
CISTITE INTERSTICIAL

TRATAMENTO ORAL

SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA

ALMEIDA FG, BATEZINI NSS, SIMOES RS, BERNARDO WM.

ELABORAÇÃO: 02 DE JANEIRO DE 2018.

A CISTITE INTERSTICIAL (CI), É DOENÇA CRÔNICA DE ETIOLOGIA DESCONHECIDA E CARÁTER PROGRESSIVO, CARACTERIZADA PELA PRESENÇA DE DOR E ACOMPANHADA POR SINTOMAS URINÁRIOS IRRITATIVOS, PROCESSO INFLAMATÓRIO QUE COMPROMETE TODA OU PARTE DA MUCOSA VESICAL, PODENDO ALCANÇAR A PAREDE MUSCULAR. A ABORDAGEM TERAPÊUTICA INCLUI INTERVENÇÕES COMPORTAMENTAIS, FARMACOLÓGICAS E ATÉ MESMO CIRÚRGICAS. O OBJETIVO DESTA DIRETRIZ É APRESENTAR AOS MÉDICOS, ESPECIALISTAS E ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE OS PRINCIPAIS TRATAMENTOS MEDICAMENTOSOS SISTÊMICOS (ORAL) EMPREGADOS NO MANEJO DA CISTITE INTERSTICIAL. EM RELAÇÃO AO DESFECHO FORAM AVALIADOS FREQUÊNCIA DIÁRIA DA MICÇÃO, NÚMERO DE EPISÓDIOS DE NOCTÚRIA E ESCORE DE SINTOMAS. FOI REALIZADA A PARTIR DA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA, FEITA SEM RESTRIÇÃO DE PERÍODO, NA BASE DE DADOS MEDLINE, RECUPERANDO 112 TRABALHOS, SENDO QUE DESTES 09 FORAM SELECIONADOS PARA RESPONDER À DÚVIDA CLÍNICA: QUAIS OS PRINCIPAIS TRATAMENTOS MEDICAMENTOSOS SISTÊMICOS ORAIS EMPREGADOS NO MANEJO DA CISTITE INTERSTICIAL? PUDEMOS OBTER A EVIDENCIA QUE O TRATAMENTO COM ESTRATÉGIA DE TRATAMENTO ORAL IDEAL, PERMANECE INDETERMINADA. OS DETALHES DA METODOLOGIA E DOS RESULTADOS DESSA DIRETRIZ ESTÃO EXPOSTOS DO ANEXO I.

INTRODUÇÃO

A **Cistite intersticial** (CI), também conhecida como **Síndrome da Dor Vesical** (SDV) é doença crônica de etiologia desconhecida e caráter progressivo, caracterizada pela presença de dor e acompanhada por sintomas urinários irritativos, na ausência de outra causa identificável¹. Desde a primeira descrição da doença realizada por Skene em 1887, na qual afirmou tratar-se de processo inflamatório que compromete toda ou parte da mucosa vesical, podendo alcançar a parede muscular, pesquisas sobre a etiologia e fisiopatologia não foram bem sucedidas na elucidação de um mecanismo específico. Desta maneira, a abordagem terapêutica é assunto complexo que inclui intervenções comportamentais, farmacológicas e até mesmo cirúrgicas².

RESULTADOS

Serão expostos os resultados referente ao tratamento dos pacientes com cistite intersticial com Antidepressivos tricíclicos, Anti-histamínicos/cimetidina, Pentosano polissulfato de sódio, Ciclosporina A.

Para os indivíduos nos quais se verifica falha terapêutica mesmo após instauração de medidas comportamentais não farmacológicas, a inclusão de agentes ministrados pela via oral se constitui na próxima etapa do tratamento. Ponto importante a ser considerado refere-se que a introdução de estratégias farmacológicas deve ser conduzida em paralelo à manutenção de terapias conservadoras continuadas tais como modificação do estilo de vida, incluindo dieta, prática de exercício físico e treinamento vesical, além de abarcar o controle da dor.

ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS

A amitriptilina tem demonstrado eficácia no tratamento de causas de dor neuropática. Na cistite intersticial em específico, ensaio clínico randomizado demonstrou que indivíduos diagnosticados como portadores de CI/SDV, pelos critérios propostos pela *National Institute For Diabetes, Digestive and Diseases of the Kidney* (NIDDK), e que foram tratados com amitriptilina (dose de 25 a 100 mg/dia) **apresentaram melhora significativa no escore de sintomas avaliado por meio do questionário "The Interstitial Cystitis Symptom Index and Problem Index" (The O'Leary-Sant) após seguimento de quatro meses³(B).**

Em corroboração a estes achados, outro ensaio clínico que incluiu 271 pacientes randomizados para tratamento com amitriptilina ou placebo, verificou, ao final da 12^a semana de seguimento, **melhora significativa nos sintomas relacionados à CI/SDV em indivíduos que fizeram uso do medicamento com doses de pelo menos 50 mg/dia (66% versus 47%, para amitriptilina e placebo respectivamente)⁴(B).**

ANTI-HISTAMÍNICOS/CIMETIDINA

Medicamentos antagonistas da histamina podem aliviar os sintomas relacionados à CI/SDV, uma vez que competindo pelos receptores H1 da histamina, tem por objetivo principal a supressão da degranulação dos mastócitos⁵(C). Poucos são os estudos prospectivos que analisaram de fato o desempenho destes fármacos no tratamento da cistite intersticial, dentre os quais podemos citar dois ensaios clínicos randomizados. O primeiro, analisou 36 indivíduos que foram randomizados para o tratamento com cimetidina (400 mg/duas vezes ao dia) *versus* placebo⁶(B). Neste estudo, foi possível verificar que **pacientes tratados com cimetidina apresentaram melhora significativa nos sintomas de frequência, urgência e pressão supra púbica após três meses de seguimento**⁶(B). Com relação ao emprego dos anti-histamínicos, estudo piloto randomizou 121 pacientes diagnosticados como portadores de CI/SDV, pelos critérios propostos pela *National Institute For Diabetes, Digestive and Diseases of the Kidney* (NIDDK), para tratamento com hidroxizina (dose alvo de 50 mg/dia); pentosano polissulfato de sódio (100 mg/três vezes ao dia); terapia combinada (hidroxizina + pentosano polissulfato de sódio) ou placebo⁷(B). **Ao final do 18º mês de seguimento, não foi verificada diferença entre os grupos no que diz respeito à sintomatologia**⁷(B).

PENTOSANO POLISSULFATO DE SÓDIO (PPS)

O mecanismo de ação do pentosano polissulfato de sódio não é totalmente compreendida, mas se acredita que ele passa para a urina e ajuda no reparo da camada de glicosaminoglicano que reveste o urotélio vesical, reduzindo a permeabilidade aos íons de potássio, toxinas e bactérias para a parede vesical, impedindo, por conseguinte a ativação dos mastócitos e reação inflamatória e a consequente sintomatologia. No entanto, as evidências disponíveis quanto a sua eficácia são conflitantes. Ensaio clínico multicêntrico analisando pacientes (n=110) com diagnóstico de cistite intersticial que haviam sido randomizados para tratamento com pentosano polissulfato de sódio (100 mg/três vezes ao dia) ou placebo, verificou, após período de seguimento de três meses, **melhora significativa nos sintomas em pacientes submetidos ao tratamento com o PPS (26% versus 11%, respectivamente)**⁸(B). Em concordância a estes achados, outro ensaio clínico também identificou **melhora significativa na sintomatologia relacionada a cistite intersticial nos pacientes que haviam sido submetidos ao tratamento com PPS (100 mg/três vezes ao dia)**⁹(B). Por outro lado, outro ensaio clínico multicêntrico analisando mais de 110 pacientes randomizados para tratamento com PPS ou placebo durante quatro meses **não verificou diferença no que se refere a sintomatologia, parâmetros urodinâmicos ou achados cistoscópicos**¹⁰(B). Da mesma maneira, em estudo piloto, autores **não verificaram, ao final do 18º mês de seguimento, melhora na sintomatologia em pacientes que haviam sido randomizados para o tratamento com PPS em detrimento ao uso da hidroxizina**⁷(B).

Ensaio clínico analisando o emprego do PPS nas doses de 300, 600 e 900mg/dia, com duração de 32 semanas, não conseguiu demonstrar eficácia relacionada à dose. Contudo, neste estudo, pode-se verificar que **a duração da ministração foi mais importante do que a própria dosagem, demonstrando melhora significativa no escore total da ICSI (O'Leary-Sant Interstitial Cystitis Symptom Index), embora os efeitos colaterais tenham sido relacionados à dose**¹¹(B).

