

Importância do diagnóstico de cistite intersticial na dor pélvica crônica

Importance of interstitial cystitis diagnosis in chronic pelvic pain

MICHAEL G. ZIMMER *
EVERTON Z. CARVALHO****
JOSÉ A. P. NORONHA***
EDSON V. CUNHA FILHO*
CHRISTINA P. OPPERMANN**
THAIS G. DOS SANTOS****

RESUMO

Objetivo: Esta revisão destaca a importância da inclusão da cistite intersticial na lista de possíveis doenças que estejam envolvidas na gênese da dor pélvica crônica, além de sua adequada investigação diagnóstica e tratamento.

Fonte de dados: Revisão bibliográfica não sistemática sobre o tema abordado, utilizando-se a base de dados do Medline.

Síntese dos dados: Na paciente com dor pélvica crônica deve-se suspeitar de cistite intersticial quando, associado à dor, existir a queixa de urgência, frequência miccional aumentada. A investigação deve ser feita com cistoscopia, teste do potássio e avaliação urodinâmica.

Conclusão: A cistite intersticial é um distúrbio crônico do trato urinário inferior. Não há medicação curativa para essa patologia, porém um tratamento de alívio dos sintomas pode proporcionar uma melhora na qualidade de vida.

UNITERMOS: CISTITE INTERSTICIAL/diagnóstico; CISTITE INTERSTICIAL/terapia; DOR PÉLVICA/etiologia.

ABSTRACT

Objective: This article highlights the importance of including IC on the list of possible diseases, which have chronic pelvic pain of bladder origin, and suggests its adequate investigation, diagnosis and treatment.

Sources of data: Nonsystematic review using Medline database articles.

Summary of the findings: In patient with chronic pelvic pain have to suspect of interstitial cystitis when, associate the pain, to exist the complaint of urgency, frequency mictional increase. The investigation to have cystoscopy, potassium testing and urodynamics.

Conclusion: The interstitial cystitis is a chronic disorder of urinary tract lower. No have medication curative for this pathology, but one treatment of relief symptoms can to provide improvement in quality of life.

KEY WORDS: CYSTITIS, INTERSTITIAL/diagnosis; CYSTITIS, INTERSTITIAL/therapy; PELVIC PAIN/etiology.

* Médico Residente do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital São Lucas da PUCRS.

** Doutoranda do 6º ano da Faculdade de Medicina da PUCRS.

*** Professor do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da PUCRS.

**** Membro do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da PUCRS.

INTRODUÇÃO

A cistite intersticial (CI) é um distúrbio crônico do trato urinário inferior. Apresenta-se como urgência, frequência urinária e dor pélvica crônica, na ausência de outra patologia diagnosticada, como infecção do trato urinário, carcinoma de bexiga, cistite medicamentosa ou induzida por radiação⁽⁹⁾. Os sintomas normalmente são episódicos, com períodos de crises e remissões, tornando-se mais intensos com a evolução da doença. É comum ocorrer exacerbação no período pré-menstrual.

Devido à dificuldade diagnóstica de CI, sua prevalência varia, dependendo da forma de avaliação, entre 45-197/100.000 mulheres; tendo uma relação mulher: homem de 5:1^(9,18). Os sintomas da cistite intersticial são queixas muito prevalentes. É fundamental lembrar deste diagnóstico em pacientes com dor pélvica crônica associada a queixas urinárias, visto que 75% das mulheres que procuram ginecologistas com queixas variadas de dor pélvica crônica apresentam urgência, frequência ou sintomas urinários irritativos⁽²²⁾.

A etiologia e a fisiopatologia da CI ainda não estão completamente esclarecidas. A teoria mais aceita parece ser a da disfunção epitelial, com hipersensibilidade neuronal da bexiga e aumento da atividade dos mastócitos na sua patogênese. A auto-imunidade e infecção também parecem estar envolvidas.

A superfície urotelial da bexiga é revestida de glicosaminoglicanos (GAG) e glicoproteínas. Modificações nessa superfície podem causar alterações na permeabilidade urotelial. A permeabilidade aumentada propicia a penetração de alérgenos, substâncias químicas, toxinas, potássio e bactérias, causando a ativação mastocitária, reação inflamatória e despolarização da inervação sensorial, causando dor e/ou urgência^(19,21). Assim, o tratamento atual baseia-se na recuperação da função epitelial da bexiga, através da restauração da camada de glicosaminoglicanos, diminuição da atividade neuronal e da resposta inflamatória.

