

Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico
Faculdade de Ciências Médicas
Departamento de Cirurgia Geral
Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia e Ciências Cirúrgicas

Pré-projeto de Mestrado Acadêmico

**AVALIAÇÃO DA CISTOSCOPIA PRÉ-OPERATÓRIA NO
TRATAMENTO CIRÚRGICO DA ENDOMETRIOSE PROFUNDA**

Pré-projeto



a ser apresentado à comissão de seleção para o curso de mestrado acadêmico do Programa de pós-graduação Fisiopatologia e Ciências Cirúrgicas do Centro Biomédico da Faculdade de Ciências Médicas/Universidade do Estado do Rio de Janeiro(UERJ) .

Assinatura do Candidato

Fernando Salles da Silva Filho

Contatos - Tel.: (21) 9.9655-7825 (cel.); (21) 2521-3715 - fernandosallessf@gmail.com

Assinatura do Orientador

Prof. Dr. José Anacleto Dutra de Resende Júnior

Contatos - Tel.: (21) 9.9169-4599 (cel.); 3437-5839 (res.) - joseanacletojunior@gmail.com

Rio de Janeiro, 16 de outubro de 2019

Obs. Este projeto compreende atividades, métodos, conhecimentos e práticas voltadas a um processo de inovação com foco sobre a assistência às portadoras de endometriose.

RESUMO

Endometriose é uma doença caracterizada pela presença de células endometriais fora da cavidade uterina. A prevalência é alta: estima-se que a doença atinja cerca de 6 a 10 % das mulheres em idade reprodutiva. Cerca de 30% dos casos de endometriose pélvica são consideradas como a forma profunda (quando o foco invade mais de 5 mm os tecidos). A endometriose urinária é estimada em 1% dos casos, sendo principalmente localizada na bexiga. O uso da ultrassonografia e da ressonância magnética na avaliação pré-operatória já está bem estabelecido. Eles possuem níveis elevados de especificidade na detecção de lesões, mas possuem limitações em lesões pequenas. Por outro lado, os dados na literatura a respeito da necessidade de avaliação da endometriose profunda com a cistoscopia são escassos. Ela pode ser utilizada para complementar a avaliação da doença, detectar lesões pequenas e também prever o risco da necessidade de reimplante ureteral em lesões próximas ao óstio ureteral, o que permite um melhor planejamento cirúrgico com uma equipe treinada.

O objetivo principal do estudo é avaliar a importância da cistoscopia pré-operatória em uma série de pacientes submetidas a cirurgia citoredutora minimamente invasiva para tratamento da endometriose profunda. Além disso, avaliar a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo da cistoscopia nestes casos. Em paralelo, pretende-se descrever os principais achados identificados na bexiga através da cistoscopia e da ressonância magnética na amostra em estudo.

Este estudo observacional trabalhará com dados coletados de forma prospectiva entre janeiro de 2011 e dezembro de 2019. Serão incluídas pacientes submetidas a cirurgia de endometriose profunda. Serão excluídas as pacientes com cirurgias pélvicas prévias, urológicas ou não, além de outras condições que alterem a anatomia pélvica, como prolapso de órgãos pélvicos.

ABSTRACT

Endometriosis is a condition defined by the presence of endometrial cells outside the uterus. It has a high prevalence: it is estimated that the disease affects about 6-10 % of women in reproductive age. About 30% of the cases are classified as deep endometriosis (when the endometrial tissue infiltrates more than 5mm deep). Urinary endometriosis corresponds to 1% of cases, and in most cases, is located in the bladder.

Transvaginal Ultrasound and Nuclear Magnetic Resonance have a well-established role in the evaluation of these patients. They have high levels of specificity in detecting endometrial lesions, but have limitations in small lesions. Cystoscopy can be used in this evaluation, however, data about its use is scarce. It may be useful in detecting small lesions, and also a predictor in defining the need of a ureteral reimplantation in those that are close to the ureteral ostium.

The aim of the study is to evaluate the importance of preoperative cystoscopy in patients undergoing surgery for deep endometriosis. Furthermore, to assess sensibility, specificity, positive predictive value and negative predictive value of cystoscopy in patients with deep endometriosis undergoing surgery, besides describing the main findings in this procedure, and also in Nuclear Magnetic Resonance.

This is an observational study with data collected prospectively from January 2011 to December 2019, of preoperative evaluation of patients undergoing surgery for deep endometriosis. Patients with previous pelvic surgery, urological or not, beyond other condition that may change local anatomy, like prolapse of pelvic organs will be excluded of the study.

