 19-9

O CA 19-9 pertence ao grupo de glicoproteínas tipo mucinosa, o que reconhece antígenos na circulação na presença de câncer gastrointestinal. Recentes pesquisas demonstram que níveis elevados deste marcador podem sugerir a presença de malignidade também de pâncreas, colo-retal, estômago,

fígado, e trato urológico, bem como de doenças benignas inflamatórias, sobretudo urológicas (GLENN et al., 1988; KOPROWSKI et al., 1981).

Há na literatura, autores que utilizaram esse marcador como coadjuvante no diagnóstico de tumores ovarianos, como por exemplo linfoma ovariano (KOKSAL et al., 2005), teratoma cístico (YOSHIDA et al., 2005), e em câncer de ovário (MURAMATSU et al., 2005 e ROSEN et al., 2005) e finalmente como elemento de prognóstico em adenocarcinoma endometrióide (KUWABARA et al., 2005).

2.3 Cistos anexiais – tratamento

2.3.1 Progestógenos

Na ausência de gestação em ratas, o corpo lúteo tem vida útil muito reduzida. Mecanismos funcionais e a luteólise são necessários para manter a regularidade dos ciclos e evitar o acúmulo de tecido luteal não funcional no ovário, respectivamente (ROTHCHILD, 1981). O mecanismo que controla a luteólise é complexo e implica em variações consideráveis (NISWENDER e NETT, 1988; NISWENDER et al., 1994). Um fato comum na regressão do corpo lúteo em todas as espécies é a abundância de macrófagos (HENKE et

al., 1994; TOWNSON et al., 1996)). Portanto, um tratamento que induz a luteólise também formaria macrófagos na redução do corpo lúteo.

Tem sido atribuído à progesterona papel importante na regulação do corpo lúteo (ROTHCHILD, 1981, 1996; PELUSO, 1997). Alguns estudos recentes demonstraram aumento do corpo lúteo ao bloquear a ação da progesterona com antiprogesterona RU-486, prolongando a luteogênese e diminuindo a luteólise (van DER SCHOOT et al., 1987; RUIZ, et al., 1996).

A progesterona previne a apoptose no epitélio uterino e na glândula mamária (ROTELLO et al., 1992; FENG et al., 1995). Além disso alterações apoptóticas no corpo lúteo de vacas são precedidas pelo declínio de secreção de progesterona (JUENGEL et al., 1993). A produção da interleucina-1 (POLAN et al., 1998) e peroxidase (SUGINO et al., 1996) é regulada pela progesterona através dos macrófagos. Portanto, esse hormônio pode afetar a luteólise tanto direta como indiretamente pela ação dos macrófagos (GAYTÁN et al., 1998).

Diversos estudos vêm sendo desenvolvidos para avaliar o efeito terapêutico da progesterona em doenças ovarianas benignas e malignas, nesse particular, SEEGER et al. (2006) investigaram o efeito inibitório da progesterona, acetato de medroxiprogesterona e noretisterona sobre a proliferação ovariana em ratas observaram após 7 dias de incubação do tecido

ovariano, ação inibitória apenas com o acetato de medroxiprogesterona. FAUVET et al. (2006) registraram efeito paradoxal da progesterona sobre o tecido maligno ovariano: em baixas doses havia proliferação e com altas doses inibição. Ressaltaram a necessidade de mais estudos para melhor avaliação da ação desses hormônios.

2.3.2 Contraceptivos Hormonais

É reconhecido o efeito protetor do contraceptivo hormonal sobre os ovários. A redução do risco para câncer ovariano em mulheres que fazem uso de contraceptivo oral com estrogênio-progestógeno por no mínimo 3 anos é de aproximadamente de 40%, sendo que esta proteção aumenta com o prolongamento do uso, e persiste por mais duas décadas após a sua interrupção (ROSENBERG et al., 1994; STANFORD et al., 1989; LEE et al., 1987; GROSS e SCHLESSELMAN, 1994; FANCESCHI, 1991).

Evidências epidemiológicas demonstraram a associação da ovulação com doenças ovarianas, levando a acreditar que o efeito protetor do contraceptivo estaria relacionado com a inibição da ovulação (WU et al., 1987; GREENE et al., 1984). Fatores associados com a diminuição da ocorrência de ovulação, como o aumento da paridade, amamentação, uso de

contraceptivo com estrogênio-progestógeno, diminuem o risco de doença ovariana, enquanto a menarca precoce, menopausa tardia, e a nuliparidade aumentam este risco (GREENE et al., 1984; WHITTEMORE et al., 1992). A hiperestimulação ovariana prolongada com clomifene, agente indutor da ovulação, tem sido associada com incremento do risco de câncer ovariano (ROSSING et al., 1994).

RODRIGUEZ et al, (1998) questionam se o efeito benéfico do contraceptivo decorre apenas da anovulação. Sugerem que haveria apoptose no tecido ovariano. Demonstraram, após necrópsia de 75 macacas que fizeram uso de contraceptivo por 35 meses, grau de apoptose maior nas usuárias da medicação, sobretudo do componente levonorgestrel.

2.3.3 Análogos de GnRH

Os análogos do GnRH competem com os receptores de GnRH localizados na glândula pituitária, levando à rápida supressão de gonadotrofinas e, conseqüentemente, dos hormônios sexuais, causando uma castração química (WEISS et al, 2002).

O GnRH é um decapeptídeo, que se origina da clivagem de um precursor peptídeo do aminoácido 92. Um segundo gene para o receptor de

GnRH em humanos foi descoberto recentemente (WHITE et al, 1998). A identificação da seqüência de aminoácidos por SCHALLY et al., em 1971, conferiu ao autor Premio Nobel, pois serviu de base para o desenvolvimento de agonistas e antagonistas sintéticos de GnRH. Segundo WHITE et al, (1998) mais de mil modelos sintéticos de análogos de GnRH têm sido desenvolvidos pela substituição de um aminoácido na sua cadeia.

MELDRUM et al., em 1982, sugeriram o seu uso para o tratamento de mulheres com endometriose. Em seguida SHARPE et al, (1990) associaram ao tratamento cirúrgico, a utilização de análogo de GnRH, obtendo 70% de sucesso.

Outras indicações seriam em neoplasias benignas, como o mioma do útero, e malignas, pois, receptores de GnRH são encontrados por exemplo, em câncer de mama, endométrio e ovário.

O efeito inibidor do análogo de GnRH sobre as células proliferativas malignas no câncer de mama foi descrito por MILLER et al.(1985) e por EIDNE et al. (1987) no câncer de endométrio por EMONS (1997). Quanto ao câncer de ovário, o efeito terapêutico ainda é controverso, porém, em mulheres em estágio avançado ocorre estabilização da doença embora não tenha se demonstrado cura com o seu uso (MILLER et al.,1992; EMONS et al., 1990).

2.3.4 Punção do cisto de ovário

Em estudo realizado por CAMPBELL et al, em 1989 em mais de 5000 mulheres saudáveis, foram encontradas aproximadamente 6% com massas anexiais, das quais 90% eram císticas. GRIMES e HUGHES (1989) observaram que cistos ovarianos funcionais constituíram a quarta causa ginecológica de internação hospitalar nos U.S.A. na década de 1980. Além do mais, tumores císticos ovarianos são mais comuns na pós-menopausa do que previamente suposto (GRANBERG et al., 1989; ANDOLF e JORGENSEN, 1989; WOLF et al., 1991).

A importância clínica de tumores císticos e seu potencial maligno é ainda uma questão em aberto. A experiência clínica sugere que um simples cisto raramente torna-se maligno (FOX, 1990). O tratamento cirúrgico de um tumor cístico parece ser uma conduta excessiva. Vários autores observaram que a maioria dos tumores císticos retirados são benignos ou funcionais (BHAN et al., 1989; SCHWARTZ , 1993), e numa proporção crescente são encontrados em mulheres assintomáticas. Contudo, não há segurança em acompanhá-los apenas conservadoramente.

Porém, na última década, o desenvolvimento da ultra-sonografia permitiu identificar cistos benignos com maior precisão (GRANBERG et al., 1989; 1989).

O diagnóstico de tumor cístico ovariano geralmente causa ansiedade na mulher pressionando o seu médico a realizar cirurgia (SCHWARTZ, 1993). Contudo uma cirurgia desnecessária representa um custo para a paciente e para a sociedade. Cirurgia em mulheres jovens pode interferir na fertilidade futura e na possibilidade de gestação ectópica (ZANETTA et al., 1996).

A laparoscopia tem sido uma alternativa adequada em casos de tumores anexiais benignos (De WILD e HESSELING, 1994), esta técnica reduz tempo de internação, seqüelas e complicações na fertilidade da mulher jovem. Porém a laparoscopia é um procedimento geralmente oneroso pela sofisticação da aparelhagem utilizada e também pelos riscos de uma anestesia geral. Por estas razões seria preferível um procedimento seguro e que não necessitasse internação, aparelhagem sofisticada e anestesia (ZANETTA et al., 1996).

CRESPINGY et al, 1985 sugerem ser a punção do cisto de ovário por ultra-som transvaginal um procedimento seguro. No ano de 1989, estes autores afirmaram que a punção sob visão ultra-sonográfica seria boa alternativa de tratamento, quando os casos a serem puncionados forem selecionados adequadamente, após terem realizado um estudo de cinco anos,

quando fizeram 100 punções em 88 mulheres, a maioria na pós-menopausa. Os cistos apresentavam-se, ao ultra-som, como uniloculares, apenas com septos finos, sem partículas sólidas e com até 10 cm de diâmetro. Das 88 mulheres, 28 foram submetidas a cirurgia por sintomatologia durante a punção, e 33 não apresentaram recidiva após 6 meses de controle.

RON-EL et al, em 1991, selecionaram 42 mulheres na pré-menopausa com cisto de ovário a partir de 5 cm de diâmetro. Doze delas foram tratadas por cirurgia. As 30 restantes submeteram-se a punção. Observaram 40% de recidiva após 3 meses de controle, considerando ser a punção um bom método alternativo à cirurgia.

Em 1993, BONILLA-MUSSOLES et al. obtiveram 30% de recidiva após aspiração por punção, porém, em cistos com até 7 cm de diâmetro.

A despeito de alguns autores (READING, 1994), o diagnóstico e a terapia pela aspiração do cisto encontra resistências devido à possibilidade de disseminação de células malignas e pela baixa sensibilidade do estudo citológico do conteúdo aspirado (De CRESPIGNY et al., 1989; TRIO et al., 1992; DORDONI et al., 1993; CHRISTOPHERSON, 1983; BELISON et al., 1981; DIERNAES et al., 1987).

A citologia do conteúdo aspirado demonstrou ser clinicamente pouco segura, com especificidade de 100% em estudo de larga escala, contudo, com

sensibilidade e valor preditivo negativo de 26% e 76%, respectivamente (MORAN et al., 1993).

MARTINEZ-ONSUBRE et al. (2001) estudaram, retrospectivamente, fluídos aspirados de 132 cistos ovarianos e 15 extra-ovarianos durante o ato operatório, quer por laparoscopia ou laparotomia, sem nenhum critério de seleção dos cistos. Encontraram 57% de cistos ovarianos, sendo que a especificidade foi de 100%, e os valores preditivo positivo de 100% e negativo de 98%. Sugerem que o principal valor diagnóstico da citologia por punção de cistos ovarianos é a diferenciação de cistos funcionais dos não funcionais.

2.3.4 Cirurgias para o tratamento de cisto de ovário

A laparoscopia tem sido considerada método ouro na abordagem de tumores anexiais de características benignas, porém, em tumores com mais de 10cm de diâmetro é ainda controversa qual a técnica cirúrgica ideal (MA et al, 2004). Em muitos casos, tanto a laparoscopia como a laparotomia podem ser realizadas devendo-se levar em conta a história de cirurgias abdominais anteriores, as características do tumor ao ultra-som, os marcadores tumorais, e a preferência da paciente que será submetida à cirurgia.

Dentre as vantagens da laparoscopia estão: menor perda sangüínea, menor dor pós-operatória, menor necessidade de analgésicos, tempo de recuperação e de internação mais curtos.