A CI apresenta vários pontos comuns com a doença auto-imune, como sintomas crônicos, exacerbações e remissões, resposta clínica a esteróides e drogas imunossupressoras, alta prevalência de anticorpos antinucleares e associação freqüente com doenças auto-imunes⁽²⁰⁾.

O objetivo deste artigo é revisar esta patologia e lembrar da importância da cistite intersticial

no diagnóstico diferencial de pacientes com dor pélvica crônica.

DIAGNÓSTICO DE CISTITE INTERSTICIAL

Pela falta de elementos clínicos, o diagnóstico de CI é feito por exclusão⁽¹⁾. Dor pélvica, associada a sintomas irritativos de urgência, frequência, disúria, noctúria, na ausência de infecção ou de qualquer outra condição que justifique a mesma, deve nos alertar para possibilidade de CI. Outros sintomas como dispareunia, dor vaginal isolada, dor no baixo ventre ou suprapúbica e espasmo vesical, podem estar associados com certa frequência a essa patologia. Normalmente, as mulheres acometidas apresentam algum grau de depressão associada à fadiga, desânimo, insônia, dificuldade de desempenho nas atividades profissionais, familiares e de lazer^(1,2).

Os sintomas costumam aliviar após a micção, e/ou com a utilização de analgésicos. Por outro lado, os sintomas podem ser exacerbados por bebidas e alimentos ácidos, café, álcool, condimentos, relação sexual, exercício físico e roupas justas⁽¹⁾.

O uso de diário miccional é recomendado como ferramenta individual, sendo útil para quantificação da frequência urinária na CI (15 a 16 vezes durante o dia), do volume urinado (± 70 ml) e da noctúria (2 a 3 vezes)⁽³⁾.

A cistoscopia, preferencialmente, sob anestesia, auxilia o diagnóstico. A realização da mesma após hidrodistensão com infusão de água com pressão entre 60-80 cm H₂O por cerca de 2-3 minutos, confirma o diagnóstico em presença de hemorragia submucosa e glomerulações. As úlceras de Hunner, forma clássica de CI, são identificadas em 10% dos casos⁽⁶⁾. Adicionalmente, a biópsia vesical mostra infiltração de mastócitos na submucosa⁽⁷⁾.

A investigação urodinâmica, através da cistometria, fornece elementos que ajudam no diagnóstico de CI. A fibrose progressiva do detrusor compromete a acomodação vesical com surgimento precoce de sintomas irritativos de armazenamento: frequência e urgência miccional conseqüentes à baixa complacência e reduzida capacidade da bexiga. Adicionalmente, esse exame serve para excluir casos de hiperatividade do detrusor com clínica semelhante à CI⁽⁴⁾. O teste de sensibilidade ao potássio (TSP) constitui um teste simples de triagem para pacientes com sus-

peita de CI. Alteração na permeabilidade do revestimento urotelial favorece a despolarização das terminações nervosas do detrusor reproduzindo dor, que, de acordo com os critérios do NIDDK, a resposta dolorosa ao TSP tem correlação positiva com CI em 78% das pacientes. Entretanto, segundo Parsons e colaboradores o TSP pode ser positivo em outras patologias que causam dor pélvica, como endometriose, dor pélvica crônica, dispareunia e vulvodínia^(2,8), reforçando a importância da correta indicação do TSP.

Parsons em 1996 desenvolveu uma técnica para a realização do TSP que se baseia nos passos demonstrados no Quadro 1 .

QUADRO 1 - Técnica para realização do TSP segundo Parsons

• Sondagem de alívio para esvaziar o conteúdo vesical.
• Instilação de 40 ml de água destilada por 5-10min, com questionamento da paciente em relação à dor e urgência.
• Esvaziamento do conteúdo vesical.
• Instilação de 28 ml de água destilada e 12 ml de KCl 10% por 5min, com questionamento da paciente em relação à dor e urgência. Temos a confirmação da positividade do teste quando o paciente refere dor e/ou urgência.
• Esvaziamento do conteúdo vesical.
• Instilação de 2 ml de heparina sódica 5.000 UI e 20 ml de lidocaína 1% sem vasoconstritor.

