

UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA

MARIANA DE ALMEIDA CAMARGO LAUTENSCHLÄGER

**REPERCUSSÕES DO HIPOTIREOIDISMO TRATADO COM LEVOTIROXINA
SÓDICA SOBRE O ASSOALHO PÉLVICO E A FUNÇÃO VESICAL FEMININA:
AVALIAÇÃO CLÍNICA E URODINÂMICA**

São Paulo 2021

MARIANA DE ALMEIDA CAMARGO LAUTENSCHLÄGER

**REPERCUSSÕES DO HIPOTIREOIDISMO TRATADO COM LEVOTIROXINA
SÓDICA SOBRE O ASSOALHO PÉLVICO E A FUNÇÃO VESICAL FEMININA:
AVALIAÇÃO CLÍNICA E URODINÂMICA**

**Tese apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Medicina –
PPGM da Universidade Nove de
Julho – UNINOVE, como requisito
parcial para obtenção do grau de
Doutor em Medicina**

Orientador Prof. Dr. Cléber P. Camacho

São Paulo 2021

Lautenschläger, Mariana de Almeida Camargo

Repercussões do hipotireoidismo tratado com levotiroxina sódica sobre o assoalho pélvico e a função vesical feminina: avaliação clínica e urodinâmica. / Mariana de Almeida Camargo Lautenschläger. 2021. 61 f.

Tese (Doutorado) - Universidade Nove de Julho - UNINOVE, São Paulo, 2021.

Orientador: Prof. Dr. Cléber P. Camacho.

1. Disfunção tireoidiana. 2. Hipotireoidismo. 3. Assoalho pélvico. 4. LUTS. 5. Urodinâmica.

I. Camacho, Cléber P. III. Título

CDU 616

São Paulo 16 de dezembro de 2021

TERMO DE APROVAÇÃO

Aluna: **MARIANA DE ALMEIDA CAMARGO LAUTENSCHLAGER**

Título da tese: **REPERCUSSÕES DAS DISFUNÇÕES TIREOIDIANAS SOBRE O ASSOALHO PÉLVICO E A FUNÇÃO VESICAL FEMININA: AVALIAÇÃO CLÍNICA E URODINÂMICA.**

Presidente: PROF. DR. CLÉBER PINTO CAMACHO



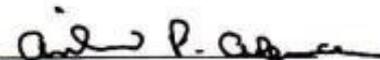
Membro: PROFA. DRA. MÁRCIA SILVA QUEIROZ



Membro: PROFA. DRA. ZSUZSANNA ILONA KATALIN DE JÁRMY DI BELLA



Membro: PROFA. DRA. AIRLANE PEREIRA ALENCAR



DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho ao meu “Lindo” esposo, André Luís Pereira de Albuquerque, que com muita dedicação e paciência, mais do que nunca, foi meu companheiro, meu suporte, meu incentivador. Você foi fundamental. Muito obrigada por me ajudar tanto de forma tão natural e leve. Espero poder te apoiar sempre que você precisar e para sempre. Te amo e admiro mais que nunca!

Às minhas amadas filhas, Clara e Maitê Lautenschlager de Albuquerque. Vocês me inspiram a me tornar uma mulher melhor, a me dedicar para conquistar meus sonhos, a construir e usufruir da minha liberdade de escolha. Obrigada por entenderem este momento, por me apoiarem e não cobrarem o que não pude dar. Parabéns por terem crescido tanto neste período, por também terem lutado para conquistar seus objetivos, mesmo comigo mais ausente. Vocês enchem meu coração de orgulho e amor maior que o infinito!

À minha família de sangue e de coração, especialmente aos meus irmãos, Milton Flávio e Gustavo de Almeida Camargo Lautenschlager, pelo exemplo, apoio, suporte e incentivo. Às minhas cunhadas e cunhados, a minha melhor amiga, aos meus sogros, obrigada por me escutarem, me incentivarem, me alegrarem e ainda me ajudarem com as meninas!

Ao meu pai, Milton Flávio Marques Lautenschlager, meu primeiro e maior exemplo de médico, professor e pesquisador. Te sigo! Seu caráter e amor me permitem acreditar!

À minha mãe, Maria Zélia Caminada de Almeida Camargo, por ser quem você é, tão digna, forte, amorosa e feliz e, assim, me ensinar quem eu quero ser. Sua força transborda e me impulsiona!

Ao meu orientador Prof. Dr. Cléber P. Camacho, sem o senhor não haveria este estudo.

E finalmente a Deus, que é meu Pai e meu Amor, minha Força e minha Esperança, meu Exemplo e minha Busca e que, por Sua vontade, permitiu que este trabalho fizesse parte da minha vida.

AGRADECIMENTOS

À Universidade Nove de Julho, por me acolher como membro de seu corpo docente, bem como pela e oportunidade da realização do meu Doutorado de forma tão completa.

Ao Prof. Dr. Cléber Pinto Camacho, por ter me aceitado como orientanda, por todos os ensinamentos, por sua indescritível disponibilidade, pela imensurável dedicação ao meu aprendizado na pesquisa e na estatística.

Aos Profs. Drs. Maria Aparecida Dalboni, Humberto Dellê, Susan Chow Lindsey, Marisa Passarelli, Zsuzsanna Ilona N. J. Di Bella, Airlane Pereira Alencar e Marcia Queiroz pela participação em minhas bancas de primeira e segunda qualificações e defesa de Doutorado.

Às Profs. Dras. Ji Hoon Yang, Simone Dal Corso e Marair G. F. Sartori, pela parceria na estruturação deste novo conhecimento e na minha evolução como doutoranda.

Aos colegas Andréa Harumy de Lima Hirata, Albertina Gomes Rodrigues, Robson José de Almeida, Valdelena Alessandra da Silva, Marcia Maria Giacon Giusti, Yone de Oliveira Di Sarli, Miriam Duarte de Arruda Motta e Luiz Antônio de Jesus Rocha, que muito me ajudaram e ensinaram em toda a pesquisa.

Aos alunos de iniciação científica Guilherme H. Schuch, Elis Regina Pessini Albiéri e demais alunos pela colaboração e parceria neste período.

Aos meus queridos professores Ricardo Muniz Ribeiro, Jorge Milhem Haddad e todos os meus professores do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da FMUSP, com os quais tive a honra de aprender e me apaixonar pela Uroginecologia, minha eterna gratidão, carinho e respeito.

Às minhas queridas professoras e ex-colegas do Hospital do Servidor Público Estadual – HSPE-IAMSPE, Dras. Raquel Cristina Bianco de Moraes, Raquel Martins Arruda, Simone Lordani Takano, Roberta Rassi Mahamed, Michelle Pongiluppi Herbst, Ana Maria Homen de Mello e Camila A. Pereira da Rosa, que me ensinaram e continuam a me ensinar tanto.

Aos queridos professores da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP Profs. Drs. Marair G. F. Sartori, Manoel João B. C. Girão (*in memoriam*), Raquel Martins Arruda por todo acolhimento e ensinamentos preciosos durante meu mestrado.

Aos queridos professores do St. Mary's Hospital – Manchester University, Profs. Drs. Anthony Smith, Fionna Ried and Gordon Husher, por me receberem, acolherem e tanto me ensinarem sobre uroginecologia, pesquisa, gentileza e vida profissional saudável.

Aos queridos colegas da Ginecologia e Urologia da Prevent Senior, Drs. João Paulo F. de Barros, Liliane Costa Rodrigues, Patricia de Souza Carone, Leandro Gonçalves da Silva, Gabriel Barbosa Franco, Michelle Pongiluppi Herbst, Raquel Cristina Bianco de Moraes, Roberta Rassi Mahamed, Maria de Loudes de Souza e, em especial, a Simone Lordani Takano e Camila A. Pereira da Rosa, que me ajudaram neste estudo, além de toda equipe da urodinâmica da Prevent Senior por compartilharem seus conhecimentos e expertise comigo.

À Prevent Senior, ao Serviço de Urodinâmica e a gestão do Núcleo de Medicina Diagnóstica por Imagem Prevent Senior Itaim Bibi, Drs. Talita Rombaldi Pereira e Silvio Velludo por me proporcionarem todas as condições de exercer minha profissão com tamanha dignidade e excelência e por me permitirem a execução deste estudo.

À toda equipe de enfermagem, administrativo, limpeza e demais funcionários do Núcleo de Medicina Diagnóstica por Imagem Prevent Senior Itaim Bibi por me ajudarem a acolher e cuidar tão bem de nossos pacientes.

Aos participantes desta pesquisa, meu sincero agradecimento.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), bem como à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo apoio ao programa de pós-graduação *Strito Sensu*, em Medicina da Universidade Nove de Julho.

RESUMO

Disfunções do assoalho pélvico e doenças tiroidianas são prevalentes em mulheres. Estudos clínicos e fisiopatológicos demonstram correlação entre hipertiroidismo e hipotiroidismo e disfunções do trato urinário inferior tais como urgência, incontinência urinária (IU), alterações do fluxo urinário, da capacidade e sensibilidade vesical, da ativação da musculatura perineal, entre outros, alterações reversíveis com tratamento das tiroidopatias. Considerando-se a hipótese da influência da função tiroidiana sobre o assoalho pélvico e trato urinário inferior feminino, analisamos retrospectivamente dados de 397 urodinâmicas de mulheres adultas. Estudo aprovado em Comitê de Ética em Pesquisa. Considerado intervalo de confiança de 95% e nível de significância estatística de 5%. Hipertiroidismo foi referido por 1 participante, não sendo focado neste estudo. A mediana da idade foi de 69 anos (62-75) e a prevalência do hipotiroidismo em mulheres com e sem prolapso genital foi de 24,4% e 31,9%, ambas significativamente superiores às prevalências da população feminina brasileira. A avaliação urodinâmica de participantes com prolapso confirmou sua associação aos fatores risco: idade, menopausa, número total de partos e partos vaginais, e a uma ampla gama de sintomas do trato urinário inferior – “LUTS” e achados urodinâmicos, apesar de taxas semelhantes de hipotiroidismo os grupos. Como o prolapso genital determinou, per si, deterioração da função urinária, as análises acerca da influência do hipotiroidismo em tratamento sobre a função vesical foram realizadas nas participantes sem prolapso. Maior prevalência de cirurgias prévias para correção de prolapso genitais foi associada ao hipotiroidismo ($p < 0,01$), reforçando a correlação. Participantes com hipotiroidismo eram significativamente mais velhas, tinham maior IMC e mais comorbidades (Diabetes, dislipidemia e uso de AAS). LUTS e parâmetros urodinâmicos foram semelhantes entre os grupos, exceto pela maior prevalência de IU insensível nas eutiroidianas. Regressão logística binária para buscar “marcadores” do hipotiroidismo nesta população, evidenciou razão de chances positiva para IMC e cirurgias prévias para prolapso e negativa para resíduo pós-miccional ($> 100\text{ml}$). Análise por rede neural artificial encontrou área sob a curva de 0,926 na predição do hipotiroidismo, com idade, valores de ICIQ-SF e intervalo entre micções com importâncias normalizadas maiores que 80% e pressão do detrusor no fluxo máximo com 79,3%. Valores mais altos de TSH em pacientes com hipotiroidismo em tratamento se associaram a hesitância e curva miccional anormal. Desta forma, considerando-se que o diagnóstico das disfunções tiroidianas é bem estabelecido e acessível, assim como sua terapia, e que o tratamento das tiroidopatias pode, virtualmente, reestabelecer as disfunções vesicais decorrentes das alterações tiroidianas, sugerimos sua investigação em pacientes com LUTS. Por outro lado, alguns LUTS e achados urodinâmicos podem persistir apesar de tratamento tiroidiano, então LUTS poderiam indicar tiroidopatias. Estudos prospectivos são necessários para maior elucidação da correlação entre funções tiroidiana e vesical femininas.

Palavras-chave: disfunção tiroidiana, hipotiroidismo, assoalho pélvico, LUTS, urodinâmica

ABSTRACT

Pelvic floor dysfunctions and thyroid diseases are prevalent in women. Clinical and pathophysiological studies show a correlation between hyperthyroidism and hypothyroidism and lower urinary tract dysfunctions such as urgency, urinary incontinence, changes in urinary flow, maximal cystometric capacity and perineal activation, urinary retention, bladder pain, among others, all reversible with thyroid treatment. Considering the hypothesis that the thyroid function influences the pelvic floor and female lower urinary tract, we retrospectively analyzed data from 397 urodynamics of adult women. This study was approved by Research Ethics Committee. A 95% confidence interval and statistical significance level of 5% were considered. Hyperthyroidism was reported by 1 participant, not being focused on this study. The median age was 69 years (62-75) and the prevalence of hypothyroidism in women with and without genital prolapse was 24.4% and 31.9%, both significantly higher than the higher prevalence reported in female Brazilian population, pointing to this correlation. In addition, the urodynamics of participants with genital prolapse confirmed an association with the risk factors: age, menopause, number of vaginal deliveries and vaginal deliveries and with a wide range of symptoms and urodynamic findings, compatible with urinary outlet obstruction, despite similar prevalence of hypothyroidism among participants with and without pelvic organs prolapse. As genital prolapse determines, itself, the deterioration of lower urinary tract function, analyses about the influence of the treated hypothyroidism on bladder function were performed only among patients without prolapse. Significantly greater prevalence of previous genital prolapses surgery was reported by participants with hypothyroidism, enhancing the study hypothesis. Patients with hypothyroidism were significantly older, had higher BMI scores, and referred more comorbidities (DM, dyslipidemia and use of AAS). LUTS and urodynamic parameters were similar between groups, except for the higher prevalence of insensitive urinary incontinence in a patient without hypothyroidism. Using the binary logistic regression to search for "indicators" of hypothyroidism in this population, it was found a positive odds ratio for BMI and previous genital prolapse surgery, and negative odds ratio for post-voiding residue (greater than 100ml). To increase statistical accuracy, we performed artificial neural network analysis that found a ROC area under the curve of 0.926 in the prediction of hypothyroidism. Age, ICIQ-SF values, and voiding interval pointed with normalized importance greater than 80% and detrusor pressure in the maximum flow with importance of 79.3%. Higher TSH values in treated hypothyroid participants were associated with hesitance and abnormal voiding curve. Thus, considering that the diagnosis of thyroid dysfunction is well established and accessible, as well as its therapies, and that the treatment of thyroid diseases can virtually reestablish the bladder function impairments caused by thyroid alterations, we suggest thyroid investigation for all patients with LUTS. On the other hand, some LUTS and urodynamic findings may persist despite the thyroid treatment, so LUTS could indicate thyroid disease. Prospective studies are needed to better elucidate the correlation among thyroid, pelvic floor and lower urinary tract functions.