A principal controvérsia diante de um tumor cístico aparentemente benigno é a possibilidade de ruptura intra-operatória da cápsula e disseminação de células potencialmente malignas. Quanto maior o cisto é mais difícil conservar a cápsula durante o ato cirúrgico. O conteúdo de cisto dermóide na cavidade pode resultar em reação extensa inflamatória, com formação de aderências peritoneais, enquanto o de cisto mucinoso pode levar à formação de pseudomixoma peritoneal (MORROW et al., 1998). A disseminação de conteúdo cístico maligno pode elevar o estágio da doença e agravar a sua evolução (BEREK , 2000). Levando em consideração estas observações recomenda-se que todo cisto ovariano retirado por via laparoscópica seja removido utilizando-se um saco coletor via colpotomia por um tubo transvaginal (McCARTNEY e JOHNSON, 1995). Disseminação mínima pode ocorrer mesmo tomando os cuidados preconizados (MA et al., 2004).

Independentemente da técnica cirúrgica a ser utilizada, deve ser feita exploração cuidadosa da cavidade abdominal, encaminhamento de lavado

peritoneal para avaliação citológica e, em caso de ruptura da cápsula, a menor disseminação celular possível.

Deve-se ressaltar que o índice de malignidade inesperada diagnosticada pela laparoscopia é extremamente baixo, de 0,4 % a 2,9 % (NEZHAT et al., 1992; MECKE et al., 1992; CANIS et al., 1994; HULKA et al., 1992).

PROPOSIÇÃO

Em mulheres portadoras de tumores císticos de ovário propusemo-nos a avaliar:

1. a proporção de pacientes que somente com o tratamento clínico e a punção não necessitaram de cirurgia;
2. a influência da medicação e das doenças associadas na indicação de cirurgia;
3. se a punção foi significativa na redução do tamanho dos cistos.

CAUSÍTICA E MÉTODOS

Casuística

Foram selecionadas 71 mulheres (Anexo I) entre 19 e 70 anos de idade, (média 46,1 anos, desvio padrão de 12,9), com IMC de 19 a 44 kg/m² (média 26,7 kg/m² , desvio padrão de 4,9), atendidas no Clínica Ginecológica do Hospital das Clínicas da FMUSP, portadoras de tumores císticos de ovário a partir de 5 cm no maior diâmetro, com características de benignidade ao ultrassom transvaginal com Doppler colorido e pulsado (imagem unilocular, simples, sem septos completos maior ou igual a 3 mm, ausência de partículas sólidas ou vegetações, e Doppler colorido e pulsado normal ou ausência de vascularização no seu interior e/ou na cápsula do cisto). Realizou-se em todas perfil hormonal (prolactina, progesterona, FSH, LH, estradiol, TSH, glicemia de jejum, androstenediona, testosterona total, testosterona livre, sulfato de deidroepiandrosterona, 17alfa-hidroxiprogesterona e insulina). As pacientes incluídas apresentaram os seguintes exames normais: Citologia oncótica cervical, mamografia e marcadores tumorais (CEA, CA 125, e CA 19-9).

Considerou-se como critérios de exclusão aspectos ultra-sonográficos que pudessem sugerir malignidade, como conteúdo hipoecóide ou hiperecóide, presença de partículas sólidas, vegetações ou papilas, septos completos,

paredes irregulares, ou seja, imagem de cisto complexo e/ou alteração no Doppler colorido pulsado. De igual modo, as pacientes com perfil endócrino ou marcador tumoral alterado foram excluídas.

Da série total, 26 (36,6%) pacientes estavam na pós-menopausa, 33 (46,5%) apresentavam doenças associadas como hipertensão arterial, insuficiência coronariana, acidente vascular-cerebral anterior, hipercolesterolemia, diabetes, distúrbios da tireóide, reumatismo, fibromialgia, depressão, úlcera péptica, rinite alérgica, bronquite e asma. Estas utilizavam medicamentos anti-hipertensivos, vasodilatadores, β -bloqueadores, diuréticos, anti-depressivos, sedativos, anti-reumáticos, anti-alérgicos, anti-ácidos, anti-inflamatórios, antibióticos, broncodilatadores, hipoglicemiantes, reguladores da tireóide e do colesterol.

Quarenta e três mulheres (60,6%) foram submetidas as cirurgias abdominais anteriormente como cesária, histerectomia, curetagem por abortamento anterior, laqueadura tubária, laparoscopia para desobstrução de trompas, apendicectomia, hérnia umbilical, colecistectomia e cirurgia prévia no ovário contra-lateral.

O tabagismo foi referido por 19 mulheres (19,7%).

As variáveis qualitativas estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1 – Distribuição de frequências das variáveis qualitativas

Variável	Nível	Freq.	%
Menopausa	Não	45	63,4
	Sim	26	36,6
Medicação/doença	Não	38	53,5
	Sim	33	46,5
Cirurgia abdominal	Não	28	39,4
	Sim	43	60,6
Resultado do Exame	Normal	65	91,5
	Alterado	6	8,5
Tabagismo	Não	57	80,3
	Sim	14	19,7
Cirurgia de ovário	Não	52	73,2
	Sim	19	26,8

N/A: Não definido/aplicável.

Todas estas mulheres foram acompanhadas com ultra-sonografia transvaginal com Doppler colorido e pulsado a cada três meses, por um ano.

As pacientes foram divididas em 5 grupos (Anexo II):

Grupo A: 15 pacientes com cisto de ovário, que fizeram uso de acetato de noretisterona, na dose de 10mg diárias, continuamente por três meses;

Grupo B: 13 pacientes com cisto de ovário, que fizeram uso de acetato de medroxiprogesterona, na dose de 5 mg por dia, durante 10 dias, iniciando no décimo quinto dia do mês por 3 meses, quando na pós-menopausa, e quando menstruavam, no décimo quinto dia do ciclo;

Grupo C: 14 pacientes até 45 anos de idade, com cisto de ovário, que utilizaram contraceptivo hormonal oral etinilestradiol, 0,03mg e drospirenona, 3 mg, por 3 meses;

Grupo D: 15 pacientes com cisto de ovário, que foram tratadas com análogo de GNRH acetato de goserelina, 1 ampola de 3,6mg, por via subcutânea mensal por 3 meses consecutivos;

Grupo E: 14 pacientes com cisto de ovário, que não fizeram uso de medicação, caracterizando-se como grupo controle.

Fluxograma

O acompanhamento de todas as mulheres incluídas neste estudo constou de exame clínico com ultra-sonografia transvaginal com Doppler colorido e pulsado trimestralmente e tratamento associado a alguma outra disfunção hormonal caso houvesse sido diagnosticado nos exames de perfil hormonal.

No final do primeiro trimestre (90 dias):

1. caso o cisto tenha persistido, foi realizada punção e o líquido aspirado encaminhado para estudo citopatológico;
2. caso o cisto tenha apenas diminuído em seu maior diâmetro foi mantida a conduta clínica por mais três meses até completar 6 meses de terapia hormonal;
3. caso o cisto tenha regredido com 3 meses de terapia, apenas controle trimestral por ultra-sonografia transvaginal com Doppler colorido e pulsado até completar um ano;

No final do segundo trimestre (180 dias):

1. caso o cisto tenha persistido, foi indicada cirurgia;
2. caso o cisto tenha regredido foi realizado controle com ultra-sonografia transvaginal com Doppler colorido e pulsado trimestralmente até completar um ano de acompanhamento;

3. se durante o acompanhamento tivesse sido observada alguma alteração na imagem ultra-sonográfica do cisto como por exemplo a visibilização de partícula sólida em seu interior, aumento significativo do maior diâmetro, ou alteração de um dos marcadores tumorais, a cirurgia foi indicada, contra-indicando-se a punção.

Os casos foram acompanhados até completar um ano para detecção ou não de recidiva. O fluxograma encontra-se ilustrado no Anexo II.

Ultra-sonografia

Executou-se a ultra-sonografia transvaginal com equipamento da marca GELOGIC 500 versão 2.0, dotado de transdutores abdominal e transvaginal de 3,5 MHZ e 5,0 MHhz de frequência, respectivamente, associado ao Doppler pulsado com mapa de cores, operado numa frequência de 3,5 MHZ. Toda vez que os tumores císticos ultrapassaram 10 cm de diâmetro durante o acompanhamento, foi realizado exame ultra-sonográfico abdominal.

Para a realização do exame por via transvaginal, as pacientes foram colocadas em posição ginecológica após esvaziamento vesical espontâneo. O transdutor vaginal, devidamente asséptico com solução de glutaraldeído a 2% e envolto com preservativo, foi introduzido na vagina de forma lenta e gradual

até a obtenção dos planos desejados para realizar os devidos cortes na tentativa de visibilizar todas as estruturas pélvicas.

Quando o exame foi realizado pela via transabdominal, as pacientes, previamente submetidas a repleção vesical, foram colocadas em posição de litotomia e aplicado gel de contato para eliminar as partículas de ar entre o transdutor e a pele, possibilitando melhor identificação das estruturas em estudo.

Avaliou-se a presença ou não do útero, quando presente, analisou-se sua posição, textura bem como suas dimensões. Examinou-se o ovário contra-lateral ao tumor cístico, quanto às suas dimensões e presença de outro cisto contra-lateral; o ovário que apresentava o cisto quando visibilizado foi avaliado na sua textura e dimensão, e por fim avaliou-se o tumor cístico em sua ecogenicidade, multilocularidade, presença de cápsula ovariana, presença de septos finos ou grosseiros (≥ 3 mm), se completos ou incompletos, presença de partículas sólidas ou vegetações e seu tamanho, e o maior diâmetro do cisto. Foi realizada a associação com Doppler colorido e pulsado para avaliar a presença de vasos, que estando presentes, foi avaliado o índice de resistência dos mesmos, considerando fluxo superior a 0,55 como fator de benignidade (Cardoso, 2003).

Os tumores císticos selecionados para este estudo apresentavam diâmetro a partir de 5 cm. Foram classificados como simples, por serem anecóicos, uniloculares, não septado, ou fino septo incompleto, com ausência de vegetações ou partículas sólidas que excediam 3mm, paredes finas caracterizando cápsula ovariana e com intensificação posterior.

Os exames ultra-sonográficos foram sempre realizados pelo mesmo examinador no Ambulatório de Ginecologia do Hospital das Clínicas da FMUSP.

Punção

Estando a paciente em posição ginecológica, procedeu-se à colocação do espéculo de Collins. Foi realizada anti-sepsia do colo uterino e fundo-de-saco com solução de polivinilperrolidona iodo ativo a 1% tópico, anestesia com borrifadas de lidocaína a 10%. Retirou-se o espéculo.

A seguir, introduziu-se o transdutor transvaginal, revestido com preservativo estéril após adequada anti-sepsia com solução de polivinilperrolidona iodo ativo a 1% tópico, acoplado a guia com agulha de 30 cm de comprimento e 1 mm de diâmetro, a fim de realizar a ultra-sonografia transvaginal localizando o cisto (Figura 1).

Figura 1 : Material para punção

1 - agulha de punção, 2 – guia para agulha, 3 – preservativo, 4 – seringas, 5 – recipiente para coleta de material, 6 – espéculo, 7 – Pinça Cherron, 8 - Gaze

Uma vez identificado o tumor cístico pela ultra-sonografia transvaginal, pressionou-se firmemente o transdutor no fundo-de-saco vaginal em local apropriado para que o cisto ficasse centralizado na tela do aparelho e a punção ocorresse no sentido do centro do mesmo. Satisfeitas estas condições primárias, introduziu-se a agulha, já previamente inserida na guia acoplada ao transdutor puncionando-se firmemente o cisto, conforme Figura 2.

Retirou-se o mandril e acoplou-se uma seringa de 20 ml à agulha a fim de aspirar o líquido intracístico após puncionar-se o tumor cístico sob visão ultra-sonográfica (Figura 2 e 3).

Figura 2: Encaixe da guia no transdutor vaginal.

Figura 3: Introdução da agulha para aspiração na guia.

A técnica de punção foi semelhante à utilizada para captação de oócito em técnica de Reprodução Assistida (Figura 4).