Pesquisadores procuram identificar alguma substância na urina de indivíduos com CI que sirva como marcador biológico da doença, o que evitaria a indicação de procedimentos múltiplos e invasivos⁽¹³⁾.

A chave para o diagnóstico de CI é a presença de sintomatologia na ausência de fatores desencadeantes e o alto grau de suspeição naquelas mulheres com dor pélvica resistentes ao tratamento habitual.

Então, devemos considerar a hipótese de CI nas pacientes com quadro de dor pélvica, urgência e frequência, associados à presença de úlcera de Hunner ou glomerulações na cistoscopia e TSP positivo, principalmente quando há diminuição da capacidade vesical e baixa complacência identificada na avaliação urodinâmica.

Sendo a CI um diagnóstico de exclusão, ela comporta diversos diagnósticos diferenciais. O National Institutes of Health/National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases

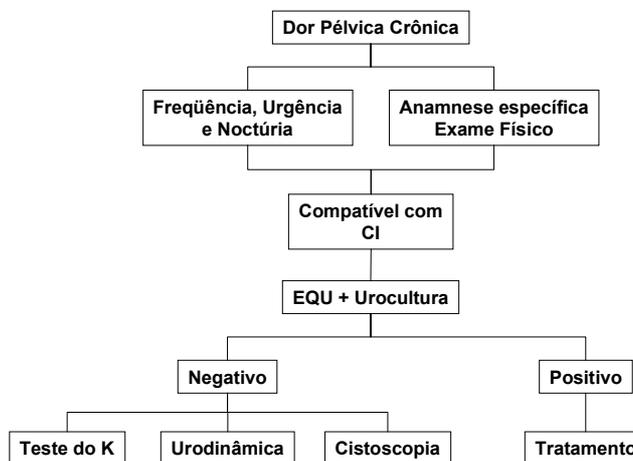
(NIDDKD) dos Estados Unidos da América determinou alguns critérios diagnósticos de exclusão para CI^(4,5) (Quadro 2).

QUADRO 2 - Critérios de exclusão para CI-NIDDKD⁵

• Capacidade vesical maior que 350 ml na cistometria, com a paciente consciente.
• Ausência de urgência intensa em pacientes com instilação de 150 ml de água durante a cistometria.
• Presença de contrações involuntárias fásicas na cistometria.
• Duração dos sintomas inferior a 9 meses.
• Ausência de noctúria.
• Sintomas que melhoram com uso de antibióticos, anti-sépticos urinários, anticolinérgicos ou antiespasmódicos.
• Hábito urinário inferior a 8 vezes ao dia.
• Cálculo ureteral ou vesical.
• Idade inferior a 18 anos.
• Cistite bacteriana nos últimos 3 meses.
• Cistite química/ciclofosfamida.
• Cistite actínica.
• Cistite tuberculosa.
• Tumor vesical (benigno/maligno).
• Vaginite.
• Divertículo de uretra.
• Câncer genital.
• Herpes genital ativo.

Desta forma podemos seguir um roteiro de investigação diagnóstica conforme apresentado no Fluxograma 1 .

FLUXOGRAMA 1 - Investigação de CI



TRATAMENTO

Ao iniciar o tratamento para CI, a paciente deve estar ciente que o mesmo objetiva o alívio dos sintomas, pois não existe um tratamento curativo específico e que sua doença é potencialmente crônica.

O tratamento para cistite intersticial pode ser dividido em: terapia via oral; terapia intravesical; hidrodistensão; tratamento cirúrgico.

Terapia farmacológica

A primeira etapa do tratamento da cistite intersticial é o uso de medicamentos via oral^(6,10,11). Existe uma variedade de drogas para o tratamento da cistite intersticial. A terapia multimodal, ou seja, a combinação destas drogas, pode ser mais efetiva do que o emprego de monoterapias⁽¹⁰⁾.

O tratamento básico consiste na utilização de medicamentos supressores da hiperatividade vesical. Drogas anticolinérgicas (oxibutinina, propiverina, tolterodina) são a primeira escolha, pois tanto as contrações normais e anormais da musculatura lisa da bexiga são induzidas por acetilcolina em receptores muscarínicos⁽¹¹⁾.

