

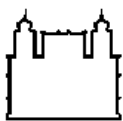


**Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**DISFUNÇÕES DO TRATO URINÁRIO INFERIOR EM MULHERES
COM ENDOMETRIOSE PROFUNDA.**

JOSÉ ANACLETO DUTRA DE RESENDE JÚNIOR

**Rio de Janeiro
Agosto de 2016**



**Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**DISFUNÇÕES DO TRATO URINÁRIO INFERIOR EM MULHERES
COM ENDOMETRIOSE PROFUNDA.**

JOSÉ ANACLETO DUTRA DE RESENDE JÚNIOR

**Rio de Janeiro
Agosto de 2016**



**Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**DISFUNÇÕES DO TRATO URINÁRIO INFERIOR EM MULHERES
COM ENDOMETRIOSE PROFUNDA.**

JOSÉ ANACLETO DUTRA DE RESENDE JÚNIOR

Tese apresentada à Pós-graduação em Pesquisa Aplicada à Saúde da Criança e da Mulher, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Ciências no Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, da Fundação Oswaldo Cruz (IFF/Fiocruz).

Orientador: Prof. Dr. Márlon de Freitas Fonseca

**Rio de Janeiro
Agosto de 2016**

FICHA CATALOGRÁFICA NA FONTE

**INSTITUTO DE COMUNICAÇÃO E INFORMAÇÃO CIENTÍFICA E
TECNOLÓGICA EM SAÚDE BIBLIOTECA DA SAÚDE DA MULHER E DA
CRIANÇA**

R433 Resende Júnior, José Anacleto Dutra de.

Disfunções do trato urinário inferior em mulheres com endometriose profunda /
José Anacleto Dutra de Resende Júnior. – Rio de Janeiro, 2016.
135 f.; il.

Tese (Doutorado em Ciências) – Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da
Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Rio de Janeiro, RJ, 2016.

Orientador: Márlon de Freitas Fonseca

Bibliografia: f. 118-123

1. Endometriose. 2. Sintomas do Trato Urinário Inferior. 3. Achados Urodinâmicos.
4. Micção. 5. Retenção Urinária. 6. Função Miccional da Bexiga. I. Título.

CDD 22.ed. 618.1

DEDICATÓRIA

Aos meus pais José Anacleto Dutra de Resende e Dulcinéa de Paula Resende que me inspiraram, incentivaram e deram condições para que eu pudesse buscar o conhecimento. Aos meus irmãos Marco Thúlio de Paula Resende e Marco Aurélio de Paula Resende, e ao meu sogro Cesar Marco Buere e sogra Roseni Teles Buere que sempre me apoiaram nessa trajetória.

A minha companheira de vida e esposa Renata Teles Buere que me deu os bens mais preciosos, Luísa Buere de Resende e Gabriel Buere de Resende, e soube me compreender nos momentos mais turbulentos de nossas vidas, se abdicando momentaneamente de alguns de seus sonhos.

Aos meus mentores Claudio Peixoto Crispi, Ronaldo Damião e Tomás Accioly de Souza por me guiar, orientar e aconselhar no processo de aprendizagem, sempre buscando o desenvolvimento interpessoal, psicossocial, educacional e profissional.

E finalmente ao meu tutor e amigo Marlon de Freitas Fonseca que se designou a ser meu professor, sempre se preocupando em ensinar a “aprender a aprender”, sendo meu guia, meu facilitador em todo esse processo de aprendizagem.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

PPGPASCM - Programa de Pós-graduação em Pesquisa Aplicada à Saúde da Criança e da Mulher

IFF – Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira

FIOCRUZ - Fundação Oswaldo Cruz

PIP –Programa de Incentivo à Pesquisa

UFRJ – Universidade Federal do Rio de Janeiro

UERJ – Universidade do Estado do Rio de Janeiro

USP – Universidade de São Paulo

PIBIC – Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica

PIBITI - Programa Institucional de Bolsas Iniciação em Desenvolvimento Tecnológico e Inovação

USA – *United State of América* (Estados Unidos da América)

EIP – Endometriose Infiltrativa Profunda

RM - Ressonância Magnética

USGTV – Ultrassonografia transvaginal

EVD – Exame Vaginal Digital

PCBs - Bifenilas policloradas

TCDD - Tetrachlorodibenzo-p-dioxina

Ex. – Exemplo

Etc. – Etecetera

mm – Milímetros

ml - Mililitros

ASRM - *American Society of Reproductive Medicine* (Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva)

ESHRE - *European Society of Human Reproduction and Embriology* (Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia)

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

CAAE - Certificado de Apresentação para Apreciação Ética

SUS - Sistema Único de Saúde

GnRH- *Gonadotropin-releasing hormone* (Hormônio Liberador de Gonadotrofina)

HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica

Fr = French (A escala francesa ou escala de Charrière = é uma medida que expressa calibre de diferentes instrumentos médicos tubulares incluindo sondas e cateteres)

Et al - é uma abreviatura referente a três expressões em latim que diferem apenas no gênero: **et alii** ("e outros", masculino plural), **et aliae** ("e outras", feminino plural) e **et alia** ("e outros", neutro plural)

IPSS - *International Prostate Symptoms Score* (Score Internacional dos Sintomas Prostáticos)

LUTS - *Lower Urinary Tract Symptoms* (Sintomas do trato urinário inferior)

SPSS 20.0 - Statistical Package for the Social Sciences versão 20.0

IBM – International Business Machines

IC 95%: Intervalo de Confiança de 95%

N – Número de participantes neste estudo

CCM – Capacidade Cistométrica Máxima

P25 e P75 = percentis 25 e 75 (intervalo interquartil).

ANOVA – Análise de Variância.

OR = *odds ratio* (razão de chances)

RESUMO

Introdução

Hipoteticamente, a endometriose pode causar disfunções do trato urinário inferior (DTUI).

Objetivo

Este estudo interdisciplinar teve como objetivo avaliar a associação entre DTUI e a presença de endometriose em diferentes localizações anatômicas.

Desenho, Configuração e Participantes

Neste estudo observacional seccional pré-planejado, nós avaliamos 138 mulheres com endometriose profunda submetidas ao estudo urodinâmico e avaliação detalhada dos sintomas do trato urinário inferior de agosto de 2013 a maio de 2016. Após a laparoscopia, as lesões de endometriose foram histologicamente confirmadas e mapeadas com base nas suas localizações anatômicas.

Medições e Análise Estatística

Considerando não apenas a análise bivariada (paramétrica e não-paramétrica) preliminar, mas também a plausibilidade biológica, nós selecionamos diferentes locais afetados pela endometriose e os testamos como preditores de DTUI nos modelos de regressão linear e logística multivariada.

Resultados e limitações

Resumindo, a presença de endometriose na bexiga apresentou coeficientes negativos significativos para baixa complacência vesical (mL / cmH₂O) (P = 0,007; Beta: -54,65; IC 95%: -93,76 - -15,51) e capacidade cistométrica máxima (mL) (P=0,001; Beta: -39,79; IC 95%: -62,51 - -17,06), enquanto que a endometriose no paramétrio apresentou coeficientes positivos significativos para a pressão de abertura (cmH₂O) (P = 0,016; Beta: 5,89; IC 95%: 1,10 - 10,69) e residual pós-miccional (mL) (P = 0,015; Beta: 31,34; IC 95%: 6,14 - 56,55). A presença de endometriose na bexiga foi um preditor independente significativo para baixa complacência vesical (P <0,001; OR: 30,10; IC 95%: 9,48 - 95,55), enquanto que a endometriose no paramétrio foi um preditor independente significativo de resíduo pós-miccional anormal (P = 0,109; OR: 5,21; IC 95%: 1,32 - 20,64) e obstrução infravesical (P = 0,011; OR: 7,91; IC95%: 1,61 - 38,86). A análise de correspondência sugeriu duas possíveis maneiras independentes pelas quais a endometriose atua na gênese das disfunções urinárias. Algumas outras potenciais covariáveis não foram consideradas, o que pode indicar uma limitação deste estudo.

Conclusões

Nossos resultados apontaram endometriose na bexiga e no paramétrio como sendo os principais locais que diferentemente afetam a função de micção da bexiga. Objetivamente, nossos achados sugerem fortemente que a endometriose na bexiga promove alterações na função de armazenamento, enquanto que a endometriose no paramétrio promove alterações na fase miccional.

Palavras chave: Endometriose; Sintomas do Trato Urinário Inferior; Achados Urodinâmicas; Micção; Retenção Urinária; Função Miccional da Bexiga.

ABSTRACT

Abstract:

Background

Hypothetically, endometriosis can cause lower urinary tract dysfunctions (LUTD).

Objective

This interdisciplinary study aimed to assess the association between LUTD and the presence of endometriosis in different anatomic locations.

Design, Setting, and Participants

In this sectional pre-planned observational study, we evaluated 138 women with deep endometriosis who preoperatively undergone urodynamic study and detailed lower urinary tract symptoms assessment from August 2013 to May 2016. After laparoscopy, the histologically confirmed endometriosis lesions were mapped with basis on their anatomic locations.

Measurements and Statistical Analysis

Considering not only preliminary parametric and non-parametric bivariate analysis but also biological plausibility, we selected different locations affected by endometriosis to be tested as predictors of LUTD in both linear and logistic multivariate regression models.

Results and Limitations

Summarily, the presence of endometriosis in bladder showed significant negative coefficients for bladder compliance (mL/cmH₂O) (P=.007; Beta: -54.65; 95%CI: -93.76 - -15.51) and maximum cystometric capacity (mL) (P=.001; Beta: -39.79; 95%CI: -62.51 - -17.06), whereas endometriosis in parametrium showed significant positive coefficients for opening pressure (cmH₂O) (P=.016; Beta: 5.89; 95%CI: 1.10 - 10.69) and post void residual (mL) (P=.015; Beta: 31.34; 95%CI: 6.14 - 56.55). The presence of endometriosis in bladder was an independent significant predictor of low bladder compliance (P<.001; OR: 30.10; 95%CI: 9.48 - 95.55), whereas endometriosis in parametrium was an independent significant predictor of both abnormal residual urine (P=.019; OR: 5.21; 95%CI: 1.32 - 20.64) and bladder outlet obstruction (P=.011; OR: 7.91; 95%CI: 1.61 - 38.86). Correspondence analysis suggested two possible independent ways through which endometriosis act on the genesis of urinary dysfunctions. Some others potentials covariates was not weighed, which may denote a limitation of this study.

Conclusions

Objectively, our findings strongly propose that endometriosis in bladder disturbs storage function, whereas endometriosis in parametrium disturbs the voiding phase.

Keywords: Endometriosis; Lower Urinary Tract Symptoms; Urodynamic Observations; Urodynamics; Micturition; Urinary Retention; Bladder Voiding Function.

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	17
1. INTRODUÇÃO.....	18
1.1. Endometriose.....	18
1.2. Diagnóstico.....	18
1.3. Tratamento.....	20
2. JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA DO ESTUDO.....	21
2.1. Incertezas quanto à necessidade do estudo urodinâmico pré-operatório	21
2.2. Trajeto dos nervos e plexos autonômicos.....	22
2.3. Considerações geográficas	24
2.4. Ensino e pesquisa com foco sobre a assistência à mulher	25
3. OBJETIVOS	26
3.1. Objetivo geral.....	26
3.2. Objetivos específicos:.....	26
4. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA – REVISÃO DA LITERATURA.....	27
4.1 O custo da endometriose.....	27
4.2. Endometriose profunda.....	27
4.3. Diagnóstico da endometriose profunda	27
4.4. Principais tratamentos para endometriose profunda.....	28
5. MATERIASI E MÉTODOS.....	30
5.1. Local de realização do estudo.....	30
5.2. Desenho do estudo.....	30
5.3. Critérios de inclusão.....	30
5.4. Critérios de exclusão.....	31
5.5. Tamanho da amostra.....	32

5.5.1. Estimativa do tamanho da amostra disponível utilizando dados deste estudo.....	32
5.5.2. Cálculo do tamanho da amostra para testar a associação entre ocorrência de disfunções do trato urinário inferior e presença de lesão em um determinado sítio anatômico.	34
5.5.3. Avaliação da adequação do tamanho da amostra com base nos estudos existentes na literatura, os quais focaram alterações urodinâmicas em portadoras de endometriose profunda.	35
6. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	37
6.1. Propriedade dos dados e cuidados éticos.....	37
6.2. Risco às participantes	37
7. COLETA DE DADOS	38
7.1. Anamnese, estudo urodinâmico e localização das lesões confirmadas pelo exame histopatológico.	38
7.2. Anamnese	38
7.3. Estudo Urodinâmico.....	39
7.4. Localização das lesões confirmadas pelo exame histopatológico.	39
8. FORMULÁRIOS DE COLETA DE DADOS (INSTRUMENTO DE PESQUISA).....	40
9. ESTATÍSTICA.....	42
CAPÍTULO 2	44
1. RESULTADOS	45
1.1 Características da amostra.....	45
1.2 Locais das lesões de endometriose	46
1.3. Disfunções do trato urinário inferior.....	49
1.4. Associações entre os locais das lesões e as principais disfunções do trato urinário inferior.....	51
1.4.1. Análise preliminar bivariada.....	51

1.4.2 Análise de regressão multivariada.....	55
1.4.3. Bexiga e paramétrio: os principais achados simultaneamente avaliados.....	58
CAPITULO 3	61
Artigo 1 – Artigo publicado relacionado com a tese - “RISK OF URINARY RETENTION AFTER NERVE-SPARING SURGERY FOR DEEP INFILTRATING ENDOMETRIOSIS: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS” publicado na revista Neurourology an Urodynamics 2015 Oct 19. doi: 10.1002/nau.22915 (Fator de Impacto – 2.87 – ISSN 0733-2467 – Qualis A2 na Medicina II).....	62
Artigo 2 – Segundo artigo submetido - URODYNAMIC OBSERVATIONS AND LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS ASSOCIATED WITH ENDOMETRIOSIS: AN OBSERVATIONAL STUDY ASSESSING WOMEN WITH DEEP INFILTRATING DISEASE. Artigo revisado submetido para revista European Urology (factor de impacto 14.976 – ISSN 0302-2838 – Qualis A1 na Medicina II).....	81
CAPÍTULO 4	108
1. DISCUSSÃO	109
2. CONCLUSÃO	116
3. SUPORTE FINANCEIRO.....	117
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	118
ANEXOS.....	124
Anexo 1 – TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	125
Anexo 2 – Aprovação do projeto intitulado QUALIDADE DE VIDA ANTES E APÓS LAPAROSCOPIA CITORREDUTORA PARA ENDOMETRIOSE PROFUNDA INFILTRATIVA EM MULHERES DO RIO DE JANEIRO pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP-IFF) subordinado à Comissão Nacional de Ética em Pesquisa do Ministério da Saúde do Brasil (CONEP), obedecendo as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas envolvendo Seres Humanos (CNS resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012).....	126

Anexo 3 – Aprovação do projeto intitulado ESTUDO URODINÂMICO EM PORTADORAS DE ENDOMETRIOSE PROFUNDA: AVALIAÇÃO DAS PRINCIPAIS ALTERAÇÕES MICCIONAIS E DA POSSÍVEL RELAÇÃO COM A LOCALIZAÇÃO DAS LESÕES pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP-IFF) subordinado à Comissão Nacional de Ética em Pesquisa do Ministério da Saúde do Brasil (CONEP), obedecendo as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas envolvendo Seres Humanos (CNS resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012).....	127
Anexo 4 – Formulário de coleta de dados - Avaliação Clínica (parte-1)	128
Anexo 5 – Formulário de coleta de dados - Avaliação Clínica (parte-2)	129
Anexo 6 – Formulário de coleta de dados - Estudo Urodinâmico.....	130
Anexo 7 – Formulário de coleta de dados – Localização das lesões - Exame Histopatológico	131
Anexo 8. Glossário das variáveis selecionadas para análise estatística	132
VARIÁVEIS SELECIONADAS E AGRUPADAS PARA A LOCALIZAÇÃO DAS LESÕES INFILTRATIVAS.....	132
VARIÁVEIS SELECIONADAS PARA A AVALIAÇÃO CLÍNICA.....	133
VARIÁVEIS SELECIONADAS PARA O ESTUDO URODINÂMICO	134

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo e acurácia da ultrassonografia transvaginal, exame vaginal digital e RM no diagnóstico da endometriose retrocervical profunda e retossigmoide em pacientes submetidas à laparoscopia.....	19
Tabela 2. Sensibilidade e especificidade da ressonância magnética para localização das lesões de endometriose.....	28
Tabela 3. Artigos selecionados para avaliação do tamanho da amostra.	35
Tabela 4. Característica da amostra (N=138 mulheres).....	45
Tabela 5. Prevalência de LUTS e achados urodinâmicos em mulheres com endometriose confirmada em diferentes localizações.	47
Tabela 6. Avaliação clínica e estudo urodinâmico em 138 mulheres com endometriose profunda confirmada.....	49
Tabela 7. Associação entre os achados urinários e endometriose confirmada em diferentes locais (N = 138).....	53
Tabela 8. Análise de regressão (Backward method) acessando endometrioses em diferentes localizações com preditores (N = 138).	56

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1. Trajeto dos nervos e plexos autonômicos pélvicos24
- Figura 2. Histograma representando o número de lesões infiltrativa de endometriose.....47
- Figura 3. Dendograma de análise de agrupamento hierárquico aglomerativo considerando apenas os principais locais anatômicos afetados pela endometriose (prevalência > 20%). Ao agrupar as variáveis mais homogêneas com base na distância euclidiana ao quadrado (maior similaridade), puderam ser identificados quatro grupos distintos: o primeiro aglomerado incluiu as endometrioses afetando o compartimento anterior (ligamentos redondos, septo vesicouterino e bexiga); o segundo aglomerado compreende paramétrios, ovários e parede posterior da vagina; os terceiro e quarto grupos apresentaram a menor similaridade com todos os outros e foram representados por ligamentos uterossacos e pelo reto, respectivamente. A proporção das distâncias redimensionadas (1 a 25) é a mesma que a razão das distâncias originais. N = 138 mulheres.....49
- Figura 4. Análise exploratória multivariada de correspondência para avaliar a presença de endometriose na bexiga e nos paramétrios além da presença de sintomas urinários associados (A) e alterações urodinâmicas (B). Gráfico de componentes em rotação espacial: N = 138 mulheres. Método de extração: Análise de Componentes Principais; Método Rotação: Varimax (componentes não correlacionadas ortogonais) com Normalização de Kaiser. O critério de Kaiser foi utilizado para seleção apenas dos componentes com valores próprios > 1, que foram nomeados Eixo Miccional (ou Esvaziamento) e Eixo Armazenamento. O paramétrio foi considerado afetado pela endometriose quando lesões profundas foram encontrados uni ou bilateral. Resíduo pós-miccional foi considerado anormal quando o volume > 100 ml. Baixa complacência vesical foi considerada quando <30 cmH₂O. Obstrução infravesical quando o índice de obstrução infravesical (Pressão detrusora no fluxo máximo - 2 x vazão máxima) ≥40.60

CAPÍTULO 1

- 1. INTRODUÇÃO**
- 2. JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA DO ESTUDO**
- 3. OBJETIVOS**
- 4. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA – REVISÃO DA LITERATURA**
- 5. MATERIAIS E MÉTODOS**
- 6. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS**
- 7. COLETA DE DADOS**
- 8. FORMULÁRIOS DE COLETAS DE DADOS (INSTRUMENTO DE PESQUISA)**
- 9. ESTATÍSTICA**

1. INTRODUÇÃO

1.1. Endometriose

A endometriose é uma doença de caráter progressivo, sem etiopatogenia claramente estabelecida. Define-se, objetivamente, pela presença de tecido endometrial fora da cavidade uterina ⁽¹⁻⁸⁾ e, frequentemente, cursa com dor e infertilidade ⁽⁹⁾. As consequências físicas, psicossociais e econômicas destas condições são responsáveis por queda na qualidade de vida. As portadoras sintomáticas de endometriose tendem, gradativamente, a não exercer normalmente suas atividades habituais e, muitas vezes, necessitam de internações hospitalares repetidas para alívio dos sintomas ou tratamento cirúrgico das complicações ^(5,10). Apesar de tratar-se de uma condição mórbida que tende a evoluir ao longo do tempo, curiosamente, existe uma relativa discrepância entre o estágio/extensão da endometriose e a dor referida pelas portadoras ^(11,12).

A endometriose é uma das mais importantes causas de dor pélvica crônica na idade reprodutiva ⁽⁹⁾. Os sintomas comumente verificados nesta doença incluem, não somente dismenorreia e dispareunia ^(12,2), mas também sintomas intestinais e miccionais.

1.2. Diagnóstico

Recentemente, com uma visão interdisciplinar e um olhar consequentemente mais minucioso de cada especialidade sobre as portadoras de endometriose profunda, iniciou-se uma busca por alterações funcionais, sinais e sintomas órgão-específicos, os quais possam ser direta ou indiretamente causados pela endometriose. Existe uma lacuna de conhecimento quanto à

possível associação entre as localizações dos implantes de endometriose e os principais sinais, sintomas e alterações funcionais, a exemplo das alterações funcionais da micção identificadas no estudo urodinâmico.

Acredita-se, hoje, que o diagnóstico precoce seja essencial na diminuição da dor, na prevenção da progressão da doença e na preservação da fertilidade ⁽¹³⁾. Embora o padrão-ouro no que diz respeito à busca do diagnóstico definitivo seja a videolaparoscopia (com direta visualização da cavidade pélvica-abdominal e possibilidade de biopsia dos implantes para estudo anatomopatológico), a investigação diagnóstica pode ser feita por ressonância magnética (RM) ⁽¹⁴⁾ ou ultrassonografia transvaginal com preparo intestinal ⁽¹⁵⁾. Na verdade, a RM demonstra grande acurácia na identificação de lesões na região retrocervical, em retossigmoide, bexiga, ureteres e vagina ⁽¹⁶⁾. Porém a associação do exame clínico com algum método de imagem (RM ou USG) aumenta a sensibilidade e especificidade do diagnóstico ⁽¹⁷⁾.

Tabela 1. Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo e acurácia da ultrassonografia transvaginal, exame vaginal digital e RM no diagnóstico da endometriose retrocervical profunda e retossigmoide em pacientes submetidas à laparoscopia.

Local	Método	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN	Acurácia
Retossigmoide	USGTV	98,1% (53/54)	100% (50/50)	100% (53/53)	98% (50/51)	99% (103/104)
	RM	83,3% (45/54)	98% (49/50)	97,8% (45/46)	84,4% (49/58)	90,3% (94/104)
	EVD	72,2% (39/54)	54% (27/50)	62,9% (39/62)	64,2% (27/42)	63,4% (66/104)
	<i>P-valor</i>	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Retro-cervical	USGTV	95,1% (39/41)	98,4% (62/63)	98% (39/40)	97% (62/64)	97% (101/104)
	RM	76% (31/41)	68% (43/63)	61% (31/51)	81% (43/53)	71% (74/104)
	EVD	68,3% (28/41)	46% (29/63)	45,1% (28/62)	69% (29/42)	54,8% (57/104)
	<i>P-valor</i>	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001

Tabela extraída de ⁽¹⁷⁾

USGTV – Ultrassonografia transvaginal; **RM** – Ressonância Magnética; **EVD** – Exame Vaginal Digital.

1.3. Tratamento

O objetivo do tratamento da endometriose inclui interromper o processo doloroso, reduzir a probabilidade de recorrência da doença e melhorar a qualidade de vida da portadora ⁽¹³⁾, se possível, melhorando sua fertilidade. A melhora da qualidade de vida é o critério maior de avaliação da eficácia de um tratamento ou procedimento terapêutico ⁽⁷⁾. Para tal, foram criados diversos instrumentos de investigação (questionários) para quantificar de forma segmentada esta variável e, assim, avaliar as questões inerentes à doença ou relacionadas às consequências do seu tratamento ⁽¹⁸⁾.

O tratamento da endometriose pode ser clínico (medicamentoso) ou cirúrgico ⁽⁹⁾. O tratamento alopático é feito frequentemente com uso de hormônios para bloqueio do ciclo, os quais podem apresentar importantes efeitos colaterais, possuem um limite para tempo de uso e são pouco eficazes em até 30% dos casos mais graves ^(2,4,19). O tratamento cirúrgico laparoscópico mostra-se efetivo para endometriose, mas ainda não está definido universalmente como conduta inicial por tratar-se de um procedimento invasivo com risco de complicações ^(10,20,12,9,3,19,13).

2. JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA DO ESTUDO

2.1. Incertezas quanto à necessidade do estudo urodinâmico pré-operatório

A avaliação urodinâmica (estudo urodinâmico ou, simplesmente, urodinâmica) é um dos pilares da neuro-urologia. Este procedimento diagnóstico consiste no estudo funcional do trato urinário inferior, compreendendo as fases de enchimento e esvaziamento vesicais, avaliadas por medidas das pressões vesical, uretral e abdominal (urofluxometria, cistometria e estudo miccional). Não há consenso quanto à real necessidade da realização sistemática de um estudo urodinâmico antes da cirurgia citorredutora (durante a investigação pré-operatória), visto tratar-se de procedimento desconfortável e não isento de complicações (ex. infecção do trato urinário). Entretanto, esta conduta pode ser defendida por permitir a identificação de alterações na função vesical decorrentes da própria endometriose, ou seja, já existentes antes da cirurgia e, possivelmente, mascarada pela exuberância dos sintomas da doença ⁽²¹⁻²⁶⁾ e, mais, as publicações usualmente não incluem a avaliação pré-operatória da DTUI ⁽²⁷⁾. Recentes estudos com pequenas casuísticas têm mostrado associação significativa entre a endometriose e a DTUI quando avaliados pacientes sintomáticas no pré-operatório ⁽²⁸⁾ ou assintomáticas ⁽²²⁾.