Figura 4 - Punção de cisto do ovário

O líquido aspirado foi coletado em um frasco com álcool a 50% na mesma proporção que o líquido aspirado e enviado para exame citológico.

Colocou-se novamente o espéculo de Collins a fim de observar eventual sangramento, e se comprovado foi prontamente controlado.

A paciente permaneceu no Ambulatório de Ginecologia por 30 minutos após o procedimento para observação.

Método Citopatológico

O material foi fixado em solução alcoólica a 50% em partes iguais, e centrifugado, utilizando-se a centrífugadora CELM LS-3 plus, em seguida citocentrifugado com a citocentrífugadora Shandon Cytospin 2.

As lâminas foram coradas pela técnica de Papanicolaou e lidas em microscópio óptico convencional de transmissão, avaliando-se a suficiência de material e qualidade dos componentes.

Metodologia Estatística

A análise dos tempos de “cirurgia não realizada” foram feitas através do ajuste de Modelos de COX (1964, 1972) 1984 para avaliação dos efeitos da

idade e do IMC sobre os mesmos e elaboração de tábuas de vida (KAPLAN & MEIER, 1958) para geração das figuras que ilustram os resultados observados.

A estatística de **Wald** foi utilizada para teste de significância dos modelos de Cox, para os modelos com variáveis categorizadas foi utilizada a estatística de **Breslow** (BRESLOW, 1996, 1970).

Os intervalos de confiança para o tempo médio de “cirurgia não realizada” foram feitos com coeficiente de confiança (γ) igual a 95%.

A comparação dos diâmetros médios dos cistos foi feita com base na técnica de Análise de Variância sendo utilizada a estatística F-Fischer. Para identificar qual média diferiu das demais utilizou-se a técnica de Bonferroni para intervalos simultâneos de confiança.

O nível de significância adotado em todos os testes foi de $\alpha = 5\%$, mas todos os níveis descritivos dos testes (p) foram apresentados visando apontar os indícios de associação (valores de p próximos a α).

ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo seguiu as normas da Declaração de Helsinki, revisada em Tóquio (1975), Veneza (1983), e Hong Kong (1989), de maneira que todas as pacientes consideradas adequadas para serem incluídas foram completa e claramente informadas sobre a natureza do mesmo, previamente à sua inclusão, tendo assinado “Declaração de Consentimento” para participação voluntária, após a devida aprovação do Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Anexo IV).

RESULTADOS

O período médio de acompanhamento das pacientes desde a seleção até o diagnóstico final foi de 340 dias, variando de 88 a 717 dias. Os dados relevantes encontram-se no Anexo III. Conforme descrito no fluxograma, todas as mulheres incluídas no estudo foram acompanhadas por avaliação ultra-sonográfica a cada três meses (Tabela 2).

Tabela 2 – Acompanhamento trimestral por ultra-som

Tamanho do cisto: Estatísticas descritivas – variáveis quantitativas

Variável	N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio padrão
1 USG (cm)	71	5,0	14,6	6,4	1,8
2 USG (cm)	59	1,7	13,0	5,9	2,1
3 USG (cm)	44	0,0	7,6	3,1	1,9
Acompanhamento (Dias)	71	88	717	340	130

Através da metodologia de Kaplan e Meier foram ajustadas curvas para a proporção de pacientes que não necessitaram de cirurgia em função do tempo de acompanhamento. Através dessa abordagem foram calculados os valores médios de tempo de acompanhamento das pacientes “com cirurgia não realizada”, para cada um dos tipos de tratamentos.

Na Figura 5 estão apresentados os resultados dos ajustes em função dos tipos de tratamento (diferentes grupos de tratamento clínico e controle conforme o fluxograma do Anexo II em função do tempo para avaliação da resolução sem cirurgia). O valor censurado demonstrado nas curvas de ajuste da Figura 5 traduzem que até o momento foi realizado o tratamento clínico e/ou punção, porém, não podemos assegurar o futuro.

Figura 5 – Proporção com cirurgia não realizada

O teste de comparação das distribuições associadas aos diversos tipos de tratamento (grupos), através da estatística de *Breslow*, apontou não haver evidências de diferença significativa entre as mesmas ($p= 0,985$). Esse fato aponta que as proporções de pacientes que não necessitaram de cirurgia foi independente do grupo de tratamento clínico prévio. Na Tabela 3 estão relatadas as proporções de pacientes “com cirurgia não realizada”, assim como a razão entre o total de pacientes do grupo e a quantidade que não realizou a cirurgia.

Tabela 3 – Intervalos de confiança com 95% para os Tempos Médios - “cirurgia não realizada” e proporção de pacientes sem realizar a cirurgia

Grupo	Média (dias)	IC 95%	Não realizada cirurgia	
			Razão	Proporção
A	579	[463 ---- 695]	11/15	73,3
B	534	[438 ---- 630]	10/13	76,9
C	328	[281 ---- 375]	10/14	71,4
D	374	[309 ---- 440]	11/15	73,3
E*	317	[255 ---- 379]	10/14	71,4

* Grupo Controle

As proporções apresentadas na Tabela 3 são relativas ao comportamento assintótico (invariante no tempo) esperado para cada um dos grupos. Pode-se dizer que a proporção de pacientes que somente com o tratamento e a punção deixaram de fazer a cirurgia de cisto de ovário foi igual a 73,2%.

As proporções observadas nos grupos, incluindo o controle – grupo E, podem ser consideradas equivalentes.

Na Tabela 1 (casuística) estão descritas as distribuições das variáveis qualitativas: menopausa, medicação/doença correlata, cirurgia abdominal anterior, resultado de exame, tabagismo, cirurgia anterior de ovário.

A influência dessas variáveis qualitativas e da idade e IMC foram avaliadas a partir do ajuste de Modelos KaplanMeier e Cox (KAPLAN e MEIER, 1958; COX, 1964). Os resultados desses ajustes estão expostos na Tabela 4.

Constatou-se então que somente a condição da paciente estar tomando medicação para doença correlata teve influência significativa no comportamento das curvas de tempo “ cirurgia não realizada” de cisto de ovário.

Tabela 4 – Avaliação da Influência das variáveis no resultado dos tratamentos.

Técnica	Estatística do teste	Variável	Valor da estatística	Significância
Kaplan e Meier	Breslow	Grupo/tratamento	0,37	0,895
		Menopausa	0,34	0,558
		Medicação/doença	3,95	0,047
		Cirurgia abdominal	0,06	0,813
		Resultado de exame	0,34	0,559
		Tabagismo	2,72	0,099
Modelo de Cox	Wald	Idade	0,07	0,785
		IMC	2,82	0,093

Os resultados da Tabela 4, representados na Figura 6 indicam que foi significativa a influência do uso de medicação/doença correlata na resposta ao tratamento baseado em punção. Na Figura 6 apresentam-se as curvas ajustadas segundo a condição de uso medicação/doença correlata das pacientes.

Figura 6 – Proporção com cirurgia não realizada

A influência da utilização de medicação para tratamento de doença correlata foi apontada como sendo significativa, no caso foi observado $p=0,047$.

Na Tabela 5 está relatada a regressão observada no tamanho dos cistos em função do tratamento com a punção.

Tabela5: Regressão dos tamanhos dos cistos(cm)

Avaliação	N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio padrão
3 MESES	71	5,0	14,6	6,43	1,76
6 MESES	59	1,7	13,0	5,93	2,08
9 MESES	44	0,0	7,6	3,12	1,94

O teste de comparação dos diâmetros médios dos cistos teve valor observado igual a $F^{(2,171)} = 43,74$ com $p < 0,001$. Utilizando-se a técnica de Bonferroni para Intervalos Simultâneos de Confiança constatou-se que a diferença apontada está na média observada após 9 meses; a média do diâmetro do cisto com 9 meses foi significativamente inferior às demais médias com 6 e 3 meses, que podem ser consideradas equivalentes, segundo a técnica de Bonferroni.

Buscando uma medida da efetividade da punção no tratamento, elaborou-se a distribuição de frequência da condição que levou à cirurgia, se foi uma recidiva, ou seja, após o tratamento com a punção ainda foi necessária a cirurgia de cisto, se foi indicada para cirurgia diretamente, ou seja, mesmo sem ter sido submetida à punção ou se não foi realizada a cirurgia.

Na Figura 7 observa-se essa distribuição; nela pode ser visto que 7% das pacientes tiveram indicação de cirurgia direta em face às condições observadas nas mesmas. A proporção de recidivas foi de 19,8%, enquanto a porcentagem de pacientes que não fizeram a cirurgia ficou em 73,2%.

Figura7: Distribuição de frequência do tratamento final em relação à cirurgia

DISCUSSÃO

A diminuição no número de indicações cirúrgicas no tratamento de uma doença reflete o desenvolvimento na acurácia dos métodos diagnósticos e, portanto da própria Medicina. Beneficia o doente em não causar riscos desnecessários anestésicos e cirúrgicos, bem como em reduzir os custos do tratamento, significando importante economia para o país, e auxiliando no progresso da Nação como um todo. Foi com este intuito que desenvolvemos este trabalho e demonstramos nossos resultados.

A ultra-sonografia tem se desenvolvido significativamente , porém, a interpretação da imagem ainda é muito subjetiva e particular. Durante o processo de aprendizado do método de diagnóstico em ultra-sonografia não se pode apenas basear-se na experiência profissional que passa de um profissional mais habilitado para o outro. Surge a necessidade de padronização de interpretação das imagens, seus significados e nomenclatura. Revisão detalhada da literatura nos revela variações consideráveis na acurácia diagnóstica e procedimentos (TIMMERMAN, 2000). Visando resolver este problema mais de 20 pesquisadores de diferentes centros como França, Finlândia, Itália, U.S.A., Suíça, Áustria, Bélgica e Reino Unido, reuniram-se para formar um Comitê de Análise Internacional de Tumores Ovarianos, denominado IOTA. As recomendações estabelecidas neste consenso internacional foram

distribuídas para os principais centros e pesquisadores em diagnóstico por imagem. Portanto, foi definido neste comitê o que se denomina cisto unilocular, cisto sem septo completo, sem partículas sólidas ou estrutura papilar, ou seja, com paredes regulares e conteúdo anecóide. Por estes mesmos autores, foi realizada classificação de tumores anexiais baseada na locularidade e probabilidade de malignidade; segundo esta, estima-se que um cisto unilocular tem praticamente 0% de risco de malignidade.

Apesar das controvérsias na literatura sobre o valor do Doppler colorido e pulsado na predição de malignidade em tumores anexiais, no consenso do IOTA observa-se que é sempre melhor realizar o exame de ultra-sonografia com Doppler colorido e pulsado com as seguintes observações que são úteis clinicamente:

- cistos simples e folículos em desenvolvimento freqüentemente exibem fluxo mínimo ou ausente em suas paredes.
- o folículo pré-ovulatório apresenta fluxo abundante na parede.
- corpo lúteo hemorrágico recente tende a ter fluxo periférico forte.
- cistos endometrióticos freqüentemente exibem fluxo localizado e baixo.
- teratomas benignos císticos raramente possuem fluxo interno.
- os demais tumores benignos apresentam fluxo baixo ou moderado na parede e septo.
- doença inflamatória pélvica está associada com fluxo intenso no septo e parede.

- câncer de ovário geralmente apresenta fluxo irregular muito intenso na parede e septo.

Concluem que a técnica de Doppler colorido e pulsado pode ser muito útil no auxílio ao diagnóstico por imagem; esta informação é relevante pois observamos, em nosso estudo, que todos os casos apresentaram fluxo normal ou ausente ao exame de Doppler colorido e pulsado, sugerindo serem cistos benignos. Este critério de seleção, sem dúvida, foi muito útil, como se observa na análise dos resultados .

Os marcadores tumorais, de acordo com a revisão de YEDEMA et al. (1994) confirmam a importância do marcador antígeno do câncer 125 (CA 125). Esses autores verificaram, ainda, que há maior frequência de casos com valores superiores aos de corte quanto mais avançado for o estadiamento do tumor.

O antígeno carcinoembrionário (CEA) foi inicialmente associado a carcinoma colônico, sendo posteriormente observado também em pacientes com câncer de ovário, colo uterino, endométrio e mama (CRUM et al., 1980).

