



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

**DISPAREUNIA PROFUNDA 1 ANO APÓS CIRURGIA  
MINIMAMENTE INVASIVA DE ENDOMETRIOSE**

**Nilton de Nadai Filho**

**Rio de Janeiro  
Julho de 2023**



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

**DISPAREUNIA PROFUNDA 1 ANO APÓS CIRURGIA  
MINIMAMENTE INVASIVA DE ENDOMETRIOSE**

**Nilton de Nadai Filho**

Dissertação apresentado a à  
Pós-graduação em Pesquisa  
Clínica Aplicada à Saúde da  
Criança e da Mulher, como  
parte dos requisitos para  
obtenção do título de Mestre em  
Ciências

Orientador: Márlon de Freitas Fonseca

**Rio de Janeiro  
Julho de 2023**

CIP - Catalogação na Publicação

de Nadai Filho, Nilton.

DISPAREUNIA PROFUNDA 1 ANO APÓS CIRURGIA MINIMAMENTE INVASIVA DE ENDOMETRIOSE / Nilton de Nadai Filho. - Rio de Janeiro, 2023.

40 f.

Dissertação (Mestrado Acadêmico em Pesquisa Aplicada à Saúde da Criança e da Mulher) - Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Rio de Janeiro - RJ, 2023.

Orientador: Márlon de Freitas Fonseca.

Bibliografia: f. 52-59

1. Endometriose. 2. Dispareunia. 3. Dor Pélvica. 4. Laparoscopia. I. Título.

## AGRADECIMENTOS

À minha mãe Mara Cecília Lobregat pelo incentivo, apoio desde as primeiras palavras e passos;

Ao meu pai Nilton de Nadai, mais do que meu nome também, me deu força e me ensinou a ser resiliente;

À minha esposa Mayara Parahyba Fares, com quem, além de uma vida, compartilho sonhos. Obrigado por me apoiar incondicionalmente e ter ficado ao meu lado nas madrugadas em que trabalhei nessa dissertação;

À minha família, que além de ser meu alicerce, me ajudou a revisar e discutir a redação da dissertação: Fernando Monteiro Rubio, Maria Cristina de Nadai, Maria Cristina Lobregat e Gabriel Lobregat de Oliveira;

Ao meu orientador Dr. Márlon de Freitas Fonseca, que teve paciência e disposição de me ensinar os primeiros passos da pesquisa científica e que hoje tenho orgulho de chamar de amigo; e sua esposa Roberta que fez os mais elaborados jantares que nos alimentaram durante as aulas particulares de metodologia científica, história da arte e enologia;

Ao meu amigo Cláudio Crispi Júnior, obrigado por ajudar construir essa pesquisa desde os rascunhos iniciais e por poder contar contigo para discutir ideias e *insights*;

Ao meu professor Cláudio Crispi (*in memoriam*) que foi um grande entusiasta da conscientização sobre endometriose e generosamente ensinou milhares de médicos a conduzir os casos mais complexos dessa doença. Sem seu legado essa pesquisa não seria possível;

À Enfermeira Bruna Rafaela Santos, que durante seu doutorado me auxiliou na busca de dados e revisão da dissertação;

Ao colega Felipe Ventura Sessa, que mesmo redigindo sua monografia, se dispôs a revisar o texto;

Ao Instituto Crispi de Cirurgias Minimamente Invasivas, representado pela Juliana Dias e Camilla Gabriely Souza, que prontamente me encaminharam os dados solicitados para a pesquisa;

Ao Dr. José Anacleto Dutra de Resende Júnior, que me incentivou a colher as primeiras “medalhas” acadêmicas, nunca hesitou em renunciar seu tempo para tirar dúvidas, por ter colaborado com a qualificação dessa dissertação e ter aceitado participar da banca examinadora;

A todos meus professores, mas nominalmente trago especialmente o dr. Darcy Severico que me ensinou a profissão de ginecologista e ao dr. José Miguel que me mostrou a importância do cuidar.

“E foi tanta imensidão do mar, e tanto seu fulgor, que o menino ficou mudo de beleza. E quando finalmente conseguiu falar, tremendo, gaguejando, pediu ao pai? Me ajuda a olhar.”

(Eduardo Galeano)

**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

ASRM- *American Society for Reproductive Medicine*

CEP - Comitê de Ética em Pesquisa

CGI - *Clinical Global Impression*

ESHRE - *European Society of Human Reproduction and Embryology*

EVA - Escala Visual Análoga

EVN - Escala Verbal Numérica

Fiocruz – Fundação Oswaldo Cruz

IASP - *International Association for the Study of Pain*

ICCMi - Instituto Crispi de Cirurgias Minimamente Invasivas

IFF - Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente  
Fernandes Figueiras

OMS - Organização Mundial da Saúde

PCR – Proteína C Reativa

PNAD – Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílio

USTV - Ultrassonografia Transvaginal

RM - Ressonância Magnética

SUS - Sistema Único de Saúde

## RESUMO

A endometriose é uma doença crônica associada à dor pélvica e infertilidade, que afeta a vida das mulheres em diversos aspectos como as relações sociais, sexualidade e saúde mental. O tratamento cirúrgico pode auxiliar no tratamento de diferentes tipos de dores relacionadas à endometriose, mas as consequências do procedimento em mulheres que não apresentavam dor antes da cirurgia normalmente não são reportadas. Este estudo observacional multidisciplinar do tipo série de casos avaliou 195 casos consecutivos de mulheres sexualmente ativas que foram submetidas a cirurgia de endometriose para infertilidade ou dor persistente em uma instituição privada especializada em cirurgia minimamente invasiva. O objetivo do estudo foi avaliar as alterações na dispareunia profunda um ano após cirurgia minimamente invasiva para endometriose. De um total de 259 mulheres elegidas para o estudo, 195 atenderam aos critérios de inclusão/exclusão e completaram o acompanhamento clínico de 12 meses após a cirurgia. Usando uma escala verbal numérica (EVN) de 11 pontos (0-10), as mulheres foram agrupadas de acordo com a intensidade da dispareunia profunda relatada antes da cirurgia: AUSENTE (EVN = 0), LEVE ( $1 \leq \text{EVN} \leq 3$ ), MODERADA ( $4 \leq \text{EVN} \leq 6$ ), e INTENSA ( $\text{EVN} \geq 7$ ). Em uma análise inicial, houve melhora significativa após 1 ano e quase metade das mulheres com dispareunia profunda (NRS>0) tornou-se livre deste sintoma (NRS=0). No grupo AUSENTE (N=87), 11 mulheres reportaram dispareunia profunda 6 meses após a cirurgia, mas apenas 1 persistiu com esse sintoma no seguimento de 1 ano, condição denominada Dispareunia Profunda *De Novo*. Nos grupos MODERADA (N=41) e INTENSA, a melhora da dispareunia profunda 12 meses após a cirurgia foi significativa ( $P < 0,001$ ). Com base nos resultados, o risco de uma mulher com dispareunia profunda intensa (EVN>7) ser beneficiada pela cirurgia com diminuição do escore  $\geq 3$  pontos é de 82,2% (IC95%: 72,4-92,0), enquanto o risco de uma mulher sem dispareunia profunda (EVN=0) permanecer sem este sintoma após a cirurgia é de 70,1% (IC95%: 60,3-79,2). Uma análise detalhada dos casos com desfechos desfavoráveis permitiu identificar que o desenvolvimento da dispareunia profunda nos primeiros 6 meses após a cirurgia pode estar relacionado à manipulação cirúrgica do septo retovaginal e vagina, o que não foi comum nos casos que desenvolveram dispareunia profunda 12 meses após a cirurgia.

### Palavras-Chave:

Endometriose; Dispareunia; Dor pélvica; Laparoscopia

## ABSTRACT

Endometriosis is a chronic disease associated with pelvic pain and infertility that affects women's lives in various aspects such as social relationships, sexuality and mental health. Surgical treatment can help in treating different types of endometriosis-related pain, but the consequences of the procedure in women who did not experience pain before surgery are usually not. This multidisciplinary case series observational study assessed 195 consecutive cases of sexually active women who had undergone endometriosis surgery for infertility or persistent pain in a private medical facility specialized in minimally invasive surgery. The aim of the study was to evaluate changes in deep dyspareunia one year after minimally invasive endometriosis surgery. Of a total of 259 women selected for the study, 195 met the inclusion/exclusion criteria and completed clinical follow-up 12 months after surgery. Using a numeric rating scale (NRS) of 11 points (0-10), women were grouped according to the intensity of deep dyspareunia prior to surgery: ABSENT (NRS = 0), MILD ( $1 \leq \text{NRS} \leq 3$ ), MODERATE ( $4 \leq \text{NRS} \leq 6$ ), and SEVERE (NRS  $\geq 7$ ). In an initial analysis, there was a significant improvement after 1 year and almost half of women with deep dyspareunia (NRS  $>0$ ) became free of this symptom (NRS = 0). In the ABSENT group (N=87), 11 women developed deep dyspareunia 6 months after surgery, but only 1 persisted with this symptom in the following 1 year, a condition called *De Novo Deep Dyspareunia*. In the MODERATE (N=41) and SEVERE groups, the improvement in deep dyspareunia 12 months after surgery was significant ( $P < 0,001$ ). A thorough analysis of the cases with a focus on individual variations allowed the detection of different response patterns over the first year after surgery. According to the findings, the risk of a woman with severe deep dyspareunia (EVN $>7$ ) benefiting from surgery with  $\geq 3$  point decrease in score is 82.2% (IC95%: 72.4-92,0), while the risk of a woman without deep dyspareunia (EVN=0) remaining without this symptom after surgery is 70.1% (IC 95%: 60,3-79,2). A detailed examination of the cases with negative outcomes revealed that the development of deep dyspareunia in the first 6 months after surgery may be related to surgical manipulation of the rectovaginal septum and vagina, which was not seen in cases with deep dyspareunia 12 months after surgery.

### Keywords:

Endometriosis, Dyspareunia; Pelvic Pain; Laparoscopy

## Sumário

1- INTRODUÇÃO .....	9
2- JUSTIFICATIVA .....	10
3- OBJETIVOS .....	11
3.1 Objetivo geral .....	11
3.2 Objetivos específicos .....	11
4 - REFERENCIAL TEÓRICO .....	12
4.1- Endometriose .....	12
4.3 - Epidemiologia da endometriose .....	15
4.4 - Dor na endometriose.....	15
4.5 - Dispareunia profunda e disfunção sexual.....	17
5- METODOLOGIA .....	19
5.1 – Desenho do estudo.....	19
5.2 – Local do estudo .....	19
5.3 Critérios de inclusão.....	20
5.4 Critérios de exclusão.....	20
5.5 Protocolo de atendimento .....	21
5.5.1 Avaliação pré-operatória .....	22
5.5.2 A cirurgia .....	23
5.5.3 Avaliação dos sintomas dolorosos .....	26
5.6 Estatística .....	27
5.7 Aspectos éticos .....	28
6. RESULTADOS.....	29
6.1 Caracterização da amostra .....	29
6.2 Mudanças na dispareunia profunda após a cirurgia .....	30
6.2.1 Os diferentes tipos de resposta à cirurgia .....	37
6.2.2 Análise individual dos casos .....	37
7. DISCUSSÃO.....	43
7.1 Considerações iniciais.....	43
7.2 Particularidades metodológicas.....	44
7.3 Dispareunia Profunda "De Novo" verificada após 1 ano.....	46
7.4 Dispareunia Profunda "De Novo" transitória.....	47
7.6 Limitações do estudo .....	49
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	50

<b>9. ARTIGOS PRODUZIDOS DURANTE O CURSO DE MESTRADO.....</b>	<b>51</b>
<b>10- REFERÊNCIAS .....</b>	<b>52</b>
<b>11- ANEXOS E APÊNDICES.....</b>	<b>60</b>
<b>11.1 ANEXOS.....</b>	<b>60</b>
<b>ANEXO 1 – ROTEIRO DA ANAMNESE PRELIMINAR.....</b>	<b>60</b>
<b>ANEXO 2 - ROTEIRO PARA AVALIAÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS.....</b>	<b>63</b>
<b>ANEXO 3- EMENDA AO PROJETO ORIGINAL.....</b>	<b>68</b>
<b>ANEXO 4 - APROVAÇÃO DO PARECER CONSUNSTANCIADO .....</b>	<b>75</b>

## 1- INTRODUÇÃO

A endometriose é uma doença crônica que acomete cerca de 10% das mulheres em idade reprodutiva e está relacionada a disfunções hormonais, imunológicas e inflamatórias<sup>1</sup>. Os principais sintomas da endometriose são dismenorreia, dor pélvica crônica, dispareunia profunda e infertilidade<sup>1,2</sup>. Estudos anteriores já analisaram o impacto socioeconômico da endometriose, de modo que ela é considerada um problema de saúde pública com o potencial de incapacitar mulheres, afetar seus relacionamentos, sexualidade e saúde mental<sup>3,4,5,6</sup>.

A dispareunia profunda é o segundo sintoma mais frequente em mulheres com endometriose<sup>7,8</sup> podendo levar a quadros de disfunção sexual, impactar no bem-estar psicológico e interpessoal<sup>9</sup>. O tratamento da dispareunia profunda relacionada à endometriose pode incluir uso de contraceptivos hormonais, fisioterapia e mudanças no estilo de vida<sup>10</sup>. Apesar da cirurgia de endometriose reconhecidamente promover o alívio da dispareunia profunda<sup>11,12,13</sup>, muitos estudos realizados anteriormente utilizaram critérios de seleção que excluíram mulheres em uso de tratamentos clínicos, com endometriose intestinal, infertilidade ou quadros leves de dispareunia profunda<sup>14,15,16</sup>. Critérios de exclusão muito amplos dificultam a generalização dos resultados.

Enquanto a maioria das mulheres com endometriose e dispareunia profunda se beneficiam do tratamento cirúrgico, há um pequeno grupo, embora não desprezível, em que a dispareunia profunda persiste em níveis clinicamente relevantes<sup>11,14</sup>. Um fenômeno ainda pouco estudado foi o desenvolvimento de dispareunia profunda após a cirurgia de endometriose em mulheres previamente sem esse sintoma<sup>11</sup>.

Este estudo consiste na descrição da dispareunia profunda relatada ao longo de 12 meses de seguimento de mulheres submetidas ao tratamento cirúrgico de endometriose. A análise dos casos em que a dispareunia profunda teve desfecho desfavorável foi aprofundada para a elaboração de hipóteses e guiar futuros estudos.

## **2- JUSTIFICATIVA**

A endometriose afeta mulheres em idade reprodutiva durante as diversas fases do desenvolvimento do seu comportamento sexual e está relacionada a um grande impacto na qualidade de vida sexual<sup>17</sup>. Em 2015, em sua Assembleia Geral, a Organização das Nações Unidas aprovou sua agenda para desenvolvimento sustentável, em que incluiu a necessidade de assistência universal em cuidados sobre saúde sexual e reprodutiva<sup>18</sup>.

O emprego do tratamento cirúrgico de endometriose para o tratamento da dispareunia profunda já foi estudado e apresentou resultados promissores<sup>15,19,20</sup>. Esses estudos avaliaram sujeitos com quadros intensos de dispareunia profunda e sem uso de tratamentos hormonais, ou seja, fugiram do padrão usual de tratamento que se inicia com uso de medicamentos e mulheres com quadros leves de dispareunia profunda. É importante considerar que esses estudos avaliaram a resposta ao tratamento cirúrgico através da comparação de medidas de tendência central (estudos do tipo antes x depois), o que dificulta a estimativa da taxa de desfecho desfavorável após a cirurgia.

Conhecendo as limitações metodológicas dos estudos anteriores, o estudo *“Six-month follow-up of minimally invasive nerve-sparing complete*

*excision of endometriosis: What about dyspareunia*<sup>11</sup> não excluiu mulheres sem dispareunia profunda ou em tratamento hormonal e utilizou de uma estratégia quali-quantitativa como alternativa metodológica para avaliação da dispareunia profunda ao invés de somente fazer uma comparação de medidas de tendência central antes x depois da cirurgia. Desta forma, as participantes foram classificadas conforme seu nível de dispareunia profunda pré-operatória e, assim, foi possível identificar, por exemplo, que cerca de 5% da amostra que não apresentava dispareunia profunda passou a apresentar esse sintoma 6 meses após a cirurgia - um achado que abriu uma nova lacuna de conhecimento.

Esse estudo se justifica ao realizar uma avaliação da dispareunia profunda ao longo do primeiro ano após cirurgia minimamente invasiva para endometriose, utilizando critérios de inclusão menos restritivos que os habituais e conectando estratégias de análise qualitativa e quantitativa de modo a não ocultar eventuais desfechos desfavoráveis. Justifica-se esse estudo diante da necessidade da continuidade de acompanhamento para avaliar se a melhora da dispareunia profunda verificada aos 6 meses é persistente e se os quadros de dispareunia profunda que se iniciaram após a cirurgia são apenas transitórios.

### **3- OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

Avaliar as alterações na dispareunia profunda um ano após cirurgia minimamente invasiva para endometriose.

#### **3.2 Objetivos específicos**

1. Comparar a intensidade da dispareunia profunda antes e após a cirurgia;

2. Agrupar e descrever, com máximo de detalhes, os casos nos quais a dispareunia profunda não evoluiu favoravelmente ao longo do primeiro ano após a cirurgia;
3. Identificar possíveis preditores de evolução desfavorável da dispareunia profunda após a cirurgia;
4. Avaliar a persistência da dispareunia profunda desenvolvida após a cirurgia.

## **4 - REFERENCIAL TEÓRICO**

### **4.1- Endometriose**

Acredita-se que a primeira descrição de um caso de endometriose tenha sido realizada por Daniel Christianus Schrön em 1690 em seu livro *Disputatio Inauguralis Medica de Ulceribus Uteri*<sup>21</sup> no qual relatou úlceras peritoneais envolvendo bexiga, intestino e ligamentos largos. Já a primeira descrição histológica de tecido endometrial ectópico foi realizada apenas em 1890 por Rokitansky<sup>22</sup>. O termo endometriose surgiu em 1925 por Sampson, que ainda discutiu o impacto da doença além da pelve<sup>23</sup>.

A definição contemporânea da endometriose trata da presença de um tecido semelhante ao endométrio, mas com características moleculares distintas e culminando em disfunções inflamatórias, hormonais e neurológicas. Os focos de endometriose se desenvolvem fora da cavidade uterina e apresentam uma dependência de estrogênio para sua progressão. Por conter uma expressão maior da enzima aromatase, os focos da doença constituem um ambiente hiperestrogênico<sup>1</sup>. Ainda, há um aumento na expressão dos receptores de Progesterona A (PR-A), que inibem outros receptores de

progesterona culminando em um quadro de resistência à progesterona e predispondo à proliferação endometrial decorrente do estímulo estrogênico<sup>24</sup>.

A origem da endometriose ainda é incerta, as principais hipóteses incluem a possibilidade do fluxo menstrual retrógrado, a metaplasia celômica e ainda a disseminação linfovascular de células endometriais e/ou células-tronco provenientes da medula óssea<sup>25</sup>.

