



Manual de Uroginecologia e Cirurgia Vaginal

Edição 2015

MANUAL DE UROGINECOLOGIA E CIRURGIA VAGINAL



Federação Brasileira das Associações de
Ginecologia e Obstetrícia

DIRETORIA

Presidente:

Etelvino de Souza Trindade

Diretoria Administrativa:

Vera Lúcia Mota da Fonseca

Vice-Presidente da Região Sul:

Jorge Abi Saab Neto

Vice-Presidente Região Norte:

Júlio Eduardo Gomes Pereira

Diretor Científico:

Nilson Roberto de Melo

Vice-Presidente Região Nordeste:

Olímpio Barbosa de Moraes Filho

Diretor Financeiro:

Francisco Eduardo Prota

Vice-Presidente Região Centro-Oeste:

Paulo Roberto Dutra Leão

Assessora da Diretoria:

Hitomi Miura Nakagawa

Vice-Presidente Região Sudeste:

Agnaldo Lopes da Silva Filho

Diretor de Defesa e Valorização Profissional:

Hélcio Bertolozzi Soares

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Haddad, Jorge Milhem

Manual de uroginecologia e cirurgia vaginal / Jorge Milhem Haddad.
São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e
Obstetrícia (FEBRASGO), 2015.

ISBN 978-85-64319-39-4

1.Prolapso de órgão pélvico 2.Incontinência urinária
3.Infecções urinárias 4.Distúrbios do assoalho pélvico 5.Cirurgia 6.Terapêutica

NLM WJ190

MANUAL DE UROGINECOLOGIA E CIRURGIA VAGINAL



Federação Brasileira das Associações de
Ginecologia e Obstetrícia

COMITÊ NACIONAL ESPECIALIZADO EM UROGINECOLOGIA DA FEBRASGO

Coordenadores:

Jorge M. Haddad e Rodrigo A. Castro

Autores:

Rodrigo A. Castro, Jorge M. Haddad, Raquel Arruda, Claudia Takano, Sergio Brasileiro, Leticia Oliveira, Marcia Dias, Edilson Castro, Cassia Juliato, Luiz Carlos Santos Jr., Jorjan Cruz, Fabíola Elizabete Savaris Cruz, Sílvia Carramão, Pedro Auge, Aljerry Dias do Rêgo, Luiz Brito, Suzane Hwang, Pedro Magnani, Rafael Moroni, Rachel Silviano Brandão Correa Lima, Marcia Salvador Géo Rachel Silviano, Thais Santos, Nicele Porto dos Santos, Thainá Marina Furlanetti, Isabela

Albuquerque Severo de Miranda, Christiana Campani Nygaard, Lucas Schreiner, Thais Peterson, Aparecida Maria Pacetta, Priscila Matsuoka, Luciana Pistelli, Lilian Fiorelli, Andrea Moura Rodrigues Maciel da Fonseca, Marilene Vale de Castro Monteiro, Mariana Meinberg, Leonardo Bezerra, José Ananias Vasconcelos Neto, Camila Teixeira Moreira Vasconcelos, Andreisa Paiva Monteiro Bilhar, Kathiane Lustosa Augusto, Sara Arcanjo Lino Karbage



Federação Brasileira das Associações de
Ginecologia e Obstetrícia

FEBRASGO - Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia

Presidência

SCES – Trecho 03 conjunto 06, sala 204 – Brasília – DF
e-mail: presidencia@febrasgo.org.br

Diretoria Administrativa

Avenida das Américas, 8445 – Sala 711
Barra da Tijuca – Rio de Janeiro / RJ – CEP: 22793-081
Tel: (21) 2487-6336 Fax: (21) 2429-5133
e-mail: secretaria.executiva@febrasgo.org.br

Todo conteúdo deste manual de Orientação pode ser encontrado
no site: www.febrasgo.org.br

Todos os direitos reservados à Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia

Índice

CAPÍTULO 1	- Tratamento do Prolapso Genital	08
CAPÍTULO 2	- Tratamento da Incontinência Urinária	20
CAPÍTULO 3	- Tratamento da Síndrome da Bexiga Dolorosa	40
CAPÍTULO 4	- Tratamento Profilático da Infecção Urinária Recorrente	51

CAPITULO 1

TRATAMENTO DO PROLAPSO GENITAL:

1. Prolapso Anterior
 2. Prolapso Apical (útero e cúpula vaginal)
 3. Prolapso Posterior
 4. Incontinência Urinária Oculta
-

INTRODUÇÃO

Os prolapso genitais são um grande problema de saúde pública mundialmente e ainda apresentam grandes desafios à ginecologia moderna^{1,2,3}. Em estudos epidemiológicos, a prevalência de sensação de “bola vaginal” chega a 6-8% das mulheres entrevistadas⁴, sendo que levando em conta o diagnóstico no exame físico, a ocorrência de prolapso de órgãos pélvicos (POP) chega a 30-60% das mulheres^{4,5}. O diagnóstico dos POP remonta à antiguidade, e múltiplas teorias e tratamentos têm se sucedido através dos tempos, com sucesso variável e recidivas frequentes³.

A International Continence Society (ICS) define prolapso genital como o descenso da parede vaginal anterior e/ ou posterior, ou do ápice da vagina (útero ou cúpula vaginal, de pacientes hysterectomizadas)⁶. Em 30% dos casos, ocorre a recorrência do prolapso^{7,8}, fenômeno que apresenta etiologia multifatorial, incluindo idade, paridade, predisposição genética, deficiência estrogênica, comprometimento dos músculos envolvidos na sustentação pélvica e tabagismo. As chances de recidiva também são maiores conforme a idade, paridade, má qualidade tecidual, imunossupressão e condições clínicas, como tosse crônica e constipação⁹.

Do ponto de vista clínico, mulheres que desenvolvem prolapso genital podem apresentar sintomas isolados, como abaulamento vaginal ou sensação de pressão pélvica, ou ainda, sintomas urinários, intestinais ou sexuais. Queixa do trato urinário inferior, como a incontinência urinária de esforço, comumente se associa a prolapso de parede vaginal anterior (bexiga, uretra), enquanto prolapso muito severos podem levar a sintomas urinários obstrutivos, como a hesitação, intermitência, sensação de esvaziamento vesical incompleto e, raramente, retenção urinária¹⁰.

Sintomas intestinais, como sensação de esvaziamento incompleto, obstipação intestinal, urgência, ou necessidade de pressão digital para auxiliar na defecação, são sintomas associados ao prolapso da parede vaginal posterior. Aproximadamente um terço das mulheres sexualmente ativas refere, ainda, que a presença do prolapso genital interfere na função sexual¹⁰.

O grave comprometimento da qualidade de vida das mulheres que apresentam prolapso genital, o aumento de sua prevalência em decorrência da maior expectativa de vida da população e a frequência com que se observa recidiva do prolapso após tentativas cirúrgicas prévias, têm determinado profundo interesse na revisão dos métodos terapêuticos disponíveis para o tratamento dessa afecção, em particular a abordagem cirúrgica. O tratamento cirúrgico tem por objetivo corrigir a anatomia, promovendo alívio dos sintomas e preservando as funções vesical, intestinal e sexual. Entretanto estudos demonstram altas taxas de recidiva com a utilização de cirurgia convencional, tanto em casos de defeitos da parede vaginal anterior (24% a 32% em um ano), como da posterior (18% a 24% em um ano)^{11, 12}. Por essa razão, foi introduzido o uso de telas, sintéticas ou biológicas, objetivando aumento dos índices de sucesso cirúrgico. Ressalte-se, porém, que sua utilização é controversa, o que enseja o questionamento de sua indicação, técnica, eficácia e segurança¹³.

1. TRATAMENTO CONSERVADOR DO PROLAPSO GENITAL

Pessários são utilizados para sustentação endovaginal em casos de risco cirúrgico elevado, quando a paciente não deseja a cirurgia, ou ainda para aguardar compensação clínica para a cirurgia. Há diversos tipos de pessários, sendo a maioria deles feitos de silicone, não alergênicos, duráveis, esterilizados em autoclave e inodoros.

Recomenda-se a remoção e higienização do pessário a cada duas ou três semanas, devendo ser removido, limpo e reinserido, com revisões periódicas, a fim de avaliar efeitos indesejáveis, como sangramento, secreção, dor ou desconforto e expulsão. Associando-se estrogênio vaginal, evita-se a atrofia genital e consequente erosão. Não há indicação de remoção para atividade sexual em alguns modelos, como o anel^{14, 15}.

Não há consenso na literatura quanto ao índice de sucesso da introdução do pessário. Alguns autores consideram sucesso o fato de o pessário ser confortável e a paciente conseguir retê-lo durante manobra de Valsalva ou micção, na primeira consulta. Para outros, é suficiente seu mero uso pela paciente até a consulta seguinte. Por essa razão, é muito divergente o índice de falha na introdução do método.

O compartimento e o estágio do prolapso não influenciam o resultado terapêutico e, portanto, não devem representar critério de seleção para usuárias de pessários. Após um ano de uso, o índice de continuidade é de 50% a 80%^{16, 17}.

Estudos recentes compararam a eficácia do pessário com a cirurgia convencional em mulheres com prolapso genital. Os autores apresentaram resultados semelhantes com relação a sintomas urinários, intestinais, função sexual e parâmetros de qualidade de vida em ambos os tratamentos^{17, 18}.

2. TRATAMENTO CIRÚRGICO OBLITERATIVO DO PROLAPSO GENITAL

Vários fatores influenciam na decisão do tipo de tratamento dos prolapso genitais, entre eles a presença de sintomas urinários ou intestinais, o desejo de restaurar a anatomia vaginal e as condições clínicas da paciente.

Uma cirurgia para reconstrução total da pelve pode ter duração muito longa, com perda sanguínea e aumento da morbidade. Para mulheres idosas, debilitadas e sem desejo de manter a funcionalidade da vagina, os tratamentos obstrutivos são uma boa opção.

Os estudos existentes na literatura são limitados com relação a sua qualidade. Relatos de casos permitem concluir que a colpocleise é um tratamento eficaz e duradouro para o prolapso genital, com taxas de sucesso de 91% a 100%¹⁹.

Com relação às complicações desse procedimento, muitas são decorrentes da idade, como complicações cardíacas, pulmonares e vasculares, ocorrendo em aproximadamente 2% dos casos. Complicações maiores, como necessidade de transfusão e pielonefrite, são relatadas em aproximadamente 4% e normalmente estão associadas à histerectomia.

Complicações menores, como necessidade de UTI, hematoma vaginal, febre e tromboflebite, podem ocorrer em até 15 % das mulheres operadas¹⁹.

Um estudo mostrou que não há diferença nas taxas de sucesso nas mulheres submetidas ou não à histerectomia, apesar de um aumento no tempo cirúrgico (90 para 120 minutos) e na perda sanguínea (150 para 250 ml)²⁰.

A incontinência urinária é descrita como uma complicação frequente, ocorrendo em 7% a 10 % dos casos de colpocleise. A realização de um tratamento cirúrgico profilático para incontinência urinária pode resultar em retenção urinária pelo acometimento da função do detrusor em decorrência da idade¹⁹. Recomenda-se a realização de colpocleise parcial, evitando manipulação na região uretral.

3. TRATAMENTO CIRÚRGICO RECONSTRUTIVO DO PROLAPSO GENITAL

3.1 Compartimento anterior

Classicamente, o prolapso do compartimento anterior da vagina (uretra e bexiga) pode ser abordado cirurgicamente pela colporrafia anterior (cirurgia convencional), correção sítio específica ou pelo uso de telas, que tem por objetivo diminuir as recidivas da cirurgia convencional.

Classificadas como sintéticas ou biológicas, as primeiras podem ser compostas de material absorvível (poligalactina, ácido poliglicólico) ou inabsorvível (polipropileno, polietileno).

O tamanho dos poros é relevante, pois influencia a flexibilidade das telas, a capacidade de migração dos leucócitos e fibroblastos, a angiogênese e a biointegração do material. As telas ideais são macroporosas (75 µm) e monofilamentares, pois promovem menor chance de infecção e maior formação de fibrose (Telas tipo I).

No compartimento anterior da vagina, telas podem apresentar resultados superiores às correções sem seu uso, bem como melhorar o resultado anatômico^{21, 22}. Recente estudo prospectivo randomizado e controlado avaliou em dois anos de seguimento o resultado da colporrafia anterior com a utilização de tela absorvível e sintética. O índice de falha foi de 58% no grupo da colporrafia, 46% naquele com utilização de tela absorvível e 18% nas demais com tela sintética²³. Altman et al observaram 60,8% de curas objetiva e subjetiva em mulheres que se submeteram à colocação de tela de polipropileno, e 34,5% naquelas tratadas pela colporrafia convencional, em um ano de seguimento. Apesar de a deterioração dos índices de qualidade de vida ocorrer em ambos os grupos na avaliação após 12 meses, esta foi significativamente mais acentuada no grupo da colporrafia²⁴.

Entretanto, quando a avaliação dos resultados é realizada por meio de Questionários de Qualidade de Vida, não se observa diferença significativa em qualquer estudo randomizado, tal como ocorre com relação às incidências de dispareunia “de novo” e incontinência urinária²¹.

Em pacientes reoperadas após recidiva do prolapso da parede vaginal anterior, também foi observado índice de cura anatômica significativamente maior no grupo submetido à colocação de tela de polipropileno, quando comparado à técnica tradicional. Entretanto a avaliação da cura subjetiva foi semelhante em ambos os grupos²⁵.

Pacientes com recidiva e grandes prolapsos, portadoras de tecidos naturais de qualidade pobre representam indicação especial da utilização de telas¹⁷.

Com relação à função sexual, a literatura é controversa e carente de estudos controlados para adequada avaliação dos resultados. Estudo envolvendo 125 mulheres que se submeteram à correção de distopia da parede vaginal anterior evidenciou melhora significativa da função sexual apenas naquelas submetidas à correção pela técnica da colporrafia anterior, não havendo diferença expressiva nas submetidas à correção com utilização de telas²⁶.

Alguns estudos destacam que mulheres tratadas com utilização de telas apresentam mais dispareunia²⁷, enquanto outros não observam diferença entre ambas²⁸.

A erosão é uma das principais complicações associadas às telas. Estudo de metanálise analisou 110 publicações sobre erosão de telas, encontrando 10,3% de incidência (sintética 10,3%; biológica 10,1%) . Dispareunia foi descrita em 70 estudos, com incidência de 9,1% (sintética 8,9%; biológica 9,6%)²⁹. O uso de telas não está isento de riscos. As principais complicações são erosão vaginal, infecções, granulomas,

dispareunia, fístula vesico-vaginais e dor pélvica crônica. Em 2008, o Food and Drug Administration (FDA) fez a primeira notificação sobre complicações associadas ao uso de telas sintéticas, após receber mais de 1000 relatos de complicações. Em 2011, o FDA fez duas comunicações sobre as indicações e a segurança do uso de telas³⁰. Em uma revisão, publicada pela Sociedade de Obstetrícia e Ginecologia de São Paulo (SOGESP), recomenda-se o uso de telas sintéticas na parede anterior em casos de cistocele recorrente com prolapso genital estágio 3 e 4 e tecido autólogo de má qualidade³¹.

A escolha de um tratamento efetivo e seguro para prolapso genital é de suma importância. Outro fato a ser levado em consideração nos defeitos da parede anterior, especialmente nos estágios avançados, é que estes estão frequentemente associados a defeito do ápice vaginal. Mulheres com defeito de parede anterior estadio 3 na classificação de POP-Q tem até 98% de chance de a cúpula ou útero em estadio 1 pelo menos^{32,33} - essa associação e sua correção não é realizada na maioria das vezes, o que pode explicar a grande taxa de recidivas da cirurgia da cistocele.

3.2 Compartimento posterior

A abordagem cirúrgica dos prolapso do comportamento posterior pode ser feita por via vaginal ou transanal. Dois artigos considerados em uma revisão sistemática mostraram que a via vaginal tem menor recorrência do prolapso, com melhores índices de curas objetiva e subjetiva, apesar da maior perda sanguínea durante o procedimento e maior necessidade de analgésicos no pós-operatório²¹.

Paraiso e col.³⁴ (2006) randomizaram 105 mulheres para a colporrafia posterior, reparo sítio específico ou reparo sítio-específico reforçado com tela absorvível de submucosa de delgado porcina. Após um ano, o grupo da tela apresentou uma taxa de falha anatômica significativamente maior (46%) do que as pacientes que foram submetidas apenas ao reparo sítio-específico (22%) ou a colporrafia posterior (14%).

Em relação ao emprego de telas sintéticas, Sokol et al, através de estudo prospectivo randomizado que comparou a correção do prolapso com e sem tela sintética de polipropilene tipo I (Prolift®), reportaram resultados da parede vaginal posterior semelhantes entre os grupos (recorrência de 21.9% vs. 18.2%, $p=.61$) após 1 ano de seguimento³⁵.

Withagen et al.³⁶, avaliaram o uso de tela sintética de polipropilene em pacientes com prolapso recidivado (com estadiamentos II ou mais), comparando o uso das telas com a colporrafia posterior. Após um ano de seguimento, houve mais falhas anatômicas (definidas como estadiamento II ou superior ou paciente submetida a nova cirurgia para correção do prolapso) no grupo submetido a cirurgia convencional (14/57 (24.5%) vs. 2/49 (4.1%), $p=0.003$). Não houve diferença em relação à cura subjetiva, através do emprego de questionários validados ou a percepção global da paciente. A taxa de erosão com o uso de telas foi de 16.9%.

3.3 Compartimento apical

A correção do defeito apical inclui o tratamento do prolapso de cúpula ou do útero e pode ser realizada por via abdominal ou vaginal.

Três estudos metodologicamente adequados compararam a fixação abdominal no promontório sacral, dois dos quais com utilização de tela sintética inabsorvível para fixar a cúpula vaginal no promontório sacral, com a fixação, por via vaginal, no ligamento sacroespinhoso. Concluíram que a cirurgia abdominal implica menor taxa de recorrência, menos dispareunia, menor tempo cirúrgico, porém recuperação mais longa e maior custo. No grupo de mulheres submetidas à cirurgia abdominal, observaram-se nove falhas em 84 mulheres e, no grupo submetido à cirurgia vaginal, 18 em 85 mulheres (RR 0,53 com IC 0,25-1,09)^{11, 37, 38}.

Outra técnica por via vaginal proposta é a sacropexia infracoccígea ou sling intravaginal posterior. Dois pequenos estudos na literatura compararam essa técnica cirúrgica com a colpopexia no ligamento sacroespinhoso e não reportaram diferença no resultado anatômico ou funcional entre ambas^{38, 39}. A técnica de sling posterior intravaginal mostrou-se mais rápida e passível de menor perda sanguínea, embora 9 % das pacientes tenham apresentado complicações relacionadas à colocação da tela⁴⁰.

A colpopexia abdominal pode ser aberta ou por laparoscopia. Um estudo pequeno com um total de 30 mulheres comparou as duas vias de acesso e encontrou resultados anatômicos semelhantes na avaliação em 12 semanas⁴¹. Saliente-se que a via laparoscópica requer treinamento específico da equipe cirúrgica, devendo-se considerar mais longa curva de aprendizado.

Com relação à preservação do útero, várias técnicas cirúrgicas podem ser realizadas, como a fixação no ligamento uterossacro ou no ligamento sacroespinhoso pela via vaginal ou a histeropexia sacral pela via abdominal.

Um estudo comparou a preservação uterina pela técnica de fixação sacral por via abdominal com a realização de histerectomia vaginal e fixação no ligamento uterossacro, observando que, após um ano e, no seguimento de longo prazo, após oito anos, houve taxa de recidiva maior no grupo com preservação do útero e fixação sacral por via abdominal⁴².

Com relação à comparação da preservação uterina pela via vaginal, um estudo comparou a histeropexia no ligamento sacroespinhoso com a histerectomia vaginal, e observou ter havido mais efeitos adversos no grupo da histeropexia, principalmente com relação à dor em região glútea (risco relativo de 4,23, IC 1,25 a 14,25)⁴³. Outro estudo observou uma taxa de recorrência do prolapso apical maior no grupo da histeropexia, embora as mulheres desse grupo tenham ficado internadas por menos tempo e voltado ao trabalho com menos dias de afastamento⁴⁴.

A fixação alta nos ligamentos uterossacos, também conhecida como HIGH MCCALL é outra boa opção, principalmente para os prolapso uterino ou de cúpula vaginal estágios 1 e 2.

Apresenta taxa de cura igual à fixação no ligamento sacroespinal^{45, 46}, porém a cistoscopia para comprovar a permeabilidade ureteral é obrigatória, pois apresenta 1 a 11% de risco de injúria do ureter⁴⁵.

