

Cistite Intersticial

Etiopatogenia e Atitudes Terapêuticas

.....

Manuel Ferreira Coelho*, Jorge Rebola**

Serviço de Urologia, Hospital Curry Cabral, Lisboa
*Assistente Eventual; ** Interno do Internato Complementar

Correspondência: jorge.rebola@clix.pt

Resumo

Introdução: A Cistite Intersticial é uma síndrome crónica e debilitante, onde surpreendentemente se sabe pouco acerca da epidemiologia, fisiopatologia e consequentemente do tratamento.

Objectivos: Sugerir formas de actuação e terapêutica na cistite intersticial.

Analisaram-se os artigos publicados nos últimos anos, com recurso ao *medline*.

Resultados: Apresenta-se Fluxograma Terapêutico adaptado à realidade portuguesa

Palavra-chave: Cistite Intersticial. Cistite. Bexiga

Abstract

Introduction: Interstitial cystitis is a chronic and debilitating syndrome, where surprisingly little is known about its epidemiology, pathophysiology and as a consequence the treatment.

Objective: To suggest forms of actuation on Interstitial cystitis.

We perform extensive analysis of lasts years published articles, with the use of *Medline*.

Results: Present a Therapeutic flux gram adapted to Portuguese reality

Key Words: Interstitial cystitis, Cystitis, Bladder.

.....

Introdução

O termo cistite intersticial (CI), foi usado pela primeira vez há mais de cem anos por A.J.C.Skene (1), para identificar uma doença rotulada de “úlceras

de Hunner”, dado ter sido descrita em 1915 por Guy Hunner (2), um ginecologista de Boston.

Apesar dos esforços desenvolvidos desde então para caracterizar a doença, a CI continua um enigma, existindo várias teorias para explicar a sua etiologia,

sendo a mais espetacular a de Bowers e col.(3) que a consideram uma doença psicossomática masoquista. Com este panorama é fácil inferir que não há tratamento consensual já que a fisiopatologia da doença é desconhecida.

Material e Métodos

Foi feita uma revisão e análise da literatura relativa à cistite intersticial publicada nos últimos anos. O material foi analisado criticamente, em particular nos aspectos da epidemiologia, fisiopatologia e tratamento.

Definição

A cistite intersticial é uma doença cujo diagnóstico assenta num conjunto de sintomas que são exageros das sensações normais, e onde não há achados patognomónicos. A dôr é o sintoma mais característico, em geral é suprapúbica, constante ou tipo queimadura, que aumenta com a bexiga cheia, e alívia ou diminui com o esvaziamento vesical, mas que rapidamente retorna. A frequência urinária pode ser extrema com cerca de 100 micções durante todo o dia, mas sem incontinência. Os sintomas persistem durante a noite e a dificuldade em dormir pode ser constante.

Prevalência – Estima-se em cerca de 10 doentes por cada 100.000 habitantes(4). Contudo é aceite que a prevalência esteja sobestimada e que esta possa atingir cerca de 700.000 casos nos EUA (5).

Os trabalhos de epidemiologia são de difícil condução já que o diagnóstico não é feito se não for clinicamente suspeito, e existem dificuldades em definir a doença, o que leva a que a prevalência da doença seja difícil de obter. Contudo algumas ideias chave subvêm: Os casos graves são cerca de 10%; 90% dos casos são no sexo feminino, em geral o aparecimento da doença é subagudo mais do que incidioso, com o aparecimento da sintomatologia clássica em período de tempo curto; a duração dos sintomas até ser feito o diagnóstico é de 3 a 5 anos, sendo a idade média de aparecimento da doença de 40 anos

Diagnóstico – Vários critérios têm sido utilizados ao longo dos anos, dada a dificuldade em definir a

doença. Após a reunião de consenso do National Institute of Arthritis, Diabetes, Digestive and Kidney diseases (NDDK), foram estabelecidos alguns critérios de inclusão e uma extensa lista de exclusão.

Critérios de Inclusão:

- Glomerulações ou úlceras Hunner na cistoscopia sob anestesia enchendo a bexiga até atingir pressões de 80 a 100 cm de H₂O por 1 a 2 minutos e com duas distensões da bexiga. As glomerulações devem ser difusas com pelo menos 10 glomerulações por quadrante.
- Dôr associada à bexiga e urgência urinária.