Keywords: thyroid dysfunction, hypothyroidism, pelvic floor, LUTS, urodynamics

SUMÁRIO

RESUMO	06
ABSTRACT	07
SUMÁRIO	08
LISTA DE TABELAS	10
LISTA DE FIGURAS	12
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	13
LISTA DE SÍMBOLOS	15
CONTEXTUALIZAÇÃO DA PESQUISA EM TEMPOS DE COVID-19	16
1. INTRODUÇÃO	
1.1 DISFUNÇÕES TIROIDIANAS	17
1.2 DISFUNÇÕES DO ASSOALHO PÉLVICO E LUTS	19
1.3 CORRELAÇÃO ENTRE DISFUNÇÕES TIROIDIANAS E LUTS .	21
1.4 CORRELAÇÃO ENTRE DISFUNÇÕES TIROIDIANAS E PROLAPSO GENITAL	23
2. OBJETIVOS	
2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO	25
2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	25
3. METODOLOGIA	
3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	26
3.2 CRITÉRIOS DE EXCUSÃO	26
3.3 SELEÇÃO DE POSSÍVEIS PARTICIPANTES	26

3.4	DADOS COLETADOS	26
3.5	RISCOS	27
3.6	ANÁLISE ESTATÍSTICA	28
4.	RESULTADOS	29
4.1	PREVALÊNCIA COMPARADA DE TIROIDOPATIAS EM MULHERES EM AVALIAÇÃO URODINÂMICA - PROLAPSO GENITAL, LUTS E ACHADOS URODINÂMICOS	30
4.2	AVALIAÇÃO URODINÂMICA DE MULHERES SEM E COM PROLAPSOS GENITAIS	30
4.3	AVALIAÇÃO CLÍNICA E URODINÂMICA DE MULHERES SEM PROLAPSO GENITAL, COM DISFUNÇÕES TIROIDIANAS	36
4.4	AVALIAÇÃO CLÍNICA E URODINÂMICA DE MULHERES SEM PROLAPSO GENITAL, COM DISFUNÇÕES TIROIDIANAS EM TRATAMENTO DENTRO E FORA DO ALVO TERAPÊUTICO	42
5.	DISCUSSÃO	45
6.	CONCLUSÃO	52
7.	PERSPECTIVAS EM SAUDE	53
8.	BIBLIOGRAFIA	54
9.	APÊNDICE	58

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Prevalência de hipotireoidismo encontrada entre participantes sem e com prolapso genital que realizaram urodinâmica - comparação a dados epidemiológicos de mulheres brasileiras

Tabela 2 – Dados demográficos e clínicos de participantes sem e com prolapso genital que realizaram urodinâmica para avaliação de função vesical - dados coletados a partir de anamnese inicial do exame

Tabela 3 – LUTS e achados urodinâmicos (fluxometria inicial, cistometria e estudo fluxo pressão) de participantes sem e com prolapso genital que realizaram urodinâmica para avaliação da função vesical

Tabela 4 – Dados demográficos e clínicos de participantes sem prolapso, sem e com hipotireoidismo em tratamento, que realizaram urodinâmica para avaliação de função vesical - dados coletados a partir de anamnese inicial do exame

Tabela 5 – LUTS e achados urodinâmicos (fluxometria inicial, cistometria e estudo fluxo pressão) de participantes sem prolapso que realizaram urodinâmica para avaliação da função vesical

Tabela 6 – Fatores associados ao hipotireoidismo em tratamento – Modelo previsto por regressão logística de dados demográficos, antecedentes pessoais, LUTS e achados urodinâmicos de participantes sem prolapso que realizaram urodinâmica para avaliação da função vesical

Tabela 7 – Dados demográficos e clínicos de participantes sem prolapso e com hipotireoidismo em tratamento, dentro e fora do alvo terapêutico (alvos considerados individualmente para cada amostra), que realizaram urodinâmica para avaliação de função vesical - dados coletados a partir de anamnese inicial do exame

Tabela 8 – LUTS e achados urodinâmicos (fluxometria inicial, cistometria e estudo fluxo pressão) de participantes sem prolapso com hipotireoidismo em tratamento, dentro e fora do alvo terapêutico (alvos avaliados individualmente para cada amostra), que realizaram urodinâmica para avaliação da função vesical

Tabela 9 – Áreas sob as curvas ROC geradas a partir da combinação das variáveis categóricas (demográficas, LUTS e urodinâmicas) e valores de TSH

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Seleção de participantes entre pacientes do sexo feminino que realizaram exame de estudo urodinâmico para avaliação de função vesical entre 01/03/2019 e 31/05/2021

Figura 2 – Ilustração de Rede Neural Artificial Perceptron Multicamada a partir dos fatores de risco para previsão de prolapso genital

Figura 3 – Curva ROC gerada por Rede Neural Artificial a partir dos fatores de risco para prolapso genital – Área sob a curva: 0,984

Figura 4 – Importâncias normalizadas para 100% das variáveis independentes na previsão do prolapso genital a partir de análise de Rede Neural Artificial

Figura 5 – Ilustração de Rede Neural Artificial *Perceptron* Multicamada a partir dos dados demográficos, antecedentes pessoais, LUTS e achados urodinâmicos de participantes sem prolapso previsão de hipotireoidismo

Figura 6 – Curva ROC gerada por Rede Neural Artificial a partir da combinação das variáveis do estudo como preditoras de hipotireoidismo – Área sob a curva: 0,926

Figura 7 – Importâncias normalizadas para 100% das variáveis independentes na previsão do hipotireoidismo a partir de análise de Rede Neural Artificial- fatores demográficos, LUTS e urodinâmica

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAS – Ácido Acetil Salicílico

ATP – Adenosina Trifosfato

BPS/IC – “Bladder Pain Syndrome”/ intersticial Cystitis / Síndrome da Bexiga Dolorosa/
Cistite Intersticial

CNI – Contração não Inibida do Detrusor

COVID-19 – Doença de Coronavírus 2019

DAP – Disfunções do Assoalho Pélvico

DM – Diabetes Melitus

DNA – Ácido Desoxirribonucleico

DP – Desvio Padrão

EUD – Estudo Urodinâmico

HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica

ICIQ-SF – “International Consultation on. Incontinence Questionnaire - Short Form”/
Questionário Internacional de Incontinência - Formulário Curto

IMC – Índice de Massa Corpórea

ITU – Infecção do Trato Urinário

IU – Incontinência Urinária

IUE – Incontinência Urinária de Esforço

IUU – Incontinência Urinária de Urgência

LEMT - Laboratório de Endocrinologia Molecular e Translacional

LUTS – “Lower Urinary Tract Symptoms”/ Sintomas do Trato Urinário Inferior

MCT8 – Transportador Monocarboxilado Específico para Hormônio Tiroídiano

MCT10 – Transportador Monocarboxilado Específico para Hormônio Tiroídiano

MeSH – “Medical Subject”/ Termos Médicos

MyHC – Cadeias Pesadas de Miosina

OMS – Organização Mundial da Saúde

OR – “Odds Ratio”/ Risco Relativo

PCNI – Máxima Pressão de Detrusor Durante CNI

POP – Prolapso de Órgãos Pélvicos

PVA – Procidência de Parede Vaginal Anterior

PVP – Procidência de Parede Vaginal Posterior

QMAX – Fluxo Máximo

QMED – Fluxo Médio

QRcode – “Quick Response Code”/ Código de Resposta Rápida

RE – Expressão Relativa

SARS-CoV-2 – Síndrome Respiratória Aguda Grave por Coronavírus 2

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TH – Terapia Hormonal

TRs – Receptores dos Hormônios Tiroidianos

TR α – Receptores do Hormônio Tiroidiano α

TR β – Receptores do Hormônio Tiroidiano β

TRH – Hormônio Liberador da Tireotrofina

TRHR – Receptores do Hormônio Liberador da Tireotrofina

TSH – Hormônio Estimulador da Tireoide

T3 – Triiodotironina

T4L – Tetraiodotironina Livre

VLPP – “Valsalva Leak Point Pressure”/ Mínima Pressão de Valsalva Capaz de Gerar Perda de Urina

95%IC – 95% Intervalo de Confiança

LISTA DE SÍMBOLOS

cmH₂O – Centímetros de água

fmol/mg – 10⁻⁵ mol/miligrama

mL – Mililitro mL/s – Mililitro

por segundo p – Probabilidade de
significância

UFC/mL – Unidades formadoras de colônia por por mililitro μUI/mL

– Microunidades internacionais por mililitros

UI/mL – Unidades internacionais por mililitro

CONTEXTUALIZAÇÃO: PESQUISA DURANTE PANDEMIA POR COVID-19

A pandemia COVID-19 impôs mudanças na rotina de mais de 200 países e territórios em todo o mundo. No Brasil, o primeiro caso de COVID-19 foi confirmado em 26 de fevereiro de 2020, quando projeções de saúde e sociais indicaram alta transmissibilidade do coronavírus ^{1,2}. Assim, os órgãos reguladores sanitários brasileiros recomendaram distanciamento físico desde março de 2020 para minimizar a propagação do COVID-19 e manter o sistema de saúde operando. Com base nisso, uma ampla gama de ajustes repentinos foi imposta aos hábitos de trabalho, economia, educação, cultura, assistência à saúde e inclusive a pesquisa científica¹.

Assim como em outros centros médicos e acadêmicos, no Brasil, ambulatórios clínicos e serviços não emergenciais reduziram ou cessaram temporariamente seu atendimento e a pesquisa clínica foi pausada, eliminando contatos não essenciais, a fim de proteger os participantes de estudos e equipes de pesquisa. A necessidade de conhecimento urgente sobre a pandemia levou os órgãos reguladores da ciência a solicitarem a mudanças do foco das pesquisas vigentes, priorizando-se pesquisas relacionadas ao SARS-CoV-2 ³.

Assim sendo, este projeto de pesquisa também sofreu ajustes secundários à pandemia por COVID-19. A investigação prospectiva sobre achados clínicos e urodinâmicos relacionados aos distúrbios tireoidianos não tratados e após tratamento, foco inicial desta tese, foi impossibilitada devido ao cancelamento temporário do serviço assistencial não emergencial. Desta forma o estudo foi substituído por pesquisa retrospectiva sobre achados clínicos e urodinâmicos relacionados aos distúrbios tireoidianos (CAAE-49133021.4.0000.8114) apresentado a seguir.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Disfunções Tiroidianas

A tireoide é a primeira glândula a se desenvolver no organismo, sendo responsável pela manutenção do metabolismo das células durante toda a vida, influenciando virtualmente todos os sistemas do corpo humano. O hormônio tireoidiano percorre um caminho complexo desde a sua produção até seus destinos. Sua função sobre os genes é modulada por um delicado ajuste determinado não só pela proporção de triiodotironina (T3) circulante, como pela presença dos transportadores do hormônio tireoidiano na membrana celular (MCT8 e MCT10), pelo tipo e concentração das desidases teciduais e pela expressão dos receptores do hormônio tireoidiano (TR α e TR β)^{1,2}. Há pouco tempo, foram descobertas algumas das ações não genômicas do hormônio tireoidiano, que são realizadas através de receptores de membrana e receptores citoplasmáticos, e o conhecimento sobre as vias celulares reguladas por esta ação citoplasmática do hormônio tireoidiano é crescente³.

Atualmente a avaliação da função da tireoide é feita através da determinação das concentrações do hormônio tireoestimulante (TSH) pois, este se eleva, juntamente com o hormônio liberador da tireotrofina (TRH), quando ocorrem quedas mínimas dos níveis séricos dos hormônios tireoidianos circulantes. Entretanto, como os níveis de TSH podem sofrer oscilações fisiológicas, diante de um exame alterado, recomenda-se a realização de um teste confirmatório para o diagnóstico definitivo de disfunção tireoidiana. Valores elevados de TSH na presença de concentrações baixas da fração livre da tiroxina (T4L) são definidos como hipotireoidismo clínico enquanto valores elevados de TSH na presença de concentrações normais de T4L são definidos como hipotireoidismo subclínico⁴⁻⁶.

A prevalência do hipotireoidismo clínico é estimada em 5,3% e de sua forma subclínica em 4,6 a 16,7%⁷. Variações ocorrem em gestantes e segundo idade, etnia, região geográfica,

suficiência em iodo e gênero das diferentes populações estudadas ⁷. Estudo brasileiro demonstrou prevalência de hipotireoidismo de 12,3% em população feminina não gestante ⁸. No entanto, estes índices podem variar a depender do ensaio utilizado para a dosagem do TSH, já que existe discordância nos valores próximos da sua referência superior e acima deste limite ⁹.

A interpretação dos valores laboratoriais de TSH envolvem ainda alguns desafios: não existem valores específicos descritos para cada subpopulação, é proposta uma estratificação de normalidade condicionada a idade do indivíduo estudado e sabe-se que algumas medicações de uso relativamente frequente podem interferir no eixo hipotálamo-hipófise-tiroide e alterar os valores de TSH ^{4,10}. Assim sendo, a pesquisa de sinais e sintomas dos pacientes é importante, não somente para indicar a investigação da disfunção tireoidiana, como para a individualizar seu tratamento, inclusive nas alterações mais sutis de TSH.

Os sintomas mais associados ao hipotireoidismo são: pele e cabelos secos e ásperos, intolerância ao frio, obstipação intestinal, perda da audição, diminuição da sudorese, cansaço físico, fraqueza muscular, rouquidão, parestesias além do sinal de edema palpebral com ou sem proptose ocular ¹¹. Ao passo que sintomas mais associados ao hipertireoidismo são: emagrecimento, sudorese, tremor, exoftalmo, taquicardia, edema pré-tibial, acropatia, cansaço físico, fraqueza muscular ⁷. Estes sintomas estão associados a piora da qualidade de vida e tendem a regredir, na maioria dos pacientes, com uso de medicação ou cirurgia ^{12,13}.

Apesar do conhecimento vigente sobre os sintomas mais comuns das disfunções tireoidianas, sua apresentação subclínica, pode ser oligo ou assintomática, dificultando seu diagnóstico. Entretanto evidências demonstram que mesmo alterações tireoidianas subclínicas aumentam risco cardíaco e cérebro vascular, principalmente em pacientes jovens com

anticorpos positivos, analogamente a doença tiroídiana clínica, sendo, portanto, recomendado seu diagnóstico para acompanhamento e avaliação individualizada de possível tratamento

10,14,15.

A doença de Graves é responsável por 50% a 80% dos casos totais de hipertireoidismo. Afeta principalmente mulheres entre a terceira e quinta décadas e é 8 vezes mais frequente entre mulheres do que entre homens ⁷. O hipotireoidismo, que corresponde a doença tiroídiana mais frequente, é 7 a 10 vezes mais prevalente em mulheres do que em homens e tem índices crescentes com a idade, em coincidência com a diminuição da função ovariana ¹¹. Este fato gera confusão entre os sintomas das disfunções tiroídianas, do climatério e das disfunções do assoalho pélvico, comuns na menopausa, postergando diagnósticos, tratamentos e diminuindo qualidade de vida das mulheres acometidas ¹¹.

1.2 Disfunções do Assoalho Pélvico e LUTS

As disfunções do assoalho pélvico (DAP) acometem cerca de 50% das mulheres e têm prevalência crescente com o aumento da idade. São causadas por alterações funcionais e/ou anatômicas do assoalho pélvico e se apresentam em forma de prolapso de órgãos pélvicos (POP), distúrbios evacuatórios, sintomas do trato urinário inferior, sendo muito comuns as incontinências urinárias (IU), além de disfunções sexuais e síndromes dolorosas ¹⁶⁻¹⁸.

Somente a IU, que é a queixa de perda involuntária de urina, tem prevalência estimada em 29% entre mulheres ^{18,19}. Os dois principais subtipos de IU feminina são a incontinência urinária de esforço (IUE), definida como queixa de perda involuntária de urina associada a tosse, espirro ou esforço físico e a incontinência urinária de urgência (IUU), definida como perda involuntária de urina que ocorre após súbito e incoercível desejo de urinar, entretanto

IU por transbordamento, incontinência contínua, enurese noturna, incontinência posicional e incontinência insensível, que é a presença de perda urinária na ausência de percepção do momento da perda, são outras apresentações de IU ¹⁶.

Além da incontinência urinária, outros sintomas do trato urinário inferior (do inglês “Lower Urinary Tract Symptoms” - LUTS), como são mundialmente conhecidos, são prevalentes e impactam negativamente na qualidade de vida das mulheres. Os LUTS dividem-se em 3 grupos: sintomas de armazenamento (frequência urinária diurna aumentada, noctúria, urgência, sensação vesical aumentada, diminuída ou ausente); sintomas de esvaziamento (jato urinário fraco, jato em “spray”, jato intermitente, hesitação, esforço miccional, gotejamento terminal) e sintomas pós-miccionais (sensação de resíduo pós-miccional e gotejamento pós-miccional) ¹⁶. A documentação dos LUTS pode ser realizada por avaliação clínica, mas também urodinâmica, exame padrão ouro para diagnóstico de alterações de armazenamento e esvaziamento vesicais, que auxilia na decisão terapêutica de pacientes com LUTS e prolapso genital com ou sem LUTS ^{20,21}.

Já os prolapsos genitais são disfunções do assoalho pélvico resultantes de alterações neurológicas e ou musculares. Caracterizam-se como defeitos anatômicos do assoalho pélvico que, direta e indiretamente, são causas de LUTS, disfunções sexuais e redução de qualidade de vida ¹⁶. Irritabilidade da musculatura detrusora secundária a obstrução vesical crônica, denervação vesical, alteração do reflexo da micção devido a obstrução uretral e maior liberação de neurotransmissores devido a estiramento do urotélio que ocorrem em prolapsos genitais são alguns dos possíveis mecanismos desencadeadores das LUTS associadas aos prolapsos ²².

Os fatores de risco associados às DAP são: gestação, parto vaginal, obesidade, obstipação intestinal crônica, antecedente de cirurgia pélvica, alterações psicogênicas, neurogênicas e miogênicas, alterações do colágeno, hipoestrogenismo/ menopausa, interações

medicamentosas e associação com doenças como infecção urinária, obesidade, diabetes e tiroidopatias; fatores que determinam alterações anatômicas, nervosas, musculares ou funcionais do assoalho pélvico, região perineal, vesical e intestinal local ou globalmente ^{19,23}.

Atualmente, cirurgias vaginais, neuromodulação, eletroestimulação, injeção intravesical de toxina botulínica, medicações orais anticolinérgicas ou agonistas de receptores B3 e pessários vaginais são largamente utilizados para tratar particularmente uma ou outra disfunção do assoalho pélvico, entretanto, na imensa maioria das pacientes, múltiplos problemas coexistem e intervenções focais são insuficientes. Por esse motivo, intervenções integrais como fisioterapia pélvica, estrogênio terapia, adequação de hábitos de vida, perda ponderal, normalização da função intestinal, psicoterapia e o tratamento de todas as patologias sistêmicas coexistentes são cada vez mais estudadas e fundamentadas como pilares do tratamento das DAP ²⁴.