4. INCONTINÊNCIA URINÁRIA E PROLAPSO GENITAL

A concomitância de correção do prolapso genital e tratamento profilático da incontinência urinária de esforço (IUE) é controversa. Não há dúvidas dessa indicação quando a IUE é sintomática, porém é discutível quando a paciente é assintomática, ou em casos em que a IUE é evidenciada quando da redução do prolapso (IUE oculta). Em análise de 1280 mulheres assintomáticas, a IUE “de novo” foi diagnosticada em 187 casos (15%), e tem sido demonstrado que a correção concomitante da IUE não reduz significativamente a incidência de IUE no pós-operatório⁴⁷. Um estudo, que incluiu mais de 300 mulheres, referiu resultados divergentes dessa metanálise, mostrando que a realização da cirurgia de Burch durante a sacropexia abdominal reduz a proporção de mulheres com incontinência urinária “de novo”⁴⁸. Outros dois pequenos trabalhos tiveram resultados semelhantes, porém com relação à introdução de um TVT como cirurgia anti-incontinência⁴⁷. Recente estudo prospectivo e randomizado, publicado pelo Pelvic Floor Disorders Network dos EUA, comparando pacientes submetidas à cirurgia de sling profilática para IUE associada à correção do prolapso genital estágio ≥ 2 , evidenciou uma taxa de IUE, 12 meses após a cirurgia, de 27,3% no grupo de sling e 43% no grupo sham, ou seja, foram necessárias 6,3 cirurgias de sling para prevenir 1 caso de IUE.

Entretanto a taxa de eventos adversos no grupo do sling foi alto em comparação ao grupo sham: perfuração vesical (6,7% vs. 0%), ITU (31% vs. 18,3%), complicações hemorrágicas maiores (3,1% vs. 0%) e esvaziamento vesical incompleto, seis semanas após a cirurgia (3,7% vs. 0%)⁴⁹.

5. RECOMENDAÇÃO DA COMISSÃO NACIONAL ESPECIALIZADA EM UROGINECOLOGIA DA FEBRASGO:

5.1 No compartimento anterior:

1. Preferencialmente, fazer o tratamento utilizando tecido nativo da paciente, com correção sítio específica.

2. Em casos de prolapso genital recorrente com cistocele estágios 3 e 4 e tecido autólogo muito deficiente que inviabiliza a correção sítio específica, recomenda-se o uso da tela.

3. Investigar a associação de prolapso uterino ou de cúpula associado às grandes cistoceles e corrigir ambas.

5.2 No compartimento apical:

1. Devemos individualizar cada paciente para indicar a melhor cirurgia.

2. A sacrocolpopexia abdominal é superior à colpopexia sacroespinal, com menor recorrência e dispareunia, porém maior tempo cirúrgico no prolapso de cúpula vaginal.

2. Não há diferença na eficácia da via laparotômica ou laparoscópica na sacrocolpopexia abdominal.

3. As técnicas com preservação uterina apresentam maior recorrência quando comparadas à histerectomia vaginal.

4. A fixação alta nos ligamentos uterossacros apresenta boa taxa de cura e risco de até 11% de lesão ureteral, sendo a cistoscopia mandatória nesta técnica cirúrgica e, de preferência utilizando algum corante como índigo carmin.

5. A colpocleise é uma ótima alternativa para pacientes idosas, com complicações clínicas e que não desejam ter atividade sexual.

5.3 No compartimento posterior:

1. A interposição de telas biológicas (derme porcina) ou sintéticas (poliglactina) não otimiza o resultado terapêutico, não havendo portanto, vantagens em seu uso, sujeito a provocar maiores índices de complicações.

2. A correção por via vaginal é a mais indicada por ter melhores resultados quando comparado à via transanal.

5.4 Incontinência urinária de esforço oculta e prolapso.

1. Não há consenso na correção concomitante da IUE oculta em mulheres assintomáticas candidatas à correção de prolapso genital.

LEITURA SUPLEMENTAR

1. Maher C, Anterior vaginal compartment surgery, Int Urogynecol J 2013 24:1791-1802.
2. Brincat CA, Larson KA, Fenner DE , Anterior vaginal wall prolapse: assessment and treatment, Clin Obstet Gynecol .2010 Mar; 53(1):51-8.
3. Lensen EJ, Withagen MI, Kluivers KB, Milani AL, Vierhout ME. Surgical treatment of pelvic organ

- prolapse: a historical review with emphasis on the anterior compartment. *Int Urogynecol J*. 2013 Oct; 24 (10): 1593 - 602. Epub 2013 Mar 15.
4. Giarenis I, Robinson D. Prevention and management of pelvic organ prolapse. *F1000Prime Rep*. 2014 Sep 4;6:77. eCollection 2014.
 5. Maher C, Feiner B, Baessler K, Schmid C. Surgical management of pelvic organ prolapse in women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Apr 30; 4:CD004014.
 6. International Continence Society, Committee on Standardisation of Terminology Standardisation. The standardization of terminology of lower urinary tract function. In: Ostergard DR, Bent AE, editors. *Urogynecology and Urodynamics: theory and practice*. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1991. p. 545-62.
 7. Hendrix SL et al. Pelvic organ prolapse in the Women's Health Initiative: gravity and gravidity. *Am J Obstet Gynecol*. 2002; 186 (6): 1160-6.
 8. Olsen AL et al. Epidemiology of surgically managed pelvic organ prolapse and urinary incontinence. *Obstet Gynecol*. 1997; 89(4):501-6.
 9. Kobashi KC. Evaluation of patients with urinary incontinence and pelvic organ prolapse. In: A. Wein, et al., editors. *Campbell-Walsh Urology*. Elsevier: Baltimore; 2012, p. 1896.
 10. Jelovsec JE, Maher C, Barber MD. Pelvic organ prolapsed. *Lancet* 2007; 369:1027-38.
 11. Benson J, Lucente V, McCellan E. Vaginal versus abdominal reconstructive surgery for the treatment of pelvic support defects: a prospective randomized study with long-term outcome evaluation. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 1418-22.
 12. Olsen AL, Smith VG, Bergstrom JO, et al. Epidemiology of surgically managed pelvic organ prolapsed and urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 1997; 89:501-6.
 13. Maher C, Baessler K, Glazener CMA et al. Surgical management of pelvic organ prolapse in women (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2005. Oxford: Update Software.
 14. Heit M, Rosenquist C, Culligan P, Graham C, Murphy M, Shott S. Predicting treatment choice for patients with pelvic organ prolapse. *Obstet Gynecol* 2003;101(6):1279-1284.
 15. Kapoor DS, Thakar R, Sultan AH, Oliver R. Conservative versus surgical management of prolapse: what dictates patient choice? *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2009;20(10):1157-1161.
 16. Mutone MF, Terry C, Hale DS, Benson JT. Factors which influence the short-term success of pessary management of pelvic organ prolapse. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193(1):89-94.
 17. Abdool Z, Thakar R, Sultan AH, Oliver RS. Prospective evaluation of outcome of vaginal pessaries versus surgery in women with symptomatic pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2011;22(3):273-8.
 18. Lowenstein L, Gamble T, Sanses TV, van RH, Carberry C, Jakus S, Pham T, et al. Changes in sexual function after treatment for prolapse are related to the improvement in body image perception. *J Sex Med*. 2010; 7(2 Pt 2):1023-8.

19. Fitzgerald MP, Richter HE, Siddique S, Thompson P, Zyczynski H. Colpocleisis: a review. *Int Urogynecol J*. 2006;17: 261-271.
20. Hoffman MS, Cardosi RI, Lockhart J, Hall DC, Murphy SJ. Vaginectomy with pelvic herniorrhaphy for prolapse. *Am J Obstet Gynecol*. 2003; 189: 364-371.
21. Maher C, Feiner B, Baessler K, Adams EJ, Hagen S, Glazener CM. Surgical management of pelvic organ prolapse in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;4:CD004014CD004014.
22. Jia X, Glazener C, Mowatt G, MacLennan G, Bain C, Fraser C, Burr J. Efficacy and safety of using mesh or grafts in surgery for anterior and/or posterior vaginal wall prolapse: systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2008; 115(11):1350-61.
23. Manefee SA, Dyer KY, Lukacz ES, Simsiman AJ, Luber KM, Nguyen JN. Colporrhaphy compared with mesh or graft-reinforced vaginal paravaginal repair for anterior vaginal wall prolapse: a randomized control trial. *Obstet Gynecol*. 2011; 118(6): 1377-44.
24. Altman D, Väyrynen T, Engh ME, Axelsen S, Falconer C, Nordic Transvaginal Mesh Group. Anterior colporrhaphy versus transvaginal mesh for pelvic-organ prolapse. *N Engl J Med*. 2011;364(19):1826-36.
25. Withagen MI, Milani AL, den Boon I, Vervest HA, Vierhout ME. Trocar-guided mesh compared with conventional vaginal repair in recurrent prolapse: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2011; 217(2 Pt 1): 242-50.
26. Vollebregt A, Fisher K, Gietelink D, van der Vaart CH. Effects of vaginal prolapsed surgery on sexuality in Women and Men; results on a RCT with and without mesh. *J Sex Med* 2012; 9(4): 1200-11.
27. de Tayrac R, Deffieux X, Gervaise A, Chauveaud-Lambling A, Fernandez H. Long-term anatomical and functional assessment of trans-vaginal cystocele repair using a tensionfree polypropylene mesh. *Int Urogynecol. J Pelvic Floor Dysfunct*. 2006;17:483- 8.
28. Altman D, Elmer C, Kiilholma P, Kinne I, Tegerstedt G, Falconer C. Sexual dysfunction after trocar-guided transvaginal mesh repair of pelvic organ prolapse. *Obstet Gynecol*. 2009;113:127-33.
29. Abed H, Rahn DD, Lowenstein L, Balk EM, Clemons JL, Rogers RG; Systematic Review Group of the Society of Gynecologic Surgeons. Incidence and management of graft erosion, wound granulation and dyspareunia following vaginal prolapsed repair with graft materials: a systematic review. *Int Urogynecol J and Pelvic Floor Dysfunc*. 2011; 22(7):789-98.
30. US Food and Drug Administration (2011) FDA safety communication: update on serious complications associated with transvaginal placement of surgical mesh for pelvic organ prolapse. July 13, 2011.
31. Hermann V, Juliato CRT, Castro EB, Girão MJB, Haddad JM. Técnicas para o tratamento do prolapso genital. In: Giraldo PC (coord.): *Recomendações SOGESP*. São Paulo (SP). Associação de Obstetrícia e Ginecologia do estado de São Paulo. Farol Editora, 2014; 70-84.

32. Elliott CS, Yeh J, Comiter CV, Chen B, Sokol ER. The predictive value of a cystocele for concomitant vaginal apical prolapse. *J Urol.* 2013 Jan;189(1):200-3. Epub 2012 Nov 19.
33. DeLancey JOL. Surgery for cystocele III: do all cystocele apical descent? Observations on cause and effect. *Int Urogynecol J* (2012) 23: 665-667.
34. Paraiso MF, Barber MD, Muir TW, Walters MD. Rectocele repair: a randomized trial of three surgical techniques including graft augmentation. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(6): 1762-71.
35. Sokol AI, Iglesia CB, Kudish BA, et al. One-year objective and functional outcomes of a randomized clinical trial of vaginal mesh for prolapse 2012; 206:86.e1-9.
36. Withagen MI, Milani AL, Boon J, et al. Trocar-Guided mesh compared with conventional vaginal repair in recurrent prolapse 2011; 117:242-250.
37. Lo TS, Wang AC Abdominal colposacropexy and sacrospinous ligament suspension for severe uterovaginal prolapse: a comparison. *J Gynecol Surg.* 1998, 14:59-64.
38. Maher CF, Qatawneh AM, Dwier PL, Carey MP, Cornish A, Schluter PJ. Abdominal sacral colpopexy or vaginal sacrospinous colpopexy for vaginal vault prolapse: a prospective randomized study. *Am J Obstet Gynecol* 2004, 190:20-6.
39. de Tayrac R, Mathe ML, Bader G, Deffieux X, Fazel A, Fernandez H. Infracoccygeal sacropexy or sacrospinous suspension for uterine or vaginal vault prolapse. *Int J Gynaecol Obstet* 2008, 100:154-9.
40. Meschia M, Gattei U, Pifarotti P, Spennacchio M, Longatti D, Barbacini P. Randomized comparison between infracoccygeal sacropexy (posterior IVS) and sacrospinous fixation in the management of vault prolapse. *Neurourol Urodyn* 2004, 23:614 (Abstract 614).
41. Pantazis K, Freeman R, Thomson A, Frappell J, Bombieri L, Waterfield A. Results from the LAS Trial, an RCT comparing open abdominal to laparoscopy sacrocolpopexy for the treatment of post hysterectomy vault prolapse. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2008;19 (Suppl 1): 101-102.
42. Roovers JPWR, Vaart CH, Bom JG, Leeuwen JHS, Scholten PC, Heintz , APM. A randomized controlled trial comparing abdominal and vaginal prolapse surgery: effects on urogenital function. *BJOG.* 2004;111:50-6.
43. Jeng CJ, Yang YC, Tzeng CR, Shen J, Wang LR. Sexual functioning after vaginal hysterectomy or transvaginal sacrospinous uterine suspension for uterine prolapse: a comparison. *J Reprod Med.* 2005. 50:669-74.
44. Dietz V, Schraffordt KS, Graaf Y, Heintz P, Vaart C. Sacrospinous hysteropexy and vaginal hysterectomy for uterine descent : A randomized study. *Int Urogynecol J.* 2008, 19 Suppl 1 :94-6.
45. Alas AN, Anger JT. Management of apical pelvic organ prolapse. *Curr Urol Rep.*2015. 16(5) 33.
46. Detollenaere RJ, den Boon J, Stekelenburg J, IntHout J, Vierhout ME, Kluivers KB, van Eijndhoven HV. Sacrospinous hysteropexy versus vaginal hysterectomy with suspension of the uterosacral

ligaments in women with uterine prolapse stage 2 or higher: multicentre randomised non-inferiority trial. *BMJ*. 2015 Jul 23;351:h3717.

47. Maher CM, Feiner B, Baessler K, Glazener CMA. Surgical management of pelvic organ prolapse in women: the update summary version Cochrane review. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2011;22:1445-57.
48. Visco AG, Brubaker L, Nygaard I, Richter HE, Cundiff G, Fine P et al., The role of preoperative urodynamic testing in stress-continent women undergoing sacrocolpopexy: the Colpopexy and Urinary Reduction Efforts (CARE) randomized surgical trial. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2008 ;19:607-14.
49. Wei JT, Nygaard I, Richter HE, Nager CW, Barber MD, Kenton K et al. A Midurethral sling to reduce incontinence after vaginal prolapse repair. *N Engl J Med*. 2012; 366: 2358-67.

CAPITULO 2

Tratamento da Incontinência Urinária Incontinência Urinária de Esforço Bexiga Hiperativa Incontinência Urinária Mista

INTRODUÇÃO

A Sociedade Internacional de Continência(ICS), em recente publicação, define incontinência urinária (IU) como uma condição na qual ocorre perda involuntária de urina. A incontinência urinária de esforço (IUE), em sua forma mais comum, é definida como toda perda de urina decorrente de algum esforço físico como pular, correr e tossir e está relacionada à hipermobilidade da uretra ou à deficiência do esfíncter uretral. Já a síndrome da bexiga hiperativa caracteriza-se pela urgência miccional não fisiológica, usualmente acompanhada de aumento da frequência urinária e de noctúria, na ausência de fatores infecciosos, metabólicos ou locais¹. A incontinência de urgência pode estar presente, e é referida por cerca de um terço a metade das pacientes. Admite-se que, em mais de 90% das vezes, a bexiga hiperativa é idiopática.

A prevalência da IU é extremamente variável, dependendo da faixa etária e da população estudadas. Alguns trabalhos mostram que a prevalência, nas mulheres jovens, varia de 12% a 42%. Já em mulheres na pós-menopausa, a variação é de 17% a 55% ^{2,3}. O estudo EPICONT analisou 27.936 mulheres e observou que 25% apresentavam algum tipo de incontinência urinária sendo que 7% destas mulheres se sentiam incomodadas por esta afecção a ponto de solicitarem algum tipo de tratamento. Observaram, ainda, que 50% das mulheres apresentavam incontinência urinária de esforço(IUE), 36% de incontinência mista(IUM) e apenas 11% apresentavam incontinência de urgência⁴.

O tratamento da IU pode ser clínico e cirúrgico. Nos últimos anos, o tratamento clínico vem ganhando maior projeção, pelos bons resultados, baixo índice de efeitos colaterais e pela diminuição de custos^{5,6,7}.

1. TRATAMENTO CLÍNICO NÃO FARMACOLÓGICO

A Sociedade Internacional de Continência(SIC) recomenda o tratamento conservador como a primeira linha terapêutica da incontinência urinária^{9,10}. Aqui estão incluídos o tratamento comportamental e a fisioterapia.

1.a) Terapia Comportamental

O tratamento comportamental refere-se ao conjunto de técnicas que tem por

objetivo promover mudanças nos hábitos da paciente e que influenciam os sintomas das disfunções do assoalho pélvico, a fim de minimizá-los ou eliminá-los⁹. Inclui orientações quanto à ingestão hídrica, o treinamento vesical e a educação sobre o trato urinário inferior¹⁰. De uma maneira global a terapia comportamental traz melhores benefícios nas mulheres com bexiga hiperativa quando comparamos com aquelas com IUE.

A redução em torno de 25% na ingestão hídrica promove importante melhora na frequência urinária, urgência miccional e noctúria¹¹. Além disso, estudos prospectivos demonstraram que a redução da ingestão de líquidos nas horas que antecedem o sono reduz de forma significativa os episódios de noctúria e melhora a qualidade de vida^{12,13}.

A ingestão excessiva de cafeína demonstrou ser um fator de risco independente para aumentar a hiperatividade do detrusor. Assim sendo, torna-se importante que a paciente evite o consumo excessivo dessa substância, presente no café, chá preto, refrigerantes a base de cola e os chocolates¹⁴.

As bebidas carbonatadas também foram associadas a aumento da frequência e urgência urinárias, portanto, a mulher deve ser orientada a diminuir o consumo de refrigerantes em especial os do tipo diet/light. Preconiza-se também a diminuição do consumo de frutas cítricas, de vinagre e de bebidas alcoólicas em excesso¹⁵.

O treinamento vesical tem por objetivo fazer com que a paciente readquira o controle sobre o reflexo da micção, deixando de experimentar episódios de urgência e de urgeincontinência.

O intervalo inicial entre as micções é fixo, de acordo com o diário miccional de cada paciente. Este intervalo inicial é, então, gradualmente aumentado, de tal forma que a paciente alcance um intervalo confortável de duas a quatro horas entre as micções.

As taxas de sucesso são de aproximadamente 80% em curto prazo. Consequentemente, a 5th International Consultation on Incontinence recomenda o treinamento vesical como primeira linha de tratamento em todas as pacientes com bexiga hiperativa⁹. Por sua vez, Wallace et al¹⁶, em revisão sistemática, concluíram que os estudos sugerem que o treinamento vesical seja eficaz no tratamento da IU, mas as evidências não são definitivas.

1.b) Fisioterapia

Juntamente com as medidas comportamentais, os exercícios para os músculos do assoalho pélvico supervisionados devem ser oferecidos como primeira linha de tratamento para mulheres com IU de esforço, de urgência e mista segundo a revisão da Cochrane publicada por Dumoulin et al¹⁷ em 2014. As melhores evidências estão relacionadas ao manejo da IUE, com mais de 50 estudos randomizados controlados e

vários consensos baseados em revisões sistemáticas que reportam efeitos clinicamente significativos desta conduta de tratamento^{17,18,19,20}.

Embora as evidências apontem os exercícios perineais como melhor opção para o tratamento da IUE, a fisioterapia dispõe de diversos recursos para a reabilitação do assoalho pélvico como o TMAP com biofeedback (BF), eletroestimulação (EE) e cones vaginais^{18,20}.

Com base em estudos randomizados e controlados, os índices de cura e melhora subjetivas variam entre 56 e 70%, com a inclusão de grupos com IUE e IU mista. Embora a eficácia dos exercícios para o assoalho pélvico seja frequentemente associada à melhora da sintomatologia da IUE, os índices de cura analisados isoladamente também são positivos em curto prazo e variam de 35-80%, e os resultados mais significativos são demonstrados em estudos de alta qualidade metodológica¹⁸. Os efeitos no longo prazo foram pouco estudados e muito difíceis de serem analisados em função da perda amostral. Lagro-Janssen et al²¹ avaliaram 88 pacientes com IUE, incontinência urinária de urgência e IUM e observaram que 67 % das pacientes estavam satisfeitas com a sua condição após 5 anos.

Podemos concluir que as técnicas foterápicas são eficazes no tratamento da IU. As taxas de sucesso estão ao redor de 50%, mas estes índices de cura são altamente influenciados pela motivação das pacientes.

2. TRATAMENTO CLÍNICO FARMACOLÓGICO

2.1) Estrogênio

A presença de receptores hormonais no trato urinário baixo e na musculatura pélvica, em especial na musculatura peri-uretral e bexiga, reforçam a susceptibilidade urogenital aos hormônios sexuais²².