Embora a bexiga esteja localizada no compartimento anterior (em relação ao útero), a endometriose profunda em compartimento posterior (ex. lesões no paramétrio, ligamento uterossacro ou face anterior do reto) tem sido associada a sintomas do trato urinário inferior ⁽²⁹⁾, possivelmente, em virtude de

acometimento de fibras nervosas do plexo hipogástrico inferior ⁽³⁰⁾. As disfunções do trato urinário inferior antes da cirurgia citorrredutora têm sido descritas e podem se apresentar em vários graus, os quais vão desde alterações sensoriais (ex. sensibilidade vesical aumentada, urgência miccional e urgi-incontinência) ou motoras (ex. diminuição da capacidade e complacência vesical e alterações do jato miccional) o que podem traduzir irritabilidade vesical direta (ex. infiltração vesical pela endometriose) e indireta (ex. comprometimento das raízes nervosas dos plexos hipogástricos inferiores) ⁽³¹⁾. Na verdade, a hipótese de que a portadora de endometriose profunda já possua sintomas do trato urinário inferior e alterações no estudo urodinâmico antes de ser submetida a uma cirurgia citorrredutora tem sido pouco explorada.

Em síntese, o principal foco deste estudo está sendo colocado sobre a etapa diagnóstica, buscando melhor conhecimento da etiopatogenia das disfunções do trato urinário inferior de mulheres com endometriose profunda em pré-operatório. Em paralelo, e não com menor importância, este estudo busca informações que poderão munir o paciente e o médico em tomadas de decisão, visto que aborda a possibilidade da existência de disfunções do trato urinário inferior antes do tratamento cirúrgico.

2.2. Trajeto dos nervos e plexos autonômicos

Em 2007 Possover et al. ⁽³²⁾ descreveu a técnica de neuronavegação laparoscópica, abrindo as portas para acessar a porção retroperitoneal dos caminhos do plexo lombosacral e nervos autonômicos pélvicos, de forma segura.

Nervos dos espaços presacral e pararectal

O plexo hipogástrico superior, que é formado por fibras do tronco aórtico simpático que se convergem formando os nervos hipogástricos direito e esquerdo.

Os nervos hipogástricos seguem abaixo da fascia hipogástrica na direção anterior e distal. Após passar os dois terços da distância entre o sacro e o cérvix uterino (no paramétrio) ou a próstata, as fibras abrem em leque e se juntam com as fibras dos nervos esplancnicos para formar o plexo hipogástrico inferior.

Os nervos hipogástricos carregam as fibras simpáticas que inervam os esfíncteres anal e uretral interno, reto e bexiga, que promovem o relaxamento do músculo detrusor e contração do esfíncter da uretra, promovendo a continência urinária. O limite lateral do espaço presacral é a fascia hipogástrica, que é formada na sua porção medial por na maioria das fibras da fascia endopélvica. As rotas dos nervos sacrais podem ser encontrada justa-lateral à esta fascia, que saem dos forâmens sacrais e correm anterior e distalmente, passando pelos músculos piriformes e os vasos ilíacos internos que estão lateralmente aos nervos, se fundindo e formando os nervos do plexo sacral. Antes de cruzar os vasos ilíacos internos, eles emitem fibras parasimpáticas chamados nervos esplancnicos pélvicos, que promove contração do músculo detrusor e inervação extrínseca do colon descendente, sigmoide e reto. Os nervos esplancnicos pélvicos se juntam com os nervos hipogástricos para formar o plexo hipogástrico inferior na fossa pararectal. Eles carregam os sinais aferentes nociceptivos das vísceras pélvicas para o sistema nervoso central ⁽³³⁾. **(Figura 1)**

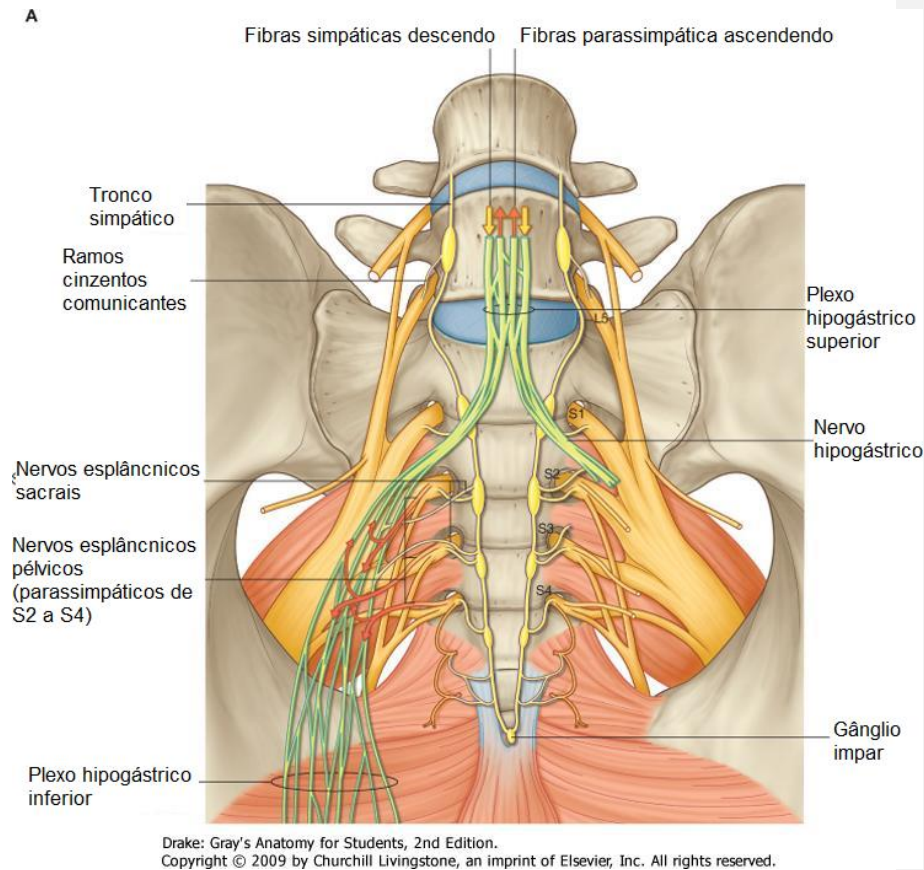


Figura 1. Trajeto dos nervos e plexos autonômicos pélvicos

2.3. Considerações geográficas

Fatores ambientais, a exemplo de compostos orgânicos persistentes como as dioxinas, as bifenilas policloradas (PCBs) e os tetrachlorodibenzo-p-dioxina (TCDD), são frequentemente citados como potenciais responsáveis pelo aumento da incidência e prevalência da endometriose no mundo desenvolvido (34–41). Todavia, ao contrário das atuais tendências verificadas no hemisfério norte (42), estudos buscando associar endometriose a interferentes endócrinos

presentes no ambiente são escassas, especialmente, em países tropicais do terceiro mundo. Isto se deve, em parte, pelo fato das determinações das concentrações destes xenobióticos (sejam em amostras bióticas ou abióticas) envolverem o uso de equipamentos extremamente onerosos, comumente não disponíveis em instituições de pesquisa menos abastadas. Logo, um estudo sobre endometriose (seja ele clínico, epidemiológico ou considerando aspectos biológicos da fisiologia feminina) desenvolvido dentro de um determinado contexto geográfico traz consigo a possibilidade de agregar conhecimento útil à ciência e, em última análise, à prática médica naquela região.

Este estudo avaliou mulheres da região sudeste do Brasil, residentes nas proximidades da cidade do Rio de Janeiro.

2.4. Ensino e pesquisa com foco sobre a assistência à mulher

O apoio à formação e consolidação de um grupo de pesquisa interdisciplinar favorece a inovação e a exploração de áreas de conhecimento ainda obscuras. Através de um maior envolvimento de alunos e pesquisadores, o estímulo e desejo pela divulgação dos resultados e por publicações nascem e evoluem de forma natural, o que fortalece a dimensão institucional da pesquisa no IFF. Este estudo incluiu alunos de graduação (programas PIBIC e PIBITI) e pós-graduação, os quais participaram de eventos científicos nacionais e internacionais, bem como da elaboração de artigos científicos publicados em periódicos de grande circulação.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

Verificar a associação entre a localização das lesões de endometriose e as disfunções do trato urinário inferior (sintomas e alterações urodinâmicas) existentes antes do tratamento cirúrgico citorrredutor em uma amostra de mulheres com endometriose profunda.

3.2. Objetivos específicos:

1. Caracterizar a amostra no que diz respeito à prevalência de lesões de endometriose em diferentes sítios anatômicos.
2. Caracterizar a amostra no que diz respeito aos principais sintomas do trato urinário inferior existente antes da cirurgia.
3. Caracterizar a amostra no que diz respeito às principais alterações do estudo urodinâmico existentes antes da cirurgia.
4. Verificar a associação entre localização das lesões e os principais sintomas do trato urinário inferior.
5. Verificar a associação entre localização das lesões e as principais alterações urodinâmicas.

4. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA – REVISÃO DA LITERATURA

4.1 O custo da endometriose

A endometriose normalmente é encontrada em mulheres em idade reprodutiva, afetando 10 a 15% desta população ^(12,4,7,8); corresponde de 10 a 15% de novos encaminhamentos ginecológicos, 25 a 35% das laparoscopias e 10 a 15% das histerectomias anuais no Reino Unido. Os gastos ingleses com o tratamento cirúrgico da endometriose foram estimados em \$5.805,00 libras e do tratamento medicamentoso é de aproximadamente \$2.418,00 libras ^(10,9). Porém até o momento desconhecemos os gastos envolvidos diretamente com o diagnóstico, principalmente com a utilização da ressonância magnética, estudos urodinâmicos, cistoscopias e retossigmoidoscopias.

4.2. Endometriose profunda

Define-se endometriose profunda quando os implantes (lesões) infiltram mais de 5 mm de profundidade da estrutura anatômica afetada ^(43,4,44,19). Esta afeta de 20 a 35% das mulheres com endometriose, mas não há dados sobre a real incidência na população geral ^(4,44,7). As localizações mais comuns, por ordem de incidência, são ligamento uterossacro, retossigmoide, vagina e bexiga ⁽⁴⁾. O acometimento intestinal é uma das mais graves formas de endometriose. Tem incidência aproximada de 5,3 a 12% ^(3,4). A junção do reto com o sigmoide aloja aproximadamente 90% das lesões intestinais ⁽⁴⁾.

4.3. Diagnóstico da endometriose profunda

No IFF, a Ressonância Magnética vem sendo empregada como rotina em todas as pacientes com suspeita de endometriose profunda. Esse método de

imagem é considerado por muitos como excelente na avaliação da localização das lesões pré-operatórias, porém a sensibilidade e especificidade deste método podem variar de acordo com o local comprometido (**Tabela 2**) ^(16,45,46), o que pode ser visto na tabela abaixo.

Tabela 2. Sensibilidade e especificidade da ressonância magnética para localização das lesões de endometriose.

Ressonância Magnética	Sensibilidade/especificidade
Ligamentos uterossacos	84,8% / 88,8%
Região retrocervical	89,4% / 92,3%
Vagina	72,7% / 100%
Septo retovaginal	54,5% / 98,7%
Envolvimento colorretal	88,3% / 92,8%
Ovários	97,1% / 86,8%
Bexiga	23,1% / 100%
Ureteres	50% / 100%

*Dados obtidos dos estudos de Bazot et al. (2007 e 2009) e Chamie et al. (2009).

4.4. Principais tratamentos para endometriose profunda

O tratamento medicamentoso tem efeitos positivos, reduzindo o tamanho do implante, sua infiltração e vascularização. A lesão, porém, não desaparece com o tratamento medicamentoso ⁽²⁰⁾. Os medicamentos têm sido pouco eficazes e estão associados a efeitos colaterais severos (ex. trombose venosa profunda e osteoporose), podendo ser utilizados apenas por curto período de tempo ^(2,4,19,13).

O tratamento laparoscópico é o padrão-ouro para diagnóstico e terapia ^(12,10,9,13). A decisão de realizar este tipo de cirurgia deve considerar as circunstâncias e as necessidades da paciente frente aos riscos e à potencial morbidade resultante ^(6,7). A cirurgia conservadora consiste na remoção das

lesões (ex. colorretal, vesical, ureteral, etc.) sem histerectomia; pois estas mulheres normalmente visam um futuro reprodutivo. A cirurgia radical inclui a retirada do útero ⁽¹³⁾. Quando há envolvimento da musculatura intestinal, preconiza-se o tratamento cirúrgico, por vezes, com ressecção segmentar da porção digestiva acometida ^(2,19,20) ou ressecção discoide somente da área comprometida ^(47,48). Os casos mais avançados tendem a ser mais beneficiados com a cirurgia ⁽¹²⁾ porém é importante avaliar os riscos de complicações intestinais ⁽⁴⁹⁾ e miccionais ⁽²⁷⁾, bem como adequar a radicalidade da cirurgia para cada tipo de doença.

5. MATERIASI E MÉTODOS

5.1. Local de realização do estudo

No Rio de Janeiro, o Instituto Fernandes Figueira (IFF) da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) é um centro de referência para assistência e pesquisa em saúde de crianças, mulheres e adolescentes, o qual recebe pacientes portadoras de endometriose profunda para atendimento no ambulatório de ginecologia. A conduta terapêutica para tratamento da endometriose profunda recomendada pelo IFF/FIOCRUZ segue em concordância com as diretrizes da *American Society of Reproductive Medicine (ASRM)* ⁽⁵⁰⁾ e com a *European Society of Human Reproduction and Embriology (ESHRE)* ⁽⁵¹⁾. Esta consiste em tratamento cirúrgico laparoscópico citorredutor visando eliminar todas as lesões visíveis à laparoscopia. Em seguida, de forma complementar, a necessidade de um bloqueio farmacológico do ciclo ovulatório é posteriormente considerada, caso a caso.

5.2. Desenho do estudo

Estudo observacional seccional pré-planejado (Canadian Task Force Classification II-2)⁽⁵²⁾.

5.3. Critérios de inclusão

A amostra foi composta por pacientes residentes no Rio de Janeiro e em cidades próximas (não necessariamente vinculadas diretamente ao IFF), que foram candidatas ao tratamento cirúrgico citorredutor para endometriose profunda e que foram realizados estudo urodinâmico e ressonância magnética

durante a avaliação pré-operatória, mas que ainda não tinham sido submetidas à cirurgia.

Pacientes externas ao ambulatório de ginecologia do IFF foram convidadas a participar deste estudo, desde que preenchessem os critérios acima e tivessem seus casos conduzidos por equipe interdisciplinar que siga as mesmas diretrizes do IFF, ou seja, as diretrizes da *American Society of Reproductive Medicine* (ASRM) e da *European Society of Human Reproduction and Embriology* (ESHRE). Nestes casos, as pacientes externas ao IFF que foram voluntariamente incluídas no projeto receberam as mesmas informações que as participantes vinculadas ao ambulatório de ginecologia (incluindo TCLE – **Anexo 1**) e sua participação neste estudo não tiveram nenhuma influência sobre seu tratamento no serviço médico de origem (seja qual for).

5.4. Critérios de exclusão

Seriam excluídas do estudo pacientes que, ao longo deste, apresentassem alguma condição que, embora não associada à endometriose ou ao seu tratamento, fosse evidentemente passível de confundir a análise, tais como:

- Doenças no sistema nervoso central e periférico;
- História de traumas de coluna e pelve;
- Cirurgias pélvicas ou perineais prévias (exceto partos normais e cesarianas não complicados);
- Mulheres já submetidas à radiação pélvica;
- Síndrome de dor pélvica crônica por outras causas, que não endometriose;

- Portadoras de disfunções do trato urinário inferior prévias ao diagnóstico de endometriose profunda;
- Doença urológica pré-existente (litíase, tumor, etc.);
- Intervenção urológica prévia;
- Prolapsos vesical, uterino ou retal.

5.5. Tamanho da amostra

5.5.1. Estimativa do tamanho da amostra disponível utilizando dados deste estudo

Este projeto de doutorado foi originalmente concebido como uma extensão de um projeto de pesquisa que se encontrava já em andamento desde 2011: QUALIDADE DE VIDA ANTES E APÓS LAPAROSCOPIA CITORREDUTORA PARA ENDOMETRIOSE PROFUNDA INFILTRATIVA EM MULHERES DO RIO DE JANEIRO (projeto mãe; **Anexo 2**).

O cálculo do tamanho da amostra para o projeto mãe foi obtido a partir dos desvios padrões dos escores de qualidade de vida geral obtido através de dois questionários, o EHP-30 (31.55) e o SF-36 (18.81); os desvios foram calculados de uma amostra de 54 portadoras de endometriose profunda infiltrativa oriundas da cidade do Rio de Janeiro (dados preliminares obtidos de prontuários médicos de pacientes do então em atividade ambulatorio de endometriose). Nestes termos, para a identificação de uma diferença mínima de 20 unidades entre as médias pré e pós-cirúrgica, estimou-se uma amostra mínima de 54 (para comparar escores do EHP-30) e 19 (para comparar escores do SF-36) e, ao considerar possíveis perdas, concluiu-se que um número ideal

de 100 indivíduos deveria ser contatado para construção de um banco de dados suficiente para atender o estudo.

Como a referida linha de pesquisa em desenvolvimento compreende um estudo observacional com pacientes que realizaram avaliação pré-operatória completa para serem submetidas a tratamento cirúrgico (incluindo estudo urodinâmico, RM, avaliação com questionários de qualidade de vida e anamnese dirigida incluindo sintomas urinários), um segundo projeto de pesquisa foi elaborado e aprovado pelo CEP-IFF em 2013: ESTUDO URODINÂMICO EM PORTADORAS DE ENDOMETRIOSE PROFUNDA: AVALIAÇÃO DAS PRINCIPAIS ALTERAÇÕES MICCIONAIS E DA POSSÍVEL RELAÇÃO COM A LOCALIZAÇÃO DAS LESÕES (**Anexo 3**).

Embora o número de participantes (tamanho da amostra) para este segundo projeto, em princípio, fosse o mesmo do projeto mãe, tornou-se necessário uma avaliação da sua adequação ao longo do desenvolvimento do estudo. Esta avaliação pode ser descrita em dois tópicos: (1) cálculo do tamanho da amostra com base em uma análise comparativa de duas proporções (Ex. Teste qui-quadrado para comparar um grupo com endometriose em um determinado sítio anatômico com um grupo sem a presença de lesão neste sítio em relação à proporção de um determinado sintoma ou achado urodinâmico) e (2) avaliação da adequação do número de casos disponíveis com base nos estudos existentes na literatura, os quais focaram disfunções do trato urinário inferior em portadoras de endometriose profunda (sintomas e alterações urodinâmicas).

5.5.2. Cálculo do tamanho da amostra para testar a associação entre ocorrência de disfunções do trato urinário inferior e presença de lesão em um determinado sítio anatômico.

Realizamos o cálculo do tamanho da amostra assumindo um número de observações igual nos dois grupos (sem lesão e com lesão em determinado sítio anatômico) e visando comparar estes dois grupos em relação à frequência de ocorrência de uma determinada disfunção do trato urinário inferior (comparação de proporções).

Proporção de urodinâmicas alteradas no grupo com lesão de endometriose em um determinado sítio: **>60%** ⁽²⁸⁾

Proporção de urodinâmicas alteradas no grupo sem lesão de endometriose em um determinado sítio: **<20%** ⁽⁵³⁾

Nível de significância: 5%

Poder do teste: 90%

Teste de hipótese: bicaudal

Tamanho mínimo da amostra calculado para cada grupo: 29 indivíduos

Para outros valores do nível de significância e poder do teste temos:

Nível de significância	Poder do teste	Tamanho da amostra por grupo
5%	65%	16
5%	70%	18
5%	75%	20
5%	80%	22
5%	85%	25
5%	95%	36
0.1%	90%	60
1%	90%	42
10%	90%	24

Os cálculos foram realizados com o auxílio do site oficial do Laboratório de Epidemiologia e Estatística – USP.

(http://www.lee.dante.br/pesquisa/amostragem/qua_2_medias.html)

5.5.3. Avaliação da adequação do tamanho da amostra com base nos estudos existentes na literatura, os quais focaram alterações urodinâmicas em portadoras de endometriose profunda.

Uma busca realizada no Pubmed com os termos “*endometriosis AND urodynamics*” identificou 06 artigos científicos com dados originais que avaliariam a função do trato urinário inferior de mulheres portadoras de endometriose através do estudo urodinâmico. A **Tabela 3** apresenta estes estudos com base no tamanho da amostra.

Tabela 3. Artigos selecionados para avaliação do tamanho da amostra.

Autor	Ano	Cidade/País	Desenho	Número de participantes
Panel P, et al	2015	França	Observacional prospectivo	30
Spagnolo E, et al	2014	Itália	Observacional prospectivo	25
Ballester M, et al	2014	França	Estudo prospectivo	50
Serati, M, et al	2013	Itália	Estudo prospectivo	25
Carmignani, L, et al	2009	Itália	Estudo prospectivo	13
de Lapasse C, et al	2008	França	Estudo prospectivo	12

Considerando:

- o baixo risco para as participantes ao participarem deste estudo;
- a possibilidade de possíveis *missings* em alguns parâmetros;

- a possibilidade de exploração simultânea de mais de um parâmetro relacionado ao estudo urodinâmico, aos sintomas ou às localizações das lesões;
- a possibilidade da realização de testes de diferentes modelos exploratórios multivariados;
- que a prevalência de ocorrência de lesão de endometriose nos paramétrios (um dos principais sítios associados a sintomas do trato urinário inferior segundo Ballester et al., 2011) seja 29%;
- as amostras verificadas nos principais estudos publicados sobre estudo urodinâmico em portadoras de endometriose;

optamos por manter o número inicial de **60 a 100 indivíduos** como tamanho de amostra ideal para este estudo.

6. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

6.1. Propriedade dos dados e cuidados éticos

O banco de dados gerado neste trabalho poderá ainda substanciar futuros estudos afins, sempre respeitando as premissas contidas no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (**Anexo 1**). Quando necessário, as pacientes receberam tratamento específico (a critério da equipe médica do Serviço de Ginecologia), sem quaisquer comprometimentos de sua saúde ou do estudo em andamento.

6.2. Risco às participantes

Os riscos de confidencialidade previstos ao sujeito da pesquisa que participaram deste estudo foram levados em consideração e seus dados de identificação foram ocultados e mantidos sob sigilo pelos autores deste projeto, tendo em vista tratar-se de um estudo observacional seccional que reúne dados de anamnese e de procedimentos diagnósticos que já foram realizados.

7. COLETA DE DADOS

7.1. Anamnese, estudo urodinâmico e localização das lesões confirmadas pelo exame histopatológico.

Este estudo foi interligado a outro estudo observacional em finalização: o projeto de pesquisa QUALIDADE DE VIDA ANTES E APÓS LAPAROSCOPIA CITORREDUTORA PARA ENDOMETRIOSE PROFUNDA INFILTRATIVA EM MULHERES DO RIO DE JANEIRO (Pesquisador responsável: Dr. Márlon de Freitas Fonseca), também aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do IFF (CAAE: 0035.0.008.000-11) e incluiu pacientes que já realizaram estudo urodinâmico, RM, questionários de qualidade de vida e anamnese dirigida na rotina pré-operatória, sendo que todos os locais das lesões foram confirmados depois da cirurgia pelo exame histopatológico.

7.2. Anamnese

Além da avaliação de sintomas do trato urinário inferior (vide formulário de coleta de dados - avaliação clínica) a anamnese incluiu: data do nascimento, telefones, endereço, estado conjugal, raça, nível escolar, tabagismo, tempo da dor, presença de dispareunia, dismenorreia, dor em hipogástrico, disquezia (menstrual e fora da menstruação), escala visual analógica dos sintomas citados (0-10), data da última menstruação, gestações, paridades, abortos, cesarianas, ligadura tubária, desejo de gestar, infertilidade e sua duração, diagnóstico (se confirmado por biópsia), laparoscopias/laparotomias prévias, hysterectomia, ooforectomia, uso (e duração do uso) de análogos do GnRH, uso de contraceptivos nos últimos 3 meses, qual hormônio fez uso, tratamento para HAS, tratamento para diabetes, suspeita de endometriose na bexiga ou no reto.

7.3. Estudo Urodinâmico

O estudo urodinâmico como método de avaliação funcional do trato urinário inferior foi utilizado de rotina em todas as pacientes submetidas à cirurgia citorrredutora da endometriose seguindo as orientações da “*International Continence Society – Good Urodynamic Practices: Uroflowmetry, Filling Cystometry, and Pressure-Flow Studies*”⁽⁵⁴⁾. Tal método tem sido custeado pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Eventualmente, as pacientes têm optado por realizar este exame através de Operadoras de Planos de Saúde Complementar.

O aparelho para realizações dos exames urodinâmico foi o Dynapack MPX 816 da Dynamed. Para aferição das pressões vesicais foram introduzidos 2 cateteres uretrais, após aplicação de gel anestésico uretral, um de nº 6Fr para o transdutor vesical e outro nº 8Fr para infusão do soro. Para aferição das pressões abdominais foi introduzido 1 cateter balão de 12Fr e conectado ao transdutor abdominal. Após o término da fase cistométrica, o cateter nº 8F (infusão) uretral era retirado para realização da fase miccional.