1.3 Correlação entre Disfunções Tiroidianas e LUTS

Alterações da função tiroidiana têm sido relacionadas a modificações da função vesical desde o início dos anos 1900, quando disúria, oligúria, polaciúria, noctúria e incontinência foram associadas ao hipotiroidismo em avaliação de uma centena de pacientes e atonia vesical foi descrita em uma paciente com mixedema ^{25,26}. Posteriormente, ensaios clínicos confirmaram a hipótese da modulação da função vesical pelos hormônios tiroidianos: foram identificados o padrão de hipocontratilidade vesical e aumento da capacidade cistométrica máxima relacionadas ao hipotiroidismo, ambos reversíveis após a normalização da função tiroidiana ^{27,28}. Estudo sobre frequência urinária e noctúria em pacientes com hiper e hipotiroidismo também evidenciaram diferenças significativas após o retorno ao estado eutiroidiano ²⁹. Quando o teste de estímulo com o TRH era rotineiramente aplicado para a

diferenciação de hipotireoidismo primário ou secundário o sintoma de urgência miccional era frequentemente relatado, foi, então, demonstrada a ocorrência de redução da pressão do fechamento uretral entre 2 e 15 minutos após a infusão do TRH ^{30,31}.

A avaliação de sintomas miccionais, parâmetros urodinâmicos e eletromiográficos de pacientes com doença de Graves demonstrou melhora dos sintomas, dos valores de fluxos máximo e médio e do padrão da curva miccional, que passou de platô para sinusoidal, após a normalização da função tiroideana. Houve também a diminuição da ativação de musculatura perineal durante micção ³². Estudos recentes continuam a investigar a relação entre tireoide e função vesical, em 2016, retenção urinária assintomática foi diagnosticada em 14% de mulheres idosas em situação de internação, sendo que o hipotireoidismo foi duas vezes mais prevalente em pacientes retencionistas ³³. Em 2017, Cuevas-Romero e colaboradores associaram o hipotireoidismo subclínico a maior risco de incontinência urinária em mulheres com idade superior a 65 anos ³⁴. Cepeda e colaboradores, neste ano, observaram maior prevalência da cistite intersticial, síndrome da bexiga dolorosa, em pacientes hipotiroideas ³⁵.

Buscando conhecer os mecanismos fisiopatológicos da interação entre tireoide e sistema urinário, Rodríguez-Castelán J. e cols. fizeram uma série de estudos em coelhos chinchila fêmeas. Avaliaram a musculatura pélvica e perineal de animais com hipotireoidismo e confirmaram a modificação da expressão dos receptores dos hormônios tiroidianos nestes tecidos ³⁶. Em seguida, demonstraram a expressão de receptores dos hormônios tiroidianos (TRs) e do hormônio tireoestimulante (TSHR) na uretra distal, musculatura perineal e vaginal, no nervo dorsal do clitóris, na musculatura uterina, no endométrio, nas tubas e ovários desses animais ³⁷. Posteriormente, através de cistometria, avaliação da pressão uretral e eletromiografia realizadas durante a indução mecânica de micção, constataram desorganização da atividade reflexa perineal, aumento do volume residual, aumento da pressão vesical que

desencadeou a micção além de diminuição do volume urinado, da máxima pressão miccional e da eficiência da micção quando compararam chinchilas com hipotiroidismo a controles ³⁸.

Assim sendo, infere-se que, analogamente a modulação que os hormônios tiroidianos causam nas áreas promotoras de DNA responsáveis pelas funções de contração e relaxamento dos músculos cardíacos, eles, possam modular a função da musculatura vesical, uretral e/ou perineal ³⁹. Em ratos, o hormônio tiroídiano triiodotironina (T3), regula a expressão da família do gene das cadeias pesadas de miosina (MyHC) ⁴⁰. Estudos em humanos demonstram que no hipotiroidismo há menor produção ou até atrofia de fibras rápidas tipo II ⁴¹. Em ratos, o hipotiroidismo gerou a conversão de fibras musculares rápidas, tipo I, em fibras lentas, antagonicamente à conversão de fibras lentas em rápidas quando da indução de hipertiroidismo medicamentoso com T3 ^{42,43}. Além disso, o T3 altera o tempo de *turnover* de ATP em indivíduos hipotiroideos e hipertiroideos e a velocidade de contração e relaxamento muscular de cães expostos a esse hormônio ^{44,45}.

Apesar das inúmeras possíveis repercussões da disfunção tiroídiana sobre o sistema urinário, estudos sobre o tratamento das tiroidopatias evidenciaram remissão dos sintomas clínicos e dos achados urodinâmicos, com retorno aos parâmetros de normalidade, após o tratamento das tiroidopatias, sugerindo que as repercussões são reversíveis ^{29,32,46-48}.

1.4 Correlação entre Disfunções Tiroidianas e Prolapso Genital

A investigação do antecedente de doenças da tiroide é preconizada durante a anamnese de mulheres com prolapso genital ⁴⁹. Embora alguns estudos não tenham encontrado altas prevalências de hipotiroidismo entre mulheres com prolapso genital, IU e com ambas as

patologias, diversos estudos sobre prolapso genital, evidenciam o hipotiroidismo como a segunda doença crônica mais prevalente entre pacientes com POP, com taxas em entre 18% e 22% em estudos americanos e sul africanos ⁵⁰⁻⁵³. As alterações morfofuncionais da musculatura pelve-perineal na doença tiroidiana, enfraquecimento muscular e dissinergia entre a musculatura pélvica e intestinal, gerando dificuldades evacuatórias, poderiam fazer parte da gênese do problema ^{36,37,41}. Adicionalmente, a lentificação da peristalse do intestino delgado, com conseqüente aumento do tempo de trânsito oro-cecal, associada à pausa no tratamento do hipotiroidismo facilitariam a constipação, esforço evacuatório secundário a obstipação intestinal, quadro reversível após retomada da medicação ^{54,55}. A obstipação intestinal crônica, por sua vez, foi associada a maior tempo de latência do nervo pudendo e prolapsos genitais ⁵⁶. Assim sendo, o hipotiroidismo, associado a obstipação, poderia promover o POP.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Primário

Avaliar a correlação entre função tiroídiana e disfunções do assoalho pélvico em pacientes com hipotireoidismo tratados com levotiroxina sódica.

2.2 Objetivos Secundários

Conhecer e comparar a prevalência de tiroidopatias em mulheres em avaliação urodinâmica com e sem prolapso genital, com a prevalência da população geral.

Comparar dados clínicos e urodinâmicos de mulheres com e sem prolapso genitais a fim de verificar as alterações causadas pelo prolapso genital.

Comparar dados clínicos e urodinâmicos de mulheres com e sem disfunções tiroídianas tratadas a fim de verificar se sintomas urinários e função vesical se mantêm diferentes apesar do tratamento tiroídiano.

Comparar dados clínicos e urodinâmicos de mulheres com disfunções tiroídianas tratadas a fim de verificar se sintomas urinários e função vesical diferem em pacientes dentro e fora do alvo terapêutico.

3 METODOLOGIA

3.1 Critérios de Inclusão

Mulheres maiores de 18 anos que tenham realizado avaliação urodinâmica com a pesquisadora principal, no Núcleo de Medicina Diagnóstica, entre março de 2019 e maio de 2021.

3.2 Critérios de Exclusão

Dados de história clínica ou resultado de avaliação urodinâmica inconclusivo ou ausente no prontuário, diagnóstico de doenças neurológicas, degenerativas, musculares, antecedente pessoal de radioterapia pélvica, braquiterapia e alterações anatômicas da bexiga urinária.

3.3 Seleção de Possíveis Participantes

Após a aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CAAE-49133021.4.0000.8114), a pesquisadora principal identificou as participantes com critérios de inclusão para a pesquisa através dos programas de armazenamento de agendas e acessou todos dados através do prontuário eletrônico. Não houve nenhum contato com os participantes da pesquisa.

(Apêndice 1).

3.4 Dados Coletados

1. Avaliação clínica: diagnósticos confirmados em prontuário (hipertensão arterial sistêmica - HAS, Diabetes Mellitus - DM, Dislipidemias, Hipotireoidismo e hipertireoidismo, uso diário de ácido acetil salicílico – AAS, uso diário de antidepressivos) e peso e altura (IMC), antecedentes obstétricos e de cirurgias ginecológicas, sintomas de prolapso genital (sensação de “abaulamento”, “bola”, “protuberância”, “massa”, na entrada ou exteriorizando-se pela vagina), sintomatologia vesical “LUTS”, escore no Questionário ICIQ-SF⁵⁷, dados de exame físico. 2. Avaliação urodinâmica: Fluxometria inicial: volume urinado (mL), resíduo pós miccional (mL), fluxos máximo e médio (mL/s) e padrão da curva miccional (sinusoidal ou anormal); Cistometria: primeiro sensação vesical (mL), desejo habitual (mL), forte desejo (mL), repleção vesical (mL), complacência vesical em cmH₂O/mL, presença de dor vesical, de urgência urinária, de contração não inibida do músculo detrusor (CNI), máxima pressão do

detrusor durante CNI, presença de incontinência urinária de esforço e Estudo fluxo-pressão: volume urinado (mL), resíduo pós miccional (mL), capacidade cistométrica máxima (mL); fluxo máximo (mL/s) , pressão do detrusor no fluxo máximo (cmH₂O) e esforço abdominal miccional^{20,21}. Avaliação laboratorial: dosagens de TSH e T4livre colhidas na data mais próxima possível, no intervalo de 6 meses antes ou após a avaliação urodinâmica. **3.5 Riscos**

Os riscos associados a pesquisas retrospectivas são mínimos já que não há contato com os participantes. Os dados foram acessados apenas para esta pesquisa, somente pelos pesquisadores nela envolvidos. Para a minimizar de riscos acerca dos dados coletados, nome ou iniciais dos participantes não foram coletados, assim como não haverá nenhuma identificação do Núcleo de Medicina Diagnóstica na planilha de dados coletados. A identificação dos participantes foi realizada através da matrícula codificada a partir da soma de uma unidade a cada um dos números individuais que compõem as matrículas e retirandose o hífen. As planilhas de coleta foram protegidas por senha. Será realizado o download dos dados coletados para um dispositivo eletrônico local, apagando todo e qualquer registro de qualquer plataforma virtual, ambiente compartilhado ou "nuvem" conforme OFÍCIO CIRCULAR N° 2/2021/CONEP/SECNS/MS. Dados de publicação não permitirão a identificação dos participantes.

3.6 Análise Estatística

Devido à ausência de normalidade e presença de valores discrepantes em alguns dados, variáveis contínuas serão apresentadas através da mediana e intervalo interquartilico. Para a correlação das variáveis contínuas e ordinais utilizamos o método de Mann Whitney. A análise das variáveis categóricas e daquelas que julgarmos adequada a categorização foram realizadas

através do Qui-quadrado com ajuste por teste exato de Fisher, quando necessário. Resíduos padronizados ajustados foram utilizados para determinação da direção das diferenças estatísticas.

A regressão logística com método retroceder por razão de verossimilhança foi utilizada para calcular a razão de chances (do inglês *odds ratio*, OR) e o intervalo de confiança para avaliar os fatores que mais identificam os desfechos prolapso genital e hipotireoidismo em tratamento.

Análise através de rede neural artificial *Perceptron* Multicamada foi utilizada para melhorar a precisão das análises sobre fatores preditores de prolapso genital e hipotireoidismo em tratamento. Variáveis contínuas e ordinais foram inseridas como covariáveis e variáveis categóricas como fatores. Foi mantida a randomização da amostra com 70% para fase de treinamento e 30% para teste. A área sob a curva ROC e o cálculo das importâncias das variáveis independentes foram utilizadas para qualificação da análise. Valores omissos foram excluídos da análise.

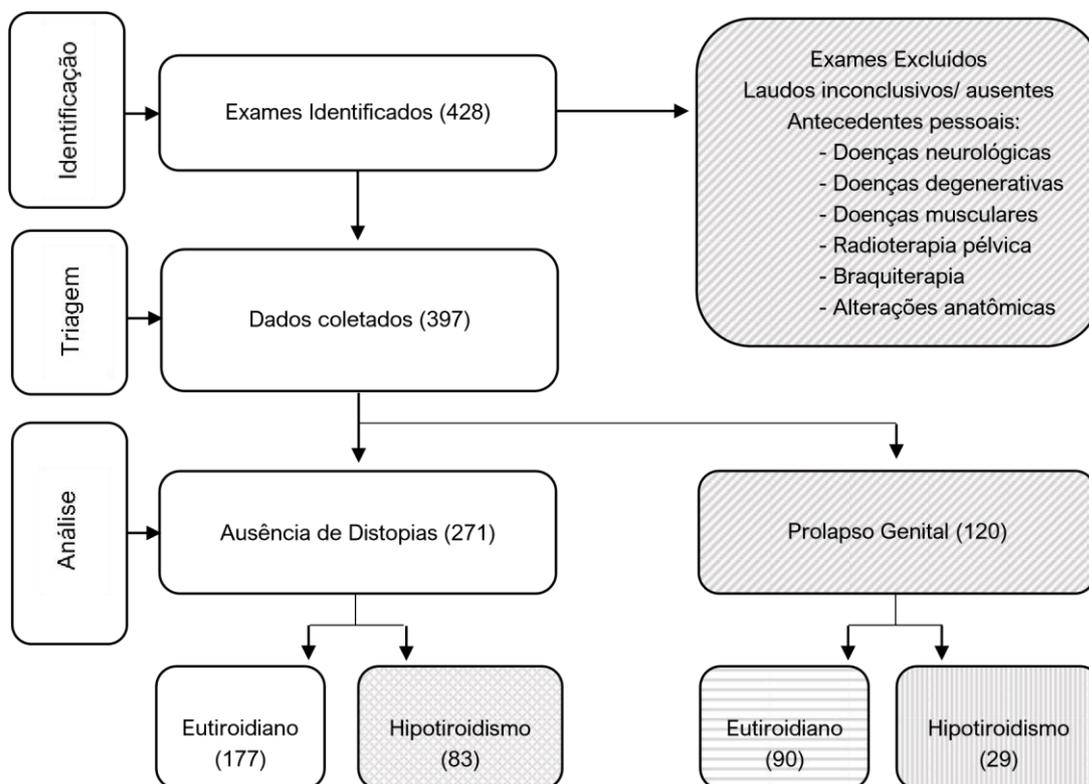
A área sob a curva ROC foi utilizada para determinar a importância dos valores do TSH na determinação de achados clínicos e urodinâmicos de participantes hipotiroideas.

O nível de significância estatística foi estabelecido em 5%. Os dados foram analisados através do programa IBM SPSS (*Statistical Package For The Social Science*) *Statistics* (IBM Corp., New York) na sua versão 28, que foi lançada em 2021.

4 RESULTADOS

Identificamos 428 exames realizados entre 01/03/2019 e 31/05/2021. Excluindo-se exames ausentes no prontuário, exames de pacientes com diagnóstico de doenças neurológicas, degenerativas, musculares, antecedente pessoal de radioterapia pélvica, braquiterapia e alterações anatômicas da bexiga urinária, restaram 397 exames (Figura 1).

Figura 1. Seleção de participantes entre pacientes do sexo feminino que realizaram exame de estudo urodinâmico para avaliação de função vesical entre 01/03/2019 e 31/05/2021



Durante a anamnese, 120 participantes apresentavam sintomas associados a prolapso de órgãos pélvicos, e foram consideradas com prolapso genital, e 271 referiam ausência destes sintomas, 6 dados omissos. Hipotiroidismo em tratamento foi referido por 112 participantes, hipertiroidismo por 1 e ausência de doença da tiroide por 267 participantes, 12 dados omissos.

4.1 Prevalência comparada de tiroidopatias em mulheres em avaliação urodinâmica - prolapso genital, LUTS e achados urodinâmicos.

A prevalência de tiroidopatias em participantes em avaliação urodinâmica foi de 24,2% nas participantes com prolapso genital e de 31,9% nas pacientes sem prolapso.

Comparando-se estas prevalências às referidas em população feminina idosa da cidade de São Paulo, a prevalência do hipotiroidismo em mulheres com queixas de LUTS e/ou

prolapso genital foi significativamente superior a encontrada em estudos de população feminina brasileira^{58,59} (Tabela 1).