Encontramos, na literatura, autores que utilizam o marcador CA19-9 como coadjuvante no diagnóstico de tumores ovarianos, como linfoma ovariano (KOKSAL et al., 2005), teratoma cístico (YOSHIDA et al., 2005), câncer de ovário (MURAMATSU et al., 2005; ROSEN et al., 2005)

e principalmente como característica de prognóstico do adenocarcinoma endometrióide (KUWABARA et al.,2005).

Observamos que, em todos os casos deste trabalho, os marcadores tumorais apresentaram-se normais no início do estudo, e quando alterado durante o período de observação, foi indicada cirurgia como no caso 51 (Anexo III), do grupo E, tendo o resultado da cirurgia revelado cisto adenoma seroso de ovário, confirmando a necessidade e importância de associação de mais de um método diagnóstico, para maior segurança.

É reconhecido que o processo de apoptose envolve uma série específica de eventos dirigidos geneticamente que levam à destruição e morte celular (LOCKSHIN e ZAKERI, 1996; LOWE e RULEY,1996). Com o objetivo de prevenir o câncer, a apoptose é um dos mecanismos em vivo mais importantes para eliminar as células com alterações no DNA que possam evoluir para transformação maligna. Portanto, é possível que os agentes que seletivamente aumentem a apoptose no epitélio ovariano possam conferir proteção contra o desenvolvimento do câncer de ovário, levando à proteção química quando houver tendência genética ao desenvolvimento desta neoplasia.

Diversos estudos estão sendo desenvolvidos para investigar o efeito apoptótico da progesterona sobre o tecido ovariano. RODRIGUEZ et al., em 1998, demonstraram, pela primeira vez em vivo, a indução da apoptose no epitélio ovariano por progesterona sintética, utilizando em estudo

comparativo um grupo com contraceptivo trifásico composto de etinilestradiol e levonorgestrel, outro só com levonorgestrel e outro controle (placebo). Observaram que o levonorgestrel tem efeito apoptótico estatisticamente importante.

LIANG et al. (1983) e STANFORD e THOMAS (1991) não encontraram mudança no risco para câncer de ovário com uso do acetato de medroxiprogesterona, talvez porque este progestógeno pertence a uma classe diferente dos derivados de 19-nortestosterona, que como componentes em contraceptivos conferem proteção contra o câncer ovariano (CASAGRANDE et al., 1979).

Em nosso estudo, os três diferentes tratamentos utilizados, isto é, com progesterona isolada contínua, isolada cíclica e como componente de contraceptivo, não apresentaram diferença estatisticamente importante em relação ao tratamento do cisto de ovário, como demonstrado na Figura 5.

O grupo que utilizou análogo de GnRH também não apresentou resultados importantes em relação ao grupo controle (Figura 5) demonstrando-se assim que apesar de beneficiar casos com endometriose (MELDRUM et al., 1982), mioma (DONNEZ et al., 1989), câncer de mama (MILLER et al., 1985) e câncer de endométrio (EMONS et al., 1997), não é significativamente efetivo nos tumores císticos de ovário.

É importante salientar que apenas 7% dos casos foram diretamente para cirurgia, e 19,8% após recidiva da punção, sendo que 73,2% foram tratados sem cirurgia, pois foi considerado que um cisto simples de até 3cm de diâmetro deva ser interpretado como funcional (Figura 7).

O'HERLIHY et al. (1980) lembram que os folículos ovarianos devem medir até 2,5cm de diâmetro em ciclos fisiológicos, pequenos cistos acima de 2,5cm são freqüentemente encontrados e em geral desaparecem espontaneamente. Contudo, apenas os cistos que persistirem e forem sintomáticos devem ser considerados indicados para tratamento.

PETROVIC et al. (2002) obtiveram 44% de recidiva dos cistos puncionados até 6 meses de controle pós-punção de 72 casos. Estes resultados são comparáveis aos de outros estudos, como os de ZANETTA et al. (1996); RON-EL et al. (1991); DORDONI et al. (1993) e TASKIN et al. (1995) com 46, 53, 62 e 63% de recidiva, respectivamente. PETROVIC et al. (2002) puncionaram cistos ao ultra-som com conteúdo seroso, sero-hemorrágico, endometriótico e purulento, sem critério de seleção para a punção. Em nosso trabalho foram puncionados apenas os cistos que, ao ultra-som, fossem uniloculares, anecóides, sem septos grosseiros e partículas sólidas em seu interior e que apresentava ao Doppler colorido e pulsado, fluxo normal ou ausente. Portanto, a qualidade do critério a ser adotada antes da punção foi importante para os resultados obtidos neste

estudo, incluindo a contra-indicação da punção durante a observação do cisto após os primeiros 3 meses, ou caso a imagem ultra-sonográfica se alterasse com o tempo, como no caso 73, do grupo D (Anexo III) no qual surgiu uma imagem de vegetação no segundo ultra-som, e no caso 74, do grupo D (Anexo III), quando o conteúdo do cisto tornou-se heterogêneo e a punção foi contra-indicada, tendo sido realizada a cirurgia; ou quando houvesse mudança no resultado dos marcadores tumorais, como no caso 51, do grupo E (Anexo III), com a alteração do marcador tumoral CA 125.

RON-EL et al. (1991) obtiveram 53% de recidiva, em sua casuística de mulheres submetidas a tratamento com punção. Estes autores incluíram pacientes grávidas, usuárias de citrato de clomifene durante tratamento de indução de ovulação, sem excluir os com alteração endógena ou exógena hormonal. Em nosso estudo participaram pacientes que previamente apresentaram perfil hormonal normal e sem utilização de hormônio exógeno. Deve-se ressaltar que a maioria dos cistos anecóides, mesmo os considerados grandes, maiores que 5cm de diâmetro, resolvem-se espontaneamente na gestação (THORNTON e WELLS, 1987), como exemplificado no caso 42, do grupo E (Anexo III), que engravidou durante o acompanhamento e deixou de apresentar o cisto diagnosticado no início do estudo.

Quanto às características clínicas que contribuíram estatisticamente de forma significativa para o tratamento clínico e/ou por punção foi a utilização de medicação para doença associada, ou seja, as pacientes que se encontravam clinicamente compensadas tiveram melhor resposta ao tratamento não cirúrgico do cisto de ovário, independentemente do grupo de tratamento a que pertenceram, inclusive ao grupo controle, sendo significativa a redução do cisto quando observada em tempo mínimo de 9 meses (Tabela 4). Os diferentes estudos analisados não citaram ou mesmo valorizaram este aspecto, que pelos achados de nosso trabalho parece ser relevante.

Em relação aos resultados citológicos do material aspirado dos cistos, observou-se em 9,8% dos casos de material insuficiente para diagnóstico (Anexo III). Porém, em alguns casos negativos para malignidade, observamos descrição de acelularidade, devendo pois ser considerados inconclusivos ou como critério de benignidade. PETROVIC et al. (2002) observaram citologia negativa em 64% dos casos e 35% de acelularidade, e relacionaram esses dados com o resultado da laparoscopia e do exame anátomopatológico, concluindo que acelularidade geralmente está presente em casos de benignidade. Este tipo de cisto não deve ser considerado não diagnosticado, porém, a paciente deve ser clinicamente acompanhada. MARTINEZ-ONSURBE et al. (2001) diagnosticaram 53%

dos casos puncionados e observaram que o diagnóstico efetivo pela citologia do conteúdo aspirado dos cistos tem variado de 18 a 80% na literatura.

Apesar das divergências na literatura sobre o valor do exame citológico do conteúdo aspirado dos cistos, é importante sempre fazer a avaliação citológica. LARSEN et al. (1985) referiram ter encontrado 15 resultados de malignidade em 17 punções de tumores primários de ovário e DIERNAES et al. (1987) encontraram 5 casos em 7 puncionados.

Em nosso estudo observamos no caso 68, relativo a mulher com 30 anos de idade, do grupo C (Anexo III), resultado de material puncionado negativo para malignidade, porém, resultado de neoplasia mucinosa de baixo grau de malignidade, tumor “borderline” no exame anátomopatológico de cirurgia. Observamos que a citologia do aspirado não faz diagnóstico e sim o exame anatomopatológico; portanto, cada caso deve ser conduzido pelo conjunto de suas características durante o seu acompanhamento.

Este caso (número 68), do grupo C, relatado no AnexoIII como neoplasia mucinosa de baixo grau de malignidade, o aspecto do conteúdo cístico ao ultra-som no dia da punção tinha se modificado, apresentando imagem em fundo discretamente hiperrefringente, que foi interpretada

como realce acústico posterior, apesar do conteúdo do cisto continuar e ser anecóide e, ao Doppler colorido e pulsado, revelou índice de resistência normal. Ao ser puncionado o cisto observamos material hemorrágico, tendo sido indicada cirurgia no ato da punção, mostrando a necessidade de rigoroso critério de acompanhamento e conduta.

TAYLOR em 1929 observou um subgrupo de tumores ovarianos que apesar de histologicamente agressivos e com implantes na cavidade peritoneal tinham prognóstico mais favorável do que os carcinomas invasivos de ovários. Foram denominados tumores “borderline”, praticamente presentes em mulheres jovens, quando a cirurgia era a proposta terapêutica, porém, conservadora com a intenção de preservar o futuro reprodutivo da mulher.

PASCUAL et al. (2002) avaliaram 374 tumores ovarianos, estudando não só ultra-sonografia com Doppler colorido, como parâmetros que caracterizam a “gray-scale”: padrão anecóico, presença de septo, ecos internos difusos, presença de papilas, partículas sólidas e heterogenicidade. Encontraram que a única característica significativa para sugerir tumor “borderline” era a presença de papilas, qualquer projeção sólida no interior da cavidade do cisto que venha da parede e que seja $\geq 3\text{mm}$. Sobrepondo-se a uma papila podemos encontrar partícula sólida.

Notamos dificuldade técnica na punção do caso 53, do grupo B (Anexo III), quando a tumoração cística não apresentou ponto de fixação e por ser móvel não foi possível puncionar, razão pela qual foi indicada cirurgia.

Dentre os casos que necessitaram de tratamento cirúrgico, obtivemos resultados anatomopatológicos com predominância de cistoadenoma seroso, ou mucinoso, e cisto funcional simples; imagens que também nos pareceram ser ovariana, não foram os achados cirúrgicos, mas sim, hidrossalpinge, salpingite e cisto mesentérico, todas imagens ultrasonográficas uniloculares, simples, anecóicas, sem septos grosseiros ou partículas sólidas, assegurando-nos não só baseados em nossa casuística, mas também na literatura, que estamos autorizados a puncionar tais casos, sem risco de malignidade, oferecendo uma oportunidade de tratamento não cirúrgico, uma vez considerando que a imagem observada do caso 68 já mencionado, tumor “borderline”, pode ser interpretada não como sombreamento acústico, e sim, imagem complexa ao ultra-som, que não evidenciou papila ou vegetação como componente da parede do tumor, principal imagem que sugere malignidade (DePRIEST et al., 1993; TIMMERMAN, 2000; PASCUAL et al., 2002).

Observamos que os casos que ainda não foram submetidos a cirurgia, eram decorrentes de dificuldades das próprias pacientes.

KERLIKOWSKE et al. (1992) estimaram que as mulheres com câncer de ovário na família têm risco de apresentar malignidade 3,1 vezes mais do que a população. Em geral, com o objetivo de auxiliar no diagnóstico precoce de doença maligna do ovário, VARRAS et al. (2004) demonstraram, pela primeira vez, mutação no braço 12 dos genes K-has, H-ras e N-ras em 47 aspirados de fluído peritonal de mulheres com adenocarcinoma do ovário obtido do fundo-de-saco.

Portanto, futuras pesquisas em biologia molecular poderão auxiliar muito na seleção dos casos, podendo-se manter o tratamento clínico e a punção sem correr riscos desnecessários tanto cirúrgicos como de desenvolvimento de doença maligna, somando-se aos resultados de ultrasonografia com Doppler colorido, marcadores tumorais e acompanhamento clínico, com tratamento cirurgico complementar, quando necessário.

