

DIRETRIZES DE

DISFUNÇÕES MICCIONAIS

COORDENADOR

JOÃO LUIZ AMARO

Prof. Titular de Urologia - Universidade Estadual Paulista - UNESP, Botucatu

MEMBROS PARTICIPANTES

JOÃO PAULO ZAMBON

Professor Assistente do Grupo de Disfunções Miccionais e Urologia Feminina da UNIFESP

CARLOS ALBERTO RICETTO SACOMANI

Doutor em Urologia – FMUSP; Médico Assistente - Depto. de Cirurgia; Pelvica - Hospital A C Camargo

CARLOS ARTURO LEVI D'ANCONA

Professor Titular e Coordenador da Disciplina de Urologia da UNICAMP

JOSÉ TADEU NUNES TAMANINI

Professor Adjunto – Departamento de Medicina – Universidade Federal de São Carlos - UFSCar

DANIEL CARLOS DA SILVA

Assistente da Disciplina de Urologia da UNICAMP

CRISTIANO MENDES GOMES

Setor de Disfunções Miccionais, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

JOSÉ CARLOS TRUZZI

Mestre e Doutor e Urologia pela Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP

PAULO PALMA

Professor Titular de Urologia – Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP
Secretário Geral da Confederação Americana de Urologia

MÁRCIO JOSBETE PRADO

Doutor em Urologia - FMUSP

SUMÁRIO

**SINTOMAS DO TRATO URINARIO INFERIOR NO HOMEM
ETIOLOGIA E TRATAMENTO**

DISFUNÇÃO DO TRATO URINÁRIO INFERIOR NA CRIANÇA

**DISFUNÇÃO MICCIONAL DE ORIGEM NEUROLÓGICA: TRAUMA
RAQUIMEDULAR, DOENÇAS DEGENERATIVAS, DOENÇAS INFECCIOSAS**

**DIAGNÓSTICO DAS DISFUNÇÕES MICCIONAIS:
EXAMES LABORATORIAIS, IMAGEM E URODINÂMICA**

**BEXIGA HIPERATIVA: OPÇÕES TERAPÊUTICAS: MEDICAÇÃO ORAL,
TOXINA BOTULÍNICA, NEUROMODULAÇÃO**

CISTITE INTERSTICIAL / SÍNDROME DA BEXIGA DOLOROSA

SINTOMAS DO TRATO URINÁRIO INFERIOR (STUI) NO HOMEM

ETIOLOGIA E TRATAMENTO

DR. JOÃO PAULO ZAMBON

INTRODUÇÃO

Os sintomas urinários do trato inferior (STUI) aparecem mais frequentemente em homens a partir da quinta e sexta décadas e são caracterizados por sintomas de armazenamento como, por exemplo, noctúria, urgência miccional e polaciúria, e por sintomas de esvaziamento como, por exemplo, jato urinário fraco, gotejamento terminal e esvaziamento vesical incompleto. De uma forma geral, os sintomas surgem em decorrência de uma obstrução infravesical (OIV), ou podem estar relacionados a uma disfunção vesical caracterizada por hipocontratibilidade detrusora. A presença de sintomas de armazenamento urinário associa-se à hiperatividade vesical, que pode ser secundária à OIV ou estar relacionada ao processo fisiológico de envelhecimento do homem.

No homem, o principal fator etiológico dos STUI é a hiperplasia benigna da próstata (HBP). O crescimento da glândula prostática não necessariamente relaciona-se à sintomatologia. A probabilidade de STUI a partir dos 60 anos varia entre 30 e 40 %.

A presença de sintomas de armazenamento e esvaziamento interfere na qualidade de vida desta população e prejudica as atividades diárias, ocasionando graus variáveis de preocupação, depressão e isolamento social. Num estudo de coorte longitudinal realizado por Welch foi demonstrado que os homens com sintomas prostáticos severos apresentaram pior qualidade de vida, avaliada através do SF-36, se comparados aos homens com doenças crônicas como diabetes mellitus, hipertensão, angina pectoris e gota¹.

A história natural da HBP é progressiva e os sintomas são oscilantes, com períodos de piora e melhora espontâneas. Há uma série de estudos populacionais longitudinais que tem como objetivo avaliar a evolução da HBP ao longo dos anos, porém a grande maioria possui populações específicas como, por exemplo, profissionais de saúde, ou outros tipos de vícios. Num estudo de coorte com 12 anos de seguimento, observou-se aumento no IPSS de 0,18 pontos/ano, decréscimo anual no fluxo máximo de 2% e uma média anual de crescimento prostático de 1,9%^{2,3}.

Etiologia :

A etiologia da HBP é multifatorial, e muitos ainda não estão esclarecidos. A identificação de fatores passíveis de tratamento é um dos principais objetivos dos estudos experimentais e não experimentais que avaliam a etiologia da HBP.

a. Envelhecimento :

A idade é um fator de risco para o desenvolvimento da HBP. O envelhecimento masculino associa-se a uma série de alterações nas funções cardiovasculares, endoteliais e prostáticas.

Estudos observacionais demonstram que a prevalência de sintomas moderados e severos na população entre 40 e 49 anos é de aproximadamente 10 a 15 % e nos homens com 60 anos, a prevalência situa-se entre 30 e 40 %⁴.

Diferentes estudos demonstram que com o envelhecimento ocorre uma remodelação prostática, principalmente na zona de transição. O processo de regulação entre apoptose e os fatores de crescimento sofre alterações com a idade, de tal modo que esse desequilíbrio resulta num aumento volumétrico prostático. As glândulas prostáticas tornam-se hipertrofiadas e parece haver um aumento do depósito de corpos amiláceos. Num estudo realizado com células epiteliais e estromais prostáticas, *in vitro*, foi demonstrado que diferentes forças de tensão aumentam a produção de proteínas anti-apoptóticas, e estimulam a produção de fatores de crescimento endoteliais^{5,6}.

O processo de envelhecimento estimula a remodelação vesical com aumento da deposição de colágeno e redução do número de fibras musculares funcionalmente ativas. A alteração da composição estrutural vesical correlaciona-se com hipocontratilidade e presença de hiperatividade detrusora⁶.

b. Hormônios e HBP :

A testosterona é convertida em dihidrotestosterona (DHT) pela ação da enzima 5 alfa-redutase, presente no estroma e nas células epiteliais prostáticas. O metabólito ativo é a DHT, que estimula a proliferação de células glandulares prostáticas. Estudos com inibidores da enzima 5 alfa redutase (5AR) demonstram uma redução do tamanho prostático a partir de 6 meses de uso. Biópsias de próstata realizadas em cadáveres demonstraram haver níveis aumentados de DHT nos tecidos prostáticos hiperplásicos⁷.

c. Prostatites e HBP :

Pacientes submetidos a prostatectomia transvesical e ressecção transuretral de próstata devido à HBP apresentam maior prevalência de prostatite crônica. Estudo multicêntrico em portadores de HBP, submetidos a procedimento cirúrgico, demonstrou aumento de marcadores inflamatórios e presença de linfócitos no estroma prostático. Os homens com prostatite histológica apresentaram maiores valores de IPSS e do volume prostático. A participação das prostatites na fisiopatologia da HBP ainda não está bem definida e não se sabe se a inflamação prostática é um fator associado ou etiológico⁸.

d. Genética e HBP

Há uma série de estudos experimentais correlacionando a HBP com determinados genes, porém até o momento não foi identificada uma alteração genética específica que estaria relacionada ao processo de HBP⁶ (GR D).

e. Síndrome Metabólica, Doenças Cardiovasculares, Disfunção Sexual Erétil e HBP

A Síndrome Metabólica (SM) é caracterizada pelo aumento da resistência à insulina e pela hiperinsulinemia. Seus principais componentes são diabetes mellitus tipo II, hipertensão arterial

sistêmica, obesidade e dislipidemia. Estudos demonstraram uma correlação positiva entre SM e HBP⁹ (GR B).

A prática regular de exercícios físicos, a redução de gordura e o aumento de fibras na dieta, assim como a redução do tabagismo e da glicemia basal melhoram os sintomas relacionados a HBP¹⁰ (GR B).

Admite-se atualmente que a HBP seja um fenômeno sistêmico relacionado a alterações vasculares, hormonais e endoteliais. As estratégias de prevenção que são realizadas principalmente para doenças cardiovasculares podem diminuir a incidência de HBP.

Tratamento :

Os objetivos principais do tratamento da HBP é o alívio dos sintomas, a melhora da qualidade de vida e a identificação de fatores de risco para potenciais complicações e evoluções insatisfatórias⁷(GR A).

Observação e Seguimento Clínico :

Homens com sintomas leves, IPSS abaixo de 7 e com qualidade de vida satisfatória geralmente não necessitam de tratamento intervencionista. Sintomas leves e moderados (IPSS entre 7 e 19) sem alteração da qualidade de vida também podem ser observados sem nenhum tipo de intervenção^{4,11} (GR A).

Identificação de Pacientes com Risco de Progressão :

Há estudos randomizados controlados demonstrando que homens com peso prostático acima de 30 gramas, PSA total maior que 1,5 ng/ml, aumento progressivo do resíduo pós miccional, pico de fluxo urinário reduzido e piora do escore de sintomas prostáticos apresentam alto risco de progressão e complicações. Nesses pacientes a terapia precoce medicamentosa deve ser recomendada^{12,13} (GR A).

Uso de alfa Bloqueadores como monoterapia :

O estroma prostático, o colo vesical e a uretra possuem músculo liso com grande concentração de receptores adrenérgicos alfa-1, e o uso dos alfa-bloqueadores relaxam esta musculatura, podendo ter efeito na indução da apoptose celular prostática.

Estudos randomizados controlados demonstraram a eficácia dos alfa-bloqueadores como monoterapia, provocando alívio dos sintomas e melhora do fluxo urinário. Entretanto, não diminuem a possibilidade de intervenção cirúrgica e de retenção urinária a longo prazo⁷ (GR A).

Os alfa-bloqueadores seletivos, como a tamsulosina e a alfusozina, reduzem a incidência de hipotensão ortostática, principal efeito colateral deste grupo de drogas, porém aumentam a incidência de ejaculação retrógrada. Por outro lado, as drogas não seletivas (doxazosina) podem aumentar esses sintomas⁷ (GR A).

Uso dos inibidores da 5 alfa-redutase (5AR) :

Os inibidores da 5AR utilizados são a finasterida e a dutasterida, sendo que a finasterida inibe a 5AR tipo 2 e a dutasterida inibe 5AR tipos 1 e 2. Essas medicações, após 6 meses de uso contínuo, estão associadas a redução de 50% do PSA e de aproximadamente 20% do volume prostático. Os principais efeitos colaterais são a diminuição da libido, a ejaculação tardia, a disfunção sexual erétil e a ginecomastia^{12,13} (GR A).

Estudos demonstraram que essas drogas reduzem o risco de retenção urinária aguda e de cirurgia ao longo dos anos. Nos pacientes que fazem uso dessas drogas, deve se ficar atento para o PSA basal ^{12,13} (GR A).

Terapia Combinada – Alfa-Bloqueadores + Inibidores da 5 alfa-redutase :

O objetivo da terapia combinada é atuar no componente estático (inibidores da 5AR) e no componente dinâmico (alfa-bloqueadores). Estudos demonstraram que a piora dos sintomas é o principal sinal de progressão da HBP. A terapia combinada foi o tratamento mais efetivo com relação à redução do risco de progressão da HBP e da melhora dos sintomas ¹³ (GR A).

Outro estudo comparando terapia combinada (dutasterida e tamsulosina) com monoterapia (tamsulosina), evidenciou que a terapia combinada foi superior à monoterapia em pacientes com próstatas grandes (maiores que 30 gramas) e sintomas moderados e graves ¹² (GR A).

Uso de Anti-Colinérgicos e HBP:

A prevalência dos sintomas de bexiga hiperativa (BH) aumenta com a idade. Nos casos de hiperatividade detrusora secundária a OIV, a utilização de anti-colinérgicos associados aos alfa-bloqueadores pode ser uma alternativa. Estudos demonstraram não haver aumento da taxa de retenção urinária, porém em pacientes com OIV graves e resíduo pós miccional elevado, esta associação deve ser indicada com parcimônia. ¹⁴ (GR B).

Fitoterapia :

O uso de agentes fitoterápicos como, por exemplo, o fruto do Saw Palmetto (*Serenoa repens*), casca de *Pygeum Africanum*, raiz da *Echinacea Purpurea* e *Hypoxis rooper*, é frequente em países europeus. Essas plantas teoricamente apresentam propriedades anti-proliferativas, anti-inflamatórias e anti-androgênicas. Entretanto, estudos publicados até o momento não evidenciaram qualquer tipo de benefício com este tratamento ^{15,16} (GR A).

Tratamento Minimamente Invasivo :

A cirurgia de ressecção transuretral de próstata é o tratamento padrão ouro para HBP. As terapias minimamente invasivas tem como objetivo reduzir o risco de complicações, o tempo cirúrgico, o tempo de internação e as complicações.

Stents Uretrais

Existem até o momento fracas evidências que comprovem a eficácia deste tipo de tratamento ¹⁷ (GR C).

Termoterapia transuretral por micro-ondas (TUMT):

Existem até o momento fracas evidências que comprovem a eficácia deste tipo de tratamento em comparação à RTU.

A TUMT pode ser realizada em pacientes de alto risco cirúrgico, sendo que os mesmos devem ser informados sobre o potencial risco ¹⁸ (GR A).

Ablação Transuretral por Agulha (TUNA):

Existem até o momento fracas evidências que comprovem uma melhor eficácia deste tipo de tratamento em comparação à RTU. Entretanto, nos pacientes com próstatas pequenas, com sintomas moderados que não queiram ser submetidos a RTU pode ser uma alternativa ¹⁹ (GR A).

Ablação prostática através de Laser :

Estudos demonstram resultados satisfatórios com tipos específicos de laser, podendo ser uma alternativa em pacientes com problemas de coagulação. Entretanto, a RTU ainda é o melhor tratamento disponível²⁰ (GR A).

Tratamentos Cirúrgicos Convencionais:

Os pacientes que são candidatos ao tratamento cirúrgico são aqueles com retenção urinária persistente, infecções urinárias de repetição secundárias à obstrução infravesical, ureterohidronefrose bilateral, insuficiência renal pós-renal, hematúria persistente e falha do tratamento clínico.

Prostatotomia:

A prostatotomia está indicada em pacientes jovens com sintomas moderados e graves, com próstatas menores que 30 gramas sem lobo mediano proeminente²¹ (GR B).

Prostatectomia Aberta :

As indicações clássicas para a prostatectomia aberta são pacientes com próstatas grandes, geralmente maiores que 80 gramas na dependência da experiência do cirurgião²² (GR B).

RTU de próstata:

A RTU de próstata, independente das taxas de complicações, ainda é o melhor tratamento para a HBP com indicação de intervenção cirúrgica, sendo indicada nos pacientes com próstatas menores que 80 gramas²² (GR A).