Embora sua eficácia no tratamento da cistite intersticial não tenha sido bem estabelecida por estudos controlados, a amitriptilina e outros antidepressivos tricíclicos têm sido usados com base em suas propriedades analgésicas, antihistamínicas, anticolinérgicas e sedativas, bem como pelo seu efeito antidepressivo⁽⁶⁾. Essas drogas são efetivas no controle da frequência urinária à noite e também nos sintomas de origem emocional⁽¹¹⁾.

Os antihistamínicos, principalmente o hidroxizina, têm sido usados baseado na hipótese que a histamina liberada pela desgranulação dos mastócitos pode ser responsável pelos sintomas da cistite intersticial⁽⁶⁾. Porém, ainda não existem estudos controlados a seu respeito.

A presença de receptores de leucotrienos nas células do músculo detrusor e níveis urinários aumentados de leucotrieno E4 em pacientes com cistite intersticial sugerem a participação destes mediadores pró-inflamatórios na patogênese desta doença. Um estudo com Montelukast, um antagonista de receptores do leucotrieno D4, demonstrou uma significativa redução na dor, frequência e noctúria, mas um estudo controlado ainda é necessário para comprovar estes achados⁽¹⁰⁾.

O PPS (pentosan polisulfato sódico) é o único agente oral especificamente indicado para o tratamento dos sintomas de cistite intersticial. O PPS é um GAG semissintético altamente sulfatado com semelhança química e similaridade estrutural ao GAG natural⁽⁶⁾.

Em estudos clínicos, o PPS tem demonstrado aliviar a dor, frequência urinária e outros sintomas de cistite intersticial num substancial número de pacientes⁽¹⁾. Em uma dose total diária de 300 mg produziu significativa alívio da dor pélvica em 42% de pacientes tratados por mais de 6 meses e 60% destes tratados por mais de 2 anos. Essa medicação também reduziu a frequência urinária em 44% dos pacientes e diminuiu a frequência de noctúria em 55% dos pacientes tratados por mais de 6 meses⁽⁶⁾.

Nenhum estudo encontrou efeitos adversos significantes relacionados ao PPS e o mesmo demonstra ser seguro e bem tolerado com um alto índice terapêutico. Embora a maioria dos pacientes responda ao PPS dentro dos primeiros três meses de tratamento, para alguns pacientes a resposta será obtida após o uso por mais de seis meses⁽⁶⁾.

Outros regimes de tratamento farmacológico podem ser utilizados como bioflavonóides, gabapentina, L-arginina, fator de crescimento de nervo humano recombinante (NGF), inibidores seletivos da recaptção de serotonina, inibidores da recaptção de noradrenalina e serotonina, bloqueadores de canais de cálcio, porém mais estudos necessitam ser feitos para comprovar seus benefícios^(10,11).

Terapia intravesical

A administração intravesical de Dimetilsulfoxido (DMSO) foi a primeira droga aprovada pelo FDA para o tratamento da cistite intersticial. Em estudos não controlados, o DMSO induz a remissão dos sintomas em 40 a 70% dos pacientes com CI ulcerativa clássica e 90% daqueles com a forma não ulcerativa da doença por períodos de mais de 24 meses^(6, 12,15). O efeito do DMSO provavelmente deve-se à sua habilidade em, inicialmente, esgotar a substância P da parede da bexiga e estimular a desgranulação dos mastócitos⁽²⁾. Dez a quinze por cento das pacientes experimentam exacerbação dos sintomas após a terapia com DMSO. Em pacientes não responsivas a um curso inicial de DMSO, a adição de hidrocortisona e/ou bicarbonato de sódio pode ser experimentada⁽⁶⁾.

Heparina, isolada ou em combinação com DMSO, também é utilizada em terapia intravesical, suas propriedades antiinflamatórias e antiaderentes semelhantes ao GAG, tem demonstrado benefícios em ensaios clínicos. Alívio significativo dos sintomas tem sido reportado em cerca de 50% dos pacientes tratados com heparina intravesical⁽⁶⁾. Em recente estudo, Parsons demonstrou que a terapia intravesical com soluções contendo heparina e lidocaína alcalinizada proporcionou alívio imediato e sustentado dos sintomas de dor e urgência em uma população de pacientes com diagnóstico recente de CI⁽¹⁶⁾.