#### **4.2 - O diagnóstico da endometriose**

O diagnóstico padrão-ouro da endometriose é a análise histopatológica das lesões. Em seu protocolo publicado em 2022, a ESHRE (*European Society of Human Reproduction and Embryology*) recomenda que o tratamento seja iniciado a partir do diagnóstico presuntivo, não recomendando a biópsia para todas as pacientes<sup>10</sup>. Essa postura da ESHRE busca reduzir o tempo entre a suspeita diagnóstica e o tratamento.

Para o diagnóstico clínico baseado apenas em sintomas, sabe-se que quanto maior o número de sintomas associados à endometriose (dor abdominopélvica, sangramento uterino aumentado, dismenorreia, dispareunia profunda, infertilidade, sinusorragia, cistos ovarianos, diagnóstico de síndrome do intestino irritável ou sintomas urinários), maior a probabilidade do diagnóstico<sup>26</sup>.

Na busca de meios para aumentar a acurácia no diagnóstico não-invasivo de endometriose, a inteligência artificial tem sido utilizada para avaliar dados clínicos de pacientes<sup>27</sup>. Uma revisão sistemática sobre o uso da

inteligência artificial no diagnóstico de endometriose encontrou estudos com uma alta sensibilidade no diagnóstico de endometriose<sup>28</sup>. Ainda existem questões metodológicas que limitam o emprego da inteligência artificial para o diagnóstico de endometriose na prática clínica: falta de informações sobre as características das populações estudadas (estadiamento da endometriose, idade, sintomatologia, etc), falta de padronização no diagnóstico confirmatório de endometriose e maior clareza nos algoritmos utilizados.

A acurácia dos exames de imagem parece variar conforme o fenótipo e localização da endometriose. O emprego da ultrassonografia transvaginal (USTV) parece ter alto valor diagnóstico para endometriose em septo retovaginal, vagina, ligamentos uterossacros, colón e para endometriomas de ovário. Por outro lado, a Ressonância Magnética (RM) apresenta elevada sensibilidade para endometrioma de ovário e alta especificidade para a endometriose profunda de modo geral<sup>29</sup>. A experiência do radiologista parece ser determinante na acurácia do USTV e da RM para o diagnóstico de endometriose<sup>30</sup>.

Novas modalidades de exames não-invasivos para endometriose têm sido estudadas com a expectativa de reduzir o tempo entre o surgimento dos sintomas e o diagnóstico definitivo. Nesse sentido, a pesquisa da expressão de segmentos de MicroRNA em saliva, sangue periférico e sangue menstrual se mostra como uma modalidade a ser desenvolvida<sup>31,32,33</sup>. Novos estudos devem trazer mais informações acerca de como a influência do ciclo menstrual, características da população e outros fatores externos podem afetar a reprodutibilidade dos resultados da expressão de segmentos de MicroRNA<sup>34</sup>.

### 4.3 - Epidemiologia da endometriose

O diagnóstico inequívoco da endometriose é uma das dificuldades enfrentadas para a estimativa precisa da endometriose na população. De maneira geral cita-se uma prevalência esperada de 10% na população no menacme<sup>35</sup>, no entanto esse valor pode variar conforme a população estudada. Enquanto a endometriose pode acometer cerca de 4% de mulheres submetidas a cirurgia de esterilização, a prevalência pode chegar a 75% em mulheres com dor pélvica crônica<sup>36</sup>.

Entre os fatores de risco conhecidos, alguns podem ser determinados na infância como o sangramento uterino neonatal, tempo de aleitamento materno, exposição intrauterina ao dietilestilbestrol, baixo peso ao nascer e prematuridade<sup>37,38,39</sup>. Outros fatores de risco conhecidos são os ciclos menstruais curtos, baixo índice de massa corporal e baixa paridade<sup>1</sup>.

### 4.4 - Dor na endometriose

Em 2020 a IASP (*International Association for the Study of Pain*) definiu a dor como uma experiência sensorial e emocional desagradável associada ou semelhante à associada a um dano tecidual real ou potencial<sup>40</sup>. A dor é o principal sintoma da endometriose, sendo que a dor pélvica crônica é referida por cerca de 60% dessas mulheres<sup>26</sup>.

A dor não representa necessariamente um dano tecidual, na verdade, a dor crônica pode se prolongar além da duração do dano tecidual. Entre os mecanismos pelos quais a endometriose leva a quadros de dor podemos citar o

aumento da resposta inflamatória local, a infiltração de estruturas pelo tecido endometriótico, a sensibilização central e a sensibilização periférica<sup>41</sup>.

Mulheres com endometriose frequentemente sofrem de outras síndromes dolorosas como a síndrome do intestino irritável, cistite intersticial, fibromialgia, etc<sup>42</sup>. Essa simultaneidade parece ocorrer devido a mecanismos de dor compartilhados como a inflamação neurogênica, sensibilização periférica, sensibilização central e sensibilização cruzada<sup>42</sup>.

A inflamação local, depois de desencadeada pelos focos de endometriose, pode ser mantida através de um feedback positivo de liberação de mediadores inflamatórios pelas próprias fibras nervosas sensibilizadas, processo conhecido como inflamação neurogênica<sup>43</sup>.

A sensibilização periférica é a redução do limiar de estimulação de nociceptores através de fenômenos neuroplásticos desencadeados pela inflamação local<sup>1</sup>. O quadro de sensibilização periférica prolongado pode acarretar na sensibilização central no qual ocorrem mudanças a nível medular, hipotalâmico e cortical que também levam a um quadro de maior excitabilidade de estímulos aferentes dolorosos<sup>1,41,44</sup>. Na sensibilização cruzada, a convergência de fibras aferentes de órgãos distintos parece reduzir o limiar doloroso de órgão sem dano tecidual ou inflamação local<sup>41</sup>.

Esses mecanismos de neuroplasticidade parecem explicar o motivo de não haver uma relação direta do dano tecidual ou extensão da endometriose com a intensidade dos sintomas. Ainda, o entendimento mais amplo de que a endometriose está associada a alterações inflamatórias locais e sistêmicas poderia explicar os relatos de recorrência e persistência da dor relacionada à endometriose após a excisão das lesões<sup>45</sup>.

Um estudo que incluiu avaliação genética de 60.674 mulheres com endometriose e 701.926 controles identificou correlações significativas entre endometriose e outras 11 síndromes dolorosas<sup>46</sup>. Essa associação revela que alguns fatores relacionados a quadros de dor são inatos. Já a compreensão da dor como fenômeno biopsicossocial nos leva a relacionar a experiência prévia, cultura e relações interpessoais do indivíduo com a expressão da dor relatada<sup>41</sup>.

#### **4.5 - Dispareunia profunda e disfunção sexual**

Para a OMS (Organização Mundial da Saúde), a saúde sexual é um estado físico, emocional, mental e de bem-estar em relação com a sexualidade e não apenas uma mera ausência de doença, disfunção ou enfermidade. A sexualidade é influenciada pela interação de fatores biológicos, psicológicos, sociais, econômicos, políticos, culturais, éticos, legais, históricos, religiosos e espirituais<sup>47</sup>.

A resposta sexual humana depende de respostas fisiológicas e experiências subjetivas<sup>48</sup>. Apesar de didaticamente ser descrita em fases como desejo, excitação e resposta genital, estudos de neuroimagem sugerem que as etapas da resposta sexual se sobrepõem<sup>49</sup>. Fatores psicológicos ou biológicos podem influenciar a avaliação do cérebro sobre os estímulos sexuais e facilitar ou bloquear a excitação subsequente<sup>48</sup>.

Em mulheres, os principais fatores associados com a inibição da resposta sexual são preocupações com o relacionamento, função sexual e manejo da excitação<sup>50</sup>. Uma pesquisa que avaliou disfunções sexuais em gêmeas

monozigóticas sugere que a relação com o parceiro é determinante para a resposta ao estímulo sexual e ao desenvolvimento de disfunção sexual<sup>51</sup>

A *American Psychiatric Association* estabeleceu a classificação da disfunção sexual feminina em transtorno do orgasmo feminino, transtorno do interesse/excitação sexual feminino e transtorno da dor genito-pélvica/penetração<sup>52</sup>.

A dispareunia faz parte do transtorno da dor genito-pélvica/penetração e é definida como dor durante ou após a relação sexual. A dispareunia pode ser classificada simplificada em dois subtipos: superficial (dor no intróito vaginal) e profunda (dor com a penetração profunda<sup>53</sup>. Os dois tipos de dispareunia podem coexistir em até 40% das mulheres. Enquanto a principal causa de dispareunia superficial é a vestibulodínia provocada, a dispareunia profunda é um dos principais sintomas de endometriose<sup>53,54</sup>.

Entre os mecanismos pelos quais a endometriose pode causar a dispareunia profunda podemos citar o aumento da densidade de fibras nervosas na pelve, aumento da expressão de IL-1 $\beta$ , aumento da inflamação local via ciclooxigenase-2, sensibilização central da dor, aumento do tônus do assoalho pélvico e acometimento da vagina, ligamentos uterossacros e septo retovaginal pela endometriose<sup>54,55,56</sup>.

Fritzer e colaboradores<sup>16</sup> avaliaram o efeito do tratamento cirúrgico da endometriose na função sexual feminina, a redução da dispareunia profunda foi acompanhada de melhor satisfação sexual, qualidade do sexo, mas não foi observada melhora significativa dos aspectos psicológicos. Ao avaliar a Qualidade de Vida Sexual de pacientes com endometriose, foi observado que a

dispareunia profunda apresentava o maior grau de correlação com a qualidade de vida sexual em comparação com dismenorreia, dor pélvica crônica, depressão e ansiedade, evidenciando a importância desse sintoma<sup>53</sup>.

## **5- METODOLOGIA**

### **5.1 – Desenho do estudo**

Este é um estudo retrospectivo observacional longitudinal do tipo série de casos.

### **5.2 – Local do estudo**

O Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueiras (IFF/Fiocruz) é reconhecido como centro de referência pelo Ministério da Saúde e Ministério da Educação desde 2010 no que diz respeito à saúde da mulher. Entretanto, apesar de sua notória competência no tratamento das doenças ginecológicas, o IFF/Fiocruz não possui estrutura física direcionada ao tratamento cirúrgico de grande porte para endometriose. Assim, a realização desta pesquisa foi possível através de uma colaboração com o Instituto Crispi de Cirurgias Minimamente Invasivas (ICCMI).

O ICCMI é um instituto privado situado na cidade do Rio de Janeiro/RJ que não possui vínculo direto com o SUS (Sistema Único de Saúde). O atendimento no ICCMI é realizado por busca espontânea de mulheres com suspeita de endometriose ou pacientes referenciadas por outros profissionais. O ICCMI oferece um atendimento multidisciplinar e todas as pacientes que

recebem a indicação de tratamento cirúrgico para endometriose são convidadas a participar do projeto de pesquisa.

### **5.3 Critérios de inclusão**

Diante do objetivo em avaliar a evolução da dispareunia profunda após o tratamento cirúrgico de endometriose, foram estabelecidos alguns critérios de inclusão: (1) ser sexualmente ativa ao menos 6 meses antes da avaliação pré-operatória, (2) ter sido submetida a cirurgia entre janeiro de 2018 e setembro de 2021 (período em que o sistema de prontuário eletrônico do ICCMI encontrava-se sistematizado a adequado ao estudo).

Apenas foram consideradas sexualmente ativas mulheres que mantiveram relações sexuais com penetração vaginal, condição necessária para avaliação da dispareunia profunda. Qualquer tipo de penetração vaginal foi considerada, independente da orientação sexual ou gênero do parceiro ou sujeito de pesquisa.

### **5.4 Critérios de exclusão**

Foram excluídos sujeitos com: (1) histórico de cirurgia vaginal com colocação de tela, (2) ausência de atividade sexual nos 6 meses que antecederam a consulta de seguimento de 12 meses e (3) gestantes ou puérperas (até 3 meses pós-parto) no momento da avaliação de 12 meses. O ciclo gravídico-puerperal está relacionado a uma série de adaptações endócrinas, biomecânicas e psicológicas que podem alterar a resposta sexual e

estar associada a dispareunia profunda<sup>57</sup>, o que justifica a exclusão dessa população neste estudo.

### **5.5 Protocolo de atendimento**

O diagnóstico presuntivo da endometriose incluiu a anamnese, exame físico e uma investigação radiológica através da RM. Após consulta ginecológica com médico especialista, as mulheres passaram também por uma consulta de enfermagem para complementar a anamnese pré-operatória padronizada, a qual seguiu um roteiro pré-planejado com foco direcionado aos principais sintomas da endometriose (**ANEXO 1**).

Essas mulheres também foram encaminhadas para avaliação com uma equipe multidisciplinar formada por urologistas, proctologistas, psicólogos e anesthesiologistas, de acordo com suas necessidades específicas. Novos exames complementares foram solicitados conforme o quadro clínico, por exemplo retossigmoidoscopia, urodinâmica, defecografia, dentre outros. As informações colhidas pelos profissionais e os exames solicitados foram armazenados em plataforma digital (arquivados como prontuário médico eletrônico) de maneira a facilitar consulta posterior.

O planejamento cirúrgico, quando indicado, considerou o estadiamento cirúrgico, mas principalmente as expectativas da paciente referente a alívio sintomático e ao desejo reprodutivo. A radicalidade da ressecção realizada foi planejada considerando os benefícios buscados pela paciente, chance de persistência ou recorrência de doença e riscos de comprometimento funcional por danos em nervos autonômicos e somáticos. Os achados cirúrgicos e

procedimentos realizados foram descritos pela equipe que realizou a cirurgia e as imagens dos procedimentos ficaram armazenadas sob posse do ICCMI.

Reavaliações pós-operatórias apresentam periodicidade mínima pré-estabelecida em 10 dias, 40 dias, 6 meses e 12 meses e, a partir de então, bi-anualmente seguindo roteiro pré-estabelecido (**ANEXO 2**).

### **5.5.1 Avaliação pré-operatória**

As variáveis obtidas na anamnese geral pré-operatória incluíram: tabagismo (carga tabágica em maços por ano), etilismo (frequência de ingestão de bebida alcoólica), etnia segundo PNAD-IBGE (Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística), atividade física (número de vezes por semana), estado conjugal (segundo PNAD-IBGE) e escolaridade (categorizado como desde ensino fundamental incompleto até pós-graduação completa). A renda foi adaptada para dólares/ano e categorizada conforme **Tabela 1**.

As variáveis obtidas na anamnese dirigida pré-operatória ainda incluíram: motivo da indicação da cirurgia (dor / infertilidade / evolução da doença / alteração de imagem / sangramento aumentado), história ginecológica (menarca / ciclo menstrual / fluxo menstrual / menopausa), história obstétrica (gesta / para / aborto), tipo e número de partos (normal / cesárea), desejo de gestar (sim / não), infertilidade segundo ASMR (*American Society for Reproductive Medicine*) (sim / não), tempo de infertilidade (em meses), história de FIV (número), laparoscopias / laparotomias prévias (número), laqueadura tubária (sim / não), histerectomia (sim / não - parcial / total), ooforectomia (sim / não - unilateral /

bilateral), ooforoplastia (sim / não - unilateral / bilateral), uso de análogos do GnRH (sim / não), uso de hormônios nos últimos 3 meses (sim / não), qual hormônio fez uso (oral / adesivo / intradérmico / DIU / injetável/anel), tratamento para Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) (sim / não), tratamento para diabetes (sim / não).

### **5.5.2 A cirurgia**

Os registros dos achados cirúrgicos foram realizados ao final do procedimento pelos cirurgiões auxiliares. Os dados seguiram uma padronização, dados gerais sobre o procedimento incluíram: Hospital no qual foi realizada a cirurgia, tipo de cirurgia (laparoscópica / robótica), técnica de primeira punção (aberta / semi-aberta / fechada / direta), tempo de docking (tempo em minutos), tempo de console (minutos), tempo total de cirurgia (minutos), conversão para laparotomia (sim / não), tipo de anestesia (combinada (raquidiana + geral) / combinada (peridural + geral) / geral), infiltração das incisões com anestésico (sim / não), uso de barreira anti-aderente (sim / não), uso de cola biológica (sim / não).

O acometimento de órgãos pélvicos também seguiu uma padronização organizada por topografia. Referente ao andar superior do abdome foram registrados os seguintes dados: diafragma direito (normal / fenestrações / endometriose superficial / aderências / lesões endometrióticas), diafragma esquerdo (normal / fenestrações / endometriose superficial / lesões endometrióticas), fígado (normal / Fitz-Hugh-Curtis / endometriose), vesícula biliar (aparentemente normal / ausente / outros).

A avaliação do peritônio pélvico, útero e ovários foi realizada da seguinte maneira: aderências pélvicas (não havia aderências / poucas aderências frouxas / extensas aderências frouxas / poucas aderências densas / extensas aderências densas / pelve congelada), peritônio pélvico (normal / lesões isoladas de endometriose superficial / inflamatório), útero (normal / histerectomia total prévia / aumento de tamanho / mal-formação uterina), mioma (não constatada presença de miomas / mioma único / miomas múltiplos), adenomiose (não constatada adenomiose / adenomiose externa / adenomiose focal / adenomiose difusa), ovário esquerdo (normal / ausente / endometrioma / cisto simples), ovário direito (normal / ausente / endometrioma / cisto simples), fossa ovárica esquerda (normal / endometriose), fossa ovárica direita (normal / endometriose), trompa esquerda (normal / aderência / hidro ou hematossalpinge / hidátide de Morgani / endometriose), trompa direita (normal / aderência / hidro ou hematossalpinge / hidátide de Morgani / endometriose), cromotubação (positiva bilateral / negativa bilateral / não realizado / positiva somente à esquerda / positiva somente à direita).

O compartimento anterior foi descrito conforme proposto: fundo de saco anterior (livre e normal / obliterado / livre e com sinais de endometriose profunda / livre e com sinais de endometriose superficial), ligamento redondo esquerdo (normal / não identificado / endometriose profunda / endometriose superficial), ligamento redondo direita (normal / não identificado / endometriose profunda / endometriose superficial), bexiga (normal / endometriose superficial / endometriose profunda até detrusor / endometriose profunda até a mucosa).

Para o compartimento posterior a descrição proposta foi: fundo de saco posterior (livre e normal / obliterado / livre e com sinais de endometriose profunda / livre e com sinais de endometriose superficial), vagina (normal / nódulo de endometriose), região retrocervical (normal / nódulo endometriótico), ligamento uterossacro esquerdo (normal / endometriose superficial / endometriose profunda), ligamento uterossacro direito (normal / endometriose superficial / endometriose profunda).

A descrição do acometimento do aparelho digestório se deu da seguinte maneira: retossigmoide (normal / nódulo somente na gordura perirretal / nódulo até a muscular / nódulo até a mucosa / duas ou mais lesões - pelo menos uma invadindo muscular ou mucosa), apêndice cecal (normal / endometriose superficial / endometriose profunda), válvula ileocecal (normal / endometriose superficial / endometriose profunda), Ceco (normal / endometriose superficial / endometriose profunda), intestino delgado (normal / endometriose superficial / endometriose profunda).