Recomendações:

É ético informar sobre os aspectos básicos do rastreamento: riscos e potenciais benefícios.	NE 5 - GR D
É recomendada em homens com expectativa de vida mínima de 10 anos, iniciando aos 50 anos. Homens da raça negra ou com parentes de primeiro grau (pai ou irmão) com CaP, devem começar aos 45 anos.	NE 2A - GR B
Acima de 75 anos, se o homem não tiver no mínimo 10 anos de expectativa de vida, haverá baixo potencial de benefício com o rastreamento.	NE 5 - GR D
O toque retal ainda tem importância no rastreamento e no estadiamento, apesar de ser subjetivo e com variabilidade interpessoal entre examinadores.	NE 2C - GR B

<p>A literatura aponta o valor de corte de PSA de 4,0 ng/ml. Porém, tumores de alto grau podem ser encontrados com PSA < 4,0 ng/ml. O corte do PSA pode ser reduzido para 2,5 ng/ml em homens abaixo de 60 anos. E cabe ao médico avaliar o valor de corte do PSA para cada homem individualmente.</p>	<p>NE 2C - GR B</p>
<p>O aumento de PSA acima de 0,75 ng/ml/ano está associado ao risco de CaP, e valores da velocidade do PSA de 0,4 ng/ml/ano podem ser usados em homens mais jovens.</p>	<p>NE 2C - GR B</p>
<p>Homens com PSA inicial muito baixo raramente apresentarão indicação de biópsia prostática em dois ou quatro anos. Indivíduos de descendência Afro-Americana, com história familiar de câncer de próstata ou com PSA inicial $\geq 1,0$ ng/ml devem seguir realizando PSA e toque retal anualmente</p>	<p>NE 5 - GR D</p>
<p>Apesar de o rastreamento proporcionar o aumento de diagnóstico de tumores em estadio mais inicial, reduzir incidência de metástase e melhorar as chances de cura, ainda não está claro o seu impacto na redução de sobrevida geral e sobrevida específica da doença.</p>	<p>NE 1A – GR A</p>

Referências bibliográficas :

1. Welch G, Weinger K, Barry MJ. Quality of life impact lower urinary tract symptom severity : results from the health professionals follow up study. *Urology* 2002;59:245-50.
2. Jacobsen SJ, Girman CJ, Guess HA et al. Natural history of prostatism : longitudinal changes in voiding symptoms in community dwelling men. *J Urol* 1996;155:595-600.
3. Roberts RO, Jacobsen SJ, Jacobsen D et al. Longitudinal changes in peak urinary flow rates in a community based cohort. *J Urol* 2000; 163:107-13.
4. Emberton M, Fitzpatrick JM, Garcia-Losa M, Qisilbash N, Djavan B. Progression of benign prostatic hyperplasia : systematic review of the placebo arms of clinical trials. *BJU Int* 2008; 102(8):981-6.
5. Hegarty PK, Watson RW, Coffey RN, Webber MM, Fitzpatrick JM. Effects on cyclic stretch on prostatic cells culture. *J Urol* 2002;168(5) : 2291-5.
6. Roherborn CG, McConnell JD. Etiology, pathophysiology, epidemiology an natural history of BPH. In : Walsh PC, Retik AB, Vaughan Jr, Wein AJ (eds). *Campbell's Urology*. 9.ed. Philadelphia : WB Saunders; 2007. P.2727-44.

7. Roehrborn CG. BPH Progression : conception and key learning from MTOPS, ALTESS, COMBAT, and ALF-ONE. *BJU Int* 2008;101(suppl 3):17-21.
8. Descazeaud A, Weinbreck N, Robert G, Vacherot F, Abbou CC, Labrousse F, Allory Y, Rubin MA, La Taille A. Inflammation in benign prostatic hyperplasia : a 282 immunohistochemical analysis. *Prostate* 2009; 69(16):1774-80.
9. Moul S, McVary KT. Lower urinary tract symptoms : obesity and metabolic syndrome. *Curr Opin Urol* 2010; 20(1):7-12.
10. Parsons JK, Kashefi C. Physical activity, benign prostatic hyperplasia, and lower urinary tract symptoms. *Eur Urol* 2008; 53(6):1228-35.
11. Wiygul J, Babayan RK. Watchful waiting in benign prostatic hyperplasia. *Curr Opin Urol* 2009; 19(2):3-6.
12. Kaplan SA, Roehrborn CG, McConnell JD, Meehan AG, Suryanawanshi S, Lee JY, Rotonda J, Kusek JW, Nyberg LM. Long-term treatment with finasteride results in clinically significant reduction in total prostate volume compared to placebo over the full range of baseline prostate sizes in men enrolled in the MTOPS trial. *J Urol* 2008;180:1030-33.
13. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damião R, Major-Walker K, Nandy I, Morrill BB, Gagnier P, Montorsi F. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. *Eur Urol* 2010; 57 : 123-31.
14. Blake-James BT, Rashidian A, Ikeda Y, Emberton M. The role of anticholinergics in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int* 2006;99:85-96.
15. Tacklind J, MacDonald R, Rutks I, Wilt TJ. *Serenoa repens* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (2): CD 001423.
16. Wilt T, Ishani A, MacDonald R, Rutks I, Stark G. *Pygeum Africanum* for benign prostatic hyperplasia 2002; *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (1): CD 001044.
17. Lam JS, Volpe MA, Kaplan AS. Use of prostatic stents for the treatment of benign prostatic hyperplasia in high-risk patients. *Curr Urol Rep* 2001; 2(4):277-84.
18. Hoffman RM, Monga M, Elliot SP, Macdonald R, Wilt TJ. Microwave thermotherapy for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Sys Rev* 2007; (4): CD004135.
19. Boyle P, Robertson C, Vaughan ED, Fitzpatrick JM. A meta-analysis of trials of transurethral needle ablation for treating symptomatic benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2004; 94(1):83-8.

20. Lourenco T, Pickard R, Vale L, Grant A, Fraser C, MacLennan G, N'Dow J. Alternative approaches to endoscopic ablation for benign enlargement of the prostate: systematic review of randomized trials. *BMJ* 2008; 337(7660):36-39.
21. Nielsen HO. Transurethral prostatotomy versus transurethral prostatectomy in benign prostatic hypertrophy. A prospective randomized study. *Br. J Urol* 1988;61(5):435-8.
22. Thiel DD, Petrou PP. Electroresection and open surgery. *Urol Clin North Am* 2009; 36(4):461-70.

PROOF

Disfunção do Trato Urinário Inferior na Criança

CLAUDEMIR TRAPP | RICARDO MIYAOKA

INTRODUÇÃO

Os distúrbios miccionais não neurogênicos têm prevalência estimada acima de 15% nas crianças em torno de sete anos de idade [1]. De acordo com a padronização da International Children`s Continence Society (ICCS), as crianças neurologicamente normais que apresentam disfunção do trato urinário inferior podem ser classificadas em dois grupos: as que possuem distúrbios na fase de enchimento vesical – **bexiga hiperativa** - e aquelas com distúrbios na fase de esvaziamento – **disfunção miccional**. Anteriormente à padronização da ICCS outras denominações eram utilizadas para descrever tais disfunções do trato urinário inferior como “bexiga neurogênica não neurogênica”, “bexiga neurogênica oculta”, “Síndrome de Hinman” [1,2].

A **disfunção miccional** refere-se a uma incoordenação vésico-esfincteriana que provoca alteração durante o esvaziamento vesical de crianças que já se submeteram ao *toilet training*. Estas alterações provocam alterações no fluxo urinário, levam a significativos volumes residuais e elevadas pressões intra-vesical. As infecções de urina, as perdas por transbordamento e a constipação são comuns entre estes pacientes [2].

O distúrbio na fase de enchimento refere-se à hiperatividade vesical e também pode ser descrito como síndrome de urgência ou urge-incontinência [2, 3]. A **bexiga hiperativa** é o distúrbio miccional mais prevalente na infância. Acredita-se que algum atraso de desenvolvimento de centros corticais seja responsável pela origem das contrações involuntárias do detrusor (CID). Isto provocaria contrações vesicais durante o enchimento e seriam reconhecidas pelas crianças afetadas como uma sensação de urgência miccional. A hiperatividade vesical e a disfunção miccional podem ser identificadas concomitantemente num mesmo paciente, não sendo raros os casos onde aparecem associadas [3].

A **enurese noturna**, perda involuntária de urina durante o sono, é classificada pela ICCS como uma condição heterogênea com diferentes mecanismos fisiopatológicos. Trata-se de uma situação clínica comum, com prevalência de 10 a 15% entre crianças na faixa etária de cinco a seis anos. Pacientes com disfunções do trato urinário inferior poderão apresentar a enurese noturna como um dos sintomas do distúrbio miccional e, nestes casos, outras queixas estarão associadas (enurese noturna não monossintomática). No entanto, a enurese noturna poderá manifestar-se isoladamente, como uma entidade clínica única, sem outros sintomas paralelos (**enurese noturna monossintomática**). A importância desta distinção é essencial para uma correta abordagem terapêutica [4, 5].

DISFUNÇÃO MICCIONAL

A disfunção miccional infantil decorre de uma incoordenação vésico-esfincteriana, promovendo alterações urodinâmicas importantes. A atividade aumentada da musculatura

perineal e do esfíncter uretral externo durante o período de esvaziamento vesical, ao invés do total relaxamento, resulta em um menor fluxo urinário, pressões elevadas de micção e resíduo importante [3](**GR B**). Os pacientes podem apresentar, ainda, urgência, incontinência, infecções de repetição e alterações intestinais, tais como constipação e encoprese. Estas crianças podem evoluir, se não forem adequadamente tratadas, para uma falência detrusora e, até, para a insuficiência renal crônica [2] (**GR B**).

A avaliação das crianças com suspeita de disfunção miccional deve ser feita através de uma detalhada história médica e obstétrica, atentando-se para história pregressa de oligohidrânio, hidronefrose antenatal, anóxia perinatal, trauma de parto ou sofrimento fetal. Detalhes sobre o período em que a criança fez a transição das fraldas para o controle esfínteriano também são muito importantes. O diário miccional de três dias (**GR D**), trazendo informações sobre frequência de micção, volume máximo urinado, consumo de líquidos, perdas de urina diurna e noturna, compõem parte da avaliação. Para a avaliação da função do intestino grosso, a escala de Bristol tem se mostrado de grande utilidade [2] (**GR D**). No exame físico, especial atenção deve ser dada à região lombo-sacra, inspecionando-se algum desalinhamento ósseo, alterações na coloração da pele da região, presença de tufo de pêlos, ou alterações da prega glútea. As regiões peri-anal e perineal também devem ser cuidadosamente inspecionadas e um breve exame neurológico testando reflexos superficiais pode ser feito [2].

Exames complementares

Exame qualitativo de urina: pode sugerir a presença de infecção ou outras alterações como glicosúria ou proteinúria que poderiam anunciar a presença de diabetes ou lesão renal [3].

Ultrassonografia: deverá dar informações sobre o volume vesical pré e pós-miccional, espessura da parede vesical, existência de alterações pielo-ureterais e a presença de fezes impactadas na ampola retal. Resíduo miccional maior do que 10% da capacidade vesical esperada para a idade é considerado significativo [6, 7](**GR C**). A identificação de fezes na ampola retal, com a largura do reto maior do que 3cm e ausência de desejo evacuatório no momento do exame é um importante sinal de constipação [3] (**GR C.**)

Urofluxometria: a medida do fluxo urinário em crianças que já adquiriram o controle esfínteriano é de extrema importância na disfunção miccional. Quando associada à eletromiografia de superfície faz o diagnóstico de obstrução funcional[8](**GR B**). O fluxo urinário de uma criança normal tem o formato de um sino no gráfico gerado pelo estudo de fluxo livre, independentemente do gênero ou idade. Crianças com uma obstrução dinâmica (disfunção miccional) terão uma interrupção abrupta do fluxo de urina antes de atingir o fluxo máximo, formando uma curva intermitente ou flutuante (curva em stacatto). Além desse fluxo característico, o tempo de fluxo estará aumentado [2] (**GR B**). A realização concomitante da eletromiografia permitirá ao examinador detectar o aumento de atividade da musculatura perineal no momento da interrupção do fluxo urinário [9](**GR B**). A urofluxometria com eletromiografia não é um exame invasivo, pode ser feita com uso de eletrodos cutâneos, adequados para o uso pediátrico e essencial para a definição diagnóstica da disfunção miccional. No entanto, são necessárias duas ou três curvas demonstrando o comportamento

interrompido do fluxo associado a este aumento de atividade perineal, para que se afirme um diagnóstico preciso. Uma outra opção diagnóstica é a vídeo urodinâmica, capaz de detectar a incoordenação pela visibilização da não abertura do colo vesical durante a fase de micção, através de fluoroscopia em tempo real, com a desvantagem de expor a criança à radiação externa. Os estudos urodinâmicos completos nas crianças com disfunção do trato urinário inferior de origem não neurogênica, no entanto, são de indicação muito restrita e devem ser reservados àquelas crianças com falhas terapêuticas, ou quando o rastreamento feito pela fluxometria mostra fluxo permanentemente baixo, sugerindo obstrução anatômica ou hipocontratilidade vesical [3] **(GR C)**.

TRATAMENTO

Tratamentos comportamentais: As orientações para mudanças hábitos baseiam-se na conscientização da criança e da família quanto ao problema. A ingestão adequada de líquidos, um agressivo tratamento da constipação (descrito abaixo), micções programadas pelo relógio e orientações na postura adotada à micção estão entre as mudanças comportamentais que devem ser adotadas. As crianças são estimuladas a usar suportes para os pés no banheiro, que permitem apoio quando estão sentadas no vaso sanitário. Esta manobra auxilia a prensa abdominal permitindo um melhor esvaziamento vesical e colônico. Orientar a criança a urinar sem pressa, permitindo um tempo adequado para o esvaziamento vesical, também é fundamental [2, 10] **(GR D)**.

Biofeedback (Terapia de reabilitação do assoalho pélvico): É uma forma de re-educação da musculatura perineal a partir das informações recebida por meio de eletromiografia de superfície. Com as informações da atividade muscular, o terapeuta orienta o paciente a realizar manobras de relaxamento e contração perineal, monitorando a resposta instantânea em tempo real pela emissão de sinais luminosos ou sonoros. O treinamento permite às crianças, principalmente as maiores, uma conscientização da sua atividade muscular, do seu relaxamento, da força, do tempo de contração e da coordenação. Várias sessões são necessárias para um resultado sustentado [11, 12] **(GR A)**. O sucesso do biofeedback, no entanto, é dependente do nível de dedicação, envolvimento e entendimento do paciente, naturalmente mais difíceis na população pediátrica. A indústria especializada produziu nos últimos anos aparelhos com softwares equipados com animação, o que mostrou boa aceitação pelo público infantil e refletiu-se em bons resultados terapêuticos [12,13] **(GR A)**.

Bloqueadores alfa-adrenérgicos: Os receptores alfa adrenérgicos são encontrados no trato urinário inferior principalmente no colo vesical e uretra proximal. A ativação adrenérgica promove a contração muscular e aumento da resistência ao esvaziamento da bexiga. O bloqueio destes receptores provoca o relaxamento desta musculatura e facilita o esvaziamento vesical. A doxazosina, um bloqueador seletivo dos receptores alfa-1, tem sido empregada e bem tolerada em crianças. Embora existam relatos que entusiasmam o uso deste tipo de

medicação na população pediátrica, não há ainda ensaios clínicos bem delineados mostrando resultados consistentes [14, 15] (**GR C**).

Toxina Botulínica A: O uso de toxina botulínica nos pacientes com diagnóstico de incoordenação vésico-esfincteriana foi utilizado em alguns centros como uma alternativa terapêutica na falha dos tratamentos medicamentosos ou da reabilitação muscular [16, 17]. A injeção endoscópica intra-esfincteriana de 50-100 UI apresentou efeitos transitórios, mas com melhora dos parâmetros clínicos e urodinâmicos [3, 16, 17] (**GR C**).

HIPERATIVIDADE VESICAL

A hiperatividade vesical ou detrusora apresenta-se clinicamente como urgência miccional, incontinência de urgência, aumento da frequência de micção, baixos volumes miccionais e, em alguns pacientes, enurese noturna. As manobras de contenção, com o objetivo de suprimir as contrações involuntárias do detrusor, são características da bexiga hiperativa. As crianças cruzam as pernas e algumas vezes agacham-se e praticamente sentam sobre os tornozelos com a intenção de comprimir a uretra (manobra de Vincent). Os meninos comprimem manualmente a glândula com o mesmo objetivo. As elevadas pressões intra-vesical podem causar refluxo vésico-ureteral secundário [3]. Existe íntima relação entre a constipação e hiperatividade vesical. Acredita-se que o volume fecal aumentado pode desencadear não apenas contrações vesicais, mas também diminuir a capacidade funcional da bexiga [18] (**GR D**).