O Bacilo Calmette-Guérin é usado no tratamento do câncer de bexiga recorrente ou multifocal. Sua utilização no tratamento da CI apresentou resposta positiva de 60% comparado com 27% de resposta ao placebo em um estudo duplo-cego prospectivo, mas nenhum estudo o comparou à terapia com DMSO⁽¹⁰⁾.

Recentemente, o uso de RDP58, um polipeptídeo sintético que inibe o sinal de transmissão neuronal para expressão de citocinas inflamatórias, vem sendo testado em modelos animais com instilação intravesical, reduzindo em 82% o padrão inflamatório em 24 horas após o tratamento⁽²⁰⁾.

Outros agentes vêm sendo estudados para terapia intravesical como o oxiclorseno de sódio (Clorpactin), o ácido hialurônico (Cystistat), interferon, nitrato de prata, capsaicina e toxina botulínica^(6,10,14).

Hidrodistensão

A hidrodistensão vesical passiva durante a cistoscopia diagnóstica proporciona alívio temporário dos sintomas em 20 a 25% dos pacientes e pode ser repetido como um procedimento terapêutico eletivo⁽⁶⁾. Alguns pacientes apresentam piora dos sintomas por 2 a 3 semanas e obtêm alívio dos mesmos após este período de tempo⁽¹⁰⁾. Os melhores resultados são observados quando a capacidade vesical cistométrica for maior que 150 ml de volume^(10,11).

Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico deve ser encarado como a última alternativa terapêutica para o controle dos sintomas da cistite intersticial nas pacientes em que as outras modalidades falharam^(6,10,11).

De acordo com dados do New England Medical Center, nos últimos dez anos, somente 2,5% de mais de 750 pacientes com cistite intersticial necessitaram de cirurgia⁽⁶⁾.

Ressecção transuretral, fulguração ou irradiação por laser podem ser usados para eliminar as úlceras de Hunner. Para pacientes com uma capacidade vesical diminuída, cistectomia supratrigonal e cistoplastia de ampliação podem ser feitos para aumentar a bexiga, ou uma neobexiga pode ser criada a partir de um segmento do trato gastrointestinal anastomosado à uretra. Entretanto, para pacientes em que a terapia conservadora e cirurgias mais conservadoras tenham falhado, deve ser considerada a realização de cistectomia total com derivação urinária^(6,10).

Os resultados do tratamento cirúrgico para cistite intersticial são variáveis. As pacientes podem desenvolver bexiga neurogênica com recorrência da dor e frequência urinária ou requerer cateterização permanente. A recorrência desta condição tem sido documentada em segmentos intestinais anastomosados após cistoplastia de ampliação. Da mesma forma, muitos pacientes que foram submetidos à cistectomia continuam a relatar dor pélvica e suprapúbica persistentes mesmo após a cirurgia⁽⁶⁾.

A neuromodulação tem sido proposta como um novo tratamento para CI. A neuromodulação, que consiste na estimulação unilateral do nervo sacral S3. Foi demonstrado que pacientes refratários a terapias tradicionais podem responder bem a este método⁽¹⁰⁾. Este procedimento pode ser efetivo para sintomas como frequência urinária e urgência, bem como dor de origem vesical⁽¹¹⁾.

DISCUSSÃO

Cistite intersticial é causa de dor pélvica crônica, deste modo sempre deve ser lembrado em mulheres com algia perineal e/ou pélvica associados a sintomas urinários irritativos como aumento da frequência miccional, noctúria e urgência, que tendem a melhorar após o esvaziamento vesical. Uma investigação através de cistoscopia, avaliação urodinâmica com teste do potássio devem ser realizados para aumentar a sensibilidade do diagnóstico.