Os paramétrios, regiões laterais ao útero, foram descritas obedecendo padronização previamente definida: paramétrio esquerdo (normal / com infiltração nível 1 - paramétrio / com infiltração nível 2 - paracérvice / com infiltração nível 3 - paracolpo), paramétrio direito (normal / com infiltração nível 1 - paramétrio / com infiltração nível 2 - paracérvice / com infiltração nível 3 - paracolpo), ureter esquerdo (normal / endometriose extrínseca sem estenose / endometriose extrínseca com estenose / endometriose intrínseca), ureter direito (normal / endometriose extrínseca sem estenose / endometriose extrínseca com estenose / endometriose intrínseca), assoalho pélvico esquerdo (normal /

infiltração em sacro-espinhoso / acometimento muscular), assoalho pélvico esquerdo (normal / infiltração em sacro-espinhoso / acometimento muscular), acometimento nervoso à esquerda (normal / hipogástrico / obturador / lombossacral / raízes sacrais), acometimento nervoso à direita (normal / hipogástrico / obturador / lombossacral / raízes sacrais).

### **5.5.3 Avaliação dos sintomas dolorosos**

A dispareunia profunda, dismenorreia e dor pélvica não-menstrual foram avaliadas através de uma escala verbal numérica (EVN) de 11 pontos (0 a 10). Inicialmente os sujeitos foram orientados que as respostas deveriam ser representativas dos últimos 6 meses.

O roteiro para investigação da dispareunia profunda seguiu a sistematização: "Você apresentou dor durante as relações sexuais nos últimos seis meses? Caso sim, a dor se manifesta no início da penetração ou com penetração vaginal profunda?" Considerando apenas a dor com penetração profunda, os sujeitos são solicitados a quantificar sua dor em uma escala de 0 a 10, na qual 0 significa ausência dor e 10 a maior intensidade imaginável.

A avaliação da resposta pós-operatória foi realizada através da comparação de medianas e, em seguida, de uma análise qualitativa ao considerar mudanças clinicamente relevantes. Para estabelecer o que seria uma resposta clinicamente relevante, recorreremos ao estudo de Gerlinger *et al.* (2010)<sup>58</sup>, que fez uma parametrização entre a escala visual análoga (EVA) de 0 a 100mm com uma CGI (*Clinical Global Impression*).

Apesar de alterações de 11,5mm na EVA já serem referidas como "mudanças mínimas". Os sujeitos referiram estar "satisfeitos" ou "minimamente satisfeitos" quando a diferença de pontuação foi entre 19,5mm e 36,9mm após o tratamento estabelecido<sup>58</sup>. Dito isso, apesar de utilizarmos uma escala verbal, decidimos adaptar esses achados e utilizar uma diferença de 3 pontos na EVN como clinicamente relevante.

Visando classificar a resposta ao tratamento cirúrgico como favorável ou desfavorável em relação à dispareunia profunda, os casos foram agrupados em categorias hierarquizadas conforme a intensidade da dispareunia profunda referida antes da cirurgia. Foi utilizada a mesma classificação proposta em nosso estudo anterior<sup>11</sup>:

AUSENTE (EVN = 0);

LEVE ( $1 \leq \text{EVN} \leq 3$ );

MODERADA ( $4 \leq \text{EVN} \leq 6$ );

INTENSA ( $\text{EVN} \geq 7$ ).

## 5.6 Estatística

O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para a verificação de normalidade na distribuição das variáveis numéricas. As variáveis que não apresentaram distribuição normal foram representadas pelas suas medianas e acompanhadas do primeiro e terceiro quartis.

Testes não-paramétricos de associação entre variáveis dicotômicas (ex. teste do Qui-quadrado), testes não-paramétricos de comparação de grupos em relação a variáveis ordenáveis (ex: teste de Mann-Whitney ou de teste de

Wilcoxon para amostras dependentes) e estimativas de prevalências (com os respectivos intervalos de confiança) foram conduzidos com auxílio do programa IBM® SPSS® Statistics Versão 29.0.0.0 - 241 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Foram considerados estatisticamente significativos resultados com  $P < 0,05$ .

Por se tratar de um estudo longitudinal no qual o mesmo grupo e pacientes foi acompanhado por 12 meses, para a comparação da dispareunia profunda pré-operatória e pós-operatória utilizou-se o teste não-paramétrico para amostras dependentes de Wilcoxon, que se baseia na análise da diferença intrapares.

### **5.7 Aspectos éticos**

O projeto denominado CIRURGIA DE GRANDE PORTE PARA ENDOMETRIOSE PROFUNDA: UM ESTUDO OBSERVACIONAL DESCRITIVO TIPO SÉRIE DE CASOS já foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) sob CAAE: 07885019.8.0000.5269 IFF/FIOCRUZ e acompanha sujeitos submetidos a cirurgia desde 2018. Para a condução desse estudo "DISPAREUNIA PROFUNDA 1 ANO APÓS CIRURGIA MINIMAMENTE INVASIVA DE ENDOMETRIOSE" foi submetida uma emenda ao projeto original **(ANEXO 3)** aprovada segundo parecer conforme **ANEXO 4**.

Como previsto no projeto original aprovado em fevereiro de 2019, todas as pacientes do ICCMI com indicação de cirurgia para endometriose profunda passaram a ser convidadas a participar do estudo e, ao aceitar, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Os casos que receberam alta do Instituto Crispi de Cirurgias Minimamente Invasivas antes do início deste estudo (iniciado em 01/08/19, após aprovação pelo CEP-IFF/Fiocruz), mas que foram realizados após 01/01/18 (data da implementação do prontuário eletrônico), foram dispensados de TCLE específico mediante autorização do CEP-IFF/Fiocruz.

Os riscos de confidencialidade previstos ao sujeito da pesquisa que participarem deste estudo foram levados em consideração e seus dados de identificação foram ocultados e mantidos sob sigilo pelos pesquisadores responsáveis. Não houve qualquer risco adicional previsto ao sujeito da pesquisa ao participar deste estudo, visto ter se tratado de um estudo observacional que reuniu dados de anamnese, exame físico e procedimentos médicos realizados previamente à inclusão no estudo.

Os resultados deste estudo observacional não tiveram influência sobre o tratamento das participantes, visto que a avaliação pré-operatória já havia sido realizada em todas as participantes e o tratamento já havia sido realizado para cada caso, não dependendo das conclusões deste estudo.

## **6. RESULTADOS**

### **6.1 Caracterização da amostra**

De um total de 259 mulheres elegidas para o estudo, 195 atenderam aos critérios de inclusão/exclusão e completaram o acompanhamento clínico de 12 meses após a cirurgia. A principal razão para a exclusão foi a gravidez/puerpério no seguimento de 12 meses (N=28). De todas as mulheres avaliadas, 11 não mantiveram relações sexuais no segundo semestre após a cirurgia (razões não

relacionadas à dor) e, por isso, não foram consideradas na avaliação de seguimento de 1 ano (**Figura 1**).

Para analisar as características demográficas, a amostra foi dividida em 2 grupos de acordo com a intensidade da dispareunia profunda pré-operatória: AUSENTE/LEVE ( $EVN \leq 3$ ) e MODERADA/INTENSA ( $EVN \geq 4$ ). Nenhuma diferença importante foi identificada entre esses grupos, exceto uma diferença estatística em relação às variáveis idade ( $P=0,002$ ) e etnia ( $P=0.03$ ). As mulheres com dispareunia profunda AUSENTE/LEVE eram mais velhas ( $P = 0,002$ ) e apresentaram uma maior proporção de indivíduos que se declararam brancos do que o grupo MODERADA/INTENSA ( $P=0.03$ ). De maneira geral, a coorte do estudo foi composta por mulheres brasileiras saudáveis, que consomem álcool eventualmente, não fumantes, não obesas, com educação de nível superior e renda de classe média (**Tabela 1**).

## **6.2 Mudanças na dispareunia profunda após a cirurgia**

Seis meses após a cirurgia foi realizada uma avaliação intermediária em 170 mulheres. Essa avaliação permitiu observar que 143 mulheres (78,2%) relataram dispareunia profunda ausente ou leve ( $EVN \leq 3$ ), sendo que 58,8% destas (100 mulheres) relataram estar totalmente livres de dispareunia profunda ( $EVN=0$ ). Por outro lado, nesta avaliação intermediária aos 6 meses, 18 mulheres (10,6%) referiram dispareunia profunda intensa ( $EVN \geq 7$ ).

**Tabela 1 - Características demográficas antes da cirurgia (N = 195). As mulheres foram agrupadas de acordo com a gravidade da dispareunia profunda relatada antes da cirurgia: AUSENTE/LEVE (EVN ≤ 3) ou MODERADO/INTENSO (EVN ≥ 4).**

		AUSENTE/ LEVE		N = 96	MODERADO INTENSO		N = 99	
		N	%		N	%		valor P
<b>Etnia</b> (autorreferida)	Amarela	0	0	[4]	1	1,0	[1]	<b>0,030</b>
	Negra	4	4,3		14	14,3		
	Branca	75	81,5		61	62,2		
	Indígena	0	0		1	1,0		
	Parda	13	14,5		21	21,4		
<b>Relacionamento estável</b>	Nunca	18	18,8		16	16,2		0,651
	Não atualmente	11	11,4		7	7,1		
	Sim	67	69,8		76	76,8		
<b>Escolaridade</b>	Ensino fundamental	1	1,1	[1]	0	0		0,658
	Ensino médio	6	6,3		12	12,1		
	Superior incompleto	10	10,5		12	12,1		
	Superior completo	31	32,6		30	30,3		
	Pós- graduação incompleta	4	4,2		3	3,0		
	Pós- graduação completa	43	45,3		42	42,4		
<b>Renda (US\$/ano)</b>	< 10.000	1	1,1	[2]	2	2,1	[2]	0,886
	10 - 20.000	8	8,5		12	12,4		
	20 - 50.000	35	37,2		35	36,1		
	50 - 100.000	32	34,0		30	30,9		
	> 100.000	18	19,1		18	18,6		
<b>Tabagismo</b>	Nunca	88	96,7	[5]	88	90,7	[2]	0,083 <sup>#</sup>
	≥5 cigarros/dia	1	1,0	[5]	4	4,1		
		<b>p10</b>	<b>Mediana</b>	<b>p90</b>	<b>p10</b>	<b>Mediana</b>	<b>p90</b>	
<b>Consumo de álcool</b>		0	0	2 [7]	0	0	2 [18]	0,929
<b>Atividade física</b>		0	2	4	0	2	4	0,742
<b>Altura (cm)</b>		1,56	1,63	1,72	1,55	1,63	1,72	0,252

IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	21	25	30	20	24	31	0,150
Idade(anos)	30,6	39,9	49,6	29,2	35,5	46,4	<b>0,002</b>

O teste de Chi-quadrado foi utilizado para comparar variáveis categóricas dos grupos.

# Teste exato de Fisher. O teste não paramétrico de Mann-Whitney para duas amostras independentes foi utilizado para comparar variáveis ordinais.

Número de casos com dados indisponíveis (não respondidos) estão entre colchetes.

Renda: renda familiar anual total aproximada com base no valor do dólar em dezembro de 2022.

Consumo de álcool e atividade física expressos em dias por semana.

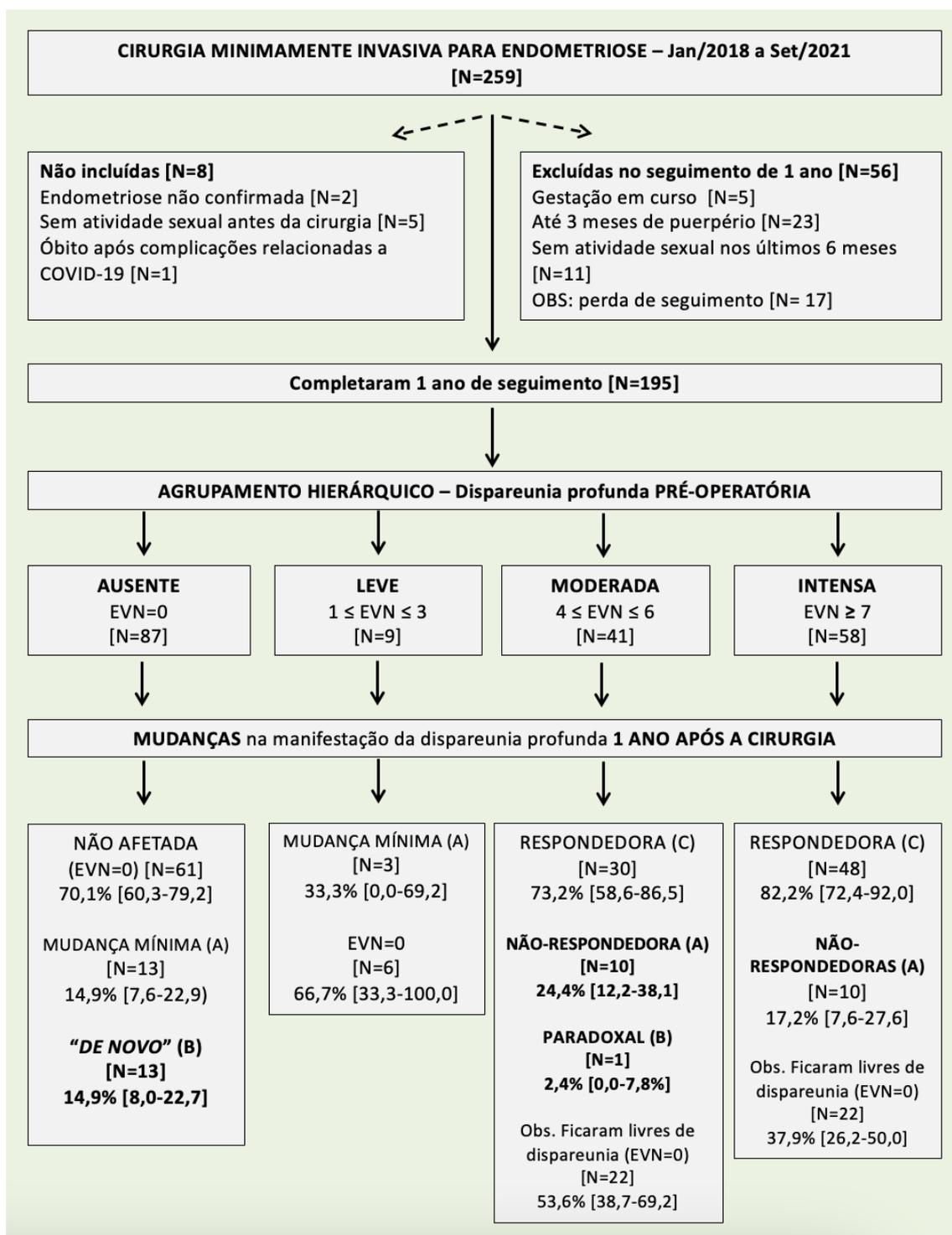
IMC e idade no momento da avaliação de 12 meses.

A dispareunia profunda foi avaliada em uma Escala Verbal Numérica de 11 pontos (EVN). A intensidade da dispareunia profunda antes da cirurgia foi usada para agrupar a amostra em aglomerados hierárquicos: AUSENTE (EVN=0), LEVE ( $1 \leq \text{EVN} \leq 3$ ), MODERADA ( $4 \leq \text{EVN} \leq 6$ ) e INTENSA (EVN $\geq 7$ ).

Como planejado, as mulheres tiveram seus desfechos explorados separadamente em 4 grupos de acordo com os escores de dispareunia profunda relatados antes da cirurgia (**Figura 1**). Quando os escores antes e 1 ano após a cirurgia (desfecho principal deste estudo) foram comparados nos diferentes grupos, constatou-se redução estatisticamente significativa da dispareunia profunda ( $P < 0.050$ ). Com base nos resultados, o risco de uma mulher com dispareunia profunda intensa (EVN $> 7$ ) ser beneficiada pela cirurgia com diminuição do escore  $\geq 3$  pontos é de 82,2% (IC95%: 72,4-92,0), enquanto o risco de uma mulher sem dispareunia profunda (EVN=0) permanecer sem este sintoma após a cirurgia é de 70,1% (IC95%: 60,3-79,2).

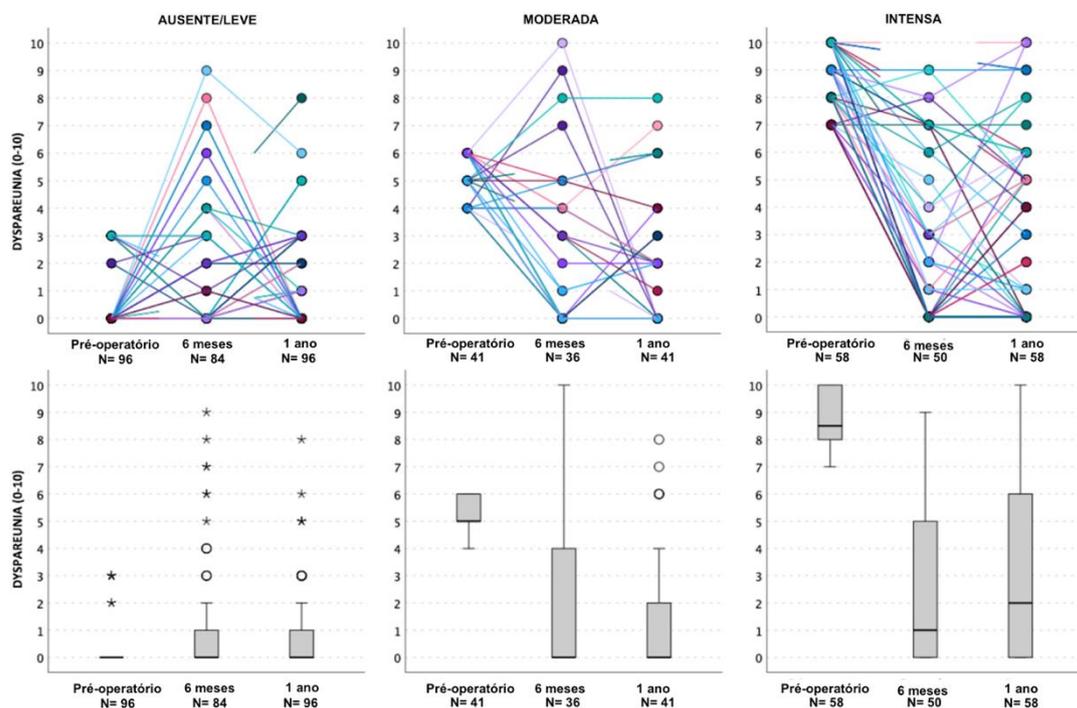
Quando a intensidade da dispareunia profunda foi analisada individualmente, foi possível observar que a evolução da dispareunia profunda nesta coorte não foi uniforme durante o primeiro ano após a cirurgia. Em alguns casos, inclusive, houve uma mudança importante no padrão de resposta inicialmente sugerido pela avaliação intermediária realizada aos 6 meses, evidenciando a ocorrência de melhoras e pioras transitórias, as quais foram ilustradas nos gráficos de dispersão da **Figura 2**.

Analisados juntos, os grupos AUSENTE/LEVE (N=96) incluíram 87 mulheres (87%) que não relataram dispareunia profunda antes da cirurgia (EVN = 0). Neste conjunto de casos, houve uma mudança estatisticamente significativa nos escores de dispareunia 1 ano depois da cirurgia (P=0,004): 26 sujeitos relataram piora da dispareunia, 63 mulheres mantiveram os mesmos escores e 7 apresentaram melhora da dispareunia profunda (**Figura 2**).