A manutenção da pressão uretral maior do que a vesical é fator importante para a continência urinária. Os principais determinantes da pressão intra-uretral são a mucosa da uretra, a vascularização, a musculatura e o tecido conjuntivo peri-uretrais. Todos estes tecidos apresentam nítida influência aos estrogênios²³.

A primeira revisão sistemática sobre o tema incluiu 15 trabalhos, 374 mulheres receberam estrogênio e 344 receberam placebo. Os autores concluíram que os estrogênios eram efetivos no tratamento da UI em especial nas mulheres que apresentavam urge-incontinência²⁴. Após a publicação do estudos HERS e WHI, referentes aos sintomas urinários, a terapia estrogênica passou a ser extremamente questionada no tratamento desta afecção^{25,26}.

Análise secundária do estudo HERS (*Heart Estrogen/Progestin Replacement Study*) avaliando 1525 pacientes concluiu que a associação estro-progestativa aumentou a incidência de IU sugerindo efeito inverso ao desejado²⁵.

Em 2005, publicou-se estudo multicêntrico, prospectivo, duplo-cego e randomizado denominado WHI (Women Health Initiative). Acompanhou-se 27.347 mulheres na pós-menopausa com objetivo primário de avaliar os efeitos da terapia hormonal no aspecto cardio-vascular em mulheres saudáveis. Neste estudo observou-se aumento na incidência de todos os tipos de IU nas usuárias de terapia hormonal e, após um ano, em pacientes previamente continentas. O risco foi maior para IUE, seguido por IU mista. Entre as mulheres previamente incontinentes, a terapia hormonal piorou os sintomas²⁶.

Tais achados são conflitantes com os anteriores que reportam os estrogênios como benéficos, com seus efeitos sobre vários mecanismos da continência urinária. O estudo não deve ser menosprezado, uma vez que é controlado, randomizado e prospectivo. Contudo, algumas considerações devem ser feitas. O objetivo primário do estudo WHI não era avaliar a IU. As pacientes foram apenas entrevistadas. Informações epidemiológicas e de causalidade da IU não foram obtidas, tais como a paridade, e o início do aparecimento da afecção, antes ou após a menopausa, recente ou tardia. Além disto, a conclusão do estudo sobre IU não incluía a avaliação clínica com exame físico e ou estudo urodinâmico.

Acredita-se que, se a IU inicia-se no menacme, dificilmente a terapia hormonal terá impacto sobre ela. Cerca de 70% das mulheres do estudo WHI tinham idade acima de 60 anos e mais de 10 anos de pós-menopausa e aproximadamente 75% nunca haviam recebido nenhuma terapia hormonal, portanto, as alterações atroficas deveriam ser mais pronunciadas. Possivelmente, estudo controlado envolvendo mulheres incontinentes mais jovens, com perda de urina iniciada na pós-menopausa, poderia ter outros resultados. A incidência de IU na primeira entrevista foi de 64%, muito elevada em relação a outros estudos epidemiológicos, corroborada talvez, pela ausência de exame clínico.

Portanto, a análise da IU no estudo WHI traz importantes questões a serem resolvidas e não invalida os achados biológicos dos efeitos estrogênicos no trato genitourinário. Este estudo tem a importante função de alertar médicos e pacientes sobre o grave problema da IU. E gera a necessidade da criação de novos modelos de estudo³⁰. Embora existam controvérsias a respeito dos benefícios da terapia hormonal na IU, fica claro que esta terapia não beneficiará mulheres que já eram incontinentes no menacme, que apresentem distopias genitais importantes, ou IU grave. Por outro lado, mulheres com IUE que se inicia na pós-menopausa sem distopia genital, comumente apresentam melhora da sintomatologia. Da mesma forma, a terapia hormonal pode ser ainda adjuvante nos tratamentos cirúrgicos e fisioterápicos pela melhora da vascularização e do trofismo das estruturas do assoalho pélvico.

2.2) Inibidores da receptação seletiva de serotonina e adrenalina

Dentre os representantes dos inibidores da recaptção da serotonina e

da noradrenalina, a duloxetina foi utilizada principalmente para o tratamento de mulheres com IUE. O mecanismo de ação refere-se à maior disponibilidade destes neurotransmissores no núcleo de Onuf. Estudos demonstraram que o fármaco causa aumento na pressão de resistência uretral, na pressão máxima de fechamento uretral e na espessura do esfíncter uretral estriado²⁷.

Estudos clínicos randomizados e prospectivos, com uso de duloxetina na dosagem de 80mg/ dia por 12 semanas no tratamento de mulheres com IUE, demonstraram redução em torno de 50-60% dos episódios de perda urinária²⁷. Revisão sistemática seguida de meta-análise da base Cochrane evidenciou melhora na frequência dos episódios de incontinência e na qualidade de vida das pacientes. Contudo, merece ressalva o alto índice de abandono da medicação chegando a 69% das pacientes; sendo que 45% delas referiam os efeitos colaterais (náuseas) como principal motivo, seguido de 24% por ineficácia. Ao final de 12 meses, apenas 4% pacientes ainda usavam o fármaco^{28,29}. Tal fato coloca em discussão a utilização desta medicação na prática clínica, quando comparamos com os bons resultados obtidos dos exercícios para o assoalho pélvico e dos procedimentos cirúrgicos.

2.3) Anticolinérgicos

Os anticolinérgicos constituem as drogas de primeira escolha no tratamento da bexiga hiperativa e da hiperatividade do detrusor^{30,31}. A Metanálise da Cochrane avaliou o tratamento desta afecção com os anticolinérgicos e demonstrou que essas drogas são seguras, eficazes, geralmente bem toleradas, e que promovem uma melhora dos sintomas e na qualidade de vida quando comparados com grupo placebo³².

Os principais anticolinérgicos são a oxibutinina, a tolterodina, o solifenacin, o darifenacin, a fesoterodina e o trópium. Todos apresentam nível 1 de evidência clínica e grau de recomendação A^{32,33}.

Recente revisão sistemática e metanálise que incluiu 83 estudos avaliou a eficácia de seis diferentes antimuscarínicos em relação ao placebo. Os resultados foram favoráveis ao grupo anticolinérgico, que apresentou maior redução no número de episódios de incontinência, do número de micções e dos episódios de urgência miccional³⁴.

A combinação entre tratamento farmacológico e comportamental foi descrita em alguns estudos. Em um estudo randomizado e controlado de Burgio et al³⁵, concluiu-se que o tratamento comportamental teve redução significativamente maior dos episódios de IU quando comparada à terapia medicamentosa, e a percepção e satisfação das pacientes também foram maiores. Já Revisão sistemática da Cochrane que incluiu 23 estudos, em um total de 3685 pacientes, concluiu que a melhora com anticolinérgicos,

seja isoladamente ou em associação com o treinamento vesical é significativamente maior que o treinamento vesical isoladamente³⁶.

Mesmo com o surgimento de antimuscarínicos mais seletivos, novas vias de administração e formulações para uso uma vez ao dia, a adesão aos anticolinérgicos continua baixa^{30,31}.

Estudos concluíram que essa baixa adesão pode ser explicada por efeitos colaterais e/ou resposta clínica insatisfatória. Boca seca e obstipação são os efeitos adversos mais comuns, e podem ser responsáveis por cerca de 50% da taxa de abandono do tratamento^{30,31}. Análise retrospectiva demonstrou que a persistência com o uso de anticolinérgicos após 12 meses do início do tratamento foi de 14% a 35%, com pequena diferença entre as diferentes medicações³⁷.

Os anticolinérgicos com pouca penetração no sistema nervoso central (ex: trospium, darifenacim) podem diminuir efeitos adversos na memória e cognição. Os antagonistas M3 são preferíveis em pacientes cardiopatas e hipertensas. Outras vias de administração (ex: transdérmica) também se associam a menores taxas de efeitos adversos³⁸.

A eficácia entre os diferentes antimuscarínicos é semelhante. Assim sendo, a escolha entre as diferentes drogas disponíveis é norteada, em grande parte pela incidência e severidade dos efeitos colaterais de cada uma delas.

Quando a escolha do antimúscarínico estiver entre a oxibutina e a tolterodina de liberação imediata ou até mesmo de liberação lenta, a tolterodina deve ser a droga de escolha por apresentar uma menor taxa de boca seca e consequentemente menores índices de abandono de tratamento. Quando a escolha do antimúscarínico estiver entre o solifenacim e a tolterodina de liberação imediata, o solifenacim é a droga de escolha por apresentar menores efeitos colaterais. A dose inicial do solifenacim é de 5 mg/dia mas pode ser aumentado para até 10 mg/dia. Por fim, quando a escolha da medicação estiver entre a fesoterodina e a tolterodina de liberação lenta, a escolha deve recair para a fesoterodina devido a sua maior eficácia e menor índice de efeitos colaterais.

2.4) $\beta 3$ adrenérgicos

Mais recentemente os agonistas $\beta 3$ adrenérgicos têm-se mostrado eficazes no tratamento da bexiga hiperativa e da hiperatividade do detrusor. Tais medicamentos agem favorecendo o relaxamento do músculo detrusor e aumentando a capacidade vesical, sem aumentar o volume residual. O mirabegron foi aprovado pelo FDA em Junho 2012. Estudos demonstraram que mirabegron em doses de 50 ou 100 mg durante 12 semanas diminuiu significativamente o número médio de episódios de incontinência e

frequência miccional em 24 horas⁴⁰. A experiência mundial é ainda pequena com esta droga e o seu uso esta restrito à apenas a Estados Unidos e a Europa ocidental.

3. TRATAMENTO FARMACOLÓGICO INTRAVESICAL

3.1) Toxina botulínica

A toxina botulínica é uma neurotoxina produzida pela bactéria anaeróbia *Clostridium botulinum*. Somente as toxinas A e B são disponíveis para uso clínico e a maioria dos trabalhos publicados refere-se à onabotulinum toxina A. A aplicação é um procedimento minimamente invasivo, que pode ser realizado ambulatorialmente, com anestesia local. As aplicações são realizadas com cistoscópio rígido ou flexível⁴¹.

Um recente Consenso Internacional de Incontinência Urinária apresentou grau de recomendação A para o uso de toxina botulínica A em casos de síndrome da bexiga hiperativa e hiperatividade do detrusor³³. A *European Urological Association*, o *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE). e o *5th International Consultation on Incontinence* recomendam o uso da toxina botulínica somente nos casos refratários⁴².

A eficácia da toxina botulínica no tratamento da bexiga hiperativa tem sido demonstrada por vários pesquisadores, conforme Revisão Cochrane publicada em 2011. Essa revisão incluiu 19 estudos randomizados e todos apresentaram resultados favoráveis à utilização da toxina, tanto em casos neurogênicos quanto idiopáticos. Entretanto, há poucos estudos comparando a toxina com outras modalidades de tratamento⁴³.

A toxina botulínica está associada à melhora significativa na qualidade de vida, com redução dos episódios de urgência miccional (70% a 75%), urgeincontinência (42% a 87%), noctúria e frequência urinária^{42,43}.

O início do efeito é em torno de sete dias após a injeção, com pico após trinta dias da aplicação. Os efeitos do tratamento duram, em média, de seis a nove meses, e, portanto, existe necessidade de repetir as injeções^{44,45}. Estudos prospectivos observaram que o efeito se mantém após repetidas injeções^{44,45}, o que está em acordo com as conclusões da revisão Cochrane de 2011⁴³.

A dose ideal, o intervalo entre as injeções e o local de aplicação não estão bem estabelecidos. No caso da bexiga hiperativa idiopática, 100 e 200 unidades de onabotulinum toxina A têm a mesma eficácia, mas 100 unidades associam-se a uma menor incidência de efeitos colaterais. Para alguns autores a dose ideal nesses casos seria de 150 unidades⁴⁶.

Os efeitos colaterais descritos são: dor, infecção urinária (13% a 15%), retenção urinária (mais comum nos casos neurogênicos), hematúria, boca seca, obstipação,

incontinência fecal. Raramente podem aparecer fraqueza muscular generalizada e dificuldade respiratória. A incidência de efeitos colaterais bem como a duração da ação são dose-dependentes^{43,44,45}.

4. NEUROMODULAÇÃO SACRAL

A neuromodulação sacral consiste no implante cirúrgico de eletrodos na raiz nervosa sacral S3 e de um gerador de impulsos elétricos, que é implantado no subcutâneo⁴⁷.

Trata-se de uma alternativa terapêutica reservada para casos graves refratários aos tratamentos convencionais. É menos invasiva que o tratamento cirúrgico convencional e preserva a integridade anatômica do trato urinário^{31,41,47}.

O mecanismo de ação não está completamente conhecido, mas acredita-se que os impulsos elétricos atuem tanto em fibras aferentes quanto em eferentes⁴⁷.

A implantação do eletrodo é realizada em duas etapas. A primeira etapa é a fase de teste, e já nessa fase implanta-se o eletrodo permanente, o que contribuiu para diminuir as complicações e taxas de falso negativo de procedimento⁴⁷.

O eletrodo é posicionado com auxílio de radioscopia. Às pacientes que apresentam resposta positiva após uma a quatro semanas (melhora subjetiva e melhora > 50% no diário miccional) é oferecido o implante definitivo. As taxas de sucesso variam de 60% a 75%⁴⁸.

As complicações mais comumente descritas são: dor no local do implante (21% a 25%), dor no local de implantação do gerador (17%), migração do eletrodo (9% a 16%), infecção (7%), retenção urinária (2%)⁴⁸.

5. TRATAMENTO CIRÚRGICO

O tratamento da IUE continua sendo um desafio, existindo inúmeras técnicas para a sua correção ao longo do tempo. Diferente de afecções que requerem técnicas removem órgãos para sua resolução, o tratamento da IUE visa restabelecer uma função, reequilibrando os mecanismos de continência e evitando disfunções miccionais. Além disso, há de se considerar que muitos dos fatores de risco desencadeantes da IUE, como a obesidade, a tosse crônica e principalmente o envelhecimento, tecidual continuam atuando após a intervenção cirúrgica.

As técnicas mais utilizadas no tratamento da IUE são as colpofixações retropúbica (Burch ou Marshall–Marchetti–Krantz) e os slings, em especial os slings de

uretra média^{49,50}. Apesar da alta da taxa de sucesso da colpopfixação retropúbica, o sling de uretra média é atualmente a técnica que apresenta as melhores e maiores evidências científicas no tratamento desta afecção^{51,52,53}.

A escolha da técnica a ser empregada não deve levar em conta apenas as taxas de sucesso, muito semelhantes segundo dados da literatura, mas também deve pesar os efeitos adversos de cada procedimento, considerando-se os riscos individuais de cada paciente, bem como a experiência do cirurgião^{52,54,55}.

Os novos tratamentos cirúrgicos para a IUE, além de buscarem melhores resultados em longo prazo, apresentam características importantes tais como: menor tempo de duração, menor agressão tecidual e recuperação mais rápida do paciente⁵².

Em 1996, Ulmsten et al⁵⁶ desenvolveram um novo procedimento para correção da incontinência urinária, o TVT (Tension-Free Vaginal Tape- Ethicon, Somerville, NJ, USA), que trata-se de um sling de uretra média utilizando-se da via retropúbica para ancoragem, passível de realização ambulatorial. A base dessa cirurgia é a Teoria Integral da Continência, segundo a qual a correção do inadequado suporte uretral, por meio do reparo dos ligamentos pubouretrais e da parede vaginal suburetral, é essencial para a resolução dos sintomas de perda urinária. Entre as características dessa cirurgia estão o fato da necessidade de mínima dissecação de parede vaginal, a aplicação de uma faixa específica de polipropileno, a ausência de tensão ao redor da uretra média, a não fixação da faixa e a possibilidade de ser realizada sob anestesia local, permitindo em grande parte das vezes que a paciente deixe o hospital no mesmo dia da cirurgia⁵⁷.

Desde a criação desta cirurgia, desenvolveram-se inúmeros estudos, muitos deles multicêntricos, com o objetivo de avaliar suas taxas de cura e complicações. As taxas de cura variam de 74% a 95%, com seguimento de até 17 anos^{58,59,60,61,62}. Cumpre ressaltar que esses trabalhos incluem pacientes com IU mista, com IUE recorrente e com deficiência intrínseca do esfíncter uretral^{60,61,62}.

As complicações mais comumente encontradas no intraoperatório são perfuração vesical (0,7% a 24%), hemorragia (0,7% a 2,5%), mais raramente, lesão de nervo obturador, lesão de vasos epigástricos e lesão uretral. Retenção urinária (1,9% a 19,7%), infecção urinária (4,1% a 13%), formação de hematoma retropúbico (0,4% a 8%), e menos comumente, infecção de incisão abdominal, erosão de parede vaginal, urgência miccional de novo, formação de fístula vesicovaginal são as complicações encontradas no pós-operatório⁶³.

Em 2001, Delorme⁶⁴ desenvolveu os slings de uretra média por via transobturatória (TOT). A técnica é baseada na teoria de DeLancey⁶⁵, que descreve a

existência de uma fásia pelviperineal e a oclusão da uretra sobre essa fásia suburetral, pela pressão gerada pelo esforço.

Além disso, contrariamente à faixa colocada em posição retropúbica, a localização transobturadora da faixa, também de polipropileno, possibilita redução de risco de traumatismo visceral ou vâsculo- nervoso. Não há risco de formação de hematoma no espaço de Retzius, e a incidência de disúria é menor, pela menor compressão uretral⁶⁶. Os resultados mostram taxas de cura que variam entre 80% e 90%, no período de 12 meses^{66,67}.

A técnica proposta por Delorme⁶⁴, pela via transobturatória, compreende a inserção da faixa através do forâmen obturador de fora para dentro, ou seja, da raiz da coxa até a região suburetral (*outside-in*). Diante da ocorrência de lesões uretrais e vesicais com a aplicação dessa cirurgia, de Leval⁶⁸descreveu uma nova variação da técnica que permite a passagem da faixa através do forâmen obturador de dentro para fora (*inside-out*), com a utilização de instrumental específico. Essa técnica evitaria danos à uretra e à bexiga, tornando desnecessária a cistoscopia⁶⁸.

De uma maneira global, as taxas de cura dos slings de uretra média pela via tranobturatória variam de 81% a 100% com seguimento de seis a 90 meses^{69,70,71}.

Em metanálise com comparação entre as técnicas transobturatórias foram demonstrados índices de cura equivalentes⁷².

As complicações intraoperatórias relacionadas aos slings de uretra média pela via transobturatória são: lesão uretral (0.02%), lesão vesical (0.04%), perfuração de parede vaginal (0.6%), lesão neurológica (0.04%) e hemorragia ou hematoma (0.3%). Já as complicações pós-operatórias incluem formação de abscesso (0.05%), erosão vaginal (0.4%), retenção urinária (7%), urgência miccional de novo (13.9%) e dor na coxa (16%)^{73,74}.

Uma terceira geração de slings de uretra média tem sido desenvolvida nos últimos anos, com a finalidade de reduzir as complicações e adicionar simplicidade à técnica. Seguindo a tendência mundial de adoção de procedimentos cada vez mais minimamente invasivos, surgiram os *mini-slings* ou *slings* de incisão única. Sua inovação consiste no uso de menor quantidade de material sintético e na ausência de orifícios cutâneos, com o intuito de reduzir o trajeto cego do procedimento para minimizar taxas de infecções e traumas viscerais^{75,76}.

Diferentemente das técnicas já consagradas, os *slings* de incisão única disponíveis no mercado não são uniformes quanto a extensão da faixa, método de inserção bem como locais e formas de fixação. Acrescenta-se ainda a não uniformidade de técnicas cirúrgicas entre diferentes autores⁷⁶. Portanto, os dados disponíveis a respeito de suas

taxas de sucesso são conflitantes. Em atualização de revisão sistemática seguida por metanálise, que avaliou 11 estudos comparativos entre os diferentes mini slings e slings retropúbicos ou transobturadores (1702 pacientes), não foram observadas diferenças significantes entre as taxas de cura subjetiva ou entre as taxas de cura objetiva com tempo médio de seguimento de 18,6 meses⁷⁷.

As complicações associadas a esses *slings* são urgência miccional de novo ou piora da urgência pré-existente, lesões do trato urinário (vesicais e uretrais), disfunções miccionais, e exposição de faixa^{76,77}.

Assim, o sling retropúbico, o primeiro sling sintético de uretra média do qual se tem maior tempo de seguimento com altas taxas de cura e menos invasivo em relação às técnicas que o antecederam é uma boa opção para os casos mais graves de IUE, particularmente nas pacientes mais jovens. Por sua vez, o sling transobturador também está relacionado a altas taxas de cura, sendo o sling mais realizado em todo o mundo. Já em relação aos *slings* de incisão única ou mini slings, faltam evidências quanto às taxas de cura e complicações em longo prazo para que tenham sua indicação definida. Porém, estão relacionados ao intra-operatório menos invasivo e ao pós-operatório imediato menos doloroso, podendo ser realizados apenas com anestesia local, sendo bem tolerados pela paciente.