As variáveis foram extraídas através da leitura e interpretação do laudo originalmente redigido pelo pesquisador urologista (JADRJr) para o preenchimento do formulário.

7.4. Localização das lesões confirmadas pelo exame histopatológico.

Todas as cirurgias foram realizadas sistematicamente a neurólise para identificação e preservação dos nervos pélvicos. As regiões dos paramétrios foram cuidadosamente explorados em busca de lesões profundas, baseados nos achados da RM, suspeita durante a cirurgia ou ambos.

A endometriose foi histologicamente confirmada quando era possível identificar glândulas endometriais e estroma na microscopia pelo mesmo patologista (Prof. Leon Cardemam) responsável por todos os laudos.

A localização das lesões de endometriose foram avaliadas com base no diagrama para mapeamento anatômico elaborado por Lasmar *et al.* (55). Os principais sítios deram origem a variáveis categóricas, as quais foram utilizadas nas análises estatísticas comparativas.

A presença ou ausência de lesão nos sítios avaliados foram definidas através da leitura e interpretação do laudo originalmente redigido pelo patologista (LC) e em casos duvidosos foram feitas revisões das peças para elucidação.

8. FORMULÁRIOS DE COLETA DE DADOS (INSTRUMENTO DE PESQUISA)

Estes formulários de coleta de dados foram desenvolvidos pelos pesquisadores especialmente para este estudo; visando facilitar a construção de uma planilha de dados. Não se trata de um questionário de auto-resposta, mas simplesmente de um instrumento de pesquisa para organização dos dados obtidos dos prontuários e das entrevistas.

Foi utilizado a plataforma do *AdobeFormsCentral* para criação destes formulários e criação de um banco de dados digital. Tais dados estão sincronizados pelo programa *SugarSync* para organizar e manter as pastas de arquivos dos nossos sujeitos de pesquisas nos computadores dos pesquisadores envolvidos, permitindo assim acesso em tempo real, *back-up* de segurança e atualizações a qualquer hora.

O formulário 1 (Avaliação Clínica) constitui uma adaptação da versão brasileira do questionário IPSS (*International Prostate Symptoms Score*) e dos sintomas do trato urinário inferior (*Lower Urinary Tract Symptoms - LUTS*) conforme “*Standardisation sub-Committee of the International Continence Society*”⁽⁵⁶⁾, o qual reúne informações acerca dos sintomas de armazenamento, esvaziamento e pós-esvaziamento (**Anexos 4 e 5**).

O formulário 2 (Localização das lesões – Exame Histopatológico) foi elaborado com base nos principais locais de lesões confirmadas pelo exame histopatológico (**Anexo 6**).

O formulário 3 (Estudo Urodinâmico) reúne as informações contidas em um laudo padrão, o qual inclui parâmetros de avaliação da urofluxometria, cistometria e estudo fluxo/pressão (**Anexo 7**).

As variáveis selecionadas para análise estatística (localizações das lesões, avaliação clínica e estudo urodinâmico) estão detalhadas no **Anexo 8 – Glossário das variáveis**.

9. ESTATÍSTICA

Após uma análise preliminar dos dados em busca de erros grosseiros e identificação de *outliers* e da realização de um teste de verificação de normalidade para cada variável contínua (Kolmogorov Smirnov), uma estatística descritiva preliminar foi conduzida de modo a caracterizar a amostra. Variáveis com distribuição não gaussiana exigiram o uso de estatística não paramétrica para, por exemplo, comparar grupos com e sem lesão em determinado sítio anatômico em relação a diferentes desfechos (sintomas e alterações do trato urinário inferior).

As associações entre presença de endometriose nos diferentes locais e cada alteração no trato urinário inferior foram primeiramente avaliadas com testes bivariados. O teste Qui-quadrado de Pearson (ou de Fisher) foi utilizado para verificar associação entre variáveis categóricas. Os testes t de Student (paramétrico, considerando o teste de Levene para igualdade de variância) e Mann Whitney ou Kruskal-Wallis (não paramétricos) compararam grupos em relação a variáveis numéricas.

Uma análise exploratória de cluster (*Hierarchical Agglomerative Clustering Method*) foi realizada para avaliar a similaridade entre a ocorrência de endometriose em diferentes sítios anatômicos.

Realizamos análises exploratórias de correspondência (análogo à análise de componentes principais para variáveis contínuas) para considerar simultaneamente os principais locais de endometriose e as alterações clínicas e achados urodinâmicos a eles associados. Para a análise fatorial, o método dos eixos principais foi usado para extrair os componentes, seguindo a rotação Varimax (ortogonal) com Normalização Kaiser.

Finalmente, usamos modelo multivariado de regressão logística (desfechos dicotômicos) para avaliar a chance de encontrar alterações no trato urinário inferior (sintomas e alterações urodinâmicas) como sendo função da presença de lesões de endometriose nas principais regiões anatômicas ; os preditores foram selecionados com base nas análises bivariadas preliminares e em plausibilidade biológica.

A elaboração de gráficos e as análises estatísticas foram feitas com auxílio do programa *SPSS 20.0 da IBM for Windows* (EUA). Os resultados estatísticos foram considerados significativos quando $P < 0,05$ (bicaudal), exceto para a análise de regressão logística múltipla, que usou $P < 0,10$ como critério para seleção dos preditores na estratégia *Backward Stepwise*.

CAPÍTULO 2

1. RESULTADOS

1. RESULTADOS

Comentado [AR1]:

1.1 Características da amostra

A caracterização da amostra está resumida na tabela 1. Um total de 112 mulheres nunca engravidou (81,2%; IC 95%: 74,6-87,7). Quanto às 26 mulheres que já engravidaram no passado, 4 relataram pelo menos um aborto (2,9%; IC 95%: 0,7-6,5) e apenas 2 mulheres tiveram parto vaginal (1,4%; IC 95%: .0-4,3).

Tabela 4. Característica da amostra (N=138 mulheres).

		Min	P25	Mediana	P75	Max
Idade		22	30	33	37	53
Dismenorréia[#]		0	5,75	9	10	10
Dispareunia[#]		0	0,75	3	8	10
Dor hipogástrica[#]		0	3	7	8	10
Disquezia menstrual[#]		0	0	3	9	10
Disquezia não menstrual[#]		0	0	0	4	10
Altura (cm)		143	156	160	165	177
Peso (Kg)		42	62	70	78	131
IMC (Kg.m⁻²)		17	24	27	30	48
		N		%		IC 95%
Parceiro	Casada	101		73,2		65,9-80,4
	Divorciada	1		0,7		0,0-2,2
	Não informado	1		0,7		0,0-2,9
	Solteira	35		25,4		18,8-32,6
Escolaridade	<9 ^o grau	37		26,8		19,6-34,1
	9 ^o grau	26		18,8		12,3-24,6
	12 ^o grau	44		31,9		24,6-40,6
	>12 ^o grau	28		20,3		13,8-26,8
Ingestão de álcool	Nunca	113		81,9		75,4-87,7
	>2 vezes/semana	2		1,4		0,0-3,6
	≤ 2 vezes/semana	23		16,7		10,9-23,2

		N	%	IC 95%
Tabagismo	Nunca	117	84,8	79,0-90,6
	>6 meses sem	9	6,5	2,9-10,9
	Sim	12	8,7	4,3-13,7
Etnia	Amarela	2	1,4	0,0-3,6
	Caucasiana	87	63,0	54,3-70,3
	Negra	10	7,2	3,6-11,6
	Parda	39	28,3	21,0-36,2
Vida sexual	Sem atividade sexual	35	25,4	18,1-32,6
	Atividade sexual	100	72,5	65,2-79,7
	Virgem	3	2,2	0,0-5,1
Vida reprodutiva	Infertilidade	27	19,6	13 – 26,8

IMC (index de massa corpórea): peso corporal dividido pelo quadrado da altura corporal.
Infertilidade: não consegui engravidar depois de 12 meses ou mais de intercurso sexuais regulares sem proteção ⁽⁵⁷⁾.

*EVA: escala visual análoga

P25 e P75 = percentil 25 e 75 (intervalo interquartil).

IC 95%CI = Intervalo de confiança de 95%.

1.2 Locais das lesões de endometriose

Considerando as 138 mulheres (idade mediana: 35 anos, mínimo: 23 e máximo: 53) (

Figura 2), o número de locais afetados em cada mulher variou de 1 a 9 (mediana: 5 locais, percentil 25 e 75: 3 e 6, respectivamente). As estruturas bilaterais (ovários, paramétrios, ligamentos redondos e ligamentos uterossacros) foram apresentadas como uni ou bilateral ou pelo menos um afetado. O ligamento uterossacro e o reto foram os locais mais comumente afetados e suas respectivas prevalências foram 67,4% (IC 95%: 59,4 – 75,4) e 60,9% (IC 95%: 52,9 – 69,5). Quando avaliamos a endometriose infiltrando o trato urinário, a bexiga foi a mais afetada (prevalência: 23,3%; IC 95%: 16,7 – 30,4). Somente

uma mulher mostrou endometriose no ureter. A prevalência da endometriose em pelo menos um parâmetro foi de 37,0% (IC 95%: 29,0 – 44,9) (Tabela 4)

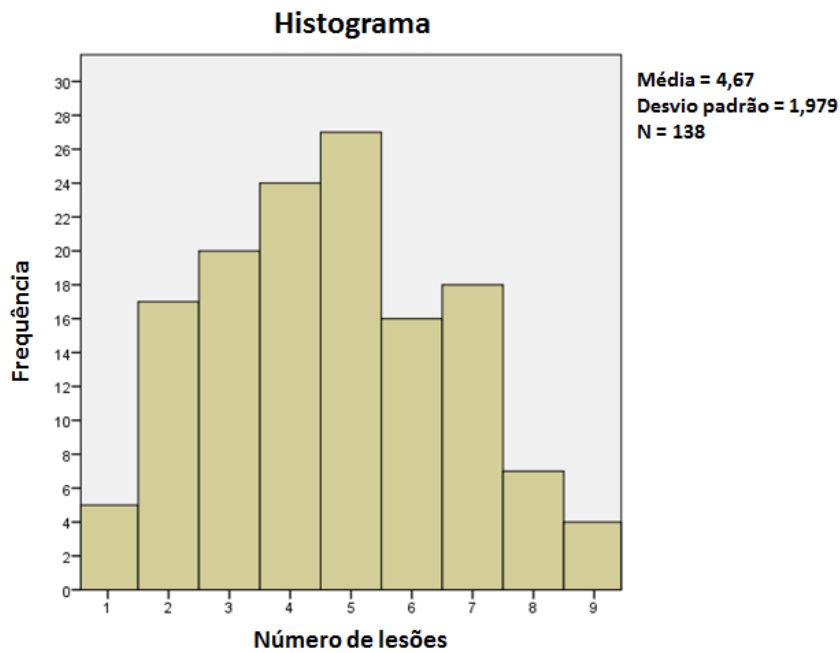


Figura 2. Histograma representando o número de lesões infiltrativas de endometriose.

Tabela 5. Prevalência de LUTS e achados urodinâmicos em mulheres com endometriose confirmada em diferentes localizações.

Localização	Endometrioses confirmadas	LUTS [#]	Achados Urodinâmicos [#]
	N (%)	N (%)	N (%)
Ligamento Uterossacro [#]	93 (67.4)	45 (48.4)	59 (63.4)
Reto	84 (60.9)	45 (53.6)	54 (64.3)
Ligamento Redondo [#]	54 (39.1)	22 (40.7)	36 (66.7)
Paramétrio [#]	51 (37.0)	30 (58.8)	40 (78.4)
Ovário [#]	43 (31.2)	20 (46.5)	28 (65.1)
Bexiga	32 (23.2)	18 (56.2)	29 (90.6)
Parede vaginal posterior	30 (21.7)	17 (56.7)	22 (73.3)
Septo Vesicouterino	30 (21.7)	15 (50.0)	20 (66.7)
Apêndice	18 (13.0)	7 (38.9)	11 (61.1)
Cólon Sigmoide	7 (5.1)	4 (57.1)	7 (100.0)

Localização	Endometrioses confirmadas	LUTS [#]	Achados Urodinâmicos [#]
	N (%)	N (%)	N (%)
Cécum	3 (2.2)	2 (66.7)	3 (100.0)
Ureter [#]	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

N=138 mulheres com endometrioses profunda confirmada.

LUTS: lower urinary tract symptoms (sintomas do trato urinário inferior).

Pelo menos um.

Uma análise de cluster englobando somente os locais mais prevalentemente afetados pela endometriose é exibido na **Figura 3**. Quando considerando a presença ou ausência da endometriose, as lesões parecem ter sido distribuídas por contiguidade no compartimento anterior uma vez que a análise de cluster agrupou a ocorrência de lesões no septo vesicouterino, ligamentos redondos e bexiga como apresentando maior similaridade. Por outro lado, a endometriose no compartimento posterior, provavelmente, ocorre de forma independente, porque os respectivos locais apresentaram menor similaridade em relação a todos os outros locais (especialmente ligamentos uterossacros e reto).

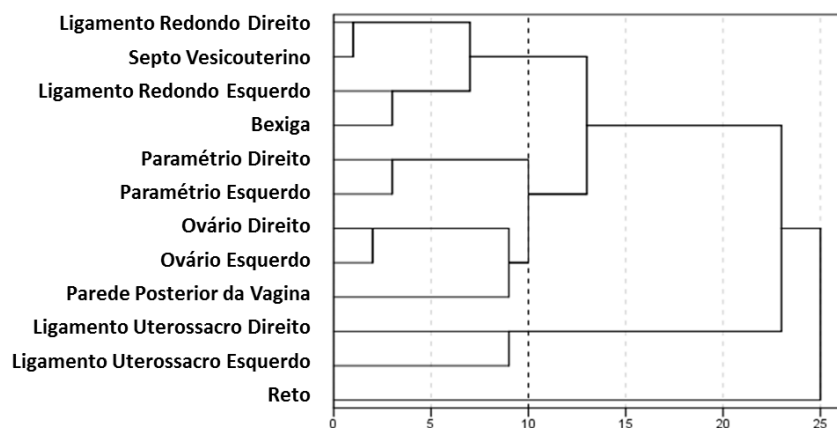


Figura 3. Dendograma de análise de agrupamento hierárquico aglomerativo considerando apenas os principais locais anatômicos afetados pela endometriose (prevalência > 20%). Ao agrupar as variáveis mais homogêneas com base na distância euclidiana ao quadrado (maior similaridade), puderam ser identificados quatro grupos distintos: o primeiro aglomerado incluiu as endometrioses afetando o compartimento anterior (ligamentos redondos, septo vesicouterino e bexiga); o segundo aglomerado compreende paramétrios, ovários e parede posterior da vagina; os terceiro e quarto grupos apresentaram a menor similaridade com todos os outros e foram representados por ligamentos uterossacros e pelo reto, respectivamente. A proporção das distâncias redimensionadas (1 a 25) é a mesma que a razão das distâncias originais. N = 138 mulheres.

1.3. Disfunções do trato urinário inferior

Uma visão geral das queixas do trato urinário inferior e dos achados na urodinâmica é apresentada na **Tabela 5**. Embora os três sintomas mais prevalentes fossem identificados como obstrutivos [esforço para urinar (31,2%; IC95%: 23,9-38,4), sensação de esvaziamento incompleto (26,1% IC 95%: 18,8-33,3) e intermitência (20,3%; IC95%: 13,8-26,8)], o achado urodinâmico mais prevalente foi a baixa complacência vesical (34,8%; IC95%: 27,5-42,8), que se refere ao armazenamento da bexiga. No entanto, havia apenas dois casos com capacidade cistométrica máxima <300 ml e ambos tinham endometriose na bexiga. Apenas uma mulher relatou hematúria cíclica, mas não sendo evidenciado endometriose no trato urinário.

Tabela 6. Avaliação clínica e estudo urodinâmico em 138 mulheres com endometriose profunda confirmada.

Avaliação do trato urinário inferior			
Queixas clínicas (sintomas)	N	Prevalência (%)	IC 95%
Esforço para urinar	43	31,2	23,9 - 38,4
Sensação de esvaziamento incompleto	36	26,1	18,8 - 33,3
Fluxo intermitente (Intermitência)	28	20,3	13,8 - 26,8
Urgência	23	16,7	10,9 - 22,5
Incontinência urinária (escape)	22	15,9	10,1 - 21,7
Estrangúria	19	13,8	8,0 - 19,6

Queixas clínicas (sintomas)	N	Prevalência (%)		IC 95%	
Dor lombar	6	4,3		1,4 - 8,0	
Dor no flanco	4	2,9		0,0 - 5,8	
Hematúria	1	0,7		0,0 - 2,2	
Achados urodinâmicos anormais	N	Prevalência (%)		IC 95%	
Baixa complacência vesical	48	34,8		27,5 - 42,8	
Detrusor hipoativo	39	28,3		20,3 - 36,2	
Sensação vesical anormal	33	23,9		17,4 - 31,2	
Detrusor hiperativo	15	10,9		5,8 - 16,7	
Resíduo pós-miccional anormal	11	8,0		3,6 - 13,0	
Obstrução infravesical	10	7,2		2,9 - 12,3	
Capacidade cistométrica máxima <300mL	2	1,4		0,0 - 3,6	
Pelo menos um achado anormal	83	60,1		52,2 - 68,1	
Parâmetros urodinâmicos	Mín.	P25	Mediana	P75	Máx.
Complacência vesical (ml/cmH ₂ O)	6,0	23,0	35,0	50,0	500,0
Capacidade cistométrica máxima (ml) ^a	250,0	400,0	500,0	500,0	500,0
Pressão de abertura (cmH ₂ O)	3,0	24,0	30,0	42,8	73,0
Pressão máxima (cmH ₂ O)	8,0	35,0	45,5	58,3	168,0
Pressão no fluxo máximo (cmH ₂ O)	13,0	28,0	38,0	45,8	111,0
Pressão de fechamento (cmH ₂ O)	2,0	16,3	24,0	37,8	114,0
Fluxo máximo (ml/s)	5,0	11,3	16,0	19,0	31,0
Volume urinado (ml)	150,0	380,0	440,0	480,0	516,0
Resíduo pós-miccional (ml)	0,0	10,0	28,5	50,0	350,0
Index de obstrução infravesical	-23,0	-7,0	3,0	17,0	87,0
Index de contratilidade vesical	68,9	98,0	118,0	135,0	188,0

Baixa complacência vesical = complacência vesical <30 ml/cmH₂O

Detrusor hipoativo é quando o índice de contratilidade vesical (Pressão no fluxo máximo + 5 x fluxo máxima) ≤100.

Sensação vesical anormal = quando o primeiro desejo miccional ocorre na cistometria <80 ou > 200mL.

Hiperatividade detrusora = contrações involuntárias do detrusor durante a fase de enchimento.

Resíduo pós-miccional anormal = Resíduo pós-miccional > 100 ml.

Obstrução infravesical é quando o índice de obstrução vesical infravesical (Pressão no fluxo máximo - 2 x fluxo máximo) ≥40.

P25 e P75 = percentis 25 e 75 (intervalo interquartil).

^a **Apenas dois casos com capacidade cistométrica máxima <300 ml e ambos tinham endometriose na bexiga.**

IC 95% = intervalo de confiança de 95%.

1.4. Associações entre os locais das lesões e as principais disfunções do trato urinário inferior

1.4.1. Análise preliminar bivariada

As associações entre as alterações funcionais do trato urinário inferior com os diferentes locais de endometriose profunda em diferentes sítios anatômicos relacionados com sistema urinário (incluindo nervos pélvicos) são apresentados na **Tabela 7**.

No compartimento anterior, apenas a endometriose na bexiga mostrou associação estatística com as alterações funcionais, especialmente com baixa complacência vesical. Na análise inicial, encontramos que a endometriose na bexiga também estava associada à endometriose em pelo menos um ligamento redondo ($P < 0,001$; OR = 6,18; IC 95%: 2,5-14,86). A partir de tal informação foram excluídos os casos em que a bexiga foi afetada a fim de evitar confusão, para avaliar a associação do ligamento redondo e a baixa complacência vesical, o que se confirmou. Então, a associação entre endometrioses e ligamento redondo e baixa complacência vesical foi de fato não significativo ($P = 0,270$; OR=1,83; IC 95%: 0,66-5,03) e o mesmo para a complacência vesical ($P = 0,128$ e 0,143 para os testes T e Mann-Whitney, respectivamente) e capacidade cistométrica máxima ($P = 0,844$ e 0,634 para os testes T e Mann-Whitney, respectivamente).

Em relação ao compartimento posterior, a presença de endometriose em paramétrios foi associada principalmente com os achados miccionais obstrutivos como obstrução infravesical e resíduo pós-miccional elevado.

Três resultados sugerem que as endometrioses bilaterais nos paramétrios podem ser mais importantes do que a ocorrência unilateral: (1) a obstrução infravesical mostrou uma associação estatística mais forte com paramétrios quando os casos com endometriose unilateral de paramétrio foram excluídos (OR: 34,00; IC 95%: 6,32-182,86); (2) não houve paciente com obstrução infravesical quando o paramétrio só foi afetado de forma unilateral; e (3) apenas a presença de endometriose bilateral em paramétrios foi significativamente associada com a maioria das alterações na urodinâmica.

Tabela 7. Associação entre os achados urinários e endometriose confirmada em diferentes locais (N = 138).

	Septo Vesicouterino	Reto	Bexiga	Ligamento Úterossacro ^a	Ligamento Redondo ^a	Paramétrio
Queixas clínicas (sintomas)	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)
Esforço para urinar	0,61 (0,24-1,55)	1,13 (0,54-2,36)	1,01 (0,43-2,36)	0,86 (0,40-1,85)	0,57 (0,27-1,23)	2,75 (1,31-5,80)**
Sensação de esvaziamento incompleto	0,37 (0,11-1,13) ^b	0,87 (0,40-1,88)	1,40 (0,59-3,33)	1,14 (0,50-2,58)	0,84 (0,38-1,85)	2,86 (1,31-6,26)**
Fluxo intermitente (Intermitência)	0,37 (0,10-1,32)	1,20 (0,51-2,84)	2,74 (1,12-6,71)*	1,03 (0,42-2,50)	0,68 (0,28-1,65)	1,24 (3,78-27,77)***
Urgência	1,75 (0,65-4,75)	2,67 (0,93-7,70)	6,57 (2,52-17,16)***	1,45 (0,53-3,98)	1,90 (0,77-4,67)	1,72 (0,70-4,24)
Incontinência urinária (escape)	1,07 (0,36-3,19)	1,88 (0,69-5,16)	1,70 (0,63-4,62)	1,04 (0,39-2,77)	1,34 (0,54-3,42)	0,76 (0,29-2,02)
Estrangúria	0,38 (0,08-1,76)	0,68 (0,26-1,789)	2,88 (1,04-7,94)*	1,42 (0,48-4,22)	0,89 (0,33-2,43)	2,72 (1,01-7,29)*
Achados urodinâmicos anormais	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)
Baixa complacência vesical	1,33 (0,58-3,07)	1,11 (0,54-2,28)	3,10 (9,48-95,55)^{b***}	1,49 (0,69-3,21)	3,45 (1,66-7,17)**	0,90 (0,44-1,87)
Detrusor hipoativo	0,72 (0,28-1,85)	1,66 (0,75-3,65)	1,21 (0,51-2,86)	1,59 (0,69-3,63)	0,83 (0,38-1,78)	1,48 (0,69-3,15)
Sensação vesical anormal	0,96 (0,37-2,49)	0,84 (0,38-1,85)	1,34 (0,55-3,27)	0,48 (0,18-1,29)	0,37 (0,12-1,18)	0,97 (0,43-2,18)
Detrusor hiperativo	1,36 (0,40-4,61)	0,96 (0,32-2,87)	0,21 (0,03-1,68)	0,96 (0,31-3,01)	0,35 (0,10-1,32)	0,84 (0,27-2,60)
Resíduo pós-miccional anormal	1,39 (0,35-5,60)	1,79 (0,45-7,07)	0,72 (0,15-3,51)	5,30 (0,66-42,77)	0,56 (0,14-2,21)	5,21 (1,32-2,64)**
Obstrução infravesical	0,89 (0,18-4,45)	2,74 (,56-13,41)	1,46 (0,36-6,02)	2,02 (0,41-9,95)	1,61 (0,44-5,86)	7,91 (1,61-38,86)**
Parâmetros urodinâmicos	P valor^d	P valor^d	P valor	P valor	P valor	P valor
Complacência vesical	0,327	0,521	<0,001^e/<0,001^f	0,215 ^e	0,016^e/0,002^f	0,302 ^d
Capacidade cistométrica máxima (ml) ^a	0,744	0,686	0,007^e/0,003^f	0,799 ^d	0,052 ^d / 0,074^f	0,161 ^e
Pressão de abertura (cmH ₂ O)	0,966	0,389	0,637 ^d	0,377 ^e	0,289 ^d	0,028^e/0,020^f
Pressão máxima (cmH ₂ O)	0,931	0,558	0,874 ^d	0,997 ^d	0,422 ^e	0,906 ^e
Pressão no fluxo máximo (cmH ₂ O)	0,835	0,311	0,465 ^d	0,616 ^d	0,989 ^d	0,501 ^d
Pressão de fechamento (cmH ₂ O)	0,668	0,680	0,540 ^d	0,206 ^d	0,547 ^e	0,244 ^e
Fluxo máximo (ml/s)	0,955	0,227	0,263 ^d	0,293 ^d	0,360 ^d	0,060 ^d
Resíduo pós-miccional (ml)	0,511	0,582	0,556 ^d	0,420 ^d	0,381 ^d	0,046 ^e / 0,156^f

Baixa complacência vesical = complacência vesical <30 ml/cmH₂O

Detrusor hipoativo é quando o índice de contratilidade vesical (Pressão no fluxo máximo + 5 x fluxo máximo) ≤ 100 .