Tabela 1 . Prevalência de hipotireoidismo encontrada entre participantes sem e com prolapso genital que realizaram urodinâmica - comparação a dados epidemiológicos de mulheres brasileiras

Estudo	População geral	Estudo Urodinâmico		Estudo Urodinâmico	P _C
	N (%)	Sem Prolapso N (%)	P _S	Com Prolapso N (%)	
Benseñor <i>et al.</i> , 2011	49 (13,3)	83 (31,9)*	<0,01	29 (24,4)*	<0,01
Sichieri <i>et al.</i> , 2007	143 (16,1)	83 (31,9)*	<0,01	29 (24,4)*	0,02

*Resíduo > 1,96, P_S significância para participantes sem prolapso, P_C significância para participantes com prolapso

Das 83 mulheres sem POP que realizaram avaliação urodinâmica, 82 (98,8%) referiam LUTS, assim sendo, também nesta subpopulação, o hipotireoidismo foi significativamente mais prevalente que nos estudos populacionais supracitados (p<0,01).

4.2 Avaliação clínica e urodinâmica de mulheres sem e com prolapso genitais

Como o prolapso genital é, por si só, responsável por alterações anatômicas e funcionais da musculatura e órgãos pélvicos, a população do estudo será separada em 2 subgrupos, participantes com e sem prolapso, que serão avaliados separadamente. Pacientes com POP eram mais velhas e estavam em maior proporção na pós menopausa, tinham tido mais partos, maior número de partos vaginais do que mulheres sem prolapso (Tabela 2).

Tabela 2. Dados demográficos e clínicos de participantes sem e com prolapso genital que realizaram urodinâmica para avaliação de função vesical - dados coletados a partir de anamnese inicial do exame

Variáveis (Σ)	Sem Prolapso (271)		Com Prolapso (120)		P
	Mediana (25-75)	%	Mediana (25-75)	%	
Idade (391)	68 (60-74)		72 (66,3-76,0)*		<0,01
IMC (252)	28,4 (25,2-31,1)		26,9 (24,5-31,0)		0,16
Partos (391)	2 (2-3)		3 (2-4)		<0,01

Partos Normais (388)	1 (0-2)		2 (1-3)		<0,01
Partos Cesárea (389)	1 (0-1)		0 (0-1)		0,07
Partos Fórcepe (389)	0 (0-0)		0 (0-0)		0,93
Vida sexual ativa (133)	40	33,6	15	21,7	0,85
Menopausa (365)	243	96,4	113	100*	0,04
Terapia hormonal sistêmica (381)	9	3,4	1	0,9	0,15
Terapia hormonal vaginal (381)	55	20,8	31	26,7	0,20
Histectomia prévia (387)	84	31,5	28	23,3	0,10
Cirurgia prévia - IUE (387)	45	16,9	12	10,0	0,08
Cirurgia prévia - prolapso genital (387)	46	17,2	18	15,1	0,62
Câncer de mama (380)	14	5,3	5	4,3	0,66
HAS em tratamento (379)	149	57,3	74	62,2	0,37
DM em tratamento (378)	76	29,2	32	27,1	0,67
Dislipidemia em tratamento (379)	131	50,4	57	47,9	0,65
AAS contínuo (380)	54	14,2	22	18,5	0,62
Hipotireoidismo em tratamento (379)	83	31,9	29	24,2	0,13
Hipertireoidismo em tratamento (379)	1	0,4	0	0,0	0,49
Depressão em tratamento (378)	77	29,7	24	20,2	0,05

*Resíduo > 1,96 ou > mediana apresentada, Σ dados disponíveis para análise de cada variável

Acerca dos LUTS, participantes com prolapso referiram significativamente mais dor vesical, hesitação e sensação de resíduo pos miccional, além de menor intervalo entre micções. Sintomas de IUE e ITU de repetição foram mais prevalentes em pacientes sem POP (Tabela 3).

Tabela 3. LUTS e achados urodinâmicos (fluxometria inicial, cistometria e estudo fluxo pressão) de participantes sem e com prolapso genital que realizaram urodinâmica para avaliação da função vesical

Variáveis (Σ)	Sem Prolapso (271)		Com Prolapso (120)		P
	Mediana (25-75)	%	Mediana (25-75)	%	
LUTS					
ICIQ-SF	15 (11-18)*		11 (3,75-16)		<0,01
Intervalo miccional em minutos (382)	120 (60-180)		90 (60-120)		0,13
Noctúria em número absoluto (381)	2 (1-3)		2 (1-3)		0,46

Dor vesical (398)	63	23,3	53	44,5*	<0,01
Hesitância (382)	47	17,9	55	46,2*	<0,01
Sensação de resíduo pós micção (388)	83	31,0	63	52,5*	<0,01
IUE – incontinência por esforço (391)	231	78,6*	79	65,8	<0,01
IUU – incontinência por urgência (391)	226	83,4	92	76,7	0,11
ITU de repetição (388)	59	22,0*	13	10,8	<0,01
Incontinência urinária insensível (388)	73	27,2	34	28,3	0,82
Incontinência fecal (363)	59	23,5	29	25,9	0,62

Achados Urodinâmicos

Fluxometria Inicial

Volume urinado inicial (391)	156,0 (72,0-288,0)		128,5 (54-304,8)		0,18
Fluxo máximo-mL/s (335)	17,4 (11,4-27,0)*		14,5 (8,3-22,7)		<0,01
Curva miccional anormal (336)	54	22,4	41	43,2*	<0,01
Resíduo inicial absoluto > 100mL (385)	33	12,4	29	24,6*	<0,01
Resíduo inicial > 20% da micção (385)	84	31,5	66	55,9*	<0,01
Eficiência de esvaziamento % (384)	89,0 (73,7-95,0)*		77,5 (45,0-90,0)		<0,01

Cistometria**

Primeira sensação de enchimento (385)	151,5 (102,3-195,8)		182,0 (124,0-223,5)*		<0,01
Desejo miccional habitual (386)	205,0 (159,8-265,0)		244,0 (176,0-317,0)*		<0,01
Forte desejo miccional (377)	280,0 (224,5-347,0)		315,0 (257,0-375,8)*		<0,01
Sensação de repleção vesical (349)	370,0 (333,3-403,2)		382,0 (355,0-430,0)*		0,01
Presença de IUE (374)	183	71,2*	66	56,4	<0,01
Presença de CNI (391)	54	19,9*	13	10,8	0,03
Complacência diminuída (382)	30	11,3	7	6	0,10
Capacidade vesical máxima ⁺ (391)	418 (360-479)		433,5 (378,3-508,3)*		0,01

Estudo Fluxo Pressão **

Volume urinado final (382)	390,0 (311,0-455,0)		392,0 (308,5-469,5)		0,70
Fluxo máximo final-mL/s (353)	19,5 (13,7-26,9)*		16,7 (10,3-24,1)		0,04
Pressão detrusora/Qmax ⁺⁺ cmH ₂ O (324)	28,6 (19,3-39,0)		27,3 (17,8-37,8)		0,29
Esforço abdominal miccional (353)	114	46,2	38	35,8	0,07
Resíduo final absoluto > 100mL (303)	31	14,7	22	23,9	0,05
Resíduo final > 20% da micção (300)	44	21	35	38,9*	<0,01
<u>Eficiência de esvaziamento % (299)</u>	<u>97,6 (88,9-99,0)*</u>		<u>94,1 (73,6-98,4)</u>		<u>0,01</u>

*Resíduo > 1,96 ou > mediana apresentada, ** Prolapsos reduzidos, Σ dados disponíveis para análise de cada variável
⁺Capacidade vesical máxima = volume urinado somado ao residual, ⁺⁺ Qmax= fluxo máximo

Os achados urodinâmicos do fluxo inicial demonstraram que participantes com prolapso tinham escores mais baixos no ICIQ-SF, menores fluxos máximos, com maior proporção de curvas miccionais anormais, maiores resíduos pós-miccionais em valores

absolutos (>100mL) e percentuais (resíduo pós-miccional > que 20% do volume urinado) e menor eficiência de esvaziamento vesical. Na cistometria, POP se associou a menor sensibilidade vesical demonstrada por maiores volumes de primeira sensação de enchimento, desejo habitual, forte desejo miccional e sensação de repleção vesical, além de maior capacidade vesical máxima, definida como a soma dos volumes urinado e do resíduo pós-miccional final. Incontinência urinária de esforço, em oposição, foi mais prevalente em participantes sem prolapso genital. Incontinência urinária oculta representou 25,8% das incontinências de esforço encontradas nas mulheres com prolapso e 10,4% nas sem prolapso, $p < 0,01$. O estudo fluxo pressão, novamente, mostrou menor fluxo máximo e maior resíduo pos miccional percentual no prolapso. Esses achados justificam a análise posterior da associação entre disfunções tireoidianas e LUTS somente em participantes sem prolapso genital.

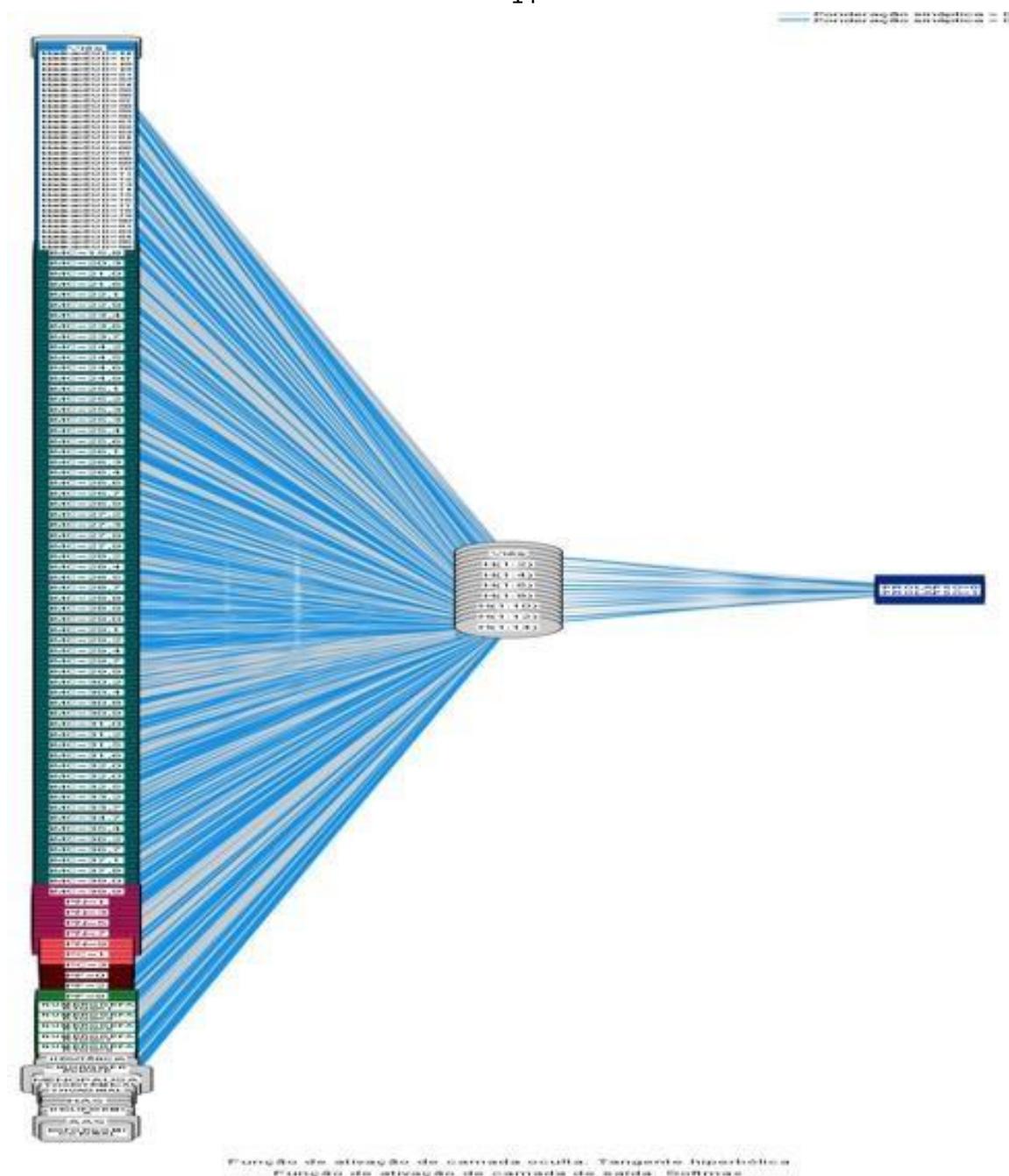
A avaliação da importância dos fatores historicamente associados ao desenvolvimento de prolapso genital foi realizada através regressão logística binária. Os fatores avaliados foram idade, IMC, número de partos (total, normais, fórceps e cesáreas), antecedente de cirurgia pélvica (histerectomia, IUE e prolapso genital), antecedentes pessoais de HAS, DM, dislipidemias, hipotireoidismo, depressão e uso contínuo de AAS, representando risco cardiovascular. Menopausa não foi incluída na análise por estar presente em todas as pacientes com prolapso e, por este motivo, comprometer a avaliação das demais variáveis. A análise demonstrou que, nesta amostra, o IMC foi fator protetor para prolapso (OR 0,93, IC 0,8720,997, $p < 0,04$) e número de partos normais foi fator de risco (OR 1,40, IC 1,19-1,65, $p < 0,01$).

Para a análise mais precisa sobre as interferências e interações entre variáveis na determinação do desfecho prolapso genital, as mesmas variáveis foram analisadas por rede

neural artificial. A utilização de variáveis contínuas e categóricas na previsão do POP gerou rede neural de única camada oculta com 14 nódulos neurais (Figura 2).

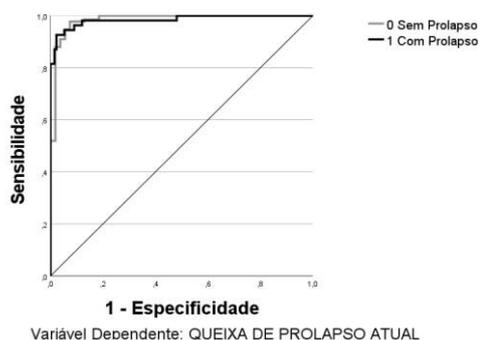
Figura 2. Ilustração de Rede Neural Artificial Perceptron Multicamada a partir dos fatores de risco para previsão de prolapso genital

14



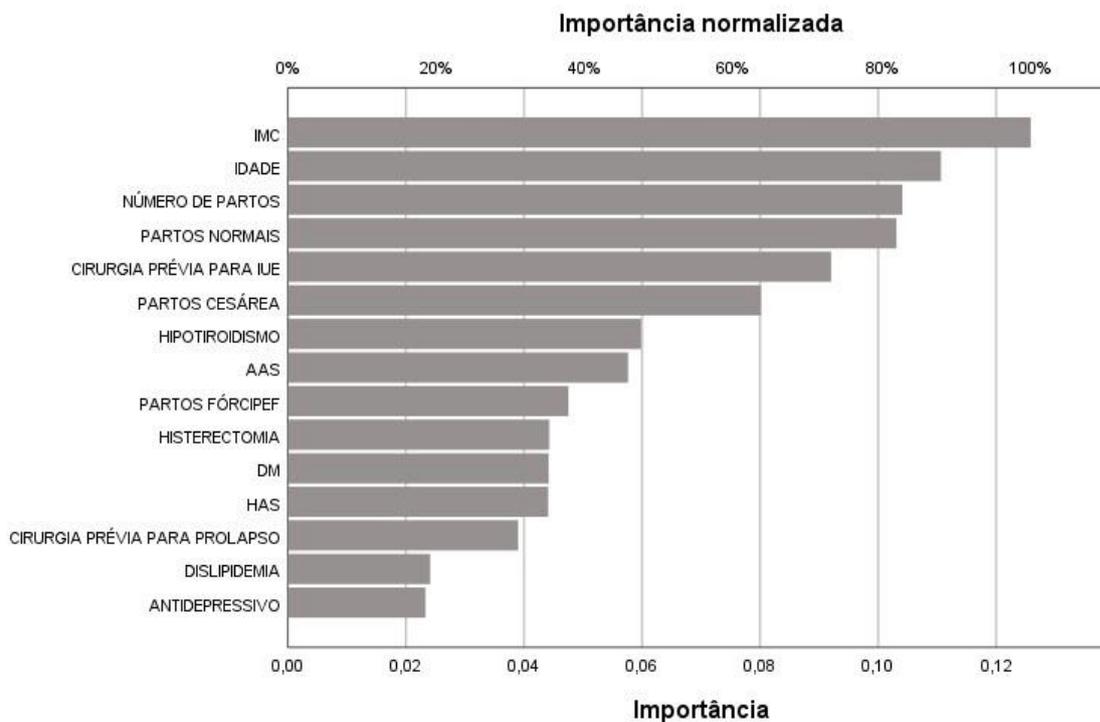
A combinação das variáveis supracitadas como fatores preditivos para prolapso genital atual na amostra foi de 98,4%, área sob a curva - ASC 0,984 (Figura 3).