Infelizmente não há medicação curativa para essa patologia, porém podemos oferecer um tratamento de alívio dos sintomas e assim proporcionar uma melhora na qualidade de vida das pacientes visando reduzir suas limitações.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ribeiro RM, Rossi P, Pinotti JÁ. Uroginecologia e cirurgia vaginal. São Paulo: Roca; 2001.
2. Butrick CW. Interstitial cystitis and pelvic pain: new insight in neuropathology, diagnosis and treatment. *Clin Obstet Gynecol.* 2003;46:811-23.
3. Parsons CL. Interstitial cystitis: Clinical manifestations and diagnostic criteria in over 200 cases. *Neurourol Urodyn.* 1990;9:241-50.
4. Nyberg LM. Advances in the diagnosis and management of interstitial cystitis. In: Rous SN, editor. *Urology annual 1991.* New Jersey: Prentice Hall Health; 1992.
5. Gillenwater JY, Wein JA. Summary of the National Institute of Arthritis, Diabetes, Digestive and Kidney Diseases Workshop on Interstitial Cystitis, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, August 28-29, 1987. *J Urol.* 1988;140:203-6.
6. Sant GR. Clinical and therapeutics aspects of interstitial cystitis. In: *Interstitial cystitis.* Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997.
7. Kastrup J, Hald T, Larsen S, et al. Histamine content and mast cell count of detrusor muscle in patients with interstitial cystitis and other types of chronic cystitis. *Br J Urol.* 1983;55:495-500.
8. Parsons CL, Zupkas P, Parsons JK. Intravesical potassium sensitivity in patients with interstitial cystitis and urethral syndrome. *Urology.* 2001;57:428-32.
9. Nguan C, Franciosi LG, Butterfield NN, et al. A prospective, double-blind, randomized cross-over study evaluating changes in urinary pH for relieving the symptoms of interstitial cystitis. *BJU Int.* 2005;95:91-4.
10. Bouchelouche K, Nordling J. Recent developments in the management of interstitial cystitis. *Curr Opin Urol.* 2003;13:309-13.
11. Ueda T, Sant GR, Hanno PM, et al. Interstitial cystitis and frequency-urgency syndrome (OAB syndrome). *Int J Urol.* 2003 Oct;10 Suppl:S39-48.
12. Bowen LW, Sand PK, Ostergard DR. Interstitial cystitis. In: Bent AE, Ostergard DR, editors. *Urogynecology and urodynamics: theory and practice.* 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1991. p.329-45.
13. Erickson DR, Tomaszewski JE, Kunselman AR. Do the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases cystoscopic criteria associate with other clinical and objective features of interstitial cystitis? *J Urol.* 2005;173:93-7.
14. Smith CP, Nishiguchi J, O'leary M, et al. Single-institution experience in 110 patients with botulinum toxin A injection into bladder or urethra. *Urology.* 2005;65:37-41.
15. Tincello DG, Walker AC. Interstitial cystitis in the UK: results of a questionnaire survey of members of the Interstitial Cystitis Support Group. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005;118:91-5.
16. Parsons CL. Successful downregulation of bladder sensory nerves with combination of heparin and alkalized lidocaine in patients with interstitial cystitis. *Urology.* 2005;65:45-8.
17. Clemens JQ, Meenan RT, Rosetti MC, et al. Prevalence and incidence of interstitial cystitis in a managed care population. *J Urol.* 2005;173:98-102.
18. Parsons LC, Rosenberg MT, Sassani P, et al. Quantifying symptoms in men with interstitial cystitis/prostatitis, and its correlation with potassium-sensitivity testing. *BJU Int.* 2005;95:86-90.
19. Gonzalez RR, Fong T, Belmar N, et al. Modulating bladder neuro-inflammation: RDP58, a novel anti-inflammatory peptide, decreases inflammation and nerve growth factor production in experimental cystitis. *J Urol.* 2005;173:630-4.
20. Moldwin RM, Sant GR. Interstitial cystitis: a pathophysiology and treatment update. *Clin Obstet Gynecol.* 2002;45:259-72.
21. Parsons CL, Dell J, Stanford EJ, et al. The prevalence of interstitial cystitis in gynecologic patients with pelvic pain, as detected by intravesical potassium sensitivity. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187:1395-400.
22. Parsons CL, Bullen M, Kahn BS, et al. Gynecologic presentation of interstitial cystitis as detected by intravesical potassium sensitivity. *Obstet Gynecol.* 2001;98:127-32.

Endereço para correspondência:
 EDSON CUNHA FILHO
 Rua Vasco da Gama, 51/1203
 Fone: 3311-8108 - 9949-0896