**Figura 1. Resposta dispareunia profunda um ano após a cirurgia minimamente invasiva de endometriose.**

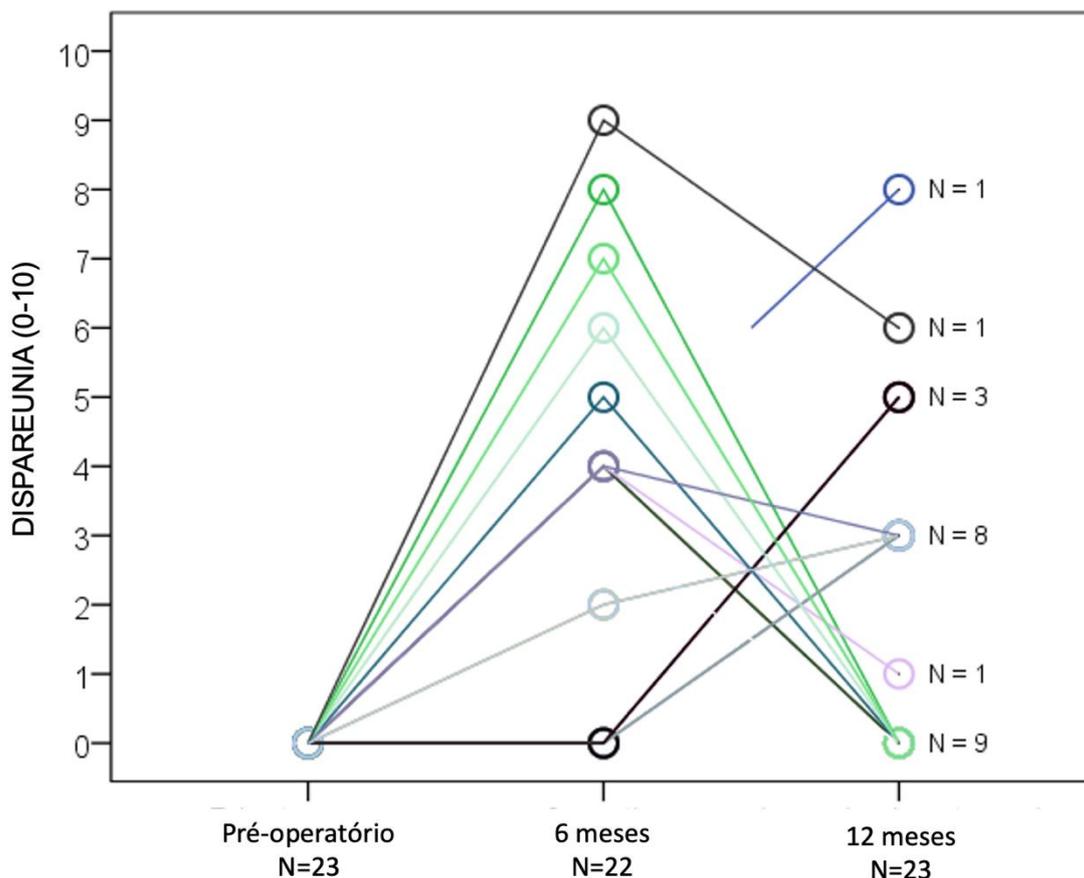
A dispareunia profunda foi avaliada em uma Escala Verbal Numérica de 11 pontos (EVN) auto-reportada em três ocasiões: antes da cirurgia (durante o período de avaliação pré-operatória) e seguimento de 6 meses e 1 ano. (A): O EVN mudou em menos de 3 pontos. (B): EVN aumentou por 3 pontos ou mais. (C): EVN reduziu por 3 pontos ou mais. Frequência expressa em porcentagem [intervalo de confiança de 95 %].



**Figura 2. Evolução da dispareunia profunda (desfecho primário) ao tratamento cirúrgico de endometriose aos 6 meses e 1 ano em 195 mulheres.**

A dispareunia profunda foi avaliada em uma Escala Numérica de Classificação de 11 pontos (EVN) auto-reportada em três ocasiões: antes da cirurgia (durante o período de avaliação pré-operatória), em 6 meses e em 1 ano de acompanhamento. A intensidade da dispareunia profunda antes da cirurgia foi usada para agrupar a amostra em 3 aglomerados hierárquicos: AUSENTE (EVN=0) / LEVE ( $1 \leq \text{EVN} \leq 3$ ), MODERADA ( $4 \leq \text{EVN} \leq 6$ ), e INTENSA ( $\text{EVN} \geq 7$ ). Os dados perdidos em 6 meses são exibidos como espaços em branco entre as linhas. Os círculos (outliers) representam valores que ficam fora dos seguintes intervalos: 3º quartil adicionado de 1,5 vezes o intervalo interquartil ou 1º quartil subtraído 1,5 vezes o intervalo interquartil. Estrelas (outliers extremos) representam valores que se encontram fora dos seguintes intervalos: 3º quartil adicionado ao triplo do intervalo interquartil OU 1º quartil subtraído do triplo do intervalo interquartil.

Ao avaliar a evolução da dispareunia profunda do grupo AUSENTE isoladamente (N=87), 11 mulheres desenvolveram um quadro de dispareunia profunda 6 meses após a cirurgia (Dispareunia Profunda *De Novo*), fenômeno já descrito em um estudo anterior<sup>11</sup>. Com o seguimento de 12 meses, entretanto, foi possível verificar que apenas 1 caso persistiu com esse sintoma, sugerindo uma predominante transitoriedade desse fenômeno, o qual denominamos Dispareunia Profunda *De Novo* Transitória (Figura 3).



**Figura 3. Evolução da dispareunia profunda nas mulheres do grupo AUSENTE que desenvolveram dispareunia profunda EVN $\geq$ 3 em algum momento do seguimento.**

Alterações verificadas após a cirurgia no subgrupo de mulheres que não relataram dispareunia profunda antes da cirurgia. Um dos casos foi avaliado com 9 meses de cirurgia e considerado perda de seguimento de 6 meses; sua linha de evolução encontra-se com uma descontinuidade por esse motivo. A dispareunia profunda foi avaliada em uma Escala Verbal Numérica de 11 pontos (EVN).

No grupo MODERADO (N=41), houve melhora significativa da dispareunia profunda 12 meses após a cirurgia (P<0,001) com a mediana dos escores mudando de 5,0 para 0,0. Numa análise individualizada, uma melhora clinicamente relevante da dispareunia profunda foi relatada por 30 mulheres, enquanto apenas um caso de deterioração foi registrado.

No grupo INTENSA (N=58), a melhora da dispareunia também foi significativa; a mediana dos escores de dispareunia profunda mudou de 8,5 antes da cirurgia para 2,0 após 12 meses (P<0,001). A grande maioria das

mulheres desse grupo apresentou redução na intensidade da dispareunia profunda em 12 meses (N=52). Uma minoria manteve sua pontuação inalterada (N=5) e apenas 1 relatou uma piora da dispareunia profunda.

### 6.2.1 Os diferentes tipos de resposta à cirurgia

Ao final do seguimento de 12 meses, as mulheres do grupo AUSENTE que se mantiveram sem dispareunia profunda (EVN=0) foram classificadas como "**Não afetadas**"; aquelas que relataram um aumento de pelo menos 3 pontos na pontuação de dispareunia profunda eram rotuladas como "**De novo**".

Quando os grupos AUSENTE e LEVE foram analisados juntos, as mulheres que evoluíram com menos de 3 pontos de aumento nas pontuações de dispareunia profunda foram classificadas como "**Mudança mínima**".

As mulheres do grupo MODERADA ou INTENSA que relataram uma melhora da dispareunia profunda em 3 ou mais pontos foram rotuladas como "**Respondedoras**"; as mulheres com melhora menor do que 3 pontos foram consideradas "**Não Respondedoras**". Houve um caso no grupo MODERADA que apresentou aumento da dispareunia profunda em 3 pontos na avaliação de 1 ano de seguimento; este caso foi rotulado como "**Paradoxal**".

### 6.2.2 Análise individual dos casos

Realizamos uma análise aprofundada sobre a cirurgia realizada dos 34 casos em que houve um resultado insatisfatório em relação à dispareunia profunda (grupos *De Novo*, não-respondedoras e paradoxal). O resumo do procedimento cirúrgico realizado e os locais acometidos por endometriose são

detalhados na **Tabela 2**. Seus principais sintomas relacionados à endometriose e outros possíveis confundidores estão detalhados na **Tabela 3**.

Na avaliação detalhada de casos com resultados insatisfatórios (N=34), pudemos observar que os principais locais anatômicos afetados pela endometriose foram os ligamentos uterossacros (N=30), fossa ovariana (N=27) e paramétrio (N=23). Apenas 9 dos 34 sujeitos apresentavam adenomiose, dos quais 2 foram submetidos a uma histerectomia total. Em quatorze indivíduos foi utilizado carboximetilcelulose para prevenir aderências e hemostasia, em dezoito mulheres aplicou-se cola de fibrina e um sujeito recebeu ambas as substâncias. Ao avaliar a pelve em seus compartimentos, todos foram afetados, ainda que em proporções diferentes: compartimento posterior (N=32), compartimento lateral (N=23) e compartimento anterior (N=14).

Em uma comparação entre o grupo Dispareunia Profunda *De Novo* e Dispareunia Profunda *De Novo* Transitória, foi possível observar uma diferença na distribuição dos focos de endometriose. Os indivíduos do grupo Dispareunia Profunda *De Novo* Transitória apresentaram um acometimento maior da região retrocervical, vagina e septo retovaginal (**Figura 4**).

As duas principais indicações para o tratamento cirúrgico da endometriose foram a dor pélvica (N=27) e infertilidade (N=8), outras indicações incluíram alterações nos exames de imagem (N=2) e sangramento uterino aumentado (N=1).

**Tabela 2. Descrição sistemática dos procedimentos cirúrgicos relativos aos principais locais de endometriose nas 34 mulheres que apresentaram desfechos desfavoráveis de dispareunia profunda.**

	Trompa E/D	Ovário E/D	Útero	LR E/D	Bexiga	Ureter E/D	Param E/D	ASP	Nervos E/D	LUS E/D	Vag	Rcerv	Septo	Intest	Barr	Dur (min)
<b>Grupo Ausente – De Novo</b>																
1	P/P	EF/F		E/D	P	E/	Xd/Xd			E/D	X		X	Sh/Ap	F	
2	B/B	EPF/F	P				X/			E/D		X			C	90
3	B/B				P		X/X	/Ob+LS		E/D	V	V		Sh	F	165
4	P/B		A				/Xd			E/D					C	168
5	B/B	PF/								E/					C	37
6	P/P	F/PF				/D	/X			E/D	X		X	Dc	F	150
7	BS/P	F/	A	E/D	Sut		X/		Hn/	E/		X		Ap	C	384
8	S/S		Ht							E/D					C	65
9	P/P	EPF/EPF	M		Sut		/X			E/D	X	X		Sh	F	180
10	S/S	F/F	Ht							E/						70
11	S/S		Ht				/Xd		/Hn	/D			X			90
12	P/P	PF/P								E/D		X	X		F	65
13	P/P	EF/F			P	E/	X/		Hn/	E/D		X		Dc/Ap		
<b>Grupo Moderada – Não Respondedora</b>																
14	P/P	F/					Xd/Xd	/M	/Hp	E/D		X	X		C	99
15	P/S	PF/PF	A/M/P							E/D		X			C	180
16	B/B	F/F	M												C	60
17	P/F	EPF/	P/Mh	E/D	P	E/	X/			E/D	X	X			F/C	180
18	P/P	/F					X/X			E/D	X	X			F	90
19	B/B	EPF/F	A/Syn	E/	P			M/		E/D	X	X		Dc	F	180
20	P/B	F/	A	E/	P		/Xd			E/D	X	X			F	
21	B/P	F/F	M							E/D		X	X			
22	P/B	EPF/EPF	A		Sut	E/D	Xd/X		Hn/Hn	E/D	X	X		Sh/Dc	F	330
<b>Grupo Moderada - Paradoxal</b>																
23	HS/HS	F/F	Ht(A)	E/D			/X			E/					C	160
<b>Grupo Intensa – Não Respondedora</b>																
24	P/B	F/F								E/D	X	X	X	Seg	F	
25	S/	CP/F	Ht							/D					F	
26	S/S	F/F	Ht				/X					X			F	105
27	P/P	F/	M				/Xd								F	
28	P/P	EPF/F	M			E/	X/X		Hn/Hn	E/D		X		Dc	F	95
29	P/B	P/P					/Xd	Ss/	/Hn	E/D		X			F	58
30	S/S	P/	Ht		P					E/D		X			F	162
31	P/P						/Xd			E/D	X	X		Ap	C	120
32	HS/HS	F/	A	E/D	P		X/X				X	X		Sh	C	164
33	P/B	EPF/F			P	E/	/Xd			E/D	X	X			C	180
34	S/HS	EPF/F	Ht(A)		P		X/Xd			E/D		X		DDc	F	200

**Trompa:** P pérvia ou B obstruída durante a cromotubação; S salpingectomia; H hidrossalpinge; N.A. não aplicável (salpingectomia prévia). **Ovário:** T ooforectomia; P ooforoplastia; D drilling; C cisto simples; E endometrioma; F endometriose na fossa ovárica. **Útero:** Ht histerectomia total, M miomectomia, A adenomiomectomia; P polipectomia histeroscópica; Mh: miomectomia histeroscópica; Syn: lise de sinéquias via histeroscópica; N.A. não aplicável (histerectomia prévia). **L.R. (Ligamento Redondo).** **Bexiga:** Sut Cistectomia parcial com sutura intracorpórea; P endometriose peritoneal. **Uret** significa ureterólise (procedimento para dissecação do ureter com objetivo de livrá-lo de aderências ou compressões extrínsecas. **Param (Paramétrio):** X foi utilizado para parametrectomia simples e Xd para ressecção caudal ao ureter. **ASP (assoalho pélvico):** Ss ligamento sacroespinhoso; M músculo elevador do ânus. Nervos (excisão de nódulos sobre nervos): Hn nervo hipogástrico; Hp plexo hipogástrico inferior; SR: raízes sacrais; Obt: nervo obturatório; LST: tronco lombossacral. **LUS:** ligamento uterossacro. **Vagina:** colpectomia; **Rcerv (Retrocervical).** **Septo (Septo Retovaginal).** **Intest. (Intestinal):** Ap apendicectomia; Seg ressecção segmentar, Shav shaving; Disc discoide, DDc duplo discoide. **Barr (agentes de barreira):** F cola de fibrina; C carboximetilcelulose.

**Tabela 3. Intensidade da dor, comorbidades e uso de hormônio**

	Disp (EVN)	Dism (EVN)	DorP (EVN)	Duração DorP	CPP	Comorbidades	Indic.	Horm. Pré	Horm. 12 meses	Goser.
<b>Grupo Ausente – De Novo</b>										
1	0-9-6	10-NA	4-0	1			Dor	Nenhum	cCOC	2
2	0-?-8	10-NA	0-2			Depressão (Setralina, Topiramato, Cannabis)	Dor	Nenhum	LNG-SIU	1
3	0-2-3	10-0	2-0	9			Dor+Inf	Nenhum		
4	0-0-5	0-NA	0-0	0	Endo	Depressão (Zolpidem, Diazepan, Lisdexanfetamina, Agomelatina, Gabapentina)	Dor	ENG	ENG	
5	0-0-3	8-NA	8-2	1			Dor	OP	cCOC	2
6	0-0-3	8-NA	0-0	0			Dor	OP		2
7	0-0-3	NA-NA	8-0	18	Endo	DIP	Dor+Inf	OP		1
8	0-2-3	NA- NA(Ht)	4-0	24			Imagem	cCOC		
9	0-0-5	9-0	0-0	0			Dor	Nenhum	Nenhum	
10	0-0-3	8- NA(Ht)	0-3	0			Dor	Nenhum	Nenhum	
11	0-0-5	NA- NA(Ht)	8-0	10			Dor	OP	Nenhum	
12	0-4-3	8-3	5-4	12			Inf	Nenhum	Nenhum	
13	0-2-3	10-NA	0-8	0			Dor+Inf	OP	cCOC	1
<b>Grupo Moderada – Não Respondera</b>										
14	4-4-2	NA-NA	0-0	0	Urológica	Depressão, Enxaqueca		LNG-SIU	LNG-SIU	
15	6-4-7	10-4	4-7	6	Colorretal		Dor+Inf	Nenhum	Nenhum	
16	6-0-4	7-NA	4-5	36		Vulvodínia	Dor	cCOC		2
17	5-?-6	10-1	5-0	36		Cistite Intersticial	Dor+Inf	Nenhum	Nenhum	
18	4-4-2	1-6	0-0	0		Hipotireoidismo	Inf	Nenhum	Nenhum	
19	5-0-3	NA-NA	8-3	24			Dor	AV	OP	
20	6-5-6	8-NA	6-4	200		Endometrite	Dor	Nenhum	Nenhum	
21	5-5-4	NA-NA	0-0	0			Imagem	cCOC	cCOC	
22	4-5-6	7-1	10-0	3	Ooforoplastia		Dor+Inf	Nenhum	Nenhum	
<b>Grupo Moderada - Paradoxal</b>										
23	5-8-8	9- NA(Ht)	8-9	3		DM, Depressão	Dor	Nenhum		
<b>Grupo Intensa – Não Responderas</b>										
24	10-?-9	10-NA	0-0	0		Vaginismo	Dor	OP	cCOC	
25	10-2-10	8-NA	9-0	24	SOB Direita		Dor	LNG-SIU	LNG-SIU	
26	9-9-9	NA- NA(Ht)	9-8	36			Dor	OP	Nenhum	
27	10-?-10	10-10	10-10	99		Parestesia em membro inferior esquerdo pós- operatório	Dor	Nenhum	Nenhum	1
28	10-?-9	10-4	7-0	24			Dor+Inf	Nenhum	Nenhum	
29	7-0-6	NA-NA	9-1	24			Dor	cCOC		
30	8-4-8	0- NA(Ht)	0-0	0		Hipertensão	SUA	Nenhum	Nenhum	
31	9-7-9	NA-4	9-0	7			Dor	cCOC	Nenhum	
32	7-8-5	NA-NA	4-2	72			Dor	OP	cCOC	
33	8-6-8	8-NA	6-5	24			Dor	LNG-SIU	COCCicl	
34	9-8-10	NA- NA(Ht)	4-8	48			Dor	Nenhum	Nenhum	2

**Disp:** dispareunia profunda pré-operatória, 6 meses e 12 meses. **Dism:** dismenorreia pré-operatória e 12 meses, N.A.: não se aplica (casos de histerectomia(Ht) ou medicamento supressor de menstruação). **DorP:** dor pélvica não menstrual pré-operatória e 12 meses. **Duração DorP:** tempo de evolução da dor pélvica não menstrual até a cirurgia em meses. **Indic** (indicação da cirurgia). **CPP** (cirurgia pélvica prévia): endo:

endometriose, SOB (salpingooforectomia). **Comorbidades:** DIP doença inflamatória pélvica, DM diabetes mellitus. **Indicação:** Dor (dor refratária ao tratamento clínico), Inf: infertilidade; Imagem: imagem sugestiva de dano em órgão ou endometrioma maior que 5 cm, SUA: sangramento uterino anormal. **Horm. pré:** uso de contraceptivos hormonais antes da cirurgia; **Horm. pós:** uso de hormônio no seguimento de 12 meses: cCOC (contraceptivo oral combinado em regime contínuo), LNG-SIU(Sistema intrauterino liberador de levonorgestrel), ENG (implante subdérmico de etonogestrel), OP (progestágeno oral), COCcil (contraceptivo oral combinado em regime cíclico), AV (anel vaginal). **Goser:** doses de goserrelina após a cirurgia.