INTRODUÇÃO

A endometriose é uma doença definida pela presença de tecido endometrial fora da cavidade uterina. É uma doença progressiva, sem etiopatogenia claramente estabelecida, influenciada por fatores genéticos e ambientais. (1) Acredita-se que a menstruação retrógrada de células endometriais sensíveis a estrogênio promove sua implantação no peritônio, resultando em uma resposta inflamatória, com angiogênese, fibrose, aderências, infiltração neural e distorção anatômica. (2)

A doença afeta 6 a 10% de mulheres na idade reprodutiva e mais de 50% das mulheres com infertilidade e dor pélvica, sendo a principal causa destas condições. (3)

As lesões podem ser de 3 tipos: lesões peritoneais superficiais, endometriomas ovarianos ou endometriose profunda, quando os implantes ectópicos infiltram mais de 5mm em relação à superfície. (4)

O acometimento do trato urinário tem incidência de apenas 1 a 2%, sendo que a bexiga é acometida em 84% destes casos, principalmente na cúpula e assoalho vesical. A endometriose vesical pode ser primária quando ocorre espontaneamente, e secundária quando decorrente de procedimento pélvico prévio, como histerectomia ou cesárea. Está associada a lesões em outros locais em 90% dos casos. (5)

Existem 2 mecanismos fisiopatológicos distintos para a endometriose vesical. Na cúpula, está relacionado ao desenvolvimento de implantes endometriais no fundo de saco de Douglas. Já as lesões trigonais são secundárias à adenomiose de parede anterior. (6)

Quando acomete o trato urinário inferior e estruturas adjacentes podem ocorrer sintomas miccionais. O envolvimento parametrial está associado a sintomas urinários de esvaziamento, já a infiltração vesical cursa principalmente com sintomas de armazenamento. (7)

A ultrassonografia transvaginal (USGTV) tem um papel importante na avaliação inicial, identificando a presença de lesões hipoeecóicas envolvendo qualquer porção de sua parede. (8)

A especificidade da USGTV em identificar lesões de endometriose na bexiga alcança quase 100%, mas é pior quando as lesões são pequenas (<3 cm) e se a paciente já foi submetida a procedimentos cirúrgicos. Nesses casos a sensibilidade não ultrapassa 50%. (9)

A ressonância magnética (RM) vem sendo empregada como rotina em todas as pacientes com suspeita de endometriose profunda e pode identificar lesões em diferentes sítios em uma só avaliação, permitindo avaliar a extensão da doença.

Para a avaliação de endometriose no trato urinário não existem protocolos bem estabelecidos para sua realização. Maccagnano et al. descreveram a realização da RM com a bexiga completamente vazia, a fim de se visualizar o recesso vesicouterino, local mais comumente acometido.(9) Em contraste, Kruger et al. descreveram RM realizada com a bexiga repleta, o que permitiu a avaliação da localização da lesão vesical e o envolvimento ureteral. (10)

Em relação à acurácia, se for realizada num aparelho de 3-Tesla, a sensibilidade atinge 88% e especificidade é maior que 98%.(11)

A cistoscopia possui importância principalmente nas pacientes onde a RM ou USGTV sugerem presença de focos de endometriose no compartimento anterior. Nos casos de lesões infiltrativas até a mucosa vesical, é capaz de definir a localização exata, tamanho e distância aos óstios ureterais, bem como sua projeção no trajeto do ureter intramural. Tais achados podem ser decisivos na abordagem cirúrgica que pode variar de uma simples ureterólise até uma ureterectomia com anastomose uretero-ureteral ou um reimplante uretero-vesical. A realização da cistoscopia concomitante com o toque vaginal se faz importante para avaliar doença ou áreas de aderências localizadas no septo vesicouterino. Isto pode dar indícios da necessidade de cistectomia parcial ou shaving de bexiga com reforço com sutura. Os achados na endometriose acometendo a parede vesical variam conforme a fase do ciclo menstrual. No

período menstrual pode ser detectada uma área elevada na parede vesical, com congestão e edema ao redor. Podem ser evidenciados pequenos cistos translúcidos ou com aspecto azulado devido ao acúmulo de sangue. No período intermenstrual o tumor regride de tamanho e somente alguns cistos com fluido azulado podem ser vistos. (12)

Alguns autores sugerem que o diagnóstico deve ser realizado através de biópsia profunda da parede vesical, pois biópsias superficiais podem revelar apenas cistites inespecíficas. Isso pode ser explicado pela fisiopatologia da doença, já que a lesão se desenvolve da serosa em direção a mucosa. (5)

Essa prática é pouco realizada pelo potencial risco de sangramento, perfuração e outras complicações. Além disso, sua sensibilidade é de aproximadamente 26%. (13)

JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA DO ESTUDO

Incertezas quanto à necessidade da cistoscopia na avaliação pré-operatória.