CICLOSPORINA A (CYA)

Diferentemente dos outros fármacos, a ciclosporina é reservada para o tratamento dos casos refratários. Trata-se de medicamento imunossupressor que apresenta ação mais seletiva nos linfócitos T, através da inibição da produção da interleucina 2, com reflexos mais evidentes na imunidade celular. Isto torna este fármaco útil em um número expressivo de situações clínicas onde este tipo de resposta imunológica esteja envolvido como no caso da CI/SDV. A evidência para o uso da CyA surge a partir da elaboração de estudos prospectivos. Ensaio clínico analisando um total de 64 pacientes com cistite intersticial que reuniram os critérios estabelecidos pela *National Institute For Diabetes, Digestive and Diseases of the Kidney* (NIDDK), foram randomizados para o tratamento com CyA (1,5 mg/kg duas vezes ao dia) ou PPS (100 mg/três vezes ao dia) por um período de seis meses¹²(B). Neste estudo, foi possível verificar superioridade da CyA em todos os desfechos clínicos considerados (frequência diária da micção, número de episódios de noctúria e escore de sintomas avaliado por meio do questionário "*The Interstitial Cystitis Symptom Index and Problem Index*" [The O'Leary-Sant])¹²(B). **A taxa de resposta clínica (de acordo com a avaliação da resposta global) foi de 75% para a CyA em comparação a 19% verificado para o PPS (p <0,001)**¹²(B). Estudos observacionais encontraram eficácia similar, particularmente observada em pacientes com inflamação ativa ou Úlceras de Hunner^{13,14}(B).

RECOMENDAÇÃO

O tratamento da CI/SDV representa um desafio na prática clínica, uma vez que se trata de doença crônica multifatorial de etiologia desconhecida. De maneira geral, informações a respeito da eficácia do tratamento medicamentoso oral são escassas além de se originar de ensaios clínicos inadequadamente projetados. Desta maneira, a melhor estratégia de tratamento oral ideal, permanece indeterminada.

REFERÊNCIAS

1. Patnaik SS, Laganà AS, Vitale SG, Buttice S, Noventa M, Gizzo S, Valenti G, Rapisarda AMC, La Rosa VL, Magno C, Triolo O, Dandolu V. Etiology, pathophysiology and biomarkers of interstitial cystitis/painful bladder syndrome. Arch Gynecol Obstet. 2017;295(6):1341-1359. Review. PubMed PMID: 28391486.
2. Rovner E, Propert KJ, Brensinger C, Wein AJ, Foy M, Kirkemo A, Landis JR, Kusek JW, Nyberg LM. Treatments used in women with interstitial cystitis: the interstitial cystitis data base (ICDB) study experience. The Interstitial Cystitis Data Base Study Group. Urology. 2000;56(6):940-5. PubMed PMID: 11113737.
3. van Ophoven A, Pokupic S, Heinecke A, Hertle L. A prospective, randomized, placebo controlled, double-blind study of amitriptyline for the treatment of interstitial cystitis. J Urol. 2004;172(2):533-6. PubMed PMID: 15247722.
4. Foster HE Jr, Hanno PM, Nickel JC, Payne CK, Mayer RD, Burks DA, Yang CC, Chai TC, Kreder KJ, Peters KM, Lukacz ES, FitzGerald MP, Cen L, Landis JR, Propert KJ, Yang W, Kusek JW, Nyberg LM; Interstitial Cystitis Collaborative Research Network. Effect of amitriptyline on symptoms in treatment naïve patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. J Urol. 2010;183(5):1853-8. PubMed PMID: 20303115.
5. Rudick CN, Bryce PJ, Guichelaar LA, Berry RE, Klumpp DJ. Mast cell-derived histamine mediates cystitis pain. PLoS One. 2008;3(5):e2096. PubMed PMID: 18461160.
6. Thilagarajah R, Witherow RO, Walker MM. Oral cimetidine gives effective symptom relief in painful bladder disease: a prospective, randomized, double-blind placebo-controlled trial. BJU Int. 2001;87(3):207-12. PubMed PMID: 11167643.
7. Sant GR, Propert KJ, Hanno PM, Burks D, Culkin D, Diokno AC, Hardy C, Landis JR, Mayer R, Madigan R, Messing EM, Peters K, Theoharides TC, Warren J, Wein AJ, Steers W, Kusek JW, Nyberg LM; Interstitial Cystitis Clinical Trials Group. A pilot clinical trial of oral pentosan polysulfate and oral hydroxyzine in patients with interstitial cystitis. J Urol. 2003;170(3):810-5. PubMed PMID: 12913705.
8. Mulholland SG, Hanno P, Parsons CL, Sant GR, Staskin DR. Pentosan polysulfate sodium for therapy of interstitial cystitis. A double-blind placebo-controlled clinical study. Urology. 1990;35(6):552-8. PubMed PMID: 1693797.
9. Parsons CL, Mulholland SG. Successful therapy of interstitial cystitis with pentosanpolysulfate. J Urol. 1987;138(3):513-6. PubMed PMID: 2442417.
10. Holm-Bentzen M, Jacobsen F, Nerstrøm B, Lose G, Kristensen JK, Pedersen RH, Krarup T, Feggetter J, Bates P, Barnard R, et al. A prospective double-blind clinically controlled multicenter trial of sodium pentosanpolysulfate in the treatment of interstitial cystitis and related painful bladder disease. J Urol. 1987;138(3):503-7. PubMed PMID: 2442415.