Sensação vesical anormal = quando o primeiro desejo miccional ocorre na cistometria <80 ou > 200 ml.

Hiperatividade do detrusor = contrações involuntárias do detrusor durante a fase de enchimento.

Resíduo pós-miccional anormal = Resíduo pós-miccional > 100 ml.

Obstrução infravesical é quando o índice de obstrução infravesical (Pressão no fluxo máximo - 2 x fluxo máximo) ≥ 40 .

^a Pelo menos um.

^b O teste de Fisher foi utilizado para comparar dois grupos em vez do teste Qui-quadrado de Pearson..

^c Apenas com bexiga normal, incluindo (N = 106).

^d Teste t (variâncias iguais assumidas com base no teste de Levene para igualdade de variâncias).

^e Teste t (variâncias iguais não assumidas com base no teste de Levene para igualdade de variâncias).

^f Teste de Mann-Whitney para amostras independentes.

^g Tinham apenas dois casos com capacidade máxima cistométrica <300 ml e ambos tinham endometriose na bexiga.

* P $<0,050$. ** P $<0,010$. *** P $<0,001$.

IC 95% = intervalo de confiança de 95%.

OR = odds ratio.

1.4.2 Análise de regressão multivariada

Após a análise bivariada preliminar, reconhecemos a endometriose na bexiga e no paramétrio como os principais preditores potenciais da DTUI, não só por causa das associações significativas (Tabela 7), mas também pela sua forte relação com os nervos pélvicos e a função de micção da bexiga. Além disso, o reto e o ligamento uterossacro também foram selecionados por serem os locais mais prevalentes afetados pela endometriose (Tabela 5).

Quando a endometriose na bexiga, paramétrio, reto e ligamento uterossacro foram testados simultaneamente como preditores de todas as observações urodinâmicas através de análise de regressão linear múltipla, duas tendências muito claras foram identificadas: a endometriose na bexiga mostrou coeficientes negativos significativos para a complacência da bexiga e a capacidade cistométrica máxima. No paramétrio apresentaram coeficientes positivos significativos para a pressão de abertura da pressão e residual pós-miccional. Quando a chance de encontrar DTUI foi avaliada por análise de regressão logística múltipla, a presença de endometriose na bexiga foi um preditor significativo independente de baixa complacência vesical e a presença de endometriose no paramétrio foi um preditor significativo independente de urina residual anormal e obstrução infravesical.

Considerando a possibilidade de alguma associação entre os preditores avaliados nos modelos de regressão, não houve associação significativa entre a endometriose na bexiga, paramétrio, reto e ligamento uterossacro (teste de Qui-quadrado de Pearson), que excluiu a colinearidade. Os resultados de todos os modelos de regressão foram resumidos na Tabela 8.

Tabela 8. Análise de regressão (Backward method) acessando endometrioses em diferentes localizações com preditores (N = 138).

	Reto	Bexiga	Ligamento uterossacro ^a	Paramétrio ^a
Queixas clínicas (sintomas)	P valor; OR (IC 95%)	P valor; OR (IC 95%)	P valor; OR (IC 95%)	P valor; OR (IC 95%)
Esforço para urinar	<i>Removido</i>	<i>Removido</i>	<i>Removido</i>	0,008; 2,75 (1,31-5,80)
Sensação de esvaziamento incompleto	<i>Removido</i>	<i>Removido</i>	<i>Removido</i>	0,008; 2,86 (1,31-6,25)
Fluxo intermitente (Intermitência)	<i>Removido</i>	0,029; 3,18 (1,12-8,97)	<i>Removido</i>	<0,001; 10,91 (3,90-30,55)
Urgência	0,082; 2,69 (,88-8,22)	<0,001; 6,59 (2,48-17,53)	<i>Removido</i>	<i>Removido</i>
Incontinência urinária (escape)	<i>Removido</i>	<i>Removido</i>	<i>Removido</i>	<i>Removido</i>
Estrangúria	<i>Removido</i>	0,048; 2,84 (1,01-7,99)	<i>Removido</i>	0,054; 2,68 (0,98-7,32)
Achados urodinâmicos anormais				
Baixa complacência vesical	<i>Removido</i>	<0,001; 30,10 (9,48-95,55)	<i>Removido</i>	<i>Removido</i>
Detrusor hipoativo	<i>Removido</i>	<i>Removido</i>	<i>Removido</i>	<i>Removido</i>
Sensação vesical anormal	<i>Removido</i>	<i>Removido</i>	<i>Removido</i>	<i>Removido</i>
Detrusor hiperativo	<i>Removido</i>	<i>Removido</i>	<i>Removido</i>	<i>Removido</i>
Resíduo pós-miccional anormal	<i>Removido</i>	<i>Removido</i>	<i>Removido</i>	0,019; 5,21 (1,32-20,64)
Obstrução infravesical	<i>Removido</i>	<i>Removido</i>	<i>Removido</i>	0,011; 7,91 (1,61-38,86)
Parâmetros urodinâmicos	P valor; B (IC 95%)^b	P valor; B (IC 95%)^b	P valor; B (IC 95%)^b	P valor; B (IC 95%)^b
Complacência vesical	<i>Removido</i>	0,007; -54,64 (-93,76- -15,51)	<i>Removido</i>	<i>Removido</i>
Capacidade cistométrica máxima (ml) ^a	<i>Removido</i>	0,001; -39,79 (-62,51- -17,06)	<i>Removido</i>	<i>Removido</i>
Pressão de abertura (cmH ₂ O)	<i>Removido</i>	<i>Removido</i>	<i>Removido</i>	0,016; 5,89 (1,10-10,69)
Pressão máxima (cmH ₂ O)	<i>Removido</i>	<i>Removido</i>	<i>Removido</i>	<i>Removido</i>
Pressão no fluxo máximo (cmH ₂ O)	<i>Removido</i>	<i>Removido</i>	<i>Removido</i>	<i>Removido</i>
Pressão de fechamento (cmH ₂ O)	<i>Removido</i>	<i>Removido</i>	<i>Removido</i>	<i>Removido</i>
Fluxo máximo (ml/s)	<i>Removido</i>	<i>Removido</i>	<i>Removido</i>	0,060; -1,87 (-3,83-0,08)
Resíduo pós-miccional	<i>Removido</i>	<i>Removido</i>	<i>Removido</i>	0,015; 31,34 (6,14-56,55)

Baixa complacência vesical = complacência vesical <30 ml/cmH₂O

Detrusor hipoativo é quando o índice de contratilidade vesical (Pressão no fluxo máximo + 5 x fluxo máximo) ≤ 100 .

Sensação vesical anormal = quando o primeiro desejo miccional ocorre na cistometria <80 ou > 200 ml.

Hiperatividade do detrusor = contrações involuntárias do detrusor durante a fase de enchimento.

Resíduo pós-miccional anormal = Resíduo pós-miccional > 100 ml.

Obstrução infravesical é quando o índice de obstrução infravesical (Pressão no fluxo máximo - 2 x fluxo máximo) ≥ 40 .

Seleção "Backward stepwise": remoções do teste se basearam na probabilidade estatística ($P \geq 0,100$).

IC 95%: Intervalo de confiança de 95%.

OR: odds ratio.

^a **Ligamento Uterossacro e paramétrio foram considerados anormais quando pelo menos um lado foi afetado pela endometrioses.**

^b **B: coeficiente angular do modelo de regressão linear.**

1.4.3. Bexiga e paramétrio: os principais achados simultaneamente avaliados

Quanto as 32 pacientes com endometrioses na bexiga, 13 (40.6%) tinham endometriose infiltrando pelo menos um paramétrio, enquanto que das 51 mulheres com endometriose no paramétrio, 13 (25.5%) tinham endometrioses na bexiga. A prevalência de endometriose relacionada com a DTUI nas mulheres com/sem endometriose na bexiga foi, respectivamente: baixa complacência (87.5/18.9%), urgência (40.6/9.4%), intermitência (34.4/16.0%), sensação de esvaziamento incompleto (31.2/24.5%), esforço para urinar (31.2/31.1%), estrangúria (25.0/10.4%), obstrução infravesical (9.4/6.6%) e resíduo pós-miccional anormal (6.2/8.5%). Além disso, a prevalência de endometrioses relacionada à DTUI nas pacientes com/sem endometrioses no paramétrio foi: esforço para urinar (45.1/23.0%), intermitência (43.1/6.9%), sensação de esvaziamento incompleto (39.2/18.4%), baixa complacência (33.3/35.6%), urgência (21.6/13.8%), estrangúria (21.6/9.2%), obstrução infravesical (15.7/2.3%) e resíduo pós-miccional anormal (15.7/3.4%).

Quando os locais cirúrgicos (bexiga e paramétrio) foram considerados simultaneamente em uma análise de correspondência, incluindo as respectivas queixas clínicas associadas (sintomas), os dois componentes mantidos (autovalor > 1) foram responsáveis por 53,7% da variância total. A presença de endometriose em paramétrio (0,628), sensação de esvaziamento incompleto (0,666), esforço para urinar (0,758) e intermitência (0,762) carregou principalmente o primeiro componente, que foi nomeado Eixo Miccional ou Esvaziamento (Voiding Axis). Além disso, estrangúria (0,397) carregou este eixo moderadamente, enquanto urgência (0,134) e endometriose na bexiga (0,076) mostraram cargas pequenas. O segundo componente foi nomeado Eixo Armazenamento (Storage Axis) e foi carregado quase

exclusivamente pela endometriose na bexiga (0,788) e urgência (0,770). Houve algumas contribuições mínimas dos sintomas sensação de esvaziamento incompleto (0,252) e intermitência (0,220), enquanto que esforço para urinar (-0,057) e a presença de endometriose em paramétrio (0,002) apresentaram cargas insignificantes. Mais uma vez, estrangúria (0,507) carregou razoavelmente o que sugere alguma boa contribuição deste sintoma sobre as duas componentes, Armazenamento e Esvaziamento (**Figura 4-A**).

Em paralelo, foi realizada outra análise de correspondência para avaliar os três achados urodinâmicos que foram associados com a presença de endometriose nos respectivos locais, bexiga e paramétrio. Nesta segunda abordagem, também observamos apenas dois componentes mantidos (autovalor > 1), que responderam por 61,8% da variância total. As principais variáveis que carregaram o primeiro componente, Eixo Armazenamento (Storage Axis), foram baixa complacência vesical (0,897) e endometriose na bexiga (0,889); houve contribuição mínima de obstrução infravesical (0,156), resíduo pós-miccional anormal (-0,071) e endometriose em paramétrio (-0,023). As variáveis que carregaram principalmente no segundo componente foram endometriose em paramétrio (0,703) e aqueles naturalmente associados com a micção: obstrução infravesical (0,703) e resíduo pós-miccional aumentado (0,688). As variáveis, baixa complacência vesical (0,044) e endometriose na bexiga (-0,009) mostraram cargas próximas de zero no segundo componente, que foi nomeado Eixo Miccional ou Esvaziamento (Voiding Axis) (**Figura 4-B**).

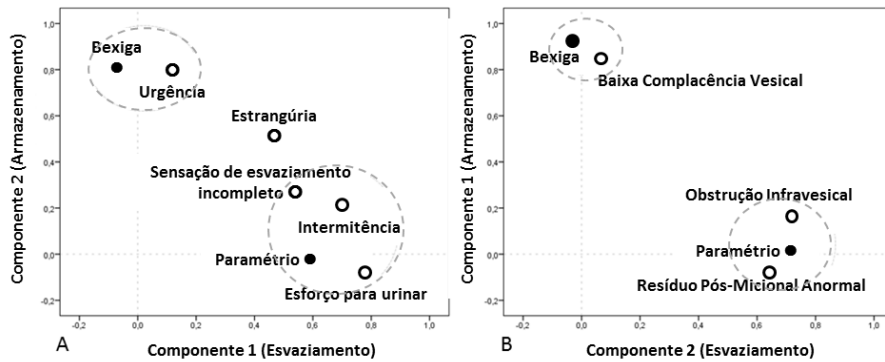


Figura 4. Análise exploratória multivariada de correspondência para avaliar a presença de endometriose na bexiga e nos paramétrios além da presença de sintomas urinários associados (A) e alterações urodinâmicas (B). Gráfico de componentes em rotação espacial: N = 138 mulheres. Método de extração: Análise de Componentes Principais; Método Rotação: Varimax (componentes não correlacionadas ortogonais) com Normalização de Kaiser. O critério de Kaiser foi utilizado para seleção apenas dos componentes com valores próprios > 1, que foram nomeados Eixo Miccional (ou Esvaziamento) e Eixo Armazenamento. O paramétrio foi considerado afetado pela endometriose quando lesões profundas foram encontrados uni ou bilateral. Resíduo pós-miccional foi considerado anormal quando o volume > 100 ml. Baixa complacência vesical foi considerada quando <30 cmH₂O. Obstrução infravesical quando o índice de obstrução infravesical (Pressão detrusora no fluxo máximo - 2 x vazão máxima) ≥ 40.

CAPITULO 3

1. COLETÂNEAS DE ARTIGOS

Artigo 1 – “RISK OF URINARY RETENTION AFTER NERVE-SPARING SURGERY FOR DEEP INFILTRATING ENDOMETRIOSIS: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS”

Artigo 2 – “URODYNAMIC OBSERVATIONS AND LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS ASSOCIATED WITH ENDOMETRIOSIS: AN OBSERVATIONAL STUDY ASSESSING WOMEN WITH DEEP INFILTRATING DISEASE”

Artigo 1 – Artigo publicado relacionado com a tese - “**RISK OF URINARY RETENTION AFTER NERVE-SPARING SURGERY FOR DEEP INFILTRATING ENDOMETRIOSIS: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS**” publicado na revista **Neurourology and Urodynamics** 2015 Oct 19. doi: 10.1002/nau.22915 (Fator de Impacto – 2.87 – ISSN 0733-2467 – Qualis A2 na Medicina II).

RISK OF URINARY RETENTION AFTER NERVE-SPARING SURGERY FOR DEEP INFILTRATING ENDOMETRIOSIS: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

*JOSÉ ANACLETO DUTRA DE RESENDE JUNIOR, MD
(joseanacletojunior@gmail.com) ^{1,2}

LUCIANA TRICAI CAVALINI, MD, PhD (luciana.cavalini@uerj.br) ³

CLAUDIO PEIXOTO CRISPI, MD (claudiocrispi@gmail.com) ⁴

MARLON DE FREITAS FONSECA, MD, PhD (marlon@iff.fiocruz.br; marlon.iff@gmail.com) ¹

1. Departments of Gynecology and Anesthesia, Fernandes Figueira National Institute for Women, Children and Youth Health (IFF), Oswaldo Cruz Foundation. Av. Rui Barbosa 716 – 3º andar. Flamengo, Rio de Janeiro, RJ, Brazil, 22250-020.

2. Department of Urology, Lagoa Federal Hospital. Rua Jardim Botânico, 501 – 6º andar. Jardim Botânico, Rio de Janeiro, RJ, Brazil, 22470-050.

3. Department of Health Information Technology, Medical Sciences College, Rio de Janeiro State University. Avenida Professor Manuel de Abreu, 444 – 2º andar. Vila Isabel, Rio de Janeiro, RJ, Brazil, 20550-170.

4. Crispi Institute of Advanced Gynecology. Av. Das Americas, 3434 B4 216. Barra da Tijuca, Rio de Janeiro, RJ, Brazil, 22631-003

***Corresponding author.**

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

ABSTRACT

AIM: Recently, nerve-sparing (NS) techniques have been incorporated in surgeries for deep infiltrating endometriosis (DIE) to prevent urinary complications. Our aim was to perform a systematic review and meta-analysis to assess the risk of urinary retention after NS surgery for DIE compared with classical (non-NS) techniques.

METHODS: Following the MOOSE guidelines for systematic reviews of observational studies, data was collected from published research articles that compared NS techniques with non-NS techniques in DIE surgery, with regard to post-operative urinary complications. Inclusion criteria: randomized clinical trials, intervention or observational (cohort and case-control) studies assessing women who underwent surgery for painful DIE. Exclusion criteria: cancer surgery and women submitted to bladder or ureteral resections. The respective relative risks (RR) and 95% confidence intervals (CI) were extracted and a forest plot was generated to show individual and combined estimates.

RESULTS: Preliminarily, 1270 potentially relevant studies were identified from which four studies were selected. A meta-analysis was performed to assess the risk of urinary retention at discharge and 90 days after surgery. We found a common RR of 0.19 [95% CI: 0.03–1.17; ($I^2=50.20\%$; $P=0.09$)] for need of self-catheterization at discharge in the NS group in relation to the conventional technique. Based on two studies, common RR for persistent urinary retention (after 90 days) was 0.16 [95% CI: 0.03-0.84].

CONCLUSION: Our results suggest significant advantages of the NS technique when considering the RR of persistent urinary retention. Controlled studies evaluating the best approach to manage the urinary tract after complex surgery for DIE are needed.

Keywords: Postoperative Complications, Nervous System Injuries, Urinary catheterization, Urethral Self-Catheterization, Clean Intermittent Catheterization, Systematic review, Meta-analysis.

INTRODUCTION

Endometriosis is a prevalent inflammatory condition associated with pelvic pain and infertility.¹ Deep infiltrating endometriosis (DIE) is a particular form of endometriosis that extends more than 5 mm under the peritoneal surface. Excision of the lesions, which is the mainstay of surgical treatment, improves health-related quality of life.^{2,3} Indeed, laparoscopic surgical removal of endometriosis is a widely accepted first-line treatment for endometriosis-related pain.⁴ The touted benefits of this surgery, however, are offset by important urinary complications including urinary dysfunction and urinary retention, attributed to iatrogenic injury of pelvic autonomic nerves⁵. In most cases, urinary dysfunction secondary to surgical manipulation resolves spontaneously after 1 to 3 weeks,⁶⁻⁸ but it can persist for months or years.⁹ Unfortunately there are few management options for addressing postoperative urinary dysfunction;¹⁰ the recommended treatment for post-surgical urinary retention is intermittent self-catheterization (ISC).¹¹

Although nerve-sparing (NS) surgical techniques have been proposed to prevent these pelvic neurological complications, there is a dearth of evidence that clearly demonstrates that NS techniques avert or ameliorate short- or long-term postoperative urinary dysfunction. Thus, the purpose of this systematic review and meta-analysis was to assess the risk of urinary retention and the need for urinary catheterization after NS surgery for DIE when compared with conventional (non-NS) techniques.

METHODS

The present review was conducted according to the MOOSE guidelines for systematic reviews of observational studies.¹² We sought published research articles that compared a NS technique with a non-NS technique for the treatment of DIE, and considered urinary complications after surgery.

Separate searches of seven bibliographic databases – encompassing studies published through December 2014 – were conducted using combinations of medical subject heading (MeSH) terms: *(Endometriosis) AND (Surgery OR Resection OR Laparotomy OR Laparotomic OR Open OR Laparoscopy OR Laparoscopic OR Hand Assisted OR Video Assisted OR Robotic OR Robot OR Nerve-sparing OR Colorectal OR Rectum OR Rectosigmoid OR Intestine OR Bowel OR Pelvic OR Pelvis OR Uterosacral OR Parametrial OR Parametrium OR Bladder OR Ureter) AND (Nerve OR Nervous OR Plexus) AND (Urinary OR Retention OR Urethral OR Catheterization OR Complication OR Voiding OR Disorders OR Dysfunction OR Urologic OR Urological OR Urology OR Bladder OR Neurogenic OR Incontinence OR Stress OR Overactive OR Urge OR Urgency OR Urination OR Urodynamics).*

Articles in all languages were considered. All pertinent articles were retrieved and the reference lists were systematically reviewed in order to identify additional articles that might be eligible for inclusion in the systematic review. Abstracts from scientific meetings were not included. No attempt was made to identify the “grey literature”. Studies with the following designs were included: randomized clinical trials, pre-post intervention studies and observational (cohort and case-control) studies assessing women of childbearing age with DIE. Studies focusing on cancer surgery or assessing women who underwent bladder or ureteral resections were excluded.

Two of the authors (M.F.F. and J.A.D.R.Jr.) screened the title and abstract of each article in order to exclude those deemed unrelated to the topic of interest. The

complete text of the remaining articles were independently read and evaluated by the same two authors. Divergent opinions regarding the relevancy of an individual article were discussed and resolved by consensus. Finally, the respective relative risks (RR) and their 95% confidence intervals (CI) were extracted and a forest plot graphic was built to show individual and combined estimates.

Statistical analysis was performed using the 2014 version of R Core Team: A language and environment for statistical computing [R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0; URL <http://www.R-project.org/>].

Selected publications

We initially identified 1270 potentially relevant studies (SciFinder 0; Scopus 393; ISI Web of Knowledge 577; Pubmed 204; Cochrane 0; Lilacs 96 and Clinical Trials 0). After the preliminary assessment of titles and abstracts, five publications focusing on complications after both NS and non-NS surgeries for complete excision of DIE were identified. After careful reading and evaluation of these five articles, one study by Landi and colleagues (2006), which reported good results for NS in terms of bladder morbidity reduction with apparently higher satisfaction than the conventional technique, was excluded, due to lack of adequate follow-up data.¹³ No randomized clinical trial was found, only observational studies. Details of the selected publications are presented in Table I.

Table I. Methodological aspects of four non-randomized observational studies included in the meta-analysis.

Publication	Design and main endpoints	Sample characteristics
Volpi et al., 2004 (Torino, Italy)	Retrospective study assessing urinary retention with focus on preservation or not of the hypogastric plexus based on videotape recordings.	Median age: 31.5 [Range 23-42] Median BMI: 21.5 [Range: 17.3-28.0]
Kavallaris et al., 2011 (Luebeck, Germany)	Retrospective study comparing laparoscopic NS with non-NS with respect to pain and bladder function.	Median age: 32 [Range 24-42] Median BMI: 23.5 [Range: 17.3-28.0]
Ceccaroni et al., 2012 (Verona, Italy)	Prospective study comparing NS with non-NS laparoscopy in terms of bowel, bladder and sexual function.	Median age: 31 [Range: 24-43] Mean BMI: 22.2 [SD: 3.0]
Che et al., 2014 (Zhejiang, China)	Prospective study investigating efficacy and bladder and sexual dysfunction that follow NS (open and laparoscopic) and non-NS.	Mean age: 33 [Range: 26-46]# Mean BMI: 20 [Range: 16-25]#

Calculated. Age in years. NS: nerve-sparing technique. SD: standard deviation. BMI (body mass index) in Kg.m⁻². Patients who underwent bladder or ureteral resections were not included. DIE: deep infiltrating endometriosis.

Descriptions of the nerve-sparing technique

The descriptions of the NS techniques in the four publications varied somewhat, not only due to different writing styles of the authors, but also with regard to refinements to their surgical techniques, which appeared to have occurred over the course of several years.

Volpi and colleagues (2004) clearly described their surgical approach, drawing parallels to the technique for radical hysterectomy described by Trimbos et al.^{14,15} Four key steps emphasized were: (1) preservation of the hypogastric nerve and the proximal segment of inferior hypogastric plexus during dissection of sacrouterine ligaments and rectal pillars; (2) preservation of pelvic splanchnic nerves and the middle segment of the inferior hypogastric plexus during dissection of the parametrium, paravesical and pararectal spaces; (3) preservation of the distal segment of the inferior hypogastric plexus in the posterior part of vesicouterine ligament, lateral and caudal to the lower ureter; and (4) radical excision of endometriotic tissue only after identification (and preservation) of the inferior hypogastric nerve and plexus.

According to Kavallaris and coworkers (2011), identification of the inferior hypogastric and splanchnic nerves was performed when uterosacral ligaments or the lateral pelvic wall was to be resected.⁹ Aiming for nerve preservation, their strategy emphasized 3 steps: (1) identification of the ureter, common iliac artery, and promontory up to the lateral part of the hypogastric plexus; (2) identification of the inferior hypogastric nerve distant from uterosacral ligament and splanchnic nerves; and (3) resection of all structures infiltrated by endometriosis.

Focusing on DIE with segmental rectal and parametrial resection, the 2012 publication by Ceccaroni and coworkers describes a NS operative technique – known as the Negrar method – in seven steps: (1) identification of ureter courses and resection of involved uterosacral ligaments; (2) opening of the presacral space with identification and preservation of the inferior mesenteric plexus, superior hypogastric plexus, both upper hypogastric nerves, and the lumbosacral sympathetic trunk and ganglia. Both medial and lateral pararectal spaces are opened to obtain full mobilization of rectosigmoid and to access the lower mesorectum at the level of the rectal wings. In the retrorectal space, sacral roots S2–S4 are identified bilaterally; (3) dissection of parametrial planes, isolation of the ureteral course (until the parametrial tunnel), lateral parametrectomy, with preservation of the sympathetic fibers of the lower hypogastric nerves and the proximal segment of inferior hypogastric plexus or pelvic plexus; (4) posterior parametrectomy, identification of the deep uterine vein, and preservation of the parasympathetic pelvic splanchnic nerves and cranial and middle part of the mixed inferior hypogastric plexus in the caudal posterior parametrium and lower mesorectal planes (with, if necessary, transection of the rectovaginal, lateral rectal ligaments and dissection of rectovaginal septum); (5) preservation of the caudal part of the inferior hypogastric plexus, the rectal wall and vaginal wall mass is then resected; (6) preservation of the caudal part of the inferior hypogastric plexus in the paravaginal planes; and (7) rectal resection and colorectal anastomosis.¹⁶

In their 2014 study, Che and colleagues reported using the same NS technique employed by Volpi and coworkers (2004).^{14,17}

The postoperative management of the urinary tract varied among the four studies, not only regarding the assessment of urinary symptoms and the post-micturition residual, but also concerning the criteria used to determine the indication for intermittent self-catheterization. Notably, none of the

four publications reported preoperative assessment of micturition or the completeness of voiding (Table II).