Os dados na literatura a respeito da necessidade de avaliação da endometriose profunda com a cistoscopia são escassos. Uma pesquisa inicial no PubMed (plataforma virtual de consulta à base de dados bibliográficos da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos da América - MEDLINE) com os termos *cystoscopy AND endometriosis* identificou 145 publicações em 16/10/2019, das quais somente 7 abordavam de alguma forma o papel da cistoscopia na avaliação pré-operatória de mulheres candidatas a cirurgia para endometriose; destes, apenas 4 estudos observacionais analisaram a sua capacidade de detecção de lesões, todos com amostras pequenas (a maior amostra foi de 40 pacientes) e nenhum deles estimou sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo.

Thonnon et al. comparou a eficácia da USGTV, RM e cistoscopia em identificar a lesão de endometriose e caracterizar seu tamanho, localização e distância dos óstios ureterais. Apesar da limitação pelo pouco número de pacientes (n=8), a USGTV identificou todos os 8 casos de endometriose. A RM identificou 7 dos 8 casos, mas ao contrário da USGTV, foi incapaz de caracterizar a distância ao meato ureteral. Isso pode ser explicado pelo fato de realizar o exame na paciente com a bexiga vazia. A aferição da distância da lesão aos óstios ureterais ao USGTV foi semelhante à cistoscopia. (14)

A USGTV e RM possuem níveis elevados de especificidade na detecção de lesões, mas possuem limitações em lesões menores que 3 cm. A cistoscopia pode ser útil como preditor de risco para a necessidade de reimplante ureteral em lesões que distam menos de 2cm do óstio ureteral, o que permite o planejamento cirúrgico com uma equipe treinada, mas seu papel nessa condição clínica ainda não foi bem estabelecido. (15)

OBJETIVOS

Objetivo geral

Avaliar a importância da cistoscopia pré-operatória em uma série de pacientes submetidas a cirurgia citorrredutora minimamente invasiva para tratamento da endometriose profunda no período de 2011 a 2019.

Objetivos específicos:

1. Avaliar os principais achados pela cistoscopia, pela RM e pela cirurgia (laudo histopatológico das peças cirúrgicas) na amostra em estudo.

2. Avaliar sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo da cistoscopia para detecção de lesão de endometriose de bexiga utilizando o laudo histopatológico da peça cirúrgica como padrão de referência.
3. Avaliar os critérios utilizados para indicação de cistoscopia pré-operatória em mulheres com endometriose profunda no período.
4. Avaliar a cistoscopia pré-operatória como ferramenta preditora da necessidade da realização de cistectomia parcial ou de reimplante de ureter.

METODOLOGIA

Local de realização do estudo

No Rio de Janeiro, o Hospital Universitário Pedro Ernesto - Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) e o Instituto Crispi de Cirurgia Minimamente Invasiva (ICMI) são centros de referências para assistência e pesquisa de portadoras de endometriose profunda. A conduta terapêutica segue em concordância com as diretrizes da *American Society of Reproductive Medicine* (ASRM) e com a *European Society of Human Reproduction and Embriology* (ESHRE) (Rogers et al., 2009). Esta consiste em tratamento cirúrgico laparoscópico citorredutor visando à eliminação cruenta de todas as lesões visíveis à laparoscopia. Em seguida, de forma complementar, a necessidade de um bloqueio farmacológico do ciclo ovulatório é considerada, caso a caso.

Desenho

Estudo observacional transversal.

Critérios de inclusão

Este estudo incluirá todas as pacientes submetidas à cirurgia citoredutora minimamente invasiva para endometriose profunda que realizaram cistoscopia e RM durante a avaliação pré-operatória no período de 2011 a 2019.

Critérios de exclusão

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

- Cirurgias pélvicas ou perineais prévias, urológicas ou não (exceto partos normais e cesarianas não complicados);
- Mulheres já submetidas à radiação pélvica;
- Prolapsos vesical, uterino ou retal.