Figura 3. Curva ROC gerada por Rede Neural Artificial a partir dos fatores de risco para prolapso genital – Área sob a curva: 0,984



A análise das importâncias das variáveis demonstrou IMC, idade, número de partos e número de partos normais com importâncias maiores de 80% (Figura 4).

Figura 4. Importâncias normalizadas para 100% das variáveis independentes na predição do prolapso genital a partir de análise de Rede Neural Artificial



O hipotiroidismo em tratamento, foco deste estudo, foi a comorbidade com maior importância de predição independente para prolapso genital, em 50%, nesta amostra.

4.3 Avaliação clínica e urodinâmica de mulheres sem prolapso genital, com e sem disfunções tiroidianas

Nesta subpopulação, a mediana de idade foi de 68 anos, o IMC foi de 28,37 e 243 (96,4%) eram menopausadas. Partos ocorreram em 251 (93%) das participantes e cirurgias para correção de prolapso genitais prévios em 42 (15,4%). As queixas clínicas mais prevalentes foram: IUU, IUE, esvaziamento incompleto e dor vesical, (83,4%, 78,6%, 30,6%, 23,2%) respectivamente. Dados sobre doenças tiroidianas estavam disponíveis em 260 das 271 participantes das quais, 177 (65,3%) não referiam hipotireoidismo em tratamento enquanto 83 (30,6%) referiam a doença, 11 dados omissos. Hipertireoidismo em tratamento foi referido por 1 (0,3%) participante do grupo sem prolapso apenas, não sendo, portanto, incluídos nas análises específicas (Tabelas 4 e 5).

Tabela 4 . Dados demográficos e clínicos de participantes sem prolapso, sem e com hipotireoidismo em tratamento, que realizaram urodinâmica para avaliação de função vesical - dados coletados a partir de anamnese inicial do exame

Variáveis (Σ)	Eutiroidiano (177)		Hipotireoidismo (83)		
Idade (260)					0,04
IMC (176)					0,01
Partos (260)					
		Mediana (25-75)	%	Mediana (25-75)	%
		67 (60-73)		69 (62-77)*	
		28,1 (24,6-30,0)		29,9 (26,2-34,3)*	
		2 (2-3)	2 (2-3)	0,60 Partos Normais (259)	
1 (0-2)	1 (0-2)	0,44			
Partos Cesárea (260)		1 (0-1)		1 (0-1)	0,98
					0,38
Partos Fórcepe (260)		0 (0-0)		0 (0-0)	0,21
Vida sexual ativa (117)		29	37,2	10	25,6
Menopausa (249)		160	95,8	80	97,6
Terapia hormonal sistêmica (258)		8	4,6	1	1,2
Terapia hormonal vaginal (258)		37	21,1	17	20,5
Histerectomia prévia (257)		54	31,0	23	27,7
Cirurgia prévia – IUE (257)		27	15,5	14	16,9
Cirurgia prévia – prolapso genital (258)		20	11,4	22	26,5*
			4,6		7,2
					<0,01
					0,39
Câncer de mama (258)		8	53,1		65,9
					0,05

HAS em tratamento (259)		94	54		
DM em tratamento (259)	42	23,9	33	39,8*	<0,01
Dislipidemia em tratamento (259)	77	43,8	53	63,9*	<0,01
AAS contínuo (260)	25	14,1	28	33,7*	<0,01
<u>Depressão em tratamento (258)</u>	<u>53</u>	<u>29,9</u>	<u>24</u>	<u>29,6</u>	<u>0,96</u>

*Resíduo > 1,96 ou > mediana apresentada, Σ dados disponíveis para análise de cada variável

Tabela 5 . LUTS e achados urodinâmicos (fluxometria inicial, cistometria e estudo fluxo pressão) de participantes sem prolapso que realizaram urodinâmica para avaliação da função vesical

Variáveis (Σ)	Eutiroidiano (177)		Hipotiroidismo (83)		P
	Mediana (25-75)	%	Mediana (25-75)	%	
LUTS					
ICIQ-SF	16 (11-18)		14 (11-18)		0,60
Intervalo miccional em minutos (252)	90 (60-120)		120 (60-180)		0,15
Noctúria em número absoluto (251)	2 (1-3)		2 (1-3)		0,80
Dor vesical (259)	45	25,6	17	20,5	0,37
Hesitância (252)	29	16,9	16	20,0	0,55
Sensação de resíduo pós micção (257)	54	31,0	28	33,7	0,66
IUE – incontinência por esforço (260)	140	79,1	67	80,7	0,76
IUU – incontinência por urgência (260)	149	84,2	67	80,7	0,49
ITU de repetição (257)	39	22,4	16	19,3	0,57
Incontinência urinária insensível (257)	54	31,0*	16	19,3	<0,05
<u>Incontinência fecal (240)</u>	<u>39</u>	<u>23,6</u>	<u>15</u>	<u>20,0</u>	<u>0,53</u>
Achados Urodinâmicos					
Fluxometria Inicial					
Volume urinado inicial (260)	158,0 (76,5-302,5)		167,0 (72,0-288,0)		0,83
Fluxo máximo-mL/s (236)	17,3 (11,6-25,9)		17,9 (10,8-28,8)		0,90
Curva miccional anormal (235)	39	24,5	15	19,7	0,41
Resíduo inicial absoluto > 100mL (257)	19	10,8	13	16,0	0,24
Resíduo inicial > 20% da micção (257)	55	31,3	25	30,9	0,95
<u>Eficiência de esvaziamento % (256)</u>	<u>89,0 (73,7-95,0)</u>		<u>89,0 (74,0-95,0)</u>		<u>0,95</u>
Cistometria**					
Primeira sensação de enchimento (257)	154,0 (103,8-196,3)		151,0 (91,0-198,0)		0,75
Desejo miccional habitual (251)	204,5 (163,8-265,0)		206,0 (156,5-265,0)		0,83
Forte desejo miccional (242)	286,0 (224,5-348,3)		278,0 (232,5-346,0)		0,89
Sensação de repleção vesical (235)	372,0 (339,0-410,0)		370,0 (329,0-396,0)		0,71
Presença de IUE (247)	122	73,9	54	65,9	0,19
Presença de CNI (260)	32	18,1	18	21,7	0,49
Complacência diminuída (254)	22	12,7	5	6,2	0,12
<u>Capacidade vesical máxima⁺ (260)</u>	<u>419,0 (359,0-493,0)</u>		<u>405 (360,0-473,0)</u>		<u>0,34</u>
Estudo Fluxo Pressão **					
Volume urinado final (254)	395,0 (314,0-445,0)		383,0 (317,0-455,0)		0,65
Fluxo máximo final-mL/s (238)	19,6 (13,1-26,2)		19,0 (14,5-28,2)		0,78

Pressão detrusora/Qmax ⁺⁺ cmH ₂ O (216)	29,0 (20,3-40,0)		27,9 (17,8-36,9)		0,33
Esforço abdominal miccional (237)	74	46,3	37	48,1	0,80
Resíduo final absoluto > 100mL (201)	21	15,1	7	11,3	0,47
Resíduo final > 20% da micção (200)	26	19,0	15	23,8	0,43
<u>Eficiência de esvaziamento % (199)</u>	<u>97,8 (89,2-99,1)</u>		<u>97,5 (87,4-98,6)</u>		<u>0,35</u>

*Resíduo > 1,96 ou > mediana apresentada, ** Prolapsos reduzidos, Σ dados disponíveis para análise de cada variável
 +Capacidade vesical máxima = volume urinado somado ao residual, ++ Qmax= fluxo máximo

Dos 65 resultados de TSH disponíveis para as 83 participantes com hipotireoidismo em tratamento, 56 (86,2%) estavam dentro do alvo terapêutico padronizado pelo ensaio laboratorial utilizado para a amostra e 9 (13,8%) estavam acima do limite máximo da normalidade, sendo apenas um deles maior que 10 uIU/mL.

Mesmo assim, a avaliação de frequências de sintomas clínicos e achados urodinâmicos demonstrou maior porcentagem de obesidade, DM, dislipidemias, uso de AAS e antecedente de cirurgia para correção do prolapso genital no grupo de mulheres com hipotireoidismo em tratamento. Por outro lado, o grupo sem doença tireoidiana apresentou mais participantes eutróficas, que apresentavam perda urinária insensível em maior prevalência.

Como idade e IMC são reconhecidos fatores de risco para prolapso genital e as participantes com hipotireoidismo desta amostra eram mais significativamente mais velhas e apresentavam maior IMC que o grupo eutireoidiano, realizamos análises para avaliar se a associação entre hipotireoidismo e antecedente de cirurgia para correção de prolapso genital poderia ter sido influenciada pela maior idade e IMC das pacientes com hipotireoidismo em tratamento realizando teste de correlação entre idade e IMC. A ausência de correlação entre idade e IMC nesta amostra ($\rho = -0,09$; $p 0,25$) sugere uma menor interferência destas variáveis na associação entre hipotireoidismo e prolapso genital prévio.

Para análise da interferência específica do peso na frequência de cirurgias prévias para prolapso utilizamos a análise de frequências que não demonstrou diferença significativa entre

as diversas faixas de IMC (baixo peso, eutróficas, sobrepeso e obesidade) e cirurgias prévias para prolapso genital, p 0,07.

Ajustando-se os resultados para idade estratificada (<60 anos, entre 60e 69 anos e \geq a 70 anos), notamos que pacientes menores de 60 anos tiveram significativamente menos cirurgias prévias para prolapso genital (resíduo ajustado 2,2), mas a comparação entre grupos não foi significativa, p 0,07.

Buscando um modelo que permita prever quais pacientes poderiam ter hipotireoidismo, neste caso em tratamento, através de fatores qualitativos clínicos e urodinâmicos, realizamos regressões logísticas binárias para as diversas propriedades avaliadas: 1. dados pessoais (idade, IMC, câncer de mama, HAS, DM, dislipidemias, depressão e uso contínuo de AAS, antecedente de cirurgia pélvica : histerectomia, IUE e prolapso genital, prolapso genitais atuais ao exame físico: parede anterior, parede posterior, útero e cúpula vaginal), 2. LUTS (dor vesical, frequência urinária, noctúria, hesitação, sensação de resíduo pos miccional, IUE, IUU, IU insensível, incontinência fecal, ITU de repetição, nota no ICIQ-SF), 3. achados urodinâmicos (curva anormal ao fluxo livre inicial, fluxo urinário inicial máximo, resíduo pós-miccional inicial superior a 100mL, resíduo pós-miccional inicial superior a 20% do volume urinado, sensibilidade vesical (primeira sensação vesical, desejo habitual, forte desejo miccional e repleção vesical), complacência vesical diminuída, CNI e IUE ao estudo urodinâmico, esforço abdominal para micção, fluxo urinário final máximo, Máxima pressão de detrusor no fluxo urinário final máximo, resíduo pós-miccional final superior a 100mL, resíduo pós-miccional final superior a 20% do volume urinado). Nesta avaliação, o hipotireoidismo se associou positivamente aos antecedentes clínicos de IMC e cirurgia prévia para prolapso genital e achado urodinâmico resíduo pós-miccional superior a 100mL se correlacionou negativamente ao hipotireoidismo. Nenhum LUTS se associou ao hipotireoidismo nesta análise (Tabela 6).

Tabela 6. Fatores associados ao hipotireoidismo em tratamento – Modelo previsto por regressão logística de dados demográficos, antecedentes pessoais, LUTS e achados urodinâmicos de participantes sem prolapso que realizaram urodinâmica para avaliação da função vesical

Fatores	Hipotireoidismo	
	OR (95%CI)	p
IMC	1,11(1,03-1,19)	<0,01
Cirurgia prévia para prolapso genital	2,51 (1,01-6,25)	<0,05
Resíduo pós-miccional final > 100mL	0,16 (0,03-0,97)	<0,05

Novamente, na busca da análise mais precisa sobre as interferências e interações entre fatores na determinação do diagnóstico de hipotireoidismo, mesmo que em tratamento, as mesmas variáveis foram analisadas por rede neural artificial. A análise gerou rede neural de única camada oculta com 8 nódulos neurais e área sob a curva -ASC 0,926 (Figuras 5 e 6).

Figura 5. Ilustração de Rede Neural Artificial Perceptron Multicamada a partir dos dados demográficos, antecedentes pessoais, LUTS e achados urodinâmicos de participantes sem prolapso previsão de hipotireoidismo

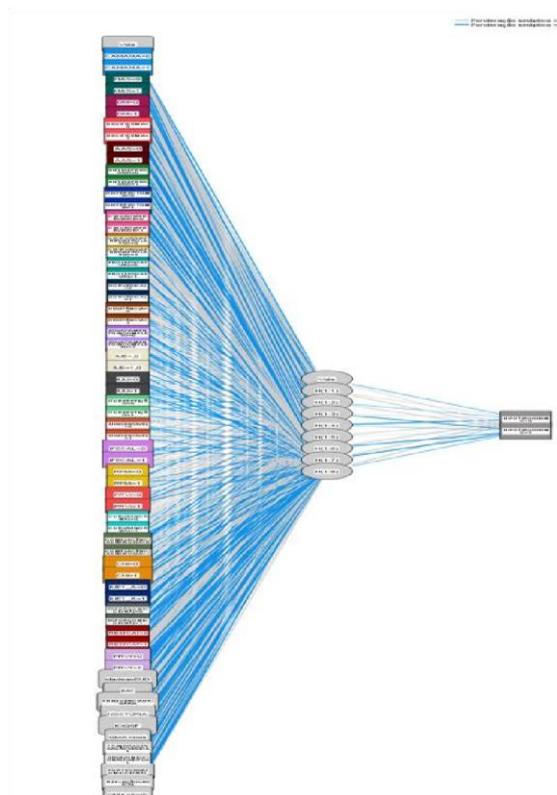
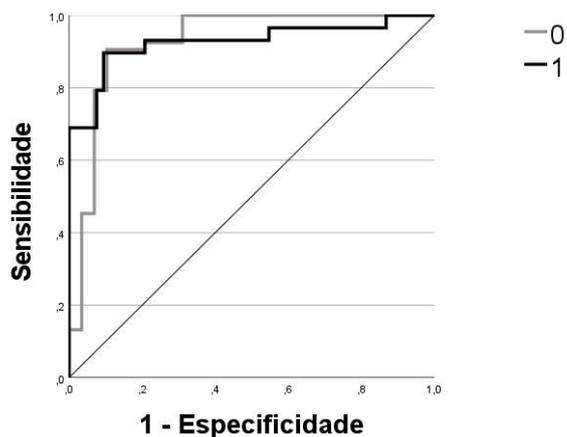


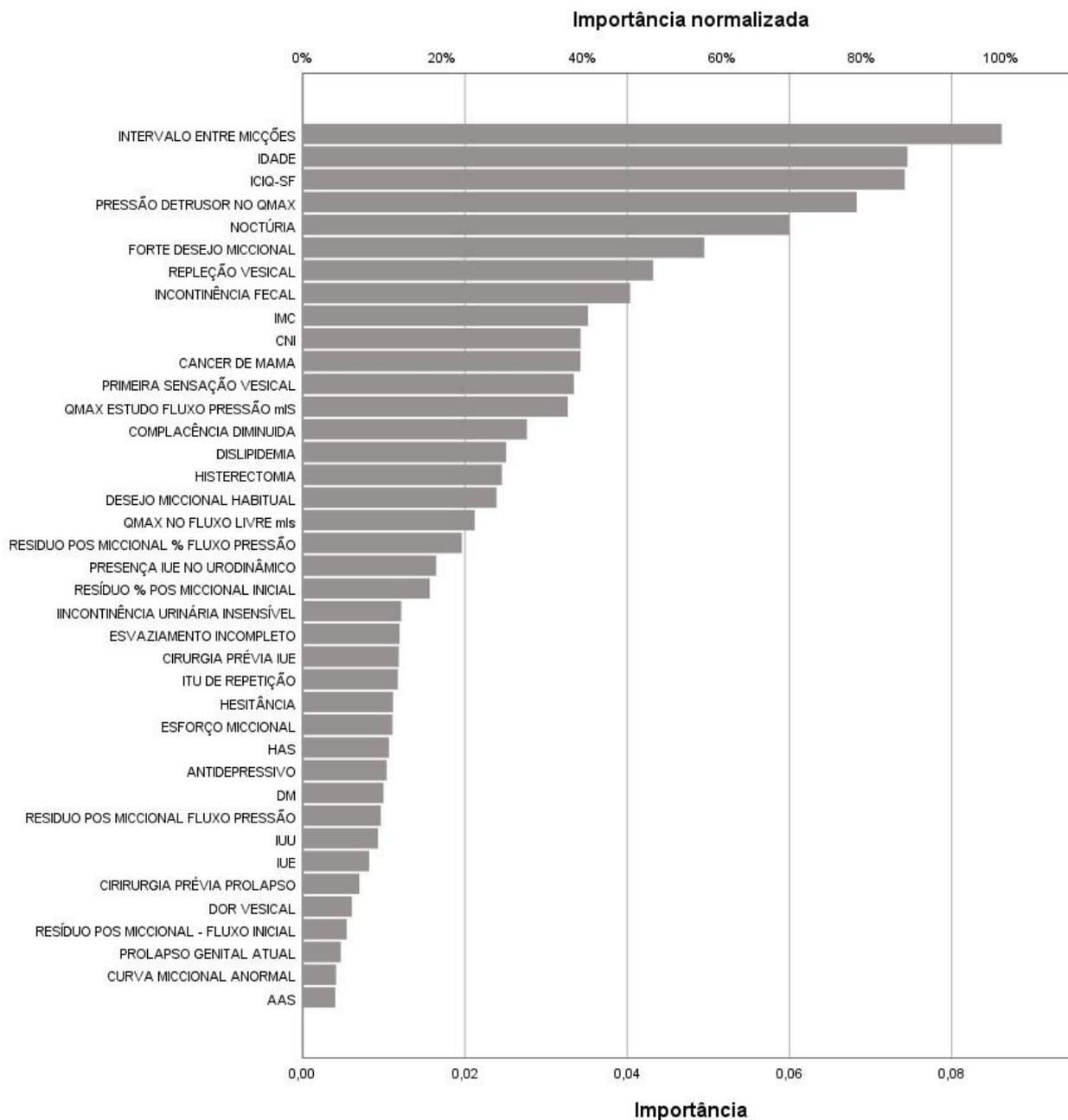
Figura 6. Curva ROC gerada por Rede Neural Artificial a partir da combinação das variáveis do estudo como preditoras de hipotiroidismo

– Área sob a curva: 0,926



A análise das importâncias das variáveis na demonstrou intervalo entre micções, idade e valores de ICIQ-SF com importâncias maiores de 80% e pressão do detrusor no fluxo máximo - Q_{máx} com importância de 79,3% (Figura 7).