Table II. Management of the urinary tract in the four non-randomized observational studies included in the meta-analysis.

Publication	Urinary catheters after surgery	Preoperative assessment of micturition
Volpi et al., 2004	Removed on 2 nd day. Urinary retention was tested immediately after first voiding (method not described).	Not reported
Kavallaris et al., 2011	Removed on 1 st day. NS group: ISC if urinary residual urine volume >50 mL in two ultrasound measurements. Non-NS group: ISC if self-reported bladder dysfunction with incomplete emptying of bladder (details not described).	Not reported
Ceccaroni et al., 2012	Removed on 1 st day. ISC at discharge when voiding difficulty or urinary retention >100 mL on 3 consecutive catheterizations.	Not reported
Che et al., 2014	Some patients needed ISC (criteria/methods not described).	Not reported

**NS: nerve-sparing technique. Patients who underwent bladder or ureteral resections were not included. DIE: deep infiltrating endometriosis.
ISC: intermittent self-catheterization**

Meta-analysis

Since the follow-up periods varied across the four studies (Table III), we could only perform a meta-analysis to assess the risk of requiring ISC at two moments: at discharge (four publications included) and 90 days after surgery (two publications included).

Table III. Frequency of urinary retention after nerve-sparing and non-nerve-sparing surgery for endometriosis (crosstabs).

Publication	NS	Normal at discharge	ISC at discharge	ISC >30 days	ISC >90 days
Volpi et al. 2004	Yes	16	0	Not reported	Not reported
	No	1	7	Not reported	Not reported
Kavallaris et al. 2011	Yes	16	0	0	0
	No	41	14	Not reported	4
Ceccaroni et al. 2012	Yes	41	20	12 [#]	1
	No	45	20	12 [#]	10
Che et al. 2014	Yes	45	0	0	0
	No	54	9	Not reported	Not reported

Personal communication. NS: Nerve-sparing technique. ISC: intermittent self-catheterization.

Regarding the risk of urinary retention and need of ISC at discharge, a funnel plot analysis showed no major asymmetry among the four selected publications (Figure 1). Moreover, regarding the heterogeneity among them, the I^2 value (total heterogeneity/total variability) was 50.20% ($P=0.09$), which may be considered acceptable. We assumed a fixed effect model, in which the estimate was the same in all studies.

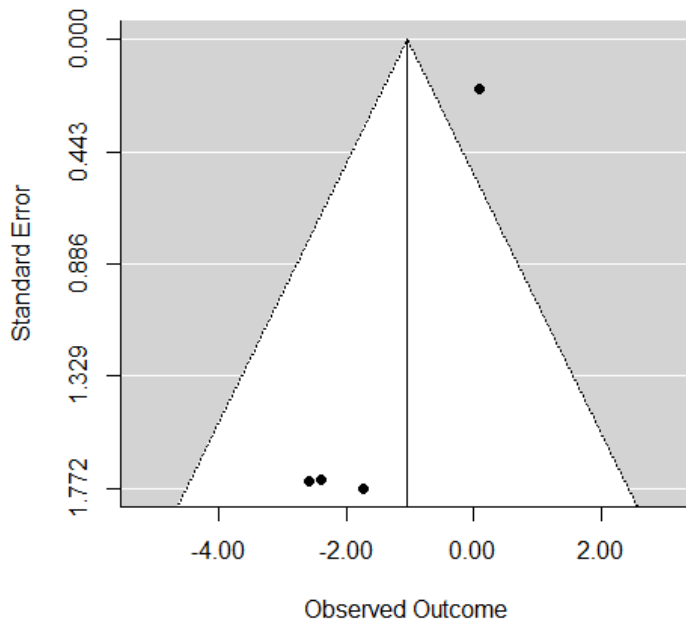


Figure 1. Funnel plot analysis considering the four selected publications. Points inside triangle represent the studies by Volpi and colleagues. (2004), Kavallaris and colleagues (2011), and Che and colleagues (2014).^{9,14,17} The point outside triangle corresponds to the study by Ceccaroni and colleagues (2012).¹⁶ Total heterogeneity/total variability (I^2) = 50.20% ($P=0.09$).

Pooling of results from the included reports yielded a common RR of 0.19 [95% CI: 0.03–1.17] for ISC at discharge in the NS group compared with the conventional technique (Figure 2). In addition, the estimated common RR for need of ISC after 90 days was 0.16 [95% CI: 0.03-0.84] (Figure 3).

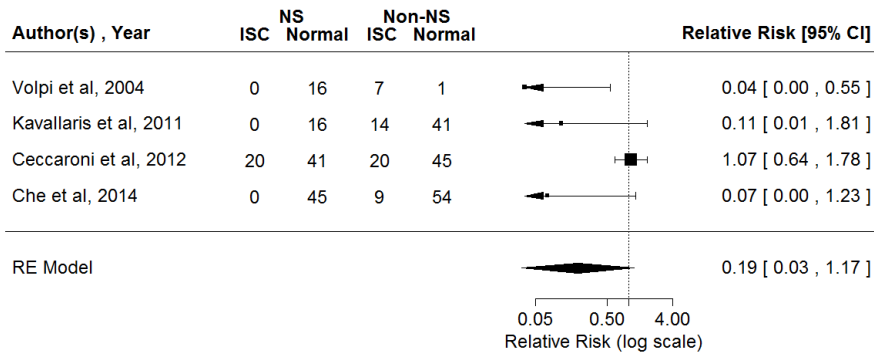


Figure 2. Relative risk of urinary retention at discharge. NS: Nerve-sparing technique. ISC: intermittent self-catheterization. Individuals with no need of ISC after surgery were grouped as normal.

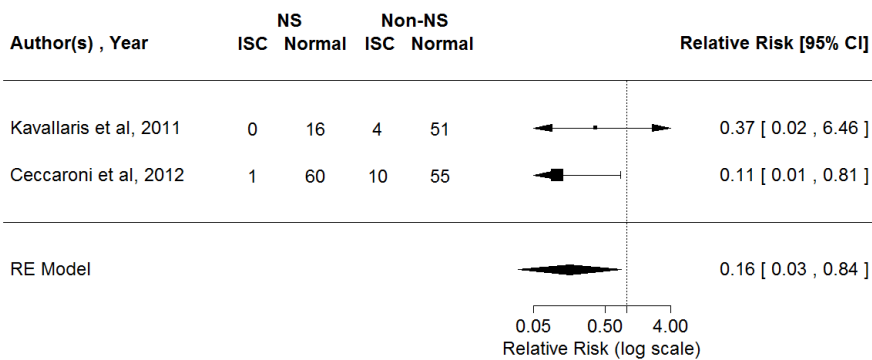


Figure 3. Relative risk of persistent urinary retention (over three months). NS: Nerve-sparing technique. ISC: intermittent self-catheterization. Individuals with no need for ISC 90 days after surgery were grouped as normal.

Discussion

This systematic review combined with a statistical analysis of the selected publications could not detect significant benefits of NS compared with conventional non-NS surgery as for RR of urinary

retention at discharge. Nevertheless, we found a statistically significant advantage of NS with respect to RR of persistent urinary retention due to more severe iatrogenic injury of autonomic pelvic nerves – as suggested by the need of ISC for three months or more.

The study based on videotape recordings was conducted in Italy by Volpi et al. (2004) evaluated 24 cases and was the first reporting of the feasibility of nerve-sparing surgery by laparoscopy in DIE. It was also the first study to show that even monolateral nerve resection can induce important urinary retention and that preservation of nerves in patients affected by a benign condition is much more important than in cancer surgery.¹⁴ No clear criterion (e.g. minimum residual volume) was presented in their study to define the need of ISC after surgery. The authors did not describe how urinary retention was assessed immediately after first voiding. The authors admitted that improvement of surgical skill might have improved along the study.

The case series report of 16 patients published by Kavallaris and coworkers (2011) had no cases of ISC in the NS group although all patients underwent resection of one or both uterosacral ligaments.⁹ Concerning the 14 patients with incomplete emptying of the bladder after non-NS (instructed for ISC), ISC was still required by two patients six years after surgery. The description of the nerve-sparing technique was the chief point of their study, but the use of retrospective data for comparison, lack of objective and uniform criteria to define the need for ISC after surgery, and the possibility of surgical skill improvement during the study undermined the generalizability of the study. The authors highlighted that some experience is needed to visualize the nerves and, yet, the awareness of their presence is the most important factor for their preservation.

Ceccaroni and coworkers (2012) reported their study – with a total of 126 patients – as “the first prospective, comparative study of a large cohort of patients treated with NS or conventional laparoscopic approach”.¹⁶ In fact, the study was designed to better describe the surgical anatomy and the step-by-step procedure of NS laparoscopic eradication of DIE with rectal and parametrial resection (the Negrar method) and to prospectively compare the conventional and NS techniques in terms of complications, neurologic postsurgical dysfunctions (primary endpoints), clinical outcome, and quality of life (secondary endpoints). The NS group underwent more invasive procedures in terms of mono-bilateral parametrectomy, major ureteral surgery, vaginal resection, and ileostomy but nevertheless has better neurologic surgical outcomes in terms of bladder dysfunction and denervation. Despite the possibility

of selection bias that may have impaired the strength of their study, authors acknowledged a tendency toward a less radical surgery and NS treatment with the triple purposes of preserving function, reducing morbidity, and maintaining cure rates while improving quality of life. Considering the criteria for the need of ISC, the Foley's catheter was removed as soon as patient could independently reach the toilet (usually the day following surgery); when the patient was voiding spontaneously, the effect of surgery on bladder function was examined if the amount of residual urine was <100 mL in two consecutive catheterizations. Patients experiencing significant residual urine volume after more than 3-4 days were discharged with instructions to perform ISC at home; ISC was suspended when residual volume <100 mL in three consecutive measurements. Their publication shows the most meticulous description of the NS technique, when compared with the other three.

The pre-planned study of Che and coworkers (2014) with a total of 108 patients presented some the advantages of the NS technique regarding the risk of bladder dysfunction, but the authors uniquely found that NS surgery has a risk for absence of pain relief.¹⁷ The cases were grouped according to patient requirements, which may have introduced a major selection bias. Also, a clear and objective criterion for ISC was not defined in their publication. Some strengths of the study include clear inclusion and exclusion criteria. The authors offered hypotheses for the persistent postoperative pain including incomplete laparoscopic excision of the endometriosis and misidentification of the inferior hypogastric nerve anatomy.

Although patients with posterior DIE have demonstrated preoperative dysfunction at an urodynamic study, probably due to DIE per se,^{9,14,17} none of the four studies reported any preoperative urodynamic or residual urine measurements (Table 2). Therefore, we could not exclude the occurrence of subclinical micturition impairments before surgery, which may or may not have been related to endometriosis.

Strengths and limitations

Strong points of this review include the use of an exhaustive search strategy applied to seven different databases with no restrictions for language. Although some relevant studies may have escaped detection, we believe that the key publications were included in this meta-analysis.

Methodological limitations such as differences between criteria used for indicating ISC (i.e. maximum residual volume, clinical or ultrasonography evaluation, etc) may limit the quality of the available evidence concerning the possible benefits of NS technique on the risk of urinary retention, especially immediately after surgery (at discharge). In summary, three studies^{9,14,17} did not show clear and objective criteria (e.g. minimum residual volume) for diagnosing urinary retention after surgery, that is, they did not elucidate how patients were selected as requiring or not requiring ISC at discharge, or why ISC was suspended, suggesting that decisions may have been influenced by the surgeons' experience rather than by objective urinary measurements. Only one study¹⁶ reported clear criteria for the indications for ICS.

CONCLUSION

The results of this systematic review and meta-analysis suggest that, in the hands of experienced surgeons, the NS technique reduces the risk of persistent urinary retention due to iatrogenic injury of pelvic autonomic nerves when compared with the conventional (non-NS) technique. More clinical studies are needed to evaluate the consequences of different persistent residual urinary volumes, and to determine the best practices for postoperative urinary tract management.

List of abbreviations

DIE: deep infiltrating endometriosis.

NS: nerve-sparing technique.

ISC: intermittent self-catheterization.

RR: relative risk.

References

1. Giudice LC. Clinical practice. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2010 Jun 24; 362(25):2389-98.
2. Mabrouk M, Montanari G, Guerrini M, Villa G, Solfrini S, Vicenzi C, et al. Does laparoscopic management of deep infiltrating endometriosis improve quality of life? A prospective study. *Health Qual Life Outcomes*. 2011; 9:98.
3. Bailly E, Margulies A-L, Letohic A, Fraleu-Louër B, Renouvel F, Panel P. [Evolution of symptoms and quality of life of patients after surgery of digestive endometriosis]. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2013 Nov; 41(11):627-34.
4. Johnson NP, Hummelshoj L, World Endometriosis Society Montpellier Consortium. Consensus on current management of endometriosis. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2013 Jun; 28(6):1552-68.
5. Azaïs H, Rubod C, Ghoneim T, Vassilieff M, Bailly E, Boileau L, et al. Persistent urinary retention after surgery for deep infiltrating endometriosis: a multi-center series of 16 cases. *Arch Gynecol Obstet*. 2015 Jun; 291(6):1333-9.
6. Possover M, Stöber S, Plaul K, Schneider A. Identification and preservation of the motoric innervation of the bladder in radical hysterectomy type III. *Gynecol Oncol*. 2000 Nov; 79(2):154-7.
7. Querleu D, Narducci F, Poulard V, Lacaze S, Ocelli B, Leblanc E, et al. Modified radical vaginal hysterectomy with or without laparoscopic nerve-sparing dissection: a comparative study. *Gynecol Oncol*. 2002 Apr; 85(1):154-8.

8. Slack A, Child T, Lindsey I, Kennedy S, Cunningham C, Mortensen N, et al. Urological and colorectal complications following surgery for rectovaginal endometriosis. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2007 Oct; 114(10):1278-82.
9. Kavallaris A, Banz C, Chalvatzas N, Hornemann A, Luedders D, Diedrich K, et al. Laparoscopic nerve-sparing surgery of deep infiltrating endometriosis: description of the technique and patients' outcome. *Arch Gynecol Obstet.* 2011 Jul; 284(1):131-5.
10. Bonneau C, Zilberman S, Ballester M, Thomin A, Thomassin-Naggara I, Bazot M, et al. Incidence of pre- and postoperative urinary dysfunction associated with deep infiltrating endometriosis: relevance of urodynamic tests and therapeutic implications. *Minerva Ginecol.* 2013 Aug; 65(4):385-405.
11. Campin L, Borghese B, Marcellin L, Santulli P, Bourret A, Chapron C. [Urinary functional disorders bound to deep endometriosis and to its treatment: review of the literature]. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2014 Jun; 43(6):431-42.
12. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA.* 2000 Apr 19; 283(15):2008-12.
13. Landi S, Ceccaroni M, Perutelli A, Allodi C, Barbieri F, Fiaccavento A, et al. Laparoscopic nerve-sparing complete excision of deep endometriosis: is it feasible? *Hum Reprod Oxf Engl.* 2006 Mar; 21(3):774-81.
14. Volpi E, Ferrero A, Sismondi P. Laparoscopic identification of pelvic nerves in patients with deep infiltrating endometriosis. *Surg Endosc.* 2004 Jul; 18(7):1109-12.
15. Trimbos JB, Maas CP, Deruiter MC, Peters AA, Kenter GG. A nerve-sparing radical hysterectomy: guidelines and feasibility in Western patients. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* 2001 Jun; 11(3):180-6.
16. Ceccaroni M, Clarizia R, Bruni F, D'Urso E, Gagliardi ML, Roviglione G, et al. Nerve-sparing laparoscopic eradication of deep endometriosis with segmental rectal and parametrial resection:

the Negrar method. A single-center, prospective, clinical trial. *Surg Endosc.* 2012 Jul; 26(7):2029-45.

17. Che X, Huang X, Zhang J, Xu H, Zhang X. Is nerve-sparing surgery suitable for deeply infiltrating endometriosis? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014 Apr; 175:87-91.

Artigo 2 – Segundo artigo submetido - URODYNAMIC OBSERVATIONS AND LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS ASSOCIATED WITH ENDOMETRIOSIS: AN OBSERVATIONAL STUDY ASSESSING WOMEN WITH DEEP INFILTRATING DISEASE. Artigo revisado submetido para revista European Urology (factor de impacto 14.976 – ISSN 0302-2838 – Qualis A1 na Medicina II).

Urodynamic observations and lower urinary tract symptoms associated with endometriosis: an observational study assessing women with deep infiltrating disease.

Jose Anacleto Dutra de Resende Jr, PhD^{1,2,3}– joseanacletojunior@gmail.com

Claudio Peixoto Crispi, MD³– claudiocrispi@gmail.com

Leon Cardeman, MD⁴– lcardeman@gmail.com

Renata Teles Buere⁵– rebuere@gmail.com

Marlon de Freitas Fonseca, PhD⁵– marlon.iff@gmail.com

1. Department of Urology, Lagoa Federal Hospital. Rua Jardim Botânico 501 - 6° andar, Jardim Botânico, Rio de Janeiro, Brazil.
2. Department of Urology, Pedro Ernesto University Hospital, Rio de Janeiro State University. Boulevard Vinte e Oito de Setembro 77- 5° andar, Vila Isabel, Rio de Janeiro, Brazil.
3. Crispi Institute of Minimally Invasive Surgery. Av. das Américas 3434 B4 216, Barra da Tijuca, Rio de Janeiro, Brazil.
4. Labcardeman. Av. Nossa Senhora de Copacabana 1066 – 409. Copacabana, Rio de Janeiro, Brazil.
5. Departments of Gynecology and Anesthesia, Fernandes Figueira National Institute for Women, Children and Youth Health (IFF), Oswaldo Cruz Foundation. Av. Rui Barbosa 716 - 3° andar, Flamengo, Rio de Janeiro, Brazil.

*** Contact information for corresponding author:**

Av. das Américas 3434 B4 216. Barra da Tijuca, Rio de Janeiro, Brazil,
telephone number: +55 (21) 3431-3493 e-mail: joseanacletojunior@gmail.com

Word count of text: 2441(<2500)

Abstract (Limit 300 words)**Background**

Endometriosis is thought to cause lower urinary tract dysfunctions (LUTD).

Objective

To assess the association between LUTD and the presence of endometriosis in different anatomic sites.

Design, Setting, and Participants

Our prospective cross-sectional observational study evaluated 138 women with deep infiltrating endometriosis who had undergone preoperative evaluation of urodynamics and detailed assessment of lower urinary tract symptoms between August 2013 and May 2016. After laparoscopy, the anatomic sites of histologically confirmed endometriosis lesions were mapped.

Measurements and Statistical Analysis

Considering not only preliminary parametric and non-parametric bivariate analysis, but also biological plausibility, we selected different anatomic sites affected by endometriosis to be tested as predictors of LUTD in both linear and logistic multivariate regression models.

Results and Limitations

The presence of endometriosis in the bladder demonstrated significant negative coefficients for bladder compliance (mL/cmH₂O) (P=0.007; Beta: -54.65; 95%CI: -93.76 - -15.51) and maximum cystometric capacity (mL) (P=0.001; Beta: -39.79; 95%CI: -62.51 - -17.06), whereas endometriosis in the parametrium showed significant positive coefficients for opening pressure (cmH₂O) (P=0.016; Beta: 5.89; 95%CI: 1.10 - 10.69) and post void residual (mL) (P=0.015; Beta: 31.34; 95%CI: 6.14 - 56.55). The presence of endometriosis in the bladder was a statistically significant independent

predictor of low bladder compliance ($P < 0.001$; OR: 30.10; 95%CI: 9.48 - 95.55), whereas endometriosis in the parametrium was an independent significant predictor of both abnormal residual urine ($P = 0.019$; OR: 5.21; 95%CI: 1.32 - 20.64) and bladder outlet obstruction ($P = 0.011$; OR: 7.91; 95%CI: 1.61 - 38.86). Correspondence analysis suggested two possible independent ways through which endometriosis act on the genesis of urinary dysfunctions. Some others potentials covariates was not weighed, which may constitute a limitation of this study.

Conclusions

Objectively, our findings strongly propose that endometriosis involving the bladder disturbs storage function, whereas endometriosis in the parametrium disturbs the voiding phase.

Take Home Message (40 words)

Our study not only confirms that endometriosis has been significantly associated with urinary dysfunctions, but also strongly proposes that endometriosis involving the bladder disturbs the storage function, whereas endometriosis involving the parametrium disturbs the voiding phase.

Patient Summary

Endometriosis can cause bladder voiding dysfunctions, which can be subclinical or even masked by the exuberance of the main symptoms (menstrual cramps, pain in intercourse, painful defecation and painful urination) and our findings strongly propose that endometriosis in the bladder disturbs the storage function, whereas endometriosis in the parametrium disturbs the voiding phase.

Keywords: Endometriosis; Low Urinary Tract Symptoms; Urodynamic Observations; Urodynamics; Micturition; Urinary Retention; Bladder Voiding Function.

INTRODUCTION

Endometriosis is defined as the presence of endometrial glands and stroma in ectopic locations, which affects 6% to 10% of women of reproductive age ⁽¹⁾ and up to 50% of women experiencing pain and/or infertility ⁽²⁾. Deep infiltrating endometriosis (DIE) infiltrates multiple pelvic organs deeper than 5 mm ⁽³⁾ and is considered the most severe form of endometriosis. DIE can present with a confusing array of symptoms that pose diagnostic and therapeutic challenges ⁽⁴⁾. Dysmenorrhoea, deep dyspareunia, dyschezia and dysuria are the most frequently reported symptoms ⁽⁵⁾ and may occur independently ⁽⁶⁾.

Clinicians are increasingly concerned about endometriosis-related lower urinary tract dysfunctions (LUTD), which may be subclinical or overlooked by patients focused on more distressing non-urinary symptoms, particularly pain. And while the assessment of urodynamics has long been the standard method to evaluate bladder voiding function ⁽⁷⁾, recommendations to perform urodynamic studies as part of the preoperative evaluation of women with DIE have not been so clear ⁽⁸⁾. Moreover, many published studies do not include preoperative assessment of LUTD ⁽⁹⁾. Recent studies with small sample sizes have shown statistically significant associations between endometriosis and LUTD when preoperatively assessing symptomatic ⁽¹⁰⁾ or asymptomatic ⁽¹¹⁾ women.

In order to better understand the association between endometriosis and LUTD, this interdisciplinary study included symptomatic and asymptomatic women with DIE to investigate the association between LUTD (lower urinary tract symptoms (LUTS) and urodynamic observations) and the presence of endometriosis in different anatomic sites.

Comentado [L2]:

"Urodynamic observations" sounds strange. If that is not a standard term already used in the English language literature I would prefer something else like "assessment of urodynamics"

METHODS

Sample

In this prospective cross-sectional observational study, we engaged 138 young women at menacme living in the city of Rio de Janeiro, Brazil, with a clinical diagnosis of **DIE** which was confirmed histologically after surgery. These sequential cases were enrolled from August 2013 to May 2016 while patients were being prepared to undergo laparoscopy for pain relief, fertility improvement or both.

Mapping endometriosis

As a multidisciplinary endometriosis referral center, we have managed the diagnosis and treatment of **DIE** following the guidelines of the American Society of Reproductive Medicine ⁽¹²⁾ and the European Society of Human Reproduction and Embryology ⁽¹³⁾. The diagnosis of **DIE** involved four steps: 1) medical history, 2) physical examination, 3) magnetic resonance imaging (**MRI**) showing at least one lesion deeper than 5 mm, and 4) histological confirmation after laparoscopy.

In this series, all **MRI** were evaluated by the same experienced radiologist and the major locations were chosen according to the Lasmar's diagram ⁽¹⁴⁾. All laparoscopies were performed by the same multidisciplinary team, which systematically performed ureterolysis identifying and preserving pelvic nerves. When identified by the preoperative **MRI** or encountered during laparoscopic assessment, all suspected deep lesions in the parametrium were carefully explored. Endometriosis was considered histologically confirmed when endometrial glands and stroma were present upon microscopic examination. The same experienced pathologist (LC) was responsible for the histological examination of all specimens.

LUTS assessment and urodynamics

Per our routine, all women with DIE lesions detected by MRI underwent detailed preoperative LUTD assessment. In this series, the same experienced urologist (JADRJr) performed a standardized investigation, a detailed medical history of lower urinary tract symptoms and assessment of urodynamics according the Standardisation Subcommittee of the International Continence Society (15,16).

A Dynapack MPX 816 (Dynamed, Brazil) was used for urodynamic study. Urodynamic parameters were dichotomized as "normal" or "abnormal/pathological" according to the criteria of the International Consultation on Incontinence-Research Society (17), as well as its recommendations for future development of contractility and obstruction nomograms for women (18).

Human Subjects Protection

This study was approved by the institutional IRB, the Research Ethics Committee (CAAE 0035.0.008.000-11). All patients gave their informed consent prior to their inclusion in the study.