COLETA DE DADOS

FORMULÁRIOS DE COLETA DE DADOS (INSTRUMENTO DE PESQUISA)

Anamnese, localização das lesões por RNM e cistoscopia

Este estudo seguirá interligado a outros dois estudos observacionais: (1) ESTUDO URODINÂMICO EM PORTADORAS DE ENDOMETRIOSE PROFUNDA: AVALIAÇÃO DAS PRINCIPAIS ALTERAÇÕES MICCIONAIS E DA POSSÍVEL RELAÇÃO COM A LOCALIZAÇÃO DAS LESÕES e (2) CIRURGIA DE GRANDE PORTE PARA ENDOMETRIOSE PROFUNDA: UM ESTUDO OBSERVACIONAL DESCRITIVO TIPO

SÉRIE DE CASOS - ambos coordenados pelo Dr. Márton de Freitas Fonseca e aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa do IFF- Fiocruz.

Informações complementares não constantes no prontuário das pacientes participantes serão obtidas mediante entrevista agendada, bem como revisão dos laudos e vídeos das cistoscopias e das cirurgias.

Estes formulários de coleta de dados foram desenvolvidos pelos pesquisadores especialmente para este estudo e visam 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.

O formulário de avaliação Clínica constitui uma adaptação da versão brasileira do questionário IPSS (*International Prostate Symptoms Score*), o qual reúne informações acerca dos sintomas de armazenamento e de esvaziamento. O formulário de achados na RM foi elaborado com base no estudo de Lasmar et al. (16) O formulário de cistoscopia reúne as informações contidas em um laudo padrão (17), contendo o tamanho, localização, aspecto da lesão e da mucosa, distância aos óstios ureterais e barra interureteral, bem como espessamento dos ligamentos redondos, e outros achados.

CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

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 Esclarecidas - TCLE. Quando necessário, as pacientes receberam tratamento específico (a critério da equipe médica), sem quaisquer comprometimentos de sua saúde ou do estudo em andamento.

Risco às participantes

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

Benefícios

Estudo observacional, porém as pacientes terão um melhor entendimento de cada sujeito da pesquisa, propiciando uma visão mais pormenorizada de cada caso e, por fim, um diagnóstico mais preciso, pautado na qualidade que toda assistência em pesquisa proporciona.

METODOLOGIA DE ANÁLISE DE DADOS

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 será conduzida de modo a caracterizar a amostra. Variáveis com distribuição não gaussiana exigirão o uso de estatística não paramétrica. Variáveis categóricas serão comparadas usando o teste de qui quadrado ou teste de Fisher. A elaboração de gráficos e as análises estatísticas serão feitas com auxílio do programa SPSS 20.0 da IBM for Windows (EUA). Os resultados estatísticos serão considerados significativos quando $P < 0,05$ (bicaudal).

Considerações sobre o tamanho da amostra

O número necessário (por exemplo) para se determinar a sensibilidade de um método diagnóstico pode ser calculado através da fórmula:

$$N = Z * Z (P (1-P)) / (D * D)$$

Onde:

P = proporção esperada

D = semi-amplitude do intervalo de confiança

Z = 1,96 (para $\alpha = 0,05$ e IC 95%)

Considerando que a cistoscopia consiga identificar, no mínimo, $\frac{1}{3}$ dos casos acometidos por endometriose de bexiga (aproximadamente 33%, segundo estimativa do serviço), seriam necessários 34 indivíduos com endometriose de bexiga para identificação desta sensibilidade com intervalo de confiança mínimo de 8 pontos percentuais (no caso, um intervalo de confiança aproximado de 25 a 41%).

Este estudo analítico observacional aborda (de forma pioneira) a acurácia da cistoscopia em mulheres com endometriose profunda. Nele, alguns parâmetros de qualidade deste método diagnóstico serão avaliados com base em todos os casos disponíveis, ou seja, numa série consecutiva sabidamente com mais de 200 casos. Como um estudo recente que avaliou candidatas ao tratamento cirúrgico para endometriose profunda no Instituto Crispi de Cirurgia Minimamente Invasiva (Rio de Janeiro) identificou endometriose de bexiga com confirmação histopatológica em 23% dos casos (7), pode-se considerar o estudo viável, pois isto representa uma estimativa de um mínimo de 46 casos com endometriose de bexiga. O mesmo raciocínio é válido para avaliação da especificidade, pois há um número previsto de mais de 154 mulheres com endometriose profunda sem acometimento da bexiga. 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)

Resultados esperados

No processo de inovação, este projeto busca, de forma pioneira, definir o papel da cistoscopia na avaliação pré-operatória das pacientes com endometriose profunda.

Suporte financeiro

O desenvolvimento deste estudo se dará com os recursos normalmente disponíveis à rotina de funcionamento dos serviços, visto tratar-se de um estudo observacional.