6. AGENTES DE PREENCHIMENTO

A injeção dos chamados agentes de preenchimento na submucosa é um método minimamente invasivo disponível para tratar mulheres com IUE decorrente de defeito esfinteriano intrínseco e ausência de mobilidade uretral⁷⁸. Esta especialmente indicado em situações onde houve falha do procedimento cirúrgico ou em mulheres que apresentem comorbidades que inviabiliza a realização da cirurgia. Apesar de seus mecanismos, ainda não terem sido totalmente esclarecidos, sua eficácia pode ser resultante da expansão das paredes da uretra, o que permite a sua melhor aproximação ou coptação. Os agentes atualmente aprovados para uso e disponíveis no Brasil incluem colágeno bovino, gordura autóloga e vários agentes sintéticos como o carbono pirolítico, e as partículas polidimethylsiloxane⁷⁸.

A revisão sistemática publicada por Ghoniem⁷⁹ e colaboradores avaliaram 958 mulheres com IUE que receberam partículas de polydimethylsiloxane e observaram uma taxa de cura de 40 % acompanhada por uma taxa de melhora de 70 % em um seguimento de 18 meses. Já a ultima revisão Cochrane, após comparar as injeções peri-uretrais com os tratamentos clínicos e cirúrgicos vigentes na literatura, concluiu que ainda não há evidencia científica suficiente que suporte a sua utilização e portanto, deve ser encarada como uma medida de exceção no tratamento de mulheres com IUE⁸⁰.

7. RECOMENDAÇÃO DA COMISSÃO NACIONAL ESPECIALIZADA EM UROGINECOLOGIA DA FEBRASGO: INCONTINÊNCIA URINÁRIA DE ESFORÇO (IUE)

7.1 A terapia comportamental e o treinamento para os músculos do assoalho pélvico devem ser a primeira linha de tratamento para IUE.

7.2 As técnicas fisioterápicas tais como biofeedback, cones vaginais e eletroestimulação estão especialmente indicados quando a mulher não consegue contrair voluntariamente os músculos do assoalho pélvico.

7.3 A estrogênioterapia tópica deve ser utilizada como tratamento adjuvante e nunca de forma isolada no tratamento de mulheres menopausadas com IUE

7.4 A duloxetine é uma medicação que pode ser utilizada no tratamento de casos leves de IUE na dose de 80 mg/dia, porém os efeitos colaterais muitas vezes inviabilizam a sua utilização

7.5 Os *slings* de uretra média retropúbicos ou transobturadores são as técnicas que apresentam as maiores e melhores evidências no tratamento da IUE

7.6 Os *slings* de uretra média por via retropúbica está especialmente indicado nas recidivas e nos casos graves de IUE como naquelas que perdem urina com uma pressão de perda intravesical menor que 60 cm de H₂O. Nos demais casos a via transobturatória apresenta taxas de sucesso semelhantes a via retropúbica.

7.7 As complicações inerentes via retropúbica são as perfurações vesicais e as disfunções miccionais

7.8 A complicação inerente a via transobturatória é a dor na face interna da coxa

7.9 O sling de incisão única é uma técnica promissora no tratamento da IUE mas faltam evidências quanto às taxas de cura e complicações em longo prazo para que tenham sua indicação definida

7.10 Agente preenchimento: Medida de execução e deve ser usada em mulheres sem condição cirúrgica e que apresentam uretra fixa

8. RECOMENDAÇÃO DA COMISSÃO NACIONAL ESPECIALIZADA EM UROGINECOLOGIA DA FEBRASGO: INCONTINÊNCIA DE URGÊNCIA (IU)

8.1 A terapia comportamental as técnicas fisioterápicas e as medicações anticolinérgicas são as primeiras linhas de tratamento para mulheres com IU.

8.2 A estrogênioterapia tópica deve ser utilizada em mulheres menopausadas em associação com a primeira linha de tratamento

8.3 A técnica fisioterápica mais utilizada é o eletroestímulo que pode ser intra-vaginal ou estímulo do nervo tibial anterior.

8.4 Na falha da primeira linha de tratamento duas técnicas podem ser utilizadas: a toxina botulínica intravesical e a neuromodulação sacral

8.5 A complicação mais grave da toxina botulínica no tratamento de mulheres com IU e que limita a sua utilização em larga escala é a retenção urinária

8.6 As complicações mais graves da neuromodulação sacral no tratamento de mulheres com IU e que limita a sua utilização em larga escala são dor e infecção. Complicações que determinam a retirada do neuromodulador

9.0 RECOMENDAÇÃO DA COMISSÃO NACIONAL ESPECIALIZADA EM UROGINECOLOGIA DA FEBRASGO: INCONTINÊNCIA URINÁRIA MISTA (IUM)

9.1 Na IUM o tratamento inicia-se sempre pelo componente que mais incomoda a paciente. Na imensa maioria das vezes, os sintomas que mais incomodam são os de incontinência de urgência. Iniciamos o tratamento com medidas comportamentais, técnicas fisioterápicas e medicação anticolinérgicas.

9.2 Nos casos em que a IUE é o componente mais importante o tratamento cirúrgico pode ser considerado, porém a paciente precisa estar ciente que a IU pode descompesar. Os critérios para caracterização da predominância de um sintoma ou doença(IU ou IUE) são eminentemente clínicos.

LEITURA SUPLEMENTAR

1. Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM et al. An International Urogynaecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Int Urogynecol J* 2010; 21: 5–26.
2. Thom D. Variation in estimates of urinary incontinence prevalence in the community: effects of differences in definition, population characteristics, and study type. *J Am Geriatr Soc* 1998;46: 473-480
3. Herzog AR, Fultz NH. Prevalence and incidence of urinary incontinence in community-dwelling populations. *J Am Geriatr Soc* 1990;38: 273-281.
4. Hannestad YS, Rortveit G, Sandvik H, Hunskaar S. A community-based epidemiological survey of female urinary incontinence: the Norwegian EPINCONT study. *J Clin Epidemiol* 2000; 53: 1150–1157.
5. Bourcier AP, Juras JC. Nonsurgical therapy for stress incontinence. *Urol Clin North Am* 1995;22:613-27.
6. Arruda RM, Castro RA, Sousa GC, Sartori MG, Baracat EC, Girão MJ. Prospective randomized comparison of oxybutynin, functional electrostimulation, and pelvic floor training for treatment of detrusor overactivity in women. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008; 19(8):1055-61.
7. Castro RA, Arruda RM, Zanetti MRD, Santos PD, Sartori MGF, Girão MJBC. Single-blind, randomized, controlled trial of pelvic floor muscle training, electrical stimulation, vaginal cones, and no active treatment in the management of stress urinary incontinence. *Clinics* 2008;63:465-72.
8. Cardozo L. Systematic review of overactive bladder therapy in females. *Can Urol Assoc J* 2011;5(5Suppl2):S139-S142.
9. Moore K, Dumoulin C, Bradley C et al. Adult Conservative Management. In: *Incontinence* (5th Edition). Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A (Eds). Health Publication Ltd, Paris, France, 2013; 1101–1228.
10. Wyman J. Bladder training for overactive bladder. In: Bo K, Berghmans B, Morkved S, Van Kampen M. In: *Evidence-based physical therapy for the pelvic floor*. Elsevier, 2007, pg 208-218.
11. Ouslander JG. Management of overactive bladder. *N Engl J Med* 2004; 350:786-99.
12. Cho SY, Lee SL, Kim IS, Koo DH, Kim HJ, Oh SJ. Short-term effects of systematized behavioral modification program for nocturia: a prospective study. *Neurourol Urodyn*. 2012;31:64-8.

13. Soda T, Masui K, Okuno H, Terai A, Ogawa O, Yoshimura K. Efficacy of nondrug lifestyle measures for the treatment of nocturia. *J Urol* 2010; 184:1000-4.
14. Dalosso HM, McGrother CW, Matthews RJ, Donaldson MMK. The association of diet and other lifestyle factors with overactive bladder and stress incontinence: a longitudinal study in women. *BJU* 2003; 92:69-77.
15. Cartwright R, Srikrishna S, Cardozo L, et al. Does Diet Coke cause overactive bladder? A 4-way crossover trial, investigating the effect of carbonated soft drinks on overactive bladder symptoms in normal volunteers [poster], 2007, Annual Meeting of the International Continence Society, Rotterdam.
16. Wallace SA, Roe B, Williams K, et al. Bladder training for urinary incontinence in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, The Cochrane Library, Issue 1. Art. No.: CD001308.
17. Dumoulin Chantale, Hay-Smith Jean, Mac Habée-Séguin G. Pelvic floor muscle training versus no treatment, or inactive control treatments, for urinary incontinence in women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014. In: The Cochrane Library, Issue 4, Art. No. CD005654.
18. Bo K. Pelvic floor muscle training in treatment of female stress urinary incontinence, pelvic organ prolapse and sexual dysfunction. *World J Urol* 2012; 30(4): 437-443.
19. Hay-Smith E. Jean C, Herderschee Roselien, Dumoulin Chantale, Herbison G Peter. Comparisons of approaches to pelvic floor muscle training for urinary incontinence in women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014. In: The Cochrane Library, Issue 4, Art. No. CD009508.
20. Holroyd-Leduc JM, Straus SE. Management of urinary incontinence in women: scientific review. *JAMA* 2004; 291(8): 986-95.
21. Lagro-Janssen TL, Debruyne FM, Smits AJ, van Weel C. Controlled trial of pelvic floor exercises in the treatment of urinary stress incontinence in general practice. *Br J Gen Pract* 1991;41:445-9
22. Wilson PD, Barker G, Barnard RJ, Siddle NC. Steroid hormone receptors in the female lower urinary tract. *Urol Int* 1994; 39:5-8.
23. Sartori MG, Feldner PC, Jarmy-Di Bella ZI, Aquino Castro R, Baracat EC, Rodrigues de Lima G, Castello Girão MJ. Sexual steroids in urogynecology. *Climacteric* 2011; 14(1):5-14.
24. Moehrer B, Hextall A, Jackson S. Oestrogens for urinary incontinence in women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003. The Cochrane Library, Issue 2. Art. No.CD001405
25. Grady D, Brown JS, Vittinghoff E, Applegate W, Varner E, Snyder T; HERS Research Group.

Postmenopausal hormones and incontinence: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. *Obstet Gynecol* 2001; 97(1):116-20.

26. Hendrix SL, Cochrane BB, Nygaard IE, et al. Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence. *JAMA* 2005; 293(8):935-48.
27. Thor KB, Katofiasc MA. Effects of duloxetine, a combined serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor, on central neural control of lower urinary tract function in the chloralose-anesthetized female cat. *Pharmacol Exp Ther* 1995; 74, 1014-1024.
28. Millard R, Moore K, Yalcin I, Bump R. Duloxetine vs. placebo in the treatment of stress urinary incontinence: a global Phase III study. *Neurourol Urodynam* 2003; 22, 482-483.
29. Mariappan P1, Ballantyne Z, N'Dow JM, Alhasso AA. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRI) for stress urinary incontinence in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005. In: The Cochrane Library, Issue 3, Art. No. CD004742
30. Chapple CR. The contemporary pharmacological management of overactive bladder. *BJOG* 2006; 113 (Suppl. 2): 19-28
31. Yamaguchi O, Nishizawa O, Takeda M, et al. Clinical guidelines for overactive bladder. *Int J Urol* 2009; 16: 126-42.
32. Nabi G, Cody JD, Ellis G, et al. Anticholinergic drugs versus placebo for overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006. In: The Cochrane Library, Issue 4, Art. No.: CD003781.
33. Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A. *Incontinence (5th Edition)* 2013, Health Publication Ltd, Paris, France
34. Chapple CR, 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* 2008; 54(3): 543-62.
35. Burgio KL, Locher JL, Goode PS. Combined behavioral and drug therapy of urge incontinence in older women. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48: 370-74.
36. Rai BP, Cody JD, Alhasso A et al. Anticholinergic drugs versus non-drug active therapies for non-neurogenic overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012. In: The Cochrane Library, Issue 12. Art. No.: CD003193.
37. Wagg A, Compion G, Fahey A, Siddiqui E. Persistence with prescribed antimuscarinic therapy for overactive bladder: a UK experience. *BJU Int* 2012; 110: 1767-74.

38. Marinkovic SP, Rovner ES, Moldwin RM, et al. The management of overactive bladder syndrome. *BMJ* 2012; 344:e2365.
39. Madhuvrata P, Cody JD, Ellis G, et al. Which anticholinergic drug for overactive bladder symptoms in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, In: The Cochrane Library, Issue 1. Art. No.: CD005429.
40. Khullar V, Amarenco G, Angulo JC et al. Efficacy and tolerability of mirabegron, a b3 adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomised European–Australian Phase III trial. *Eur Urol* 2013; 63: 283–295.
41. Robinson D & Cardozo L. Urinary incontinence in the young woman: treatment plans and options available. *Women's Health* 2014; 10(2): 201–17.
42. Tincello DG, Rashid T, Revicky V. Emerging treatments for overactive bladder: clinical potential of botulinum toxins. *Res Rep Urol.* 2014; 6: 51-7
43. Duthie JB, Vincent M, Herbison GP et al. Botulinum toxin injections for adults with overactive bladder syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011. In: The Cochrane Library, Issue 12. Art. No.: CD005493.
44. Kennelly M, Dmochowski R, Ethans K, et al. Long-term efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity: an interim analysis. *Urology.* 2013;81(3):491–7.
45. Gousse AE, Kanagarajah P, Ayyathurai R, et al. Repeat intradetrusor injections of onabotulinum toxin a for a refractory idiopathic overactive bladder patients: a single-center experience. *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2011; 17(5):253-7
46. Cohen BL, Barboglio P, Rodriguez D, et al. Preliminary results of a dose-finding study for botulinum toxin-A in patients with idiopathic overactive bladder: 100 versus 150 units. *Neurourol Urodyn* 2009; 28(3):205–8.
47. Leng WW, Chancellor MB. How sacral nerve stimulation neuromodulation works. *Urol. Clin. North Am* 2005. 32, 11–18
48. Laviana A, Jellison F, Kim JH. Sacral neuromodulation for refractory overactive bladder, interstitial cystitis, and painful bladder syndrome. *Neurosurg Clin N Am.* 2014;25(1):33-46.
49. Ward K, Hilton P. Prospective multicentre randomised trial of tension-free vaginal tape and colposuspension as primary treatment for stress incontinence. *BMJ.* 2002;325:367-73.

50. Ward KL, Hilton P; UK and Ireland TVT Trial Group. Tension-free vaginal tape versus colposuspension for primary urodynamic stress incontinence: 5-year follow up. BJOG. 2008 Jan;115(2):226-33.
51. Ogah, J., J.D. Cody, and L. Rogerson, Minimally invasive synthetic suburethral sling operations for stress urinary incontinence in women. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009. In: The Cochrane Library, Issue 4. Art. No.: CD006375
52. Serati M, Salvatore S, Uccella S et al. Surgical treatment for female stress urinary incontinence: what is the gold-standard procedure? Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2009;20(6):619-21.
53. <http://www.augs.org/d/do/2535> [accessed 25Jun14]
54. Novara, G., et al., Updated systematic review and meta-analysis of the comparative data on colposuspensions, pubovaginal slings, and midurethral tapes in the surgical treatment of female stress urinary incontinence. Eur Urol, 2010. 58(2): p. 218-38
55. Richter H E et al. Retropubic versus transobturator midurethral *slings* for stress incontinence. N Engl J Med. 2010;362: 2066–2076.
56. Ulmsten U, Henriksson L, Johnson P et al. An ambulatory surgical procedure under local anesthesia for treatment of female urinary incontinence. Int Urogynecol J.1996; 7(2):81-6.
57. Ulmsten U, Falconer C, Johnson P et al. A multicenter study of Tension-Free Vaginal Tape (TVT) for surgical treatment of stress urinary incontinence. Int Urogynecol J. 1998; 9(4):210-3.
58. Nilsson CG, Palva K, Rezapour M, Falconer C. Eleven years prospective follow-up of the tension-free vaginal tape procedure for treatment of stress urinary incontinence. Int Urogynecol J 2008;19(8):1043-7.
59. Nilsson CG, Palva K, Aarnio R et al. Seventeen year's follow up of the tension free vaginal tape procedure for female stress urinary incontinence. Int Urogynecol J 2013 24(8) 1265–1269.
60. Rezapour M, Ulmsten U. Tension-free vaginal tape (TVT) in women with recurrent stress urinary incontinence- a long-term follow-up. Int Urogynecol J. 2001a(Suppl 2):S 9-11.
61. Rezapour M, Ulmsten U. Tension-Free vaginal tape (TVT) in women with mixed urinary incontinence—a long-term follow-up Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2001;12 Suppl 2: S15-18.
62. Rezapour M, Falconer C, Ulmsten U. Tension-Free vaginal tape (TVT) in stress incontinent women with intrinsic sphincter deficiency (ISD)—a long-term follow-up. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2001;12 Suppl 2:S12-14.

63. Daneshgari F, Kong W, Swartz M. Complications of mid urethral slings: important outcomes for future clinical trials. *J Urol.* 2008; 180:1890-7.
64. Delorme E. La bandelette trans-obturatrice: um procédé mini-invasif pour traiter l'incontinence urinaire d'effort de la femme. *Prog Urol.* 2001; 11:1306-13.
65. DeLancey JOL. Structural support of the urethra as it relates to stress urinary incontinence: the hammock hypothesis. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;170:1713-23
66. deTayrac R, Deffieux X, Droupy S, Chauveaud-Lambling A, Calvanèse-Benamour L, Fernandez H. A prospective randomized trial comparing tension-free vaginal tape and transobturator suburethral tape for surgical treatment of stress urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190: 602-8.
67. Roumeguère T, Quackels T, Bollens R et al. Trans-obturator vaginal tape (TOT) for female stress incontinence: one year follow-up in 120 patients. *Eur Urol.* 2005; 48:805-9.
68. de Leval J. Novel surgical technique for the treatment of female stress urinary incontinence: transobturator vaginal tape inside-out. *Eur Urol.* 2003; 44:724-30.
69. Waltregny D, Gaspar Y, Reul O. TVT-O for the treatment of female stress urinary incontinence: results of a prospective study after a 3-year minimum follow-up. *Eur Urol.* 2008; 53:401-8.
70. Abdel-Fattah M, Mostafa A, Familusi A et al. Prospective randomised controlled trial of transobturator tapes in management of urodynamic stress incontinence in women: 3 year outcomes from the evaluation of transobturator tapes study. *Eur Urol* 2012; 62: 843–851
71. Athanasiou S, Grigoriadis T, Zacharakis D, Skampardonis N, Lourantou D, Antsaklis A. Seven years of objective and subjective outcomes of transobturator (TVT-O) vaginal tape: Why do tapes fail? *Int Urogynecol J.* 2014; 25:219-25.
72. Latthe PM, Singh P, Foon R, Tooze- Hobson P. Two routes of transobturator tape procedures in stress urinary incontinence: a meta-analysis with direct and indirect comparison of randomized trials. *BJU Int.* 2010;106:68–76
73. Deng DY, Rutman M, Raz S, Rodriguez LV. Presentation and management of major complications of midurethral slings: are complications under-reported? *Neurourol Urodynam.* 2007;26:46-52.
74. Waltregny D, de Leval J. The TVT-obturator surgical procedure for the treatment of female stress urinary incontinence: a clinical update. *Int Urogynecol J.* 2009; 20(3):337-48.
75. Bianchi-Ferraro AM, Jarmy-Di Bella ZI, Castro Rde A et al. Single-incision sling compared with transobturator sling for treating stress urinary incontinence: a randomized controlled trial. *Int Urogynecol J.* 2013; 24(9):1459-65.

76. Djehdian LM, Araujo MP, Takano CC, Del-Roy CA, Sartori MG, Girão MJ, Castro RA. Transobturator sling compared with single-incision mini-sling for the treatment of stress urinary incontinence: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2014;123(3):553-61
77. Mostafa A, Lim CP, Hopper L, Madhuvrata P, Abdel-Fattah M. Single-incision *mini-slings* versus standard midurethral slings in surgical management of female stress urinary incontinence: an updated systematic review and meta-analysis of effectiveness and complications. *Eur Urol*. 2014; 65(2): 402-27
78. Reynolds WS, Dmochowski RR. Urethral bulking: a urology perspective *Urol. Clin North Am*. 2012; 39(3):279-87.
79. Ghoniem GM, Miller CJ. A systematic review and meta-analysis of Macroplastique for treating female stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J* 2013;24:27–36
80. Kirchin V, Page T, Keegan PE et al. Urethral injection therapy for urinary incontinence in women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012. In: The Cochrane Library, Issue 7, Art. No. CD003881.

CAPITULO 3

Tratamento da Síndrome da Bexiga Dolorosa (Cistite intersticial)

INTRODUÇÃO

A síndrome da bexiga dolorosa, também conhecida como cistite intersticial (CI), é uma afecção debilitante, crônica, que impacta negativamente a qualidade de vida do paciente. É definida pela *International Continence Society* como “queixa de dor suprapúbica relacionada ao enchimento vesical e associada a outros sintomas como urgência, aumento da frequência urinária e noctúria, na ausência de infecção do trato urinário e outras doenças identificáveis”^{1,2}.