O exame físico na criança com hiperatividade vesical, via de regra, não demonstra alterações. O ultrassom geralmente não mostra resíduo vesical, mas em casos mais severos pode detectar dilatação ureteral pela presença de refluxo vésico ureteral ou, até, espessamento da parede vesical [18] (**GR D**).

Em um estudo europeu randomizado, multicêntrico, envolvendo aproximadamente 200 crianças, o diagnóstico do distúrbio miccional foi obtido pela história clínica, exame físico e diário miccional de 72 horas. A partir destes dados, as crianças foram classificadas em dois segmentos: aquelas com Síndrome de urgência e as com disfunção miccional. Como conclusão, viu-se que o tratamento padrão para cada disfunção deva ser adotado inicialmente, reservando o estudo urodinâmico para os pacientes com falha terapêutica [19] (**GR A**).

Tratamento

Anticolinérgicos: A oxibutinina, principal representante dos antimuscarínicos, é a droga de primeira escolha no tratamento da hiperatividade detrusora [3, 20, 21] (**GR B**). Os efeitos colaterais desta medicação são muito frequentes e incluem principalmente boca seca e constipação, o que explica a não adesão ou o abandono precoce do tratamento em considerável parte dos casos. Existem poucos estudos randomizados envolvendo a oxibutinina, principalmente em relação aos distúrbios não neurogênicos. Artigos que comparam a sua

eficácia com outros anticolinérgicos como a tolterodina e a propiverina (não disponível no Brasil), na população pediátrica, mostram bons resultados terapêuticos e equivalentes, com menor tolerabilidade para a oxibutinina, exatamente pela incidência dos seus efeitos adversos [20, 22](**GR B**).

Toxina Botulínica A: A toxina botulínica age bloqueando a liberação pré-sináptica da acetilcolina na junção neuromuscular. Esta ação eferente resulta em supressão da atividade contrátil do detrusor. A principal indicação do uso de toxina botulínica em bexiga hiperativa entre as crianças foi a resistência às terapias convencionais [23]. O único estudo que aplicou toxina botulínica em crianças com bexiga hiperativa não neurogênica mostrou resultado de melhora total ou parcial acima de 70%. A dose recomendada neste estudo foi 100 UI [24] (**GR C**).

Neuromodulação sacral: A estimulação elétrica transcutânea das raízes sacrais (S3), introduzida em 2001, tem um mecanismo ainda não totalmente elucidado. Provavelmente a estimulação direta das fibras musculares, a ativação da inervação simpática e a inibição de nervos parassimpáticos que vão em direção à bexiga estão envolvidos na resposta obtida pela neuromodulação. Inicialmente idealizado para aqueles casos refratários ao uso de anticolinérgicos, a eletroestimulação sacral transcutânea, a partir do trabalho de Lordelo e cols., passou a fazer parte das alternativas terapêuticas como um método eficaz e seguro nas crianças com hiperatividade vesical [25] (**GR A**).

Manejo da constipação: O tratamento da constipação é comum às disfunções do trato urinário inferior, sendo imprescindível sua abordagem tanto nas crianças onde fazemos o diagnóstico de bexiga hiperativa, quanto naquelas com quadro de disfunção da micção.

Conforme a definição da North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN), constipação é o atraso ou dificuldade em defecação presentes por duas ou mais semanas. A causa mais comum de constipação após o período neonatal é a funcional. A constipação funcional é, na maioria das vezes, causada por dolorosas evacuações, o que leva às crianças à retenção de fezes, a fim de evitar a dor provocada pelo ato de defecar. À semelhança daquelas crianças com disfunção do trato urinário inferior, a criança constipada procura através da contração do esfíncter anal, dos glúteos e conseqüentemente de toda musculatura perineal, suprimir o desejo de evacuar a fim de evitar a dor [26,27](**GR D**). O tratamento da constipação de maneira contundente é imprescindível para a resolução da disfunção do trato urinário inferior, tanto nos pacientes com hiperatividade vesical, quanto naqueles com disfunção miccional [2, 3, 13]. A abordagem da constipação funcional segue as seguintes etapas: constatação da presença de impactação fecal; tratamento das fezes impactadas; tratamento medicamentoso de manutenção; e reeducação comportamental [27,28](**GR C**).

A desimpactação retal pode ser obtida com tratamento via oral ou retal ou combinada. Os tratamentos por via baixa são invasivos, no entanto, mais rápidos. A escolha do tratamento deve ser feita após discussão cuidadosa com a família. Pela via retal, poderão ser utilizados

enemas ou supositórios de glicerina (**GR C**). A desimpactação por via oral tem sido feita com doses altas de óleo mineral ou polietilenoglicol [27] (**GR C**).

Terapia de Manutenção: após completa limpeza do reto, o foco do tratamento é evitar a recorrência da impactação.

O tratamento inclui intervenções dietéticas, modificações comportamentais e uso de laxativos. Uma dieta balanceada contendo grãos, frutas, vegetais, e o incentivo pela ingestão de líquidos são importantes e devem ser adotados na orientação destas crianças [27-29] (**GR D**).

Entre as medicações de manutenção, tanto o óleo mineral (lubrificante), quanto o hidróxido de magnésio, a lactulose ou o sorbitol (laxantes osmóticos) são igualmente seguros e eficientes para o uso pediátrico [28,29] (**GR A**).

ENURESE NOTURNA MONOSSINTOMÁTICA

Enurese noturna em crianças sem outras queixas urinárias ou sem história de qualquer disfunção do trato urinário inferior é definida como enurese noturna monossintomática (ENM). Os mecanismos fisiopatológicos são heterogêneos, mas, de maneira geral, podem ser divididos em: enurese poliúrica e enurese detrusor-dependente (menor capacidade vesical ou hiperatividade vesical) [4].

A abordagem terapêutica da enurese noturna não monossintomática será dirigida para a disfunção do trato urinário subjacente. O tratamento do distúrbio urinário, seja a hiperatividade vesical ou a disfunção miccional, deverá levar à melhora sintomática da criança, com resolução da enurese noturna conseqüentemente [4, 5, 30].

A terapia da enurese monossintomática merece considerações especiais. A enurese noturna monossintomática pode ser classificada em primária ou secundária. A enurese primária refere-se àquelas crianças, com mais de 5 anos de idade, que perdem urina no mínimo duas vezes por semana e jamais adquiriram o controle noturno. Já na enurese secundária, a criança teve um período acima de seis meses sem perdas e, a partir de um momento, ela passa a não ter o controle noturno. A importância desta distinção deve-se ao fato de que a enurese noturna secundária muitas vezes tem causas psicológicas e uma avaliação especial deverá ser realizada [31].

Os tratamentos utilizados para ENM variam desde medidas comportamentais, passando por medicamentos, até o uso de alarmes para despertar as crianças [25].

Terapia Comportamental: Procura modificar comportamentos da criança. É a primeira linha de abordagem e, embora os resultados não sejam completamente satisfatórios, devem ser inicialmente tentados pelos poucos efeitos adversos e baixo custo. Diferentes técnicas podem ser empregadas:

- **reforço positivo:** medidas de redução na ingestão de líquidos à noite são associados a controles escritos (diário de noites secas) que procuram fazer um monitoramento das perdas, com premiação para as noites secas [5] (**GR A**).

-**controle de retenção:** as crianças são orientadas, durante o dia, a adiar a micção com o objetivo de acomodar o detrusor, fazendo com que elas se habituem a volumes maiores. Esta

medida poderia trazer benefícios durante a noite. Não há evidência de benefícios quando usado isoladamente [31] (GR D);

-treinamento motivacional: procura-se motivar a criança a responsabilizar-se pelo tratamento. Medidas como lavar a roupa molhada é um exemplo de como envolver a criança neste treinamento, mas não deve ter caráter punitivo. Os resultados apresentam menos de 25 % de melhora [5] (GR A).

DDAVP (Desmopressina): Este análogo sintético do hormônio antidiurético (ADH) deve ser utilizado nas crianças em que a avaliação sugere poliúria noturna (volume urinado noturno acima de 130% da capacidade vesical da criança). Os índices de sucesso com a desmopressina situam-se em torno de 70%(GR A). A retirada do medicamento, entretanto, tem um índice elevado de recidiva [28]. O DDAVP está disponível em comprimidos de 0,1 e 0,2 mg para ingestão via oral ou em spray nasal de 10µcg por aplicação. Esta via, porém, associa-se a risco considerável de superdosagem e hiponatremia e deve ser preterida [4, 32,33](GR A).

Alarme: dispositivo colocado junto à roupa da criança que emite som no momento da micção. O dispositivo tem a intenção de acordar a criança e provocar a inibição do reflexo do ato miccional, estimulando o paciente ir ao banheiro. O alarme exige envolvimento da criança e da família e o início da sua utilização requer paciência até todos estarem adequadamente adaptados [30]. Os resultados com o uso de alarmes noturnos mostram resolução total da enurese ao redor de 75%(GR A). Uma vantagem adicional do método sobre o tratamento farmacológico é a sustentabilidade do resultado após sua retirada [34] (GR A).

Antidepressivos Tricíclicos: Representado principalmente pela imipramina, os antidepressivos são considerados segunda linha de tratamento farmacológico em enurese. Apenas 50% dos pacientes melhoram com estes medicamentos e a retirada da droga é acompanhada de um alto índice de recidiva da enurese [35] (GR A). Atualmente, esta modalidade terapêutica está em desuso.

Recomendações:

É ético informar sobre os aspectos básicos do rastreamento: riscos e potenciais benefícios.	NE 5 - GR D
É recomendada em homens com expectativa de vida mínima de 10 anos, iniciando aos 50 anos. Homens da raça negra ou com parentes de primeiro grau (pai ou irmão) com CaP, devem começar aos 45 anos.	NE 2A - GR B

Acima de 75 anos, se o homem não tiver no mínimo 10 anos de expectativa de vida, haverá baixo potencial de benefício com o rastreamento.	NE 5 - GR D
O toque retal ainda tem importância no rastreamento e no estadiamento, apesar de ser subjetivo e com variabilidade interpessoal entre examinadores.	NE 2C - GR B
A literatura aponta o valor de corte de PSA de 4,0 ng/ml. Porém, tumores de alto grau podem ser encontrados com PSA < 4,0 ng/ml. O corte do PSA pode ser reduzido para 2,5 ng/ml em homens abaixo de 60 anos. E cabe ao médico avaliar o valor de corte do PSA para cada homem individualmente.	NE 2C - GR B
O aumento de PSA acima de 0,75 ng/ml/ano está associado ao risco de CaP, e valores da velocidade do PSA de 0,4 ng/ml/ano podem ser usados em homens mais jovens.	NE 2C - GR B
Homens com PSA inicial muito baixo raramente apresentarão indicação de biópsia prostática em dois ou quatro anos. Indivíduos de descendência Afro-Americana, com história familiar de câncer de próstata ou com PSA inicial $\geq 1,0$ ng/ml devem seguir realizando PSA e toque retal anualmente	NE 5 - GR D
Apesar de o rastreamento proporcionar o aumento de diagnóstico de tumores em estadio mais inicial, reduzir incidência de metástase e melhorar as chances de cura, ainda não está claro o seu impacto na redução de sobrevida geral e sobrevida específica da doença.	NE 1A – GR A

BIBLIOGRAFIA

- [1] Hoebeke P. New horizons in managing lower urinary tract dysfunction in children. J Urol 2010; 184(2): 417-8.
- [2] Chase J, Austin P, Hoebeke P, McKenna P. The management of dysfunctional voiding in children: a report from the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society. J Urol 2010;183(4):1296-302.
- [3] Leclair MD, Heloury Y. Non-neurogenic elimination disorders in children. J Pediatr Urol 2010; 6(4):338-45.
- [4] Kwak KW, Lee YS, Park KH, Baek M. Efficacy of desmopressin and enuresis alarm as first and second line treatment for primary monosymptomatic nocturnal enuresis: prospective randomized crossover study. J Urol 2010;184(6):2521-6.

- [5] Glazener CM, Evans JH, Peto RE. Treating nocturnal enuresis in children: review of evidence. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2004;31(4):223-34.
- [6] Maizels M, Zaontz MR, Firlit CF. Role of in-office ultrasonography in screening infants and children for urinary obstruction. *Urol Clin North Am* 1990; 17(2):429-35.
- [7] Yeung CK, Sreedhar B, Leung VT, Metreweli C. Ultrasound bladder measurements in patients with primary nocturnal enuresis: a urodynamic and treatment outcome correlation. *J Urol* 2004;171(6 Pt 2):2589-94.
- [8] Yang SS, Wang CC, Chen YT. Home uroflowmetry for the evaluation of boys with urinary incontinence. *J Urol* 2003;169(4):1505-7.
- [9] Neveus T, von Gontard A, Hoebeke P, Hjalmas K, Bauer S, Bower W, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: report from the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society. *J Urol* 2006; 176(1):314-24.
- [10] Glassberg KI, Combs AJ. Nonneurogenic voiding disorders: what's new? *Curr Opin Urol* 2009; 19(4):412-8.
- [11] Kibar Y, Demir E, Irkilata C, Ors O, Gok F, Dayanc M. Effect of biofeedback treatment on spinning top urethra in children with voiding dysfunction. *Urology*. 2007; 70(4):781-4.
- [12] McKenna PH, Herndon CD, Connery S, Ferrer FA. Pelvic floor muscle retraining for pediatric voiding dysfunction using interactive computer games. *J Urol* 1999; 162(3 Pt 2):1056-62.
- [13] Vasconcelos M, Lima E, Caiafa L, Noronha A, Cangussu R, Gomes S, et al. Voiding dysfunction in children. Pelvic-floor exercises or biofeedback therapy: a randomized study. *Pediatr Nephrol* 2006; 21(12):1858-64.
- [14] Kramer SA, Rathbun SR, Elkins D, Karnes RJ, Husmann DA. Double-blind placebo controlled study of alpha-adrenergic receptor antagonists (doxazosin) for treatment of voiding dysfunction in the pediatric population. *J Urol* 2005; 173(6):2121-4.
- [15] Yucel S, Akkaya E, Guntekin E, Kukul E, Akman S, Melikoglu M, et al. Can alpha-blocker therapy be an alternative to biofeedback for dysfunctional voiding and urinary retention? A prospective study. *J Urol* 2005; 174(4 Pt 2):1612-5.
- [16] Petronijevic V, Lazovic M, Vlajkovic M, Slavkovic A, Golubovic E, Miljkovic P. Botulinum toxin type A in combination with standard urotherapy for children with dysfunctional voiding. *J Urol* 2007;178(6):2599-602.
- [17] Radojicic ZI, Perovic SV, Milic NM. Is it reasonable to treat refractory voiding dysfunction in children with botulinum-A toxin? *J Urol* 2006; 176(1):332-6.
- [18] Franco I. Overactive bladder in children. Part 2: Management. *J Urol* 2007; 178(3 Pt 1):769-74.
- [19] Bael A, Lax H, de Jong TP, Hoebeke P, Nijman RJ, Sixt R, et al. The relevance of urodynamic studies for Urge syndrome and dysfunctional voiding: a multicenter controlled trial in children. *J Urol* 2008; 180(4):1486-93.
- [20] Kilic N, Balkan E, Akgoz S, Sen N, Dogruyol H. Comparison of the effectiveness and side-effects of tolterodine and oxybutynin in children with detrusor instability. *Int J Urol* 2006; 13(2):105-8.
- [21] Franco I, Horowitz M, Grady R, Adams RC, de Jong TP, Lindert K, et al. Efficacy and safety of oxybutynin in children with detrusor hyperreflexia secondary to neurogenic bladder dysfunction. *J Urol* 2005;173(1):221-5.

