

Tratamento na síndrome da dor vesical com instilação vesical de ácido hialurônico: relato de caso

Treatment of vesical pain syndrome with vesical instillation of hyaluronic acid: case report

Tratamiento del síndrome de dolor vesical con instilación vesical de ácido hialurónico: reporte de un caso

Márcia Andréa da Silva Carvalho Sombra^{1*}, Sâmya Pessoa de Amorim Marinho¹, Beatriz Garcia Ferreira de Souza¹, Lucas Ribeiro Nogueira², Francisco Nogueira Chaves².

RESUMO

Objetivo: Apresentar os resultados preliminares do tratamento com instilação intravesical de ácido hialurônico em um caso clínico de cistite intersticial. **Detalhamentos de Caso:** Paciente, sexo feminino, 39 anos, compareceu ao serviço com queixa de dor pélvica, acíclica, associada a sintomas irritativos, há 4 anos e refratária a outros tratamentos. Ao exame, foi constatado dor suprapúbica e exclusão de outras patologias. A hipótese diagnóstica foi de síndrome da dor vesical ou cistite intersticial (SDV/CI) que é uma doença crônica, não bacteriana da parede vesical com sintomas dolorosos e perturbadores, como urgência, aumento de frequência miccional e noctúria com duração de pelo menos seis meses. A proposta terapêutica inicial foram instilações de Cystistat® intravesicais semanais, e conforme a evolução e a melhora do quadro clínico da paciente foi proposto espaçar esses intervalos para quinzenais e, em seguida, mensais a fim de garantir a remissão dos sintomas. **Conclusão:** Após tratamento intravesical com Cystistat® em paciente com SDV/CI, observou-se redução dos sintomas pelo relato da mesma após cada consulta de acompanhamento.

Palavras-chave: Cistite intersticial, Administração intravesical, Ácido hialurônico.

ABSTRACT

Objective: To present the preliminary results of treatment with intravesical instillation of hyaluronic acid in a clinical case of interstitial cystitis. **Case Details:** Female patient, 39 years old, came to the service complaining of pelvic, acyclic pain, associated with irritative symptoms, 4 years ago and refractory to other treatments. Upon examination, suprapubic pain and exclusion of other pathologies were found. The diagnostic hypothesis was bladder pain syndrome or interstitial cystitis (BPS/IC) which is a chronic, non-bacterial bladder wall disease with painful and disturbing symptoms, such as urgency, increased urination and nocturia lasting at least six months. The initial therapeutic proposal was weekly intravesical instillations of Cystistat®, and according to the evolution and improvement of the patient's clinical condition, it was proposed to space these intervals for biweekly and then monthly intervals in order to guarantee remission of symptoms. **Conclusion:** After intravesical treatment with Cystistat® in a patient with BPS/IC, a reduction in symptoms was observed through a report after each follow-up visit.

Keywords: Interstitial cystitis, Intravesical administration, Hyaluronic acid.

RESUMEN

Objetivo: Presentar los resultados preliminares del tratamiento con instilación intravesical de ácido hialurónico en un caso clínico de cistitis intersticial. **Detalles del caso:** una paciente de 39 años asistió al servicio que jándose de dolor pélvico acíclico asociado com síntomas irritantes hace 4 años y refractario a otros tratamientos. Em el examen, se encontrar on dolor suprapúbico y exclusión de otras patologías. La hipótesis

¹ Centro Universitário Christus - Unichristus. Fortaleza - CE. *E-mail: sombra.marcia@gmail.com

² Hospital e Maternidade José Martiniano de Alencar. Fortaleza – CE.

SUBMETIDO EM: 4/2020

| ACEITO EM: 5/2020

| PUBLICADO EM: 8/2020

diagnóstica fue el síndrome de dolor de vejiga o la cistitis intersticial (SDV/CI), que es una enfermedad crónica y no bacteriana de la pared de la vejiga con síntomas dolorosos y perturbadores, como urgencia, aumento de la micción y nocturia que duran al menos seis meses. La propuesta terapéutica inicial fue la instilación intravesical semanal de Cystistat®, y de acuerdo con la evolución y la mejora de la condición clínica del paciente, se propuso espaciar estos intervalos para intervalos quincenales y luego mensuales para garantizar la remisión de los síntomas. **Conclusión:** Después del tratamiento intravesical con Cystistat® en un paciente con SDV/CI, se observó una reducción de los síntomas a través de un informe después de cada visita de seguimiento.

Palabras clave: Cistitis intersticial, Administración intravesical, Ácido hialurónico.