A prevalência de síndrome da bexiga dolorosa varia conforme a população e o critério diagnóstico empregado. Na Europa, acomete 18 casos por 100.000 mulheres, no Japão 3-4 casos por 100.000 e nos Estados Unidos da América 60-70 casos por 100.000 (ES 2011). No entanto, um estudo realizado na Finlândia utilizou o questionário *O’Leary-Sant interstitial cystitis symptom and problem index* para avaliar a prevalência na população de mulheres finlandesas, obtendo a uma marca de 450 casos por 100.000 mulheres³. Dessa forma, embasados por este resultado, um estudo norte-americano comparou a prevalência em sua população utilizando dois questionários diferentes: *O’Leary-Sant interstitial cystitis symptom and problem index* e o *Pelvic Pain and Urgency/Frequency (PUF) patient symptom scale*. Os resultados com o primeiro questionário foram similares ao estudo finlandês (575/100,000), no entanto, o questionário PUF indicou que a prevalência pode ser muito mais alta do que reportado em estudos prévios (12.600/100.000)⁴. Diante disso, essas divergências de prevalência só evidenciam a necessidade de padronização de métodos diagnósticos.

Apesar de poder acometer ambos os sexos, a doença é mais comum entre as mulheres. Ito T et al. encontraram uma relação de um homem para cada 5,6 mulheres na população japonesa⁵.

O consenso é inexistente sobre a fisiopatologia, etiologia e classificação da síndrome da bexiga dolorosa, resultando em diagnósticos feitos por exclusão clínica e não por medidas objetivas. Porém, a teoria mais aceita, responsabiliza uma lesão ou disfunção da camada de glicosaminoglicanos (GAG) que recobre o urotélio^{1,6-8}. Essa camada é composta por proteoglicanos glicosilados, em sua maioria heparan-sulfato, sulfato de condroitina e ácido hialurônico, os quais conferem impermeabilidade ao urotélio^{1,9}. Dessa forma, a disfunção dessa camada gera uma difusão não fisiológica de toxinas provenientes da urina, em especial o potássio, para nervos e músculos da submucosa, culminando na estimulação de terminais nervosos (fibras C), inflamação neurogênica, alterações vasculares, dor e fibrose¹.

Estudos recentes sugerem que o óxido nítrico (ON) pode desempenhar um papel na etiologia da CI. O óxido nítrico é o produto de oxidação da L-arginina e tem muitas funções fisiológicas, mas duas são consideradas importantes na bexiga e, possivelmente, na CI. Em primeiro lugar, funciona como um antagonista funcional da contração do músculo liso, promovendo relaxamento da musculatura. Em segundo, os inibidores de síntese de ON estão associados ao aumento de granulação de mastócitos e reações inflamatórias posteriores. As doentes com CI têm significativamente menos atividade de síntese de ON em sua urina do que os controles normais^{10,11}.

Na tentativa de identificar o gatilho inicial, foram aventados como possíveis responsáveis a cistite bacteriana, o parto, a cirurgia pélvica e os procedimentos urológicos invasivos¹⁻⁵. Mastócitos locais podem ter papel na propagação da injúria inflamatória após lesão inicial. Contudo tais células foram identificadas em apenas 50% dos casos de síndrome da bexiga dolorosa, indicando seu baixo valor para diagnóstico⁷. Estudos observacionais sugerem que certos alimentos, como cafeína, álcool, frutas cítricas, tomate, adoçantes artificiais e pimenta, podem piorar os sintomas¹².

TRATAMENTO

Até o presente momento, não há tratamento curativo para a síndrome da bexiga dolorosa, e o objetivo deve ser alívio dos sintomas e melhora da qualidade de vida. Não há consenso quanto à abordagem clínica ideal e nenhum tratamento promove alívio consistente a todos os pacientes^{2,12, 13}.

A avaliação inicial de toda paciente deve incluir informação sobre a doença e sua gama de sintomas e evolução, tratamento de afecções agudas que possam exacerbar o quadro e apoio psicossocial. O tratamento medicamentoso é escalonado conforme grau de sintomas⁸.

A primeira linha são as modificações comportamentais, com orientações para evitar alimentos que exacerbem os sintomas (como cafeína, álcool, frutas cítricas, tomate, adoçantes artificiais e pimenta), observar sua ingestão hídrica e a realizar treinamento vesical para coibir urgência miccional. O próximo passo inclui fisioterapia do assoalho pélvico (relaxamento, principalmente, focando a terapêutica nos “trigger points”) e, na sequência, medicações por via oral. Algumas drogas já tem seu benefício observado, como a amitriplina, polissulfato de pentosana, hidroxizina e cimetidina^{14,15,16}.

A terceira linha de tratamento são as instalações intravesicais de algumas drogas, com o objetivo de restaurar a função vesical. No entanto, a maioria dos tratamentos acaba por ter ação apenas sintomática.

Diversos agentes têm sido estudados e não há, até o momento, padrão ouro na instalação intravesical. Os melhores resultados foram obtidos com, dimetilsulfóxido (DMSO),

ácido hialurônico, sulfato de condroitina, lidocaína e heparina¹. No entanto, as terapias de restituição da camada de GAG são as únicas que visam à regeneração do urotélio e relacionam-se à principal hipótese da fisiopatologia da síndrome da bexiga dolorosa⁷.

Se as pacientes não referirem melhora podem ser encaminhadas para quarta linha que poderia ser uma hidrodistensão vesical com baixa pressão durante pouco tempo e, a seguir tratamento com Toxina Botulínica ou Neuromodulação sacral. Giannantoni et al, 2008, demonstraram melhora de 86% dos sintomas após tratamento com Toxina Botulínica (200 U), sendo que, observaram melhora significativa da Escala Análoga Visual e aumento significativo da capacidade cistométrica vesical. Porém, em 1 ano, houve recidiva do quadro nestas pacientes, salientando a necessidade da reaplicação¹⁷.

Realizamos uma revisão sistemática e metanálise (quando foi possível) nas duas principais modalidades terapêuticas: terapêutica oral e instilação de drogas intra vesical. Os principais resultados estão a seguir:

TRATAMENTO ORAL

Foi realizada revisão sistemática a partir de estudos randomizados publicados entre abril de 1988 e abril de 2015, que usaram medicações orais para tratamento dos sintomas da síndrome da bexiga dolorosa ou cistite intersticial. Foram avaliadas as seguintes medicações: polissulfato de pentosan, amitriptilina, L-arginina, outras drogas (sildenafil, antibióticos, ciclosporina, BCG, DMSO e PD-0299685).

L-Arginina

O produto da oxidação da L-arginina é o óxido nítrico. Apesar de possível efeito do óxido nítrico na etiologia da síndrome da bexiga dolorosa, os resultados clínicos da L-arginina no tratamento desta patologia não foram melhores que o placebo, o que não autoriza a inclusão desta droga no arsenal terapêutico da bexiga dolorosa. Foram encontrados 2 estudos que usaram L-arginina no tratamento da síndrome da bexiga dolorosa. Korting et al. testou a dose de 1500 mg diários durante 3 meses comparada com placebo, o grupo que usou L-arginina apresentou melhora significativa na intensidade da dor ($p=0,04$), e uma tendência não significativa de melhora clínica ($p=0,07$), melhora da urgência ($p=0,06$), escala Likert ($p=0,05$) e frequência da dor ($p=0,09$)¹⁸.

Cartledge et al testou a dose de 2400 mg diários de L-arginina durante 4 semanas comparada com placebo. Não houve diferença do grupo em estudo em relação ao placebo nos desfechos estudados (ICSI score, escore de sintomas e diário miccional)¹⁹.

OUTRAS DROGAS

Foram testadas quatro terapias: PD0299685, ciclosporina A, sildenafil e múltiplos antibióticos.

Nickel et al. testou PD0299685 nas doses diárias de 30 e 60 mg comparados com um grupo placebo por 12 semanas; PD0299685 não mostrou efeito benéfico significativo em relação ao placebo e apresentou baixa tolerabilidade²⁰.

Sairanen et al. comparou a dose de 1,5 mg/kg duas vezes ao dia de Ciclosporina A com polissulfato de pentosan 100mg três vezes ao dia durante 6 meses. A ciclosporina A mostrou resposta clínica superior ao polissulfato de pentosan ($p < 0,001$) e, além disso, também mostrou maior impacto na maioria dos domínios do questionário de qualidade de vida²¹.

Chen et al. testou sildenafil na dose de 25 mg por dia comparado com placebo por 3 meses, sildenafil mostrou superioridade significativa em relação ao placebo nos escores subjetivos e parâmetros objetivos²².

Warren et al. testou rifampicina 300 mg por dia por 18 semanas associada a uma terapia sequencial de antibióticos, 3 semanas cada, nas seguintes doses: doxiciclina 100 mg duas vezes por dia, eritromicina 250mg quatro vezes por dia, metronidazol 500 mg quatro vezes por dia, clindamicina 300mg quatro vezes por dia, amoxicilina 500mg três vezes por dia e ciprofloxacino 250mg duas vezes por dia; comparado com placebo. A terapia não melhorou significativamente os sintomas em relação ao placebo e mostrou significativo aumento de abandono e efeitos adversos²³.

Assim, entre estas drogas com muito poucos estudos no manejo da bexiga dolorosa, destacamos o sildenafil em baixa dose e a ciclosporina A que mostraram resultados iniciais promissores, mas que precisam ser comprovados por novos estudos com grupos maiores de indivíduos^{21,22}.

Amitriptilina

Foram incluídos 2 estudos que usaram amitriptilina no tratamento da síndrome da bexiga dolorosa.

Foster et al. conduziu um estudo com 271 participantes, onde ambos os grupos recebiam amitriptilina e informações sobre modificações comportamentais. A medicação foi aumentada na sexta semana de 10 para 75 mg/dia. O desfecho primário foi a avaliação da resposta global através da melhora dos sintomas após 12 semanas de tratamento. O subgrupo de pacientes que recebeu a dose de pelo menos 50 mg, quando comparado ao placebo, teve resposta significativamente mais alta ($p < 0,01$)²⁴.

Ophoven et al. testou amitriptilina na dose de 25 a 100 mg e comparou com placebo. Houve significativa mudança no escore de sintomas e melhora significativa da dor e urgência quando o grupo tratado foi comparado com placebo. O uso da amitriptilina por 4 meses foi considerado seguro e efetivo para tratamento da cistite intersticial²⁵.

Esses autores descrevem que, em função dos resultados desse estudo, têm considerado usar a amitriptilina como primeira linha terapêutica para cistite intersticial em sua instituição

Polissulfato de Pentosan

Cinco estudos randomizados avaliaram o uso do polissulfato de pentosan no tratamento dos sintomas da síndrome da bexiga dolorosa/cistite intersticial.

Os estudos incluíram um total de 1084 pacientes. A maior série foi publicada por Nickel et al em 2005 e contou com 380 casos. Foram testados três doses de PPS (300, 600, and 900 mg) durante 32 semanas. A média dos escores de ICSI melhoraram significativamente durante as 32 semanas para todas as dosagens. Assim, houve melhora clínica relevante com as três dosagens. Contudo, a duração do tratamento pareceu ser mais importante que a dosagem²⁶.

Mulholland et al comparou PPS com placebo durante 3 meses de tratamento. Melhora global maior que 25% foi referida por 28% dos pacientes tratados com PPS e por apenas 13% dos pacientes que receberam placebo ($p=0,03$). Nesse estudo o PPS se mostrou mais efetivo e tão seguro quanto o placebo²⁷.

Sant et al publicou um estudo delineado para avaliar PPS e hidroxizine. O desfecho primário foi a avaliação da resposta global. O índice de resposta ao tratamento com hidroxizine foi de 31% e houve 20% de resposta para os não tratados ($p=0,26$). Com PPS, a resposta foi de 34% e no grupo não tratado foi de 18% ($p=0,064$). O baixo índice de resposta global ao PPS e hidroxizine, sugere que nenhuma dessas terapêuticas possa trazer benefícios para a maioria dos pacientes com cistite intersticial²⁸.

Nickel et al testou as doses de 100 e 300 mg de PPS e comparou com grupo placebo durante 24 semanas²⁹. Não houve diferença entre os grupos que receberam PPS e o grupo placebo em relação ao desfecho primário (30% de redução do escore total da ICSI desde a avaliação inicial até a avaliação final).

Davis et al avaliou 41 mulheres com diagnóstico de cistite intersticial que receberam PPS intravesical associado ao PPS oral ou placebo associado ao PPS oral durante 6 semanas. O uso do PPS intravesical juntamente com PPS oral foi a opção terapêutica mais segura e efetiva³⁰.

Deve-se ressaltar que não dispomos desta medicação no Brasil.

TRATAMENTO POR INSTILACAO VESICAL

Focando-se nos tratamentos de terceira linha, a metanálise realizada com dois estudos mostrou que o uso de BCG intravesical demonstrou melhora do escore de sintomas Wisconsin Interstitial Cystitis Inventory mas não apresentou mudanças na frequência em 24 horas comparado com placebo².

Mayers et al, em 2005, fizeram estudo randomizado placebo controlado em 265 pacientes e, a eficácia foi de apenas 12% para o grupo placebo e, 21% para o grupo BCG ($p=0.062$)³¹.

Barbalias et al, em 2000, propuseram o emprego da oxibutina para o tratamento intravesical de cistite intersticial baseados em resultados satisfatórios desse medicamento administrado por essa via em pacientes com hiperatividade vesical e bexiga com baixa contratilidade³². Essa técnica apresentou melhora de parâmetros urodinâmicos de pacientes portadores de síndrome de bexiga dolorosa³². Porém, esta droga por esta via, não está disponível no Brasil.

Por outro lado, pesquisas empregando técnicas com resiniferatoxina demonstraram que não houve melhora significativa na dor ou alteração do diário miccional, apesar da técnica incluir a instilação de lidocaína previamente^{33,34}. Isso porque os achados de Nickel et al, em 2008, mostraram que a instilação de lidocaína melhorou a sintomatologia de síndrome da bexiga dolorosa³⁵. Desta forma, pode-se aventar a hipótese de que a resiniferatoxina piora os sintomas irritativos de forma a anular os benefícios da lidocaína. Nesse mesmo sentido, outro estudo, do grupo de Payne et al, apresenta resultados semelhantes aos de Mayer et al com a administração de resiniferatoxina, mesmo com maior número de pacientes e um subgrupo com dosagem menor de desse agente³⁴.

Além disso, em relação às terapias reparadoras da camada de GAG, o uso do ácido hialurônico tem grande relevância. Sabe-se que este ácido é um importante componente da camada de glicosaminoglicanos da mucosa vesical por ter propriedade viscoelástica e capacidade higroscópica⁶. Estudos têm sido feitos com seu uso em pacientes refratários às terapias convencionais.

Morales et al. reportaram ser efetiva a instilação intravesical de ácido hialurônico, com melhora sintomas de dor, frequência urinária, urgência miccional, noctúria e hematúria⁴³. Lai et al. relataram que em sua prática clínica a maioria dos pacientes têm uma melhora dos sintomas, porém, os resultados não são duradouros³⁷. No estudo de Lv et al., ácido hialurônico foi tido como tratamento de melhora a longo prazo sem grande resultado imediato enquanto lidocaína mostrou ter efeito analgésico inicial porém fugaz. Desta forma, os autores sugerem ser uma combinação interessante para que seus efeitos sejam complementares⁴².

Quando comparado com heparina e hidrodistensão, ácido hialurônico se mostrou significativamente superior em estudo conduzido por Shao et al⁴¹. Gulpinar et al. tentou associações com sulfato de condroitina (2014), porém sem diferença estatística entre os grupos ao final³⁹.

Além disso, não existem protocolos de padronização de doses e tempo de tratamento. Lai et al. comparou posologias diferentes de aplicação intravesical de ácido hialurônico, porém novamente sem diferença significativa em seu desfecho³⁷.

Em estudos de Nickel (2010 e 2012), comparou sulfato de condroitina de sódio com placebo para tratamento de cistite intersticial e, ao final, não apresentou melhora na resposta global (Global Response Assessment) ou pelo ICSI (Interstitial Cystitis Symptom Index)^{44,45}.

Destaca-se o fato de que o teste de potássio, apesar de não ser um bom método para diagnóstico da síndrome da bexiga dolorosa, parece ajudar a prever a resposta ao tratamento de agentes com glicosaminoglicanos por ser um bom indicador de provável defeito da camada de glicosaminoglicanos. Parsons et al, comparou um grupo de pacientes com cistite intersticial com controles normais e realizou teste de potássio em ambos grupos. O grupo com síndrome da bexiga dolorosa apresentou maior sensibilidade e dor ao teste que o controle. Isto pode indicar uma maior permeabilidade vesical destes pacientes ao potássio^{46,47}.

Nesse sentido, percebe-se que a literatura ainda carece de estudos randomizados para definir a eficácia e segurança de tal terapia (Colaco MA 2013)⁴⁸. Metanálise que avaliou apenas estudos randomizados em relação à eficácia do tratamento intravesical, concluiu que existe necessidade de estudos com agentes reparadores da camada de glicosaminoglicanos².

RECOMENDAÇÃO FEBRASGO

Por se tratar de uma afecção que compromete muito a qualidade de vida das pacientes devemos iniciar a terapêutica com várias ações concomitantes após a suspeita diagnóstica que se faz por exclusão.

1. Devemos orientar a paciente quanto às modificações comportamentais como evitar alimentos que exacerbem os sintomas (caféina, álcool, frutas cítricas, tomate, adoçantes artificiais e pimenta), observar sua ingestão hídrica e a realizar treinamento vesical para coibir urgência miccional e diminuir frequência urinária. Recomendamos, sempre que possível, fisioterapia do assoalho pélvico (relaxamento, principalmente, focando a terapêutica nos “trigger points”) e, na sequência, medicações por via oral. O esquema sugerido é a multimodalidade terapêutica com amitriplina (25-75mg/dia) e hidroxizina (25-50mg/dia).
2. Se não houver melhora significativa, recomendamos o Teste do Potássio simplificado (0.2M) e, se positivo (diferença entre enchimento vesical com soro fisiológico e depois com KCL 0.2M maior que 30%), a terapêutica com instilação intra vesical com ácido hialurônico, semanalmente. Se for negativo, recomendamos tentar instilação vesical com o DMSO (Dimetilsulfóxido) pelo mesmo período de 8 semanas.

3. Se não obtiver melhora, recomendamos cistoscopia com hidrodistensão com baixa pressão e curto tempo e, fulguração de Úlcera de Huhner (se presente) neste momento.
4. Se não houver melhora, Toxina Botulínica intra vesical
5. Se não houver boa resposta, neuromodulação sacral.

LEITURA SUPLEMENTAR

1. Offiah I, McMahon SB, O'Reilly BA. "Interstitial cystitis/bladder pain syndrome: diagnosis and management." *Int Urogynecol J*, no. 24 (2013): 1243-1256.
2. Matsuoka PK, Haddad JM, Pacetta AM, Baracat EC. "Intravesical treatment of painful bladder syndrome: a systematic review and meta-analysis." *Int Urogynecol J* 23 (May 2012): 1147-1153.
3. Leppilahti M, Tammela TLJ, Huhtala H, Auvinen A. "Prevalence of Symptoms Related to Interstitial Cystitis in Women: A Population Based Study in Finland." *J Urol* 168, no. 1 (2002): 139-143.
4. Rosenberg MT, Hazzard M. "Prevalence of interstitial cystitis symptoms in women: a population based study in the primary care office." *J Urol* 174, no. 4 (Dec 2005): 2231-4.
5. 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* 14, no. 12 (Dec 2007): 1068-70.
6. Lucon M, Martihs JR, Leite KRM, Soler R, Nader HB, Srougi M, Bruschini H. "Evaluation of the metabolism of glycosaminoglycans in patients with interstitial cystitis." *IBJU* 40, no. 1 (Jan-Feb 2014): 72-79.
7. Neuhaus J, Schwalenberg T. "Intravesical treatments of bladder pain syndrome/interstitial cystitis." *Nature Reviews* 9 (Dec 2012): 707-720.
8. Hanno PM, Burks DA, Clemens JQ, Dmochowski RR, Erickson D, Fitzgerald MP, Forrest JB, Gordon B, Gray M, Mayer RD, Newman D, Nyberg L, Payne CK, Wesselmann U, Faraday MM. "AUA Guideline for Diagnosis and Treatment of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome." *J Urology* 185 (2011): 2162-2170.
9. CL, Parsons. "The role of urinary epithelium in the pathogenesis of interstitial cystitis/prostatitis/urethritis." *Urology* 64, no. 4 (2007): 9-16.
10. Cartledge JJ, Davies AM, Eardley I. A randomized double-blind placebo-controlled crossover trial of efficacy of L-arginine in the treatment of interstitial cystitis. *BJU International*, 2000; 85: 421 – 426.
11. Sairanen J, Tammela TLJ, Leppilahti M, Multanen M, Paananen I, Lehtoranta K, et al. Cyclosporine A and Pentosan Polysulfate Sodium for the treatment of interstitial cystitis: a randomized comparative study. *The Journal of Urology*. 2005; 174: 2235 – 2238.