- [22] Alloussi S, Murtz G, Braun R, Gerhardt U, Heinrich M, Hellmis E, et al. Efficacy, tolerability and safety of propiverine hydrochloride in comparison to oxybutynin in children with urge incontinence due to overactive bladder: Results of a multicentre observational cohort study. *BJU Int*; 106(4):550-6.
- [23] DasGupta R, Murphy FL. Botulinum toxin in paediatric urology: a systematic literature review. *Pediatr Surg Int* 2009; 25(1):19-23.
- [24] Hoebeke P, De Caestecker K, Vande Walle J, Dehoorne J, Raes A, Verleyen P, et al. The effect of botulinum-A toxin in incontinent children with therapy resistant overactive detrusor. *J Urol* 2006; 176(1):328-30.
- [25] Lordelo P, Teles A, Veiga ML, Correia LC, Barroso U, Jr. Transcutaneous electrical nerve stimulation in children with overactive bladder: a randomized clinical trial. *J Urol*; 184(2):683-9.
- [26] Evaluation and treatment of constipation in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43(3):e1-13.
- [27] Roth TJ, Vandersteen DR, Hollatz P, Inman BA, Reinberg YE. Sacral neuromodulation for the dysfunctional elimination syndrome: a single center experience with 20 children. *J Urol* 2008;180(1):306-11
- [28] Evaluation and treatment of constipation in children: summary of updated recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43(3):405-7.
- [29] Pijpers MA, Tabbers MM, Benninga MA, Berger MY. Currently recommended treatments of childhood constipation are not evidence based: a systematic literature review on the effect of laxative treatment and dietary measures. *Arch Dis Child* 2009; 94(2):117-31.
- [30] Pereira RF, Silveiras EF, Braga PF. Behavioral alarm treatment for nocturnal enuresis. *Int Braz J Urol*; 36(3):332-8.
- [31] Hjalmas K, Arnold T, Bower W, Caione P, Chiozza LM, von Gontard A, et al. Nocturnal enuresis: an international evidence based management strategy. *J Urol* 2004;171(6 Pt 2):2545-61.
- [32] Alloussi SH, Murtz G, Lang C, Madersbacher H, Strugala G, Seibold J, et al. Desmopressin treatment regimens in monosymptomatic and nonmonosymptomatic enuresis: A review from a clinical perspective. *J Pediatr Urol* Jun 22 (Epub ahead of print).
- [33] Glazener CM, Evans JH. Desmopressin for nocturnal enuresis in children. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2002(3):CD002112.
- [34] Glazener CM, Evans JH, Peto RE. Alarm interventions for nocturnal enuresis in children. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2005(2):CD002911.
- [35] Glazener CM, Evans JH. Simple behavioural and physical interventions for nocturnal enuresis in children. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2002(2):CD003637.

DISFUNÇÃO MICCIONAL DE ORIGEM NEUROLÓGICA: TRAUMA RAQUIMEDULAR, DOENÇAS DEGENERATIVAS, DOENÇAS INFECCIOSAS

CARLOS ALBERTO RICETTO SACOMANI

A busca foi feita pelo MEDLINE E LILACS utilizando-se os termos disfunção miccional (voiding dysfunction), bexiga neurogênica (neurogenic bladder) e urodinâmica (urodynamics)

INTRODUÇÃO

O controle do ciclo da micção pressupõe uma perfeita integração com o sistema nervoso central (S.N.C.). Portanto, doenças neurológicas de maneira geral podem, dependendo da área do S.N.C. ou da inervação periférica comprometidas, determinar disfunções tanto no armazenamento, como no esvaziamento vesical. O presente texto tem como intuito rever as alterações causadas em determinados distúrbios neurológicos, bem como sua avaliação (1)

AValiação DIAGNÓSTICA

O diagnóstico adequado das repercussões sobre o trato urinário inferior dos distúrbios de origem neurogênica é primordial para estabelecer o tratamento correto.

A anamnese deve conter dados sobre a doença neurológica de base, os sintomas neurológicos propriamente ditos (de cunho motor e sensitivo), presença de espasticidade, estado cognitivo, mobilidade e habilidade manual, uso de medicações, cirurgias prévias e condições socioeconômicas (2). Os sintomas urinários também devem ser colhidos, com informações referentes à presença ou não de urgência, continência adequada ou não, sensibilidade vesical (desejo miccional), esvaziamento eficiente ou não, necessidade de cateterismo intermitente ou sondagem vesical de demora.

O diário miccional de três dias auxilia na avaliação do padrão miccional do doente (3) e no acompanhamento do tratamento proposto (GR D).

O exame físico deve incluir a pesquisa da marcha, da motricidade, sensibilidade e dos reflexos profundos.

A uretrocistografia fornece informações sobre a morfologia da bexiga urinária, bem como a presença de refluxo vesico-ureteral. A ultrassonografia pode ser utilizada para avaliação do trato urinário superior. Outros exames como sedimento urinário, urocultura, dosagem de uréia e creatinina complementam a análise do paciente (3). O emprego de todos os exames acima foi baseado em diretrizes e consensos de especialistas (GR D).

EXAME URODINÂMICO (GR B)

O exame urodinâmico é recomendável na análise das disfunções vesicais neurogênicas (4-8) Trata-se de método propedêutico que permite a avaliação funcional do trato urinário inferior. Neste capítulo, não cabe discutir como este é realizado, mas sim as alterações relacionadas aos distúrbios neurológicos.

O exame urodinâmico possibilita avaliar vários aspectos relacionados ao funcionamento do trato urinário inferior (8) (GR B) como capacidade cistométrica, complacência, presença de contrações detrusoras involuntárias, contratilidade vesical durante o esvaziamento, atividade esfíncteriana, existência de dissinergismo vesico-esfíncteriano

McGuire et al. (9) demonstraram que pressão detrusora superior a 40 cm H₂O na cistometria estava relacionada com maior risco de deteriorização do trato urinário superior (T.U.S.) em crianças com mielodisplasia. Bruschini et al. (10) também constataram maior risco de lesão renal em crianças com mielomeningocele. Portanto, a utilização desse parâmetro nesse grupo de pacientes é recomendada (GR B). Dong et al. (4) também observaram risco aumentado de comprometimento do T.U.S. em indivíduos com trauma raquimedular e pressão detrusora superior a 40 cm H₂O no final do enchimento vesical (GR B). Em outras doenças neurológicas, contudo, maiores estudos se fazem necessários (11) e a utilização desse parâmetro se baseia em opinião de especialistas e consensos (GR D).

Considerações sobre distúrbios neurológicos mais comuns

Trauma raquimedular (T.R.M.)

Na fase inicial, nas primeiras semanas ou meses após o T.R.M., o paciente passa por uma fase denominada de choque medular. Nesse período, a contratilidade detrusora é o achado urodinâmico observado (12). Terminada a etapa de choque medular, o padrão vesical dependerá do nível da lesão, bem como do fato de ser completa ou incompleta. Lesões

cervicais e torácicas usualmente determinam hiperatividade detrusora de origem neurogênica associada ao dissinergismo vesico- esfinteriano. Traumas acometendo região lombar e sacral podem ocasionar aconstratibilidade detrusora. Contudo, há que se ressaltar que lesões parciais, ampliação da área de isquemia medular ou procedimentos cirúrgicos podem levar a diferentes padrões vesicais. Blaivas (13) demonstrou que 15% dos doentes com acometimento cervical, 10% daqueles com trauma torácico e 60% dos indivíduos com lesão lombar apresentavam padrões diferentes do esperado pelo nível envolvido. Sacomani e cols. (5) também chegaram à conclusão semelhante.

Cuidado especial deve se ter na realização da urodinâmica em pacientes com T.R.M. acima de T6. Nesses casos, disrreflexia autonômica pode acontecer. Esta caracteriza-se por elevação da pressão arterial associada a bradicardia e sudorese. O pronto controle da pressão arterial deve ser iniciado, bem como a interrupção do exame.

Acidente vascular cerebral (A.V.C.)

Nas primeiras horas ou dias após o A.V.C., retenção urinária pode ocorrer devido à aconstratibilidade detrusora (14). O mecanismo dessa fase de “choque cerebral” ainda não foi decifrado. Após esse período, 80% dos pacientes apresentam hiperatividade detrusora de origem neurogênica (15). O tipo de A.V.C. (isquêmico ou hemorrágico) e a localização da lesão encefálica podem determinar diferentes padrões urodinâmicos (16;17). Como reflexo da hiperatividade detrusora, os sintomas de armazenamento prevalecem nos doentes com A.V.C.

Esclerose múltipla

Esclerose múltipla é uma doença auto-imune caracterizada pelo desenvolvimento de placas ou zonas de desmielinização que pode evoluir em surtos e remissões. O acometimento é exclusivo do S.N.C. e ocorre preferencialmente no nervo óptico, no cerebelo, no cérebro, no tronco cerebral e nas colunas dorsal e lateral da medula espinal (18). Do ponto de vista urológico, embora boa parte dos doentes seja assintomática, cerca de 80% apresentam disfunções miccionais (19;20). Alguns casos tem seu diagnóstico suspeitado devido aos sintomas do trato urinário inferior (21). Como a afecção pode ocorrer em diferentes áreas do S.N.C, variados achados urodinâmicos podem estar presentes. Contudo, a hiperatividade detrusora isolada é o padrão mais comum (22;23). Dissinergismo vesico-esfinteriano e aconstratibilidade também podem ser encontrados. A avaliação urodinâmica permite, portanto, melhor avaliar e conduzir o tratamento nesse grupo de pacientes (GR B).

Doença de Parkinson

A doença de Parkinson (D.P.) se deve à degeneração da substância nigra. Sintomas urinários estão presentes em 35 a 70% dos indivíduos (24). Deve-se, contudo, ressaltar que a faixa etária da D.P. é a mesma da hiperplasia benigna prostática (H.B.P.). Fica, portanto, difícil, por vezes, diferenciar as alterações provocadas pela H.B.P., pelo envelhecimento vesical e pela D.P. O achado urodinâmico mais comum é a hiperatividade detrusora (25). Bradicinesia do esfíncter estriado uretral e pseudodissinergia pode ocorrer em indivíduos com D.P (26). Dissinergia vesico-esfinteriana pode ocorrer em cerca de 5% dos doentes (24). Sammour et al. (27) demonstraram, recentemente, correlação entre a gravidade do comprometimento neurológico e os sintomas urinários.

Lesões neuronais periféricas

As lesões neuronais periféricas são menos comuns e, em geral, se devem a processos infecciosos e inflamatórios. Na maioria das vezes, o padrão urodinâmico identificado é o de hipocontratibilidade detrusora associado a diminuição da sensibilidade vesical (28).

Recomendações:

É ético informar sobre os aspectos básicos do rastreamento: riscos e potenciais benefícios.	NE 5 - GR D
É recomendada em homens com expectativa de vida mínima de 10 anos, iniciando aos 50 anos. Homens da raça negra ou com parentes de primeiro grau (pai ou irmão) com CaP, devem começar aos 45 anos.	NE 2A - GR B

Acima de 75 anos, se o homem não tiver no mínimo 10 anos de expectativa de vida, haverá baixo potencial de benefício com o rastreamento.	NE 5 - GR D
O toque retal ainda tem importância no rastreamento e no estadiamento, apesar de ser subjetivo e com variabilidade interpessoal entre examinadores.	NE 2C - GR B
A literatura aponta o valor de corte de PSA de 4,0 ng/ml. Porém, tumores de alto grau podem ser encontrados com PSA < 4,0 ng/ml. O corte do PSA pode ser reduzido para 2,5 ng/ml em homens abaixo de 60 anos. E cabe ao médico avaliar o valor de corte do PSA para cada homem individualmente.	NE 2C - GR B
O aumento de PSA acima de 0,75 ng/ml/ano está associado ao risco de CaP, e valores da velocidade do PSA de 0,4 ng/ml/ano podem ser usados em homens mais jovens.	NE 2C - GR B
Homens com PSA inicial muito baixo raramente apresentarão indicação de biópsia prostática em dois ou quatro anos. Indivíduos de descendência Afro-Americana, com história familiar de câncer de próstata ou com PSA inicial $\geq 1,0$ ng/ml devem seguir realizando PSA e toque retal anualmente	NE 5 - GR D
Apesar de o rastreamento proporcionar o aumento de diagnóstico de tumores em estadio mais inicial, reduzir incidência de metástase e melhorar as chances de cura, ainda não está claro o seu impacto na redução de sobrevida geral e sobrevida específica da doença.	NE 1A – GR A

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

(1) Chai TC, Steers WD. Neurophysiology of micturition and continence. Urol Clin North Am 1996; 23(2):221-236.

(2) Stohrer M, Blok B, Castro-Diaz D, Chartier-Kastler E, Del Popolo G, Kramer G et al. EAU guidelines on neurogenic lower urinary tract dysfunction. Eur Urol 2009; 56(1):81-88.

(3) Stohrer M, Goepel M, Kondo A, Kramer G, Madersbacher H, Millard R et al. The standardization of terminology in neurogenic lower urinary tract dysfunction: with suggestions for diagnostic procedures. International Continence Society Standardization Committee. Neurourol Urodyn 1999; 18(2):139-158.

(4) Dong D, Xu Z, Shi B, Chen J, Jiang X, Wang H. Urodynamic study in the neurogenic bladder dysfunction caused by intervertebral disk hernia. Neurourol Urodyn 2006; 25(5):446-450.

- (5) Sacomani CA, Trigo-Rocha FE, Gomes CM, Greve JA, Barros TE, Arap S. Effect of the trauma mechanism on the bladder-sphincteric behavior after spinal cord injury. *Spinal Cord* 2003; 41(1):12-15.
- (6) Watanabe T, Rivas DA, Chancellor MB. Urodynamics of spinal cord injury. *Urol Clin North Am* 1996; 23(3):459-473.
- (7) Watanabe T, Vaccaro AR, Kumon H, Welch WC, Rivas DA, Chancellor MB. High incidence of occult neurogenic bladder dysfunction in neurologically intact patients with thoracolumbar spinal injuries. *J Urol* 1998; 159(3):965-968.
- (8) Wyndaele JJ, Kovindha A, Madersbacher H, Radziszewski P, Ruffion A, Schurch B et al. Neurologic urinary incontinence. *Neurourol Urodyn* 2010; 29(1):159-164.
- (9) McGuire EJ, Woodside JR, Borden TA, Weiss RM. Prognostic value of urodynamic testing in myelodysplastic patients. *J Urol* 1981; 126(2):205-209.
- (10) Bruschini H, Almeida FG, Srougi M. Upper and lower urinary tract evaluation of 104 patients with myelomeningocele without adequate urological management. *World J Urol* 2006; 24(2):224-228.
- (11) Wyndaele JJ, Bruschini H, Madersbacher H, Moore K, Pontari M, Wein A. Neurological patients need evidence-based urological care. *Neurourol Urodyn* 2010; 29(4):662-669.
- (12) Ditunno JF, Little JW, Tessler A, Burns AS. Spinal shock revisited: a four-phase model. *Spinal Cord* 2004; 42(7):383-395.
- (13) Blaivas JG. Diagnostic evaluation. *Semin Urol* 1989; 7(2):65-77.
- (14) Burney TL, Senapati M, Desai S, Choudhary ST, Badlani GH. Acute cerebrovascular accident and lower urinary tract dysfunction: a prospective correlation of the site of brain injury with urodynamic findings. *J Urol* 1996; 156(5):1748-1750.
- (15) Nitti VW, Adler H, Combs AJ. The role of urodynamics in the evaluation of voiding dysfunction in men after cerebrovascular accident. *J Urol* 1996; 155(1):263-266.
- (16) Han KS, Heo SH, Lee SJ, Jeon SH, Yoo KH. Comparison of urodynamics between ischemic and hemorrhagic stroke patients; can we suggest the category of urinary dysfunction in patients with cerebrovascular accident according to type of stroke? *Neurourol Urodyn* 2010; 29(3):387-390.
- (17) Sakakibara R, Hattori T, Yasuda K, Yamanishi T. Micturitional disturbance and the pontine tegmental lesion: urodynamic and MRI analyses of vascular cases. *J Neurol Sci* 1996; 141(1-2):105-110.
- (18) Hinson JL, Boone TB. Urodynamics and multiple sclerosis. *Urol Clin North Am* 1996; 23(3):475-481.
- (19) Bemelmans BL, Hommes OR, Van Kerrebroeck PE, Lemmens WA, Doesburg WH, Debruyne FM. Evidence for early lower urinary tract dysfunction in clinically silent multiple sclerosis. *J Urol* 1991; 145(6):1219-1224.
- (20) Goldstein I, Siroky MB, Sax DS, Krane RJ. Neurourologic abnormalities in multiple sclerosis. *J Urol* 1982; 128(3):541-545.
- (21) Dula E, Leach GE. Role of urologist in diagnosis of multiple sclerosis. *Urology* 1991; 37(4):311-313.
- (22) Araki I, Matsui M, Ozawa K, Takeda M, Kuno S. Relationship of bladder dysfunction to lesion site in multiple sclerosis. *J Urol* 2003; 169(4):1384-1387.