11. Nickel JC, Barkin J, Forrest J, Mosbaugh PG, Hernandez-Graulau J, Kaufman D, Lloyd K, Evans RJ, Parsons CL, Atkinson LE; Elmiron Study Group. Randomized, double-blind, dose-ranging study of pentosan polysulfate sodium for interstitial cystitis. *Urology*. 2005;65(4):654-8. PubMed PMID: 15833501.
12. Sairanen J, Tammela TL, Leppilahti M, Multanen M, Paananen I, Lehtoranta K, Ruutu M. Cyclosporine A and pentosan polysulfate sodium for the treatment of interstitial cystitis: a randomized comparative study. *J Urol*. 2005;174(6):2235-8. PubMed PMID: 16280777.
13. Sairanen J, Forsell T, Ruutu M. Long-term outcome of patients with interstitial cystitis treated with low dose cyclosporine A. *J Urol*. 2004;171(6 Pt 1):2138-41. PubMed PMID: 15126772.
14. Ehrén I, Hallén Grufman K, Vrba M, Sundelin R, Lafolie P. Nitric oxide as a marker for evaluation of treatment effect of cyclosporine A in patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis type 3C. *Scand J Urol*. 2013;47(6):503-8. PubMed PMID: 23600529.
15. Levels of Evidence and Grades of Recommendations - Oxford Centre for Evidence Based Medicine. Disponível em URL: http://cebm.jr2.ox.ac.uk/docs/old_levels.htm
16. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17:1-12.
17. Wells G, Shea B, O'Connell D, Robertson J, Peterson J, Welch V, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Disponível em: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
18. Goldet G, Howick J. Understanding GRADE: an introduction. *J Evid Based Med* 2013; 6:50-4.

ANEXO I

1. Dúvida Clínica

Quais os principais tratamentos sistêmicos (oral) empregados no manejo da cistite intersticial?

2. Critérios de elegibilidade

Os principais motivos de exclusão foram: não respondiam ao PICO e desfechos intermediários.

Revisões narrativas, relatos de casos, séries de casos, trabalhos com apresentação de resultados preliminares foram, a princípio, excluídos.

Como a abordagem se trata de tratamento, a opção foi pelo tipo de estudo: ensaio clínico controlado randomizado.

3. Busca de Artigos

3.1. Bases de Dados

A base de informação científica consultada foi Medline (via PubMed), Central (Cochrane) e busca manual.

3.2. Identificação de descritores

P	Paciente com cistite intersticial
I	Tratamento medicamentoso sistêmico oral
C	
O	Benefício ou dano

3.3. Estratégia de Pesquisa

- Medline – (Cystitis, Interstitial OR Cystitides, Interstitial OR Interstitial Cystitides OR Interstitial Cystitis OR Painful Bladder Syndrome OR Cystitis, Chronic Interstitial OR Chronic Interstitial Cystitides OR Cystitides, Chronic Interstitial OR Interstitial Cystitides, Chronic OR Interstitial Cystitis, Chronic OR Chronic Interstitial Cystitis) AND (Therapy/Narrow[filter]).
- Busca manual – Referência das referências, revisões e guidelines.

4. Avaliação Crítica

4.1. Relevância – importância clínica

Essa diretriz foi preparada por meio de uma pergunta clinicamente relevante a fim de reunir informações em medicina para padronizar a conduta e ajudar na tomada de decisões.

4.2. Confiabilidade – Validade interna

A seleção dos estudos, a avaliação dos títulos e resumos obtidos com a estratégia de busca nas bases de informação consultadas foi conduzida de forma independente e cegada, obedecendo rigorosamente aos critérios de inclusão e exclusão, separando-se por fim os trabalhos com potencial relevância. Quando o título e o resumo não fossem esclarecedores, buscou-se o artigo na íntegra. Somente os trabalhos cujos textos completos encontravam-se disponíveis foram considerados para avaliação crítica.