Critérios de Exclusão:

- Capacidade vesical superior a 350 ml na cistometria
- Ausência de urgência durante a cistometria com 150 ml de H₂O
- Demonstração de contracções não inibidas do detrusor
- Duração dos sintomas menos de 9 meses
- Ausência de noctúria
- Sintomas provocados por antibióticos, antisépticos urinários, anticolinérgicos ou antiespasmódicos
- Frequência inferior a 8 vezes por dia
- Diagnóstico de cistite bacteriana ou prostatite nos últimos de 3 meses
- Litíase vesical ou ureteral baixa
- Herpes genital activo
- Neoplasia uretral, vaginal, cervical ou uterina.
- Divertículo da uretra
- Ciclofosfamida ou qualquer cistite química
- Cistite Tuberculosa
- Cistite Rádica
- Tumores Vesicais benignos ou malignos
- Vaginite
- Idade inferior a 18 anos

O uso de tais critérios são extremamente restritivos para ser usados na clínica diária, pelo que tornam o seu diagnóstico complicado(6). Segundo o National Institutes of Health (NIH), a CI é caracterizada por “sintomas vesicais dolorosos na ausência de infecção ou outras condições clínicas identificáveis”.

A doença era classicamente dividida em dois subtipos, de acordo com a apresentação cistoscópica: O tipo clássico, o equivalente à forma ulcerosa da CI,

descrita por Hunner; e o tipo “early” CI ou subseqüentemente não ulceroso(7). Não há trabalhos que mostrem progressão do tipo não ulceroso para o tipo ulceroso, facto que é realçado por vários autores (8,9,10), com os dois tipos a terem diferenças histopatológicas, imunológicas, neurobiológicas e a terem diferentes tipos de respostas a várias modalidades terapêuticas(11,12,13).

O tipo clássico representa cerca de 20% da doença (7), embora os trabalhos de Messing e Stamey lhes atribuam cerca de 50%.

Etiologia

Apesar de não faltarem teorias a etiologia permanece desconhecida. Provavelmente múltiplos factores são capazes de provocar os sintomas pelo que não se deve olhar esta síndrome como uma doença única.

Inflamação – Parece ter um papel essencial na cistite intersticial clássica, onde o exame histológico revela lesões do tipo úlceras da mucosa, pancistite e infiltrados inflamatórios perineurais. A presença de mastócitos, com a libertação de histamina e consequentemente o aparecimento de dôr, hiperémia e fibrose, está claramente associada ao tipo clássico, sendo a sua ligação ao tipo não ulceroso menos frequente(14).

Neurobiologia – Poderá existir um padrão de alteração da inervação da bexiga, com um aumento do fluxo simpático. Tal têm sido inferido de trabalhos que demonstram uma diminuição da proteína S-100, proteína essa que existe nas células de Schwann do SNA, e um aumento da actividade da Tyrosina Hidroxilase na bexiga, enzima que contribui para síntese de catecolaminas.

Camada Glicosaminoglicanos (GAG) – Parsons postulou a hipótese do defeito estar nos glicosaminoglicanos das células de superfície, com aumento da permeabilidade da mucosa, exposição da submucosa, e terminações nervosas a elementos tóxicos da urina(15).

Autoimunidade - Foi durante muitos anos uma possibilidade considerada, mas ainda hoje é controversa. Há numerosos trabalhos de autoanticorpos em doentes com cistite intersticial (16), e existem numerosos aspectos clínicos e histopatológicos comuns com este tipo de doenças. Contudo a doen-

ça parece não ter origem numa reacção autoimune do tecido vesical, mas os achados patológicos e os sintomas resultaram indirectamente da destruição tissular e inflamação provocadas por outra causa ainda desconhecida.

Metabolismo do óxido nítrico – Demonstrou-se que existe aumento dos enzimas relacionados com o óxido nítrico e seus metabolitos na urina destes doentes(17). A regulação da sintetase urinária do óxido nítrico foi proposta como tendo importância para a resposta imunológica na cistite intersticial. Tal suporta o uso da L-arginina oral, que é o substrato para a produção de óxido nítrico, e que tem demonstrado diminuição da sintomatologia.