Figura 7. Importâncias normalizadas para 100% das variáveis independentes na predição do hipotiroidismo a partir de análise de Rede Neural Artificial- fatores demográficos, LUTS e urodinâmica



4.4 Avaliação clínica e urodinâmica de mulheres sem prolapso genital, com disfunções tiroideas em tratamento dentro e fora do alvo terapêutico

Para compreender se a adequação do tratamento do hipotireoidismo afetaria a função urinária, as participantes foram divididas em 2 grupos: terapia no alvo e fora do alvo terapêutico. O critério utilizado para separação dos grupos foi o valor do TSH: dentro ou fora dos valores de referência de cada uma das amostras. Das 65 participantes com exame de TSH

disponível, 9 estavam fora do alvo terapêutico (5,04; 5,22; 5,28; 5,42; 5,68; 5,69; 6,12; 8,57 e 11,62). Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos em nenhuma das características demográficas, LUTS ou achados urodinâmicos (Tabelas 7 e 8).

Tabela 7. Dados demográficos e clínicos de participantes sem prolapso e com hipotireoidismo em tratamento, dentro e fora do alvo terapêutico (alvos considerados individualmente para cada amostra), que realizaram urodinâmica para avaliação de função vesical - dados coletados a partir de anamnese inicial do exame

Variáveis (Σ)	Terapia no Alvo (56)		Fora do Alvo (9)		P
	Mediana (25-75)	%	Mediana (25-75)	%	
Idade (65)	67,5 (61,3-77)		72,0 (64-77)		0,48
IMC (49)	30,8 (26,4-35,7)		26,6 (25,5-29,3)		0,07
Partos (65)	2 (1-3)		2 (2-4,5)		0,19
Partos Normais (64)	1 (0-2)		2 (0-4)		0,16
Partos Cesárea (65)	1 (0-1)		0 (0-1)		0,34
Partos Fórcepe (65)	0 (0-0)		0 (0-0)		0,86
Vida sexual ativa (30)	6	25,0	1	16,7	0,67
Menopausa (63)	52	96,3	9	100	0,56
Terapia hormonal sistêmica (64)	1	1,8	0	0,0	0,68
Terapia hormonal vaginal (64)	10	18,2	3	33,3	0,30
Histerectomia prévia (64)	16	29,1	3	33,3	0,80
Cirurgia prévia – IUE (64)	8	14,5	1	11,1	0,78
Cirurgia prévia – prolapso genital (64)	13	23,6	2	22,2	0,93
Câncer de mama (63)	5	9,1	0	0,0	0,35
HAS em tratamento (64)	35	63,6	6	66,7	0,86
DM em tratamento (64)	23	41,8	3	33,3	0,63
Dislipidemia em tratamento (64)	34	61,8	6	66,7	0,78
AAS contínuo (64)	18	32,7	4	44,4	0,49
Depressão em tratamento (63)	16	25,4	2	22,2	0,65

Σ dados disponíveis para análise de cada variável

Tabela 8 . LUTS e achados urodinâmicos (fluxometria inicial, cistometria e estudo fluxo pressão) de participantes sem prolapso com hipotireoidismo em tratamento, dentro e fora do alvo terapêutico (alvos avaliados individualmente para cada amostra), que realizaram urodinâmica para avaliação da função vesical

Variáveis (Σ)	Terapia no Alvo (53)		Fora do Alvo (9)		P
	Mediana (25-75)	%	Mediana (25-75)	%	
LUTS					
Intervalo miccional em minutos (64)	120 (60-180)		120 (75-150)		0,63
Noctúria em número absoluto (65)	2 (1-3)		1 (0-2)		0,25

Dor vesical (65)	10	17,9	2	22,2	0,75
Hesitância (63)	13	24,1	0	0,0	0,10
Sensação de resíduo pós micção (65)	17	30,4	3	33,3	0,90
IUE – incontinência por esforço (65)	45	80,4	8	88,9	0,54
IUU – incontinência por urgência (65)	46	82,1	7	77,8	0,75
ITU de repetição (65)	10	17,9	1	11,1	0,62
Incontinência urinária insensível (65)	12	21,4	2	22,2	0,96
Incontinência fecal (60)	10	19,2	0	0,0	0,17

Achados Urodinâmicos

Fluxometria Inicial

Volume urinado inicial (65)	142,5 (61,5-279,5)	169,0 (151,5-424,5)	0,16
Fluxo máximo-mL/s (61)	18,0 (8,0-31,2)	23,8 (14,5-27,6)	0,54
Curva miccional anormal (60)	13	25,5	0
Resíduo inicial absoluto > 100mL (63)	11	20,4	1
Resíduo inicial > 20% da micção (63)	23	42,6	1
Eficiência de esvaziamento % (63)	87,5 (67,5-93,0)	92,0 (86,0-96,0)	0,10

Cistometria**

Primeira sensação de enchimento (65)	150,5 (90,0-201,0)	156,0 (107,0-195,0)	0,85
Desejo miccional habitual (63)	198,0 (149,0-250,7)	205,0 (168,5-313,0)	0,25
Forte desejo miccional (62)	268,0 (219,0-338,5)	309,0 (256,5-357,5)	0,26
Sensação de repleção vesical (62)	365,0 (319,5-393,0)	389,0 (340,5-412,5)	0,30
Presença de IUE (65)	36	64,3	7
Presença de CNI (65)	11	19,6	2
Complacência diminuída (63)	3	5,6	0
Capacidade vesical máxima+(65)	396,0 (349,0-459,0)	455,0 (377,5-481,5)	0,28

Estudo Fluxo Pressão **

Volume urinado final (65)	360,0 (306,0-427,5)	412,0 (354,5-480,0)	0,20
Fluxo máximo final-mL/s (60)	19,8 (14,9-30,2)	16,0 (11,7-21,8)	0,15
Pressão detrusora/Qmax ⁺⁺ cmH ₂ O (52)	31,3 (18,1-38,1)	23,5 (15,8-27,9)	0,13
Esforço abdominal miccional (60)	23	45,1	5
Resíduo final absoluto > 100mL (48)	6	14,3	0
Resíduo final > 20% da micção (49)	11	26,2	3
<u>Eficiência de esvaziamento % (48)</u>	<u>97,7 (82,9-98,7)</u>	<u>93,1 (79,7-98,0)</u>	<u>0,53</u>

** Prolapsos reduzidos, Σ dados disponíveis para análise de cada variável

+Capacidade vesical máxima = volume urinado somado ao residual, ++ Qmax= fluxo máximo

Devido ao menor número de participantes neste subgrupo da análise, não foram realizadas análises de regressão logística ou rede neural artificial para a amostra.

Para avaliar a importância do valor do TSH na determinação de LUTS e achados urodinâmicos foram realizadas análises da curva ROC - área sob a curva das variáveis combinadas aos valores de TSH. O maior valor de TSH se associado ao sintoma de hesitância - ASC 0,722 e a curva miccional anormal na urodinâmica - ASC 0,758 (Tabela 9).

Tabela 9. Áreas sob as curvas ROC geradas a partir da combinação das variáveis categóricas (demográficas, LUTS e urodinâmicas) e valores de TSH

Variáveis	Área sob a Curva
Obesidade (49)	0,651
HAS em tratamento (65)	0,486
DM em tratamento (65)	0,450
Dislipidemia em tratamento (65)	0,500
AAS contínuo (65)	0,539
Depressão em tratamento (64)	0,479
Câncer de mama (63)	0,483
Histectomia prévia (65)	0,491
Cirurgia prévia – IUE (65)	0,538
Cirurgia prévia – prolapso genital (64)	0,537
Dor vesical (65)	0,489
Hesitância (63)	0,722
Sensação de resíduo pós micção (65)	0,591
IUE – incontinência por esforço (65)	0,524
IUU – incontinência por urgência (65)	0,403
ITU de repetição (65)	0,503
Incontinência urinária insensível (65)	0,553
Incontinência fecal (60)	0,503
Curva miccional anormal (60)	0,758
Resíduo inicial absoluto > 100mL (63)	0,520
Resíduo inicial > 20% da micção (63)	0,633
Presença de IUE (65)	0,491
Presença de CNI (65)	0,585
Complacência diminuída (63)	0,608
Esforço abdominal miccional (60)	0,474
Resíduo final absoluto > 100mL (48)	0,571
Resíduo final > 20% da micção (49)	0,512

5 DISCUSSÃO

Evidências clínicas, urodinâmicas e fisiopatológicas apontam para a existência de correlação entre disfunção tireoidiana e disfunções do assoalho pélvico, sejam prolapso genitais – POP e/ou sintomas do trato urinário baixo, do inglês “Lower Urinary Tract Symptoms – LUTS”^{28,32,38}. Da mesma forma, o tratamento das tireoidopatias demonstraram a normalização da função urinária³². Este estudo avaliou população feminina idosa com mediana de 69 anos (62-75) com prolapso genital e/ou LUTS, com indicação de avaliação urodinâmica, 28,6% das quais com hipotireoidismo em tratamento.

Comparando a prevalência de hipotireoidismo encontrada no nosso estudo às referidas em população feminina idosa da cidade de São Paulo, a prevalência do hipotireoidismo em mulheres com queixas de LUTS e/ou prolapso genital foi significativamente superior à encontrada na população feminina brasileira conforme estudos de Benseñor *et al* (13,5%) e Sichieri *et al.* (16,1%)^{58,59}. Assim sendo, em nosso estudo, mulheres com LUTS e/ou prolapso de órgãos pélvicos apresentaram um risco maior de ter hipotireoidismo que a população feminina geral do país, sugerindo uma possível associação entre o hipotireoidismo no trato genital feminino.

A relação causal entre hipotireoidismo e prolapso genitais, todavia, foi pouco estudada e permanece controversa^{50,51,53,60,61}. Estudo Colombiano de Franklin de la Hoz, de 2015 descreveu baixa prevalência de hipotireoidismo entre mulheres sem e com prolapso genitais, 3,0% e 3,6% respectivamente⁶². Estudo espanhol de Rodríguez-Mias *et al.*, 2015, também não encontrou altas taxas de hipotireoidismo (7,5%) em sua população de mulheres com POP e/ou IUE, embora não tenha comparado seus dados a uma população controle⁵³. Mas em nosso estudo, além dos altos índices de hipotireoidismo em geral, a comparação entre participantes com e sem hipotireoidismo evidenciou número significativamente maior de

cirurgias prévias para correção de prolapso genitais nas participantes hipotiroideas, novamente sinalizando a associação entre essas disfunções. Em análise por rede neural artificial, o hipotiroidismo demonstrou importância independente inferior às importâncias dos mais consagrados fatores de risco para o desenvolvimento do prolapso dos órgãos pélvicos: IMC, idade, número de partos e partos vaginais²³. Entretanto, dentre as doenças crônicas, o hipotiroidismo foi a mais associada à predição de prolapso genital, com importância individualizada de 50%, acima inclusive do diabetes mellitus, que anteriormente foi associado com queixas relacionadas a IU, com valores mais elevados no score ICIQ, e com a presença de incontinência urinária de esforço, quando comparado com mulheres sem DM⁶³. A avaliação da correlação indireta do hipotiroidismo ao prolapso de órgãos pélvicos em pacientes com obstipação intestinal e esforço evacuatório não foi realizada pois esses dados não estavam disponíveis para a análise retrospectiva, representando um ponto de interesse para futuros estudos prospectivos.

Nosso estudo, não identificou taxas diferentes de hipotiroidismo entre participantes com e sem prolapso genital, entretanto, este achado deve decorrer da característica específica das participantes do estudo, já que a avaliação urodinâmica não é indicada para pacientes assintomáticas, mas sim para aquelas com LUTS e/ou prolapso de órgãos pélvicos. Em nossa casuística, 98,8% das participantes sem prolapso referiam LUTS e a correlação entre sintomas urinários e hipotiroidismo foi descrita anteriormente por diversos autores, assim sendo, nossos dados confirmam a maior prevalência de hipotiroidismo em ambas as doenças^{26,29,33,34,60}.

O prolapso de órgãos pélvicos, por si, é associado aos LUTS e achados urodinâmicos compatíveis com obstrução infra vesical e deterioração função vesical e uretral^{22,64,65}. Estudo de Frigerio *et al.*, 2017, reportou 40,7% de hipoatividade do detrusor em pacientes com prolapso, sendo que a hipoatividade se associou em 59,4% das pacientes com disfunções

miccionais e 29,7% com resíduos pós miccionais superiores a 100mL ⁶⁶. Em consonância com a literatura, em nosso estudo, encontramos significativamente mais dor vesical, hesitação, sensação de resíduo pós-miccional, curva miccional anormal, menor fluxo máximo, resíduos pós-miccionais absolutos e percentuais aumentados e menor eficiência de esvaziamento vesical, além de sensibilidade vesical diminuída (maiores volumes para primeira sensação de enchimento, desejo miccional habitual, forte desejo miccional e repleção vesical) e maior capacidade vesical nas participantes com prolapso genital. As altas prevalências de IUE e IUU nas participantes deste estudo, eram esperadas e não refletem prevalências populacionais, já que os dados foram coletados de avaliações urodinâmicas, portanto de pacientes sintomáticas. Entretanto, as menores taxas proporcionais da queixa clínica e do achado urodinâmico de IUE no prolapso dos órgãos pélvicos, marcam a obstrução infra vesical secundária às suas alterações anatômicas, que podem ocultar os defeitos uretrais, como descrito por Burrows *et al.*, que encontrou frequências de IUE, urgência e IU inversamente proporcionais aos graus de prolapso genital e mais diretamente por Muñiz *et al.*, que descreveu 40% de IU oculta dentre as 56% de pacientes com IU e prolapso genital em estágio avançado ^{61,67}. Hiperexcitação nervosa do músculo detrusor secundária a distensão muscular pélvica e vesical associadas do prolapso genital com o consequente aumento da síndrome da bexiga hiperativa e das contrações não inibidas do detrusor, foi reportada por Tegerstedt *et al.*, 2005, este achado não foi confirmada em nossas análises ⁶⁸. Estudos retrospectivos ocasionalmente geram achados que não podem ser facilmente explicadas à luz dos estudos prévios. Um exemplo foi a menor prevalência de sintomas de ITU de repetição nas pacientes com prolapso, em discordância com a literatura, que reportou a associação do prolapso de parede anterior com uma maior frequência de ITU ⁶⁹.

Por fim, a presença prolapso inferida através da presença de sintomas, apresentou vários parâmetros urodinâmicos alterados quando comparado com uma população sem evidência de

prolapso, mas alguns destes parâmetros já foram associados com o hipotiroidismo^{26,28}. A presença de alterações urodinâmicas na presença do hipotiroidismo, em semelhança às encontradas no prolapso, poderia indicar um efeito sinérgico das patologias, nesta população, que poderia gerar pior resposta aos tratamentos conservadores e, conseqüentemente, maior número de indicações cirúrgicas ou até de reabordagens nesta população. Esta observação necessita de novos estudos prospectivos para melhor esclarecer estes achados, mas, amparada nossa decisão de excluir este subgrupo da avaliação acerca dos impactos do hipotiroidismo em tratamento sobre os LUTS e achados urodinâmicos.