- (23) Barbalias GA, Nikiforidis G, Liatsikos EN. Vesicourethral dysfunction associated with multiple sclerosis: clinical and urodynamic perspectives. *J Urol* 1998; 160(1):106-111.
- (24) Siroky MB. Neurological disorders cerebrovascular disease and parkinsonism. *Urol Clin North Am* 2003; 30(1):27-47, v.
- (25) Araki I, Kitahara M, Oida T, Kuno S. Voiding dysfunction and Parkinson's disease: urodynamic abnormalities and urinary symptoms. *J Urol* 2000; 164(5):1640-1643.
- (26) Pavlakis AJ, Siroky MB, Goldstein I, Krane RJ. Neurourologic findings in Parkinson's disease. *J Urol* 1983; 129(1):80-83.
- (27) Sammour ZM, Gomes CM, Barbosa ER, Lopes RI, Sallem FS, Trigo-Rocha FE et al. Voiding dysfunction in patients with Parkinson's disease: impact of neurological impairment and clinical parameters. *Neurourol Urodyn* 2009; 28(6):510-515.
- (28) Nickell K, Boone TB. Peripheral neuropathy and peripheral nerve injury. *Urol Clin North Am* 1996; 23(3):491-500.

DIAGNÓSTICO DAS DISFUNÇÕES MICCIONAIS: EXAMES LABORATORIAIS, IMAGEM E URODINÂMICA

CARLOS ARTURO LEVI D'ANCONA | JOSÉ TADEU NUNES TAMANINI
DANIEL CARLOS DA SILVA

A busca foi realizada com base nos artigos publicados no pubmed

DESCRITORES: mictional dysfunction, investigation, urodynamic assesment, image assesment, laboratorial assesment, neurogenic bladder.

23. Avaliação Inicial

O diagnóstico precoce das Disfunções Neurogênicas do Trato Urinário Inferior (DNTUI) é essencial e deve ser feito o mais rápido possível (1). (GR B)

24. Exames Laboratoriais

2.1 Urina tipo I e Urocultura:

Devem ser realizadas na primeira avaliação do paciente com DNTUI. Possíveis achados relevantes:

Hematúria: sugere trauma, infecção do trato urinário, tumor e/ou litíase urinária.

Proteinúria: indício de insuficiência renal crônica.

Leucocitúria: representa processo inflamatório e/ou infeccioso.

Urocultura: é o melhor método para diagnóstico de infecção do trato urinário.

O emprego de fitas reagentes para análise de urina deve ser incentivado por não requerer tecnologia e equipamentos sofisticados (2,3) (GR D).

2.2 Creatinina e clearance de creatinina

Literatura controversa quanto ao uso da creatinina e do clearance de creatinina para diagnóstico e seguimento de pacientes com lesões neurológicas e DNTUI. Isso ocorre devido à diminuição de massa muscular principalmente em pacientes com lesões medulares. A Sociedade Americana de Paraplegia (APS) recomenda que, já na admissão, a creatinina sérica seja aferida (4,5) (GR D).

25. Exames de Imagem

f. **Ultrassom de vias urinárias:** não detecta lesões renais iniciais, mas devido à facilidade de realização e custo, é o mais indicado. Pode ser realizado anualmente (4). A avaliação da hipertrofia detrusora por meio do ultrassom pode ser método eficaz para diagnosticar obstrução infravesical, hiperatividade detrusora e disfunção miccional detrusora de origem neurogênica. Pode ser utilizado no diagnóstico, na avaliação de tratamentos instituídos e em estudos epidemiológicos. Várias são as medidas utilizadas: espessura do detrusor e da parede vesical, além do peso estimado da bexiga. Faltam estudos padronizando o local da aferição e o volume de urina da bexiga (6) (GR D).

3.2 Mapeamento renal com radioisótopo (Ácido Dimercaptosuccínico - DMSA): Exame de escolha para detecção inicial de cicatriz renal e no seguimento (7,8,9) (GR D).

g. **Cistografia miccional:** Pode revelar irregularidades da parede (divertículos, trabeculações e tumores), refluxo vesicoureteral, abertura do colo vesical, dilatação de uretra proximal, cálculo vesical, estenose da uretra e resíduo pós-miccional (10) (GR D).

3.3 Urografia Excretora: método pouco utilizado, pois emprega contraste iodado (potencialmente alergênico), necessita preparo intestinal (difícil realização em pacientes neurológicos), além de emitir radiação ionizante (4) (GR D).

3.4 **Tomografia computadorizada (TC):** exame de uso crescente para a avaliação complementar do trato urinário de adultos e crianças. Substitui a urografia excretora com a vantagem de apresentar mais detalhes anatômicos, porém com o mesmo inconveniente do uso de contraste iodado e radiação ionizante (11) (GR D).

3.5 **Ressonância Magnética (RM):** A uroressonância permite ótima avaliação dos rins e parênquima renal. A visualização de ureteres normais é prejudicada, entretanto, melhora se houver ureteronefrose. Esse exame não utiliza radiações ionizantes e/ou contraste, tendo indicação na gestação e em pacientes alérgicos ao iodo (11,12) (GR B).

3.6 **Cistoscopia:** não é recomendada como exame de rotina e, sim, para investigação de casos especiais com suspeita de cálculos vesicais, tumor vesical e fístulas urinárias (4,10) (GR D).

26. Avaliação Urodinâmica (AU)

É de fundamental importância em casos de DNTUI, pois estudos têm mostrado que não é possível prever com exatidão a função do trato urinário inferior com base apenas na avaliação clínica neurológica e radiológica (1,4,13). A AU é exame diagnóstico recomendado em casos de DNTUI (4) (GR B).

Não há estudos bem conduzidos que indiquem qual a periodicidade de realização da AU. Nenhum paciente portador de DNTUI deve ficar mais de dois anos sem realizar este exame (1,4) (GR B).

5. **Videourodinâmica:** combinação de AU e imagens radiológicas. Atualmente é considerado o exame que apresenta informações mais completas sobre a função do trato urinário inferior (10,14,15) (GR B).

6. **Testes neurológicos específicos bem estabelecidos:** úteis para o diagnóstico de pacientes com ou sem lesão neurológica conhecida, seleção de candidatos a tratamentos invasivos e monitorização intraoperatória de arcos reflexos (15, 16,17). (GR B)

Eletromiografia (EMG): Utilizada para demonstrar dissinergia detrusor-esfincteriana por meio de aumento da atividade do esfíncter uretral ou anal externo durante a contração detrusora. Avalia ainda lesões do neurônio motor inferior em segmentos sacrais (15,16, 17) (GR B).

Recomendações:

É ético informar sobre os aspectos básicos do rastreamento: riscos e potenciais benefícios.	NE 5 - GR D
É recomendada em homens com expectativa de vida mínima de 10 anos, iniciando aos 50 anos. Homens da raça negra ou com parentes de primeiro grau (pai ou irmão) com CaP, devem começar aos 45 anos.	NE 2A - GR B
Acima de 75 anos, se o homem não tiver no mínimo 10 anos de expectativa de vida, haverá baixo potencial de benefício com o rastreamento.	NE 5 - GR D

O toque retal ainda tem importância no rastreamento e no estadiamento, apesar de ser subjetivo e com variabilidade interpessoal entre examinadores.	NE 2C - GR B
A literatura aponta o valor de corte de PSA de 4,0 ng/ml. Porém, tumores de alto grau podem ser encontrados com PSA < 4,0 ng/ml. O corte do PSA pode ser reduzido para 2,5 ng/ml em homens abaixo de 60 anos. E cabe ao médico avaliar o valor de corte do PSA para cada homem individualmente.	NE 2C - GR B
O aumento de PSA acima de 0,75 ng/ml/ano está associado ao risco de CaP, e valores da velocidade do PSA de 0,4 ng/ml/ano podem ser usados em homens mais jovens.	NE 2C - GR B
Homens com PSA inicial muito baixo raramente apresentarão indicação de biópsia prostática em dois ou quatro anos. Indivíduos de descendência Afro-Americana, com história familiar de câncer de próstata ou com PSA inicial $\geq 1,0$ ng/ml devem seguir realizando PSA e toque retal anualmente	NE 5 - GR D
Apesar de o rastreamento proporcionar o aumento de diagnóstico de tumores em estadio mais inicial, reduzir incidência de metástase e melhorar as chances de cura, ainda não está claro o seu impacto na redução de sobrevida geral e sobrevida específica da doença.	NE 1A – GR A

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stöhrer M, Castro-Diaz D, Chartier-Kastler E, Kramer G, Mattiasson A, Wyndaele JJ. Guidelines on neurogenic lower urinary tract dysfunction. Prog Urol. 2007 May;17(3):687-99
2. Panicker JN, de Sèze M, Fowler CJ. Rehabilitation in practice: neurogenic lower urinary tract dysfunction and its management. Clin Rehabil. 2010;24(7):579-89.
3. Fowler CJ, Panicker JN, Drake M et al. A UK consensus on the management of the bladder in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009;80:470-77
4. Linsenmeyer TA. Update on Bladder Evaluation Recommendations and Bladder Management Guideline in Patients with Spinal Cord Injury. Curr Bladd Dysfunct Rep 2007; 2:134-40
5. Sepahpanah F, Burns SP, McKnight B, et al.: Role of creatinine clearance as a screening test in persons with spinal cord injury. Arch Phys Med Rehabil 2006;87:524-8
6. Oelke M. International Consultation on Incontinence-Research Society (ICI-RS) report on non-invasive urodynamics: the need of standardization of ultrasound bladder and detrusor wall thickness measurements to quantify bladder wall hypertrophy. Neurourol Urodyn. 2010 Apr; 29(4):634-9
7. Piepsz A, Blaufox MD, Gordon I, Granerus G, Majd M, O'Reilly P et al. Consensus on renal cortical scintigraphy in children with urinary tract infection. Semin Nucl Med 1999;29:160-74

8. Piepsz A, Colarinha P, Gordon I, Hahn K, Olivier B, Roca I et al. Guidelines for 99mTc-DMSA scintigraph in children. *Eur J Nucl Med* 2001;28:BP37-41
9. Rossleigh MA. Scitigraphic imaging in renal infections. *Q J Nucl Mol Imaging* 2009;53:72-7
10. Stohrer M, Goepel M, Kondo A, Kramer G, Madersbacher H, Millarrd R et al.: The standardization of terminology in neurogenic lower urinary tract dysfunction: with suggestions for diagnostic procedures. International Continence Society Standardization Committee, *Neurourol Urodyn* 1999; 18(2):139-58
11. Hiorns MP. Imaging of the urinary tract: the role of CT and MRI. *Pediatr Nephrol.* 2011 Jan;26(1):59-68.
12. DP Shipstone, DG Thomas, G Darwent and SK Morcos. Magnetic Resonance Urography in patients with neurogenic bladder dysfunction and spinal dysraphism. *BJU International* 2002;89:658-64
13. Panicker JN Neurogenic lower urinary tract dysfunction and its management. *Clinical Rehabilitation* 2010;24:579-89
14. Whittam BM, Kaufman MR, Dmochowski RR Current Status of Urodynamics for Evaluation of Incontinence *Curr Bladder Dysfunct Rep* 2010;5:168-74
15. Wyndaele JJ, Kovindha A, Madersbacher H, et al.: Neurologic urinary incontinence. *Neurourol Urodyn* 2010;29:213-40.
16. Stöhrer M, Blok B, Castro-Diaz D, Chartier-Kastler E, Del Popolo G, Kramer G, Pannek J, Radziszewski P, Wyndaele JJ. EAU guidelines on neurogenic lower urinary tract dysfunction. *Eur Urol.* 2009;56(1):81-8
17. Podnar S Neurophysiologic Testing in Neurogenic Bladder Dysfunction: Practical or Academic? *Curr Bladder Dysfunct Rep* 2010;5:79-86

BEXIGA HIPERATIVA: Opções Terapêuticas: Medicação Oral, Toxina Botulínica, Neuromodulação

CRISTIANO MENDES GOMES | MARCIO JOSBETE PRADO

INTRODUÇÃO

Bexiga hiperativa refere-se ao grupo de sintomas de enchimento. A Sociedade Internacional de Continência define a Síndrome da Bexiga Hiperativa como urgência com ou sem incontinência de urgência, geralmente com aumento da frequência miccional e noctúria.¹

A BH pode ser tratada com treinamento vesical e comportamental, biofeedback, estimulação elétrica, tratamentos farmacológicos ou combinação de terapias. Antimuscarínicos são agentes de primeira linha no tratamento farmacológico da BH.^{2,3}

ANTIMUSCARÍNICOS

Nestas Diretrizes, incluímos somente as drogas que estão comercialmente disponíveis no Brasil (darifenacina, Oxibutinina, tolterodina).

Os tratamentos foram estratificados de acordo com o tipo de liberação da droga (imediate ou estendido). As drogas de liberação imediata foram administradas em mais de uma tomada/dia e as de liberação estendida em apenas uma tomada diária.

Tratamentos também foram estratificados de acordo com a dosagem total diária no início do estudo e se houve possibilidade de flexibilização da dose.

EFICÁCIA

A proporção de pacientes que ficam continentemente com antimuscarínicos é superior a dos tratados com placebo (GR A). A chance de continência com antimuscarínicos é 1,3 a 3,5 maior do que entre pacientes que recebem placebo. Não há evidência de diferença significativa em eficácia entre os diferentes antimuscarínicos^{4,5}(GR A).

O tratamento com antimuscarínicos é mais eficaz que o placebo na redução do número de episódios de incontinência diários, reduzindo em 0,4 a 1,1/dia (GR A). Em comparação com placebo, a tolterodina não foi mais eficaz na dose de 2 mg/dia (liberação imediata), mas foi superior na dose de 4 mg/dia (Liberação estendida ou imediata). Não houve diferenças significativas entre os antimuscarínicos.^{4,5} (GR A).

O tratamento com antimuscarínicos é mais eficaz que o placebo na redução do número de micções diárias, diminuindo em 0,5 a 1,3 episódios/dia (GR A). Não há diferenças significativas entre os antimuscarínicos.^{4,5} (GR A).

A tolterodina reduz o número de episódios de urgência diários (GR A). Os estudos com oxibutinina não permitem avaliação deste parâmetro. Não há diferenças entre os antimuscarínicos.^{4,5} (GR A).

O tratamento com antimuscarínicos é mais eficaz que o placebo no aumento do volume urinado por micção, que é ampliado em 13 a 40 ml (GR A). Não há diferenças entre os antimuscarínicos^{4,5} (GR A).