CONCLUSÕES

Em mulheres portadoras de tumores císticos de ovário concluímos:

1. A proporção de pacientes que somente com tratamento clínico e/ou punção não necessitou de cirurgia foi de 73,2%,
2. Foi significativa a influência da medicação/doença associada no tempo com *cirurgia não realizada* de cisto de ovário, ou seja, as pacientes tomando medicação devido a doenças associadas tiveram melhor resultado em termos de proporção de pacientes com *cirurgia não realizada*,
3. Foi significativa a redução do tamanho dos cistos benignos em função do tratamento, incluindo a punção, a qual foi observada após 9 meses de tratamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALVES de LIMA, O. Neoplasias benignas do ovário. In: PRADO, F.C.; RAMOS J.A.; VALLE, J.R. **Atualização terapêutica**. 13.^a ed., Artes Médicas, São Paulo, p.814-818, 1985.
2. ANDOLF E., JORGENSEN C. Simple adnexal cyst diagnosed by ultrasound in postmenopausal women. **J.Clin Ultra-sound.**, v.16, p.301-3, 1988.
3. ANDOLF E., JORGENSEN C. Cystic lesion in elderly women, diagnosed by ultrasound. **Br. J. Obstet Gynecol.**, v. 96, p.1076-9., 1989.
4. BAILEY C.L., UELAND F.R., LAND G.L., DcPRIEST P.D., GALLION H.H., KRYSCIO R.J. The malignant potencial of small cystic ovarian tumors in women over 50 years of age. **Gynecol Oncol.**, v. 69, p.3-7, 1998.
5. BAGNOLI V.R., CHNEE L., FONSECA A.M., BLANCO E., PINOTTI J.A. Detection of uterus and ovaries abnormalities in menopausal women by

vaginal ultra-sound. Em anais do IV CONGRESSO LATINO AMERICANO DE CLIMATÉRIO y MENOPAUSIA FLASCYM 2004, III CONGRESSO CHILENO DE CLIMATÉRIO. Santiago, p.38, 2004 (p B12).

6. BARBER H.R.K.; GRABER E.A. The PMPO syndrome. **Obstet Gynecol.**, v.38, p.921-922, 1971.

7. BAST R. R.C.Jr., KLUG T.L., St JOHN E. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. **N. Engl. J. Med.**, v.309, p.883-7, 1983.

8. BHAN V., AMSO N., WHITEHEAD M.I., CAMPBELL S., ROYSTON P., COLLINS W.P. Characteristics of persistent ovarian masses in asymptomatic women. **Br. J. Obstet. Gynecol.**, v.96, p.384-91, 1989.

9. BELISON J.L., LYNN J.M., PAPILLO J.L., LEE K., KORSON R. Fine needle aspiration cytology in the management of gynecologic cancer. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v.139, p.148-53, 1981.

10. BEREK J. Epithelial ovarian câncer. In: Practical gynecologic oncology: Lippincott Williams e Wilkins. Philadelphia, p.457-522, 2000.
11. BONILLA-MUSSOLES F., BALLESTER M.J., SIMON C., SERRA V., RAGA F. Is Avoidance of surgery possible in patients with perimenopausal ovarian tumors using transvaginal ultrasound and duplex color Doppler sonography? **J Ultrasound Med.** v.12, p.33-39, 1993.
12. BOURNE T., CAMPBELL S., STEN C. Transvaginal colour flow imaging: A possible new screening technique for ovarian cancer. **BMJ**,v.299, p.1367-1370, 1989.
13. BRESLOW N.E. A generalized Kruskal-Wallis for comparing K samples subject to unequal patterns of censorship, **Biometrika.**, v.57, p.579-594, 1970.
14. BRESLOW N.E. Review of Multivariate Statistical Modelling Based on Generalized Linear Models.by Fahrmeir and G. Tutz. **Journal of the American Statistical Association.**, v.91, p.908-909, 1996.

17. BÜCHLER, D.A. Massas abdominopélvicas. In: PECKHAM, B.M.; SHAPIRO S.S. **Sinais e sintomas em ginecologia**, São Paulo, Harper e Row do Brasil, p.53, 1986.
18. CANIS M., MAGE G., POULY J.L., WATTIEZ A., MANHES H., BRUHAT M.A. Laparoscopic diagnosis of adnexal cystic masses: a 12-year experience with long-term followup. **Obstet Gynecol**, v.83, p.707-712, 1994.
19. CAMPBELL J. Rule out pelvic mass. Em: SANDERS, R.C. Clinical sonography. **A practical guide**, 1st ed. Boston, Little, Brown, p.175-196, 1984.
20. CAMPBELL S., BHAN V., ROYSTON P., WHITEHEAD M.I., COLLINS W.P. Transabdominal ultrasound screening for early ovarian cancer. **B.M.J.** v.299, p.1363-7, 1989.
21. CARDOSO E.B. Agentes e correlatores na investigação ultrassonográfica com Doppler dos tumores ovarianos. In: Ultra-sonografia em Ginecologia e Obstetrícia. PASTORE A.R. São Paulo: Revinter, p.733-738, 2003.

22. CARDOSO E.B., FONSECA A.M., PINOTTI J.A., CERRI G.G., CARVALHO J.P., CHNEE L.H. Ecografia transretal na avaliação ginecológica de adolescentes virgens, experiência pessoal. Anais do IV SIMPÓSIO INTERNACIONAL DE GINECOLOGIA ENDÓCRINA E CLIMATÉRIO. São Paulo, p.8, 2004 (p- P9).
23. CARVALHO, J.P., CARVALHO, F.M., SOUEN J.S.: PINOTTI, J.A. Registro de câncer no Setor de Oncologia Genital do Hospital das Clínicas da FMUSP. Rev. **Ginecol. Obstet. São Paulo**, v.5, p.223-6, 1994.
24. CASAGRANDE J.T., PIKE M.C., ROSS R.K., LOUIE E.W., ROY S., HENDERSON B.E. “Incenssant ovulation” and ovarian cancer. Lancet v.2 (8135), p.170-3, 1979.
25. CHNEE L.C., FONSECA A.M., BAGNOLI V.R., CARDOSO E.B., ROSAS F.C., PENTEADO S.R.L., JUNQUEIRA P.A.A. Ultra-som transvaginal em mulheres na pós-menopausa. Em Anais em CD da 18ª JORNADA DE OBSTETRÍCIA E GINECOLOGIA DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE SÃO PAULO, São Paulo, 2004.

26. CHNEE L.H., FONSECA A.M., UENO J., BAGNOLI V.R., CARDOSO E.B. Ultra-som transvaginal em mulheres na pós-menopausa. **Revista de Ginecologia e Obstetrícia.**, v.XV, n2, p.78-83, 2004.
27. CHNEE L.C., SOUZA J.B., BLANCO EC., BAGNOLI V.R., FONSECA A.M., PINOTTI J.A. Avaliação ecográfica da resposta ao uso de acetato de noretisterona em mulheres portadoras de cistos simples de ovário. Dados preliminares. Em anais do **I Latin American Convention of Gynecology Oncology – XI Internacional Symposium of Senology – Symposium of the European Institute of Oncology.** São Paulo, p.30,2004 (pG72).
28. CHNEE L.C., CAVALCANTI, A.L., SOUZA J.B., BAGNOLI V.R., FONSECA A.M. Avaliação ecográfica de mulheres portadoras de cistos simples de ovário com uso de acetato de medroxiprogesterona e grupo controle. Dados preliminares. Em anais em CD do 51º Congresso Brasileiro de Ginecologia e Obstetrícia , 2005 (p.345).
29. CHRISTOPHERSON W.W. Cytologic detection and diagnosis of cancer: its contributions and limitations. **Cancer.** v.51, p.1201-8, 1983.

30. CONWAY C., ZALUD I., DILENA M. Simple cyst in the postmenopausal patient: detection and management. **J Ultra-sound Med.**, v.17, p.369-372, 1998.
31. COSTA, J.S. Radiologia e ultra-sonografia em ginecologia. **Femina.**, v.16, p.1008, 1988.
32. COX D.R. Regression models and life tables. **Journal of the Royal Statistical Society**, v.26, p.103-110, 1964.
33. COX D.R. Regression models and life tables. **J. Roy. Stat. Soc.**, v.34, p.187-220, 1972.
34. COX D.R. e OAKES D. Analysis of survival data. New York: Champan e Hall, 1984.
35. CRESPINGNY L.C., ROBINSON H.P., DAVOREN R.A.M., FORTUNE D. W. Ultrasound-guided puncture for gynaecologic and pelvic lesions. **Aust. N.Z. J. Obstet Gynaecol** V.25, p.227-229, 1985.

36. CRESPIGNY L.C., ROBINSON H.P., DAVOREN R.A.M., FORTUNE D. The simple ovarian cyst: aspirate or operate? **British Journal of Obstetrics and Gynecology**. v. 96, p.1035-1039, 1989.

37. CRUM, G.P., FENONOGGIO, C.M. The immunoperoxidase technique: a review of its application to diseases of the female genital tract. **Diagn. Gynecol. Obstet.**, v.2, p.103-15, 1980.

38. CURTIN J.P. Management of the adnexal mass. **Gynecol. Oncol.**, v.55, s.42, 1994.

36. DAUNTER, B. Tumor markers in Gynecologic Oncology. **Gynecol. Oncol.**, v.39, p.1-15, 1990.

37. De CRESPIGNY L.C., ROBINSON H.P., DAVOREN R.A.M., FORTUNE D. The simple ovarian cyst: aspirate or operate? **Br. J. Obstet. Gynecol.** v.96, p.1035-9, 1989.

38. De PRIEST P.D., SHENSON B.S., FRIED M.D., HUNTER J.E., ANDREWS S.J., GALION H.H. A morphology index based on sonographic findings in ovarian cancer. **Gynecol. Oncol.**, v.51, p.7, 1993.
39. De WILD R.L., HESSELING H. Is there a need for laparotomy in case of postmenopausal adnexal tumors? **Am. J. Obstet. Gynecol** v.170, p.253, 1994.
40. DIERNAES E., RASMUSSEN J., SOERENSEN T., HASCH E. Ovarian cysts: management by puncture? **Lancet**. p.1084, 1987.
41. DIETRICH M., OSMERS R.G.W., GROBE G., ZECH G., SUREN A., TRAUB T., SANDER H., FISHER G., KUHN W. Limitations of the evaluation of adnexal masses by its macroscopic aspects, cytology and biopsy. **Eur J. Obstet Gynecol. Reprod. Biol.**, v.82, p.57-62, 1999.
42. DISAIA P.J.; CREASMAN W.T. **Clinical Gynecologic Oncology**, 5th Ed. St. Louis: Mosby, 1997.

43. DONNEZ J., SCHRURS B., GILLEROT S. Treatment of uterine fibroids with implants of gonadotropin-releasing hormone agonist: assessment by hystero-graphy. **Fertil Steril.** v.51, p.947-50, 1989.
44. DORDONI D., ZAGLIO S., ZUCCA S., FAVALLI G. The role of sonographically guided aspiration in the clinical management of ovarian cysts. **J.Ultrasound Med.**, v.12, p.27, 1993.
45. EIDNE K.A., FLANAGAN C.A., HARRIS N.S. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH)-binding sites in human breast cancer cell lines and inhibitory effects of GnRH antagonists. **J. Clin. Endocrinol Metab.**v.64, p.425-32, 1987.
46. EMONS G., PAHWA G.S., ORTMANN O. LHRH-receptors and LHRH-agonist treatment in ovarian cancer:an overview. **J.Steroid Biochem Mol Biol.**v.37, p.1003-6, 1990.
47. EMONS S., SCHLADOT J.D., SCHWUGER M.J. Environmental specimen banking in Germany-present state and further challenges. **Chemosphere.** V.34, p.1875-88, 1997.