CRONOGRAMA PREVISTO (semestres)

	1º 2020	2º 2020	1º 2021	2º 2021	1º 2022	2º 2022	1º 2023	2º 2023
Revisão Bibliográfica	X	X	X	X	X			
Atualização em publicações		X	X	X	X			
Disciplinas (créditos)	X	X	X	X				
Coleta de dados		X	X	X	X			
Organização das planilhas		X	X	X	X			
Análise de dados (SPSS)			X	X	X			
Preparo de material p/ publicação			X	X	X	X		

REFERÊNCIAS

1. Jones G, Kennedy S, Barnard A, Wong J, Jenkinson C. Development of an Endometriosis Quality-of-Life Instrument: The Endometriosis Health Profile-30. *Obstetrics & Gynecology*. 2001 Aug;98(2):258–64.
2. Giudice LC. A healthy 25-year-old woman presents with worsening dysmenorrhea, pain of recent onset in the left lower quadrant, and dyspareunia. She has regular menstrual cycles, and her last menstrual period was 3 weeks before presentation. How should this pa-tient be evaluated and

- treated? *N Engl J Med.* 2010;362:2389–98.
3. Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1997;24:255–8.
 4. Dmowski WP, Lesniewicz R, Rana N, Pepping P, Noursalehi M. Changing trends in the diagnosis of endometriosis: a comparative study of women with pelvic endometriosis presenting with chronic pelvic pain or infertility. *Fertil Steril.* 1997 Feb;67(2):238–43.
 5. Leone Roberti Maggiore U, Ferrero S, Candiani M, Somigliana E, Viganò P, Vercellini P. Bladder Endometriosis: A Systematic Review of Pathogenesis, Diagnosis, Treatment, Impact on Fertility, and Risk of Malignant Transformation. *Eur Urol.* 2017 May;71(5):790–807.
 6. Shook TE, Nyberg LM. Endometriosis of the urinary tract. *Urology.* 1988 Jan;31(1):1–6.
 7. de Resende Júnior JAD, Crispi CP, Cardeman L, Buere RT, Fonseca M de F. Urodynamic observations and lower urinary tract symptoms associated with endometriosis: a prospective cross-sectional observational study assessing women with deep infiltrating disease. *Int Urogynecol J.* 2018 Sep 1;29(9):1349–58.
 8. Exacoustos C, Zupi E, Piccione E. Ultrasound Imaging for Ovarian and Deep Infiltrating Endometriosis. *Semin Reprod Med.* 2017 Jan;35(1):5–24.
 9. Maccagnano C, Pellucchi F, Rocchini L, Ghezzi M, Scattoni V, Montorsi F, et al. Diagnosis and treatment of bladder endometriosis: state of the art. *Urol Int.* 2012 Jul 20;89(3):249–58.
 10. Krüger K, Gilly L, Niedobitek-Kreuter G, Mpinou L, Ebert AD. Bladder endometriosis: characterization by magnetic resonance imaging and the value of documenting ureteral involvement. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014 May;176:39–43.
 11. Manganaro L, Fierro F, Tomei A, Irimia D, Lodise P, Sergi ME, et al. Feasibility of 3.0 T pelvic MR imaging in the evaluation of endometriosis. *Eur J Radiol.* 2012;81(6):1381–7.
 12. Yarmohamadi A, Mogharabi N. Urinary Tract Endometriosis [Internet]. *Endometriosis - Basic Concepts and Current Research Trends.* 2012. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/36774>
 13. Vercellini P, Frontino G, Pisacreta A, De Giorgi O, Cattaneo M, Crosignani PG. The pathogenesis of bladder detrusor endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 Sep;187(3):538–42.
 14. Thonnon C, Philip C-A, Fassi-Fehri H, Bisch C, Coulon A, de Saint-Hilaire P, et al. Three-dimensional ultrasound in the management of bladder endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2015 Mar;22(3):403–9.
 15. Nezhat C, Falik R, McKinney S, King LP. Pathophysiology and management of urinary tract endometriosis. *Nat Rev Urol.* 2017 Jun;14(6):359–72.
 16. Lasmar RB, Lasmar BP, Pillar C. Diagram to map the locations of endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet.* 2012 Jul;118(1):42–6.
 17. Babjuk M, Burger M, Compérat EM, Gontero P, Mostafid AH, Palou J, et al. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and Carcinoma In Situ) - 2019 Update. *Eur Urol.* 2019 Nov;76(5):639–57.