TOLERABILIDADE

Abandono do tratamento por qualquer causa é uma ocorrência frequente nos pacientes que tomam antimuscarínicos. A oxibutinina de liberação imediata 10-15 mg/dia tem maior chance de levar ao abandono do tratamento em comparação com placebo (GR A). Os outros antimuscarínicos apresentaram taxas de abandono equivalentes às do placebo.^{4,5} (GR A).

A oxibutinina de liberação imediata tem maior risco de abandono do que a de liberação estendida, assim como quando comparada com a tolterodina tanto nas formas de liberação imediata e estendida.^{4,5} (GR A).

EFEITOS ADVERSOS

Boca seca é o evento adverso mais relatado pelos pacientes, afetando 29,6% daqueles que recebem antimuscarínicos, contra 7,9% dos que recebem placebo.^{4,5} (GR A) O risco de apresentar boca seca é 2,15 a 5,90 vezes maior nos pacientes tratados. O risco deste efeito adverso aumenta com a dose do medicamento para dariferacina e tolterodina, mas não para oxibutinina.^{4,5} O segundo efeito adverso mais comum é prurido, que afeta 15,4% dos pacientes tratados contra 5,2% dos que recebem placebo.⁴⁻⁷

Outros efeitos adversos relatados como mais frequentes entre pacientes tratados em comparação com placebo foram visão turva, constipação, fadiga e retenção urinária.^{4,5} (GR A)

SEGURANÇA

Com nenhuma droga observou-se risco de efeitos adversos sérios (potencialmente letais).^{4,5} (GR A).

OUTRAS DROGAS

Por causa da elevada frequência de efeitos adversos e dos resultados nem sempre favoráveis obtidos com antimuscarínicos, diversos outros agentes farmacológicos foram testados para tratar hiperatividade detrusora. Nenhum deles, entretanto, é aprovado para este uso. A grande maioria dos estudos com estas drogas são séries de caso com populações restritas.

Imipramina

Imipramina é um antidepressivo tricíclico. Seu mecanismo de ação não é bem esclarecido, possuindo ação anticolinérgica e agindo na recaptção da serotonina na sinapse.⁸ Em um estudo prospectivo não randomizado, com mulheres com bexiga hiperativa, 72% apresentaram melhora clínica significativa, sendo que 78% tiveram redução do número de episódios de perdas/dia.⁹(GR C) Os efeitos colaterais podem incluir boca seca e ação cardiotóxica (GR C).¹⁰

TOXINA BOTULÍNICA

INTRODUÇÃO:

A toxina botulínica é a neurotoxina produzida pela bactéria *Clostridium botulinum*, que previne a liberação de acetilcolina e outros neurotransmissores na junção neuromuscular, resultando no relaxamento da musculatura. Há 7 sorotipos de TXB, mas o tipo A (TXB-A) é o mais usado clinicamente. Os estudos usados como referências nestas Diretrizes são baseados neste sorotipo.

O uso de apenas uma das formulações de TXB-A é aprovado pela ANVISA para tratamento da hiperatividade detrusora refratária (onabotulinumtoxinA, BOTOX®, Allergan). Toxina botulínica é um produto biológico. A equivalência de doses, eficácia e perfil de tolerabilidade e segurança não pode ser estabelecida entre as diferentes formulações.^{11,12} As doses mencionadas nestas diretrizes referem-se à formulação aprovada pela ANVISA.

Em todos os estudos incluídos nestas Diretrizes, a população de pacientes incluídos foi considerada refratária ao tratamento com antimuscarínicos.

RESULTADOS PARA BEXIGA HIPERATIVA IDIOPÁTICA

A TXB-A promove redução de 3,88 episódios/dia de incontinência urinária em comparação com placebo. A TXB-A promove também significativa melhora da qualidade de vida (GR A).¹³ O tratamento com TXB-A promove ainda importante melhora nos sintomas de bexiga hiperativa, com redução da frequência miccional (12 a 50%) e do número de absorventes/dia. (GR A).

Efeitos adversos:

Retenção urinária é o principal efeito adverso do tratamento com TXB-A em pacientes com BH idiopática. Pacientes tratados com TXB-A apresentam risco quase 9 vezes maior de resíduo miccional elevado. (GR A).¹³ Necessidade de cateterismo vesical de alívio varia de 0% a 41% e pode durar por até 6 meses. (GR B)

Outros efeitos adversos possíveis são hematúria e disúria. Infecções do trato urinário associam-se com resíduo elevado e retenção urinária com necessidade de cateterismo intermitente.¹³ (GR B)

As doses usadas variaram de 100 a 300U, com injeções em 10 a 20 pontos da bexiga. Os pontos de injeção também variam, sendo que a maioria dos autores evita a injeção no trígono.¹³

Não há estudos conclusivos sobre a duração dos efeitos da TXB-A nesta população nem tampouco sobre a reinjeção continuada do medicamento.

Na maioria dos casos o procedimento é feito com anestesia local com ou sem sedação, podendo ser utilizado bloqueio espinal ou anestesia geral. A escolha deve ser feita pelo cirurgião, conjuntamente com o paciente.¹³

RESULTADOS PARA BEXIGA HIPERATIVA NEUROGÊNICA

PARÂMETROS CLÍNICOS

A TXB-A promove maior redução do número de episódios de incontinência por dia do que o placebo e do que a resinoferotoxina (GR A) Schurch Juro 2005 Giannatoni A. Juro 2004 A redução do número de episódios de incontinência diários varia de 60 – 80%. Entre 42 e 87%

dos pacientes tornam-se completamente continentemente. O número de micções por dia, também é reduzido em cerca de 40 a 60%.^{11,13-16} (GR A) Entre pacientes tratados com TXB-A, 28% a 58% interrompem o uso de antimuscarínicos e outros reduzem a dose.^{15,17,18} (GR C) A TXB-A melhora a qualidade de vida de forma superior ao observado com placebo.¹⁶ (GR A)

PARÂMETROS URODINÂMICOS

A TXB-A promove maior redução da pressão detrusora máxima em comparação com placebo, com redução média de 40 – 60%.^{11,14,16} (GR A)

A TXB-A promove aumento da capacidade cistométrica máxima superior à observada com placebo.^{11,16} (GR A). O aumento médio da capacidade máxima varia de 175 a 300 ml.^{11,12,16,19} (GR A)

A complacência vesical também melhora com a injeção da TXB-A.^{11,12,17} (GR B)

INÍCIO DO EFEITO, DURAÇÃO E INTERVALO PARA REINJEÇÕES

Melhora significativa dos sintomas e parâmetros urodinâmicos em comparação com placebo é observada após 2 semanas da injeção de TXB-A. A melhora atinge o máximo entre a segunda e sexta semanas e é mantida por pelo menos seis meses.^{11,16,20} (GR A) Outros estudos confirmam estes resultados e apontam melhora já a partir da primeira semana. O intervalo médio de reinjeções é de 36 semanas com eficácia mantida em termos de parâmetros clínicos e urodinâmicos.^{11,17,20} (GR C)

SEGURANÇA

Os efeitos adversos relatados incluem infecção urinária em 2 – 32% dos pacientes, hematúria leve em 2 – 21% e dor no local da injeção em 11%.^{15,16} (GR B) Em pacientes com micção espontânea, a ocorrência de retenção urinária varia de 0 – 33%. (GR B) Fraqueza muscular não foi relatada em nenhum estudo.

As doses usadas variaram de 100 a 400U, mas a maioria usou 300U. Não há consenso quanto à dose ideal, mas em pacientes neurogênicos recomenda-se a injeção de pelo menos 200 unidades.^{11,16,17} (GR A)

A maioria dos autores realiza a injeção de TXB-A em 30 pontos, mas não está definido o número de pontos mais adequado.^{11,16,17} (GR C)

Recomenda-se a injeção intradetrusora da TXB-A, embora tenha sido descrita a injeção submucosa, sem vantagens evidentes.^{11,16,17,21} (GR C)

NEUROMODULAÇÃO

INTRODUÇÃO

O termo neuromodulação refere-se ao uso de métodos para aumentar ou suprimir a atividade do sistema nervoso para o tratamento de um problema médico. Através destas tecnologias, estimula-se um nervo para que apresente ação fisiológica sobre um órgão.

Nestas Diretrizes, incluímos a neuromodulação sacral através de eletrodos implantados e a estimulação percutânea do nervo tibial posterior, que são as únicas formas de neuromodulação aprovadas para o tratamento da bexiga hiperativa.

NEUROMODULAÇÃO SACRAL

A neuroestimulação sacral (Sacral neurostimulation – SNS) é um tratamento minimamente invasivo para tratamento de bexiga hiperativa que utiliza um eletrodo implantável e um gerador para estimular a raiz sacral S3. A estimulação elétrica modula o processamento sensitivo com repercussão nos sintomas do trato urinário inferior. Desde 2002 o implante do eletrodo é feito com técnica minimamente invasiva, valendo-se de estruturas que ancoram o eletrodo, fixando-o no local desejado para implante. Nestas Diretrizes, a população de pacientes estudada foi composta predominantemente por mulheres com bexiga hiperativa idiopática, com inclusão de poucos casos neurogênicos. Assim, as conclusões não se aplicam a pacientes do sexo masculino nem com bexiga neurogênica. Além disso, a maioria dos estudos com SNS é de série de casos. Apenas um estudo usou metodologia prospectiva randomizada.²²

EFICÁCIA

A neuroestimulação sacral promove redução dos episódios de incontinência urinária e do uso de absorventes em mulheres com bexiga hiperativa refratária.²²⁻²⁵ (GR C). A taxa média de continência completa foi de 45%.^{22,24,26} O efeito do tratamento com SNS parece ter boa durabilidade, com cerca de 54% mantendo bons resultados após 5 anos do implante.²⁷ (GR C) O efeito do tratamento com SNS na qualidade de vida não foi bem estudado e os resultados não permitem afirmar se o tratamento tem impacto neste parâmetro.²⁴

EFEITOS ADVERSOS

Poucos estudos relataram adequadamente dados de eventos adversos. As complicações mais frequentes incluem dor, infecção e migração do eletrodo. As taxas de revisão cirúrgica variam de 3-16%.^{27,28} Complicações infecciosas ocorreram em 0 a 11% dos pacientes, tendo levado à remoção do implante em 5-11%.^{24,26,27,29,30}

ESTIMULAÇÃO PERCUTÂNEA DO NERVO TIBIAL

A estimulação percutânea do nervo tibial é um tratamento minimamente invasivo para bexiga hiperativa. Trata-se de um neuroestimulador não implantável que promove a estimulação percutânea das fibras do nervo tibial através de uma agulha fina posicionada pouco acima do tornozelo.³¹ O tratamento é realizado com sessões de 1-3x/semana, num total de 6 a 12 sessões.^{32,33} (GR A)

EFICÁCIA

A neuroestimulação tibial promove significativa redução dos episódios de incontinência urinária em pacientes com bexiga hiperativa refratária. Em dois estudos duplo-cegos randomizados com pacientes com BH refratária, a taxa de melhora significativa da incontinência foi de 54,5-

71% nos pacientes tratados contra 0-20,9% nos controles.^{32,33} (GR A) Melhoras significativas são promovidas no número de episódios de incontinência diários, número de micções/dia, volume médio por micção e na qualidade de vida.^{32,33} (GR A)

EVENTOS ADVERSOS

Eventos adversos são pouco frequentes e de natureza leve. Menos de 5% dos pacientes apresentam sintomas no local do posicionamento da agulha de estimulação, incluindo dor (2%) ou pequena escoriação (1%).^{32,33} (GR A).

Recomendações

É ético informar sobre os aspectos básicos do rastreamento: riscos e potenciais benefícios.	NE 5 - GR D
É recomendada em homens com expectativa de vida mínima de 10 anos, iniciando aos 50 anos. Homens da raça negra ou com parentes de primeiro grau (pai ou irmão) com CaP, devem começar aos 45 anos.	NE 2A - GR B
Acima de 75 anos, se o homem não tiver no mínimo 10 anos de expectativa de vida, haverá baixo potencial de benefício com o rastreamento.	NE 5 - GR D
O toque retal ainda tem importância no rastreamento e no estadiamento, apesar de ser subjetivo e com variabilidade interpessoal entre examinadores.	NE 2C - GR B
A literatura aponta o valor de corte de PSA de 4,0 ng/ml. Porém, tumores de alto grau podem ser encontrados com PSA < 4,0 ng/ml. O corte do PSA pode ser reduzido para 2,5 ng/ml em homens abaixo de 60 anos. É cabe ao médico avaliar o valor de corte do PSA para cada homem individualmente.	NE 2C - GR B
O aumento de PSA acima de 0,75 ng/ml/ano está associado ao risco de CaP, e valores da velocidade do PSA de 0,4 ng/ml/ano podem ser usados em homens mais jovens.	NE 2C - GR B
Homens com PSA inicial muito baixo raramente apresentarão indicação de biópsia prostática em dois ou quatro anos. Indivíduos de descendência Afro-Americana, com história familiar de câncer de próstata ou com PSA inicial $\geq 1,0$ ng/ml devem seguir realizando PSA e toque retal anualmente	NE 5 - GR D

Apesar de o rastreamento proporcionar o aumento de diagnóstico de tumores em estadio mais inicial, reduzir incidência de metástase e melhorar as chances de cura, ainda não está claro o seu impacto na redução de sobrevida geral e sobrevida específica da doença.

NE 1A – GR A

REFERENCES

1. Abrams, P., Cardozo, L., Fall, M. et al.: The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology*, **61**: 37, 2003
2. Chapple, C. R., Khullar, V., Gabriel, Z. et al.: The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: an update of a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*, **54**: 543, 2008
3. Novara, G., Galfano, A., Secco, S. et al.: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with antimuscarinic drugs for overactive bladder. *Eur Urol*, **54**: 740, 2008
4. Chapple, C., Khullar, V., Gabriel, Z. et al.: The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*, **48**: 5, 2005
5. Chapple, C. R., Khullar, V., Gabriel, Z. et al.: The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: an update of a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*, **54**: 543, 2008
6. Dmochowski, R. R., Davila, G. W., Zinner, N. R. et al.: Efficacy and safety of transdermal oxybutynin in patients with urge and mixed urinary incontinence. *J Urol*, **168**: 580, 2002
7. Dmochowski, R. R., Sand, P. K., Zinner, N. R. et al.: Comparative efficacy and safety of transdermal oxybutynin and oral tolterodine versus placebo in previously treated patients with urge and mixed urinary incontinence. *Urology*, **62**: 237, 2003
8. Hunsballe, J. M. and Djurhuus, J. C.: Clinical options for imipramine in the management of urinary incontinence. *Urol Res*, **29**: 118, 2001
9. Woodman, P. J., Misko, C. A., and Fischer, J. R.: The use of short-form quality of life questionnaires to measure the impact of imipramine on women with urge incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*, **12**: 312, 2001
10. Bigger, J. T., Giardina, E. G., Perel, J. M. et al.: Cardiac antiarrhythmic effect of imipramine hydrochloride. *N Engl J Med*, **296**: 206, 1977
11. Karsenty, G., Denys, P., Amarenco, G. et al.: Botulinum toxin A (Botox) intradetrusor injections in adults with neurogenic detrusor overactivity/neurogenic overactive bladder: a systematic literature review. *Eur Urol*, **53**: 275, 2008
12. Gomes, C. M., Castro Filho, J. E., Rejowski, R. F. et al.: Experience with different botulinum toxins for the treatment of refractory neurogenic detrusor overactivity. *Int Braz J Urol*, **36**: 66, 2010
13. Anger, J. T., Weinberg, A., Suttrop, M. J. et al.: Outcomes of intravesical botulinum toxin for idiopathic overactive bladder symptoms: a systematic review of the literature. *J Urol*, **183**: 2258, 2010