12. Rovner E, Probert KJ, Brensinger C, Wein AJ, Foy M, Kirkemo A, Landis JR, Kusek JW, Nyberg LM. "Treatments used in women with interstitial cystitis: the interstitial cystitis data base (ICDB) study experience. The Interstitial Cystitis Data Base Study Group." *Urology* 56, no. 6 (Dec 2000): 940-5.
13. Wein AJ, Hanno PM. "Targets for therapy of the painful bladder." *Urology* 59, no. 5 Suppl 1 (May 2002): 68-73.
14. Hertle L, van Ophoven A. "Long-term results of amitriptyline treatment for interstitial cystitis." *Aktuelle Urol* 41, no. 1 (Jan 2010): S61-5.
15. Davis EL, El Khoudary SR, Talbott EO, Davis J, Regan LJ. "Davis EL1, El Khoudary SR, Talbott EO, Davis J, Regan LJ." *J Urol* 179, no. 1 (Jan 2008): 177-85.
16. Seshadri P, Emerson L, Morales A. "Cimetidine in the treatment of interstitial cystitis." *Urology* 44, no. 4 (Oct 1994): 614-6.
17. Giannantoni A1, 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.
18. Korting GE, Smith SD, Wheeler MA, Weiss RM, Foster Jr HE. A randomized double-blind trial of oral L-arginine for treatment of interstitial cystitis. *The Journal of Urology*. 1999; 161: 558 – 565.
19. Cartledge JJ, Davies AM, Eardley I. A randomized double-blind placebo-controlled crossover trial of efficacy of L-arginine in the treatment of interstitial cystitis. *BJU International*, 2000; 85: 421 – 426.
20. Nickel JC, Crossland A, Davis E, Haab F, Mills IW, Rovner E, et al. Investigation of Ca²⁺ Channel $\alpha 2\delta$ Ligand for the treatment of interstitial cystitis: results of a randomized, double-blind, placebo controlled phase II trial. *The Journal of Urology*. 2012; 188:817 – 823.
21. Sairanen J, Tammela TLJ, Leppilahti M, Multanen M, Paananen I, Lehtoranta K, et al. Cyclosporine A and Pentosan Polysulfate Sodium for the treatment of interstitial cystitis: a randomized comparative study. *The Journal of Urology*. 2005; 174: 2235 – 2238.
22. Chen H, Wang F, Chen W, Ye TX, Zhou Q, Shao F et al. Efficacy of daily low-dose Sildenafil for treating interstitial cystitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial – treatment of interstitial cystitis/Painful bladder syndrome with low-dose Sildenafil. *UROLOGY*. 2014; 84 (1).
23. Warren JW, Horne LM, Hebel JR, Marvel RP, Keay SK, Chai TC. Pilot study of sequential oral antibiotics for the treatment of interstitial cystitis. *The Journal of Urology*®, 2000; 163: 1685 – 1688.
24. Foster Jr HE, Hanno PM, Nickel JC, Payne CK, Mayer RD, Burks DA. Effect of Amitriptyline on symptoms in treatment naïve patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *The Journal of Urology*. 2010; 183: 1853 – 1858.

25. Ophoven AV, Pokupic S, Heineck A, Hertle L. A prospective, randomized, placebo controlled, double-blind study of amitriptyline for the treatment of interstitial cystitis. *The Journal of Urology*, 2004; 172: 533 – 536.
26. Nickel JC, Herschorn S, Whitmore KE, Forrest JB, Hu P, Friedman AJ, et al. Pentosan Polysulfate Sodium for treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: insights from a randomized, double-blind, placebo controlled study. *The Journal of Urology*®. 2014; 193: 857-862.
27. Mulholland SG, Sant GR, Hanno P, Staskin DR, Parson CL. Pentosan Polysulfate Sodium for therapy of interstitial cystitis: a double-blind placebo-controlled clinical study. *UROLOGY*. 1990; XXXV, 6.
28. Sant GR, Probert KJ, Hanno PM, Burks D, Culkin D, Diokno AC, et al. A pilot clinical trial of oral Pentosan Polysulfate and oral Hydroxyzine in patients with interstitial cystitis. *The Journal of Urology*®. 2003: 170, 810-815.
29. Nickel JC, Herschorn S, Whitmore KE, Forrest JB, Hu P, Friedman AJ, et al. Pentosan Polysulfate Sodium for treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: insights from a randomized, double-blind, placebo controlled study. *The Journal of Urology*®. 2014; 193: 857-862.
30. Davis EL, El Khoudary SR, Talbott EO, Davis J, Regan LJ. Safety and efficacy of the use of intravesical and oral Pentose Polysulfate Sodium for interstitial cystitis: a randomized double-blind clinical trial. *The Journal of Urology*®. 2008; 179, 177-185.
31. Mayer R1, Probert KJ, Peters KM, Payne CK, Zhang Y, Burks D, Culkin DJ et al.; A randomized controlled trial of intravesical bacillus calmette-guerin for treatment refractory interstitial cystitis. *J Urol*. 2005 April; 173(4):1186-9132. Barbalias GA, Liatsikos EN, Athanasopoulos A, Nikiforidis G. Interstitial cystitis: bladder training with intravesical oxybutynin. *J Urol* 2000 Jun;163(6):1818-22.
33. Payne CK, Mosbaugh PG, Forrest JB, Evans RJ, Whitmore KE, Antoci JP, Perez-Marrero R, Jacoby K, Diokno AC, O'Reilly KJ, Griebing TL, Vasavada SP, Yu AS, Frumkin LR; ICOS RTX Study Group (Resiniferatoxin Treatment for Interstitial Cystitis). Intravesical resiniferatoxin for the treatment of interstitial cystitis: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Urol*. 2005;173(5):1590-4.
34. 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):1186-91.
35. Wein AJ, Hanno PM. Targets for therapy of the painful bladder. *Urology* 2002; 59(Suppl. 5A):68–73.
36. Erickson DR, Sheykhnazari M, Ordille S, Bhavanandan VP. "Increased urinary hyaluronic acid and interstitial cystitis." *J Urol* 160, no. 4 (Oct 1998): 1282-4.
37. Lai MC, Kuo YC, Kuo HC. "Intravesical hyaluronic acid for interstitial cystitis/painful bladder syndrome: a comparative randomized assessment of different regimens." *Int J Urol* 20, no. 2 (Feb 2013): 203-7.

38. Gülpınar O, Haliloğlu AH, Gökce Mİ, Arıkan N. "Instillation of Hyaluronic Acid via Electromotive Drug Administration Can Improve the Efficacy of Treatment in Patients With Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome: A Randomized Prospective Study." *Korean J Urol* 55, no. 5 (May 2013): 354-9.
39. Gülpınar O, K. A. (2014). Clinical comparision of intravesical hyaluronic acid and hyaluronic acid-chondroitin sulphate therapy for patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Can Urol Assoc J* , 8 (9-10), E610-4.
40. Kim A, Lim B, Song M, Choo MS. "Pretreatment features to influence effectiveness of intravesical hyaluronic Acid instillation in refractory interstitial cystitis/painful bladder syndrome." *Int Neurourol J* 18, no. 3 (Sep 2014): 163-7.
41. Shao Y, Shen ZJ, Rui WB, Zhou WL. "Intravesical instillation of hyaluronic acid prolonged the effect of bladder hydrodistention in patients with severe interstitial cystitis." *Urology* 75, no. 3 (mar 2010): 547-50.
42. Lv YS, Z. H. (2012). Intravesical hyaluronic acid and alkalinized lidocaine for the treatment of severe painful bladder syndrome/interstitial cystitis. *Int Urogynecol J* , 23 (12), 1715-20.
43. Morales A, Emerson L, Nickel JC, Lundie M. "Intravesical hyaluronic acid in the treatment of refractory interstitial cystitis." *J Urol* 156, no. 1 (Jul 1996): 45-8.
44. Nickel JC, S. D.-B. (2009). Clinical phenotyping of women with interstitial cystitis/painful bladder syndrome: a key to classification and potentially improved management. *J Urol* , 182 (1), 155-60.
45. Nickel JC, T. D. (2010). Interstitial cystitis/painful bladder syndrome and associated medical conditions with an emphasis on irritable bowel syndrome, fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *J Urol* , 184 (4), 1358-63.
46. Gupta SK, Pidcock L, Parr NJ. The potassium sensitivity test: a predictor of treatment response in interstitial cystitis. *BJU Int* 2005;96:1063-6.
47. Parsons CL, Forrest J, Nickel JC, Evans R, Lloyd LK, Barkin J, Mosbaugh PG, Kaufman DM, Hernandez-Graulau JM, Atkinson L, Albrecht D; Elmiron Study Group. Effect of pentosan polysulfate therapy on intravesical potassium sensitivity. *Urology*. 2002 Mar;59(3):329-33.
48. Colaco MA, Evans RJ. "Current recommendations for bladder instillation therapy in the treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome." *Curr Urol Rep* 14 (Oct 2013): 442-447.

CAPITULO 4

Tratamento Profilático da Infecção Urinária recorrente

1. Antibioticoterapia

2. Imunoterapia

1- ANTIBIOTICOTERAPIA

INTRODUÇÃO

As infecções do trato urinário (ITU) estão entre as mais comuns infecções bacterianas em adultos. Podem envolver o trato urinário baixo (uretra e bexiga), alto (rins e ureteres) ou ambos. São responsáveis por quase 7 milhões de visitas ao consultório e 1 milhão de atendimentos em serviços de emergência, resultando em 100.000 hospitalizações anualmente¹. Acarretam custo anual estimado de cerca de 1,6 bilhões de dólares¹.

As ITU são mais comuns em mulheres. Estima-se taxa de 0,5 episódios de cistite aguda em mulheres jovens por pessoa/ano². Esta incidência diminui com a idade. Em mulheres na pós-menopausa, são esperados cerca de 0,07 episódios de cistite aguda por pessoa/ano³.

DEFINIÇÃO

a. Infecção do Trato Urinário (ITU)

A ITU ocorre quando a flora normal da área periuretral é substituída por bactérias uropatogênicas, que ascendem pelo trato urinário. A infecção ocorre devido fatores ligados à virulência da bactéria, que permitem melhor aderência e colonização dos microorganismos. Os uropatógenos mais usuais incluem: *Escherichia coli*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Klebsiella pneumoniae* e *Proteus mirabilis*⁴. As infecções ocorrem mais comumente na mucosa vesical (cistite) e raramente atingem os rins (pielonefrite). Define-se bacteriúria assintomática quando considerável quantidade de bactérias é encontrada na urina sem associação com sintomas clínicos. Tradicionalmente 100.000 unidades formadoras de colônia por ml tem sido usado para definir bacteriúria significativa, com alta sensibilidade mas com especificidade baixa, cerca de 50%¹⁶.

A ITU pode ser classificada como complicada e não complicada. Denomina-se ITU não complicada quando ocorre em mulheres jovens, não grávidas, e na ausência de anomalias estruturais ou funcionais do trato urinário.

Fatores que categorizam as ITU como complicadas⁵: Diabetes, gravidez, falência renal, obstrução do trato urinário, presença de sonda vesical de demora ou nefrostomia,

procedimento ou instrumentação cirúrgica recente no trato urinário, disfunções anatômicas ou funcionais do trato urinário, imunossupressão, transplante renal, história de ITU na infância.

b. Infecção recorrente do trato urinário

Define-se como a ocorrência de duas ITU não complicadas em 6 meses ou três nos últimos 12 meses^{6,7}. Afeta 25% das mulheres com história de ITU. A ITU pode ser categorizada como reinfecção ou recidiva.

c. Reinfecção x Recidiva

Recidiva: ITU recorrente com o mesmo microrganismo, apesar da terapia adequada, ocorrendo geralmente logo após o término do tratamento.

Reinfecção (mais comum)⁸: ITU recorrente causada por novo microrganismo, ou pelas bactérias anteriormente isoladas, nas seguintes situações: (1) após cultura negativa ou (2) após período de tempo adequado (duas semanas) entre as infecções⁹.

A maioria das recorrências ocorre dentro dos primeiros três meses após a infecção primária^{10,11}. Quando a infecção inicial é causada por *E. coli*, há maior risco de reinfecção dentro dos primeiros seis meses¹².

APRESENTAÇÃO

Os sintomas clássicos de ITU inferior aguda, também chamada cistite, incluem: disúria, aumento da frequência urinária, urgência miccional e ocasionalmente, dor suprapúbica e hematuria. Os diagnósticos diferenciais incluem: vaginite, uretrite aguda, cistite intersticial e doença inflamatória pélvica¹³.

Estes sintomas podem ser fortemente preditivos de ITU verdadeira. Se disúria, aumento da frequência e hematuria estão presentes, na ausência de corrimento vaginal, a probabilidade de uma cultura ser positiva é de 81%¹³. Mulheres com ITU recorrente podem se autodiagnosticar com base em sintomas muito precisos, apresentando uma taxa de 84% de cultura positiva¹⁴.

Fatores preditivos positivos para ITU recorrente, em mulheres, são: (1) sintomas após a relação sexual, (2) história prévia de pielonefrite, (3) ausência de noctúria e (4) rápida resolução dos sintomas (48 horas) após o início do tratamento. Os principais preditores negativos são a presença de noctúria e a persistência de sintomas após o tratamento⁶.

FISIOPATOLOGIA

Na teoria clássica para o desenvolvimento de ITU, o uropatógeno, oriundo da flora fecal, coloniza a vagina e a uretra distal. Posteriormente, ascende para a bexiga e promove a infecção. Este modelo é o mesmo para ITU esporádica e recorrente em mulheres^{15,16}.

O principal patógeno envolvido na ITU recorrente em mulheres é a *E. coli*, o qual é responsável por aproximadamente 80% de todos os episódios de infecção.

Outros patógenos significativos incluem *Staphylococcus saprophyticus*, *Klebsiella pneumoniae*, e *Proteus mirabilis*, cada um destes representam 4% de todos os episódios de cistite aguda. *Citrobacter* e *Enterococos* são causas menos prováveis de ITU em mulheres⁴. Infecções com organismos que não costumam causar ITU podem ser um indicador de anomalias estruturais subjacentes ou de cálculo renal⁹.

A ITU resulta da interação entre os fatores biológicos e comportamentais do hospedeiro e a virulência do microrganismo⁹. A *E. coli* uropatogênica apresenta fatores de virulência, tais como (1) o tipo de fímbrias, que promovem a ligação ao epitélio da vagina e da uretra e aprimoram sua capacidade para causar a cistite; e (2) fatores que aumentam a resistência tanto à atividade bactericida, quanto aos mecanismos de defesa do hospedeiro. Os modelos animais sugerem que *E. coli* pode permanecer latente em grandes reservatórios bacterianos dentro do hospedeiro e ser reativado para causar infecção no futuro¹⁷.

FATORES DE RISCO PARA ITU RECORRENTE

Os fatores de risco para ITU recorrente em mulheres dependem do status relacionado à menopausa. No período pré-menopausa, os fatores comportamentais são os que predominam, como a frequência das relações sexuais, o número de parceiros, novos parceiros, o uso de espermicida e de diafragma^{16,18,19,20}. Todos os fatores estão relacionados com aumento da colonização vaginal e uretral pela *E. coli*.²¹ Scholes e colaboradores²² avaliaram mulheres com idade entre 18 e 30 anos em um estudo caso e controle, comparando mulheres com ITU recorrente com as que não tinham história de ITU. As primeiras apresentavam dez vezes mais probabilidade de ter tido mais do que nove relações sexuais por mês no ano anterior, quase duas vezes mais probabilidade de ter usado espermicida no ano anterior e relataram maior número de parceiros sexuais. Fatores de risco, tais como história materna de ITU recorrente não comportamental, caso anterior de ITU antes dos 15 anos de idade²⁰ e uma distância mais curta entre a uretra e ânus²³ sugerem que a genética e anatomia pélvica também desempenham um papel importante. Além disso, um estudo retrospectivo recente constatou que as mulheres na pré-menopausa com ITU de repetição também tinham níveis significativamente mais baixos de 25-hidroxi vitamina D²⁴.

Para as mulheres na pós-menopausa, os fatores de risco são diferentes e incluem deficiência de estrogênio, cistocele (distopia de parede vaginal anterior), cirurgia urogenital, volume residual pós-miccional elevado e ITU pretérita²¹. Estas mulheres também podem ter deficiência relativa de lactobacilos vaginais e aumento de *E. coli* vaginal comparado com aquelas na pré-menopausa. A alteração da flora vaginal normal relacionada com a idade relaciona-se especialmente com perda de peróxido de hidrogênio e produção de lactobacilos, podendo predispor à colonização do introito vaginal com *E. coli* e consequentemente à ITU^{25,26}.

Há também evidências que indicam que o envolvimento genético, associado à alteração na resposta do hospedeiro, pode predispor algumas mulheres a desenvolver ITU de repetição¹⁸. Interleucina (IL)-8, receptor de IL-8R ou CXCR1 foram relacionados com variabilidade genética e apresentam expressão reduzida em crianças com tendência pielonefrite e seus parentes²⁷. Além disso, ITU foram avaliadas como mais prevalentes em mulheres parentes de mulheres com ITU recorrentes, sugerindo uma predisposição genética familiar²⁸.

AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA E INVESTIGAÇÃO NA ITU RECORRENTE

a. Alterações comportamentais

A avaliação diagnóstica deve iniciar com história clínica e exame físico detalhados. O objetivo seria adequada identificação de fatores de risco, estabelecendo orientações para o manejo adequado.

Exame de urina, com teste da fita (dipstick test) pode ser o primeiro passo, avaliando mais estritamente a positividade para nitritos e leucocitúria. Entretanto há propensão para muitos falso-positivos. Bacterioscopia e cultura da amostra de urina é o teste padrão-ouro para o diagnóstico definitivo. Historicamente, ITU é definida como a presença de mais de 10⁵ unidades formadoras de colônias na cultura, entretanto de acordo com o guideline da Associação Europeia de Urologia (EAU) a contagem acima de 10³ em paciente sintomático é suficiente para o diagnóstico em suspeita de cistite e 10⁴ se houver suspeita de pielonefrite²⁹.

Com objetivo de detectar persistência bacteriana a amostra de urina deve ser re-cultivada duas semanas após início da terapia. Entretanto a prevalência de bacteriúria assintomática é alta em idosos e a super estimulação do diagnóstico pode gerar super tratamento com maiores riscos associados aos efeitos colaterais das drogas. A cultura de urina não deve ser o único guia para diagnóstico de ITU nesse grupo de pacientes, mas deve se associar aos sintomas e a evidência de resposta inflamatória sistêmica³⁰.

Com relação a abordagem por exames de imagem não encontramos nenhum guideline baseado em evidências científicas para mulheres com ITU recorrente não complicada. Mulheres com sintomas atípicos de doença aguda, assim como aquelas que falham em responder à antibioticoterapia adequada, permanecendo febris após 72 horas de tratamento, devem ser consideradas candidatas a investigação diagnóstica adicional. Podendo se valer de Ultrassonografia ou tomografia computadorizada helicoidal das vias urinárias, além de Urografia excretora com contraste. Certamente, neste âmbito, a avaliação por especialista se faz mister²⁹.

PREVENÇÃO DE ITU RECORRENTE

a. Alterações comportamentais

A conduta na ITU recorrente deve começar com pesquisa de fatores de risco

conhecidos fortemente associados com recorrência. Incluem intercurso sexual frequente, uso de espermicida e/ou diafragma há muito tempo, mudança do padrão de atividade sexual, idade jovem à primeira ITU e história maternal de ITU recorrente²². Para mulheres que usam espermicida deve ser oferecido uma forma alternativa de contracepção^{21,31}. Vários estudos têm mostrado que não existe associação entre ITU de repetição e padrões pré e pós-coito, frequência da micção, atraso no esvaziamento, duchas higiênicas, uso de banheiras de hidromassagem, banhos de espuma, IMC, uso frequente de meia-calça ou meias, uso de roupas apertadas, tipo de roupa, andar de bicicleta e o volume de líquido consumido^{21,32}. No entanto, abordagens comportamentais não parecem ser prejudiciais, e os mitos associados devem ser devidamente esclarecidos³³.

b. Profilaxia antimicrobiana

Existem várias abordagens antimicrobianas na profilaxia da ITU recorrente. A decisão sobre qual tipo utilizar depende da frequência, padrão de recorrência e comprometimento da paciente com um regime específico. Antes de iniciar qualquer esquema profilático, a erradicação de uma ITU anterior deve ser assegurada por uma urocultura negativa de uma a duas semanas após o tratamento³⁴.

Revisão da Cochrane³⁵ de 19 ensaios clínicos, incluindo 1120 pacientes, mostrou que os antibióticos são melhores do que o placebo na redução do número de recidivas clínicas e microbiológicas em mulheres na pré e pós-menopausa com ITU de repetição. Sete ensaios clínicos, incluindo 257 pacientes, apresentaram risco relativo de 0,15 (IC 95%: 0,08-0,28) de ter uma ITU clínica, favorecendo antibiótico sobre placebo. Os antibióticos utilizados nesta revisão foram fluoroquinolonas (norfloxacina, ciprofloxacina), cefalosporinas (cefalexina, cefaclor), trimetoprim, sulfametoxazol, e nitrofurantoína. Nenhum antibiótico foi superior. Dessa forma, a escolha do antibiótico deve seguir padrões de resistência da comunidade, eventos adversos e os custos locais³⁵.