Onze sujeitos referiram comorbidades durante a avaliação pré-operatória.

As comorbidades mais relatadas foram depressão (N=4) e hipertensão (N=1).

Em 5 casos, um histórico de endometrite (N=1), doença inflamatória pélvica (N=1), vaginismo (N=1), vulvodínia (N=1) e cistite intersticial (N=1) foram identificados como possíveis causas adicionais de dispareunia profunda além da endometriose. Destes 34 sujeitos com desfecho desfavorável, 10 receberam Goserrelina em algum momento após a cirurgia e 15 indivíduos relataram não terem utilizado qualquer terapia hormonal na visita de seguimento de 12 meses.

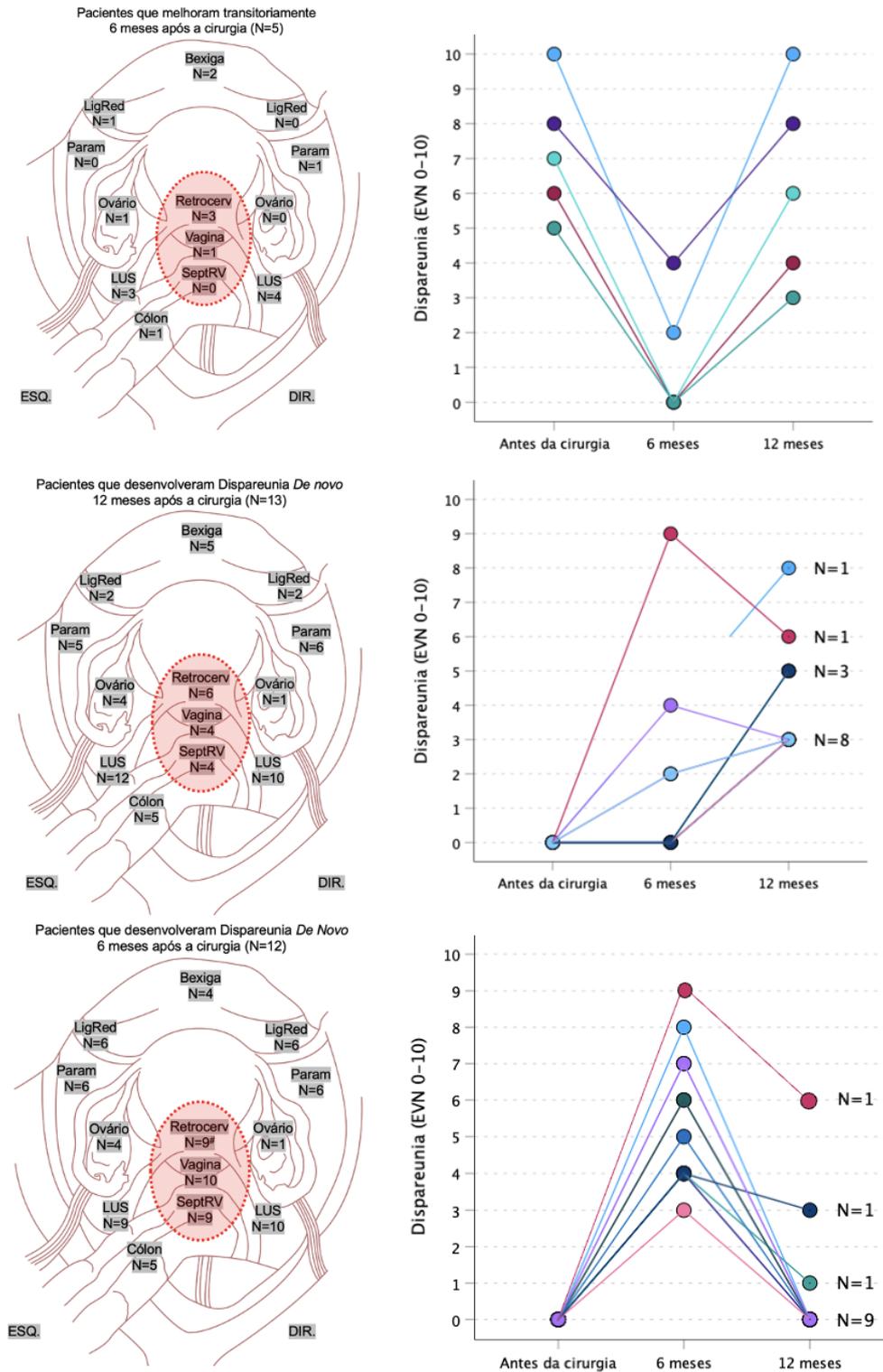


Figura 4. Localização das lesões de endometriose no subgrupo de mulheres que não reportavam dispareunia profunda antes da cirurgia (EVN=0) e passaram a apresentar dispareunia profunda moderada ou intensa após a cirurgia (EVN>=3) e das mulheres que apresentaram uma melhora transitória.

# Uma das pacientes havia sido submetida a histerectomia anteriormente.

LigRed: Ligamento Redondo; LUS: Ligamento Uterossacro; Param: Paramétrio; Retrocerv: Retrocervical; SeptRV: septo retovaginal; Cólon: não foram consideradas lesões de apêndice. Ovário: foram considerados apenas lesões correspondentes a endometriomas de ovário. Destaque vermelho: sítios mais centrais do compartimento posterior.

## 7. DISCUSSÃO

### 7.1 Considerações iniciais

Este estudo avaliou as alterações observadas na dispareunia profunda em 195 casos consecutivos de mulheres sexualmente ativas submetidas a cirurgia minimamente invasiva para tratamento de endometriose. No geral, assim como reportado em outros estudos<sup>59</sup>, observamos um desfecho favorável em relação à dispareunia profunda na maior parte da amostra durante o acompanhamento de 1 ano. Entretanto, uma análise mais detalhada com foco nas variações individuais permitiu a detecção de diferentes padrões no que diz respeito às alterações da dispareunia profunda ao longo do primeiro ano após a cirurgia.

Ao analisar os gráficos boxplot (dados agrupados) apresentados na **Figura 2**, por exemplo, observa-se inicialmente que uma parcela semelhante de mulheres previamente sem dispareunia profunda desenvolveu dispareunia profunda 6 meses e 12 meses após a cirurgia. No entanto, ao observar os gráficos de dispersão (dados individuais) na **Figura 2**, torna-se evidente que não se tratava exatamente das mesmas mulheres, mas sim de dois subgrupos. Assim, graças a uma análise individual dos casos, foi possível ampliá-la considerando possíveis diferenças na distribuição das lesões de endometriose entre esses dois subgrupos, o que foi resumido na **Figura 4**.

## 7.2 Particularidades metodológicas

Um ensaio clínico randomizado duplo cego é o desenho de estudo recomendado para avaliar a eficácia de um tratamento. O emprego desse tipo de protocolo de pesquisa para investigar intervenções cirúrgicas enfrenta uma série de desafios práticos e éticos. Assim, mesmo na ausência de randomização e cegamento, o presente estudo observacional permitiu a avaliação dos efeitos colaterais do tratamento cirúrgico, cumprindo o mesmo papel que um ensaio clínico de fase I, ou seja, um experimento com o qual avaliamos a segurança e tolerabilidade de uma intervenção em indivíduos sem uma determinada patologia (nesse caso, a dispareunia profunda). Aqui, além de ampliar os critérios de inclusão, uma estratégia metodológica conciliando pesquisa quantitativa e qualitativa permitiu avançar sobre lacunas de conhecimento deixadas pelos estudos anteriores.

Inicialmente, a inclusão de sujeitos previamente sem dispareunia profunda favoreceu a compreensão da complexidade do impacto da cirurgia de endometriose sobre este sintoma. Talvez influenciado pelo desejo de demonstrar os conhecidos benefícios da cirurgia (muitas vezes apenas comparando médias ou medianas de escores medidos antes e depois), muitos estudos têm se limitado à avaliação de complicações cirúrgicas, tais como fístula, deiscência, disfunção urinária ou intestinal<sup>13,16</sup>. O presente estudo, porém, além de utilizar do teste estatístico não paramétrico de Wilcoxon para amostras dependentes nas comparações do tipo antes x depois em uma coorte, garantiu que os casos também fossem analisados individualmente e acrescentou a isto uma avaliação da dispareunia profunda como uma possível complicação

cirúrgica (mesmo que transitória) quando ocorrida em mulheres que não apresentavam este sintoma antes da cirurgia.

Em relação à amostra, esse estudo apresentou critérios de inclusão abrangentes. Não foram excluídas mulheres em uso tratamento clínico hormonal, previamente operadas, assintomáticas ou oligossintomáticas. Não houve seleção de casos com base no estadiamento cirúrgico da endometriose. Sendo uma amostra mais representativa da população que busca atendimento nos consultórios médicos, acreditamos que o presente estudo pode auxiliar na tomada de decisão clínica.

O agrupamento dos casos conforme a intensidade da dispareunia profunda pré-operatória nos permitiu categorizar os desfechos como favoráveis ou desfavoráveis de acordo com duas prováveis expectativas: (1) a expectativa de ficar livre de uma dor existente e (2) a expectativa de não passar a experimentar uma dor que era leve (ou mesmo inexistente) antes da cirurgia. Para exemplificar, uma mulher sem dispareunia profunda pré-operatória e que passou a apresentar dispareunia profunda leve após a cirurgia (EVN=3), seu desfecho deve ser considerado desfavorável; já para uma mulher com dispareunia profunda pré-operatória intensa (EVN=10) e que passou a apresentar dispareunia profunda leve (EVN=3), consideramos como um desfecho favorável. Consideramos que sucesso ou falha do tratamento deve respeitar às expectativas e individualidades de cada sujeito.

### 7.3 Dispareunia Profunda "*De Novo*" verificada após 1 ano

Embora a primeira hipótese para justificar a recorrência de dor após o tratamento cirúrgico da endometriose seja a recidiva de doença, isso não parece ser o caso do grupo "Dispareunia Profunda *De Novo*". Para a maioria dos sujeitos desse grupo a dispareunia profunda foi um sintoma que se intensificou isoladamente, ou seja, não foi acompanhada de dismenorreia ou dor pélvica não-menstrual, ao contrário do que seria esperado no caso de recidiva de endometriose (**Tabela 3**).

O acometimento do septo retovaginal e vagina por endometriose foi menor nas mulheres que apresentaram Dispareunia Profunda *De Novo* em 12 meses do que nas mulheres que desenvolveram a Dispareunia Profunda *De Novo* transitória aos 6 meses (**Figura 4**). Esse achado é semelhante ao estudo anterior de Vercellini *et al.* (2012)<sup>60</sup>, no qual pacientes com endometriose sem acometimento do septo retovaginal apresentaram recorrência da dispareunia profunda em 12 meses. No entanto, a população estudada por Vercellini *et al.* (2012)<sup>60</sup> incluiu apenas mulheres com dispareunia profunda intensa antes da cirurgia. Esses achados sugerem que o desenvolvimento da dispareunia profunda 12 meses após a cirurgia de endometriose não esteja diretamente relacionada com a manipulação cirúrgica, outros mecanismos precisam ser investigados.

Os fenômenos da inflamação neurogênica e da convergência viscerovisceral, já descritas na endometriose, poderiam ser fonte de dor inflamatória e visceral, mesmo sem a presença de focos de endometriose na bexiga ou intestino - órgãos que também podem se relacionar com dispareunia profunda<sup>43,61</sup>. Outro possível mecanismo é a convergência somato-visceral

determinar uma síndrome miofascial do assoalho pélvico, que também é uma causa de dispareunia profunda<sup>62</sup>.

Uma análise genômica permitiu identificar mutações genéticas que predispõem à ocorrência de dor pélvica crônica em mulheres com endometriose<sup>46</sup>. Além de fatores inatos, fatores ambientais como consumo de disruptores hormonais e a interação com o microbioma intestinal parecem interferir na manifestação dos sintomas de endometriose<sup>63</sup>. A evolução da Dispareunia Profunda *De Novo* não parece obedecer a uma lógica cartesiana em que existe uma proporcionalidade de dano/lesão de endometriose e resposta ao tratamento. A compreensão da doença e seus sintomas parece exigir uma abordagem mais próxima à teoria dos sistemas dinâmicos não-lineares<sup>64</sup> que envolve fatores imutáveis (topografia de lesão, resposta inflamatória, comorbidades, susceptibilidade genética) e mutáveis (alimentação, poluentes, atividade física, etc).

#### **7.4 Dispareunia Profunda "*De Novo*" transitória**

Através de uma análise detalhada de cada caso que não apresentava dispareunia profunda antes da cirurgia (Grupo AUSENTE), foi possível constatar que o subgrupo que passou a apresentar dispareunia profunda após 6 meses (Dispareunia Profunda *De Novo* Transitória) era diferente daquele que passou a apresentar o sintoma na visita de 12 meses (Dispareunia Profunda *De Novo*). Como apenas 2 indivíduos apresentaram a dispareunia profunda persistente após 6 meses, sugere-se que o acompanhamento a longo prazo deve ser

considerado para a avaliação dos resultados clínicos, seja com o objetivo de pesquisa ou mesmo durante a prática médica assistencial.

Acreditamos que o fenômeno da Dispareunia Profunda *De Novo* Transitória pode ser causado por mecanismos fisiológicos exacerbados na resposta e reparação do trauma cirúrgico. A resposta metabólica ao trauma inclui a elevação da IL-6, PCR e resistência à insulina<sup>65</sup>. De acordo com Kim e Yoon (2010)<sup>66</sup>, a histerectomia laparoscópica tem um menor impacto neuroendócrino e inflamatório do que a histerectomia laparotômica. Apesar do menor impacto da cirurgia laparoscópica, deve-se considerar que os focos de endometriose promovem uma maior densidade de fibras nervosas, uma redução no limiar de excitabilidade nervosa e alterações nas vias de condução da dor<sup>62</sup>.

Ao avaliar indivíduos dos subgrupos "Não respondedoras" identificamos que 25% (N=5) apresentaram uma melhora temporária na avaliação de 6 meses. Essa evolução não uniforme é mais facilmente observada na **Figura 4**.

Para compreender a melhora temporária da dispareunia profunda e estabelecer seus mecanismos precisos nos limitaremos ao emprego da heurística, uma vez que a baixa frequência desse evento limita o teste de hipóteses por meio de ferramentas estatísticas para validar possíveis associações. Uma recaída de sintomas sugere uma recorrência ou mesmo persistência de endometriose, no entanto, assim como ocorreu com a Dispareunia Profunda *De Novo*, a piora da dispareunia profunda não foi acompanhada da piora dos outros sintomas dolorosos, o que torna a recidiva da endometriose menos provável.

É importante considerar o papel da expectativa do paciente em relação à cirurgia na sua percepção do resultado do tratamento<sup>67</sup>. Já foi descrito o efeito

placebo em procedimentos cirúrgicos, sendo estimada que sua duração pode chegar a 12 meses quando avaliados desfechos subjetivos<sup>68</sup>. Uma hipótese que envolva o efeito placebo ganha mais força ao considerar que existem outras causas de dispareunia profunda além da endometriose: a síndrome miofascial do assoalho pélvico, síndrome do intestino irritável e cistite intersticial, como discutido no tópico Dispareunia Profunda *De Novo* após 1 ano. Nos casos em que a etiologia da dispareunia profunda não seja exclusivamente a endometriose, a melhora transitória pode estar relacionada ao efeito placebo, dessa maneira, ao perdurar o fator desencadeante, a dispareunia profunda volta a se manifestar.

## 7.6 Limitações do estudo

A ausência de uma avaliação sistemática da função do assoalho pélvico é uma limitação importante desta pesquisa. O fato da dispareunia profunda e superficial ocorrerem simultaneamente em até 40% das vezes<sup>54</sup> e de não ter sido investigado sistematicamente a presença da dispareunia superficial também pode ser considerada uma limitação.

A dispareunia profunda não representa integralmente a função sexual, é importante considerar que mulheres com endometriose parecem sofrer mais de distress sexual<sup>‡</sup> do que disfunção sexual<sup>69,70</sup>. A avaliação da função sexual global deve incluir fatores psicológicos e dos relacionamentos dos sujeitos e seus parceiros.

---

<sup>‡</sup> Distress sexual é o desenvolvimento de algum tipo de desconforto ou mal-estar emocional durante a atividade sexual.

Por se tratar de um estudo retrospectivo baseado em uso de dados de prontuário, a recuperação de alguns dados clínicos importantes foi desafiador e apesar do esforço da equipe, alguns dados foram perdidos. O registro do uso de terapia hormonal adjuvante apresenta várias perdas que limitaram a expansão de análises secundárias sobre os efeitos dessas drogas na resposta ao tratamento cirúrgico.

A ocorrência simultânea de síndromes dolorosas com a endometriose é extensamente descrita, nosso estudo não realizou uma investigação sistemática dessas doenças. A investigação da síndrome da bexiga dolorosa e síndrome do intestino irritável, por exemplo, seguiram critérios clínicos individuais e não através de aplicação de questionários sistematicamente. Por ser um estudo em uma instituição privada, essa amostra representa um recorte social bem definido.

## **8. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Ao final deste estudo, pode-se afirmar que o tratamento cirúrgico minimamente invasivo para endometriose se apresenta como uma opção efetiva no tratamento da dispareunia profunda. Há de se considerar que uma pequena parcela dos sujeitos passou a apresentar quadros persistentes de dispareunia profunda. A evolução da dispareunia profunda não foi linear em todos os casos e cada grupo apresentou um padrão de resposta diferente de acordo com a dispareunia pré-operatória.

O desenvolvimento da dispareunia profunda após a cirurgia parece ser transitório quando ocorre aos 6 meses e pode estar associado a manipulação cirúrgica do compartimento posterior da pelve (septo retovaginal, vagina e região retrocervical). Já quadros de Dispareunia Profunda *De Novo* após 12 meses

possivelmente estejam relacionados a outros fatores que não guardam relação direta com a cirurgia, como síndrome miofascial do assoalho pélvico, cistite intersticial e fenômenos neuroplásticos.

A análise de desfechos cirúrgicos relacionados à endometriose deve incluir uma avaliação de longo prazo. Estudos que optem por se aprofundar no efeito da cirurgia de endometriose sobre a dispareunia profunda devem cogitar a inclusão de uma análise da função sexual e a investigação sistemática de outras patologias que possam influenciar o desenvolvimento de dispareunia profunda (síndrome miofascial do assoalho pélvico, síndrome da bexiga dolorosa e síndrome do intestino irritável).