Foram incluídos estudos disponíveis na língua portuguesa, inglesa, italiana, francesa ou espanhola.

4.3. Aplicação dos resultados – Validade externa

O nível de Evidência Científica foi classificado por tipo de estudo segundo Oxford¹⁵ (**tabela 01**).

A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
C: Relatos de casos / estudos não controlados.
D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

Tabela 01: Grau de recomendação e força de evidência

A evidência selecionada foi definida como ensaio clínico controlado randomizado (ECR), era submetida a um Check-list apropriado de avaliação crítica (**Tabela 2**). A avaliação crítica do ECR permite classificá-lo segundo o escore JADAD¹⁶, considerando os ensaios JADAD < três (3) como inconsistentes (grau B), e aqueles com escore ≥ três (3), consistentes (grau A), e segundo o escore GRADE²⁷ (evidência forte ou moderada).

Quando a evidência selecionada foi definida como estudo comparativo (coortes observacionais ou ensaio clínico não randômico), esta era submetida a um Check-list apropriado de avaliação crítica (**Tabela 3**), permitindo a classificação do estudo, segundo o escore NEW CASTLE OTAWA SCALE¹⁷, considerando os estudos coortes consistentes com escore ≥ 6 e inconsistentes < 6.

Dados do estudo Referência, Desenho de estudo, JADAD, força da evidência	Cálculo da amostra Diferenças estimadas, poder, nível de significância, total de pacientes
Seleção dos pacientes Critérios de inclusão e exclusão	Pacientes Recrutados, randomizados, diferenças prognósticas
Randomização Descrição e alocação vendada	Seguimento dos pacientes Tempo, perdas, migração
Protocolo de tratamento Intervenção, controle e cegamento	Análise Intenção de tratamento, analisados intervenção e controle
Desfechos considerados Principal, secundário, instrumento de medida do desfecho de interesse	Resultado Benefício ou dano em dados absolutos, benefício ou dano em média

Tabela 2 - Roteiro de avaliação crítica de ensaios clínicos controlados randomizados

Representatividade dos expostos e seleção dos não expostos	Definição da exposição	Demonstração de que o desfecho de interesse não estava presente	Comparabilidade na base do desenho ou da análise	Avaliação do desfecho (máx. 1 ponto)	Tempo apropriado de seguimento	Escore e nível da evidência
--	------------------------	---	--	--------------------------------------	--------------------------------	-----------------------------

(máx. pontos) 2	(máx. 1 ponto)	no início do estudo (máx. 1 ponto)	(máx. pontos) 2		(máx. pontos) 2	
-----------------	----------------	------------------------------------	-----------------	--	-----------------	--

Tabela 3 - Roteiro de avaliação crítica de estudos coortes

5. Método de Extração e Análise dos resultados

Para resultados com evidência disponível serão definidos de maneira específica, sempre que possível, a população, a intervenção, os desfechos, a presença ou ausência de benefício e/ou dano e as controvérsias.

Os resultados serão expostos preferencialmente em dados absolutos, risco absoluto, número necessário para tratar (NNT), ou número para produzir dano (NNH), e eventualmente em média e desvio padrão (**tabela 4**)

Evidência incluída
Desenho do estudo
População selecionada
Tempo de seguimento
Desfechos considerados
Expressão dos resultados: porcentagem, risco, odds, hazard ratio, média

Tabela 4 - Planilha utilizada para descrição e exposição dos resultados de cada estudo

6. Resultados

Trabalhos recuperados (01/2018)

BASE DE INFORMAÇÃO	NÚMERO DE TRABALHOS
Primária	
PubMed-Medline	112

Tabela 5 – Número de trabalhos recuperados com as estratégias de busca utilizadas para cada base de informação científica

7. Aplicação da evidencia – Recomendação

As recomendações serão elaboradas pelos autores da revisão, com a característica inicial de síntese da evidência, sendo submetida a validação por todos os autores participantes da elaboração da Diretriz.

A síntese global será elaborada considerando a evidência descrita. Terá a sua força estimada (Oxford 15/GRADE¹⁸) em 1b e 1c (graus A) ou forte e em 2a, 2b e 2c (graus B) ou moderada ou fraca ou muito fraca.

8. Conflito de interesse

Não há nenhum conflito de interesse relacionado a esta revisão a ser declarado por nenhum dos autores.

9. Declaração final

O Projeto Diretrizes, iniciativa da Associação Médica Brasileira em conjunto com as Sociedades de Especialidades, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.



APOIO AMB E SOCIEDADES DE ESPECIALIDADES