Embora múltiplas repercussões urinárias tenham sido descritas durante alteração da função tireoidiana (natriurese noturna, enurese, urgência miccional, frequência urinária, hesitação, fluxo fraco, intermitência, gotejamento terminal, sensação de resíduo pós miccional, curva de fluxo miccional anormais/achatadas, fluxos máximo e médio diminuídos, ausência de sensibilidade vesical, tônus vesical diminuído, atonia vesical, capacidade máxima aumentada ou diminuída e ativação da musculatura perineal durante micção), dados publicados demonstram que todas as alterações se resolveram com o tratamento das tireoidopatias^{28,29,32,46,48,70,71}. Desta forma, era esperado que o tratamento do hipotiroidismo, na população deste estudo, fosse suficiente para remitir as possíveis repercussões que o hipotiroidismo não tratado tivesse anteriormente causado na função vesical e que, portanto, mínima ou nenhuma diferença entre sinais e/ou sintomas de disfunção do trato urinário inferior fossem encontradas neste subgrupo.

Conquanto casos de enurese associadas a hipotiroidismo familiar tenham sido descritos por Beck em 1927 em associação a estudo de outros 100 casos de hipotiroidismo, sendo 88 mulheres e, apesar de referência de 43 casos de noctúria, 25 casos de aumento e 7 casos de diminuição da frequência urinária, 26 casos de disúria, 11 casos de dor ou queimação e 2 casos de enurese - IU, quando tratadas do hipotiroidismo, as pacientes melhoraram dos

sintomas ²⁶. Da mesma forma, nosso estudo não demonstrou diferenças significativas entre estes sintomas entre participantes sem e com hipotiroidismo em tratamento.

Em 1932, William Evans reportou o caso de mulher de 49 anos que evoluiu com mixedema, ascite e atonia vesical que evoluíram para função vesical normal, sem resíduo pós-miccional, após tratamento da tiroideopatia ⁷². Posteriormente, em avaliações do tônus e da contratilidade da bexiga de pacientes antes e após o tratamento do hipotiroidismo, MendézBauer *et al.* demonstraram hipotonia vesical associada a aumento da capacidade vesical que retornaram a parâmetros de normalidade após terapia tiroidiana²⁸. E em 1988, Hansen e Engberg reportaram caso de retenção urinária por atonia vesical que remitiu após reposição tiroidiana ⁷¹. Porém nosso estudo não confirmou estes achados no hipotiroidismo tratado.

Assim sendo, análises de estatística clássica, variável por variável, não evidenciaram diferenças significativas entre a subpopulação com hipotiroidismo tratado e sem hipotiroidismo, exceto pela evidência de que pacientes com hipotiroidismo apresentavam menores taxas de incontinência urinária insensível, achado não relacionado a doenças da tiroide ou ao hormônio tiroidiano em estudos anteriores. Esses dados corroboram com a tese de que o tratamento do hipotiroidismo normaliza a função vesical. No entanto, a ausência de avaliação prévia ao tratamento da doença tiroidiana neste estudo retrospectivo, nos impossibilita de confirmar esta hipótese.

Considerando que sintomas do trato urinário inferior – LUTS são múltiplos e diferentes, mas comungam dos mesmos fatores de risco para seu desenvolvimento, dentre os quais o hipotiroidismo, utilizamos a regressão logística binária para tentar determinar se LUTS ou achados urodinâmicos, considerando-se características de saúde pessoais, poderiam prever o diagnóstico atual de hipotiroidismo, ainda que em tratamento, nas participantes deste estudo.

O modelo matemático contendo as variáveis IMC, antecedente de cirurgia prévia para correção de prolapso genital e resíduo pós-miccional superior a 100mL como previsores do diagnóstico de hipotireoidismo, foi significativamente superior ao modelo sem previsores, marcando, como anteriormente citado, a relação entre prolapso genital e hipotireoidismo.

Ainda procurando demonstrar uma possível correlação entre hipotireoidismo e LUTS e/ou achados urodinâmicos de maneira mais precisa, mas entendendo que diferentes variáveis podem apresentar diferentes importâncias na previsão do hipotireoidismo e considerando-se características de saúde pessoais, buscamos a análise estatística computacional da rede neural artificial.

A rede neural, se alicerça no modelo biológico do funcionamento de neurônios, no qual diferentes estímulos, alcançando um mesmo corpo neuronal, interagem entre si, modulando uma resposta axonal a determinada situação prevista, ou seja, diversas variáveis apresentadas em uma camada de entrada são processadas segundo diferentes funções de ativação em uma camada oculta e se expressam em forma de algoritmo capaz de prever ou classificar um desfecho determinado. O modelo da rede neural pode prever o hipotireoidismo com área sob a curva 0,926 considerando as variáveis: intervalo entre micções, idade e valores de ICIQ-SF e pressão do detrusor no fluxo máximo - Q_{máx} com maiores importâncias. Maiores intervalos entre micções e menor pressão do detrusor no fluxo máximo – Q_{máx} haviam sido anteriormente relacionados ao hipotireoidismo por Andersen et al. e MéndezBauer *et al.* respectivamente^{28,29}.

Poucos estudos utilizaram estratégias de análise através do uso de redes neurais artificiais em dados relacionados com incontinência urinária e parâmetros de urodinâmica, mas, até onde temos conhecimento, nenhum estudo avaliou estes parâmetros nesta situação clínica considerando a disfunção tireoidiana. Recentemente um modelo de inteligência artificial

foi utilizado para analisar imagens de ultrassonografia transvaginal com uma excelente acurácia e AUC na identificação da incontinência urinária de estresse ⁷³. Em um estudo elaborado para identificar a presença e o tipo de incontinência, a estratégia de redes neurais foi utilizada e atingiu uma alta sensibilidade (superior a 80%) com uma especificidade próxima de 100% ⁷⁴.

Devido à presença de um grande número de mulheres na pós menopausa (96,4%), esta variável foi retirada da análise. No entanto, esta pode representar uma fragilidade do nosso estudo, pois a diminuição dos hormônios femininos, assim como diversos tipos de tratamentos hormonais, pode ter impactos diferentes na incontinência urinária e na presença de prolapso. Podemos dar como exemplo, o uso de modulares seletivos dos receptores do estrogênio (do inglês *selective estrogen receptor modulators*, SERMs), que podem aumentar o risco de prolapso e de incontinência ⁷⁵.

Finalmente, os níveis de TSH, em participantes com hipotireoidismo em tratamento, se associaram, em nosso estudo, a hesitância e curva miccional anormal, achados previamente descritos em estudo de Goswami *et al.* sobre hipertireoidismo ³².

Os achados desta pesquisa sugerem que, apesar de o tratamento medicamentoso da tireoide poder ajustar quase todos os sintomas e funções do trato urinário inferior – o hipotireoidismo, mesmo tratado, pode causar repercussões no assoalho pélvico e na função vesical feminina. Consideramos como uma fragilidade deste estudo a incapacidade de confirmar o diagnóstico do hipotireoidismo e a real necessidade de tratamento com levotiroxina sódica, por se tratar de um estudo retrospectivo.

Assim sendo, sugerimos a que investigação das disfunções tiroidianas deva ser normatizada para pacientes com disfunções do assoalho pélvico, sejam elas prolapso genitais ou LUTS e que o tratamento das disfunções miccionais deva prever a normalização da função

tiroidiana como parte integrante da primeira linha de tratamento de pacientes com disfunção tiroidiana e LUTS.

A decisão do tratamento das disfunções tiroidianas, principalmente subclínicas, quando apoiada na ocorrência de sintomas clínicos, deve pesquisar e considerar os LUTS como possível sintomas de doença tiroidiana.

Estudos prospectivos em população com doenças tiroidianas, antes e após a reposição hormonal, ainda são necessários para melhor elucidar as repercussões das disfunções tiroidianas e do seu tratamento sobre o assoalho pélvico e a função vesical feminina. Novas estratégias de análise estatística, como a rede neural artificial, podem ser úteis para ponderar os múltiplos e diferentes fatores associados às disfunções do assoalho pélvico, gerando avanços no entendimento da gênese e dos desfechos associados.

6 CONCLUSÃO

Fundamentados na literatura e nesta pesquisa retrospectiva, concluímos que:

Hipotiroidismo, mesmo em tratamento, repercute no trato urinário de mulheres.

O hipotiroidismo teve prevalência significativamente maior na população feminina em avaliação urodinâmica que na população geral feminina.

Sintomas do trato urinário inferior - LUTS podem sinalizar doenças tiroidianas iniciais e/ou apontar para falha no controle de doenças tiroidianas em tratamento.

Variações no tratamento do hipotiroidismo, dentro ou fora do alvo terapêutico, não corresponderam a diferenças significativas em LUTS ou achados urodinâmicos.

Prolapsos genitais se associaram a múltiplos LUTS e achados urodinâmicos.

7 PERSPECTIVAS EM SAÚDE

No caso da consolidação do conceito da associação entre disfunções tiroidianas e do assoalho pélvico, da normatização da pesquisa e o tratamento das disfunções tiroidianas em pacientes com LUTS, esperamos, no futuro:

- melhorar as taxas de sucesso de tratamentos clínicos de LUTS e DAP, - evitar a progressão dos prolapso genitais associados a tiroidopatias.
- reduzir as cirurgias para correção de prolapso genital maximizados por miopatia, enfraquecimento muscular e lesão do assoalho pélvico devido a esforço evacuatório crônico decorrente de tiroidopatias não tratadas ,
- reduzir cirurgias antiincontinência em pacientes com disfunção tiroidiana não tratada,
- evitar ou minimizar o uso de medicações anticolinérgicas e de seus efeitos colaterais (boca, narinas e olhos secos, obstipação, dificuldade de acomodação visual, aumento da pressão intra-ocular, alteração da pressão arterial, arritmia cardíaca, alterações cognitivas, entre outras) em pacientes com síndrome da bexiga hiperativa decorrentes de disfunção tiroidiana,
- melhorar globalmente a qualidade de vida de mulheres acometidas por DAP e tiroidopatias.

8 BIBLIOGRAFIA

1. Bloise FF, Cordeiro A, Ortiga-Carvalho TM. Role of thyroid hormone in skeletal muscle physiology. *J Endocrinol*. Jan 2018;236(1):R57-R68. doi:10.1530/JOE-16-0611
2. Yen PM. Classical nuclear hormone receptor activity as a mediator of complex biological responses: a look at health and disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. Aug 2015;29(4):517-28. doi:10.1016/j.beem.2015.07.005

3. Iordanidou A, Hadzopoulou-Cladaras M, Lazou A. Non-genomic effects of thyroid hormone in adult cardiac myocytes: relevance to gene expression and cell growth. *Mol Cell Biochem*. Jul 2010;340(1-2):291-300. doi:10.1007/s11010-010-0430-9
4. Brenta G, Vaisman M, Sgarbi JA, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. Jun 2013;57(4):265-91.
5. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid*. Dec 2014;24(12):1670-751. doi:10.1089/thy.2014.0028
6. Okosieme O, Gilbert J, Abraham P, et al. Management of primary hypothyroidism: statement by the British Thyroid Association Executive Committee. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Jun 2016;84(6):799-808. doi:10.1111/cen.12824
7. Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. May 2018;14(5):301-316. doi:10.1038/nrendo.2018.18
8. Sichieri R, Baima J, Marante T, de Vasconcellos MT, Moura AS, Vaisman M. Low prevalence of hypothyroidism among black and Mulatto people in a population-based study of Brazilian women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Jun 2007;66(6):803-7. doi:10.1111/j.1365-2265.2007.02816.x
9. da Silva VA, de Almeida RJ, Cavalcante MP, et al. Two Thyroid Stimulating Hormone assays correlated in clinical practice show disagreement in subclinical hypothyroidism patients. *Clin Biochem*. Mar 2018;53:13-18. doi:10.1016/j.clinbiochem.2017.12.005
10. Sgarbi JA, Teixeira PF, Maciel LM, et al. The Brazilian consensus for the clinical approach and treatment of subclinical hypothyroidism in adults: recommendations of the thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. Apr 2013;57(3):166-83.
11. Gietka-Czernel M. The thyroid gland in postmenopausal women: physiology and diseases. *Prz Menopauzalny*. Jun 2017;16(2):33-37. doi:10.5114/pm.2017.68588
12. Akirov A, Fazelzad R, Ezzat S, Thabane L, Sawka AM. A Systematic Review and Meta-Analysis of Patient Preferences for Combination Thyroid Hormone Treatment for Hypothyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:477. doi:10.3389/fendo.2019.00477
13. Bobanga ID, McHenry CR. Treatment of patients with Graves' disease and the appropriate extent of thyroidectomy. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2019;33(4):101319.
14. Yamamoto K, Kitagawa H, Tanoue K, Tsuruo T, Yamamoto N, Yamazaki H. Role of heparin in tumor cell-induced platelet aggregation. *Thromb Haemost*. Aug 20 1986;56(1):90-4.
15. Tsai K, Leung AM. Subclinical hyperthyroidism. *Endocrine Practice*. 2021;
16. Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Int Urogynecol J*. Jan 2010;21(1):5-26. doi:10.1007/s00192-009-0976-9
17. Wu JM, Hundley AF, Fulton RG, Myers ER. Forecasting the prevalence of pelvic floor disorders in U.S. Women: 2010 to 2050. *Obstet Gynecol*. Dec 2009;114(6):1278-83. doi:10.1097/AOG.0b013e3181c2ce96
18. Boyle P, Robertson C, Mazzetta C, et al. The prevalence of lower urinary tract symptoms in men and women in four centres. The UrEpik study. *BJU Int*. Sep 2003;92(4):409-14.
19. Ebbesen MH, Hunskaar S, Rortveit G, Hannestad YS. Prevalence, incidence and remission of urinary incontinence in women: longitudinal data from the Norwegian HUNT study (EPINCONT). *BMC Urol*. May 30 2013;13:27. doi:10.1186/1471-2490-13-27
20. Rosier PFWM, Schaefer W, Lose G, et al. International Continence Society Good Urodynamic Practices and Terms 2016: Urodynamics, uroflowmetry, cystometry, and pressure-flow study. *Neurourol Urodyn*. Jun 2017;36(5):1243-1260. doi:10.1002/nau.23124

21. Al Mousa RT, Al Dossary N, Hashim H. The role of urodynamics in females with lower urinary tract symptoms. *Arab J Urol*. Mar 2019;17(1):2-9. doi:10.1080/2090598X.2019.1589931
22. Cameron AP. Systematic review of lower urinary tract symptoms occurring with pelvic organ prolapse. *Arab Journal of Urology*. 2019;17(1):23-29.
23. de Araujo CC, Coelho SA, Stahlschmidt P, Juliato CRT. Does vaginal delivery cause more damage to the pelvic floor than cesarean section as determined by 3D ultrasound evaluation? A systematic review. *Int Urogynecol J*. May 2018;29(5):639-645. doi:10.1007/s00192-018-3609-3
24. Nambiar AK, Bosch R, Cruz F, et al. EAU Guidelines on Assessment and Nonsurgical Management of Urinary Incontinence. *Eur Urol*. Apr 2018;73(4):596-609. doi:10.1016/j.eururo.2017.12.031
25. Evans W. A case of myxedema with ascites and atony of the urinary bladder. *Endocrinology*. 1932;16:8. doi:<https://doi.org/10.1210/endo-16-4-409>
26. BECK HG. THE ASSOCIATION OF UROLOGIC LESIONS WITH HYPOTHYROIDISM. *Endocrinology*. 1927;11(5):438-444.
27. Escamilla RF, Lisser H, Shepardson HC. Internal myxedema; report os case showing ascites, cardiac, intestinal and bladder atony, menorrhagia, secondary anemia and associated carotinemia. *Ann Int Med*. 1935;9
28. MENDEZ BAUER CJ, CALDEYRO-BARCIA R, DE ANGELIS R, MAGGIOLO J, POU-DE-SANTIAGO A, MUSSIO FOURNIER JC. Effect of thyroid therapy on the tone and contractility of the urinary bladder in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. Jul 1957;17(7):884-8. doi:10.1210/jcem-17-7-884
29. Andersen LF, Walter S, Agner T, Hansen JM. Micturition pattern in hyperthyroidism and hypothyroidism. *Urology*. 1987;29(2):223-224.
30. Bergman A, Bhatia NN, Hasen J. Effect of thyroid releasing hormone on bladder and urethral pressures. *Br J Urol*. Aug 1984;56(4):397-400.
31. Bhatia NN, Bergman A. Urinary urgency following administration of thyrotropin releasing hormone during simultaneous urethrocystometry. *Urology*. Feb 1988;31(2):180-3.
32. Goswami R, Seth A, Goswami AK, Kochupillai N. Prevalence of enuresis and other bladder symptoms in patients with active Graves' disease. *Br J Urol*. Oct 1997;80(4):563-6.
33. Justo D, Schwartz N, Dvorkin E, Gringauz I, Groutz A. Asymptomatic urinary retention in elderly women upon admission to the Internal Medicine department: A prospective study. *Neurourol Urodyn*. 03 2017;36(3):794-797. doi:10.1002/nau.23029
34. Cuevas-Romero E, Sanchez-Cardiel A, Zamora-Gallegos AM, et al. Moderate-to-high normal levels of thyrotropin is a risk factor for urinary incontinence and an unsuitable quality of life in women over 65 years. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. Dec 2017;44 Suppl 1:86-92. doi:10.1111/1440-1681.12788
35. Cepeda MS, Reps J, Sena AG, Ochs-Ross R. Risk Factors for Interstitial Cystitis in the General Population and in Individuals With Depression. *Int Neurourol J*. Mar 2019;23(1):40-45. doi:10.5213/inj.1836182.091
36. Sánchez-García O, Rodríguez-Castelán J, Martínez-Gómez M, Cuevas E, Castelán F. Hypothyroidism modifies morphometry and thyroid-hormone receptor expression in periurethral muscles of female rabbits. *Neurourology and urodynamics*. 2016;35(8):895-901.
37. Rodríguez-Castelán J, Anaya-Hernández A, Méndez-Tepepa M, Martínez-Gómez M, Castelán F, Cuevas-Romero E. Distribution of thyroid hormone and thyrotropin receptors in reproductive tissues of adult female rabbits. *Endocr Res*. Feb 2017;42(1):59-70. doi:10.1080/07435800.2016.1182185
38. Sanchez-Garcia O, Lopez-Juarez R, Rodriguez-Castelan J, et al. Hypothyroidism impairs somatovisceral reflexes involved in micturition of female rabbits. *Neurourol Urodyn*. Nov 2018;37(8):2406-2413. doi:10.1002/nau.23594