INTRODUÇÃO

A SDV ou CI é uma doença crônica não bacteriana da parede vesical com sintomas dolorosos e perturbadores, como urgência, aumento de frequência miccional e noctúria com duração de pelo menos seis meses. É uma alteração vesical encontrada principalmente na mulher (90%) mais prevalente entre mulheres mais idosas, sendo estas também as que apresentam sintomas mais severos. Observando-se a etiologia da SDV/CI em mulheres, há forte indício da suscetibilidade genética, haja vista que estas são 17 vezes mais acometidas do que a população em geral quando tem parentes do primeiro grau com diagnóstico da doença (FONSECA AMRM, et al., 2011; DE FREITAS LSM, 2014; RIEDL C, et al., 2016; MEIJILIN JM, 2019).

Até o presente momento a fisiopatologia e a etiologia ainda não foram tão bem elucidadas, entretanto, acredita-se que a SDV/CI não tenha uma causa única, sendo mais provável tratar-se de uma doença com etiologia multifatorial e progressiva. Vários fatores, genéticos, imunológicos, infecciosos, hiperdistensão vesical, disfunção do assoalho pélvico e mecanismos neurológicos centrais podem estar envolvidos, o que contribuem para uma lesão vesical (FONSECA AMRM, et al., 2011; HAN X, et al., 2015; ALMEIDA FG, et al., 2019).

Tais fatores causariam um quadro de hipersensibilidade neuronal da bexiga, no qual um pequeno volume de urina proporciona sensação exagerada de dor ou pressão que provocaria os sintomas urinários irritativos característicos da doença (ZIMMER MG, et al., 2005).

Alguns estudos sugerem que a deficiência na camada de glicosaminoglicano (GAGs) no epitélio da bexiga pode estar envolvida com a fisiopatologia da doença em questão. Essa camada atua protegendo a parede vesical contra lesões, microorganismos e toxinas. Assim, de acordo com a função fisiológica da camada de GAGs, o seu reparo precoce poderia ajudar a evitar a inflamação vesical crônica através da melhora da função e da integridade do urotélio (ZIMMER MG, et al., 2005; RAYMOND L et al., 2012; HAN X, et al., 2015).

A identificação precoce da SDV/CI é um desafio, uma vez que a apresentação clínica inicial é semelhante à de várias outras condições, como tumor vesical, distopias genitais, vulvovaginites, doença inflamatória pélvica, e em especial a infecção urinária. O diagnóstico pode facilmente ser confundido com cistite de repetição e tratado empiricamente com diversos esquemas de antibióticos. Dessa forma, o diagnóstico é de exclusão havendo necessidade de descartar outras doenças que causariam sintomas semelhantes (DE FREITAS LSM, 2014; RAYMOND L et al., 2012; MEIJILIN JM, 2019).

O arsenal diagnóstico é realizado principalmente para exclusão de outras patologias, não há um exame diagnóstico específico para CI. Entretanto, existem alguns exames que podem auxiliar na elucidação da SDV/CI como exames de imagem, cistoscopia com biópsia, urodinâmica, urinálise e urocultura. Devido a multifatorialidade etiológica, o tratamento deve contemplar alteração do estilo de vida com modificações na dieta, medicações orais combinadas com intravesicais e medidas não farmacológicas (FONSECA AMRM, et al., 2011).

Ao iniciar o tratamento para CI, a paciente deve estar ciente que sua doença é potencialmente crônica e que o mesmo tem como objetivo aliviar os sintomas, já que até o presente momento, não existe um tratamento curativo. O tratamento é altamente individualizado, não havendo nenhum medicamento que atue igualmente

em todos os doentes, e pode consistir em modificações do estilo de vida, fisioterapia, terapia via oral com anti-histamínicos, anti-inflamatórios não esteroidais, tricíclicos, gabapentina, pentosanopolisulfato de sódio, terapia intravesical com ácido hialurônico, dimetilsulfóxido 50% (DMSO), heparina, toxina botulínica, hidrodilatação e tratamento cirúrgico (FONSECA AMRM, et al., 2011; ZIMMER MG, et al., 2005; MEIJILIN JM, 2019).

Nos últimos anos, a reconstrução da camada GAGs no epitélio da bexiga ganhou ênfase no tratamento da SDV/CI, dessa forma, sendo um dos componentes mais abundantes da camada de glicosaminoglicano, o ácido hialurônico (AH) constitui uma importante barreira protetora do urotélio vesical e foi relatado ser eficaz em vários estudos para o tratamento da SDV/CI (HAN X, et al., 2015 e ALMEIDA FG, et al., 2019).