Statistics

We performed the sample size calculation based on bivariate analysis to compare frequencies of a given condition and assuming an equal number of observations in the two groups. Considering the frequency of LUTD in the group with endometriosis >60% (10), the proportion of LUTD in the group without endometriosis <20% (19), the level of significance of 5% and the power of the test 90% (two-tailed), we estimated that 29 individuals in each group to be enough to identify statistical associations (if they exist). Nonetheless, since the nature of this study was merely observational, we included

Comentado [L3]:
Leigh prefers assessment of urodynamics, but if "urodynamic study" is the standard term, then O.K.

more cases to consider confounders.

We standardized the surgical sites as binary variables (normal or endometriosis) to calculate the prevalence of endometriosis in each anatomic location. The data distributions of discrete variables were considered and non-parametric tests used when necessary.

The associations between the presence of endometriosis and LUTD were first assessed by bivariate tests. Then multiple logistic regression analysis was used to assess the chance of finding every LUTD (binary outcome) and multiple linear regression models was used to assess every urodynamic measurement (dependent discrete variable) as a function of the presence of endometriosis in different anatomic sites (predictors). Finally, we included the main anatomic sites and the endometriosis-related LUTD in a correspondence analysis to assess the interrelationship among the main findings.

Statistical and graphical analyses were performed with IBM® SPSS® Statistics Standard Grad Pack 20 (NY, USA). Statistical results were considered significant when $P < .050$ (2-sided), except for multiple regression analysis (backward stepwise), in which the criteria for predictors selection was $P < 0.100$.

RESULTS

The characterization of the sample was summarized in the [Table 1](#). Considering potential covariates, there was no women with previous history of severe disease in the central or peripheral nervous system, pelvic or perineal surgery (except vaginal delivery and uncomplicated caesarean section), pelvic radiotherapy, chronic pelvic pain syndrome from causes other than endometriosis, [LUTD](#) prior to the diagnosis of deep endometriosis, severe urological disease (lithiasis, tumors, etc.), prolapse of the uterus, bladder, bowel or rectum. A total of 112 women never were pregnant (81.2%; 95%CI: 74.6-87.7). Regarding the 26 women who had already been pregnant in the past, 4 reported at least one abortion (2.9%; 95%CI: .7-6.5) and only 2 women had vaginal delivery (1.4%; 95%CI: .0-4.3).

Table 1. Characteristics of the sample (N=138 women).

		Min	P25	Median	P75	Max
Age		22	30	33	37	53
Dysmenorrhea[#]		0	5.75	9	10	10
Dyspareunia[#]		0	0.75	3	8	10
Hypogastric pain[#]		0	3	7	8	10
Menstrual dyschezia[#]		0	0	3	9	10
Non-menstrual dyschezia[#]		0	0	0	4	10
Height (cm)		143	156	160	165	177
Weight (Kg)		42	62	70	78	131
BMI (Kg.m⁻²)		17	24	27	30	48
		N		%		95%CI
Partner	Married	101		73.2		65.9-80.4
	Divorced	1		0.7		0.0-2.2
	Not informed	1		0.7		0.0-2.9
	Single	35		25.4		18.8-32.6
Schooling	<9 th grade	37		26.8		19.6-34.1
	9 th grade	26		18.8		12.3-24.6
	12 th grade	44		31.9		24.6-40.6

		N	%	95%CI
Alcohol intake	>12 th grade	28	20.3	13.8-26.8
	Never	113	81.9	75.4-87.7
	≤ 2 times/week	23	16.7	10.9-23.2
	>2 times/week	2	1.4	0.0-3.6
Smoking	Never	117	84.8	79.0-90.6
	>6 months without	9	6.5	2.9-10.9
	Yes	12	8.7	4.3-13.7
Ethnicity	Yellow	2	1.4	0.0-3.6
	Caucasian	87	63.0	54.3-70.3
	Black	10	7.2	3.6-11.6
	Brown	39	28.3	21.0-36.2
Sex life	Not sexually active	35	25.4	18.1-32.6
	Sexually active	100	72.5	65.2-79.7
	Virgin	3	2.2	0.0-5.1
Reproductive life	Infertility	27	19.6	13-26.8

BMI (body mass index): body mass divided by the square of the body height.

Infertility: failure to achieve pregnancy after twelve months or more of regular unprotected sexual intercourse ⁽²⁰⁾.

#VAS: visual analogue scale.

P25 and P75 = 25th and 75th percentiles (interquartile range).

95%CI = 95% confidence interval.

Anatomic sites marked by endometriosis

The number of anatomic sites affected by endometriosis in individual patients ranged from 1 to 9 (median = 5; 25th percentile = 3; 75th percentile = 6). Ovary, parametrium, round ligament and uterosacral ligament presented endometriosis both uni and bilaterally. The uterosacral ligament and rectum were the most commonly affected sites; the respective prevalences were 67.4% (95%CI: 59.4 – 75.4) and 60.9%

(95%CI: 52.9 – 69.5). The bladder was the most frequently affected site of the urinary tract (prevalence: 23.2%; 95%CI: 16.7 - 30.4). Only one woman had endometriosis involving a ureter (the right). The prevalence of endometriosis in at least one parametrium was 37.0% (95%CI: 29.0 – 44.9) (Table 2).

Table 2. Prevalence of LUTS and urodynamic observations in women with confirmed endometriosis in different anatomic sites.

Anatomic site	Confirmed endometriosis	LUTS [#]	Urodynamic observations [#]
	N (%)	N (%)	N (%)
Uterosacral ligament [#]	93 (67.4)	45 (48.4)	59 (63.4)
Rectum	84 (60.9)	45 (53.6)	54 (64.3)
Round ligament [#]	54 (39.1)	22 (40.7)	36 (66.7)
Parametrium [#]	51 (37.0)	30 (58.8)	40 (78.4)
Ovary [#]	43 (31.2)	20 (46.5)	28 (65.1)
Bladder	32 (23.2)	18 (56.2)	29 (90.6)
Posterior vaginal wall	30 (21.7)	17 (56.7)	22 (73.3)
Vesicouterine pouch	30 (21.7)	15 (50.0)	20 (66.7)
Appendix	18 (13.0)	7 (38.9)	11 (61.1)
Sigmoid colon	7 (5.1)	4 (57.1)	7 (100.0)
Cecum	3 (2.2)	2 (66.7)	3 (100.0)
Ureter [#]	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

N=138 women with confirmed deep endometriosis.

LUTS: lower urinary tract symptoms.

At least one.

An overview of all LUTD and urodynamic measurements is presented in Table 3.

Although the three most prevalent LUTS were obstructive [straining to void (31.2%; 95%CI: 23.9 - 38.4), feeling of incomplete emptying (26.1%; 95%CI: 18.8 - 33.3) and intermittency (20.3%; 95%CI: 13.8 - 26.8)], the most prevalent urodynamic observation was low bladder compliance (34.8%; 95%CI: 27.5 - 42.8), which primarily refers to bladder storage. Only two women – both with endometriosis involving the bladder wall

– had a maximum cystometric capacity <300 mL. One woman reported cyclic hematuria, but no endometriosis was found in her urinary tract.

Table 3. Clinical evaluation and assessment of urodynamics in 138 women with confirmed deep endometriosis.

Lower urinary tract assessment					
Lower urinary tract symptom	N	Prevalence (%)			95%CI
Straining to void	43	31.2			23.9 - 38.4
Feeling of incomplete emptying	36	26.1			18.8 - 33.3
Intermittent stream (Intermittency)	28	20.3			13.8 - 26.8
Urgency	23	16.7			10.9 - 22.5
Urinary incontinence (Leakage)	22	15.9			10.1 - 21.7
Strangury	19	13.8			8.0 - 19.6
Recurrent cystitis	7	5.1			1.4 - 9.4
Lombar pain	6	4.3			1.4 - 8.0
Flank pain	4	2.9			0.0 - 5.8
Hematuria	1	0.7			0.0 - 2.2
Urodynamic observations	N	Prevalence (%)			95%CI
Low bladder compliance	48	34.8			27.5 - 42.8
Detrusor underactivity	39	28.3			20.3 - 36.2
Abnormal bladder sensation	33	23.9			17.4 - 31.2
Detrusor overactivity	15	10.9			5.8 - 16.7
Abnormal residual urine	11	8.0			3.6 - 13.0
Bladder outlet obstruction	10	7.2			2.9 - 12.3
Maximum cystometric capacity <300 mL	2	1.4			0.0 - 3.6
At least one abnormal finding	83	60.1			52.2 - 68.1
Urodynamic measurements	Min	P25	Median	P75	Max
Bladder compliance (mL/cmH ₂ O)	6.0	23.0	35.0	50.0	500.0
Maximum cystometric capacity (mL)	250.0	400.0	500.0	500.0	500.0
Opening pressure (cmH ₂ O)	3.0	24.0	30.0	42.8	73.0
Maximum pressure (cmH ₂ O)	8.0	35.0	45.5	58.3	168.0
Pressure at maximum flow (cmH ₂ O)	13.0	28.0	38.0	45.8	111.0
Closing pressure (cmH ₂ O)	2.0	16.3	24.0	37.8	114.0
Maximum flow rate (mL/s)	5.0	11.3	16.0	19.0	31.0
Voided volume (mL)	150.0	380.0	440.0	480.0	516.0
Post void residual (mL)	0.0	10.0	28.5	50.0	350.0
Bladder outlet obstruction index	-23.0	-7.0	3.0	17.0	87.0
Bladder contractility index	68.9	98.0	118.0	135.0	188.0

Low bladder compliance when <30 cmH₂O.

Detrusor underactivity when bladder contractility index (Pressure at maximum flow + 5 x Maximum flow rate) ≤ 100 .

Abnormal bladder sensation when the first desire to void occurs at cystometry <80 or >200 mL.

Detrusor overactivity: involuntary detrusor contractions during the filling phase.

Abnormal residual urine when post void residual >100 mL.

Bladder outlet obstruction when bladder outlet obstruction index (Pressure at maximum flow – 2 x Maximum flow rate) ≥ 40 .

Both cases with maximum cystometric capacity <300 mL had endometriosis in the bladder.

P25 and P75: 25th and 75th percentiles (interquartile range).

95%CI: 95% confidence interval.

Preliminary bivariate analysis

In order to assess the associations between endometriosis and LUTD, we selected six anatomic sites in or proximal to the lower urinary tract or pelvic nerves – vesicouterine pouch, rectum, bladder, uterosacral ligament, round ligament, and parametrium – in which at least 20% of study subjects had confirmed endometriosis lesions (Table 4).

Among the the anterior compartment sites, only endometriosis in the bladder demonstrated a statistical association with LUTD. Actually, since endometriosis in the bladder was associated with endometriosis in at least one round ligament ($P < .001$; OR=6.18; 95%CI: 2.5-14.86), we repeat the tests after excluding cases in which bladder was affected to avoid confounding. The association between endometriosis in round ligament and low bladder compliance was in fact not significant ($P = 0.270$; OR=1.83; 95%CI: 0.66-5.03) and so do its association with bladder compliance ($P = 0.128$ and 0.143 for t test and Mann-Whitney test, respectively) and maximum cystometric capacity ($P = 0.844$ and 0.634 for t test and Mann-Whitney test, respectively).

Among the posterior compartment sites, the association of endometriosis in the parametrium with obstructive LUTD was the key finding.

Table 4. Association between lower urinary tract outcomes and confirmed endometriosis in different anatomic sites (N = 138).

	Vesicouterine pouch	Rectum	Bladder	Uterosacral ligament ^a	Round ligament ^a	Parametrium ^a
Lower urinary tract symptom	OR (95%CI)	OR (95%CI)	OR (95%CI)	OR (95%CI)	OR (95%CI)	OR (95%CI)
Straining to void	0.61 (0.24-1.55)	1.13 (0.54-2.36)	1.01 (0.43-2.36)	0.86 (0.40-1.85)	0.57 (0.27-1.23)	2.75 (1.31-5.80)**
Feeling of incomplete emptying	0.37 (0.11-1.13) ^b	0.87 (0.40-1.88)	1.40 (0.59-3.33)	1.14 (0.50-2.58)	0.84 (0.38-1.85)	2.86 (1.31-6.26)**
Intermittent stream (Intermittency)	0.37 (0.10-1.32)	1.20 (0.51-2.84)	2.74 (1.12-6.71)*	1.03 (0.42-2.50)	0.68 (0.28-1.65)	1.24 (3.78-27.77)***
Urgency	1.75 (0.65-4.75)	2.67 (0.93-7.70)	6.57 (2.52-17.16)***	1.45 (0.53-3.98)	1.90 (0.77-4.67)	1.72 (0.70-4.24)
Urinary incontinence (Leakage)	1.07 (0.36-3.19)	1.88 (0.69-5.16)	1.70 (0.63-4.62)	1.04 (0.39-2.77)	1.34 (0.54-3.42)	0.76 (0.29-2.02)
Strangury	0.38 (0.08-1.76)	0.68 (0.26-1.789)	2.88 (1.04-7.94)*	1.42 (0.48-4.22)	0.89 (0.33-2.43)	2.72 (1.01-7.29)*
Urodynamic observation	OR (95%CI)	OR (95%CI)	OR (95%CI)	OR (95%CI)	OR (95%CI)	OR (95%CI)
Low bladder compliance	1.33 (0.58-3.07)	1.11 (0.54-2.28)	3.10 (9.48-95.55)****	1.49 (0.69-3.21)	3.45 (1.66-7.17)**	0.90 (0.44-1.87)
Detrusor underactivity	0.72 (0.28-1.85)	1.66 (0.75-3.65)	1.21 (0.51-2.86)	1.59 (0.69-3.63)	0.83 (0.38-1.78)	1.48 (0.69-3.15)
Abnormal bladder sensation	0.96 (0.37-2.49)	0.84 (0.38-1.85)	1.34 (0.55-3.27)	0.48 (0.18-1.29)	0.37 (0.12-1.18)	0.97 (0.43-2.18)
Detrusor overactivity	1.36 (0.40-4.61)	0.96 (0.32-2.87)	0.21 (0.03-1.68)	0.96 (0.31-3.01)	0.35 (0.10-1.32)	0.84 (0.27-2.60)
Abnormal residual urine	1.39 (0.35-5.60)	1.79 (0.45-7.07)	0.72 (0.15-3.51)	5.30 (0.66-42.77)	0.56 (0.14-2.21)	5.21 (1.32-20.64)**
Bladder outlet obstruction	0.89 (0.18-4.45)	2.74 (0.56-13.41)	1.46 (0.36-6.02)	2.02 (0.41-9.95)	1.61 (0.44-5.86)	7.91 (1.61-38.86)**
Urodynamic measurements	P value ^d	P value ^d	P value	P value	P value	P value
Bladder compliance	0.327	0.521	<0.001^e/<0.001^f	0.215 ^e	0.016^e/0.002^f	0.302 ^d
Maximum cystometric capacity ^g	0.744	0.686	0.007^e/0.003^f	0.799 ^d	0.052 ^d / 0.074^f	0.161 ^e
Opening pressure	0.966	0.389	0.637 ^d	0.377 ^e	0.289 ^d	0.028^e/0.020^f
Maximum pressure	0.931	0.558	0.874 ^d	0.997 ^d	0.422 ^e	0.906 ^e
Pressure at maximum flow	0.835	0.311	0.465 ^d	0.616 ^d	0.989 ^d	0.501 ^d
Closing pressure	0.668	0.680	0.540 ^d	0.206 ^d	0.547 ^e	0.244 ^e
Maximum flow rate	0.955	0.227	0.263 ^d	0.293 ^d	0.360 ^d	0.060 ^d
Post void residual	0.511	0.582	0.556 ^d	0.420 ^d	0.381 ^d	0.046 ^e / 0.156^f

Low bladder compliance when <30 cmH₂O

Detrusor underactivity when bladder contractility index (Pressure at maximum flow + 5 x Maximum flow rate) ≤100.

Abnormal bladder sensation when the first desire to void occurs at cystometry <80 or >200 mL.

Detrusor overactivity: involuntary detrusor contractions during the filling phase.

Abnormal residual urine when post void residual >100 mL.

Bladder outlet obstruction when the bladder outlet obstruction index (Pressure at maximum flow – 2 x Maximum flow rate) ≥ 40 .

OR: odds ratio.

95%CI: 95% confidence interval.

^a At least one.

^b Fisher test was used for comparing two groups instead of Pearson Chi-square test.

^c Only normal bladder included (n=106).

^d t test (equal variances assumed with basis on Levene's test for equality of variances).

^e t test (equal variances not assumed with basis on Levene's test for equality of variances).

^f Independent-samples non-parametric Mann-Whitney U test.

^g There were only two cases with maximum cystometric capacity <300 mL; both had endometriosis involving the bladder.

*P < 0.050. **P < 0.010. ***P < 0.001.

Multivariate regression analysis

After preliminary bivariate analysis, we recognized endometriosis involving the bladder and in the parametrium as the main potential predictors of LUTD not only because of the significant statistical associations (Table 4), but also because their strong relationship with pelvic nerves and bladder voiding function. Moreover, the rectum and uterosacral ligament were also selected because they were anatomic sites most frequently affected by endometriosis (Table 2).

When endometriosis in the bladder, parametrium, rectum and uterosacral ligament were simultaneously tested as predictors of each urodynamic observation by multiple linear regression analysis, two very clear tendencies became evident: endometriosis involving the bladder demonstrated statistically significant negative coefficients for bladder compliance and maximum cystometric capacity, whereas endometriosis in the parametrium demonstrated statistically significant positive coefficients for opening pressure and post-void residual. When the likelihood of finding LUTD was assessed by multiple logistic regression analysis, the presence of endometriosis in the bladder was a statistically significant independent predictor of low bladder compliance and the presence of endometriosis in the parametrium was a statistically significant independent predictor of both abnormal residual urine and bladder outlet obstruction.

Considering the possibility of some association among the predictors assessed in the regression models, there was no significant association among endometriosis in the bladder, parametrium, rectum and uterosacral ligament (Pearson Chi-square test), which excluded colinearity. The results of all regression models are summarized in Table 5.

Table 5. Regression analysis (Backward method) assessing endometriosis in different anatomic sites as predictors (N = 138).

	Rectum	Bladder	Uterosacral ligament ^a	Parametrium ^a
Lower urinary tract symptom	P value; OR (95%CI)	P value; OR (95%CI)	P value; OR (95%CI)	P value; OR (95%CI)
Straining to void	<i>Removed</i>	<i>Removed</i>	<i>Removed</i>	0.008; 2.75 (1.31-5.80)
Feeling of incomplete emptying	<i>Removed</i>	<i>Removed</i>	<i>Removed</i>	0.008; 2.86 (1.31-6.25)
Intermittent stream (Intermittency)	<i>Removed</i>	0.029; 3.18 (1.12-8.97)	<i>Removed</i>	<0.001; 10.91 (3.90-30.55)
Urgency	0.082; 2.69 (0.88-8.22)	<0.001; 6.59 (2.48-17.53)	<i>Removed</i>	<i>Removed</i>
Urinary incontinence (Leakage)	<i>Removed</i>	<i>Removed</i>	<i>Removed</i>	<i>Removed</i>
Strangury	<i>Removed</i>	0.048; 2.84 (1.01-7.99)	<i>Removed</i>	0.054; 2.68 (0.98-7.32)
Urodynamic observation				
Low bladder compliance	<i>Removed</i>	<0.001; 30.10 (9.48-95.55)	<i>Removed</i>	<i>Removed</i>
Detrusor underactivity	<i>Removed</i>	<i>Removed</i>	<i>Removed</i>	<i>Removed</i>
Abnormal bladder sensation	<i>Removed</i>	<i>Removed</i>	<i>Removed</i>	<i>Removed</i>
Detrusor overactivity	<i>Removed</i>	<i>Removed</i>	<i>Removed</i>	<i>Removed</i>
Abnormal residual urine	<i>Removed</i>	<i>Removed</i>	<i>Removed</i>	0.019; 5.21(1.32-20.64)
Bladder outlet obstruction	<i>Removed</i>	<i>Removed</i>	<i>Removed</i>	0.011; 7.91 (1.61-38.86)
Urodynamic measurement	P value; B (95%CI)^b	P value; B (95%CI)^b	P value; B (95%CI)^b	P value; B (95%CI)^b
Bladder compliance	<i>Removed</i>	0.007; -54.64 (-93.76- -15.51)	<i>Removed</i>	<i>Removed</i>
Maximum cystometric capacity	<i>Removed</i>	0.001; -39.79 (-62.51- -17.06)	<i>Removed</i>	<i>Removed</i>
Opening pressure	<i>Removed</i>	<i>Removed</i>	<i>Removed</i>	0.016; 5.89 (1.10-10.69)
Maximum pressure	<i>Removed</i>	<i>Removed</i>	<i>Removed</i>	<i>Removed</i>
Pressure at maximum flow	<i>Removed</i>	<i>Removed</i>	<i>Removed</i>	<i>Removed</i>
Closing pressure	<i>Removed</i>	<i>Removed</i>	<i>Removed</i>	<i>Removed</i>
Maximum flow rate	<i>Removed</i>	<i>Removed</i>	<i>Removed</i>	0.060; -1.87 (-3.83-.08)
Post void residual	<i>Removed</i>	<i>Removed</i>	<i>Removed</i>	0.015; 31.34 (6.14-56.55)

Low bladder compliance when <30 cmH₂O

Detrusor underactivity when bladder contractility index (Pressure at maximum flow + 5 x Maximum flow rate) ≤ 100 .

Abnormal bladder sensation when the first desire to void occurs at cystometry <80 or >200 mL.

Detrusor overactivity: involuntary detrusor contractions during the filling phase.

Abnormal residual urine when post void residual >100 mL.

Bladder outlet obstruction when bladder outlet obstruction index (Pressure at maximum flow – 2 x Maximum flow rate) ≥ 40 .

Backward stepwise selection: removal testing was based on the probability of the statistic ($P \geq 0.100$).

95%CI: 95% confidence interval.

OR: odds ratio.

^a Uterosacral ligament and parametrium were considered abnormal when at least on side was affected by endometriosis.

^b B: angular coefficient of the linear regression model.

Bladder and parametrium: putting the main findings together

Regarding the 32 patients with endometriosis involving the bladder, 13 (40.6%) had endometriosis infiltrating at least one parametrium, whereas, of the 51 women with endometriosis in the parametrium, 13 (25.5%) also had endometriosis involving the bladder. The prevalence of endometriosis-related LUTD in women with or without endometriosis involving the bladder were, respectively: low bladder compliance (87.5/18.9%), urgency (40.6/9.4%), intermittency (34.4/16.0%), feeling of incomplete emptying (31.2/24.5%), straining to void (31.2/31.1%), strangury (25.0/10.4%), bladder outlet obstruction (9.4/6.6%) and abnormal residual urine (6.2/8.5%). The prevalence of endometriosis-related LUTD in patients with or without endometriosis in the parametrium were: straining to void (45.1/23.0%), intermittency (43.1/6.9%), feeling of incomplete emptying (39.2/18.4%), low bladder compliance (33.3/35.6%), urgency (21.6/13.8%), strangury (21.6/9.2%), bladder outlet obstruction (15.7/2.3%) and abnormal residual urine (15.7/3.4%).

When the recognized endometriosis-related LUTS were assessed in an exploratory multivariate correspondence analysis considering the two key anatomic sites (bladder and parametrium), the two retained components (eigenvalues>1) accounted for 53.7% of the total variance (Figure 1-A). The presence of endometriosis in the parametrium (0.628), feeling of incomplete emptying (0.666), straining to void (0.758) and intermittency (0.762) loaded mainly on the first component (named Voiding Axis); strangury (0.397) loaded moderately; urgency (0.134) and endometriosis in the bladder (0.076) showed negligible loads. Otherwise, the second component (named Storage Axis) was almost exclusively loaded by endometriosis in the bladder (0.788) and urgency (0.770), with some minimal contributions of feeling of incomplete emptying (0.252) and intermittency (0.220) and negligible loads for

straining to void (-0.057) and the presence of endometriosis in the parametrium (0.002). Strangury (0.507) loaded moderately on the storage axis too, which suggests some reasonable contribution of strangury on the two retained components.

Finally, we performed another correspondence analysis assessing the three urodynamic observations that were associated with the presence of endometriosis in the bladder and parametrium. In this second approach, there also were only two retained components (eigenvalue > 1), which accounted for 61.8% of the total variance. The key variables that loaded on the first component (named Storage Axis) were low bladder compliance (0.897) and endometriosis in the bladder (0.889); there were minimal contribution of bladder outlet obstruction (0.156), abnormal residual urine (-0.071) and endometriosis in the parametrium (-0.023). The variables that mainly loaded on the second component were endometriosis in the parametrium (0.703) and those naturally associated with the micturition: bladder outlet obstruction (0.703) and abnormal residual urine (0.688). The variables low compliance (0.044) and endometriosis in the bladder (-0.009) showed loadings close to zero on the second component, which was named Voiding Axis (Figure 1-B).