14. Giannantoni, A., Di Stasi, S. M., Stephen, R. L. et al.: Intravesical resiniferatoxin versus botulinum-A toxin injections for neurogenic detrusor overactivity: a prospective randomized study. *J Urol*, **172**: 240, 2004
15. Popat, R., Apostolidis, A., Kalsi, V. et al.: A comparison between the response of patients with idiopathic detrusor overactivity and neurogenic detrusor overactivity to the first intradetrusor injection of botulinum-A toxin. *J Urol*, **174**: 984, 2005
16. Schurch, B., de Seze, M., Denys, P. et al.: Botulinum toxin type a is a safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence: results of a single treatment, randomized, placebo controlled 6-month study. *J Urol*, **174**: 196, 2005
17. Reitz, A., Stohrer, M., Kramer, G. et al.: European Experience of 200 Cases Treated with Botulinum-A Toxin Injections into the Detrusor Muscle for Urinary Incontinence due to Neurogenic Detrusor Overactivity. *Eur Urol*, **45**: 510, 2004
18. Schurch, B., Stohrer, M., Kramer, G. et al.: Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results. *J Urol*, **164**: 692, 2000
19. Mascarenhas, F., Cocuzza, M., Gomes, C. M. et al.: Trigonal injection of botulinum toxin-A does not cause vesicoureteral reflux in neurogenic patients. *Neurourol Urodyn*, 2007
20. Khan, S., Game, X., Kalsi, V. et al.: Long-term effect on quality of life of repeat detrusor injections of botulinum neurotoxin-A for detrusor overactivity in patients with multiple sclerosis. *J Urol*, **185**: 1344, 2011
21. Apostolidis, A., Dasgupta, P., Denys, P. et al.: Recommendations on the use of botulinum toxin in the treatment of lower urinary tract disorders and pelvic floor dysfunctions: a European consensus report. *Eur Urol*, **55**: 100, 2009
22. Schmidt, R. A., Jonas, U., Oleson, K. A. et al.: Sacral nerve stimulation for treatment of refractory urinary urge incontinence. Sacral Nerve Stimulation Study Group. *J Urol*, **162**: 352, 1999
23. Amundsen, C. L., Romero, A. A., Jamison, M. G. et al.: Sacral neuromodulation for intractable urge incontinence: are there factors associated with cure? *Urology*, **66**: 746, 2005
24. Siddiqui, N. Y., Wu, J. M., and Amundsen, C. L.: Efficacy and adverse events of sacral nerve stimulation for overactive bladder: A systematic review. *Neurourol Urodyn*, **29 Suppl 1**: S18, 2010
25. Spinelli, M., Weil, E., Ostardo, E. et al.: New tined lead electrode in sacral neuromodulation: experience from a multicentre European study. *World J Urol*, **23**: 225, 2005
26. Siegel, S. W., Catanzaro, F., Dijkema, H. E. et al.: Long-term results of a multicenter study on sacral nerve stimulation for treatment of urinary urge incontinence, urgency-frequency, and retention. *Urology*, **56**: 87, 2000
27. van Kerrebroeck, P. E., van Voskuilen, A. C., Heesakkers, J. P. et al.: Results of sacral neuromodulation therapy for urinary voiding dysfunction: outcomes of a prospective, worldwide clinical study. *J Urol*, **178**: 2029, 2007
28. Siddiqui, N. Y., Amundsen, C. L., Visco, A. G. et al.: Cost-effectiveness of sacral neuromodulation versus intravesical botulinum A toxin for treatment of refractory urge incontinence. *J Urol*, **182**: 2799, 2009
29. Aboseif, S., Tamaddon, K., Chalfin, S. et al.: Sacral neuromodulation in functional urinary retention: an effective way to restore voiding. *BJU Int*, **90**: 662, 2002
30. Guralnick, M. L., Benouni, S., O'Connor, R. C. et al.: Characteristics of infections in patients undergoing staged implantation for sacral nerve stimulation. *Urology*, **69**: 1073, 2007

31. Govier, F. E., Litwiller, S., Nitti, V. et al.: Percutaneous afferent neuromodulation for the refractory overactive bladder: results of a multicenter study. *J Urol*, **165**: 1193, 2001
32. Finazzi-Agro, E., Petta, F., Sciobica, F. et al.: Percutaneous tibial nerve stimulation effects on detrusor overactivity incontinence are not due to a placebo effect: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Urol*, **184**: 2001, 2010
33. Peters, K. M., Carrico, D. J., Perez-Marrero, R. A. et al.: Randomized trial of percutaneous tibial nerve stimulation versus Sham efficacy in the treatment of overactive bladder syndrome: results from the SUmIT trial. *J Urol*, **183**: 1438, 2010

PROOF

CISTITE INTERSTICIAL / SÍNDROME DA BEXIGA DOLOROSA

JOSÉ CARLOS TRUZZI | PAULO PALMA

MÉTODO DE COLETA DAS EVIDÊNCIAS:

Pesquisa bibliográfica ampla e exaustiva na base de dados MEDLINE, utilizando-se os descritores como: cistite intersticial, definição, diagnóstico, tratamento. Artigos de revisão recentes e *Guidelines* de sociedades urológicas também foram consultados.

CONFLITOS DE INTERESSE:

José Carlos Truzzi – Consultor de Urologia para América Latina – Allergan Produtos Farmacêuticos; Chefe do Setor de Urologia – Fleury Medicina e Saúde

Paulo Palma - Speaker da Astellas, Apsen, EMS e Promedon

OBJETIVOS:

Definir diretrizes sobre Síndrome da Bexiga Dolorosa e Cistite Intersticial (SBD / CI) com base em dados consistentes e relevantes da literatura nacional e internacional.

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÃO

De acordo com a Sociedade Internacional de Continência, SBD / CI (Síndrome da Bexiga Dolorosa / Cistite Intersticial) pode ser definida como sintoma de dor supra-púbica relacionado ao enchimento vesical, acompanhado por outros sintomas como o aumento do número de micções diurnas e noturnas, na ausência de outras patologias específicas, como é o caso da infecção urinária. A CI fica restrita aos casos de SBD nos quais há achados cistoscópicos e histopatológicos típicos.¹ Os critérios propostos pelo NIDDK (Instituto Nacional de Diabetes e Doenças Digestivas e Renais) interpretados por muitos como critérios para o diagnóstico, de fato correspondem a uma ferramenta para seleção de populações comparáveis com finalidade de estudos científicos. A elevada especificidade, cerca de 90% se contrapõe à exclusão de 60% de pacientes que mesmo frente a fortes indícios de SBD/CI não preenchem plenamente os critérios NIDDK.²

Recentemente Diggs e cols. (2007) basearam-se na urgência miccional apresentada pela praticamente totalidade dos pacientes e definiram SBD/CI como dor vesical associada à pelo menos dois dos seguintes sintomas: frequência, noctúria e urgência (dificuldade de postergar a micção). Nesse estudo, 65% apresentavam a urgência para alívio do quadro doloroso e 46% para alívio do sintoma dor e não para prevenção de incontinência. Todos cursavam com sintomas há mais de 12 meses.³ (GR B)

A Sociedade Européia para Estudo da Cistite Intersticial com base no sintoma chave – dor – adotou a nomenclatura de Síndrome da Bexiga Dolorosa para alinhar com outros quadros crônico-dolorosos da pelve. Essa definição estabelece que a Síndrome deve conter como

manifestação principal a dor atribuída à bexiga, acompanhada por um outro sintoma urinário, como urgência ou aumento da frequência miccional. A exclusão de outras patologias potencialmente diferenciais é mandatória.⁴

DIAGNÓSTICO

Dados clínicos

Existe um retardo no diagnóstico de aproximadamente três anos, com ao menos dois atendimentos prévios em serviços diferentes, tendo a intensidade dos sintomas como fator limitante.^{5, 6} (GR B) Muitos autores preconizam o diagnóstico com base em dados clínicos obtidos com anamnese.⁷ (GR D) Cerca de 90% dos pacientes apresentam aumento da frequência miccional e mais de 60%, urgência, enquanto para metade dos pacientes, dor não é um sintoma usual.⁶ (GR B)

O exame físico é parte do diagnóstico e nas mulheres deve incluir toque vaginal e avaliação da dor na uretra, bexiga e músculos do assoalho pélvico. No homem, deve incluir toque retal. A dor pode ser classificada em leve, moderada ou grave.⁸ (GR D).

A avaliação dos sintomas por meio de questionários, como o Índice de Sintomas de Cistite Intersticial também é tomada com cautela dado a elevada sobreposição com outros questionários destinados a uma população específica.⁹ (GR B)

Exames laboratoriais

Os exames laboratoriais devem incluir Urina I e urocultura, além de citologia urinária para grupos de risco de tumores uroteliais.⁸ (GRD)

Teste do potássio

O teste do potássio, descrito originalmente por Parsons e cols,(1998) avalia a resposta sensitiva da infusão intravesical de KCl 0,4 molar, comparada com a administração de solução fisiológica com mesmo volume.¹⁰ Tem sua aplicação restrita por não apresentar sensibilidade e especificidade necessárias para o diagnóstico, além de ser extremamente doloroso, não sendo indicado de rotina.¹¹ (GR A)

Recentemente um teste com menor concentração de potássio (0,2 molar) foi descrito. Em pacientes com SBD/CI observa-se redução de ao menos 30% da capacidade vesical, não apresentada por pacientes normais. O teste apresenta ainda valor prognóstico para terapia intravesical.¹² (GRB)

Estudo Urodinâmico

Este exame deve ser considerado um procedimento opcional, principalmente naqueles pacientes com história complexa sugestiva de outros diagnósticos.⁸ (GR D)

Cistoscopia, hidrodistensão e biópsia vesical

A cistoscopia, quando indicada, deve ser realizada sob anestesia raquidiana ou geral em função da sensibilidade vesical.⁸ (GR D)

A hidrodistensão pode ser realizada no mesmo ato com finalidade diagnóstica e terapêutica. Quanto ao diagnóstico, a realização da hidrodistensão e pesquisa de glomerulações é vista com reserva frente a sua baixa especificidade. A hidrodistensão deve ser realizada com pressão inferior a 80 cmH₂O.¹³ (GR D)

A biópsia vesical em casos suspeitos de SBD/CI tem a finalidade básica de afastar outros potenciais diagnósticos, uma vez que não existem achados microscópicos patognomônicos.¹⁴ (GR D)

TRATAMENTO

Uma grande variedade de tratamentos encontra-se disponível para a SBD/CI entre as quais terapia comportamental, medicamentos de uso oral e intravesical, além da opção cirúrgica.

Terapia comportamental e reabilitação

A primeira linha de tratamento inclui a terapia comportamental com as restrições dietéticas para evitar alimentos ácidos e irritantes vesicais (os quais devem ser individualizados para cada caso). A associação entre a ingestão de alimentos e bebidas e a exacerbação dos sintomas é tida como positiva para praticamente a totalidade da população com SBD/CI.¹⁵ (GR C)

Melhora de 50% nos sintomas de urgência, frequência e noctúria foi observada por 15 de 21 pacientes submetidas a um programa de treinamento vesical.¹⁶ (GR C) Ações comportamentais múltiplas, como dieta, treinamento vesical, fisioterapia pélvica levaram a 88% de melhora global dos sintomas em outros estudo não controlado.¹⁷ (GR C)

Tratamento medicamentoso oral

Muitos dos medicamentos orais prescritos fazem parte do rol de possibilidades sem ao menos terem sequer sido testados cientificamente em portadores de SBD/CI. Analgésicos como a Fenazopiridina, anti-inflamatórios não hormonais e narcóticos leves são usualmente empregados em uma etapa inicial. Os resultados são ruins, uma vez que a dor visceral provocada na SBD/CI não responde bem ao uso de analgésicos. Não há estudos sistemáticos com o uso de analgésicos convencionais. Os opióides em curtos períodos de tratamento podem ser indicados nos casos de progressão ou exacerbação da dor.¹³ (GRD)

O uso de 25 mg de Prednisolona, 1x ao dia por 1 a 2 meses, com posterior redução da dose para níveis mínimos de eficácia, foi proposto por Soucy e Gregoire para casos de IC com úlcera e refratários aos demais tratamentos convencionais.¹⁸ (GR C)

Antihistamínicos passaram a ser utilizados para bloquear receptores H₁ e H₂, e conseqüentemente inibir a ação da histamina liberada por mastócitos. A Hidroxizina bloqueia a ativação neuronal de mastócitos pela inibição da liberação de secreção de serotonina talâmica por mastócitos e neurônios. A dose inicial é 25 mg ao dia, podendo ser ampliada para até 75 mg/dia. Os efeitos adversos mais freqüentes são a sedação e sensação de fraqueza, os quais tendem a ceder ao longo do tratamento. Estudos demonstraram melhora superior a 90% dos sintomas, sendo mais eficazes em pacientes com quadros alérgicos.¹⁹ (GR C) Um estudo comparativo de hidroxizina e pentosan polisulfato com placebo não apresentou resultados tão satisfatórios – 40% para a combinação medicamentosa e 13% para o placebo.²⁰ (GR D)

Os antidepressivos tricíclicos foram testados em estudos randomizados e controlados (vanOphoven e cols., 2004 (GR A) , vanOphoven e Hertle, 2005 (GR C)). A Amitriptilina é uma das medicações mais prescritas para portadores de SBD/CI. Tem ação mista: bloqueio de receptores colinérgicos, inibição da recaptção de serotonina e noradrenalina e bloqueio de receptores de H1 de histamina, além da ação ansiolítica. (Hanno e cols., 1989). Um estudo controlado, randomizado com 48 pacientes e tempo de seguimento de quatro meses com doses escalonadas de 25 a 100 mg/dia, demonstrou melhora significativa da dor e urgência. ²¹ (GR A) Em estudo aberto com seguimento de 20 meses cerca de metade dos pacientes apresentou resultados satisfatórios. Os efeitos colaterais da Amitriptilina, sensação de boca seca e ganho de peso, estão entre os mais frequentes. ²² (GR C)

O racional da utilização do pentosan polisulfato (PPS) é a reposição da camada GAG vesical e com isso potencialmente impedir o acesso de substâncias irritativas presentes na urina, até as camadas suburoteliais. Estudos randomizados duplo-cegos, controlados com placebo demonstraram melhora na dor, urgência e freqüência, mas não na noctúria. ^{23, 24} (GR A) A dose usual é de 150 a 200 mg, duas vezes ao dia. Um estudo comparativo com diferentes doses (300, 600 e 900 mg) demonstrou melhora semelhante. A resposta foi tempo de tratamento dependente. Os efeitos colaterais foram leves e auto-resolutivos. ²⁵ (GR A) Em contrapartida, outros estudos com elevado nível de evidência científica demonstraram resultados não satisfatórios para o PPS. ^{20, 26} (GR A) Devido aos resultados conflitantes esta medicação não deve ser indicada rotineiramente.

Os imunossupressores, como Ciclosporina, Azatioprina e Metotrexate já foram testados no tratamento da SBD/CI. Estudo randomizado e controlado com Ciclosporina demonstrou eficácia desta medicação contra o Pentosanpolisulfato. Outros estudos demonstraram eficácia no controle dos sintomas. Ao ser retirado o imunossupressor, houve retorno dos sintomas mesmo após tempo prolongado de tratamento. A dose utilizada de ciclosporina é 1,5 mg/kg duas vezes ao dia. Os efeitos colaterais da Ciclosporina incluem, hiperplasia e dor gengival, crescimento de cabelo, parestesia, dor abdominal, dor muscular, agitação. É mandatório o controle da pressão arterial e função renal durante o tratamento. ²⁷ (GR C) ²⁸ (GR B)

O uso da Gabapentina mostrou-se eficaz no alívio da dor em estudo aberto e com pequena casuística. ²⁹ (GR C)

Instilação intravesical

O uso intravesical de alguns medicamentos tem como vantagem a possibilidade de se trabalhar com altas concentrações da medicação e ter baixo índice de efeitos sistêmicos. Em contrapartida há a necessidade de cateterismo vesical e conseqüente risco de infecção urinária.