48. ERIKSSON L., KJELLGREN O., VON SCHOULTZ B. Functional cysts or ovarian cancer: histopathological findings during 1 year of surgery. **Gynecol Obstet Invest**, v.19 p.155-9, 1985.
49. FANCESCHI S., PARAZZINI F., NEGRI E. Pooled analysis of three european case-control studies of epithelial ovarian cancer: III Oral contraceptive use. **Int.J.Cancer.**, v.49, p.61-5, 1991.
50. FAUVET R., ETIENNE C.D., PONCELET C., BRINGUIER A.F., FELDMANN G., DARAI E. Effects of progesterone and anti-progestin (mifepristone) treatment on proliferation and apoptosis of the human ovarian cancer cell line, OVCAR-3. **Oncol. Rep.** v.15, p.753-8, 2006.
51. FENG Z., MARTI A.,JEHN B., ALTERMATT H.J., CHICAIZA G., JAGGI R. Glucocorticoid and progesterone inhibit involution and programmed cell death in the mouse mammary gland. **J. Cell. Biol.**, v.131, p.1095-1103, 1995.

52. FERNANDES L.R. A., LIPPI U.G., BARACAT F.F. Índice de risco de malignidade para tumores do ovário incorporando idade, ultra-sonografia, e o CA 125. **RBGO**, v.25, p.345-35, 2003.

53. FOX H. Malignant potential of benign ovarian cysts: the case “against.” In: Sharp F., Mason W.P., Leake R.E., eds. Ovarian cancer. Biological and therapeutic challenges. New York: W.W. Norton, p.185-6, 1990.

54. GAYTÁN F., BELLIDO C., MORALES C., SÁNCHEZ-CRIADO J.E. Both prolactin and progesterone in proestrus are necessary for the induction of apoptosis in the regressing corpus luteum of the rat. **Biology of Reproduction.**, v.59, p.1200-1206, 1998.

55. GLENN J., STEINBERG, W.M., KURTZMAN, S.H. Evaluation of the utility of a radioimunoassay for serum CA19-9 level in patients before and after treatment of carcinoma of the pancreas. **J.Clin. Oncol.**, v.6, p.462-8, 1988.

56. GOCZE, P.M.; SZABO, D.G.; THAN, G.N.; CSABA, I.F.; KROMMER, K.F. Occurrence of CA 125 and CA19-9 tumor associated

antigen in sera of patients with gynecologic, trophoblastic and colorectal tumors. **Gynecol. Obstet. Invest.**,v.25, p.268-72, 1988.

57. GOLD, P.; FREEDMAN, S.O. Demonstration of tumor specific antigens in human colonic carcinoma by immunological tolerance and absorption techniques. **J.Exp. Med.**, v.121,p.434-59,1965.

58. GRANBERG S., NORSTROM A., WIKLAND M. Tumors in the lower pelvis as imaged by vaginal ultrasound. **Gynecol. Oncol.**, v.37, 224-9, 1989.

59. GRANBERG S., NORSTROM A., WIKLAND M. Endovaginal Ultrasound and cytological evaluation of cysts ovarian tumors, a comparison. **J. Ultrasound Med.**, v.10, p.9-14, 1991.

60. GRANBERG S., WIKLAND M., JANSSON I. Macroscopic characterization of ovarian cancer and relation to the histological diagnosis: Criteria to be used for ultrasound evaluation. **Gynecol.Oncol.**, v.35, p.139-44, 1989.

61. GRANBERG S., WIKLAND M. Endovaginal Ultrasound in the diagnosis of unilocular ovarian cysts in postmenopausal women. **Ultrasound Quart.**, v.10, p.1-13, 1992.
62. GREENE M.H., CLARK J.W., BLAYNEY D.W. The epidemiology of ovarian cancer. **Semin. Oncol.**, v.2, p.209-25, 1984.
63. 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.1037-9, 1989.
64. GROSS T.P., SCHLESSELMAN J.J. The estimated effect of oral contraceptive use on the cumulative risk of epithelial ovarian cancer. **Obstet. Gynecol.**, v.83, p.419-24, 1994.
65. HACKLÖER, B.J. Follicular size assesment by ultrasound. In: SANDERS, R.C., JAMES Jr., A. E. – **The principles and practice of ultrasonography in obstetrics and gynecology**, 3th ed., Norwalk, Connecticut, Appleton-Century-Crofts,p.517,1985.

66. HEHNKE K.E., CHRISTENSON L.K., FORD S.P., TAYLOR M. Macrophage infiltration into the porcine corpus luteum during prostaglandin F_{2a} –induced luteolysis. **Biol. Reprod.**, v.50, p.10-15, 1994.
67. HULKA J., PARKER W., SURREY M., PHILLIPS J. Management of ovarian cysts: AAGL 1990 survey. **J.Reprod Med.**, v.37, p.599-602, 1992.
68. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER / PRO-ONCO. **Estimativas da incidência e mortalidade por câncer no Brasil** Rio de Janeiro, Ministério da Saúde, Fevereiro, 1997. Disponível na Internet <http://www.ibase.org.br/~incancer/epidemiologia/estimativa-incidência.html>
69. IZZO, V.M., SOUZA, A. Z.; MALUF, M.; PERIN, P.M. Ultra-sonografia da síndrome do folículo luteinizado não roto: relato de um caso. **Ginec. Obstet. Bras.**, v.8, p.172-174, 1985.
70. JONES Jr., H.W.; JONES, G.S. Novak's textbook of gynecology. Tenth ed., Baltimore, Williams e Wilkins, p.509, 1981.

71. JUENGEL J.L., GARVERICK H.A., JOHNSON A. L., YUNGQUIST R.S., SMITH M.F. Apoptosis during luteal regression in cattle. **Endocrinology**, v.132, p.249-254, 1993.
72. KAPLAN E.L., MEIER P. Nonparametric estimation from incomplete observations. **J Amer Stat Assoc.**, v.53, p. 457-481, 1958.
73. KERLIKOWSKE K., BROWN J.S., GRADY D.G. "Should women with familial ovarian cancer undergo prophylactic oophorectomy?" **Obstet. Gynecol.**, v.80, p.700, 1992.
74. KHOO, S.K.; WARNER, N.L.; LIE, J.T.; MACKAY, I.R. Carcinoembryonic antigenicity of tissue extracts: a quantitative study of malignant and benign neoplasms, cirrhotic liver, normal adult and fetal organs. **Int. J. Cancer**, v.11, p.681-7,1973.
75. KOKSAL Y., CALISKAN U., UCAR C., REISLI I. A case of primary ovarian lymphoma in a child with high levels of CA 125 and CA 19-9. **J.Pediatr. Hematol. Oncol.**, v.27, p.594-595, 2005.

76. KOPROWSKI, H., HERLY, M., STEPLEWSKI, Z. Specific antigen in serum of patients with colon carcinoma. **Science**, v.212, p.53-5, 1981.
77. KREUZER G.F., PARADOWSKI T., WURCHE K.D., FLENKER H. Neoplastic or nonneoplastic ovarian cyst? The role of cytology. **Acta Cytol.**, v.39, p.882-886, 1995.
78. KURJAK A., ZALUD I., ALFIREVIC Z. Evaluation of adnexal masses with transvaginal color ultrasound.J. **Ultrasound Med.**, v.10, p.295-297, 1991.
79. KURJAK A., SCHULMAN H., SOSIC A. Transvaginal ultrasound, color flow and Doppler waveform of the postmenopausal adnexal mass. **Obstet. Gynecol.**, v.80, p.917-921, 1992.
80. KURJAK A., SHALAN H., MATIJEVIC R., PREDANIC M. Stage I ovarian cancer by transvaginal color Doppler sonography: a report of 18 cases. **Ultrasound Obstet Gynecol.**, v.3, p.195-8., 1993.

81. KURJAK A., KUPESIC S., SIMUNIC V. Ultrasonic assessment of the peri- and postmenopausal ovary. **Maturitas**, v,41, p.245-254, 2002.
82. KUWABARA Y., SUSUMU N., BANNO K., HIRAO T., KAWAGUCHI M., YAMAGAMI W., SUZUKI N., AOKI D., NOZAWA S. Clinical characteristics of prognostic factors in poorly differentiated (G3) endometrioid adenocarcinoma in Japan. **Jpn J. Clin Oncol.**, v.35, p.23-7, 2005.
83. LADENSON, J.H.; MCDONALD, J.M.; SCHWARTZ, M.K. Colorectal cancer and carcinoembryonic antigen (CEA). **Clin. Chem.**, v.26,p.1213-20, 1980.
84. LARSEN T., TORP-PEDERSEN s., BOSTOFTE E., SCHESTED M. e RANK F. Ultrasonically guided fine needle biopsies for histology and cytology of gynaecologic tumours. **WFUMB**, Sydney.
85. LEE N.C., WINGO P.A., GWYNN M.L. The reduction in risk of ovarian cancer associated with oral contraceptive use. **N. Engl. J. Med.**, v.316, p.650-5, 1987.

86. LIANG A.P., LEVENSON A.G., LAYDE P.M. Risk of breast, uterine corpus, and ovarian cancer in women receiving medroxyprogesterone injections. **JAMA** v.249, p.2909-12, 1983.
87. LOCKSHIN R.A., ZAKERI Z. The biology of cell death and its relationship to aging. In: Cellular aging and cell death. New York: Wiley-Liss, p.167-80,1996.
88. LOWE S.W., RULEY H.E. p53-Dependent apoptosis in tumor progression and in cancer therapy. In: Cellular aging and cell death. New York: Wiley-Liss, p.209-34, 1996.
89. MA K.K., TSUI P.Z.Y., WONG W.C., KUN K.Y., LO L.S.F., NG T.K. Laparoscopic management of large ovarian cysts: more than cosmetic considerations. **Hong Kong Med. J.**, v. 10, p.139-141, 2004.
90. MARTINEZ-ONSURBE P., VILLAESPESA A.R., ANQUELA J.M.S., RUIZ P.L.V. Aspiration cytology of 147 adnexal cysts with histologic correlation. **Acta Cytologica.**, v.25, p.941-7, 2001.

91. McCARTNEY A.J., JOHNSON N. Using a vaginal tube to exteriorize lymph nodes during a laparoscopic pelvic lymphadenectomy. **Gynecol Oncol.**, v.57, p.304-306, 1995.
92. McLUGGAGE W.G., PATTERSON A., WHITE J., ANDERSON N.H. Immunocytochemical staining of ovarian cyst aspirates with monoclonal antibody against inhibin. **Cytopathology**, v.9, p.336-342, 1998.
93. MECKE H., LEHMANN-WILLE E., BROCK E., IBRAHIM M., SEMM K. Pelviscopic treatment of ovarian cysts in premenopausal women. **Gynecol Obstet Invest.**, v.34, p.36-42, 1992.
94. MELDRUM D.R., CHANG R.J., LU J. "Medical oophorectomy" using a long-acting GnRH agonist: a possible new approach to the treatment of endometriosis. **J Clin Endocrinol Metab.** v.54, p.1081-3, 1982.
95. MERIADEC DE BYANS, B.; DUCIMETIERE, P.; RICHARD, J.L.; SALARD, J.L.; HENRY, R. Variations in carcinoembryonic antigen levels

correlated with tobacco consumption in normal subjects. **Biomedicine**, v.25, p.197-8, 1976.

96. MILLER W.R., SCOTT W.N., MORRIS R. Growth of human breast cancer cells inhibited by a luteinizing hormone-releasing hormone agonist. **Nature**. v.313, p.231-3,1985.

97. MILLER D.S., BRADY M.F., BARRET R.J. A phase II trial of leuprolide acetate in patients with advanced epithelial ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. **Am J. Clin Oncol**. v.15,p.125-8, 1992.

98. MODESITT S.C., PAVLIK E.J., UELAND F.R., DePRIEST P.D., KRYSCIO R.J., VAN NAGELL J.R. Risk of malignancy in unilocular ovarian cystic tumors less than 10 centimeters in diameter. **Obstetrics e Gynecology**., v.102, p.594-599, 2003.

99. MORAN O MENCZER J., BEM-BARUCH G., LIPITIZ S., GOOR E. Cytologic examination of ovarian cyst fluid for the distinction between benign and malignant tumors. **Obstet. Gynecol.**, v.82, p.444,1993.