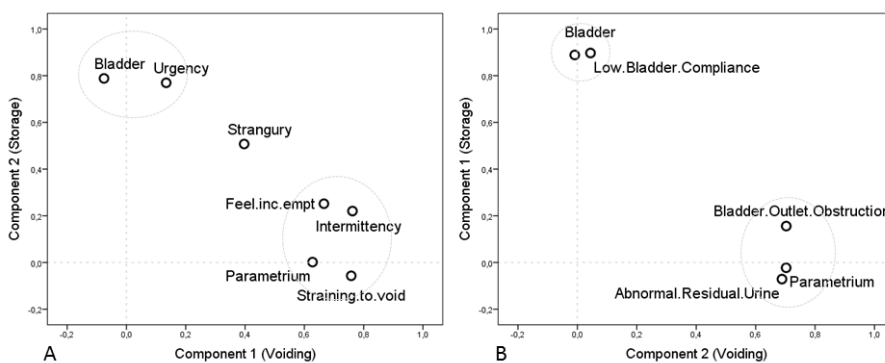


Figure 1. Multivariate exploratory correspondence analysis assessing the presence of endometriosis in the bladder and in the parametrium besides associated lower urinary tract symptoms (A) and

Comentado [L4]:

Leigh observes that in Figures 1-A and 1-B you switch the numbering of Components 1 and 2 (Voiding and Storage) relative to whether they are on the X or Y axis. This may be of no consequence but seems strange....

urodynamic observations (B). Component Plots in Rotated Space: N = 138 women. Extraction Method: Principal Component Analysis; Rotation Method: Varimax (orthogonal uncorrelated components) with Kaiser Normalization. The Kaiser stopping criterion retained only components with eigenvalues >1, which were named Voiding axis and Storage axis. The parametrium was considered affected by endometriosis regardless uni- or bilaterally. Post-void residual urine was considered abnormal when volume >100 mL. Bladder compliance was considered low when <30 cmH₂O. Bladder outlet obstruction when bladder outlet obstruction index (Pressure at maximum flow – 2 x Maximum flow rate) ≥40. Grouped circles denote being related under a multivariate context. The component 1 was switched in the graphic B (represented in the Y axis) just to make the visual comparison easier.

DISCUSSION

This prospective cross-sectional study was carefully planned to explore relationships between endometriosis and LUTD, which were assessed in women with histologically confirmed DIE. After employing different statistical approaches, we found that the bladder and the parametrium are the key anatomic sites at which endometriosis plays an important role on the genesis of both LUTS and abnormal urodynamics. Indeed, we found a clear and statistically significant association between the presence of endometriosis involving the bladder and functional impairments of bladder storage. Similarly patients with endometriosis in the parametrium had a higher chance of presenting obstructive problems during the voiding phase.

Given the six anatomic sites of endometriosis lesions studied, it is worth considering the functional neuroanatomy of the pelvis that controls bladder voiding. The superior hypogastric plexus – formed by fibers from para-aortic sympathetic trunk – gives rise to the hypogastric nerves, which carry the sympathetic signals to the internal urethral and bladder, controlling detrusor relaxation and urethral sphincter contraction, thus promoting continence. Sacral nerve roots, which course juxtalaterally to the hypogastric fascia (the lateral limit of the presacral space), form the nerves of the sacral plexus and give rise to thin parasympathetic branches called pelvic splanchnic nerves, which promote detrusor contraction and voiding (21,22). Our findings suggest that endometriosis lesions involving the bladder and the parametrium somehow differently affect the balance of these two axes.

When a major LUTD is identified after endometriosis surgery, elucidating the etiology of the dysfunction is often contentious (10) because it can also be explained by inflammation or invasion of the pelvic nerves that may have existed prior to the

surgery. Because some urinary conditions are associated with specific anatomic sites of the endometriosis lesions, surgeons and patients could be better prepared to preoperatively consider and discuss the surgery strategy, especially, when large resections are contemplated based on imaging studies.

The strengths of this study included the substantial sample size (when compared with previous similar studies) and the fact that endometriosis was histologically confirmed and carefully mapped in all cases. Also, despite the possibility of some measurement bias, all cases were managed by the same experienced team (urologist, general surgeon, gynecologist, proctologist, radiologist, pathologist, anesthesiologists and psychologist), which methodically followed the strategies for diagnosis and treatment. Finally, in order to reduce confounding, the statistical analyses assessed the data not only using bivariate tests, but also employing multivariate analyses.

Although several patients in the study may already have undergone some previous treatment for endometriosis (i.e. including ongoing hormonal therapy or laparoscopy just for fulguration of superficial implants), this potential covariate was not weighed and may constitute a limitation of this study. Also, although our cohort was drawn from a population of women with **DIE** awaiting surgery, readers should interpret these results cautiously because of the possibility of some selection bias.

In summary, our results point to the bladder and the parametrium as the key sites through which endometriosis impairs bladder voiding function. Our findings strongly suggest that endometriosis in the bladder disturbs storage function and endometriosis in the parametrium disturbs the voiding phase.

Acknowledgments

Our special thanks to Dr. Alice Cristina Coelho Brandão for interpreting the MRI findings and Dr. Leigh J. Passman for review of the English manuscript.

REFERENCES

1. Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1997 Jun; 24(2):235–58.
2. Meuleman C, Vandenabeele B, Fieuws S, Spiessens C, Timmerman D, D'Hooghe T. High prevalence of endometriosis in infertile women with normal ovulation and normospermic partners. *Fertil Steril.* 2009 Jul ;92(1):68–74.
3. Cornillie FJ, Oosterlynck D, Lauweryns JM, Koninckx PR. Deeply infiltrating pelvic endometriosis: histology and clinical significance. *Fertil Steril.* 1990 Jun; 53(6):978–83.
4. Vercellini P. Introduction: Management of endometriosis: moving toward a problem-oriented and patient-centered approach. *Fertil Steril.* 2015 Oct; 104(4):761–3.
5. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2014 May ;10(5):261–75.
6. De Freitas Fonseca M, Sessa FV, de Carvalho Aragão L, de Resende Júnior JAD, Crispi CP. The Association between Dyspareunia and Dysmenorrhea in Women with Deep Endometriosis: A Pre-Planned Observational Study. *Ann Public Health Res.* 2015; 2(2):1018.
7. Abrams P. Bladder outlet obstruction index, bladder contractility index and bladder voiding efficiency: three simple indices to define bladder voiding function. *BJU Int.* 1999 Jul; 84(1):14–5.
8. Fadhlouli A, Gillon T, Lebbi I, Bouquet de Jolinière J, Feki A. Endometriosis and Vesico-Sphincteral Disorders. *Front Surg.* 2015; 2:23.
9. De Resende JAD, Cavalini LT, Crispi CP, de Freitas Fonseca M. Risk of urinary retention after nerve-sparing surgery for deep infiltrating endometriosis: A systematic review and meta-analysis. *Neurourol Urodyn.* 2015 Oct 19; doi: 10.1002/nau.22915. [Epub ahead of print].
10. Panel P, Huchon C, Estrade-Huchon S, Le Tohic A, Fritel X, Fauconnier A. Bladder symptoms and urodynamic observations of patients with endometriosis confirmed by laparoscopy. *Int Urogynecology J.* 2016 Mar; 27(3):445–51.
11. Serati M, Cattoni E, Braga A, Uccella S, Cromi A, Ghezzi F. Deep endometriosis and bladder and detrusor functions in women without urinary symptoms: a pilot study through an unexplored world. *Fertil Steril.* 2013 Nov; 100(5):1332–6.
12. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R, et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2005 Oct;20(10): 2698–704.

13. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis. *Fertil Steril*. 2006 Nov; 86(5 Suppl 1):S18–27.
14. Lasmar RB, Lasmar BP, Pillar C. Diagram to map the locations of endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. 2012 Jul; 118(1):42–6.
15. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn*. 2002; 21(2):167–78.
16. Schäfer W, Abrams P, Liao L, Mattiasson A, Pesce F, Spangberg A, et al. Good urodynamic practices: uroflowmetry, filling cystometry, and pressure-flow studies. *Neurourol Urodyn*. 2002; 21(3):261–74.
17. Robinson D, Staskin D, Laterza RM, Koelbl H. Defining female voiding dysfunction: ICI-RS 2011. *Neurourol Urodyn*. 2012 Mar; 31(3):313–6.
18. Rademakers K, Apostolidis A, Constantinou C, Fry C, Kirschner-Hermanns R, Oelke M, et al. Recommendations for future development of contractility and obstruction nomograms for women. ICI-RS 2014. *Neurourol Urodyn*. 2016 Feb; 35(2):307–11.
19. Wennberg A-L, Molander U, Fall M, Edlund C, Peeker R, Milsom I. A longitudinal population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in women. *Eur Urol*. 2009 Apr; 55(4):783–91.
20. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009. *Fertil Steril*. 2009 Nov; 92(5):1520–4.
21. Possover M, Chiantera V, Baekelandt J. Anatomy of the Sacral Roots and the Pelvic Splanchnic Nerves in Women Using the LANN Technique. *SurgLaparoscEndoscPercutan Tech*. 2007 Dec; 17(6):508–10.
22. Lemos N, Possover M. Laparoscopic approach to intrapelvic nerve entrapments. *J Hip Preserv Surg*. 2015 Jul; 2(2):92–8.

CAPÍTULO 4

1. DISCUSSÃO

2. CONCLUSÃO

3. SUPORTE FINANCEIRO

1. DISCUSSÃO

Este estudo transversal pré-planejado explorou as relações entre endometriose e DTUI, que foram avaliadas em mulheres com endometriose profunda histologicamente confirmada. Em resumo, considerando diferentes abordagens estatísticas, verificamos que a bexiga e o paramétrio são os principais locais pelos quais a endometriose desempenha um papel importante na gênese tanto de LUTS como de achados urodinâmicos. Na verdade, encontramos associação clara e significativa entre comprometimento da função de armazenamento e presença de endometriose na bexiga, enquanto pacientes com endometriose no paramétrio apresentaram maior chance de apresentar problemas obstrutivos durante a fase miccional.

No que se refere à propagação da endometriose na pélvis, a análise de agrupamento (**Figura 2**) reforça que a endometriose no compartimento anterior provavelmente ocorre de um modo independente quando comparado com o que ocorre no compartimento posterior, como relatado anteriormente por outros autores [\(58\)](#).

Quanto à localização das lesões, foram confirmadas endometriose em 93 (67.4%) ligamentos uterossacros, 84 (60.9%) reto, 54 (39.1%) ligamentos redondos, 51 (37.0%) paramétrios, 43 (31.2%) ovários, 32 (23.2%) bexiga, 30 (21.7%) parede vaginal posterior, 30 (21.7%) septo vesicouterino, 18 (13.0%) apêndice, 7 (5.1%) cólon sigmoide, 3 (2.2%) cécum e 1 (0.7%) ureter. Quando comparamos com trabalhos avaliando a DTUI no pré-operatório, observamos as seguintes características:

Bellester et al: ligamentos uterossacros 46 (92%), torus uterino/retrocervical 29 (58%), adenomiose 6 (12%), parede posterior da vagina 14 (28%), reto 33 (66%) e parâmetros 10 (20%)⁽²³⁾.

Panel et al: bexiga (infiltração superficial) 6 (20.0%), bexiga (infiltração profunda) 4 (13.0%), torus uterino/retrocervical 15 (50.0%), reto 2 (6.7%), parede vaginal posterior 8 (26.7%) e reto e vagina 5 (16.7%)⁽²⁸⁾.

Serati et al: 12 (100%) septo retovaginal e ligamentos uterossacros, 5 (41.7%) reto e 9 (75%) ureter extrínseco⁽²²⁾.

Spagnolo et al: 25 (100%) retosigmoide, 16 (64%) ligamentos uterossacros e paramétrio, 12 (48%) septo retovaginal e 7 (28%) vagina⁽²⁴⁾.

De Lapasse et al: 8 (66.7%) reto, 9 (75%) torus uterino, 10 (83.3%) ligamentos uterossacros e nenhuma lesão vesical⁽³⁰⁾.

Considerando a neuroanatomia funcional da pelve que controla a função de micção da bexiga, o plexo hipogástrico superior (formado por fibras do tronco simpático para-aórtico) origina os nervos hipogástricos, que carregam os sinais simpáticos para a uretra interna e a bexiga, garantindo o relaxamento do detrusor e contração do esfíncter uretral, promovendo assim a continência. Por outro lado, as raízes do nervo sacral podem ser encontradas justa-lateralmente à fáscia hipogástrica (o limite lateral do espaço pré-sacral), formam os nervos do plexo sacral e dão os ramos parassimpáticos finos chamados nervos esplâncnicos pélvicos, que promovem contração do detrusor e micção^(32,33). De acordo com nossos achados, a endometriose na bexiga e no paramétrio de alguma forma parece afetar diferentemente o equilíbrio desses dois eixos.

Antes de realizar ressecções pélvicas grandes para endometriose profunda (ou seja, retosigmoidectomia), os cirurgiões devem considerar a possibilidade de

complicações intestinais (49) e urinárias (23,59-61). De fato, a cirurgia de endometriose tem sido cautelosamente planejada com base em estudos de imagem, os quais mapeiam as lesões e avaliam a gravidade da doença com base na sua profundidade e localização (17,62). Além disso, as atuais técnicas cirúrgicas “poupadoras de nervos” têm reduzido o risco de retenção urinária persistente devido à lesão iatrogênica dos nervos pélvicos autonômicos, quando comparados com as técnicas convencionais (27). Portanto, quando uma DTUI importante é identificada após a cirurgia de endometriose, seu entendimento tem sido uma preocupação (28) porque também pode ser explicada pela inflamação / invasão dos nervos pélvicos que já existiam antes da cirurgia. Uma vez que algumas condições urinárias têm sido associadas a diferentes localizações das lesões endometriose, cirurgiões e pacientes poderiam estar mais preparados para considerar e discutir a estratégia cirúrgica pré-operatória, especialmente quando grandes ressecções são esperadas com base em estudos de imagem.

Os três sintomas mais prevalentes deste estudo foram, o esforço para urinar 43 (31,2%), sensação de esvaziamento incompleto 36 (26,1%) e intermitência 28 (20,3%). Os principais achados urodinâmicos foram: 48 (34,8%) baixa complacência vesical, 39 (28,3%) detrusor hipoativo, 33 (23,9%) sensação vesical anormal, 15 (10,9%) detrusor hiperativo, 11 (8%) resíduo pós-miccional anormal, 10 (7,2%) obstrução infravesical, 2 (1,4%) capacidade cistométrica máxima <300mL e pelo menos um achado anormal em 83 (60,1%).

Segundo de Lapasse et al, 2008 (30), avaliando 12 pacientes com endometriose nos ligamentos uterossacros, torus uterino e ou reto, apenas 2 casos (16,7%) com urodinâmica totalmente normais foram encontrados. Três (25%) pacientes apresentaram resíduo pós-miccional aumentado (>100mL), 4 (30%) apresentaram

hipertonia uretral, 3 (25%) instabilidade uretral, 3 (25%) disúria, 2 (16,7%) hipersensibilidade vesical, 2 (16,7%) insuficiência esfíncteriana da uretra, 1 (8,3%) hipoestesia vesical e 1 (8,3%) com baixa capacidade vesical. Estes autores chamam atenção e afirmam que mulheres com lesões nestes locais frequentemente apresentam desordem urinária.

Bellester et al ⁽²³⁾ avaliando 50 pacientes observaram que 14 pacientes (28%) apresentavam no pré-operatório alterações neurogênicas envolvendo o reflexo sacral e os músculos do assoalho pélvico. Dos 34 pacientes que fizeram urodinâmica, os autores não observaram diferença quando compararam achados no pré e pós-operatório e concluem que as pacientes com endometriose profunda possuem uma alta incidência de sintomas urinários e disfunções neurogênicas no pré-operatório.

Spagnolo et al 2014 ⁽²⁴⁾ avaliaram 25 mulheres no pré e no pós-operatório, não observando diferença significativa dos achados urodinâmicos e da manometria anorretal, mas observando que as portadoras de endometriose no compartimento posterior com lesões maiores que 30mm de diâmetro apresentavam mais disfunções urinárias. Eles concluíram também que a cirurgia preservadora de nervos parece não influenciar na motilidade e capacidade da bexiga e do colon retosigmoide.

Panel et al 2016 ⁽²⁸⁾ publicaram um artigo observando 30 mulheres e verificaram que 23 (76,7%) apresentaram 1 ou mais sintomas do trato urinário inferior (LUTS) e 29 (96,7%) tinham 1 ou mais achados anormais na urodinâmica. Eles agruparam estas mulheres em 2 grupos: portadoras somente de endometriose de compartimento posterior [20 pacientes (66,7%)] e compartimento anterior mais posterior [10 pacientes (33,3%)]. Os autores observaram que as pacientes com endometriose no compartimento anterior mais posterior tinham mais percepção vesical aumentada (90% versus 45%, $p=0,024$) e sensação de dor na bexiga (70,0% versus 30,0%,

p=0,04) quando comparado com as mulheres com endometriose somente no compartimento posterior. Sintomas miccionais (60,0%), piora da fluxometria (30%) e aumento da pressão de fechamento (90%) foram frequentes, porém não correlacionados com nenhum local específico de endometriose. Eles concluem que a endometriose infiltrando bexiga está associada com a sensação de dor vesical e sugerem alterações funcionais da micção por comprometimento da endometriose posterior nos plexos hipogástricos inferiores.

Observando 25 mulheres assintomáticas e portadoras de endometriose, ⁽²²⁾ dividiram-nas em grupo 1 (12 pacientes com endometriose profunda) e grupo 2 (13 pacientes somente endometriose no ovário). Observaram que a hiperatividade detrusora diagnosticada na urodinâmica estava correlacionada com a presença de endometriose profunda (grupo 1 – 91,7% [11/12] versus grupo 2 – 7,7% [1/13]). Observaram também que a capacidade cistométrica máxima foi menor no grupo 1 (340 [250-500] versus 500 [480-500], p=0,005), que a pressão detrusora na fase de enchimento foi mais elevada no grupo 1 (18cmH₂O [8-23] versus 4cmH₂O [1-11], p<0,0001), que a pressão detrusora máxima foi maior no grupo 1 (46cmH₂O [33-79] versus 29cmH₂O [15-40] no grupo 2, p=0,01) e que o resíduo pós-miccional > 100mL foi maior no grupo 1 (33% versus 0%). Os autores concluem que a endometriose profunda pode afetar significativamente a função do músculo detrusor da bexiga.

Nossa amostra nos permitiu estratificar e analisar preditores de forma isolada e num contexto multivariado, onde observamos que a bexiga foi um preditor independente e possui uma forte associação com fluxo intermitente (Intermitência) [p=0,029; OR=3,18 (IC 95% 1,12-8,97)], Urgência [p<0,001; OR=6,59 (IC 95% 2,48-17,53)], Estrangúria [p=0,048; OR=2,84 (IC 95% 1,01-7,99)], baixa complacência vesical [p<0,001; OR=30,10 (IC 95% 9,48-95,55)] e menor capacidade cistométrica

máxima (ml) [p=0,001; B=-39,79 (IC 95% -62,51- -17,06)]. Outro preditor independente foi o parâmetro (infiltração de pelo menos 1 lado) que está fortemente associado à esforço para urinar [p=0,008; OR=2,75 (IC 95% 1,31-5,80)], sensação de esvaziamento incompleto [p=0,008; OR=2,86 (IC 95% 1,31-6,25)], fluxo intermitente (Intermitência) [p<0,001; OR=10,91 (IC 95% 3,90-30,55)], estrangúria [p=0,054; OR=2,68 (IC 95% 0,98-7,32)], resíduo pós-miccional anormal [p=0,019; OR=5,21 (IC 95% 1,32-20,64)], obstrução infravesical [p=0,011; OR=7,91 (IC 95% 1,61-38,86)], maior pressão de abertura (cmH₂O) [p=0,016; B=5,89 (IC 95% 1,10-10,69)], menor fluxo máximo (ml/s) [p=0,060; B=-1,87 (IC 95% -3,83-0,08)] e maior resíduo pós-miccional [p=0,015; B=31,34 (IC 95% 6,14-56,55)].

Os pontos fortes deste estudo incluíram o tamanho substancial da amostra (quando comparado com estudos anteriores semelhantes - Tabela 3)) e o fato de que a endometriose foi confirmada histologicamente e cuidadosamente mapeada em todos os casos. Além disso, apesar da possibilidade de algum viés de mensuração, todos os casos foram gerenciados pela mesma equipe experiente (urologista, cirurgião geral, ginecologista, proctologista, radiologista, patologista, anesthesiologista e psicólogo), metodologicamente seguindo as estratégias de diagnóstico e tratamento. Finalmente, a fim de reduzir a confusão, as análises estatísticas avaliaram os dados não apenas através de testes bivariados, mas também em um contexto multivariado.

Embora várias pacientes do estudo já tenham sido submetidos a algum tratamento prévio para endometriose (isto é, incluindo terapia hormonal em curso ou laparoscopia apenas para fulguração de implantes superficiais), estas potenciais covariáveis não foram consideradas, o que pode denotar uma limitação deste estudo. Além disso, apesar desta amostra pretender representar uma população de mulheres

com endometriose profunda que estavam esperando para ser submetidas à cirurgia, os leitores devem interpretar esses resultados com cautela, devido à possibilidade de algum viés de seleção.

2. CONCLUSÃO

Os nossos resultados apontam para que a bexiga e os paramétrios sejam os locais-chave, nos quais a endometriose pode promover disfunção do trato urinário inferior.

O ligamento uterossacro e o reto foram os locais mais comumente afetados. Quando avaliamos a endometriose infiltrando o trato urinário, a bexiga foi a mais afetada.

Os três sintomas mais prevalentes foram identificados como obstrutivos (esforço para urinar, sensação de esvaziamento incompleto e intermitência).

O achado urodinâmico mais prevalente foi baixa complacência vesical, que se refere ao armazenamento da bexiga.

A endometriose infiltrando a bexiga está associada a fluxo intermitente (Intermitência), urgência, estrangúria, baixa complacência vesical e menor capacidade cistométrica máxima.

O paramétrio (endometriose infiltrando pelo menos 1 lado) está fortemente associado a esforço para urinar, sensação de esvaziamento incompleto, fluxo intermitente (Intermitência), estrangúria, resíduo pós-miccional anormal, obstrução infravesical, maior pressão de abertura, menor fluxo máximo e maior resíduo pós-miccional.

Em resumo, os resultados deste estudo demonstram uma maior chance de comprometimento da função de armazenamento quando há presença de endometriose na bexiga, enquanto pacientes com endometriose no paramétrio têm maior chance de apresentar problemas obstrutivos durante a fase miccional.

3. SUPORTE FINANCEIRO

Este estudo observacional foi desenvolvido com os recursos normalmente disponíveis à rotina de funcionamento do Serviço de Ginecologia do IFF, visto tratar-se de um estudo observacional que não deve interferir na assistência. Eventuais despesas com material de consumo (ex. papel, tinta para impressora) e o suprimento de equipamentos (ex. computadores, softwares, impressoras) foram inicialmente providos com recursos próprios do coordenador do projeto e demais pesquisadores colaboradores.

Em 2013, este projeto foi selecionado e aprovado pelo Programa de Apoio à Pesquisa (PIP) [Lista_IFF] nº 326- Nova classificação dos contemplados do PIP. O orçamento financeiro destinou-se basicamente à apresentação de trabalhos científicos em eventos científicos internacionais e à manutenção de equipamentos (computador e impressora) visando, em última análise, a publicação de artigos originais completos em periódicos científicos indexados internacionais de grande circulação (quadro abaixo).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

‘As normas para elaboração das referências seguem as adotadas pelos programas de pós-graduação do IFF’

1. Jones G, Kennedy S, Barnard A, Wong J, Jenkinson C. Development of an endometriosis quality-of-life instrument: The Endometriosis Health Profile-30. *Obstet Gynecol.* 2001 Aug;98(2):258-64.
2. Emmanuel KR, Davis C. Outcomes and treatment options in rectovaginal endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2005 Aug;17(4):399-402.
3. Dubernard G, Piketty M, Rouzier R, Houry S, Bazot M, Darai E. Quality of life after laparoscopic colorectal resection for endometriosis. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2006 May;21(5):1243-7.
4. Darai E, Bazot M, Rouzier R, Houry S, Dubernard G. Outcome of laparoscopic colorectal resection for endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2007 Aug;19(4):308-13.
5. Mengarda CV, Passos EP, Picon P, Costa AF, Picon PD. [Validation of Brazilian Portuguese version of quality of life questionnaire for women with endometriosis (Endometriosis Health Profile Questionnaire--EHP-30)]. *Rev Bras Ginecol E Obstetrícia Rev Fed Bras Soc Ginecol E Obstetrícia.* 2008 Aug;30(8):384-92.
6. Darai E, Dubernard G, Coutant C, Frey C, Rouzier R, Ballester M. Randomized trial of laparoscopically assisted versus open colorectal resection for endometriosis: morbidity, symptoms, quality of life, and fertility. *Ann Surg.* 2010 Jun;251(6):1018-23.
7. Darai E, Ballester M, Chereau E, Coutant C, Rouzier R, Wafo E. Laparoscopic versus laparotomic radical en bloc hysterectomy and colorectal resection for endometriosis. *Surg Endosc.* 2010 Dec;24(12):3060-7.
8. Veeraswamy A, Lewis M, Mann A, Kotikela S, Hajhosseini B, Nezhat C. Extragenital endometriosis. *Clin Obstet Gynecol.* 2010 Jun;53(2):449-66.
9. Abbott J, Hawe J, Hunter D, Holmes M, Finn P, Garry R. Laparoscopic excision of endometriosis: a randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril.* 2004 Oct;82(4):878-84.
10. Abbott JA, Hawe J, Clayton RD, Garry R. The effects and effectiveness of laparoscopic excision of endometriosis: a prospective study with 2-5 year follow-up. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2003 Sep;18(9):1922-7.
11. Cheong Y, William Stones R. Chronic pelvic pain: aetiology and therapy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2006 Oct;20(5):695-711.