39. von Hafe M, Neves JS, Vale C, Borges-Canha M, Leite-Moreira A. The impact of thyroid hormone dysfunction on ischemic heart disease. *Endocr Connect*. May 1 2019;8(5):R76-R90. doi:10.1530/EC-19-0096
40. Izumo S, Nadal-Ginard B, Mahdavi V. All members of the MHC multigene family respond to thyroid hormone in a highly tissue-specific manner. *Science*. Feb 7 1986;231(4738):597-600. doi:10.1126/science.3945800
41. McKeran RO, Slavin G, Andrews TM, Ward P, Mair WG. Muscle fibre type changes in hypothyroid myopathy. *J Clin Pathol*. Aug 1975;28(8):659-63. doi:10.1136/jcp.28.8.659
42. Ianuzzo D, Patel P, Chen V, O'Brien P, Williams C. Thyroidal trophic influence on skeletal muscle myosin. *Nature*. Nov 3 1977;270(5632):74-6. doi:10.1038/270074a0
43. Yu F, Degens H, Li X, Larsson L. Gender- and age-related differences in the regulatory influence of thyroid hormone on the contractility and myosin composition of single rat soleus muscle fibres. *Pflugers Arch*. Dec 1998;437(1):21-30. doi:10.1007/s004240050741
44. Wiles CM, Young A, Jones DA, Edwards RH. Muscle relaxation rate, fibre-type composition and energy turnover in hyper- and hypo-thyroid patients. *Clin Sci (Lond)*. Oct 1979;57(4):375-84. doi:10.1042/cs0570375
45. Miyashita A, Suzuki S, Suzuki M, et al. Effect of thyroid hormone on in vivo contractility of the canine diaphragm. *Am Rev Respir Dis*. Jun 1992;145(6):1452-62.
46. Walter S, Colstrup H, Kristensen JK. Adult enuresis and hyperthyroidism. *Urology*. 1983;22(2):151-152.
47. Stoffer SS. Loss of bladder control in hyperthyroidism. *Postgraduate Medicine*. 1988;84(8):117-118.
48. Ho C-H, Chang T-C, Guo Y-J, Chen S-C, Yu H-J, Huang K-H. Lower urinary tract symptoms and urinary flow rates in female patients with hyperthyroidism. *Urology*. 2011;77(1):50-54.
49. Good MM, Solomon ER. Pelvic floor disorders. *Obstetrics and Gynecology Clinics*. 2019;46(3):527-540.
50. Janse van Vuuren EC, Brandt C. An International Classification of Function, Disability and Health (ICF)-based investigation of movement impairment in women with pelvic organ prolapse. *South African Journal of Physiotherapy*. 2019;75(1):1-9.
51. Parulekar MS, Parulekar SV. Analysis of epidemiological factors for pelvic floor defects in Indian women. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*. 2020;9(6):2492-2498.
52. Jelovsek JE, Barber MD, Paraiso MF, Walters MD. Functional bowel and anorectal disorders in patients with pelvic organ prolapse and incontinence. *Am J Obstet Gynecol*. Dec 2005;193(6):2105-11. doi:10.1016/j.ajog.2005.07.016
53. Rodríguez-Mías NL, Martínez-Franco E, Aguado J, Sánchez E, Amat-Tardiu L. Pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence, do they share the same risk factors? *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2015;190:52-57.
54. O'Mahony D, O'Leary P, Quigley EM. Aging and intestinal motility: a review of factors that affect intestinal motility in the aged. *Drugs Aging*. 2002;19(7):515-27. doi:10.2165/00002512-200219070-00005
55. Tobin MV, Fisker RA, Diggory RT, Morris AI, Gilmore IT. Orocaecal transit time in health and in thyroid disease. *Gut*. Jan 1989;30(1):26-9. doi:10.1136/gut.30.1.26
56. Spence-Jones C, Kamm MA, Henry MM, Hudson CN. Bowel dysfunction: a pathogenic factor in uterovaginal prolapse and urinary stress incontinence. *Br J Obstet Gynaecol*. Feb 1994;101(2):147-52. doi:10.1111/j.1471-0528.1994.tb13081.x

57. Tamanini JTN, Dambros M, D'Ancona CAL, Palma PCR, Netto Jr R. Validação para o português do "International Consultation on Incontinence Questionnaire-Short form"(ICIQ-SF). *Revista de saude publica*. 2004;38:438-444.
58. Benseñor IM, Goulart AC, Lotufo PA, Menezes PR, Scazufca M. Prevalence of thyroid disorders among older people: results from the São Paulo Ageing & Health Study. *Cadernos de saude publica*. 2011;27:155-161.
59. Sichieri R, Baima J, Marante T, De Vasconcellos MTL, Moura AS, Vaisman M. Low prevalence of hypothyroidism among black and Mulatto people in a population-based study of Brazilian women. *Clinical endocrinology*. 2007;66(6):803-807.
60. Chaker L, Cappola AR, Mooijaart SP, Peeters RP. Clinical aspects of thyroid function during ageing. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2018;6(9):733-742.
61. Muñiz KS, Pilkinton M, Winkler HA, Shalom DF. Prevalence of stress urinary incontinence and intrinsic sphincter deficiency in patients with stage IV pelvic organ prolapse. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2021;47(2):640-644.
62. de la Hoz FJE. Factores de riesgo asociados con prolapso genital femenino: estudio de casos y controles. *Urología Colombiana*. 2015;24(1):12-18.
63. Løwenstein EP, Andersen LL, Møller LA, Laigaard J, Gimbel H. Urodynamic and questionnaire findings in urinary incontinent women with and without diabetes. Data from a health study. *International Urogynecology Journal*. 2021;32(10):2847-2856.
64. Bai SW, Kang SH, Kim SK, Kim JY, Park KH. The effect of pelvic organ prolapse on lower urinary tract function. *Yonsei medical journal*. 2003;44(1):94-98.
65. Chang HW, Ng SC, Chen GD. Correlations between severity of anterior vaginal wall prolapse and parameters of urethral pressure profile. *LUTS: Lower Urinary Tract Symptoms*. 2021;13(2):238-243.
66. Frigerio M, Manodoro S, Cola A, Palmieri S, Spelzini F, Milani R. Detrusor underactivity in pelvic organ prolapse. *International urogynecology journal*. 2018;29(8):1111-1116.
67. Burrows LJ, Meyn LA, Walters MD, Weber AM. Pelvic symptoms in women with pelvic organ prolapse. *Obstetrics & Gynecology*. 2004;104(5):982-988.
68. Tegerstedt G, Maehle-Schmidt M, Nyrén O, Hammarström M. Prevalence of symptomatic pelvic organ prolapse in a Swedish population. *International Urogynecology Journal*. 2005;16(6):497-503.
69. El-Nashar SA, Singh R, Schmitt JJ, et al. Urinary tract infection after hysterectomy for benign gynecologic conditions or pelvic reconstructive surgery. *Obstetrics & Gynecology*. 2018;132(6):1347-1357.
70. Bell G, Sawers J, Toft A, Doig A. Nocturnal natriuresis in hyperthyroidism. *Clinical endocrinology*. 1982;16(2):177-182.
71. Hansen MV, Engberg A. Uremia as a complication to urinary retention due to hypothyreosis: case report. *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 1988;22(4):351-353.
72. EVANS W. A case of myxedema with ascites and atony of the urinary bladder. *Endocrinology*. 1932;16(4):409-416.
73. Zhang M, Lin X, Zheng Z, Chen Y, Ren Y, Zhang X. Artificial intelligence models derived from 2D transperineal ultrasound images in the clinical diagnosis of stress urinary incontinence. *International Urogynecology Journal*. 2021:1-7.
74. Díaz I, Montañés E, Ranilla J, Espuña-Pons M. A framework for diagnosis of urinary incontinence disease based on scoring measures and automatic classifiers. *Computers in biology and medicine*. 2011;41(1):11-17.
75. Albertazzi P, Sharma S. Urogenital effects of selective estrogen receptor modulators: a systematic review. *Climacteric*. 2005;8(3):214-220.



Comitê de Ética
em Pesquisa

PREVENT SENIOR



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: CORRELAÇÃO ENTRE FUNÇÃO TIROIDIANA E TRATO URINÁRIO INFERIOR ATRAVÉS DE DADOS CLÍNICOS E URODINÂMICOS

Pesquisador: MARIANA DE ALMEIDA CAMARGO LAUTENSCHLAGER

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 49133021.4.0000.8114

Instituição Proponente: INSTITUTO PREVENT SENIOR - IPS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.919.732

Apresentação do Projeto:

CORRELAÇÃO ENTRE FUNÇÃO TIROIDIANA E TRATO URINÁRIO INFERIOR ATRAVÉS DE DADOS CLÍNICOS E URODINÂMICOS. A hipótese de que a tireoide influencie a função muscular de bexiga, uretra e períneo de humanos gerando alterações evidenciadas em avaliação urodinâmica e propõe-se estudo retrospectivo comparativo entre resultados urodinâmicos de mulheres com e sem disfunções tireoidianas com idades acima de 18 anos. Participantes serão selecionadas no banco de resultados de avaliação urodinâmica da Prevent Senior. Será considerado intervalo de confiança de 95% e nível de significância estatística de 5%. Dados demográficos, clínicos, laboratoriais e sobre medicações coletados de prontuário serão comparados aos desfechos urodinâmicos. O estudo se propõe a esclarecer a associação entre disfunções tireoidianas e função do trato urinário inferior para melhorar o diagnóstico eo tratamento destas patologias, favorecendo a qualidade de vida das pessoas afetadas.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar a correlação entre função tireoidiana, sintomas e funções do trato urinário inferior de mulheres

Objetivo Secundário:

Estabelecer se existem dados clínicos ou urodinâmicos mais relacionados a alterações tireoidianas.

Endereço: Av. Brigadeiro Luis Antônio Nº 3521

Bairro: Paraíso

UF: SP

Município: SAO PAULO

CEP: 01.401-001

Telefone: (11)4085-9070

E-mail: cepps@preventsenior.com.br



Continuação do Parecer: 4.919.732

Estabelecer se existe uma concentração sérica do TSH mais associada com a presença de sintomas do trato urinário inferior, com as funções vesical e perineal. Estabelecer se existe correlação entre achados urodinâmicos e sintomas clínicos específicos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Como trata-se de estudo retrospectivo de avaliação de banco de dados, não existem riscos associados ao estudo e se comprovadas as hipóteses, poderá trazer grandes benefícios a qualidade de vida dos pacientes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

CORRELAÇÃO ENTRE FUNÇÃO TIROIDIANA E TRATO URINÁRIO INFERIOR ATRAVÉS DE DADOS CLÍNICOS E URODINÂMICOS. A hipótese de que a tireoide influencie a função muscular de bexiga, uretra e perineo de humanos gerando alterações evidenciadas em avaliação urodinâmica e propõe-se estudo retrospectivo comparativo entre resultados urodinâmicos de mulheres com e sem disfunções tireoidianas com idades acima de 18 anos. Participantes serão selecionadas no banco de resultados de avaliação urodinâmica da Prevent Senior. Será considerado intervalo de confiança de 95% e nível de significância estatística de 5%. Dados demográficos, clínicos, laboratoriais e sobre medicações coletados de prontuário serão comparados aos desfechos urodinâmicos. O estudo se propõe a esclarecer a associação entre disfunções tireoidianas e função do trato urinário inferior para melhorar o diagnóstico e o tratamento destas patologias, favorecendo a qualidade de vida das pessoas afetadas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos de apresentação obrigatória foram apresentados e como a pesquisadora solicita dispensa do TCLE, fora apresentado a declaração de dispensa do TCLE.

Recomendações:

Sem nenhuma recomendação ao pesquisador. Foram adequadas as recomendações sobre os dados dos pacientes.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto de pesquisa apresentou informações suficientes e não foram observados óbices éticos.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Endereço: Av. Brigadeiro Luís Antônio Nº 3521
 Bairro: Paraíso CEP: 01.401-001
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)4085-9070 E-mail: cepps@preventsenior.com.br



Continuação do Parecer: 4.919.732

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Recurso do Parecer	recurso.pdf	28/07/2021 21:43:06		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Retrospectivo_Urodinamica_CE P_V1.pdf	28/07/2021 21:42:45	MARIANA DE ALMEIDA CAMARGO LAUTENSCHLAGER	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	Recurso_Reapreciacao.pdf	28/07/2021 21:39:05	MARIANA DE ALMEIDA CAMARGO LAUTENSCHLAGER	Aceito
Cronograma	Cronograma_agosto.pdf	28/07/2021 21:38:18	MARIANA DE ALMEIDA CAMARGO LAUTENSCHLAGER	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_1760886.pdf	05/07/2021 21:34:42		Aceito
Orçamento	Declaracao_orcamentaria_retrospectivo. pdf	05/07/2021 21:30:42	MARIANA DE ALMEIDA CAMARGO LAUTENSCHLAGER	Aceito
Outros	email_aprovacao_CAC.pdf	05/07/2021 21:25:06	MARIANA DE ALMEIDA CAMARGO LAUTENSCHLAGER	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Declaracao_justificativa_de_dispenza_d e_TCLE.pdf	05/07/2021 21:23:12	MARIANA DE ALMEIDA CAMARGO LAUTENSCHLAGER	Aceito
Outros	Formulario_Avaliacao_documental_de_p rojetos Mariana Almeida 2.pdf	05/07/2021 20:45:14	Débora Calabresi de Paulo	Aceito
Outros	Termo_Confidencialidade.pdf	05/07/2021 15:52:33	MARIANA DE ALMEIDA CAMARGO LAUTENSCHLAGER	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_de_infraestrutura.pdf	05/07/2021 15:37:46	MARIANA DE ALMEIDA CAMARGO LAUTENSCHLAGER	Aceito
Outros	Formulario_Avaliacao_documental_de_p rojetos Mariana Almeida.pdf	28/06/2021 12:32:42	Débora Calabresi de Paulo	Aceito
Folha de Rosto	folhaderostoassinada_funcaoirecidiana etratourinario.pdf	03/06/2021 11:28:02	MARIANA DE ALMEIDA CAMARGO LAUTENSCHLAGER	Aceito

Endereço: Av. Brigadeiro Luís Antônio Nº 3521**Bairro:** Paraíso**UF:** SP**Município:** SAO PAULO**CEP:** 01.401-001**Telefone:** (11)4085-9070**E-mail:** cepps@preventsniior.com.br



Continuação do Parecer: 4.919.732

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 20 de Agosto de 2021

Assinado por:
Álvaro Razuk Filho
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Brigadeiro Luís Antônio Nº 3521

Bairro: Paraíso

UF: SP

Telefone: (11)4085-8070

Município: SAO PAULO

CEP: 01.401-001

E-mail: cepps@preventsenior.com.br