100. MORROW C.P. Tumors of the ovary: classification: the adnexial mass.
In: **Synopsis of gynecologic oncology**. Morrow C.P., Curtin J., editors.
Philadelphia: Churchill Livingstone; p.215-232, 1998.
101. MULVANY N. Aspiration cytology of ovarian cyst and
cysticneoplasms: A study of 235 aspirates. **Acta Cytol.**, v.40, p.911-920,
1996.
102. MULVANY N., OSTOR A., TEM G. Evaluation of estradiol in
aspirated ovarian cystic lesions. **Acta Cytol.**, v.39, p.663-668, 1995.
103. MURAMATSU T., MUKAI M., SATO S., TAJIMA T., NAGASE E.,
IKEDA M., GOYA K., SHIDA M., HIRASAWA T., MURAKAMI M.,
SHINOZUKA T. Clinical usefulness of serum and immunohistochemical
markers in patients with stage Ia and Ic ovarian cancer. **Oncol. Rep.**, v.14,
p.861-5, 2005.
104. NEZHAT F., NEZHAT C., WELLANDER 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.

105. NISWENDER G.D., NETT T.M. The corpus luteum and its control. In: Knobil E., Neill J.D. (eds), **The Physiology of Reproduction**. New York: Raven Press; p.489-526, 1988.
106. NISWENDER G.D., JUENGEL J.L., McGUIRE W.J., BELFIORE C.J., WILTBANK M.C. Luteal function: the estrous cycle and early pregnancy. **Biol. Reprod.**, v.50, p.239-247, 1994.
107. O'HERLIHY C., De CESPIGNY L.C., ROBINSON H.P. Monitoring ovarian follicular development with real-time ultrasound. **Br.J.Obstet. Gynecol.**, v.86, p.613-618, 1980.
108. OSMERS R. Sonographic evaluation of ovarian masses and its therapeutical implications . **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, v.8, p.217, 1996.
109. OYELESE Y., KUECK A.S., BARTER J.F., ZALUD I. Asymptomatic postmenopausal simple ovarian cyst. **Obstetrical and Gynecological Survey.**, v.57, p.803-809, 2002.

110. PASCUAL M.A., TRESSERA F., GRASES P.J., LABASTIDA R., DEXEUS S. Borderline cystic tumors of the ovary: Gray-scale and Color Doppler sonographic findings. **Journal of clinical ultrasound.** v.30, p.76-82, 2002.

111. PAVLIK E.J., DEPRIEST P.D., GALLION H.H., UELAND F.R., REEDY M.B., KRYSCIOYSCIO R.J. Ovarian volume related to age. **Gynecol Oncol.**, v.77, p.410-2, 2000.

112. PELUSO J.J. Placing progesterone in the apoptotic pathway. **Trends Endocrinol Metab.** V.8, p.267-271, 1997.

113. PERES J.A.T., BARACAT E.C., NOVO N.F., JULIANO Y., LIMA G.R. Comportamento dos tumores císticos dos ovários após conduta expectante e tratamento hormonal. **Revista Brasileira de Medicina, Internacional.**, v.109, n.4, p.165-173, 1991.

114. PETROVIC N., ARK D., LOVREC V.G., TAKAC I. Ultrasound guided aspiration in pathological adnexal processes. **Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.**, v. 104, p.52, 2002.

115. PINTO M.M., GREENEBAUM E., SIMSIR A., KLEINMAN G.M., PORTHOY L.M., GARFINKEL R. CA 125 and carcinoembryonic antigen assay vs cytodiagnostic experience in the classification of benign ovarian cysts. **Acta Cytol.**, v.41, p.1456-1462, 1997.

116. POLAN M.L., DANIELE A., KUO A. Gonadal steroids modulate human monocyte interleukin-1 (IL-1) activity. **Fert. Steril.**, v.449, p.964-968, 1998.

117. READING C.C. Ultrasound guided percutaneous ethanol ablation of solid and cystic masses of the liver, kidney, thyroid and parathyroid. **Ultrasound Quarterly.**, v.12, p.67-88, 1994.

118. RODRIGUEZ G.C., WALMER D.K., CLINE M., KRIGMAN H., LESSEY B.A., WHITAKER R.S., DODGE R., HUGHES C.L. Effect of progestin on the ovarian epithelium of macaques: cancer prevention through apoptosis? **J. Soc. Gynecol. Invest.**, v.5, p.271-6, 1998.

119. RON-EL R., HERMAN A., WEINRAUB Z., GOLAN A., LANGER R., CASPI E., BUKOVSKY I. Clear ovarian cyst aspiration guided by vaginal ultrasonography. **European Journal of Obstetrics e Gynecology and Reproductive Biology**, v.42, p.43-47, 1991.
120. ROMAN L.D. Small cystic pelvic masses in older women: Is surgical removal necessary? **Gynecol Oncol.**, v.69, p.1-2, 1998.
121. ROSEN D.G., WANG L., ATKINSON J.N., YU Y., LU K.H., DIAMANDIS E.P., HELLSTROM I., MOK S.C., LIU J., BAST R.C.Jr. Potential markers that complement expression of CA 125 in epithelial ovarian cancer. **Gynecol. Oncol.**, v.99, p.267-77, 2005.
122. ROSENBERG L., PALMER J.R., ZAUBER A.G. A case control study of oral contraceptive use and invasive epithelial ovarian cancer. **Am. J. Epidemiol.**, v.139, p.654-61, 1994.
123. 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.771-6, 1994.

124. ROTCHILD I. The regulation of the mammalian corpus luteum. **Recent Prog. Horm. Res.**, v.37, p.183-295, 1981.
125. ROTCHILD I. The corpus luteum revisited: are the paradoxical effects of RU486 a clue to how progesterone stimulates its own secretion? **Biol. Reprod.**, v.55, p.1-4, 1996.
126. ROTELLO R., LIEBERMAN R., LEPOFF R., GERSCHENSON L. Characterization of uterine epithelium apoptotic cell death kinetics and regulation by progesterone and RU486. **Am. J. Pathol.**, v.140, p.449-456, 1992.
127. RUIZ A., AGUILAR R., TÉBAR M., GAYTÁN F., SANCHEZ-CRIADO J.E. RU486-treated rats show endocrine and morphological responses to therapies analogous to responses of women with polycystic ovary syndrome treated with similar therapies. **Biol.Reprod.**, v.55, p.1284-1291, 1996.

128. TAYLOR H.C. Malignant and semimalignant tumors of the ovary. **Surg. Gynecol. Obstet.**, v.48, p.204,1929.
129. SARANDAKOU, A.; PHOCAS, I.; BOTSIS, D.; SIKIOTIS, K.; RIZOS, D.; KALAMBOKIS, D.; TRAKAKIS, E.; CHRYSSIKOPOULOS, A. Tumor associated antigens CEA, CA 125, SCC and TPS in gynaecological cancer. **Eur. J. Gynaecol. Oncol.**, v.19, p.73-7, 1998.
130. SCHALLY A.V.; ARIMURA A.; KASTIN A.J. Gonadotropin-releasing hormone: one polypeptide regulates secretion of luteinizing and follicle-stimulating hormones. **Science**. v. 173, p.1036-8, 1971.
131. SCHWARTZ P.E. The role of tumor markers in the preoperative diagnosis of ovarian cysts. **Clin. Obstet. Gynecol.**, v.36, p.384-94, 1993.
132. SEEGER H., WALLWIENER D., MUECK A.O. Is there a protective role of progestogens on the proliferation of human ovarian cancer cells in the presence of growth factors? **Eur. J. Gynaecol. Oncol.**, v.27,p.139-41, 2006.

133. SHARPE K.L., BERTERO M.C., LYON B.P. Follicular atresia and infertility in rats treated with a gonadotropin-releasing hormone antagonist. **Endocrinology**. v.127, p.25-31, 1990.
134. SIKORSKA, H.; SHUSTER, J.; GOLD, P. Clinical applications of carcinoembryonic antigen. **Clin. Detect. Prevent**. V.12, p.321-55, 1988.
135. SOUEN J.S., PINOTTI. **Manual de câncer genital feminino**. São Paulo, Roca, P.65-6, 1992.
136. STANFORD J.L., THOMAS D.B., RAY R.M., NOONAN E.A. Epithelial ovarian cancer and combined oral contraceptives: The WHO collaborative study of neoplasia and steroid contraceptives. **Int. J. Epidemiol.**, v.18, p.538-45, 1989.
137. STANFORD J.L., THOMAS D.B. Depot-medroxyprogesterone acetate (DMPA) and risk of epithelial ovarian cancer. **Int.J.Cancer**. v.49, p.191-5, 1991.

138. SUGINO N., SHIMAMURA K., TAMURA H., ONO M., NAKAMURA Y., OGINO K. Progesterone inhibits superoxide radical production by mononuclear phagocytes in pseudopregnant rats. **Endocrinology.**, v.137, p.749-754, 1996.

139. TASKIN O., YAICINOGLU A., KUCUK S., BURAK F., WHEELER J.M. The frequency of ovarian cyst formation in patients previously treated by cystectomy, fenestration, or cyst aspiration. **J.Am.Assoc.Gynecol.Laparoc.**, v.2, S.53, 1995.

140. TE LINDE, R.W.; MATTINGLY, R.F. Ginecologia Operatória, 4^a ed., Buenos Aires, Bernardes, p.865, 1976.

141. TEKAY A., JOUPPIA P. Controversies in assessment of ovarian tumors with transvaginal color Doppler ultrasound. **Acta Obstet Gynecol Scand.**, v.75, p.316-329, 1996.

142. TERREIRO, L.M.; MATSUBARA, S. Neoplasias benignas do ovário. In: PRADO, F.C.; RAMOS, J.A.; VALLE, J.R. Atualização terapêutica, 14^a ed., São Paulo, **Artes Médicas**, p.786-788, 1988.

143. THORTON J.G. e WELLS M. Ovarian cyst in pregnancy: Does ultrasound make traditional management inappropriate? **Obstet.Gynecol.**, v.69, p.717-720, 1987.

144. TIMMERMAN D., L.VALENTIN, T.H., BOURNE, W.P., COLLINS, H., VERRELTS e VERGOTE. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) group. **Ultrasound Obstet Gynecol**, v.16, p.500-505, 2000.

145. TIMMERMAN D. Lack of standardization in gynecological ultrasonography. **Ultrasound Obstet Gynecol**, v.16, p.395-398, 2000.

146. TOWNSON T.M., WARREN J.S., FLORY C.M., NAFTALIN D.M., KEYES P.L. Expression of monocyte chemoattractant protein-1 in the corpus luteum of the rat. **Biol. Reprod.**, v.54, p.513-520, 1996.

147. TRIO D., LISSONI A., ZANETTA G., PITTELLI M.R., RANGONI G., DALLA VALLE C. Agoaspirato ecoguidato di neoplasie ovariche: studio prospettico. **Ultrasonica**, v.7,p.45-9, 1992.
148. Van DER SCHOOT P., BAKKER G.H., KLIJN J.G.M. Effects of the progesterone antagonist RU486 on ovarian activity in the rat. **Endocrinology.**, v.121, p.1375-1382, 1987.
149. Van NAGELL, J.R.; DONALDSON, E.S.; GAY, E.C.; SHARKEY, R.M.; RAYBURN, P.; GOLDENBERG, D.M. Carcinoembryonic antigen in ovarian epithelial cystadenocarcinomas: the prognostic value of tumor and serial plasma determinations. **Cancer**, v.41,p.205-11, 1978.
150. Van NAGELL J.R., GALLION H.H., PAVLIK E.J. Ovarian cancer screening. **Cancer**, v.76, p.2086-2091, 1995.
151. VARRAS, M. Benefits and limitations of ultrasonographic evaluation of uterine adnexal lesions in early detection of ovarian cancer. **Clin. Exp. Obst.e Gyn.**, v.XXXI, n2, p.85-98, 2004.

152. VERCELLINI P., OLDANI S., FELICETTA I., BRAMANTE T., ROGNONI M.T., CROSIGNANI P.G. The value of cyst puncture in the differential diagnosis of benign ovarian tumours. **Hum. Reprod.**, v.10, p.1465-69, 1995.

153. WEISS J.M., DIEDRICH K., LUDWIG M. Gonadotropin-Releasing Hormone Antagonists. Pharmacology and Clinical Use in Women. **Treat Endocrinol** v.1 (5), p.281-291, 2002.