Doença Neuroimunoendócrina – Há quem pense que na base da CI está um intrincado sistema onde há alterações a nível do Sistema Nervoso Periférico, Sistema Imune Sistema endócrino actuando em níveis diferentes. Esta teoria baseia-se no facto da activação dos mastócitos em proximidade de terminais nervosos poder influenciar os níveis de estradiol e de hormona libertadora de corticotrofina(18).Têm-se demonstrado também níveis elevados de Tryptase, factor de crescimento do nervo, neurotrofina 3 e factor neurotrófico derivado de células de linha glial.

Tratamento

Numa doença onde os factores etiológicos são desconhecidos, os tratamentos terão sempre como base o empirismo. Apesar de tudo é possível controlar a sintomatologia, atingindo-se estados assintomáticos, com exacerbações e remissões.

Para avaliar qualquer resultado terapêutico é necessário ter em conta que existe uma taxa de remissão espontânea de 50%, com duração média de 8 meses e que o tratamento com placebo pode atingir taxas de respostas na ordem de 35%.

Hidrodistensão - Faz parte do diagnóstico e da terapêutica da CI a cistoscopia sob anestesia com hidrodistensão vesical. Tal deve ser feito enchendo a bexiga até atingir os 80 cm pressão de H₂O, durante 8 minutos, altura em que a bexiga é esvaziada e repreenchida. As melhorias sintomáticas costumam ter durações de 3 a 6 meses, mas não costumam ser imediatas, ocorrendo mesmo exacerbações após a recuperação anestésica e nos primeiros dias, pelo que os doentes devem ser medicados com analgé-

sicos orais durante alguns dias. Pensa-se que o mecanismo de acção esteja associado à destruição do plexo nervoso submucoso e receptores de tensão na parede vesical. Ocorre também um aumento da produção de mucina, que é um elemento protector da mucosa vesical.

Medicação Oral - Dentro do grupo dos medicamentos de uso oral para o tratamento da CI, fazem parte os seguintes:

Antidepressivos Tricíclicos – Utilizados pelas suas propriedades analgésicas, e prescritos em doses inferiores às utilizadas para tratar as depressões. Dos benefícios fazem parte os efeitos anti-colinérgicos que ajudam a controlar a frequência urinária, os efeitos sedativos centrais, bem como o bloqueio da reabsorção de certos neurotransmissores cerebrais. Os mais utilizados são a Amitriptilina, Desipramina, Nortriptilina e Imipramina. Os inibidores do “re-uptake” da serotonina também podem ser utilizados, tais como Paroxetina.

Antihistamínicos – Utilizados especialmente em doentes com alergias concomitantes, têm a sua utilização explicada por afectar a desgranulação dos mastócitos, que como já vimos poderá ter papel activo na etiologia da CI. Têm também acção como sedativo e ansiolítico. O mais utilizado é a Hidroxizina, que existe em duas formas, a de Pamoato de Hidroxizina e a de Hidroclorido de Hidroxizina (Ataraxá). O Cromoglicato de sódio (Intalá), um inibidor da desgranulação dos mastócitos pode também ser útil no controlo sintomático de alguns doentes.

Pentosan Polissulfato de Sódio (Elmironá) – Aprovado pela FDA em 1996, é a única medicação oral específica para a CI. A sua utilização tem como suporte a teoria da camada GAG. Actua restaurando a mucosa lesada, e há melhoria subjectiva da dor, urgência, frequência e noctúria em estudos que o comparam com o placebo (19). Em estudo multicêntrico aberto, o subtipo clássico responde de forma mais favorável do que o tipo não ulceroso (12).

Analgésicos – Para CI leve ou moderada utilizam-se os antidepressivos, os anticonvulsivantes tais como o gabapentino e clonazepam e os relaxantes musculares Valiumá e Baclofenoá. Em CI de sintomatologia moderada e intermitente utilizam-se os analgésicos ópioides de acção curta tais como Vincodimá e Percocetá. Nos quadros graves utilizam-

-se os analgésicos de acção prolongada OxyContin® e Duragesic® (20).