## 9. ARTIGOS PRODUZIDOS DURANTE O CURSO DE MESTRADO

1. **de Nadai Filho N**, Crispi Junior CP, de Freitas Fonseca M. *Paracolpium Leiomyoma Misdiagnosed as Endometriosis: Case Report and Surgical Technique of a Laparoscopic Approach*. Case Rep Obstet Gynecol. 2022;2022:7931391. Publicado em 2 de maio de 2022.
2. Liberman D, Crispi Junior CP, Crispi CP, Andrade Junior CM, **de Nadai Filho N**, de Freitas Fonseca M. *Endometrial ablation with radiofrequency device and hysteroscopic check - report of 4 cases conducted in Brazil*". [artigo aceito pelo periódico Journal of Health Sciences ISSN: 2447-8938].
3. **de Nadai Filho N**, Crispi Junior CP, Crispi CP, de Oliveira BRS, de Freitas Fonseca M. *One year follow-up of minimally invasive nerve-sparing complete excision of endometriosis: What about dyspareunia?* [artigo em fase de revisão para submissão]

4. Crispi Junior CP; Crispi CP; Joaquim CMV; Reis Jr. PSS; **de Nadai Filho N**; de Oliveira BRS; Guerra CGS; de Freitas Fonseca M. Long-term follow-up of bowel endometriosis resections performed using the Double Circular Stapler Technique: a decade's experience [artigo submetido ao periódico Plos One eISSN: 1932-6203]

## 10- REFERÊNCIAS<sup>§</sup>

- 1- Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2020 Mar 26;382(13):1244-1256.
- 2- de Freitas Fonseca M, Aragao LC, Sessa FV, Dutra de Resende JA Jr, Crispi CP. Interrelationships among endometriosis-related pain symptoms and their effects on health-related quality of life: a sectional observational study. *Obstet Gynecol Sci*. 2018 Sep;61(5):605-614.
- 3- Roomaney R, Mitchell H. Psychosocial correlates of symptoms of depression among patients with endometriosis in the United Kingdom. *Women Health*. 2022 Oct-Dec;62(9-10):764-774.
- 4- Facchin F, Barbara G, Saita E, Mosconi P, Roberto A, Fedele L, Vercellini P. Impact of endometriosis on quality of life and mental health: pelvic pain makes the difference. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2015;36(4):135-41.
- 5- Daniilidis A, Angioni S, Di Michele S, Dinas K, Gkrozou F, D'Alterio MN. Deep Endometriosis and Infertility: What Is the Impact of Surgery? *J Clin Med*. 2022 Nov 14;11(22):6727.
- 6- Wang PH, Yang ST, Chang WH, Liu CH, Lee FK, Lee WL. Endometriosis: Part I. Basic concept. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2022 Nov;61(6):927-934.
- 7- De Graaff AA, D'Hooghe TM, Dunselman GA, Dirksen CD, Hummelshoj L; WERF EndoCost Consortium, Simoens S. The significant effect of endometriosis on physical, mental and social wellbeing: results from an international cross-sectional survey. *Hum Reprod*. 2013 Oct;28(10):2677-85.

---

<sup>§</sup> As normas para elaboração das referências seguem as adotadas pelos programas de pós-graduação do IFF.

- 8- Hunsche E, Gauthier M, Witherspoon B, Rakov V, Agarwal SK. Endometriosis Symptoms and Their Impacts on the Daily Lives of US Women: Results from an Interview Study. *Int J Womens Health*. 2023 Jun 1;15:893-904.
- 9- Fritzer N, Haas D, Oppelt P, Renner S, Hornung D, Wölfler M, Ulrich U, Fischerlehner G, Sillem M, Hudelist G. More than just bad sex: sexual dysfunction and distress in patients with endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013 Jul;169(2):392-6.
- 10- Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, King K, Kvaskoff M, Nap A, Petersen K, Saridogan E, Tomassetti C, van Hanegem N, Vulliamoz N, Vermeulen N; ESHRE Endometriosis Guideline Group. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open*. 2022 Feb 26;2022(2):hoac009.
- 11- Crispi CP Jr, Crispi CP, de Oliveira BRS, de Nadai Filho N, Peixoto-Filho FM, Fonseca MF. Six-month follow-up of minimally invasive nerve-sparing complete excision of endometriosis: What about dyspareunia? *PLoS One*. 2021 Apr 23;16(4):e0250046.
- 12- Zhang N, Sun S, Zheng Y, Yi X, Qiu J, Zhang X, Zhang Y, Hua K. Reproductive and postsurgical outcomes of infertile women with deep infiltrating endometriosis. *BMC Womens Health*. 2022 Mar 21;22(1):83.
- 13- Parra RS, Feitosa MR, Camargo HP, Valério FP, Zanardi JVC, Rocha JJRD, Féres O. The impact of laparoscopic surgery on the symptoms and wellbeing of patients with deep infiltrating endometriosis and bowel involvement. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2021 Mar;42(1):75-80.
- 14- Vercellini P, Frattaruolo MP, Rosati R, Dridi D, Roberto A, Mosconi P, De Giorgi O, Cribiù FM, Somigliana E. Medical treatment or surgery for colorectal endometriosis? Results of a shared decision-making approach. *Hum Reprod*. 2018 Feb 1;33(2):202-211.
- 15- Fritzer N, Tammaa A, Haas D, Oppelt P, Renner S, Hornung D, Wölfler M, Ulrich U, Hudelist G. When sex is not on fire: a prospective multicentre study evaluating the short-term effects of radical resection of endometriosis on quality of sex life and dyspareunia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016 Feb;197:36-40.
- 16- Kent A, Shakir F, Rockall T, Haines P, Pearson C, Rae-Mitchell W, Jan H. Laparoscopic Surgery for Severe Rectovaginal Endometriosis Compromising the Bowel: A Prospective Cohort Study. *J Minim Invasive Gynecol*. 2016 May-Jun;23(4):526-34.
- 17- Pluchino N, Wenger JM, Petignat P, Tal R, Bolmont M, Taylor HS, Bianchi-Demicheli F. Sexual function in endometriosis patients and their partners: effect

of the disease and consequences of treatment. *Hum Reprod Update*. 2016 Nov;22(6):762-774.

18- United Nations General Assembly. *Transforming our World: The 2030 Agenda for Sustainable Development*. 2015. <https://sdgs.un.org/2030agenda>.

19- Ferrero S, Abbamonte LH, Giordano M, Ragni N, Remorgida V. Deep dyspareunia and sex life after laparoscopic excision of endometriosis. *Hum Reprod*. 2007 Apr;22(4):1142-8.

20- Lukic A, Di Properzio M, De Carlo S, Nobili F, Schimberni M, Bianchi P, Prestigiacomo C, Moscarini M, Caserta D. Quality of sex life in endometriosis patients with deep dyspareunia before and after laparoscopic treatment. *Arch Gynecol Obstet*. 2016 Mar;293(3):583-90.

21- Knapp VJ. How old is endometriosis? Late 17th- and 18th-century European descriptions of the disease. *Fertil Steril*. 1999 Jul;72(1):10-4.

22- Benagiano G, Brosens I. Who identified endometriosis? *Fertil Steril*. 2011 Jan;95(1):13-6.

23- Giuseppe Benagiano, Ivo Brosens, Donatella Lippi; The History of Endometriosis. *Gynecol Obstet Invest* 1 July 2014; 78 (1): 1–9.

24- Bedaiwy MA, Dahoud W, Skomorovska-Prokvolit Y, Yi L, Liu JH, Falcone T, Hurd WW, Mesiano S. Abundance and Localization of Progesterone Receptor Isoforms in Endometrium in Women With and Without Endometriosis and in Peritoneal and Ovarian Endometriotic Implants. *Reprod Sci*. 2015 Sep;22(9):1153-61.

25- Sasson IE, Taylor HS. Stem cells and the pathogenesis of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2008 Apr;1127:106-15.

26- Ballard KD, Seaman HE, de Vries CS, Wright JT. Can symptomatology help in the diagnosis of endometriosis? Findings from a national case-control study-- Part 1. *BJOG*. 2008 Oct;115(11):1382-91.

27- Hine A, Bowles J, Webber T. The Need for a Non-Invasive Technology for Endometriosis Detection and Care. *Stud Health Technol Inform*. 2023 May 18;302:103-107.

28- Sivajohan B, Elgendi M, Menon C, Allaire C, Yong P, Bedaiwy MA. Clinical use of artificial intelligence in endometriosis: a scoping review. *NPJ Digit Med*. 2022 Aug 4;5(1):109.

- 29- Nisenblat V, Bossuyt PM, Farquhar C, Johnson N, Hull ML. Imaging modalities for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Feb 26;2(2):CD009591.
- 30- Bruyere C, Maniou I, Habre C, Kalovidouri A, Pluchino N, Montet X, Botsikas D. Pelvic MRI for Endometriosis: A Diagnostic Challenge for the Inexperienced Radiologist. How Much Experience Is Enough? *Acad Radiol*. 2021 Mar;28(3):345-353.
- 31- Lin C, Zeng S, Li M. miR-424-5p combined with miR-17-5p has high diagnostic efficacy for endometriosis. *Arch Gynecol Obstet*. 2023 Jan;307(1):169-177.
- 32- de Oliveira RZ, de Oliveira Bueno F, Cressoni ACL, Penariol LBC, Padovan CC, Tozetti PA, Poli-Neto OB, Ferriani RA, Orellana MD, Rosa-E-Silva JC, Meola J. Overexpression of miR-200b-3p in Menstrual Blood-Derived Mesenchymal Stem Cells from Endometriosis Women. *Reprod Sci*. 2022 Mar;29(3):734-742.
- 33- Bendifallah S, Suisse S, Puchar A, Delbos L, Poilblanc M, Descamps P, Golfier F, Jornea L, Bouteiller D, Touboul C, Dabi Y, Daraï E. Salivary MicroRNA Signature for Diagnosis of Endometriosis. *J Clin Med*. 2022 Jan 26;11(3):612.
- 34- Nisenblat V, Sharkey DJ, Wang Z, Evans SF, Healey M, Ohlsson Teague EMC, Print CG, Robertson SA, Hull ML. Plasma miRNAs Display Limited Potential as Diagnostic Tools for Endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Jun 1;104(6):1999-2022.
- 35- Viganò P, Parazzini F, Somigliana E, Vercellini P. Endometriosis: epidemiology and aetiological factors. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004 Apr;18(2):177-200.
- 36- Moradi Y, Shams-Beyranvand M, Khateri S, Gharahjeh S, Tehrani S, Varse F, Tiyyuri A, Najmi Z. A systematic review on the prevalence of endometriosis in women. *Indian J Med Res*. 2021 Mar;154(3):446-454.
- 37- Youseflu S, Savabi-Esfahani M, Asghari-Jafarabadi M, Maleki A. The Protective Effect of Breastfeeding and Ingesting Human Breast Milk on Subsequent Risk of Endometriosis in Mother and Child: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Breastfeed Med*. 2022 Oct;17(10):805-816.
- 38- CHAPRON, C.; MARCELLIN, L.; BORGHESE, B.; SANTULLI, P. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nature Reviews. Endocrinology*, v. 15, n. 11, p. 666–682, nov. 2019.
- 39- Ottolina J, Schimberni M, Makieva S, Bartiromo L, Fazia T, Bernardinelli L, Viganò P, Candiani M, Gentilini D. Early-life factors, in-utero exposures and

endometriosis risk: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2020 Aug;41(2):279-289. doi: 10.1016/j.rbmo.2020.04.005.

40- Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, Keefe FJ, Mogil JS, Ringkamp M, Sluka KA, Song XJ, Stevens B, Sullivan MD, Tutelman PR, Ushida T, Vader K. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020 Sep 1;161(9):1976-1982.

41- Maddern J, Grundy L, Castro J, Brierley SM. Pain in Endometriosis. *Front Cell Neurosci*. 2020 Oct 6;14:590823.

42- Affaitati G, Costantini R, Tana C, Cipollone F, Giamberardino MA. Co-occurrence of pain syndromes. *J Neural Transm (Vienna)*. 2020 Apr;127(4):625-646.

43- Velho RV, Taube E, Sehouli J, Mechsner S. Neurogenic Inflammation in the Context of Endometriosis-What Do We Know? *Int J Mol Sci*. 2021 Dec 3;22(23):13102.

44- As-Sanie S, Kim J, Schmidt-Wilcke T, Sundgren PC, Clauw DJ, Napadow V, Harris RE. Functional Connectivity is Associated With Altered Brain Chemistry in Women With Endometriosis-Associated Chronic Pelvic Pain. *J Pain*. 2016 Jan;17(1):1-13.

45- Shakiba K, Bena JF, McGill KM, Minger J, Falcone T. Surgical treatment of endometriosis: a 7-year follow-up on the requirement for further surgery. *Obstet Gynecol*. 2008 Jun;111(6):1285-92.

46- Rahmioglu N, Mortlock S, Ghiasi M, Møller PL, Stefansdottir L, Galarneau G, Turman C, Danning R, Law MH, Sapkota Y, Christofidou P, Skarp S, Giri A, Banasik K, Krassowski M, Lepamets M, Marciniak B, Nõukas M, Perro D, Sliz E, Sobalska-Kwapis M, Thorleifsson G, Topbas-Selcuki NF, Vitonis A, Westergaard D, Arnadottir R, Burgdorf KS, Campbell A, Cheuk CSK, Clementi C, Cook J, De Vivo I, DiVasta A, Dorien O, Donoghue JF, Edwards T, Fontanillas P, Fung JN, Geirsson RT, Girling JE, Harkki P, Harris HR, Healey M, Heikinheimo O, Holdsworth-Carson S, Hostettler IC, Houlden H, Houshdaran S, Irwin JC, Jarvelin MR, Kamatani Y, Kennedy SH, Kepka E, Kettunen J, Kubo M, Kulig B, Kurra V, Laivuori H, Laufer MR, Lindgren CM, MacGregor S, Mangino M, Martin NG, Matalliotaki C, Matalliotakis M, Murray AD, Ndungu A, Nezhat C, Olsen CM, Opoku-Anane J, Padmanabhan S, Paranjpe M, Peters M, Polak G, Porteous DJ, Rabban J, Rexrode KM, Romanowicz H, Saare M, Saavalainen L, Schork AJ, Sen S, Shafri AL, Siewierska-Górska A, Słomka M, Smith BH, Smolarz B, Szaflik T, Szyłto K, Takahashi A, Terry KL, Tomassetti C, Treloar SA, Vanhie A, Vincent K, Vo KC, Werring DJ, Zeggini E, Zervou MI; DBDS Genomic Consortium;

FinnGen Study; FinnGen Endometriosis Taskforce; Celmatix Research Team; 23andMe Research Team; Adachi S, Buring JE, Ridker PM, D'Hooghe T, Goulielmos GN, Hapangama DK, Hayward C, Horne AW, Low SK, Martikainen H, Chasman DI, Rogers PAW, Saunders PT, Sirota M, Spector T, Strapagiel D, Tung JY, Whiteman DC, Giudice LC, Velez-Edwards DR, Uimari O, Kraft P, Salumets A, Nyholt DR, Mägi R, Stefansson K, Becker CM, Yurttas-Beim P, Steinhorsdottir V, Nyegaard M, Missmer SA, Montgomery GW, Morris AP, Zondervan KT. The genetic basis of endometriosis and comorbidity with other pain and inflammatory conditions. *Nat Genet.* 2023 Mar;55(3):423-436.

47- Collumbien, M.; Busza, J.; Cleland, J. G.; Campbell, O.; Organization, W. H.; Undp/Unfpa/Who/World Bank Special Programme Of Research, D.; Reproduction, R. T. in H. Social science methods for research on sexual and reproductive health / Martine Collumbien...[et al]. [S. l.]: World Health Organization, 2012.

48- Basson, R. Human sexual response. *Handbook of Clinical Neurology*, v. 130, p. 11–18, 2015.

49- Stoléru, S.; Fonteille, V.; Cornélis, C.; Joyal, C.; Moulier, V. Functional neuroimaging studies of sexual arousal and orgasm in healthy men and women: A review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, v. 36, n. 6, p. 1481–1509, 1 jul. 2012.

50- Bancroft, J.; Graham, C. A.; Janssen, E.; Sanders, S. A. The Dual Control Model: Current Status And Future Directions. *The Journal Of Sex Research*, V. 46, N. 2–3, P. 121–142, 17 Mar. 2009.

51- Burri, A.; Spector, T.; Rahman, Q. A Discordant Monozygotic Twin Approach To Testing Environmental Influences On Sexual Dysfunction In Women. *Archives Of Sexual Behavior*, V. 42, N. 6, P. 961–972, 1 Ago. 2013.

52- American Psychiatric Association. *DSM-5. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*,. 5th ed. Washington, DC, USA: American Psychiatric Association, 2013.

53- Shum, L. K.; Bedaiwy, M. A.; Allaire, C.; Williams, C.; Noga, H.; Albert, A.; Lisonkova, S.; Yong, P. J. Deep Dyspareunia And Sexual Quality Of Life In Women With Endometriosis. *Sexual Medicine*, v. 6, n. 3, p. 224–233, set. 2018.

54- Yong PJ. Deep Dyspareunia in Endometriosis: A Proposed Framework Based on Pain Mechanisms and Genito-Pelvic Pain Penetration Disorder. *Sex Med Rev.* 2017 Oct;5(4):495-507.

55- Orr, N.; Wahl, K.; Joannou, A.; Hartmann, D.; Valle, L.; Yong, P.; International Society For The Study Of Women's Sexual Health's (ISSWSH) SPECIAL

INTEREST GROUP ON SEXUAL PAIN. Deep Dyspareunia: Review Of Pathophysiology And Proposed Future Research Priorities. *Sexual Medicine Reviews*, V. 8, N. 1, P. 3–17, Jan. 2020.

56- PENG, B.; ALOTAIBI, F. T.; SEDIQI, S.; BEDAIWY, M. A.; YONG, P. J. Role Of Interleukin-1 $\beta$  In Nerve Growth Factor Expression, Neurogenesis And Deep Dyspareunia In Endometriosis. *Human Reproduction (Oxford, England)*, V. 35, N. 4, P. 901–912, Abr. 2020.

57- NOVO, R.; PEREZ-RIOS, M.; SANTIAGO-PÉREZ, M. I.; BUTLER, H.; MALVAR, A.; HERVADA, X. Prevalence And Associated Risk Factors Of Urinary Incontinence And Dyspareunia During Pregnancy and after delivery. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, v. 245, p. 45–50, fev. 2020

58- Gerlinger C, Schumacher U, Faustmann T, Colligs A, Schmitz H, Seitz C. Defining a minimal clinically important difference for endometriosis-associated pelvic pain measured on a visual analog scale: analyses of two placebo-controlled, randomized trials. *Health Qual Life Outcomes*. 2010 Nov 24;8:138.

59- Fritzer N, Tammaa A, Salzer H, Hudelist G. Dyspareunia and quality of sex life after surgical excision of endometriosis: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014 Feb;173:1-6.

60- Vercellini P, Somigliana E, Consonni D, Frattaruolo MP, De Giorgi O, Fedele L. Surgical versus medical treatment for endometriosis-associated severe deep dyspareunia: I. Effect on pain during intercourse and patient satisfaction. *Hum Reprod*. 2012 Dec;27(12):3450-9.

61- Orr NL, Noga H, Williams C, Allaire C, Bedaiwy MA, Lisonkova S, Smith KB, Yong PJ. Deep Dyspareunia in Endometriosis: Role of the Bladder and Pelvic Floor. *J Sex Med*. 2018 Aug;15(8):1158-1166.