As três estratégias antibióticas utilizadas são: profilaxia pós-coito, profilaxia contínua e auto-tratamento intermitente pela paciente³⁶.

• Profilaxia contínua:

Profilaxia contínua pode ser administrada diariamente ao deitar. Alguns autores sugerem a profilaxia em noites alternadas ou 3 noites por semana. Um estudo mostrou que a profilaxia semanal foi melhor do que a profilaxia mensal³⁵. Não há estudos comparando a profilaxia diária e semanal³⁵.

• Profilaxia pós-coito:

Estudo mostrou que as mulheres sexualmente ativas que tomaram ciprofloxacina pós-coito tiveram resultados semelhantes as que tomaram diariamente³⁸. A relação causal entre infecções e relações sexuais pode ser suspeitada quando o intervalo é

consistente entre 24 e 48 horas³⁹. Dois estudos^{38,40} sugerem que para as mulheres sexualmente ativas com ITU relacionada à relação sexual, a abordagem pós-coito poderia ser uma opção melhor. Uma grande vantagem da profilaxia pós-coito foi que ela produziu menos efeitos colaterais³⁸.

- **Auto-tratamento intermitente:**

O auto-tratamento intermitente é ideal para mulheres que não são candidatas à profilaxia diária a longo prazo ou que não estão dispostas a levá-la. No entanto, esta estratégia deve ser restrita àquelas mulheres que têm infecções recorrentes bem documentadas e que estão motivadas e bem orientadas pelo médico assistente¹⁵. A paciente identifica o episódio de infecção com base nos sintomas, realiza sua própria cultura e inicia o tratamento empírico, idealmente de três dias. Os agentes antimicrobianos com efeitos secundários mínimos são recomendados, pois esta abordagem poderá conduzir a um certo grau de excesso de tratamento³⁹. Essas mulheres devem ser instruídas a entrar em contato com seu médico se os sintomas não forem completamente resolvidos dentro de 48 horas.

A eficácia dos agentes antimicrobianos para prevenir infecções recorrentes do trato urinário parece ocorrer através de dois mecanismos: diminuição da taxa de uropatógenos aeróbicos, Gram-negativos, tais como *E. Coli*, no reservatório fecal³⁹, no caso do SMX-TMP e norfloxacin e inibição da adesão bacteriana, como o caso da nitrofurantoína^{36, 42, 43}.

Em relação à duração da profilaxia, a maioria das autoridades advoga de 6 a 12 meses, embora em alguns casos foi estendido para 2 a 5 anos⁴⁴. No entanto, como nenhum estudo avaliou profilaxia por mais de um ano, nenhuma conclusão pode ser feita sobre a duração ótima.

ANTIMICROBIANOS

a. Sulfametoxazol-trimetoprim

Sulfametoxazol-trimetoprim tem sido utilizado por mais de 30 anos como terapia de primeira linha para ITU⁴⁵. Também é uma opção de primeira linha para a profilaxia de cistite recorrente. No entanto, a resistência antimicrobiana a este agente vem aumentando ao longo dos anos, aproximando-se a 18-22% em algumas áreas dos Estados Unidos e da Europa, levantando questões sobre o seu papel no tratamento de cistite^{46,47}. Um estudo mais recente de vigilância da resistência antimicrobiana em mulheres com cistite de nove países da Europa e do Brasil (estudo ARESC) relatou altas taxas de resistência entre *E. coli* a vários antimicrobianos comumente utilizados para UTI, incluindo sulfametoxazol-trimetoprim (29%) e fluoroquinolonas (8%)⁴⁸. Nos EUA, o uso profilático para ITU recorrente é considerado razoável se o agente causador anteriormente isolado é suscetível a esse agente.

b. Nitrofurantoína

Nitrofurantoína tem mantido excelente atividade in vitro contra *E. coli* e *Enterococcus faecalis*, embora esteja no mercado há mais de 50 anos. É um dos antimicrobianos mais utilizados para a profilaxia³⁴.

Uma revisão de 1142 pacientes ambulatoriais com ITU causada por *E. coli* nos EUA e Canadá, entre 2003 e 2004 mostrou resistência global à ampicilina de 37,7% e sulfametoxazol-trimetoprim 23,3%, ao passo que apenas 1,1% dos isolados eram resistentes a nitrofurantoína. Resultados semelhantes foram observados em um estudo de 4734 mulheres adultas com cistite aguda não complicada na Europa e no Canadá⁴⁹. Dos 2.478 isolados de *E. coli* testados deste grupo, a prevalência de resistência à ampicilina foi de 30% e sulfametoxazol-trimetoprim 14%, mas apenas 1,2% eram resistentes à nitrofurantoína e de 0,7% para fosfomicina. No entanto, em uma pesquisa recente realizada na Itália, mais de 20% das cepas de *E. coli* eram resistentes a nitrofurantoína⁵⁰.

A nitrofurantoína é bem tolerada, mas com a exposição a longo prazo, reações pulmonares crônicas, hepatite e neuropatia têm sido relatados. Estas toxicidades são extremamente raras, mas o paciente deve ser alertado a respeito.

c. Fluoroquinolonas

Ciprofloxacina e levofloxacina são as fluoroquinolonas mais comumente utilizadas para o tratamento de ITU. São cada vez mais utilizadas tanto para o tratamento, como profilaxia de ITU, porém, como notado acima, a resistência entre as cepas é crescente³⁴. São geralmente bem toleradas, embora possam causar efeitos colaterais gastrointestinais, neurológicos e cardiovasculares, incluindo um intervalo QT prolongado e, raramente, torsades de pointes⁵¹. Não são recomendadas em pacientes com história de intervalo QT prolongado, em pacientes com hipocalcemia ou hipomagnesemia ou com o uso concomitante de medicamentos que podem aumentar o intervalo QT. Também tem sido associada com ruptura de tendão, principalmente de Aquiles.

As fluoroquinolonas não devem ser consideradas como agentes de primeira linha para a profilaxia de ITU recorrente não complicada devido a preocupações acerca da seleção para aumento da resistência. No entanto, se outras medidas falharam em mulheres com recorrências frequentes, é razoável considerar sua utilização³⁴.

d. Cefalosporinas

As cefalosporinas têm sido estudadas como uma alternativa à nitrofurantoina para a profilaxia de ITU recorrentes em mulheres com bons resultados clínicos e microbiológicos. No projeto ECO.SENS que determinou a susceptibilidade aos antimicrobianos de bactérias causadoras de ITU adquirida na comunidade em 16 países

da Europa e no Canadá, a resistência ao cefadroxil foi visto em apenas 53/2478 estirpes de *E. coli* testados⁴⁹. Em um estudo de 49 pacientes que tomam cefalosporinas a longo prazo como profilaxia para ITU de repetição, apenas 13 episódios de bacteriúria foram detectados e desses, apenas 50% eram resistentes às cefalosporinas - achados foram semelhantes no grupo que comparou a nitrofurantoina⁵².

e. Fosfomicina

Este antimicrobiano tem boa atividade in vitro contra a maior parte das espécies bacterianas responsáveis pela cistite não complicada e é aprovado para o tratamento da cistite causada por *E. coli* e *E. faecalis*. A taxa de resistência à fosfomicina entre uropatógenos é bastante baixa, mesmo em países como Japão, Espanha, Alemanha, França, Brasil e África do Sul, onde tem sido amplamente utilizado por mais de 20 anos^{48,54}. Estudos clínicos têm demonstrado que, em países onde a fosfomicina tem sido usada por muitos anos, cerca de 3% dos patógenos bacterianos são resistentes e esta percentagem tem sido estável por vários anos^{54,55}.

EVENTOS ADVERSOS

Em revisão da Cochrane de 2004,³⁵ as taxas de eventos adversos foram maiores no grupo antibiótico do que no grupo placebo. O risco relativo para efeitos secundários graves que exigiram a retirada do tratamento foi de 1,58 (IC 95%: 0,47-5,28) e para efeitos colaterais leves foi de 1,78 (IC 95%: 1,06-3,00). Os eventos adversos mais frequentemente relatados foram náuseas e candidíase vaginal e oral. A nitrofurantoina teve o maior número de abandono, seguido da cefalexina³⁵. Vários efeitos adversos têm sido descritos com o uso de nitrofurantoina, incluindo anemia aplástica, polineurite, reações colestatas e hepatocelulares agudas, e toxicidade pulmonar crônica⁵⁶. A toxicidade pulmonar é incomum e pode desenvolver-se após 1 mês a 6 anos de terapia. Os pacientes que são usuários de longo prazo da nitrofurantoina devem ser avaliados regularmente para quaisquer complicações.

PRECAUÇÕES DURANTE O USO DE PROFILAXIA ANTIMICROBIANA PARA ITU RECORRENTE

a. Resistência antimicrobiana

A prescrição de antibioticoterapia para ITU deve respeitar a susceptibilidade da bactéria infectante, a concentração de uropatógenos na urina e a queixa urinária^{57,58,59}. A eficácia de profilaxia antimicrobiana para ITURs (infecções do trato urinário recorrentes) depende da susceptibilidade continuada de potenciais uropatógenos que colonizam a flora fecal, periuretral e vaginal. Tem crescido os relatos de resistência de uropatógenos a antibioticoprofilaxia^{38,60}.

Ampicilina, amoxicilina e sulfonamidas não são drogas de primeira escolha para tratamento empírico nos EUA e em outros países devido a emergência de resistência em 15-20% das *E.coli*. Nitrofurantoína ou amoxicilina/clavulonato permanecem efetivos em termos de sensibilidade bacteriana, mas o primeiro deve ser evitado em pacientes com pielonefrite devido aos níveis teciduais e séricos baixos⁶¹. Amoxicilina combinado com o ácido clavulânico (A/C) apresentou uma ampla gama de estirpes de *E. coli* sensíveis entre 51,9% e 93,5% (média 82,1%)⁶². Menos de 5% das cepas de *E.coli* são resistentes a nitrofurantoína. Em todos os países, as taxas de susceptibilidade de *E. coli* a essa medicação foram acima de 90%⁶³.

As fluoroquinolonas devem ser evitadas devido a crescente resistência antimicrobiana, além de efeitos adversos potenciais e custo. A taxa de resistência a fluoroquinolonas varia entre países, com taxas de 0,5-7,6% na Europa⁶⁴, 15% na Korea⁶⁵ e mais de 35% em algumas áreas da Índia⁶⁶. Em média, 91,8% de *E. coli* foram sensíveis e 8,1% resistentes à ciprofloxacina, com variações significativas entre os diferentes países. No Brasil, Hungria, Itália, Rússia e Espanha a taxa era já mais de 10% (até 12,9% na Rússia). Estes medicamentos devem ser reservados para infecções mais complicadas quando os testes de sensibilidade estão disponíveis. Isto também está de acordo com as diretrizes atuais⁶⁸.

Em estudo de comparação do uso de ciprofloxacina para profilaxia pós-coito com o uso diário para ITURs, cinco de 62 pacientes que receberam profilaxia por dia durante três meses tiveram episódio de ITU, dois com organismos resistentes à ciprofloxacina³⁸. Em um estudo de profilaxia com sulfametoxazol-trimetoprim de longo prazo, houve infecções devido a organismos resistentes à medicação⁴⁴. Da mesma forma, num estudo randomizado, comparando sulfametoxazol-trimetoprim diário por via oral com *Lactobacillus* para a profilaxia de ITURs, observou-se recorrência de sintomas microbiologicamente confirmados (76% causadas por *E. coli*) em 49% das mulheres que tomam o antibiótico. Mais de 90% destes isolados de *E. coli* eram resistentes ao sulfametoxazol-trimetoprim, comparados com menos de 30% da bacteriúria assintomática *E. coli* isoladas na linha de base. Em contraste, menos de 30% das recorrências sintomáticas de *E. coli* durante a profilaxia de *Lactobacillus* foram resistentes ao sulfametoxazol-trimetoprim, o que foi menor do que a prevalência de bacteriúria assintomática por cepas de *E. coli*. Há crescente resistência de cepas uropatogênicas de *E.coli* a sulfametoxazol-trimetoprim, devendo-se evitar profilaxia com esses agentes⁶⁰.

b. Contraceptivos

A eficácia de contraceptivos orais pode estar reduzida por alguns antimicrobianos, por meio de alteração na flora intestinal que participa da absorção estrogênica ou por elevação da metabolização hepática, reduzindo as concentrações estrogênicas. O uso de rifampicina pode reduzir o nível sérico de etinilestradiol e progestínicos em

mulheres usuárias de contracepção oral, devendo-se introduzir uma segunda alternativa contraceptiva, como método de barreira⁵⁷. Apesar de relatos mais antigos indicarem redução de níveis estrogênicos com outros agentes, como penicilinas, macrolídeos e tetraciclina, estudos farmacocinéticos não demonstraram efeito significativo^{59,68}. Para antibióticos exceto a rifampicina, não há necessidade de outros métodos contraceptivos.

Alguns antibióticos são contra-indicados na gestação, como as fluoroquinolonas. Mulheres em uso destas drogas devem realizar contracepção efetiva^{69,48}.

c. Vaginite associada a antimicrobianos

Antibioticoterapia sistêmica é fator de risco para vulvovaginite fúngica, cujo principal agente é *Candida albicans*. O risco é relacionado a duração do tratamento, e maior em drogas de largo espectro, como cefalosporinas e amoxicilina-clavulonato. O mecanismo mais provável seria a destruição da flora vaginal endógena (particularmente *Lactobacillus*), permitindo crescimento de outros microorganismo como a *Candida*⁷⁰. No entanto, Sobel & Chaim (1996)⁷¹ observaram número de *Lactobacillus* semelhante em mulheres com e sem vulvovaginite por *Candida* (VVC).

Ensaio randomizado com 278 mulheres em antibioticoterapia que receberam lactobacilli oral ou vaginal e placebo foi interrompido devido a ausência de eficácia para prevenir VVC pós-antibioticoterapia⁷². Outra alternativa seria o uso profilático de antifúngicos concomitantemente, mas ainda não há estudos controlados com mulheres em profilaxia antibiótica⁷³.

d. Terapia estrogênica em mulheres na pós-menopausa

O uso de estrógenos estimula a proliferação de lactobacilos no epitélio vaginal, reduz o pH e evita a colonização vaginal por uropatógenos⁷⁴. A queda estrogênica na pós-menopausa tem importante papel no desenvolvimento de bacteriúria, e torna essas mulheres susceptíveis a ITUs. A estrogênioterapia vaginal reduz a recorrência de ITUs em 36-75%, e tem mínima absorção sistêmica^{18,75}. Comparado ao placebo, o estrógeno vaginal mostra boa eficácia em reduzir ITURs, mas a via oral não demonstra o mesmo efeito, com maior risco de efeitos colaterais como mastalgia, sangramento vaginal e proliferação endometrial^{75,76}. No entanto, o ressurgimento de lactobacilos vaginal leva pelo menos 12 semanas ao se usar a via vaginal de liberação estrogênica⁷⁷.

A eficácia, segurança e tolerabilidade dessa abordagem não foi comparada diretamente com profilaxia antimicrobiana, mas ambas estratégias parecem ser efetivas em mulheres menopausadas com 3 ou mais ITU recorrentes, principalmente quando resistência antimicrobiana a múltiplas drogas limita a eficácia da profilaxia⁷⁶.

LEITURA SUPLEMENTAR

1. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Dis Mon.* 2003;49(2):53–70. <http://dx.doi.org/10.1067/mda.2003.7>.
2. Hooton TM. A prospective study for risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *N Engl J Med* 1996;335:468.
3. Jackson SL, Boyko IJ, Scholes D, Abraham L, Gupta K, Fihn SD. Predictors of urinary tract infection after menopause. *Am J Med* 2004;117:903.
4. Echols RM, Tosiello RL, Haverstock DC, et al. Demographic, clinical, and treatment parameters influencing the outcome of acute cystitis. *Clin Infect Dis* 1999;29:113-9.
5. Sampath Kumar, Ankur Dave, Brian Wolf, MD, Edgar V. Lerma. Urinary tract infections Disease-a-Month 61(2015)45–59
6. Gopal M, Northington G, Arya L. Clinical symptoms predictive of recurrent urinary tract infection. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:74.e1–4.
7. Foster RT Sr. Uncomplicated urinary tract infections in women. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2008;35:235–48.
8. DASON, Shawn; DASON, Jeyapandy T.; KAPOOR, Anil. Guidelines for the diagnosis and management of recurrent urinary tract infection in women. *Canadian Urological Association Journal*, v. 5, n. 5, p. 316, 2011.
9. American College of Obstetricians and Gynecologists. Treatment of urinary tract infection in non pregnant women. *ACOG Practice Bulletin No. 91*, March 2008. *Obstet Gynecol* 2008;11:785–94.
10. Kraft JK, Stamey TA. The natural history of symptomatic recurrent bacteruria in women. *Medicine* 1977;56:55–60.
11. Gupta K, Stamm WE. Pathogenesis and management of recurrent urinary tract infections in women. *World J Urol* 1999;17:415–20.
12. Foxman B, Gillespie B, Koopman J, Zhang L, Palin K, Tallman P, et al. Risk factors for second urinary tract infection among college women. *Am J Epidemiol* 2000;151:1194–205.
13. Bent S, Nallamothu BK, Simel DL, Fihn SD, Saint S. Does this woman have an acute urinary tract infection? *JAMA* 2002;287:2701–10.
14. Gupta K, Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE. Patient-initiated treatment of recurrent urinary tract infection in women. *Ann Intern Med* 2001;135:9–16.
15. Hooton. Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Antimicrobial Agents* 2001;17:259–268.

16. Fihn SD. Acute uncomplicated urinary tract infection in women. *N Engl J Med* 2003; 349:259–66.
17. Mulvey MA, Schilling JD, Jultgren SJ. Establishment of a persistent *Escherichia coli* reservoir during the acute phase of a bladder infection. *Infect Immun* 2001;69:4572–9.
18. Aydin A, Ahmed K, Zaman I, Khan M S, Dasgupta P (2014) Recurrent urinary tract infections in women. *Int Urogynecol J* DOI 10.1007/s00192-014-2569-5.
19. Kodner CM, Thomas Gupton EK (2010) Recurrent urinary tract infections in women: diagnosis and management. *Am Fam Physician* 82(6):638–643
20. Epp A, Larochelle A, Lovatsis D, Walter JE, Easton W, Farrell SA et al (2010) Recurrent urinary tract infection. *J Obstet Gynaecol Can* 32(11):1082–1101
21. Franco AV (2005) Recurrent urinary tract infections. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 19(6):861–873
22. Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE, Gupta K, Stamm WE (2000) Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women. *J Infect Dis* 182(4):1177–1182
23. Hooton TM, Stapleton AE, Roberts PL, Winter C, Scholes D, Bavendam T et al (1999) Perineal anatomy and urine-voiding characteristics of young women with and without recurrent urinary tract infections. *Clin Infect Dis* 29(6):1600–1601
24. Nseir W, Taha M, Nemarny H, Mograbi J (2013) The association between serum levels of vitamin D and recurrent urinary tract infections in premenopausal women. *Int J Infect Dis* 17(12):e1121–e1124
25. Gupta K, Stapleton AE, Hooton TM, Roberts PL, Fennell CL, Stamm WE (1998) Inverse association of H2O2-producing lactobacilli and vaginal *Escherichia coli* colonization in women with recurrent urinary tract infections. *J Infect Dis* 178:446–450
26. Gupta K, Trautner BW (2013) Diagnosis and management of recurrent urinary tract infections in non-pregnant women. *BMJ* 346:f3140
27. Lundstedt AC, Leijonhufvud I, Ragnarsdottir B, Karpman D, Andersson B, Svanborg C (2007) Inherited susceptibility to acute pyelonephritis: a family study of urinary tract infection. *J Infect Dis* 195(8):1227–1234
28. Zaffanello M, Malerba G, Cataldi L, Antoniazzi F, Franchini M, Monti E et al (2010) Genetic risk for recurrent urinary tract infections in humans: a systematic review. *J Biomed Biotechnol* 2010:321082.
29. European Association of Urology (EAU) (2014) Guidelines on urological infections (updated 06.06.2014). Available via http://www.uroweb.org/fileadmin/EAUN/guidelines/Extended_guidelines_GL_2014_final_April.pdf

30. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2012) SIGN Guideline 88. Management of suspected bacterial urinary tract infection in adults. Available via <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/88/index.html>
31. Hooton TM, Stamm WE. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:551–81.
32. Reid G. Potential preventive strategies and therapies in urinary tract infection. *World J Urol* 1999;17:359–63.
33. Hooton TM, Stamm WE. Urinary tract infections and asymptomatic bacteriuria in pregnancy. UpToDate 2008; version 16.2 (May 31, 2008).
34. Lichtenberger P, Hooton TM. Antimicrobial prophylaxis in women with recurrent urinary tract infections. *International Journal of Antimicrobial Agents* 38S (2011) 36–41
35. Albert X, Huertas I, Pereiró II, San félix J, Gosalbes V, Perrota C. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD001209.
36. Stapleton A, Stamm WE. Prevention of urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:719–33.
37. Guibert J, Humbert G, Meyrier A, Jardin A, Vallancien G, Piccoli S et al. Antibioprevention of recurrent cystitis. A randomized double-blind comparative trial of 2 dosages of pefloxacin. *Presse Med* 1995;24:213–6.
38. Melekos MD, Asbach HW, Gerharz E, Zarakovitis IE, Weingaertner K, Naber KG. Post-intercourse versus daily ciprofloxacin prophylaxis for recurrent urinary tract infections in premenopausal women. *J Urol* 1997;157:935–9.
39. Engel JD, Schaeffer AJ. Evaluation of and antimicrobial therapy for recurrent urinary tract infections in women. *Urol Clin North Am* 1998;25:685–701.
40. Stapleton A, Latham RH, Johnson C, Stamm WE. Postcoital antimicrobial prophylaxis for recurrent urinary tract infection. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *JAMA* 1990;264:703–6.
41. Stamm WE, Counts GW, Wagner K, Martine D, Gregory D, McKeivitt M, et al. Antimicrobial prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1980;92:770–5.
42. Nicolle LE. Prophylaxis: recurrent urinary tract infections in women. *Infection* 1992; 20(Suppl 3):S203–5.
43. Zhanel GG, Nicolle LE. Effects of sub-inhibitory antimicrobial concentration (sub-MICs) on in-vitro bacterial adherence to uroepithelial cells. *J Antimicrob Chemother* 1992;29:617–27.