Outros medicamentos orais – Antiespasmódicos – flavoxato (UrisPás®); anticolinérgicos - oxibutina (Ditropan®); Bloqueadores H2 – Ranitidina (Zantac®) e Cimetidina (Tagamet®); Agentes alcalinizantes da urina – citrato de sódio em matriz de cera (Acalca®); α -Bloqueantes – Terasozina (Hytrin®); são alguns medicamentos que também têm sido utilizados no tratamento da CI..

Terapia intravesical

Dimetil sulfóxido (DMSO) – Aprovado em 1978, utiliza-se sob instilações directas intravesicais. Pensa-se que actua como agente anti-inflamatório. Tem uma frequência baixa de efeitos adversos e é possível ensinar às doentes a auto administrarem o DMSO (21), embora tal possa ser difícil de executar. Pode também ser utilizado em combinação com esteróides, heparina e/ou anestésicos locais (22).

Lidocaina – Anestésico local, que tem sido referenciado como provocando o alívio sintomático de longa duração (23). Contudo apesar da resposta inicial ser excelente, esta modalidade terapêutica acaba por necessitar instilações frequentes associada a algaliacções difíceis de executar.

Bacilo de Calmette-Guerin (BCG) – Ainda não aprovado pela FDA, foi recentemente introduzido para o tratamento sintomático da CI. Em dois estudos randomizados, foram demonstradas respostas favoráveis após o tratamento com BCG (24,25). Estes dois trabalhos corroboram a ideia inicial de Zeidman e al. que demonstravam uma resposta favorável em doentes com CI refractária a outras medidas conservadoras. Em nenhum trabalho o sub tipo é especificado. Pensa-se que este tratamento modulará a resposta imune e têm-se especulado se não provocará uma “downregulation” da resposta celular mediada pelos Linfócitos T Helper tipo 2 e pela IL-6.

Sulfato de Condrina (Cystistat) – Ainda não aprovado pela FDA, pensa-se que actua como substituto da camada GAG lesada. Em estudos recentes provoca alívio sintomático em 71 % dos doentes durante cerca de 12 semanas após o tratamento. Contudo tal trabalho não é randomizado, pelo que os resultados devem ser observados como preliminares (26).

Outros tratamentos intravesicais – Clopactin WCS-90 é o Nitrato de Prata têm sido utilizados de

forma menos frequente, e são considerados tratamentos desactualizados actualmente.

Estimulação elétrica (TransElétricNerveStimulation) – Recentemente aprovado pela FDA, a estimulação elétrica transcutânea suprapúbica tem sido proposta para o alívio da dor pois estimula as aferências mielinizadas activando os circuitos inibitórios segmentares activados (27). Os resultados terapêuticos variam substancialmente entre os dois grupos de CI, com o tipo clássico a responder melhor (11). Uma opção recente consiste no uso da neuromodulação das raízes sagradas S3 e S4. Tal método requer avaliação futura (29).

Tratamento Cirúrgico – Considerado como a última alternativa, deve ser sempre observado com reservas uma vez que graves complicações podem resultar da cirurgia, e inclusive pode não haver alívio sintomático. A cirurgia deve ser reservada para doentes bem informados com um quadro clínico extremamente grave, que não responderam aos tratamentos conservadores, e que estejam altamente motivados. Tal grupo é composto por menos de 10% dos doentes com CI.

Podem ser tentadas as cirurgias conservadoras como a RTU ou a fulguração das úlceras com Laser, tendo sido relatados resultados favoráveis do ponto de vista sintomático em doentes com o tipo clássico (30). Um possível modo de acção da RTU seria a remoção das terminações nervosas afectadas pelo processo inflamatório, bem como uma diminuição dos mediadores inflamatórios, responsáveis pelos sintomas irritativos.

Em alguns doentes a CI não responde mesmo às cirurgias conservadoras, pelo que é necessário uma cirurgia agressiva, estando descritas nomeadamente as seguintes:

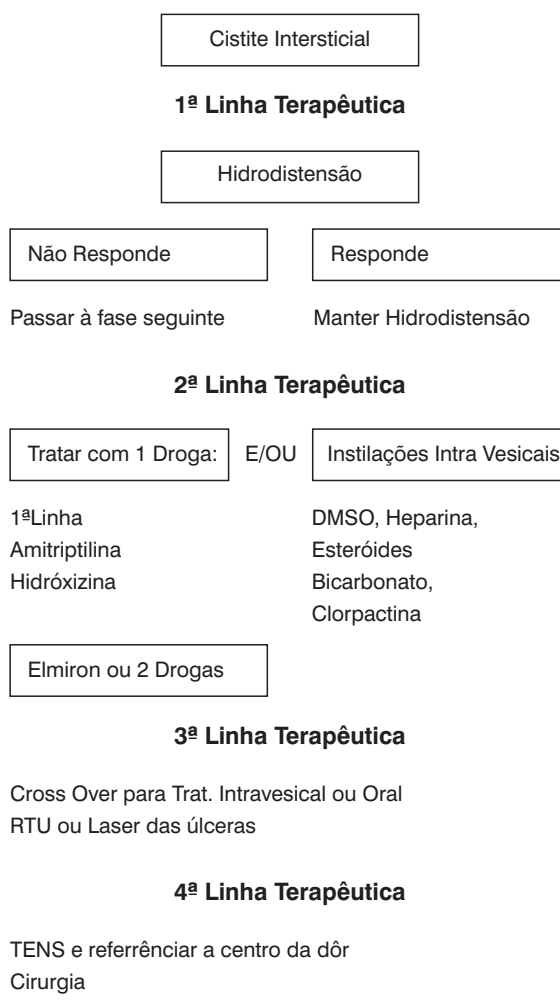
- **Cistectomia Supratrígona seguida de ileocistoplastia ou cecocistoplastia** – Há extrema controvérsia se o processo de CI pode recorrer ou não nos segmentos intestinais anastomosados, com persistência sintomática, o que contrariaria obviamente o procedimento. Não se devem esquecer as complicações potenciais deste tipo de cirurgia, pelo que o risco/benefício tem desaconselhado o seu uso nos últimos anos.
- **Derivação urinária com ou sem cistectomia** – Nos casos refractários de CI, a diversão urinária

simples com um conduto íleal tem sido proposta como forma de controlar a sintomatologia grave. De uma forma geral elimina a frequência, mas pode não eliminar a dor. Do ponto de vista teórico é uma boa opção para quem está preocupado com a recorrência da CI.

- **Derivações urinárias continentes** – Têm sido uma alternativa, mas não se deve esquecer a morbidade associada a este tipo de procedimentos, bem como a necessidade de auto-algiação 4 a 6 vezes por dia.
- **Derivações Ortótópicas** – Têm sido utilizados nos últimos anos, contudo o desenvolvimento da incontinência urinária é de ter em conta.

Em estudo clínico de 1998 com 106 doentes operados por CI, mostrou que muitos dos doentes mantinham a urgência e a frequência, e alguns ficavam

Fluxograma Terapêutico



impossibilitados de urinar espontaneamente, necessitando de autoalgaliação. Foi também demonstrado a recorrência da CI no segmento intestinal anastomosado. Ocorreu ainda que houve persistência da dor pélvica, interpretada como dor fantasma, o que indica a existência de importantes mecanismos neurológicos na etiologia da CI.