A administração intravesical de substâncias como o dimetilsulfóxido (DMSO) tem sido utilizado de longa data em portadores de SBD/CI. Trata-se de um solvente químico com capacidade de penetrar na membrana celular e que possui efeito analgésico, anti-inflamatório, colagenolítico, relaxante muscular e quelante de radicais livres. Em estudo controlado com placebo a aplicação quinzenal de DMSO em quatro aplicações resultou em uma melhora subjetiva de 53% contra 18% do placebo e resposta objetiva de 93 e 35% respectivamente. ³⁰ (GR B)

Efeitos colaterais como o odor de alho durante o tratamento e deposição de pigmentos no cristalino foram descritos. Não deve ser utilizado logo após biópsia vesical, nem na vigência de infecção urinária. ¹³ (GR D)

Devido à baixa biodisponibilidade após administração oral, o pentosan polisulfato pode ser aplicado intravesical. Estudo duplo-cego controlado com placebo evidenciou melhora sintomática e da capacidade vesical superior nos pacientes tratados. ³¹ (GR B)

Também com o objetivo de corrigir o defeito da camada GAG, a heparina foi utilizada em estudos abertos. Com a dose de 10.000 U em 10 mL de solução salina, administrada 3 x/semana, por 3 meses, metade dos 48 pacientes com CI reportaram melhora dos sintomas, que perdurou por um ano. ³² (GR C) Outros estudos abertos demonstraram a eficácia da heparina no controle dos sintomas. ^{33,34} (GR C)

A instilação vesical de ácido hialurônico, recentemente disponibilizada no nosso meio, teve seus resultados avaliados em vários estudos. Com o propósito de repor a camada vesical de Glicosaminoglicanas acarretou melhora dos sintomas em avaliações de longo prazo. ³⁵ (GR C) No estudo de maior seguimento (4,9 anos), envolvendo 70 mulheres com diagnóstico de SBD tratadas com ácido hialurônico intravesical, houve remissão completa dos sintomas em 50% das pacientes. Somente 8,3 % não apresentaram melhora. ³⁶ (GR C)

O racional para uso de BCG intravesical no tratamento da SBD/CI está pautado na estimulação de linfócitos T Helper tipo 1 levando a supressão do processo inflamatório. Um estudo controlado com placebo em portadores de SBD/CI evidenciou similar resposta ao tratamento entre o BCG e placebo, portanto, não sendo recomendado para uso. ³⁷ (GR A)

O bloqueio de fibras C pela instilação vesical de resiniferatoxina mostrou-se inefetivo. A maior série publicada não evidenciou melhora da dor vesical, urgência, frequência e volume miccional no grupo tratado. Portanto, não há indicação para SBD e CI. ³⁸ (GR A)

O sulfato de condroitin foi utilizado por via intravesical em estudo multicêntrico, prospectivo, duplo cego, controlado com placebo que não demonstrou melhora significativa. ³⁹ (GR A)

Tratamento cirúrgico

Apesar de ser utilizada por muitos anos com resultados favoráveis que variam de 22 a 64%, não há estudos conclusivos que justifiquem seu uso. ¹³ (GR D)

O tratamento direto das úlceras de Hunner, por fulguração, ressecção transuretral ou aplicação de LASER demonstrou até 40% de melhora nos sintomas por período de seguimento superior a três anos. ^{40,41} (GR C)

A injeção intravesical de toxina botulínica mostrou-se eficaz por curto período de tempo em pacientes com síndrome da bexiga dolorosa refratária a outros tratamentos. A dose de 200 unidades administrada na camada submucosa da bexiga promoveu melhora na dor, aumento da capacidade cistométrica, redução do número de micções no período diurno e noturno em 86% dos pacientes. Contudo, os resultados não se mantiveram após cinco meses do tratamento. ⁴² (GR C) Outros estudos com menor casuística e menor tempo de seguimento apresentaram resultados favoráveis na redução do número de micções, aumento da capacidade vesical e melhora global dos sintomas. ⁴³ (GR C)

A cistectomia total supratrigonal com derivação ortotópica permanece como tratamento de exceção para casos selecionados. Um dos pontos mais críticos é a correta seleção do paciente e da técnica a ser escolhida. Pacientes com menor capacidade vesical e mais sintomáticos, entre os quais são incluídos inevitavelmente os pacientes com úlcera de Hunner, figuram entre os que mais benefícios apresentaram com tais procedimentos cirúrgicos. ⁴⁴ (GR C)

Foi decidido pelos Panelistas deste Consenso que não seriam incluídas informações sobre ampliação vesical e técnicas correlatas devido ao aspecto questionável destas modalidades de tratamento para síndrome da bexiga dolorosa.

Neuromodulação

Um estudo comparativo entre a neuromodulação sacral e a estimulação de nervo pudendo demonstrou melhora semelhante entre ambos. No seguimento de seis meses o ganho do volume miccional foi da ordem de 95% para a estimulação de nervo pudendo e apenas 21% para a neuromodulação sacral. ⁴⁵ (GR B)

Oxigenioterapia hiperbárica

O uso da oxigenioterapia hiperbárica foi avaliada em estudo duplo cego, controlado. Houve redução significativa da sensação de urgência e da intensidade da dor apenas no grupo tratado. ⁴⁶ (GR B)

Recomendações:

É ético informar sobre os aspectos básicos do rastreamento: riscos e potenciais benefícios.	NE 5 - GR D
É recomendada em homens com expectativa de vida mínima de 10 anos, iniciando aos 50 anos. Homens da raça negra ou com parentes de primeiro grau (pai ou irmão) com CaP, devem começar aos 45 anos.	NE 2A - GR B
Acima de 75 anos, se o homem não tiver no mínimo 10 anos de expectativa de vida, haverá baixo potencial de benefício com o rastreamento.	NE 5 - GR D
O toque retal ainda tem importância no rastreamento e no estadiamento, apesar de ser subjetivo e com variabilidade interpessoal entre examinadores.	NE 2C - GR B
A literatura aponta o valor de corte de PSA de 4,0 ng/ml. Porém, tumores de alto grau podem ser encontrados com PSA < 4,0 ng/ml. O corte do PSA pode ser reduzido para 2,5 ng/ml em homens abaixo de	NE 2C - GR B

60 anos. E cabe ao médico avaliar o valor de corte do PSA para cada homem individualmente.	
O aumento de PSA acima de 0,75 ng/ml/ano está associado ao risco de CaP, e valores da velocidade do PSA de 0,4 ng/ml/ano podem ser usados em homens mais jovens.	NE 2C - GR B
Homens com PSA inicial muito baixo raramente apresentarão indicação de biópsia prostática em dois ou quatro anos. Indivíduos de descendência Afro-Americana, com história familiar de câncer de próstata ou com PSA inicial $\geq 1,0$ ng/ml devem seguir realizando PSA e toque retal anualmente	NE 5 - GR D
Apesar de o rastreamento proporcionar o aumento de diagnóstico de tumores em estadio mais inicial, reduzir incidência de metástase e melhorar as chances de cura, ainda não está claro o seu impacto na redução de sobrevida geral e sobrevida específica da doença.	NE 1A – GR A

REFERÊNCIAS

- 1- Abrams PH, Cardozo L, Fall M, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the international continence society. *Neurourology and Urodynamics* 2002;21:167–78.
- 2- Hanno PM, Landis JR, Matthews-Cook Y, et al. The diagnosis of interstitial cystitis revisited: lessons learned from the National Institutes of Health Interstitial Cystitis database study. *J Urol* 1999;161(2): 553–7.
- 3- Diggs C, Meyer WA, Langenberg P, Greenberg P, Horne L, Warren JW. [Assessing urgency in interstitial cystitis/painful bladder syndrome](#). *Urology*. 2007 Feb;69(2):210-4.
- 4- Van De Merwe J, Nordling J, Bouchelouche P, et al. Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: an ESSIC proposal. *Eur Urol* 2008; 53:60–67.
- 5- Greenberg P, Tracy JK, Meyer WA, et al. Short interval between symptom onset and medical care as an indication of rapid onset of interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *BJU Int* 2007; 100:599–602.
- 6- Ito T, Ueda T, Honma Y, Takei M. Recent trends in patient characteristics and therapeutic choices for interstitial cystitis: analysis of 282 Japanese patients. *Int J Urol* 2007; 14:1068–1070.
- 7- Hanno P, Nordling J, van Ophoven A. What is new in bladder pain syndrome/interstitial cystitis? *Cur Opinion Urol* 2008, 18:353–358.
- 8- Nordling J, Anjum FH, Bade JJ, Bouchelouche K, Bouchelouche P, Cervigni M, Elneil S, Fall M, Hald T, Hanus T, Hedlund H, Hohlbrugger G, Horn T, Larsen S, Leppilähti M, Mortensen S, Nagendra M, Oliveira PD, Osborne J, Riedl C, Sairanen J, Tinzi M, Wyndaele JJ. [Primary evaluation of patients suspected of having interstitial cystitis \(IC\)](#). *Eur Urol*. 2004 May;45(5):662-9.
- 9- Clemens J, Markossian T, Meenan R, et al. Overlap of voiding symptoms, storage symptoms and pain in men and women. *J Urol* 2007; 178:1354–1358.
- 10- Parsons CL, Greenberger M, Gabal L, et al. The role of urinary potassium in the pathogenesis and diagnosis of interstitial cystitis. *J Urol* 1998;159(6): 1862–6.
- 11- Chambers GK, Fenster HN, Cripps S, Jens M, Taylor D. [An assessment of the use of intravesical potassium in the diagnosis of interstitial cystitis](#). *J Urol*. 1999 Sep;162(3 Pt 1):699-701.
- 12- Daha LK, Riedl CR, Hohlbrugger G, Knoll M, Engelhardt PF, Pflüger H. [Comparative assessment of maximal bladder capacity, 0.9% NaCl versus 0.2 M KCl, for the diagnosis of interstitial cystitis: a prospective controlled study](#). *J Urol*. 2003;170(3):807-9.
- 13- Fall M, Baranowski AP, Elneil S, Engeler D, Hughes J, Messelink EJ, Oberpenning F, Williams ACC. Guidelines on Chronic Pelvic Pain. European Association of Urology 2008.
- 14- Hanno PM. Re-imagining Interstitial Cystitis. *Urol Clin N Am* 35 (2008) 91–99
- 15- Shorter B, Lesser M, Moldwin RM, Kushner L. Effect of comestibles on symptoms of interstitial cystitis. *J Urol* 2007; 178:145–152.

- 16- Parsons CL, Koprowski PF. [Interstitial cystitis: successful management by increasing urinary voiding intervals.](#) Urology. 1991 Mar;37(3):207-12.
- 17- Chaiken DC, Blaivas JG, Blaivas ST. Behavioral therapy for the treatment of refractory interstitial cystitis. J Urol 1993;149(6):1445-1448.
- 18- Soucy F, Gregoire M. Efficacy of prednisone for severe refractory ulcerative interstitial cystitis. J Urol 2005;173(3):841-3.
- 19- Theoharides TC, Sant GR. Hydroxyzine therapy for interstitial cystitis. Urology 1997;49(5A Suppl):108-110.
- 20- 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):810-815.
- 21- 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):533-536.
- 22- van Ophoven A, Hertle L. Long-term results of amitriptyline treatment for interstitial cystitis. J Urol 2005;174(5):1837-1840.
- 23- 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):552-558.
- 24- Hwang P, Auclair B, Beechinor D, Diment M, Einarson TR. Efficacy of pentosan polysulfate in the treatment of interstitial cystitis: a meta-analysis. Urology 1997;50(1):39-43.
- 25- 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):654-658.
- 26- 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 Sep;138(3):503-7
- 27- 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):2138-2141.
- 28- Sairanen J, Tammela TL, Leppilähti 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):2235-2238.
- 29- Hansen HC. [Interstitial cystitis and the potential role of gabapentin.](#) South Med J. 2000 Feb;93(2):238-42.
- 30- Perez-Marrero R, Emerson LE, Feltis JT. A controlled study of dimethyl sulfoxide in interstitial cystitis. J Urol 1988;140(1):36-39.
- 31- Bade JJ, Peeters JM, Mensink HJ. Is the diet of patients with interstitial cystitis related to their disease? Eur Urol 1997;32(2):179-183.

- 32- Parsons CL, Housley T, Schmidt JD, Lebow D. Treatment of interstitial cystitis with intravesical heparin. *Br J Urol* 1994;73(5):504-507.
- 33- Kuo HC. Urodynamic results of intravesical heparin therapy for women with frequency urgency syndrome and interstitial cystitis. *J Formos Med Assoc* 2001;100(5):309-314.
- 34- Baykal K, Senkul T, Sen B, Karademir K, Adayener C, Erden D. Intravesical heparin and peripheral neuromodulation on interstitial cystitis. *Urol Int* 2005;74(4):361-364.
- 35- Kallestrup EB, Jorgensen SS, Nordling J, Hald T. [Treatment of interstitial cystitis with Cystistat: a hyaluronic acid product.](#) *Scand J Urol Nephrol.* 2005;39(2):143-7
- 36- Engelhardt PF, Morakis N, Daha LK, Esterbauer B, Riedl CR. [Long-term results of intravesical hyaluronan therapy in bladder pain syndrome/interstitial cystitis.](#) *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2011 Apr;22(4):401-5
- 37- Mayer R, Probert KJ, Peters KM, Payne CK, Zhang Y, Burks D, Culkin DJ, Diokno A, Hanno P, Landis JR, Madigan R, Messing EM, Nickel JC, Sant GR, Warren J, Wein AJ, Kusek JW, Nyberg LM, Foster HE; Interstitial Cystitis Clinical Trials Group. A randomized controlled trial of intravesical bacillus calmette-guerin for treatment refractory interstitial cystitis. *J Urol* 2005;173(4):1186-1191.
- 38- Payne CK, Mosbaugh PG, Forrest JB, et al. Intravesical resiniferatoxin for the treatment of interstitial cystitis: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Urol* 2005; 173:1590–1594.
- 39- Nickel JC, Egerdie RB, Steinhoff G, Palmer B, Hanno P. [A multicenter, randomized, double-blind, parallel group pilot evaluation of the efficacy and safety of intravesical sodium chondroitin sulfate versus vehicle control in patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome.](#) *Urology.* 2010 Oct;76(4):804-9
- 40- Peeker R, Haghsheno MA, Holmang S, Fall M. Intravesical bacillus Calmette-Guerin and dimethyl sulfoxide for treatment of classic and nonulcer interstitial cystitis: a prospective, randomized doubleblind study. *J Urol* 2000;164(6):1912-1915; discussion 1915-1916.
- 41- Rofeim O, Hom D, Freid RM, Moldwin RM. Use of the neodymium: yag laser for interstitial cystitis: a prospective study. *J Urol* 2001;166(1):134-136.
- 42- Giannantoni A, Porena M, Costantini E, Zucchi A, Mearini L, Mearini E. [Botulinum A toxin intravesical injection in patients with painful bladder syndrome: 1-year followup.](#) *J Urol.* 2008 Mar;179(3):1031-4
- 43- Kuo HC. [Preliminary results of suburothelial injection of botulinum a toxin in the treatment of chronic interstitial cystitis.](#) *Urol Int.* 2005;75(2):170-4
- 44- Rössberger J, Fall M, Jonsson O, Peeker R. [Long-term results of reconstructive surgery in patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis: subtyping is imperative.](#) *Urology.* 2007 Oct;70(4):638-42.
- 45- Peters KM, Feber KM, Bennett RC. A prospective, single-blind, randomized crossover trial of sacral vs pudendal nerve stimulation for interstitial cystitis. *BJU Int* 2007; 100:835–839.
- 46- van Ophoven A, Rossbach G, Pajonk F, Hertle L. Safety and efficacy of hyperbaric oxygen therapy for the treatment of interstitial cystitis: a randomized, sham controlled, double-blind trial. *J Urol* 2006; 176:1442–1446.