62- McNamara HC, Frawley HC, Donoghue JF, Readman E, Healey M, Ellett L, Reddington C, Hicks LJ, Harlow K, Rogers PAW, Cheng C. Peripheral, Central, and Cross Sensitization in Endometriosis-Associated Pain and Comorbid Pain Syndromes. *Front Reprod Health*. 2021 Sep 1;3:729642.

63- Monnin N, Fattet AJ, Kosciński I. Endometriosis: Update of Pathophysiology, (Epi) Genetic and Environmental Involvement. *Biomedicines*. 2023 Mar 22;11(3):978.

64- Favela LH, van Rooji MMJW. Reasoning across continuous landscapes: A nonlinear dynamical systems theory approach to reasoning. *Cognitive Systems Research* 54 (2019) 189–198.

- 65- Carli F. Physiologic considerations of Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) programs: implications of the stress response. *Can J Anaesth*. 2015 Feb;62(2):110-9.
- 66- Kim TK, Yoon JR. Comparison of the neuroendocrine and inflammatory responses after laparoscopic and abdominal hysterectomy. *Korean J Anesthesiol*. 2010 Oct;59(4):265-9.
- 67- Beard DJ, Campbell MK, Blazeby JM, Carr AJ, Weijer C, Cuthbertson BH, Buchbinder R, Pinkney T, Bishop FL, Pugh J, Cousins S, Harris IA, Lohmander LS, Blencowe N, Gillies K, Probst P, Brennan C, Cook A, Farrar-Hockley D, Savulescu J, Huxtable R, Rangan A, Tracey I, Brocklehurst P, Ferreira ML, Nicholl J, Reeves BC, Hamdy F, Rowley SC, Cook JA. Considerations and methods for placebo controls in surgical trials (ASPIRE guidelines). *Lancet*. 2020 Mar 7;395(10226):828-838.
- 68- Wartolowska KA, Gerry S, Feakins BG, Collins GS, Cook J, Judge A, Carr AJ. A meta-analysis of temporal changes of response in the placebo arm of surgical randomized controlled trials: an update. *Trials*. 2017 Jul 12;18(1):323.
- 69- Rossi V, Galizia R, Tripodi F, Simonelli C, Porpora MG, Nimbi FM. Endometriosis and Sexual Functioning: How Much Do Cognitive and Psycho-Emotional Factors Matter? *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Apr 27;19(9):5319.
- 70- Santos-Iglesias, P., Mohamed, B., & Walker, L. M. (2018a). A systematic review of sexual distress measures. *Journal of Sexual Medicine*, 15(5), 625–644.

## 11- ANEXOS E APÊNDICES

### 11.1 ANEXOS

#### ANEXO 1 – ROTEIRO DA ANAMNESE PRELIMINAR

**PLANILHA I - Identificação e informações para contato (preenchido pela pesquisadora)**

1. Número de registro/cadastro no banco de dados [XXXXXXX – 7 algarismos; começar com 2018001] **REGISTRO**
2. Data do cadastro [DDMMAAAA] **DATAREG**
3. Nome completo [TEXTO] **NOME**
4. CPF (sem pontos e sem hífen) [11 CARACTERES] **CPF**
5. Data de nascimento (DDMMAAAA) **DN**
6. Endereço para contato– Rua, número, complemento [TEXTO] **ENDERECO**
7. Cidade [TEXTO] **CIDADE**
8. Estado [exibir opções de estados brasileiros + opção ESTRANGEIRA] **ESTADO**
9. CEP (XXXXX-XXX) [TEXTO] **CEP**
10. Telefone para contato 1 com DDD [TEXTO] **TEL1**
11. Telefone para contato 2 com DDD [TEXTO] **TEL2**
12. Telefone para contato 3 com DDD [TEXTO] **TEL3**
13. E-mail para contato 1 [TEXTO]
14. Confirmação do E-mail 1 [TEXTO – esta digitação deve ser igual à anterior] **EMAIL1**
15. E-mail para contato 2 [TEXTO]
16. Confirmação do E-mail 2 [TEXTO – esta digitação deve ser igual à anterior] **EMAIL2**
17. Profissão [TEXTO] **PROFISSAO**
18. Estado conjugal (PENAD-IBGE) **SITUACAOCONJUGAL**
  - ( ) Vive com companheiro(a)
  - ( ) Não vive mais com companheiro(a)
  - ( ) Nunca viveu com companheiro(a)

**PLANILHA II – Hábitos e características pessoais (autorresposta)**

1. Renda familiar total - Renda familiar é o somatório da renda individual dos moradores do mesmo domicílio (com base no IBGE 2015) **RENDAFAM**

menos que 2 salários mínimos

de 2 a 4 salários mínimos

de 4 a 10 salários mínimos

de 10 a 20 salários mínimos

mais que 20 salários mínimos

2. Escolaridade: **ESCOLARIDADE**

Pós-graduação completa (MBA, mestrado, doutorado, residência, especialização)

Pós-graduação incompleta (MBA, mestrado, doutorado, residência, especialização)

Curso superior completo

Curso superior incompleto

Ensino médio completo (antigo segundo grau)

Ensino médio incompleto (antigo segundo grau)

Ensino fundamental completo (antigo ginásio)

Ensino fundamental incompleto (antigo ginásio)

3. Tabagismo **TABAGISMO**

Fuma atualmente     Parou de fumar     Nunca fumou

Se marcar “Nunca fumou”, atribuir “0” aos itens 4, 5 e pular para item 7.

4. Tempo total de tabagismo em anos (XX)

5. Número aproximado de cigarros por dia atualmente ou quando fumava (XX)

6. Criar variável **CARGATABMACOSANO** = item 5 x item 5 dividido por 20

7. Etilismo: **ETILISMO**

Eventualmente     Não bebe há 1 ano ou mais     Nunca

Se marcar “Não bebe há 1 ano ou mais” ou “Nunca”, pular para item 27 e atribuir “0” ao item 26.

8. Quantas vezes por semana você ingeriu álcool no último ano [opções 1 x por semana a 7 vezes por semana+ opção “menos de uma vez por semana”] **ALCOOLPORSEMANA**

9. Etnia – assinalar a opção na qual melhor se enquadra (5 opções) **ETNIA**

asiático

branco/ caucasiano

índio / indígena

negro

pardo / mulato/ caboclo / mestiço

**10.** Atividade física – número de vezes por semana [opções com algarismo de 0-7]

**ATIVFISICA**





- ( ) Engravidou com IUI após a cirurgia  
 ( ) Engravidou com FIV após a cirurgia  
 ( ) Engravidou e perdeu
17. Urgência – (*necessidade urgente de urinar, que pode ser sentida quase como um esforço constante e doloroso (tenesmo), pode ser provocada por uma irritação da bexiga*) - (desconsiderar eventos isolados ou sem importância). *Você tem sentido vontade repentina/urgente de urinar no último ano?* ( ) Não ( ) Sim **URGENCIA6MESESPOSOP**
18. Intermitência – (*jato urinário não contínuo, interrompido, do tipo para e continua*) - (desconsiderar eventos isolados ou sem importância) ( ) Não ( ) Sim **INTERMITENCIA6MESESPOSOP**
19. Sensação de esvaziamento incompleto após urinar (desconsiderar eventos isolados ou sem importância) ( ) Não ( ) Sim **SENSACAOESVAZINCOMPL6MESESPOSOP**
20. Necessidade de esforço para urinar com alguma dificuldade para eliminar a urina? ( ) Não ( ) Sim **ESFORCOPARAURINAR6MESESPOSOP**
21. Hematúria macroscópica (urinar com sangue) ( ) Não ( ) Sim **HEMATURIA6MESESPOSOP**
22. História de cálculo renal pós-op ( ) Não ( ) Sim **HISTCALCRENAL6MESESPOSOP**
23. ITU após a cirurgia (2 ou + confirmadas com urinocultura) ( ) Não ( ) Sim **ITUREPETICAO6MESESPOSOP**
24. Ficou quantos dias com cateter “Duplo J” no ureter após a cirurgia [XXX].Preencher com 999 se ainda estiver com cateter duplo J **DIASCOMDUPLOJ6MESESPOSOP**

#### Problemas intestinais atualmente

25. Patologia proctológica atual (hemorroida ou fístula): ( ) Não ( ) Sim **PROBLEMAPROCTO6MESESPOSOP**
26. Distensão abdominal cíclica atualmente: ( ) Não ( ) Sim **DISTENSAOABDOMINALCICLICA6MESESPOSOP**
27. Hematoquezia cíclica ou não ( ) Não ( ) Sim **SANGUENASFEZES6MESESPOSOP**
28. Houve alterações no hábito intestinal após a cirurgia:  
 ( ) Não ( ) tendência a diarreia ( ) tendência a constipação ( ) funciona melhor **HABITOINTESTINAL6MESESPOSOP**
29. Você costuma utilizar laxantes para evacuar? ( ) Sim ( ) Não **LAXANTES6MESESPOSOP**
30. Em relação ao funcionamento do intestino SEM LEXANTES, o que você diz sobre a frequência das evacuações: **FREQEVACUA6MESESPOSOP**  
 ( ) 1 x ao dia  
 ( ) 2 x ao dia  
 ( ) 3 x ao dia  
 ( ) mais de 3 x ao dia  
 ( ) 1 x a cada 2 dias (dia sim, dia não)  
 ( ) 1 x a cada 3 dias (fica 2 dias sem evacuar)  
 ( ) 1 x a cada 4 dias (fica 3 dias sem evacuar)  
 ( ) 1 x a cada 5 dias (fica 4 dias sem evacuar)  
 ( ) 1 x a cada 6 dias (fica 5 dias sem evacuar)  
 ( ) 1 x por semana (fica 6 dias sem evacuar)  
 ( ) fica mais de 1 semana sem evacuar
31. SEM LEXANTES, quanto tempo em média (minutos) você leva no banheiro para evacuar? **TEMPOEVACUA6MESESPOSOP**
32. Você tem sensação de evacuação incompleta SEM LEXANTES? **SENSEVACUAINCOMPL6MESESPOSOP**
33. Peso atual em Kg – 6 meses após a cirurgia [XXX] **PESO6MESESPOSOP**
34. Variável “**IMC6MESESPOSOP**” = PESO6MESESPOSOPem Kg / (altura em cm ao quadrado) =  $65/(66^2)$  **IMC6MESESPOSOP**
35. CISTOSCOPIA pós-op - laudo: ( ) Não vai fazer ( ) Já fez ( ) vai fazer **CISTOSCOPIA6MESESPOSOP**
36. URODINÂMICA pós-op - laudo: ( ) Não vai fazer ( ) Já fez ( ) vai fazer **URODINAMICA6MESESPOSOP**
37. DEFECOGRAFIA pós-op - laudo: ( ) Não vai fazer ( ) Já fez ( ) vai fazer **DEFECOGRAFIA6MESESPOSOP**



18. Intermittência – (*jato urinário não contínuo, interrompido, do tipo para e continua*) - (desconsiderar eventos isolados ou sem importância) ( ) Não ( ) Sim  
**INTERMITENCIA1ANOPOSOP**
19. Sensação de esvaziamento incompleto após urinar (desconsiderar eventos isolados ou sem importância) ( ) Não ( ) Sim **SENSACAOESVAZINCOMPL1ANOPOSOP**
20. Necessidade de esforço para urinar com alguma dificuldade para eliminar a urina? ( ) Não ( ) Sim **ESFORCOPARAURINAR1ANOPOSOP**
21. Hematúria macroscópica atualmente (urinar com sangue) ( ) Não ( ) Sim  
**HEMATURIA1ANOPOSOP**
22. História de cálculo renal recente-pós-op( ) Não( ) Sim **HISTCALCRENAL1ANOPOSOP**
23. ITU de repetição após a cirurgia (3 ou + no último 1 ano confirmadas com urinocultura) ( ) Não ( ) Sim **ITUREPETICAO1ANOPOSOP**

#### Problemas intestinais atualmente

1. Patologia proctológica atual (hemorroida ou fístula): ( ) Não ( ) Sim  
**PROBLEMAPROCTO1ANOPOSOP**
2. Distensão abdominal cíclica atualmente: ( ) Não ( ) Sim  
**DISTENSAOABDOMINALCICLICA1ANOPOSOP**
3. Hematoquezia cíclica ou não ( ) Não ( ) Sim **SANGUENASFEZES1ANOPOSOP**
4. Houve alterações no hábito intestinal após a cirurgia:  
( ) Não ( ) tendência a diarreia ( ) tendência a constipação ( ) funciona melhor  
**HABITOINTESTINAL1ANOPOSOP**
5. Você costuma utilizar laxantes para evacuar? ( ) Sim ( ) Não **LAXANTES1ANOPOSOP**
6. Em relação ao funcionamento do intestino SEM LEXANTES, o que você diz sobre a frequência das evacuações: **FREQEVACUA1ANOPOSOP**  
( ) 1 x ao dia  
( ) 2 x ao dia  
( ) 3 x ao dia  
( ) mais de 3 x ao dia  
( ) 1 x a cada 2 dias (dia sim, dia não)  
( ) 1 x a cada 3 dias (fica 2 dias sem evacuar)  
( ) 1 x a cada 4 dias (fica 3 dias sem evacuar)  
( ) 1 x a cada 5 dias (fica 4 dias sem evacuar)  
( ) 1 x a cada 6 dias (fica 5 dias sem evacuar)  
( ) 1 x por semana (fica 6 dias sem evacuar)  
( ) fica mais de 1 semana sem evacuar
7. SEM LEXANTES, quanto tempo em média (minutos) você leva no banheiro para evacuar?  
**TEMPOEVACUA1ANOPOSOP**
8. Você tem sensação de evacuação incompleta SEM LEXANTES?  
**SENSEVACUAINCOMPL1ANOPOSOP**
9. Peso atual em Kg – 1 ano após a cirurgia [XXX] **PESO1ANOPOSOP**
10. Variável “**IMC1ANOPOSOP**” = PESO1ANOPOSOP em Kg / (altura em cm ao quadrado) =  $65/(66^2)$  **IMC1ANOPOSOP**
11. CISTOSCOPIA RECENTE - laudo: ( ) Não vai fazer ( ) Já fez ( ) vai fazer  
**CISTOSCOPIA1ANOPOSOP**
12. URODINÂMICA RECENTE - laudo: ( ) Não vai fazer ( ) Já fez ( ) vai fazer  
**URODINAMICA1ANOPOSOP**
13. DEFECOGRAFIA RECENTE - laudo: ( ) Não vai fazer ( ) Já fez ( ) vai fazer  
**DEFECOGRAFIA1ANOPOSOP**
14. CA-125 RECENTE ( ) Não vai fazer ( ) Já fez ( ) vai fazer **CA125POSOP1ANO**
15. CA-125 RECENTE – Valor: [XXX] **VALORCA125POSOP1ANO**
16. DATA CA-125 [DDMMAAAA] **DATACA125POSOP1ANO**
17. SF36 1 ano após a cirurgia ( ) Não ( ) Já fez ( ) ainda vai fazer **SF36POSOP1ANO**
18. EHP30 1 ano após a cirurgia ( ) Não ( ) Já fez ( ) ainda vai fazer **EHP30POSOP1ANO**

## ANEXO 3- EMENDA AO PROJETO ORIGINAL

### Formulário para inclusão de Emenda ao CEP/IFF - EMENDA 4

**TÍTULO DO PROJETO:** CIRURGIA DE GRANDE PORTE PARA ENDOMETRIOSE PROFUNDA: UM ESTUDO OBSERVACIONAL DESCRITIVO TIPO SÉRIE DE CASOS.

**CAAE:** 07885019.8.0000.5269

**COORDENAÇÃO DO PROJETO:** Márton de Freitas Fonseca

Médico - Serviço de Anestesiologia – IFF

Matrícula SIAPE nº 1555966

Tel.: (21) 99631-9500 (cel.) <marlon.iff@gmail.com>

Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/3642585815605110>

### CONSIDERAÇÕES INICIAIS:

A endometriose profunda é uma condição que admite como opção a cirurgia minimamente invasiva de grande porte. Como o tratamento cirúrgico nestes casos tende a incluir ressecções extensas em territórios permeados por plexos nervosos pélvicos, os estudos funcionais podem ser realizados antes e após a cirurgia em busca de alterações potencialmente associadas ao próprio tratamento.

Além de uma anamnese dirigida, a urodinâmica e a defecografia por ressonância magnética são exemplos de métodos que avaliam alterações funcionais da pelve e do segmento anorretal, permitindo o estudo da fisiologia da dinâmica pélvica. A hipótese de que a portadora de endometriose profunda já possua alterações funcionais antes de ser submetida a uma cirurgia citorrredutora tem sido pouco explorada, bem como uma avaliação das consequências (favoráveis e desfavoráveis) da cirurgia.

Como o Serviço de Ginecologia do IFF/Fiocruz não se destina à realização de cirurgias minimamente invasivas de grande porte, este estudo interinstitucional observacional visa descrever casos consecutivos de mulheres com endometriose profunda tratadas cirurgicamente num centro especializado em cirurgia minimamente invasiva no Rio de Janeiro (RJ).

O tema central deste projeto diz respeito às consequências (favoráveis e desfavoráveis) da cirurgia minimamente invasiva de grande porte para endometriose sobre a vida da mulher. Em não se tratando de procedimento de baixa complexidade, o acompanhamento de médio/longo prazo das pacientes constitui um material de grande valia para estudos do tipo série de casos. Haja vista que o grande leque de desfechos possíveis de alteração após a cirurgia inclui não somente as complicações no pós-operatório imediato.

## PROJETO ORIGINAL

**OBJETIVO GERAL:** Descrever casos consecutivos de endometriose profunda tratados cirurgicamente em um centro especializado em cirurgia minimamente invasiva no Rio de Janeiro (RJ).

### **MÉTODO (considerações no projeto original que são fundamentais a esta emenda):**

**Desenho:** ESTUDO OBSERVACIONAL DESCRITIVO TIPO SÉRIE DE CASOS incluindo casos consecutivos de endometriose profunda atendidas em um centro especializado em cirurgia minimamente invasiva no Rio de Janeiro (Instituto Crispi de Cirurgias Minimamente Invasivas).

**Colaboração interinstitucional:** ...Regularmente, o IFF/Fiocruz recebe uma demanda para atendimento primário de pacientes com suspeita ou diagnóstico de endometriose, assim como para seu tratamento clínico e cirúrgico, mas o Serviço de Ginecologia do IFF/Fiocruz não se destina à realização de cirurgias deste porte. Desta forma, o pesquisador proponente busca prosseguir com o estudo da endometriose profunda em colaboração com o Instituto Crispi de Cirurgias Minimamente Invasivas (<http://www.institutocrispi.com.br>), ou seja, avaliando casos atendidos fora do IFF/Fiocruz.

**Coleta de dados:** A coleta de dados para este ESTUDO OBSERVACIONAL DESCRITIVO TIPO SÉRIE DE CASOS tem sido feita RETROSPECTIVAMENTE com base no prontuário eletrônico do Instituto Crispi de Cirurgias Minimamente Invasivas após a paciente receber alta. Os casos conduzidos entre janeiro/2018 (implementação do prontuário eletrônico no Instituto Crispi de Cirurgias Minimamente Invasivas) e agosto/2019 (início previsto para este projeto) também foram incluídos neste estudo. Formulários de coleta de dados (instrumentos de pesquisa) foram desenvolvidos pelos pesquisadores especialmente para este estudo e visam facilitar a construção de uma planilha de dados com base no prontuário eletrônico do Instituto Crispi de Cirurgias Minimamente Invasivas, o qual reúne laudos de exames complementares, dados da anamnese e do exame físico, e informações sobre a cirurgia realizada (FORMULÁRIOS ANEXOS).