O ácido hialurônico (AH) intravesical exógeno foi o primeiro GAGs usado no tratamento de SDV/CI. O primeiro estudo que avaliou o uso de AH para sintomas de SVD/CI foi publicado em 1996 por Morales e colaboradores, que encontraram 71% de remissão completa ou parcial com 12 semanas de terapêutica. Desde então, os estudos relataram amplas taxas de resposta, de 30% a 85%. Neste contexto, a instilação intravesical é um dos tratamentos mais promissores atualmente (MORALES A, et al., 1996; GUPTA SK, et al., 2005 e RIEDL C, et al., 2016).

A instilação intravesical com AH (Cystistat®), um citoprotetor do epitélio da bexiga, tem a vantagem de prover altas concentrações da droga diretamente no epitélio vesical em comparação com as drogas de uso oral, uma vez que essa promoverá a restauração do urotélio (MEIJILIN JM, 2019).

O objetivo principal do tratamento é restaurar a camada de glicosaminoglicanos que está fragilizada na maioria dos pacientes com SDV/CI, agindo no processo de remissão da inflamação e de hipersensibilidade. Além disso, minimiza os efeitos sistêmicos que podem causar os medicamentos orais (FONSECA AMRM, et al., 2011 e ALMEIDA FG, et al., 2019).

Este relato de caso tem como objetivo descrever o acompanhamento de uma paciente com Síndrome da Dor Vesical/Cistite Intersticial, tratada com Ácido Hialurônico 40mg, Cystistat®, por instilação vesical.

DETALHAMENTO DO CASO

Paciente M.N.M.N.B, sexo feminino, 39 anos, buscou o ambulatório de Ginecologia de um hospital público, nível secundário, do município de Fortaleza/CE, com queixa de dor pélvica acíclica, há 4 anos, acompanhada de noctúria, polaciúria, urgência urinária e dispareunia. Paciente também relatava infecções urinárias de repetição, tendo realizado vários tratamentos com antibióticos, sem melhora dos sintomas. No exame físico, ao toque vaginal, foi referido dor na região suprapúbica. Foi realizado Sumário de Urina que evidenciou infecção do trato urinário (ITU) e Urinocultura positiva para *Escherichia Coli*, sensível a Nitrofurantoina, Fosfomicina Trometamol, Levofloxacina, Ácido Nalidíxico, Ciprofloxacino, sendo prescrito Fosfomicina Trometamol para o tratamento da ITU e mantida a Amitriptilina que a paciente fazia uso desde 2016 para dor neuropática.

Na consulta seguinte, a paciente retornou com Urocultura negativa e Sumário de Urina normal, porém ainda relatando queixas de dor suprapúbica. Dessa forma, foi solicitada Cistoscopia com biópsia, a qual revelou úlceras de Hunner com histopatológico de trama vascular exacerbada, sufusões de neutrófilos, edema de lâmina própria e negativo para neoplasia. Após esses achados, foi dado o diagnóstico de SDV/CI a paciente (**Figura 1**).

Figura 1– Demonstração de Úlcera de Hunner. Cistoscopia da paciente.



Fonte: Sombra MASC, et al., 2020.

Em abril de 2019 iniciou-se o tratamento com a aplicação intravesical de Cystistat 40mg. Apesar de não ter um protocolo que define o uso dessa medicação, porém com base nos estudos publicados, foi adotado que as primeiras aplicações seriam semanais e com a melhora dos sintomas passariam a ser quinzenais, depois mensais e se tivesse remissão total dos sintomas as aplicações seriam semestrais.

Observou-se que após as primeiras aplicações semanais e depois quinzenais a paciente referiu zero na escala visual analógica de dor (EVA), não tendo tido nenhum episódio álgico, negava dispareunia, porém ainda referia noctúria precisando levantar-se três vezes ao longo da noite para urinar.

Um mês depois, após a quarta aplicação, retornou ao ambulatório para quinta aplicação vesical. Nesse momento a paciente relatou ter tido duas crises dolorosas, dando 8 no EVA, com presença de noctúria (3 vezes/noite). Negava dispareunia. Devido recidiva do quadro de dor, foi decidido retornar para aplicação quinzenal do medicamento.

Quinze dias depois, retorna a paciente para sexta aplicação vesical. Referiu não haver tido nenhuma crise dolorosa desde a última consulta. Porém ainda referia noctúria, tendo que levantar-se duas vezes durante à noite para ir ao banheiro. Negava dispareunia.