44. Nicolle LE, Harding GK, Thomson M, Kennedy J, Urias B, Ronald AR. Efficacy of five year of continuous, low-dose trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis for urinary tract infection. *J Infect Dis* 1988;157:1239–42.
45. Mazzei T, Cassetta MI, Fallani S, Arriguicci S, Novelli A. Pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects of antimicrobial agents for the treatment of uncomplicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2006;28(Suppl. 1):S35–41.
46. Gupta K, Sahm DF, Mayfield D, Stamm WE. Antimicrobial resistance among uropathogens that cause community-acquired urinary tract infections in women: a nationwide analysis. *Clin Infect Dis* 2001;33:89–94.
47. Sahm DF, Thornsberry C, Mayfield DC, Jones ME, Karlowsky JA. Multidrug- resistant urinary tract isolates of *Escherichia coli*: prevalence and patient demographics in the United States in 2000. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:1402–6.
48. Schito GC, Naber KG, Botto H, Palou J, Mazzei T, Gualco L, et al. The ARESC study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2009;34:407–13.
49. Kahlmeter G. Prevalence and antimicrobial susceptibility of pathogens in uncomplicated cystitis in Europe. The ECO. SENS study. *Int J Antimicrob Agents* 2003;22(Suppl. 2):49–52.
50. Fadda G, Nicolletti G, Schito GC, Tempera G. Antimicrobial susceptibility patterns of contemporary pathogens from uncomplicated urinary tract infections isolated in a multicenter Italian survey: possible impact on guidelines. *J Chemother* 2005;17:251–7
51. Owens RC Jr, Ambrose PG. Torsades de pointes associated with fluoroquinolones. *Pharmacotherapy* 2002;22:663–8 [discussion p. 668–72].
52. Brumfitt W, Hamilton-Miller JM. A comparative trial of low dose cefaclor and macrocrystalline nitrofurantoin in the prevention of recurrent urinary tract infection. *Infection* 1995;23:98–102.
53. Hayashi K. Other antibiotics. *Clin Orthop Relat Res* 1984:109–13.
54. Arca P, Reguera G, Hardisson C. Plasmid-encoded fosfomycin resistance in bacteria isolated from the urinary tract in a multicentre survey. *J Antimicrob Chemother* 1997;40:393–9.
55. Alos JI, Garcia-Pena P, Tamayo J. Biological cost associated with fosfomycin resistance in *Escherichia coli* isolates from urinary tract infections. *Rev Esp Quimioter* 2007;20:211–5.
56. Goemaere NNT, Grijm K, ThW van Hal P, Bakker MA. Nitrofurantoin-induced pulmonary fibrosis: a case-report. *J Med Case Report* 2008;2:169.

57. ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology. ACOG practice bulletin. No. 73: Use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. *Obstet Gynecol* 2006; 107:1453.
58. Al-Badr A and Al-Shaikh G. Recurrent Urinary Tract Infections Management in Women. *Sultan Qaboos University Med J*. 2013;13(3):359-3
59. Archer JS, Archer DF. Oral contraceptive efficacy and antibiotic interaction: a myth debunked. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46:917.
60. Beerepoot MA, ter Riet G, Nys S, et al. Lactobacilli vs antibiotics to prevent urinary tract infections: a randomized, double-blind, noninferiority trial in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2012; 172:704.
61. Drekonja DM, Johnson JR. Urinary tract infections. *Prim Care*. 2008;35:345–67.
62. Hooton TM, Scholes D, Gupta K, Stapelton AE, Roberts PL, Stamm WE. Amoxicillin-clavulanate vs ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated cystitis in women: a randomized trial. *JAMA* 2005;293:949–55.
63. Gupta K, Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE. Short-course nitrofurantoin for the treatment of acute uncomplicated cystitis in women. *Arch Intern Med* 2007;167:2207–12.
64. Kahlmeter G, Poulsen HO. Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in Europe: the ECO*SENS study revisited. *Int J Antimicrob Agents*. 2012;39:45–51. [PubMed]
65. Shin J, Kim J, Wie SH, Cho YK, Lim SK, Shin SY, et al. Fluoroquinolone resistance in uncomplicated acute pyelonephritis: Epidemiology and clinical impact. *Microb Drug Resist*. 2012;18:169–75. [PubMed]
66. Rizvi M, Khan F, Shukla I, Malik A, Shaheen. Rising prevalence of antimicrobial resistance in urinary tract infections during pregnancy: Necessity for exploring newer treatment options. *J Lab Physicians*. 2011;3:98–103. [PMC free article]
67. Naber KG, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, et al. The management of urinary and male genital tract infections. In: European Association of Urology, editor. *Guidelines edition 2007*. ISBN-13: 978-90-70244-59-0.
68. Dickinson BD, Altman RD, Nielsen NH, et al. Drug interactions between oral contraceptives and antibiotics. *Obstet Gynecol* 2001; 98:853.
69. Johnson L, Sabel A, Burman WJ, et al. Emergence of fluoroquinolone resistance in outpatient urinary *Escherichia coli* isolates. *Am J Med* 2008; 121:876.

70. Xu J, Sobel JD. Antibiotic-associated vulvovaginal candidiasis. *Curr Infect Dis Rep* 2003;5:481-87.
71. Sobel JD, Chaim W. Vaginal microbiology of women with acute recurrent vulvovaginal candidiasis. *J Clin Microbiol* 1996;34: 2497-99.
72. Pirotta M, Gunn J, Chondros P et al. Effect of lactobacillus in preventing post-antibiotic vulvovaginal candidiasis: a randomised controlled trial. *BMJ* 2004; 329:548.
73. Xu J, Schwartz K, Hitchcock K, et al. Clinical inquiries. How should you treat Candida vaginitis in patients on antibiotics? *J Fam Pract.* 2007 Aug;56(8):671-2.
74. Beerepoot MA, Geerlings SE, van Haarst EP, et al. Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Urol* 2013; 190:1981.
75. Perrotta C, Aznar M, Mejia R, Albert X, Ng CW (2008) Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD005131
76. Stamm WE. Estrogens and urinary-tract infection. *J Infect Dis* 2007; 195:623.
77. Raz R. Hormone replacement therapy or prophylaxis in postmenopausal women with recurrent urinary tract infection. *J Infect Dis.* 2001;183:S74-6.

2. IMUNOTERAPIA

Uso de terapia antimicrobiana oral por curto período (3 a 7 dias) tem se estabelecido como tratamento de escolha para cada episódio de ITU aguda, não complicada. Entretanto a resistência aos uropatógenos mais comuns tornou-se muito frequente. Recente estudo em nove países europeus e no Brasil avaliou a sensibilidade a vários antibióticos e observou que 30 e 50% de todas as cepas isoladas eram resistentes à Sulfametoxazol-Trimetropim e ampicilina, respectivamente^{1,2}.

O uso de antibioticoprofilaxia tem sido recomendado como primeira linha para abordagem da ITU recorrente^{5, 6}. Cepas causadoras de cistite possuem a capacidade de aderir-se muito mais avidamente ao urotélio de mulheres com ITU recorrente do que controles normais. A susceptibilidade individual das células urotelias pode ser influenciada pela presença ou não de determinantes de grupo sanguíneo a superfície celular. Aquelas mulheres que não secretam antígenos de grupos sanguíneos parecem ter maior susceptibilidade a infecção por *E. coli*. Certamente isso ocorre devido à presença de glicoproteínas de ligação da bactéria, ausentes no urotélio das mulheres secretoras de antígenos. Deste modo, observa-se possíveis alternativas profiláticas e até mesmo terapêuticas associadas à esses elementos imunológicos⁷.

Interessante alternativa alternativa profilática, não antimicrobiana, que tem sido extensamente estudada é a imunoprofilaxia. Tendo em vista a alta resistência antimicrobiana e as poucas alternativas de drogas para uso profilático, abre-se a

perspectiva de outras estratégias de profilaxia. Atualmente, a imunoterapia com vacinas orais tem se mostrado eficaz⁴. Vários tipos estão em estudo e a OM-89 (Uro-Vaxom) é a mais estudada e com mais evidências na literatura. Consiste de vacina capsular oral composta por fragmentos de 18 cepas de *E. coli*⁴.

Extratos de lisado bacteriano podem agir como imuno estimulantes através da ativação de células dendríticas derivadas de monócitos como tem sido demonstrado pelos estudos com OM-89. Essa atividade das células dendríticas oferecem objetivos racionais para a imunoterapia baseado na sua capacidade de estabelecer importante papel na imunidade e tolerância^{8, 9}.

Alguns extratos lisados bacterianos são administrados via oral com o objetivo de aumentar as defesas imunes. Em modelos animais e em seres humanos, a estimulação do sistema linfóide associado ao trato digestório é capaz de induzir uma resposta generalizada através do tecido linfóide associado às mucosas (mucosa-associated lymphoid tissue-MALT), encontrado no trato digestório, pulmonar e genitourinário. A migração e aderência dos linfócitos da lâmina própria são em parte ditados pelas integridades e selectinas de sua superfície celular. Os linfócitos circulantes distribuem para células efectoras de partes específicas do corpo onde os linfócitos locais são controlados pela expressão de vários receptores de superfície celular. Nesse âmbito, espera-se a priori, que o extrato bacteriano atue como um estimulador imune específico contra a bactéria em questão¹⁰.

Muitos estudos observam que o uso do Uro-vaxom tem se mostrado efetivo como profilaxia da ITU recorrente. Uma meta-análise de 4 estudos compreendendo 891 mulheres demonstrou que Uro-Vaxon reduziu significativamente o risco de desenvolvimento de ITU quando comparado com placebo^{4, 11, 12, 13}.

A eficácia da imunoestimulação oral com extratos de *E.coli* para profilaxia da ITU recorrente foi testado em 5 ensaios clínicos duplo-cego, placebo controlado em pacientes imunocompetentes. Em 4 desses ensaios os pacientes tomaram uma capsula por dia de Uro-Vaxon por 90 dias. Em todos observou-se menos recorrência de ITU que o placebo, durante o período do estudo^{14,15, 16}.

Naber et al em 2009 2, empreendeu uma revisão com meta-análise para avaliar a eficácia e segurança dos lisados bacterianos no manejo da ITU recorrente. De todos os 11 estudos levantados pelas bases de dados eletrônicas pesquisadas, cinco foram analisados com cerca de 1000 pacientes adultos, por período de 6 a 12 meses. Destes cinco estudos, 3 incluíram também homens na avaliação, entretanto correspondendo a menos de 20% do grupo total. Em todos os estudos as pacientes eram recrutadas em ITU aguda, tinham história de ITU recorrente, eram tratadas com antibioticoterapia até negatizar a cultura. Ao mesmo tempo em que começavam o tratamento com OM-89, uma capsula ao dia por 3 meses. Em um estudo de Bauer et al, as pacientes receberam um tratamento adicional ("booster") do mês 6 ao mês 9 (Uma capsula por dia durante 10 dias por mês), com novo seguimento de 3 meses, terminando em 12 meses o seguimento final⁴.

Na meta-análise de Naber et al², observou-se também que a percentagem de pacientes que evoluíram com ITU por *E. coli* durante o estudo foi de 47.3% para o grupo tratado com OM-89, contra 59.1% do placebo. A presença de ITU por outras bactérias combinadas como enterococci, streptococci, staphylococci, Klebsiella, Proteus e outras não definidas ocorreu em 32.8% do grupo com OM-89 contra 71.9% do placebo. Parece então tratar-se de um efeito agonista contra outras espécies causadoras de ITU recorrente.

Em todos os estudos avaliou-se o número médio de ITUs durante o ensaio. O grupo tratado apresentou significativamente menos ITU que o placebo para os dados após 6 meses ou 12 meses. Também foi analisado a proporção de pacientes sem ITU recorrente: houve mais paciente sem ITU no grupo de OM-89 ao final do estudo, a despeito de sua duração. Com relação as diferenças observou-se no grupo de pacientes usando OM-89 com 41,7% e placebo 62,4%. Finalmente o grupo em uso de OM-89 também demandou significativa redução no uso de antimicrobianos durante o período, alinhando-se com a redução no número de ITU recorrente^{14, 15, 16, 17}.

A tolerabilidade do Uro-Vaxon foi testada em ensaios clínicos e poucos efeitos adversos foram encontrados, sendo portanto muito bem tolerado. Tendo esse perfil também confirmado pelos estudos de monitoramento e farmacovigilância. Cerca de 8 milhões de pacientes tem sido tratados com Uro-Vaxon só três eventos adversos foram relatados, como distúrbios gastrointestinais^{14, 15, 16, 17}.

Embora o Uro-vaxom efetivamente previna e ITU recorrente não complicada ele ainda não se tornou a primeira linha de recomendação para profilaxia pelas principais sociedades mundiais. A principal razão seria a carencia de ensaios clínicos que comparem diretamente a eficácia da profilaxia antimicrobiana versus a imunoprofilaxia¹⁸. Isso só foi visto em um estudo com crianças, comparando com nitrofurantoina. Observou-se igual eficácia¹⁹. Finalmente alguns aspectos da profilaxia com imunoestimulantes de fragmentos de bactérias não foram ainda investigados. Tais como, a eficácia no longo prazo que ainda permanece desconhecida. Somente um estudo apresentou seguimento maior que 6 meses. É necessário o seguimento por pelo menos um ano pois a recorrência da ITU parece flutuar com o tempo. O esquema de tratamento imunoterápico ideal precisa ser mais investigado em detalhes. Deve se comparar o esquema dito clássico com capsulas orais de Uro-vaxon uma vez ao dia por 3 meses e o esquema de “booster” três meses depois. Por ultimo, poucos grupos de subpopulações foram estudados, devendo portanto ser ampliados para podermos fazer generalizações. Ou definirmos subpopulações que podem ser mais beneficiadas pelos efeitos preventivos, como crianças ou gestantes. Precisamos ainda melhorar o entendimento sobre os seus mecanismos de ação antes, durante e depois da imunoestimulação. Descobrir quais são as alterações no status imunológico do paciente durante o tratamento, o tipo e a quantidade de IgA secretória na urina do paciente, e em outro órgãos mensuráveis, durante o tratamento²⁰. Tudo com o objetivo precipuo de otimizar os resultados do tratamento.

LEITURA SUPLEMENTAR

1. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med* 2002;113(Suppl 1A): 5S–13S.
2. Naber KG, Schito G, Botto H, Palou J, Mazzei T. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and antimicrobial resistance epidemiology in females with cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *Eur Urol* 2008;54:1164–78.
3. Albert X, Huertas I, Pereiro I, Sanfeliu J, Gosalbes V, Perrota C. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in nonpregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD001209
4. Bauer HW, Alloussi S, Egger G, Blümlein HM, Cozma G, Schulman CC et al (2005) A long-term, multicenter, double-blind study of an *Escherichia coli* extract (OM-89) in female patients with recurrent urinary tract infections. *Eur Urol* 47(4): 542–548, discussion 548
5. Raz R, Gennesin Y, Wasser J, Stoler Z, Rosenfeld S, Rottensterich E, et al. Recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Clin Infect Dis* 2000;30:152–6.
6. Ishitoya S, Yamamoto S, Mitsumori K, Ogawa O, Terai A. Non-secretor status is associated with female acute uncomplicated pyelonephritis. *BJU Int* 2002;89:851–4.
7. Schaeffer AJ, Rajan N, Cao Q, Anderson BE, Pruden DL, Sensibar J, et al. Host pathogenesis in urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2001;17:245–51.
8. Schmidhammer S, Ramoner R, Holtl L, Bartsch G, Thurnher M, Zelle-Rieser C. An *Escherichia coli*-based oral vaccine against urinary tract infections potentially activates human dendritic cells. *Urology* 2002;60:521–6.
9. Boruchov AM, Heller G, Veri MC, Bonvini E, Ravetch JV, Young JW. Activating and inhibitory IgG Fc receptors on human DCs mediate opposing functions. *J Clin Invest* 2005;115:2914–23.
10. David J, Terhorst C. Organs and cells of the immune system. In: *Scientific American Medicine*; Ch. 6. Immunology. WebMD Corp.; 1999.
11. Magasi P, Pánovics J, Illés A, Nagy M (1994) Uro-Vaxom and the management of recurrent urinary tract infection in adults: a randomized multicenter double-blind trial. *Eur Urol* 26(2):137–140
12. Schulman CC, Corbusier A, Michiels H, Taenzer HJ (1993) Oral immunotherapy of recurrent urinary tract infections: a double-blind placebo-controlled multicenter study. *J Urol* 150(3):917–921
13. Tammen H (1990) Immunobiotherapy with Uro-Vaxom in recurrent urinary tract infection. The German Urinary Tract Infection Study Group. *Br J Urol* 65(1):6–9
14. Tammen H. Immunobiotherapy with Uro-Vaxom in recurrent urinary tract infection. The German Urinary Tract Infection Study Group. *Br J Urol* 1990;65:6–9.

15. Pisani E, Palla R, Bono AV. Double-blind randomised clinical study of OM-8930 vs placebo in patients suffering from recurrent urinary tract infections quoted by Chiavaroli C, Moore A. An hypothesis to link the opposing immunological effects induced by the bacteriallysate OM-89 in urinary tract infection and rheumatoid arthritis. BioDrugs 2006; 20:141-9]. Geneva, Switzerland: OM PHARMA; 1992.
16. Schulman CC, Corbusier A, Michiels H, Taenzer HJ. Oral immunotherapy of recurrent urinary tract infections: a double-blind placebo-controlled multicenter study. J Urol 1993;150: 917-21.
17. Magasi P, Pačnovics J, Illecs A, Nagy M. Uro-Vaxom and the management of recurrent urinary tract infection in adults: a randomized multicenter double-blind trial. Eur Urol 1994;26:137-40
18. Grabe M, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, et al. Guidelines on urological infections. European Association of Urology Web site. <http://www.uroweb.org/professional-resources/guidelines/online/>
19. Lettgen B. Prevention of recurrent urinary tract infections in female children: OM-89 immunotherapy compared with nitrofurantoin prophylaxis in a randomized pilot study. Curr Ther Res 1996;57: 464-75.
20. Cruz, Francisco ; Dambros, Miriam ; Naber, Kurt G. ; Bauer, Hartwig W. ; Cozma, Gabriel Recurrent Urinary Tract Infections: Uro-Vaxom®, a New Alternative European Urology Supplements, 2009, Vol.8(9), pp.762-768

RECOMENDAÇÃO DA COMISSÃO NACIONAL ESPECIALIZADA EM UROGINECOLOGIA DA FEBRASGO

1. O tratamento da ITU de repetição se inicia por medidas comportamentais entre elas podemos destacar a ingestão hídrica adequada, evitar o uso de espermicida e tratamento da atrofia genital com estrógeno local.

2. Quanto a antibiótico profilaxia três estratégias podem ser utilizadas: profilaxia pós-coito, profilaxia contínua e auto-tratamento intermitente pela paciente. A definição da estratégia a ser adotada depende da frequência de relação sexual do casal e no aparecimento da ITU após a relação. As escolha do antibiótico deve ser direcionada pela sensibilidade e resistência bacteriana.

3. A imunoterapia, principalmente o lisado liofilizado de E. coli, é uma ótima opção de profilaxia da ITU recorrente tendo em vista a crescente resistência aos antimicrobianos.



Federação Brasileira das Associações de
Ginecologia e Obstetrícia