154. WHITE R.B., EISEN J.A., KASTEN T.L. Second gene for gonadotropin-releasing hormone in humans. **Proc Natl Acad Sci USA**. v.95, p.305-9, 1998.

155. WOLF S.I., GOSKIN B.B., FELDESMAN M.R. Prevalence of simple adnexal cysts in postmenopausal women. **Radiology**., v.180, p.65-71, 1991.

156. WHITTEMORE A.S., HARRIS R., ITNYRE J. The collaborative ovarian cancer group. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. **Am. J. Epidemiol.**, v.136, p.1212-20, 1992.

157. WU M.L., WHITTEMORE A.S., PAFFENBARGER R.S. Personal and environmental characteristics related to epithelial ovarian cancer. **Am. J. Epidemiol.**, v.28, p.1216-27, 1987.
158. YEDEMA K.A., VON MENSCHDORFF-POUILLY S., KENEMANS P., Verheijen R.H.M., Bom B.G., Hilgers J. Update on serum tumour marker Ca₁₂₅. In: **Bruhat M.A,editor. The Management of Adnexal Cysts. 1st ed. London: Blackwell; p.75-98. 1994.**
159. YOSHIDA A., MURABAYASHI N., SHIOZAKI T., OKUGAWA T., TABATA T. Case of mature cystic teratoma of the greater omentum misdiagnosed as ovarian cyst. **J. Obstet. Gynaecol. Res.**, v.31, p.399-403, 2005.
160. ZANETTA G., LISSONI A., TORRI V., VALLE C.D., TRIO D., RANGIONI G., MANGIONI C. Role of puncture and aspiration in expectant management of simple ovarian cysts: a randomized study. **Br. Med. J.**, v.313, p.1110, 1996.

De acordo com:

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO.Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentações, teses e monografias. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha. São Paulo, Serviço de Biblioteca e Documentação, 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com LIST OF JOURNALS INDEXED IN MEDICUS.

ANEXO II

Grupos	A	B	C	D	E
	↓	↓	↓	↓	↓
Número de mulheres	15	13	14	15	14
	↓	↓	↓	↓	↓
	proges- terona contínua	proges- terona cíclica	contra- ceptivo	análogo GNRH	controle

1º trimestre (90 dias)

- USG/Doppler

persistindo
-
punção

2º trimestre (180 dias)

- USG/ Doppler

persistindo
-
cirurgia

3º trimestre (270 dias)

USG/Doppler

4º trimestre (360 dias)

USG/Doppler

ANEXO III

RESULTADOS

Seq	Grupo	1 USG	Doppler 1	Conduta 1	2 USG	Doppler 2	Conduta 2	Citologia 2	3 USG	Doppler 3	Conduta 3
1	1	5,0	livre	G A	4,0	livre	punção	negativa	0,0	-	obs
4	1	5,6	normal	G A	4,6	normal	punção	negativo	7,2	normal	cirurgia
5	1	6,8	livre	G A	4,7	livre	punção	insuficiente	0,0	-	obs
7	1	7,3	livre	G A	6,8	livre	punção	negativo	2,3	livre	obs
8	1	7,2	livre	G A	7,3	livre	punção	negativo	4,2	livre	obs
9	1	6,0	livre	G A	8,0	livre	punção	negativo	6,9	livre	cirurgia
10	1	5,4	livre	G A	5,3	livre	punção	insuficiente	2,7	livre	obs
11	1	5,0	livre	G A	5,7	livre	punção	negativo	2,8	livre	obs
12	1	6,1	livre	G A	6,1	livre	punção	negativo	0,0	-	obs
13	1	6,0	livre	G A	6,0	livre	punção	inconclus	3,6	livre	obs
15	1	5,0	normal	G A	4,5	normal	punção	negativo	0,0	-	obs
16	1	5,9	livre	G A	5,9	normal	punção	negativo	2,6	livre	obs
19	1	5,5	livre	G A	4,2	livre	punção	negativo	4,6	livre	cirurgia
20	1	7,1	livre	G A	5,7	livre	punção	negativo	3,3	livre	obs
25	1	8,3	livre	G A	8,9	livre	punção	negativo	3,0	livre	cirurgia
17	2	6,8	livre	G B	1,8	normal	obs	-	0,0	-	obs
18	2	7,5	livre	G B	7,1	normal	punção	negativo	3,5	livre	obs
21	2	8,2	livre	G B	9,1	livre	punção	negativo	7,6	livre	cirurgia
23	2	5,1	livre	G B	6,2	livre	punção	insuficiente	5,5	livre	cirurgia
24	2	5,5	livre	G B	5,3	livre	punção	negativo	0,0	-	nos
27	2	5,0	livre	G B	4,9	livre	punção	negativo	2,0	livre	obs
29	2	9,4	livre	G B	5,2	livre	punção	negativo	0,0	-	obs
33	2	5,4	livre	G B	5,5	livre	punção	negativo	2,8	livre	obs
45	2	7,0	livre	G B	6,0	livre	punção	negativo	3,5	livre	obs
50	2	5,1	livre	G B	-	-	obs	-	0,0	-	obs
53	2	6,6	livre	G B	5,6	livre	não foi puncionada - falha técnica	-	-	-	cirurgia
55	2	5,0	livre	G B	-	-	obs	-	-	-	obs
71	2	5,0	livre	G B	4,3	livre	obs	-	3,4	livre	obs
14	3	5,1	livre	G C	-	-	obs	-	0,0	-	obs
36	3	7,0	livre	G C	5,8	livre	punção	negativo	5,8	livre	cirurgia
46	3	5,5	livre	G C	5,5	livre	punção	negativo	3,3	livre	obs
57	3	6,6	livre	G C	6,6	livre	punção	negativo	4,3	livre	cirurgia
58	3	8,0	livre	G C	10,5	livre	punção	negativo	0,0	-	obs
60	3	8,0	livre	G C	8,0	livre	punção	negativo	4,0	livre	cirurgia
61	3	5,0	livre	G C	4,1	livre	punção	negativo	2,5	livre	obs
64	3	5,0	livre	G C	3,5	livre	obs	-	1,8	livre	obs

ANEXO III

RESULTADOS

Seq	Grupo	1 USG	Doppler	Conduta	2 USG	Doppler 2	Conduta 2	Citologia 2	3 USG	Doppler 3	Conduta 3	
66	3	5,1	livre	G C	-	-	obs	-	0,0	-	obs	
67	3	5,0	livre	G C	1,7	livre	obs	-	1,4	livre	obs	
68	3	5,7	normal	G C	5,7	normal	punção	hemorrágico	-	-	cirurgia	
69	3	6,0	livre	G C	-	-	obs	-	0,0	-	obs	
70	3	6,8	livre	G C	4,3	livre	obs	-	0,0	-	obs	
72	3	5,7	livre	G C	3,6	livre	obs	-	0,0	-	obs	
26	4	12,9	livre	G D	13,0	livre	punção	negativo	3,4	livre	obs	
28	4	9,4	livre	G B	8,0	livre	punção	negativo	6,0	livre	cirurgia	
31	4	5,3	normal	G D	4,9	normal	punção	negativo	0,0	-	obs	
32	4	5,0	normal	G D	3,0	livre	obs	-	0,0	-	obs	
35	4	6,1	livre	G D	6,7	livre	punção	negativo	4,0	livre	cirurgia	
37	4	5,0	normal	G D	3,0	livre	obs	-	0,0	-	obs	
40	4	7,7	livre	G D	8,5	livre	punção	negativo	2,9	livre	obs	
41	4	7,2	livre	G D	-	-	obs	-	0,0	-		obs
43	4	6,2	livre	G D	6,4	livre	punção	negativo	1,7	livre	obs	
48	4	10,0	livre	G D	10,8	livre	punção	negativo	0,0	-	obs	
62	4	7,5	livre	G D	7,5	livre	punção	insuficiente	5,0	livre	cirurgia	
65	4	7,3	livre	G D	7,3	livre	punção	negativo	0,0	-	obs	
73	4	5,0	livre	G D	5,0	vegetação	cirurgia	-	-	-	obs	
74	4	7,8	livre	G D	8,0	heterogeneo	cirurgia	-	-	-	obs	
75	4	5,0	livre	G D	2,9	livre	obs	-	2,9	livre	obs	
2	5	5,8	livre	G E	6,5	livre	punção	negativa	3,8	nl	obs	
3	5	5,6	normal	G E	5,9	normal	punção	negativo	0,0	-	obs	
6	5	6,2	livre	G E	6,2	livre	punção	negativo	2,7	livre	obs	
30	5	5,6	livre	G E	5,6	livre	punção	negativo	0,0	-	obs	
34	5	6,0	livre	G E	7,1	livre	punção	negativo	3,2	livre	obs	
39	5	5,0	livre	G E	-	-	obs	-	0,0	-		obs
42	5	5,9	livre	G E	-	gestação	obs	-	-	livre		obs
44	5	8,4	livre	G E	-	-	obs	-	0,0	-	obs	
47	5	5,5	livre	G E	4,5	livre	punção	negativo	4,1	livre	cirurgia	
49	5	5,0	livre	G E	5,0	livre	punção	insuficiente	2,8	livre	obs	
51	5	14,6	normal	GE	-	Ca125alt	cirurgia	-	-	-	obs	
52	5	5,0	livre	G E	-	-	obs	-	0,0	-	obs	
54	5	5,8	livre	G E	5,9	livre	obs	-	-	-	cirurgia direto	
63	5	6,8	livre	G E	-	livre	obs	-	0,0	-	obs	

ANEXO III

RESULTADOS

Seq	Grupo	4 USG	Doppler 4	AP cirur	Cirurgia	Dias	obs
1	1	0			0	432	col 425
4	1	-		cisto simples		178	salpingite + cisto simples de ovário
5	1	0			0	484	
7	1	0			0	394	CA 19,9 52,8
8	1	0			0	680	
9	1	-		cistoadenoma mucinoso	1	178	
10	1	0			0	369	
11	1	0			0	399	
12	1	0			0	367	
13	1	0			0	365	
15	1	0			0	717	
16	1	0			0	596	
19	1	-		cistoadenoma seroso	1	270	
20	1	0			0	533	col245
25	1	5,6	livre	postergada prob cardíacos	1	176	
17	2	0			0	616	
18	2	0			0	339	
21	2	-		cisto adenoma seroso	1	277	
23	2	-		cisto mesentérico	1	176	col265, Ca 19,9 54,9
24	2	0			0	630	
27	2	0			0	407	
29	2	0			0	366	
33	2	0			0	378	
45	2	0			0	343	
50	2	0			0	416	
53	2	-			1	186	
55	2	0			0	359	
71	2	0			0	366	
14	3	0			0	359	
36	3	-		cisto adenoma mucinoso	1	178	
46	3	0			0	361	
57	3	-		cisto adenoma seroso	1	267	
58	3	0			0	345	
60	3	-		cisto adenoma seroso	1	266	
61	3	0			0	373	
64	3	0			0	359	

Seq	Grupo	4 USG	Doppler 4	AP cirur	Cirurgia	Dias	obs
66	3	0			0	331	
67	3	0			0	366	
68	3	-		neoplasia mucinosa de baixo	1	88	
69	3	0			0	379	
70	3	0			0	378	
72	3	0			0	310	
26	4	0			0	387	
28	4	p/ 10/06	quer laparoscopia não quer laparotomia		1	270	
31	4	0			0	366	
32	4	0			0	407	
35	4	-		cisto simples	1	270	
37	4	0			0	448	
40	4	0			0	366	
41	4	0			0	373	
43	4	0			0	352	
48	4	0			0	308	
62	4	-			0	171	
65	4	0			0	361	
73	4	-		cisto simples	1	88	surgiu vegetação
74	4	-			1	88	ficou heterogêneo
75	4	0			0	375	
2	5	0			1	178	
3	5	0			0	365	
6	5	0			0	375	
30	5	0			0	385	
34	5	0			0	390	
39	5	0			0	334	
42	5	0			0	344	gestação
44	5	0			0	345	
47	5	-		hidrossalpinge	1	178	
49	5	0			0	352	
51	5	-		cistoadenoma seroso	1	88	CA125 = 35,9
52	5	0			0	355	
54	5	-			1	89	
63	5	0			0	373	