Para a sétima aplicação, a paciente teria que ter retornado após quinze dias da consulta anterior, porém retornou após um mês. Na consulta, relata ter tido dois episódios de dor, há 10 dias e, há 2 dias da presente consulta, ambas de intensidade 8 na escala EVA. Referia ainda noctúria (3 vezes/noite), porém negava dispareunia. A mesma continua realizando as aplicações com AH, com periodicidade mediante resposta terapêutica ao tratamento conforme detalhado na (**Tabela 1**).

Tabela 1 - Detalhamento da realização das aplicações de Cystistat.

Data da aplicação	Aplicação cystistat realizada	Última crise álgica	EVA	Frequência de noctúria	Dispareunia (EVA)
25/abr/19	1 ^a	24/abr	8	3	5
02/mai/19	2 ^a		0	3	0
16/mai/19	3 ^a		0	3	0
30/mai/19	4 ^a		0	3	0
27/jun/19	5 ^a	09/06 e 23/06	8	3	0
11/jul/19	6 ^a		0	2	0
08/ago/19	7 ^a	06/07 e 28/07	8	2 a 3	0
03/out/19	8 ^a		0	2 a 3	7
31/out/19	9 ^a		0	2 a 3	7
9/jan/2020	10 ^a		0	2 a 3	7
5/mar/2020	11 ^a		0	2 a 3	7

Fonte: Sombra MASC, et al., 2020.

DISCUSSÃO

Após o diagnóstico de SDV/CI e a falha terapêutica com Amitriptilina sugeriu-se o uso do AH utilizado no primeiro momento semanalmente, com a remissão dos sintomas após duas aplicações. Três instilações foram realizadas quinzenalmente e assim, obtido um bom controle do quadro clínico durante semanas. Atualmente, as sessões puderam ser espaçadas para intervalos maiores, com garantia de controle dos sintomas.

Dessa forma, observou-se que houve uma remissão dos episódios de dor suprapúbica, apesar da persistência da noctúria, esta por sua vez apresentou uma modesta redução, de 3 para 2 episódios miccionais noturnos, após a sexta aplicação. Isso evidencia uma possível melhora na qualidade de vida da paciente, pelo bom controle e remissão do quadro álgico. Infere-se que houve uma melhora das queixas da paciente, pela possível redução da hipersensibilidade do urotélio, devido a suposta restauração da camada GAG do urotélio como explicam os estudos. O AH é normalmente indicado para a restauração temporária da camada GAG na bexiga e está disponível comercialmente em cerca de 20 países. Estudos europeus mostraram resultados positivos com uma redução dos sintomas, como dor e frequência urinária (MEIJILIN JM, 2019).

Scarneciu L, et al. (2019), corrobora com o resultado obtido neste estudo ao afirmar que o tratamento de instilação com 40mg de AH encontrou sua explicação lógica através da tentativa de restauração da camada GAG, que está alterada nessa patologia, sendo a resposta a curto prazo favorável em muitas situações. Esse, relata ainda alguns estudos, como o de Lavazzo C, et al. (2007), o qual demonstra que em pacientes com SDV/CI houve uma resposta variável de 30 a 73%, mas positiva, quando foi utilizada a instilação intravesical com AH. Kallestrup EB, et al. (2005) observou uma diminuição na noctúria e dor de 40 e 30%, respectivamente, em 65% dos respondentes à terapia com efeitos colaterais mínimos e com uma diminuição no uso de analgésicos, após 3 meses de tratamento com instilação de AH.

Em relação a discriminação terapêutica, a revisão sistemática realizada por Han X, et al. (2015), sugere que diferentes doses e regimes de ácido hialurônico possam ser eficazes e nenhum método padrão-ouro, atualmente, guia essa abordagem de tratamento.

Além desse, Pyo J, et al. (2016) e Scarneciu L, et al. (2019) concluíram que as instilações de AH (isoladamente ou em combinação com sulfato de condroitina) têm efeitos bons e significativos nos sintomas de dor e qualidade de vida, consoante ao que foi evidenciado neste estudo.

Riedl C, et al. (2008) estudaram prospectivamente a efetividade do AH em pacientes com diagnóstico de cistite intersticial como terapia de primeira linha. As instilações semanais de AH foram administradas até que os pacientes apresentassem melhora significativa ou interrupção completa dos sintomas. A avaliação do autor citado foi baseada em um questionário não padronizado, atribuindo escores para sintomas por meio de uma Escala Visual Analógica de dor. Também foram verificados o impacto na qualidade de vida e a vontade de

repetir a instilação. 85% dos pacientes relataram melhora dos sintomas, 84% informaram melhora na qualidade de vida e 86% repetiriam o tratamento, quando necessário. Apenas 34% apresentaram recorrência dos sintomas e exigiram instilação adicional. Em um estudo prospectivo, que randomizou pacientes (n = 60) com diagnóstico de cistite intersticial para diferentes regimes de tratamento com ácido hialurônico (instilações semanais de 40 mg de HA por quatro semanas e depois mensalmente por 5 meses ou 12 instilações de 40 mg de HA a cada duas semanas), foi constatado que em ambos os grupos, os pacientes apresentaram uma melhora no escore total do ICSI (Índice de Sintomas de Cistite intersticial O'Leary-Sant) (ALMEIDA FG, et al., 2019).