Bibliografia

1. Skene AJC. Diseases of Bladder and urethra in women. New York: Wm Wood; 1987.
2. Hunner GL. A rare type of bladder ulcer in women; report of cases. *Boston Med Surg J*; 1915; 172:660-664
3. Bowers JE, Swarz BE, Leon MJ. Masochism and interstitial cystitis. *Psychosom Med* 1958; 20: 296-302
4. Oravisto KJ. Epidemiology of interstitial cystitis. *Ann Chir Gynaecol Finn* 1975; 64:75-77
5. Curhan GC. Epidemiology of interstitial cystitis: A population based study. *J Urology*, 161 (2):549-52 1999 Feb.
6. Hanno PM, Landis JR. The Diagnosis of interstitial cystitis revised. *J Urology*, 161(2):553-7 1999 Feb.
7. Koziol JA, Adams HP, Frutos A. Discrimination between the ulcerous and the nonulcerous forms of interstitial cystitis by noninvasive findings. *J Urology*, 1996; 155 (1):87-90
8. Fall M, Johanson SL, Aldenborg F. Chronic interstitial cystitis: a heterogeneous syndrome. *J Urology* 1987; 137(1):35-8
9. Messing EM, Stamey TA. Interstitial cystitis: early diagnosis, pathology and treatment. *Urology* 1978;12: 381-392.
10. Lechevalier E. interstitial cystitis. *Prog Urol* 1995;5(1):21-30.
11. Fall M, Lindstrom S. Transcutaneous electrical nerve stimulation in classic and nonulcer interstitial cystitis. *Urol Clin North AM* 1994;21(1):131-9
12. Frijofsson A, Fall M, Juhlin R, Persson BE, Ruutu M. Treatment of ulcer and nonulcer interstitial cystitis With sodium pentosanpolysulfate: a multicenter trial. *J Urol* 1987;138(3):508-12.
13. Peeker R, Aldenborg F, Fall M. The Treatment of interstitial cystitis with supratrigonal cystectomy and ileocystoplasty: difference in outcome between classic and nonulcer interstitial cystitis. *J Urol* 1998; 159(5): 1479-1482.
14. Peeker R, Enerback, Fall M, Aldenborg F. Recruitment, distribution and phenotypes of mast cells in interstitial cystitis. *J Urol* 2000;163: 1009-1015.
15. Parsons CL, Lilly JD, Stein P. Epithelial dysfunction in nonbacterial cystitis. *J Urol* 1991;145 (4): 732-5.
16. Ochs RL, Stein T, Peebles CL, Gittes RF, Tan EM. Autoantibodies in interstitial cystitis. *J Urol* 1994;151(3):587-92.
17. Smith SD, Wheller MA, Foster H, Weiss RM. Urinary nitric oxide synthase activity and cyclic GMP levels are decreased with interstitial cystitis and increased with urinary tract infections. *J Urol* 1996; 155(4):1432-5.
18. Theoharides TC, Pang X, Letourneau R, Sant GR. Interstitial cystitis: a neuroimmunoendocrine disorder. *Ann NY Acad Sci* 1998; 9:241-250.
19. Parsons CL, Benson G, Childs SJ, Hanno P, Sant GR, Webster G. A quantitatively controlled method to study prospectively Interstitial cystitis and demonstrate the efficacy of pentosanpolysulfate. *J Urol* 1993; 150 (3): 845-8.
20. Brookoff D. The causes and treatment of pain in Interstitial cystitis. P 177-192. In Sant, GR (ed): *Interstitial cystitis*. Lippicott-Raven, NY, 1997.
21. Biggers RD. Self-administration of dimethyl sulfoxido (DMSO) for: Interstitial cystitis. *Urology* 1986; 28 (1): 85-8.
22. Ghoniem GM, McBride D, Sood OP, Lewis V. Clinical experience with multiagent intravesical therapy in Interstitial cystitis patients unresponsive to single agent therapy. *World J Urol* 1993;11 (3): 178-82.
23. Asklin B, Cassuto J. Intravesical lidocaine in severe Interstitial cystitis. Case report. *Scand J Urol Nephrol* 1989; 23 (4):311-2
24. Peters K, Diokno A, Steinert B, Yushico M, Mitchell B, Krohta S. The efficacy of intravesical tice strain BCG in the tratment of Interstitial cystitis: a double blind, prospective, placebo controlled trial. *J Urol*. 1997;157(6): 2090-2094.
25. Morales A, Emerson L, Nickel JC, Lundie M. Intavesical Hyaluronic acid in the tratment of refractory Interstitial cystitis. *J Urol* 1996; 156 (1): 45-8
26. Fall M. Transcutaneous electrical nerve stimulation in Interstitial cystitis. Update on clinical experience. *Urology* 1987;29(4 Suppl):40-2
27. Fall M. Transcutaneous electrical nerve stimulation in Interstitial cystitis. Update on clinical experience. *Urology* 1987;29(4 Suppl):40-2
28. Peters KM, Diokno AC, Steiert BW, Gonzales JA. The efficacy of intravesical BCG in the tratment of Interstitial cystitis: long term followup. *J Urol* 1998; 1483-1487
29. Van Kerrebroeck PEV. Electric stimulation in the management of Interstitial cystitis. Sant GR, editor. *Interstitial cystitis*. Philadelphia: Lippincott-Raven;1997. p.219-222
30. Peeker R, Aldenborg F, Fall M. Complete Transurethral resection of ulcers in classic Interstitial cystitis. *Int Urogynecol J* 2000;11:290-295.