12. Milingos S, Protopapas A, Drakakis P, Liapi A, Loutradis D, Kallipolitis G, et al. Laparoscopic management of patients with endometriosis and chronic pelvic pain. *Ann N Y Acad Sci.* 2003 Nov;997:269–73.
13. Roman JD. Surgical treatment of endometriosis in private practice: cohort study with mean follow-up of 3 years. *J Minim Invasive Gynecol.* 2010 Feb;17(1):42–6.
14. Coutinho A, Bittencourt LK, Pires CE, Junqueira F, Lima CMA de O, Coutinho E, et al. MR imaging in deep pelvic endometriosis: a pictorial essay. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc.* 2011 Apr;31(2):549–67.
15. Goncalves MO da C, Podgaec S, Dias JA, Gonzalez M, Abrao MS. Transvaginal ultrasonography with bowel preparation is able to predict the number of lesions and rectosigmoid layers affected in cases of deep endometriosis, defining surgical strategy. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2010 Mar;25(3):665–71.
16. Chamié LP, Blasbalg R, Gonçalves MOC, Carvalho FM, Abrão MS, de Oliveira IS. Accuracy of magnetic resonance imaging for diagnosis and preoperative assessment of deeply infiltrating endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* 2009 Sep;106(3):198–201.
17. Abrao MS, Gonçalves MO da C, Dias JA, Podgaec S, Chamie LP, Blasbalg R. Comparison between clinical examination, transvaginal sonography and magnetic resonance imaging for the diagnosis of deep endometriosis. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2007 Dec;22(12):3092–7.
18. Jones G, Jenkinson C, Kennedy S. Development of the Short Form Endometriosis Health Profile Questionnaire: the EHP-5. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil.* 2004 Apr;13(3):695–704.
19. Benbara A, Fortin A, Martin B, Palazzo L, Le Tohic A, Madelenat P, et al. [Surgical and functional results of rectosigmoidal resection for severe endometriosis]. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 2008 Dec;36(12):1191–201.
20. Adamyan LV. Minimally invasive surgery in gynecologic practice. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* 2003 Sep;82(3):347–55.
21. Carmignani L, Ronchetti A, Amicarelli F, Vercellini P, Spinelli M, Fedele L. Bladder psoas hitch in hydronephrosis due to pelvic endometriosis: outcome of urodynamic parameters. *Fertil Steril.* 2009 Jul;92(1):35–40.
22. Serati M, Cattoni E, Braga A, Uccella S, Cromi A, Ghezzi F. Deep endometriosis and bladder and detrusor functions in women without urinary symptoms: a pilot study through an unexplored world. *Fertil Steril.* 2013 Nov;100(5):1332–6.
23. Ballester M, Dubernard G, Wafo E, Bellon L, Amarenco G, Belghiti J, et al. Evaluation of urinary dysfunction by urodynamic tests, electromyography and quality of life questionnaire before and after surgery for deep infiltrating endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014 Aug;179:135–40.

24. Spagnolo E, Zannoni L, Raimondo D, Ferrini G, Mabrouk M, Benfenati A, et al. Urodynamic evaluation and anorectal manometry pre- and post-operative bowel shaving surgical procedure for posterior deep infiltrating endometriosis: a pilot study. *J Minim Invasive Gynecol*. 2014 Dec;21(6):1080-5.
25. Fadhlouli A, Gillon T, Lebbi I, Bouquet de Jolinière J, Feki A. Endometriosis and Vesico-Sphincteral Disorders. *Front Surg*. 2015;2:23.
26. Panel P, Huchon C, Estrade-Huchon S, Le Tohic A, Fritel X, Fauconnier A. Bladder symptoms and urodynamic observations of patients with endometriosis confirmed by laparoscopy. *Int Urogynecology J*. 2016 Mar;27(3):445-51.
27. De Resende JAD, Cavalini LT, Crispi CP, de Freitas Fonseca M. Risk of urinary retention after nerve-sparing surgery for deep infiltrating endometriosis: A systematic review and meta-analysis. *Neurourol Urodyn*. 2015 Oct 19;
28. Panel P, Huchon C, Estrade-Huchon S, Le Tohic A, Fritel X, Fauconnier A. Bladder symptoms and urodynamic observations of patients with endometriosis confirmed by laparoscopy. *Int Urogynecology J*. 2016 Mar;27(3):445-51.
29. Ballester M, Santulli P, Bazot M, Coutant C, Rouzier R, Daraï E. Preoperative evaluation of posterior deep-infiltrating endometriosis demonstrates a relationship with urinary dysfunction and parametrial involvement. *J Minim Invasive Gynecol*. 2011 Feb;18(1):36-42.
30. De Lapasse C, Renouvel F, Chis C, Grosdemouge I, Panel P. [Urinary functional and urodynamic preoperative evaluation of patients with deep pelvic surgical endometriosis: about 12 cases]. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2008 Mar;36(3):272-7.
31. Reis PS, Duarte A, Buonora S, Resende JAD. Complicações na cirurgia laparoscópica. In: *Tratado de Endoscopia Ginecológica - Cirurgia Minimamente Invasiva*. Claudio Peixoto Crispi; 2012. p. 184-200.
32. Possover M, Chiantera V, Baekelandt J. Anatomy of the Sacral Roots and the Pelvic Splanchnic Nerves in Women Using the LANN Technique. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2007 Dec;17(6):508-10.
33. Lemos N, Possover M. Laparoscopic approach to intrapelvic nerve entrapments. *J Hip Preserv Surg*. 2015 Jul;2(2):92-8.
34. Eskenazi B, Mocarelli P, Warner M, Samuels S, Vercellini P, Olive D, et al. Serum dioxin concentrations and endometriosis: a cohort study in Seveso, Italy. *Environ Health Perspect*. 2002 Jul;110(7):629-34.
35. Guo S-W. The association of endometriosis risk and genetic polymorphisms involving dioxin detoxification enzymes: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006 Feb 1;124(2):134-43.
36. Heilier J-F, Donnez J, Nackers F, Rousseau R, Verougstraete V, Rosenkranz K, et al. Environmental and host-associated risk factors in endometriosis and deep

- endometriotic nodules: a matched case-control study. *Environ Res.* 2007 Jan;103(1):121-9.
37. Heilier J-F, Donnez J, Lison D. Organochlorines and endometriosis: a mini-review. *Chemosphere.* 2008 Mar;71(2):203-10.
 38. Bruner-Tran KL, Yeaman GR, Crispens MA, Igarashi TM, Osteen KG. Dioxin may promote inflammation-related development of endometriosis. *Fertil Steril.* 2008 May;89(5 Suppl):1287-98.
 39. Rogers PAW, D'Hooghe TM, Fazleabas A, Gargett CE, Giudice LC, Montgomery GW, et al. Priorities for endometriosis research: recommendations from an international consensus workshop. *Reprod Sci Thousand Oaks Calif.* 2009 Apr;16(4):335-46.
 40. Benagiano G, Brosens I. In utero exposure and endometriosis. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2014 Feb;27(3):303-8.
 41. Bellelis P, Podgaec S, Abrão MS. [Environmental factors and endometriosis: a point of view]. *Rev Bras Ginecol E Obstetrícia Rev Fed Bras Soc Ginecol E Obstetrícia.* 2014 Oct;36(10):433-5.
 42. Le Moal J, Sharpe RM, Jørgensen N, Levine H, Jurewicz J, Mendiola J, et al. Toward a multi-country monitoring system of reproductive health in the context of endocrine disrupting chemical exposure. *Eur J Public Health.* 2016 Feb;26(1):76-83.
 43. Cornillie FJ, Oosterlynck D, Lauweryns JM, Koninckx PR. Deeply infiltrating pelvic endometriosis: histology and clinical significance. *Fertil Steril.* 1990 Jun;53(6):978-83.
 44. Dubernard G, Rouzier R, David-Montefiore E, Bazot M, Darai E. Use of the SF-36 questionnaire to predict quality-of-life improvement after laparoscopic colorectal resection for endometriosis. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2008 Apr;23(4):846-51.
 45. Bazot M, Malzy P, Cortez A, Roseau G, Amouyal P, Darai E. Accuracy of transvaginal sonography and rectal endoscopic sonography in the diagnosis of deep infiltrating endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007 Dec;30(7):994-1001.
 46. Bazot M, Lafont C, Rouzier R, Roseau G, Thomassin-Naggara I, Darai E. Diagnostic accuracy of physical examination, transvaginal sonography, rectal endoscopic sonography, and magnetic resonance imaging to diagnose deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril.* 2009 Dec;92(6):1825-33.
 47. Oliveira MAP, Crispi CP, Oliveira FM, Junior PS, Raymundo TS, Pereira TD. Double circular stapler technique for bowel resection in rectosigmoid endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2014 Feb;21(1):136-41.

48. Zanatta A, Sousa JS, Machado RL, Polcheira PA. Laparoscopic discoid anterior rectal excision with the circular stapler for rectosigmoid endometriosis, performed by the gynecologic surgeon. *J Minim Invasive Gynecol*. 2015 Jan;22(1):8-9.
49. Oliveira MAP, Pereira TRD, Gilbert A, Tulandi T, de Oliveira HC, De Wilde RL. Bowel complications in endometriosis surgery. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015 Nov 14;
50. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis. *Fertil Steril*. 2006 Nov;86(5 Suppl 1):S18-27.
51. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R, et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2005 Oct;20(10):2698-704.
52. The periodic health examination. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. *Can Med Assoc J*. 1979 Nov 3;121(9):1193-254.
53. Wennberg A-L, Molander U, Fall M, Edlund C, Peeker R, Milsom I. A longitudinal population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in women. *Eur Urol*. 2009 Apr;55(4):783-91.
54. Schäfer W, Abrams P, Liao L, Mattiasson A, Pesce F, Spangberg A, et al. Good urodynamic practices: uroflowmetry, filling cystometry, and pressure-flow studies. *Neurourol Urodyn*. 2002;21(3):261-74.
55. Lasmar RB, Lasmar BP, Pillar C. Diagram to map the locations of endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. 2012 Jul;118(1):42-6.
56. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn*. 2002;21(2):167-78.
57. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009. *Fertil Steril*. 2009 Nov;92(5):1520-4.
58. Abrao MS, Dias JA, Bellelis P, Podgaec S, Bautzer CR, Gromatsky C. Endometriosis of the ureter and bladder are not associated diseases. *Fertil Steril*. 2009 May;91(5):1662-7.
59. Kavallaris A, Banz C, Chalvatzas N, Hornemann A, Luedders D, Diedrich K, et al. Laparoscopic nerve-sparing surgery of deep infiltrating endometriosis: description of the technique and patients' outcome. *Arch Gynecol Obstet*. 2011 Jul;284(1):131-5.
60. Spagnolo E, Zannoni L, Raimondo D, Ferrini G, Mabrouk M, Benfenati A, et al. Urodynamic evaluation and anorectal manometry pre- and post-operative bowel

shaving surgical procedure for posterior deep infiltrating endometriosis: a pilot study. *J Minim Invasive Gynecol.* 2014 Dec;21(6):1080-5.

61. Volpi E, Ferrero A, Sismondi P. Laparoscopic identification of pelvic nerves in patients with deep infiltrating endometriosis. *Surg Endosc.* 2004 Jul;18(7):1109-12.
62. Chapron C, Santulli P, de Ziegler D, Noel J-C, Anaf V, Streuli I, et al. Ovarian endometrioma: severe pelvic pain is associated with deeply infiltrating endometriosis. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2012 Mar;27(3):702-11.

ANEXOS

Anexo 1 – TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



Instituto Fernandes Figueira
Fundação Oswaldo Cruz
Serviços de Anestesiologia & de Ginecologia

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidada a participar da pesquisa **Estudo urodinâmico em portadoras de endometriose profunda: avaliação das principais alterações miccionais e da possível relação com a localização das lesões.**

Sua participação é voluntária, ou seja, não é obrigatória e você poderá desistir de participar a qualquer momento. Neste caso, sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição.

COORDENADOR DO PROJETO: Dr. Márlon de Freitas Fonseca (CRM 52-65.626-7). Tel (21) 9631-9500.

VICE-COORDENADOR: Dr. José Anacleto Dutra de Resende Júnior (CRM 52-78.349-8). Tel (21) 9169-4599.

OBJETIVOS: Estudar a relação entre a localização da endometriose e as principais alterações que ela pode trazer para sua bexiga.

PROCEDIMENTOS DO ESTUDO: Neste estudo, você responderá perguntas sobre seu estado geral de saúde enquanto faremos um levantamento dos resultados da sua ressonância nuclear magnética e do seu estudo urodinâmico (exames que você já realizou para avaliação da endometriose).

RISCOS E DESCONFORTOS: Sua participação neste estudo não trará risco algum para você. Seu tratamento não sofrerá nenhum tipo de mudança ou atraso em função da sua participação. Participando ou não desta pesquisa, você receberá o mesmo tipo de tratamento para endometriose. Lembramos que serão apenas colhidas informações e não se trata de nenhum tipo de experimento ou teste, assim como você não precisara realizar nenhum exame além dos que você já realizou.

BENEFÍCIOS: Participando deste estudo, você estará ajudando a entender melhor quais pacientes devem fazer o estudo urodinâmico e quais não precisariam fazer este exame na rotina pré-operatória.

CUSTO/REEMBOLSO PARA O PARTICIPANTE: Você não receberá nenhum pagamento pela sua participação.

CONFIDENCIALIDADE DA PESQUISA: Haverá total sigilo quanto à sua identidade, ou seja, seu nome não será divulgado nesta pesquisa.

Eu, _____, RG _____,

CPF _____, declaro que entendi as informações contidas nesse documento e que tive minhas dúvidas devidamente esclarecidas pelo pesquisador. Entendi que posso retirar o consentimento a qualquer momento, sem que isso leve a qualquer penalidade e declaro ainda que recebi uma cópia desse Termo de Consentimento.

NOME LEGÍVEL DO PESQUISADOR:	NOME LEGÍVEL DA PARTICIPANTE:
Assinatura:	Assinatura:

ENDEREÇO: Instituto Fernandes Figueira. Av. Rui Barbosa, 716. Flamengo, Rio de Janeiro-RJ. Tel (21) 2554-1866.

Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) - Ministério da Saúde.
<http://portal2.saude.gov.br/sisnep>

Esplanada dos Ministérios – Bloco G, Anexo B – sala 436 b Cep: 70.058-900 Brasília – DF
Telefone: (61) 3315-2951. Telefax: (61) 3315-3701. E-mail: conep@saude.gov.br

Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Instituto Fernandes Figueira (IFF)
Av. Rui Barbosa, 716 - Flamengo - Rio de Janeiro – RJ. Tel: (21) 2554-1700
E-mail: cepiff@iff.fiocruz.br

Rio de Janeiro, ____/____/____.

Anexo 2 – Aprovação do projeto intitulado QUALIDADE DE VIDA ANTES E APÓS LAPAROSCOPIA CITORREDUTORA PARA ENDOMETRIOSE PROFUNDA INFILTRATIVA EM MULHERES DO RIO DE JANEIRO pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP-IFF) subordinado à Comissão Nacional de Ética em Pesquisa do Ministério da Saúde do Brasil (CONEP), obedecendo as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas envolvendo Seres Humanos (CNS resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012).

Andamento do projeto - CAAE - 0035.0.008.000-11				
Título do Projeto de Pesquisa QUALIDADE DE VIDA ANTES E APÓS LAPAROSCOPIA CITORREDUTORA PARA ENDOMETRIOSE PROFUNDA INFILTRATIVA EM MULHERES DO RIO DE JANEIRO.				
Situação	Data Inicial no CEP	Data Final no CEP	Data Inicial na CONEP	Data Final na CONEP
Aprovado no CEP	16/05/2011 09:21:02	30/08/2011 11:01:44		
Descrição	Data	Documento	Nº do Doc	Origem
2 - Recebimento de Protocolo pelo CEP (Check-List)	16/05/2011 09:21:02	Folha de Rosto	0035.0.008.000-11	CEP
3 - Protocolo Pendente no CEP	30/05/2011 09:15:59	Folha de Rosto	0035/11	CEP
4 - Protocolo Aprovado no CEP	30/08/2011 11:01:44	Folha de Rosto	0035/11	CEP
1 - Envio da Folha de Rosto pela Internet	09/05/2011 12:56:03	Folha de Rosto	FR426042	Pesquisador

[Voltar](#)


APROVADO

Valido até 31/10/2015

Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ

M. Thales
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ

Anexo 3 – Aprovação do projeto intitulado ESTUDO URODINÂMICO EM PORTADORAS DE ENDOMETRIOSE PROFUNDA: AVALIAÇÃO DAS PRINCIPAIS ALTERAÇÕES MICCIONAIS E DA POSSÍVEL RELAÇÃO COM A LOCALIZAÇÃO DAS LESÕES pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP-IFF) subordinado à Comissão Nacional de Ética em Pesquisa do Ministério da Saúde do Brasil (CONEP), obedecendo as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas envolvendo Seres Humanos (CNS resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012).

INSTITUTO FERNANDES
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/
MS 

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ESTUDO URODINÂMICO EM PORTADORAS DE ENDOMETRIOSE PROFUNDA: AVALIAÇÃO DAS PRINCIPAIS ALTERAÇÕES MICCIONAIS E DA POSSÍVEL RELAÇÃO COM A LOCALIZAÇÃO DAS LESÕES.

Pesquisador: Marlon de Freitas Fonseca

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 15381613.0.0000.5269

Instituição Proponente: Instituto Fernandes Figueira - IFF/ FIOCRUZ - RJ/ MS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 359.168

Data da Relatoria: 18/07/2013

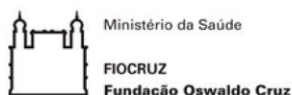
Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Anexo 4 – Formulário de coleta de dados - Avaliação Clínica (parte-1)



Ficha de coleta de dados do projeto de pesquisa de doutorado.

José Anacleto Dutra de Resende Júnior

ESTUDO URODINÂMICO EM PORTADORAS DE ENDOMETRIOSE PROFUNDA: AVALIAÇÃO DAS PRINCIPAIS ALTERAÇÕES MICCIONAIS E DA POSSÍVEL RELAÇÃO COM A LOCALIZAÇÃO DAS LESÕES.

Nome do pesquisador que preencheu esta ficha:

Nome do paciente:

Data de nascimento

Data da consulta

Sintomas Urinários

- Sim
 Não

Percepção de enchimento vesical

- Normal
 Diminuído
 Aumentado

Urgência miccional

- Sim
 Não

Perda urinária

- Sim
 Não

Incontinência Urinária (IU):

Quant. de micção ao dia :

Nictúria

Disúria / Estrangúria

- Sim
 Não

Jato miccional

Jato interrompido

- Sim
 Não

Necessidade de aumento da pressão abdominal para micção

- Sim
 Não

Anexo 5 – Formulário de coleta de dados - Avaliação Clínica (parte-2)

Sensação de esvaziamento completo		Necessidade de retorno para urinar		
<input type="radio"/> Sim		<input type="text"/>		
<input type="radio"/> Não				
<hr/>				
Qualidade da vida miccional:				
<input type="text"/>				
Dor lombar:		Irradiada para flanco		
<input type="text"/>		<input type="radio"/> Sim		
		<input type="radio"/> Não		
Náuseas	Vômitos	Febre	Hiporexia	Toxemia
<input type="radio"/> Sim	<input type="radio"/> Sim	<input type="radio"/> Sim	<input type="radio"/> Sim	<input type="radio"/> Sim
<input type="radio"/> Não	<input type="radio"/> Não	<input type="radio"/> Não	<input type="radio"/> Não	<input type="radio"/> Não
<hr/>				
Infecção urinária de repetição (ITU)		Hematúria	Clínica de insuficiência renal	
<input type="radio"/> Sim		<input type="radio"/> Sim	<input type="radio"/> Sim	
<input type="radio"/> Não		<input type="radio"/> Não	<input type="radio"/> Não	
Outras anotações:				
<input type="text"/>				

Anexo 6 – Formulário de coleta de dados - Estudo Urodinâmico

ESTUDO URODINÂMICO		DATA DO ESTUDO URODINÂMICO	
<input type="text"/>			
FLUXOMOTRIA LIVRE			
Fluxo máximo (mL/seg)	Volume urinado (mL)	Padrão da curva	Resíduo pós-miccional (mL)
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="radio"/> Normal <input type="radio"/> Anormal	<input type="text"/>
CISTOMETRIA			
Sensibilidade	Hiperatividade	IU de esforço - Pressão de perda (cmH ₂ O)	IU de urgência - Pressão de perda (cmH ₂ O)
<input type="text"/>	<input type="radio"/> Ausente <input type="radio"/> Presente	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Complacência (mL/cmH ₂ O)		Capacidade cistométrica máxima (CCM) (mL)	
<input type="text"/>		<input type="text"/>	
ESTUDO MICCIONAL			
Pressão abertura uretral (cmH ₂ O)	Pressão detrusora micção máxima (cmH ₂ O)	Pressão detrusora fluxo máximo (cmH ₂ O)	Pressão detrusora de fechamento (cmH ₂ O)
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Fluxo máximo (mL/seg)	Volume urinado (mL)	Resíduo pós-miccional (mL)	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Conclusão do Estudo Urodinâmico			
<input type="text"/>			
Outras anotações:			
<input type="text"/>			

Anexo 7 – Formulário de coleta de dados – Localização das lesões - Exame Histopatológico**Localizações dos focos de endometriose:**

Ligamento Redondo Direito

- Não
 Sim

Ligamento Redondo Esquerdo

- Não
 Sim

Septo Vésico-Uterino

- Não
 Sim

Bexiga

- Não
 Sim

Parede posterior da vagina:

- Não
 Sim

Útero:

- Não
 Sim

Retrocervical:

- Não
 Sim

Ligamento Uterosacro Direito:

- Não
 Sim

Ligamento Uterosacro Esquerdo:

- Não
 Sim

Paramétrio Direito:

- Não
 Sim

Paramétrio Esquerdo:

- Não
 Sim

Ovário Direito

- Não
 Sim

Ovário Esquerdo

- Não
 Sim

Ureter Direito

- Não
 Sim

Ureter Esquerdo

- Não
 Sim

Cólon Sigmóide

- Não
 Sim

Reto

- Não
 Sim

Céco

- Não
 Sim

Apêndice Cecal

- Não
 Sim

Outras anotações:

--

Anexo 8. Glossário das variáveis selecionadas para análise estatística

VARIÁVEIS SELECIONADAS E AGRUPADAS PARA A LOCALIZAÇÃO DAS LESÕES INFILTRATIVAS

Localização das lesões confirmadas pela cirurgia (exame histopatológico)	Natureza da variável	Valores possíveis
1. Septo Vesicouterino	Dicotômica	Sim ou Não
2. Bexiga	Dicotômica	Sim ou Não
3. Ligamento Redondo Direito	Dicotômica	Sim ou Não
4. Ligamento Redondo Esquerdo	Dicotômica	Sim ou Não
5. Ligamento Uterossacro Direito	Dicotômica	Sim ou Não
6. Ligamento Uterossacro Esquerdo	Dicotômica	Sim ou Não
7. Paramétrio Direito	Dicotômica	Sim ou Não
8. Paramétrio Esquerdo	Dicotômica	Sim ou Não
9. Reto	Dicotômica	Sim ou Não
10. Parede Posterior da Vagina	Dicotômica	Sim ou Não
11. Ovário esquerdo	Dicotômica	Sim ou Não
12. Ovário direito	Dicotômica	Sim ou Não
13. Apêndice	Dicotômica	Sim ou Não
14. Sigmoides	Dicotômica	Sim ou Não
15. Ceco	Dicotômica	Sim ou Não
16. Ureter direito	Dicotômica	Sim ou Não
17. Ureter esquerdo	Dicotômica	Sim ou Não

VARIÁVEIS SELECIONADAS PARA A AVALIAÇÃO CLÍNICA

Avaliação Clínica	Natureza da variável	Valores possíveis
1. Urgência miccional	Dicotômica	Sim ou Não.
2. Incontinência Urinária	Categórica nominal	Não, Esforço, Urgência ou Mista.
3. Quant. de micção ao dia	Numérica discreta	Número
4. Nictúria	Numérica discreta	Número
5. Disúria / Estrangúria	Dicotômica	Sim ou Não.
6. Jato miccional	Categórica ordinal	Diminuída, Normal ou Aumentada.
7. Jato interrompido	Dicotômica	Sim ou Não.
8. Necessidade de aumento da pressão abdominal para micção / Esforço para urinar	Dicotômica	Sim ou Não.
9. Sensação de esvaziamento completo	Dicotômica	Sim ou Não.
10. Qualidade da vida miccional	Categórica ordinal	Péssima, Ruim, Boa, Muito boa ou Excelente.
11. Infecção urinária de repetição (ITU)	Dicotômica	Sim ou Não.
12. Hematúria	Dicotômica	Sim ou Não.

VARIÁVEIS SELECIONADAS PARA O ESTUDO URODINÂMICO

Estudo Urodinâmico	Natureza da variável	Valores possíveis
<u>CISTOMETRIA</u>		
1. Sensibilidade	Categórica ordinal	Diminuída, Normal ou Aumentada.
2. Hiperatividade detrusora	Dicotômica	Sim ou Não.
3. Complacência vesical	Numérica contínua	Número
4. Capacidade cistométrica máxima	Numérica contínua	Número
<u>ESTUDO MICCIONAL</u>		
5. Pressão abertura uretral	Numérica contínua	Número
6. Pressão detrusora micção máxima	Numérica contínua	Número
7. Pressão detrusora fluxo máximo	Numérica contínua	Número
8. Pressão detrusora de fechamento	Numérica contínua	Número
9. Fluxo máximo	Numérica contínua	Número
10. Volume urinado	Numérica contínua	Número
11. Resíduo pós-miccional	Numérica contínua	Número