Os resultados dessas pesquisas corroboram o que foi descrito neste relato de caso. A paciente deste estudo apresentou, após o regime de tratamento proposto, uma melhora importante dos sintomas e remissão do quadro álgico, como foi observado por meio da EVA igual a zero na maioria das consultas de acompanhamento clínico. Contudo, percebeu-se ainda dificuldades para sua avaliação por tratar-se de um diagnóstico de exclusão. Desse modo, é necessária uma alta suspeição clínica para obter um diagnóstico e tratamento precoce a fim de evitar prejuízos disfuncionais e complicações a longo prazo.

Observou-se redução dos sintomas da paciente com SDV/CI, após tratamento com Cystistat®, por meio do relato da mesma e da remissão da dor suprapúbica evidenciada pela análise da escala visual analógica da dor aplicada nas consultas de segmento clínico. Apesar de estudos comprovarem resultados significativos do uso do AH na SDV/CI ainda há poucas evidências científicas quanto a conformidade do seu manejo terapêutico. Vale ressaltar a importância desse relato, de experiência obtida, com o intuito de ampliar o conhecimento terapêutico desta moléstia, pois sabe-se que até o presente momento não existe um protocolo testado e aprovado para ser seguido e novas pesquisas são necessárias para aprofundamento da mesma.

REFERÊNCIAS

1. ALMEIDA FG, et al. Interstitialcystitis - intravesicaltreatment. Revista da Associação Médica Brasileira, 2019; 65(4): 535-540.
2. DE FREITAS LSM. Diagnósticos Diferenciais da Cistite Intersticial/Síndrome Doloroso Vesical. Faculdade de Medicina Universidade do Porto. Portugal: Porto, 2014.
3. FONSECA AMRM, et al. Síndrome da dor vesical/cistite intersticial: aspectos atuais. Femina, 2011; 39(7): 365-372.
4. GUPTA SK, et al. The potassium sensitivity test: a predictor of treatment response in interstitial cystitis. BJU Int. 2005; 96: 1063.
5. HAN X, et al. The effects of intravesical therapy with hyaluronic acid for painful bladder syndrome: Preliminary Chinese experience and systematic review. Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2015; 54(3): 240-247.
6. KALLESTRUP EB, et al. Treatment of interstitial cystitis with Cystistat: a hyaluronic acid product. Scand. J. Urol. Nephrol. 2005; 39 (2): 143–147.
7. LAVAZZO C, et al. Hyaluronic acid: an effective alternative treatment of interstitial cystitis, recurrent urinary tract infections, and hemorrhagic cystitis. Eur. Urol. 2007; 51: 1534–1541.
8. MEIJLIN JM. Interstitial Cystitis/ Bladder Pain Syndrome: an overview of Diagnosis & Treatment. International Painful Bladder Foundation. Netherlands, 2019.
9. MORALES A, et al. Intravesical hyaluronic acid in the treatment of refractory interstitial cystitis. J Urol. 1996; 156: 45.
10. PYO J, Cho WJ. Systematic Review and Meta-Analysis of Intravesical Hyaluronic Acid and Hyaluronic Acid/Chondroitin Sulfate Instillation for Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome. Cellular Physiology and Biochemistry, 2016; 39: 1618 - 1625.
11. RAYMOND L, et al. The clinical effectiveness of intravesical sodium hyaluronate (cystistat®) in patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome and recurrent urinary tract infections. Current urology, 2012; 6(2), 93-98.
12. RIEDL C, et al. A Systematic Review and Meta-analysis on the Efficacy of Intravesical Therapy for Bladder Pain Syndrome/Interstitial Cystitis. Obstet Gynecol Surv. 2016; 71(11): 655-656.
13. SCARNECIU L, et al. Efficacy of instillation treatment with hyaluronic acid in relieving symptoms in patients with BPS/IC and uncomplicated recurrent urinary tract infections-Long-term results of a multicenter study. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2019; 139: 105067.
14. ZIMMER MG, et al. Importância do diagnóstico de cistite intersticial na dor pélvica crônica. Scientia Medica. Porto Alegre: PUCRS, 2005, 15(1).