**TCLE aprovado e em uso:** Os casos que receberam alta do Instituto Crispi de Cirurgias Minimamente Invasivas antes do início deste estudo (previsto para 1/8/19, após aprovação pelo CEP-IFF), mas que foram realizados após 1/1/18 (data da implementação do prontuário eletrônico) foram dispensados de TCLE específico mediante autorização do CEP-IFF, haja vista não mais estarem frequentando o serviço e terem assinado termo de consentimento para cirurgia, o qual autoriza o uso de informações do prontuário eletrônico para fins de pesquisa desde que com

omissão de sua identidade (vide JUSTIFICATIVA PARA ISENÇÃO DE TERMO DE CONSENTIMENTO).

### HISTÓRICO DE EMENDAS

**\*EMENDA 1: Objetivo da emenda:** "AMPLIAÇÃO DO PERÍODO DO ESTUDO PARA ANTES DE JANEIRO DE 2018 DE MODO A INCLUIR TODOS OS CASOS DE DUPLO GRAMPEAMENTO INTESTINAL JÁ REALIZADOS." **Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:** Quanto ao TCLE referente às novas participantes que serão incluídas no estudo o CEP reafirma o parecer 3.162.966 de 21/02/2019, "Caso qualquer paciente ainda esteja em acompanhamento na instituição de saúde, deve ser solicitada a assinatura do TCLE, sendo cabível a dispensa apenas para aquelas pacientes de alta da instituição." **Situação do Parecer:** Aprovado. **Necessita Apreciação da CONEP:** Não.

**\*\*EMENDA 2: Objetivo da emenda:** "AMPLIAÇÃO DO PERÍODO DE COLETA DE DADOS PARA ATÉ DEZEMBRO DE 2025." **Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:** Emenda aprovada.

**Situação do Parecer:** Aprovado. **Necessita Apreciação da CONEP:** Não.

**\*\*\*EMENDA 3: Objetivo da emenda:** " INCLUSÃO DE 5 PESQUISADORES NA EQUIPE". 1. Bruna Rafaela Santos de Oliveira CPF 106.192.857-88 [aluna de doutorado]; 2. Camilla Gabriely Souza Guerra Simplício CPF 132.317.977-13 [pesquisadora colaboradora]; 3. Claudio Peixoto Crispi Jr CPF 113.198.947-39 [aluno de mestrado]; 4. Fernando Maia Peixoto Filho CPF 041.303.147-00 [professor/pesquisador colaborador]; 5 . Nilton de Nadai Filho CPF 066.313.869-85 [aluno de mestrado]. **Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:** Emenda aprovada. **Situação do Parecer:** Aprovado. **Necessita Apreciação da CONEP:** Não.

### PROBLEMAS IDENTIFICADOS

#### **Problema 1: Desdobramentos do projeto necessitando aprovação do CEP.**

O tema abordado por este projeto (bem como as informações provenientes do banco de dados por ele gerado) constitui objeto de estudo de 3 (três) alunos do Programa de Pós-graduação em Pesquisa Aplicada à Saúde da Criança e da Mulher. Estes subprojetos de pesquisa também se limitam em avaliar as consequências da cirurgia, mas o farão sob diferentes pontos de vista e aprofundando-se em subgrupos específicos de pacientes, como resumido abaixo:

- (1) Bruna Rafaela Santos de Oliveira [Projeto de Doutorado que foca o desfecho reprodutivo após 1 ano em um subgrupo de mulheres que apresentava diagnóstico de infertilidade

antes da cirurgia - Projeto protocolado sob o No 2806/VDP/2023 na Plataforma CONECTADO].

- (2) Claudio Peixoto Crispi Jr [Projeto de mestrado que foca um subgrupo de mulheres submetidas a uma anastomose intestinal por duplo grampeamento para exereses de nódulo de endometriose].
- (3) Nilton de Nadai Filho [Projeto de mestrado que aborda detalhes específicos das alterações na dispareunia profunda 1 ano após a cirurgia - Projeto protocolado sob o No 2807/VDP/2023 na Plataforma CONECTADO].

Obs. O subprojeto (2) encontra-se ainda em fase de finalização.

**Problema 2: Necessidade de inclusão de dados do prontuário médico referentes às consultas de acompanhamento de médio e longo prazo.**

No Instituto Crispi de Cirurgias Minimamente Invasivas, sistematicamente, todas as pacientes submetidas a cirurgia são convidadas para uma entrevista com a enfermeira responsável pelo “Programa de Follow-up” aos 6 meses, 1 ano e 3 anos após a cirurgia. Nestes momentos, uma consulta (gratuita) com o cirurgião responsável é agendada se a paciente solicitar ou se algum problema for identificado. As informações obtidas no “Programa de Follow-up” são inseridas automaticamente no prontuário eletrônico através de fichas padronizadas (ver anexo - FORMULÁRIOS DE AVALIAÇÃO PÓS -OP).

**OBJETIVO FUNDAMENTAL DA EMENDA 4**

O objetivo fundamental desta emenda é expandir a coleta de informações do prontuário médico eletrônico de forma a incluir as avaliações de seguimento realizadas Instituto Crispi de Cirurgias Minimamente Invasivas aos 6 meses, 1 ano e 3 anos após a cirurgia.

**ALTERAÇÕES REALIZADAS NO PROJETO**

**I) Objetivos específicos / secundários - COMO ESTAVAM:**

1. Descrever as principais complicações no pós-operatório imediato, ou seja, até o momento da alta hospitalar.
2. Descrever os principais achados clínicos pós-operatórios tardios (até alta do serviço especializado) não somente mediante anamnese e exame físico, mas também incluindo exames de imagem e testes funcionais eventualmente realizados após a cirurgia.
3. Apresentar em separado os casos de anastomose intestinal por duplo grampeamento.

**Objetivos específicos / secundários - COMO FICARAM:**

1. Descrever os principais achados clínicos pré-operatórios não somente mediante anamnese e exame físico, mas também incluindo exames de imagem e testes funcionais eventualmente realizados antes da cirurgia;
2. Descrever a localização das principais lesões de endometriose profunda confirmadas por cirurgia e exame histopatológico;
3. Descrever as principais complicações no pós-operatório imediato, ou seja, até o momento da alta hospitalar;
4. Descrever os principais achados clínicos pós-operatórios tardios (até alta do serviço especializado) não somente mediante anamnese e exame físico, mas também incluindo exames de imagem e testes funcionais eventualmente realizados após a cirurgia.
5. Apresentar em separado os casos de anastomose intestinal por duplo grampeamento.
6. Apresentar em separado os casos de mulheres que apresentavam infertilidade antes da cirurgia.
7. Descrever os principais achados clínicos pós-operatórios de médio/longo prazos (dados obtidos nas avaliações de seguimento aos 6 meses, 1 ano e 3 anos após a cirurgia) não somente mediante anamnese e exame físico, mas também incluindo exames de imagem e testes funcionais eventualmente realizados após a cirurgia.

**II) ANEXO: INSTRUMENTO DE PESQUISA - FORMULÁRIOS DE ALIMENTAÇÃO DE DADOS DO PRONTUÁRIO ELETRÔNICO [Instituto Crispi de Cirurgias Minimamente Invasivas]. Foi anexado o instrumento utilizado no "Programa de Follow-up" - formulário com sistematização das entrevistas de acompanhamento de 6 meses, 1 ano e 3 anos após a cirurgia (ver anexo - FORMULÁRIOS DE AVALIAÇÃO PÓS -OP).**

Obs. Não houve necessidade de qualquer alteração no TCLE.

**CONSIDERAÇÕES FINAIS - REFERENCIAL TEÓRICO**

A endometriose é uma patologia crônica com grande impacto na vida das mulheres e com diversos enigmas em relação à sua etiologia, evolução, assim como em relação às potenciais consequências do seu tratamento. A infertilidade, a dispareunia e a dor pélvica acíclica são aspectos da vida sexual frequentemente associados à endometriose e, como resultado, muitas pacientes são submetidas a um tratamento cirúrgico levando consigo alguma expectativa em relação a estes

desfechos. A cirurgia tem demonstrado diminuir a dor em algumas, mas não em todas as mulheres (Dunselman et al., 2014). Porém, quando ocorre uma dor persiste ou surge após o tratamento, o médico geralmente está mal preparado para avaliar e abordar o problema e as pacientes que passam por essa situação muitas vezes sentem-se angustiadas e insatisfeitas. Fato é que faltam dados abrangentes sobre as proporções de pacientes que experimentam pouco ou nenhum alívio da dor após uma cirurgia para endometriose (Singh et al., 2020).

Recentemente, a Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia (ESHRE) considerou que não há evidências que apoiem de forma irrefutável a indicação do tratamento cirúrgico da endometriose profunda para melhorar a fertilidade, mas que a cirurgia pode representar uma opção de tratamento em pacientes que planejam gravidez e sofrem de dor (Becker et al., 2022). Essa lacuna de conhecimento provoca a necessidade de se avaliar o impacto da cirurgia de grande porte sobre a vida das mulheres com endometriose, em especial, daquelas que desejam uma gravidez. Neste contexto, este projeto busca gerar substrato para uma discussão acerca dos critérios para selecionar quais portadoras de endometriose profunda se beneficiarão da realização de uma cirurgia minimamente invasiva de grande porte - procedimento complexo, de alto custo e permeado por riscos importantes (Crispi Jr et al., 2020; 2021).

Esta é uma proposta SUCINTA de modificação ao projeto original, encaminhada ao Sistema CEP/CONEP pela Plataforma Brasil, com a descrição e a justificativa das alterações. Os trechos modificados foram destacados. Consideramos que as modificações propostas nesta emenda não descaracterizam o estudo originalmente proposto e aprovado pelo Sistema CEP-CONEP, pois não houve modificações substanciais no desenho do estudo, nas hipóteses, na metodologia e nos objetivos primários. Não houve alterações no cronograma, mas somente na etapa de coleta de dados retrospectivos (inclusão de cirurgias realizadas antes de 2018 e expansão da coleta de informações do prontuário médico eletrônico de forma a incluir as avaliações de seguimento realizadas aos 6 meses, 1 ano e 3 anos após a cirurgia).

## REFERÊNCIAS

- BECKER CM, BOKOR A, HEIKINHEIMO O, HORNE A, JANSEN F, KIESEL L, et al. ESHRE guideline: endometriosis†. *Hum Reprod Open*. 26 de fevereiro de 2022;2022(2):hoac009.
- DUNSELMAN G A. J, VERMEULEN N, BECKER C, CALHAZ-JORGE C, D'HOOGE T, DE BIE B, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod Oxf Engl*. março de 2014;29(3):400–12.

- SINGH SS, GUDE K, PERDEAUX E, GATTRELL WT, BECKER CM. Surgical Outcomes in Patients With Endometriosis: A Systematic Review. J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstet Gynecol Can JOGC. julho de 2020;42(7):881-888.e11.
- CRISPI JR., C. P.; CRISPI, C. P.; BRANDÃO SALOMÃO, A. C. C.; JOAQUIM, C. M. V.; DE OLIVEIRA, B. R. S.; FONSECA, M. de F. Five-Month Follow-Up Assessing Defecography and Urodynamics after Laparoscopic Nerve-Sparing Colorectal Resection for Endometriosis. Case Reports in Obstetrics and Gynecology, v. 2020, p. 8830867, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/8830867>.
- CRISPI JR., C. P.; CRISPI, C. P.; DE OLIVEIRA, B. R. S.; DE NADAI FILHO, N.; PEIXOTO-FILHO, F. M.; FONSECA, M. de F. Six-month follow-up of minimally invasive nerve-sparing complete excision of endometriosis: What about dyspareunia? PloS One, v. 16, n. 4, p. e0250046, 2021. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0250046>.

Foi anexado algum novo documento: **Sim** (Anexo - ficha de coleta de dados: 6 meses, 1 ano e 2 anos).

Se sim, qual o nome do arquivo: **EMENDA4FORMULARIOPOSOP3A**.

Foi necessário alterar o projeto detalhado? **Sim** (ver item abaixo - ATERAÇÕES REALIZADAS).

Foi necessário alterar as informações básicas da Plataforma Brasil? **Não**. As únicas alterações realizadas estão descritas abaixo no item ATERAÇÕES REALIZADAS.

  
Márlon Fonseca  
CRM 5265626-7 RJ  
IFF / FIOCRUZ

Márlon de Freitas Fonseca

Pesquisador Responsável

15 de abril de 2023

## ANEXO 4 - APROVAÇÃO DO PARECER CONSUNSTANCIADO

INSTITUTO FERNANDES  
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/  
MS



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** CIRURGIA DE GRANDE PORTE PARA ENDOMETRIOSE PROFUNDA: UM ESTUDO OBSERVACIONAL DESCRITIVO TIPO SÉRIE DE CASOS.

**Pesquisador:** Marlon de Freitas Fonseca

**Área Temática:**

**Versão:** 5

**CAAE:** 07885019.8.0000.5269

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

**Patrocinador Principal:** Instituto Crispi de Cirurgias Minimamente Invasivas

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 6.014.543

#### Apresentação do Projeto:

O autor solicita emenda do projeto original conforme descrito no documento pertinente anexado, de onde destacamos:

“objetivo fundamental desta emenda é expandir a coleta de informações do prontuário médico eletrônico de forma a incluir as avaliações de seguimento realizadas Instituto Crispi de Cirurgias Minimamente Invasivas aos 6 meses, 1 ano e 3 anos após a cirurgia.”

O autor solicita a inclusão de três novos pesquisadores.

#### Objetivo da Pesquisa:

Os objetivos específicos da pesquisa foram alterados para:

- “1. Descrever os principais achados clínicos pré-operatórios não somente mediante anamnese e exame físico, mas também incluindo exames de imagem e testes funcionais eventualmente realizados antes da cirurgia;
2. Descrever a localização das principais lesões de endometriose profunda confirmadas por cirurgia e exame histopatológico;
3. Descrever as principais complicações no pós-operatório imediato, ou seja, até o momento da alta hospitalar;
4. Descrever os principais achados clínicos pós-operatórios tardios (até alta do serviço

**Endereço:** RUI BARBOSA, 716 - Flamengo (Prédio da Genética - Térreo, sala 1)  
**Bairro:** FLAMENGO **CEP:** 22.250-020  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)2554-1730 **Fax:** (21)2552-8491 **E-mail:** cepiff@iff.fiocruz.br

**INSTITUTO FERNANDES  
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/  
MS**



Continuação do Parecer: 6.014.543

especializado) não somente mediante anamnese e exame físico, mas também incluindo exames de imagem e testes funcionais eventualmente realizados após a cirurgia.

5. Apresentar em separado os casos de anastomose intestinal por duplo grampeamento.

6. Apresentar em separado os casos de mulheres que apresentavam infertilidade antes da cirurgia.

7. Descrever os principais achados clínicos pós-operatórios de médio/longo prazos (dados obtidos nas avaliações de seguimento aos 6 meses, 1 ano e 3 anos após a cirurgia) não somente mediante anamnese e exame físico, mas também incluindo exames de imagem e testes funcionais eventualmente realizados após a cirurgia.”

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

sem alterações

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A emenda prevê estudo longitudinal em 6 meses, 1 e 3 anos e para tal apresenta um instrumento de pesquisa que é descrito como “formulário com sistematização das entrevistas de acompanhamento de 6 meses, 1 ano e 3 anos após a cirurgia”.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Adequados

**Recomendações:**

O (A) pesquisador(a) deve observar os prazos e frequências estabelecidos pela resolução 466/12 e NOB 001/13 para o envio de relatórios de modo a manter o CEP informado sobre o andamento da pesquisa.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não há

**Considerações Finais a critério do CEP:**

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_2124113_E4.pdf	15/04/2023 18:02:17		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoENDO2019AposEmenda4.pdf	15/04/2023 18:00:59	Marlon de Freitas Fonseca	Aceito

**Endereço:** RUI BARBOSA, 716 - Flamengo (Prédio da Genética - Térreo, sala 1)  
**Bairro:** FLAMENGO **CEP:** 22.250-020  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)2554-1730 **Fax:** (21)2552-8491 **E-mail:** cepiff@iff.fiocruz.br

**INSTITUTO FERNANDES  
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/  
MS**



Continuação do Parecer: 6.014.543

Recurso Anexado pelo Pesquisador	EMENDA4ENDO2019.pdf	15/04/2023 17:28:17	Marlon de Freitas Fonseca	Aceito
Outros	EMENDA4FORMULARIOPOSOP3A.pdf	15/04/2023 17:21:42	Marlon de Freitas Fonseca	Aceito
Outros	2aEmendaMaio2021.doc	17/05/2021 13:48:38	Marlon de Freitas Fonseca	Aceito
Outros	Emenda_dezembro2020.pdf	19/12/2020 19:32:24	Marlon de Freitas Fonseca	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	14/02/2019 14:47:42	Marlon de Freitas Fonseca	Aceito
Outros	CartadeAprovacaoVicePesquisaIFF.pdf	08/02/2019 17:03:36	Marlon de Freitas Fonseca	Aceito
Declaração de Pesquisadores	AutorizacaoDoInstitutoCrispi.pdf	08/02/2019 16:55:37	Marlon de Freitas Fonseca	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	SolicitDispTCLEcomTCLEParaCirurgiaAnexo.pdf	01/02/2019 13:32:54	Marlon de Freitas Fonseca	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TCUDeTCMSassCrispiFonseca.pdf	01/02/2019 13:17:52	Marlon de Freitas Fonseca	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TCMSFonsecaTestemunhas.pdf	01/02/2019 13:17:15	Marlon de Freitas Fonseca	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	ENDO2019TCLE.pdf	30/01/2019 17:29:30	Marlon de Freitas Fonseca	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	CartaAutorizChefialFFassinada.pdf	30/01/2019 17:06:18	Marlon de Freitas Fonseca	Aceito
Orçamento	ENDO2019_ORCAMENTO.docx	30/01/2019 14:59:22	Marlon de Freitas Fonseca	Aceito
Cronograma	ENDO2019_CRONOGRAMA.docx	30/01/2019 14:58:45	Marlon de Freitas Fonseca	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Endereço:** RUI BARBOSA, 716 - Flamengo (Prédio da Genética - Térreo, sala 1)  
**Bairro:** FLAMENGO **CEP:** 22.250-020  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)2554-1730 **Fax:** (21)2552-8491 **E-mail:** cepiff@iff.fiocruz.br

INSTITUTO FERNANDES  
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/  
MS



Continuação do Parecer: 6.014.543

RIO DE JANEIRO, 21 de Abril de 2023

---

**Assinado por:**  
**MARIA DE FATIMA JUNQUEIRA MARINHO**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** RUI BARBOSA, 716 - Flamengo (Prédio da Genética - Térreo, sala 1)  
**Bairro:** FLAMENGO **CEP:** 22.250-020  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)2554-1730 **Fax:** (21)2552-8491 **E-mail:** cepiff@iff.fiocruz.br