



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2013/2014

Lúcia Sofia Machado de Freitas
Diagnósticos Diferenciais da Cistite
Intersticial/Síndrome Doloroso
Vesical

março, 2014

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Lúcia Sofia Machado de Freitas
Diagnósticos Diferenciais da Cistite
Intersticial/Síndrome Doloroso
Vesical

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Urologia

**Trabalho efetuado sob a Orientação de:
Professor Doutor Paulo Dinis dos Santos Oliveira**

**Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:
Arquivos de Medicina**

março, 2014

FMUP

Eu, Lúcia Sofia Machado de Freitas, abaixo assinado, nº mecanográfico 200801172, estudante do 6º ano do Ciclo de Estudos Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 20/03/2014

Assinatura conforme cartão de identificação:

Lúcia Sofia Machado de Freitas

NOME

Lúcia Sofia Machado de Freitas

CARTÃO DE CIDADÃO OU PASSAPORTE (se estrangeiro)

E-MAIL

TELEFONE OU TELEMÓVEL

13767530

luciasofia.m.f@hotmail.com

912809704

NÚMERO DE ESTUDANTE

DATA DE CONCLUSÃO

200801172

20/03/2014

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Urologia

TÍTULO DISSERTAÇÃO/MONOGRAFIA (riscar o que não interessa)

Diagnósticos Diferenciais da Cistite Intersticial/Síndrome Doloroso Vesical

ORIENTADOR

Paulo Dinis dos Santos Oliveira

COORIENTADOR (se aplicável)

É autorizada a reprodução integral desta ~~Dissertação~~/Monografia (riscar o que não interessa) para efeitos de investigação e de divulgação pedagógica, em programas e projectos coordenados pela FMUP.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 20/03/2014

Assinatura conforme cartão de identificação: Lúcia Sofia Machado de Freitas

Diagnósticos Diferenciais da Cistite Intersticial/Síndrome Doloroso Vesical

Lúcia Freitas*; Paulo Dinis**

*Aluna do 6ºano de Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

**Professor Associado Convidado da disciplina de Urologia da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Lúcia Sofia Machado de Freitas

Telefone: 912809704

E-mail: mimed08145@med.up.pt; luciasofia.m.f@hotmail.com

Travessa da Cabreira, Nr 75, 4610-138 Felgueiras

Contagem de palavras:

Resumo em português: 248 palavras

Resumo em inglês: 193 palavras

Texto principal: 4704 palavras

RESUMO

A Cistite Intersticial/Síndrome Doloroso Vesical (CI/SDV) é caracterizada por dor pélvica crónica, pressão ou desconforto percebidos pelo doente como relacionados com a bexiga, acompanhada de pelo menos outro sintoma urológico, com mais de seis meses de evolução, estando as doenças identificáveis excluídas.

Várias entidades têm feito esforços para estabelecer critérios que permitam a identificação de indivíduos com CI/SDV, no sentido de os orientar da melhor forma possível.

É difícil estimar qual a prevalência exata desta doença, embora estudos apontem para que 2.7 a 6.5% das mulheres nos Estados Unidos apresentem sintomas de CI/SDV.

A fisiopatologia da doença continua por conhecer, embora vários mecanismos tenham sido propostos: disfunção urotelial/defeitos na camada de glicosaminoglicano, aumento do número e atividade dos mastócitos, aumentados níveis de fator antiproliferativo, infeção subclínica, fatores genéticos, entre outros.

A CI/SDV afeta pessoas de todas as idades, de ambos os sexos e os sintomas ocorrem de forma cíclica, interferindo significativamente na qualidade de vida dos doentes.

O diagnóstico é feito pela história clínica e exame físico minuciosos, bem como pela exclusão de outras patologias. Estudos urodinâmicos, cistoscopia e biópsia podem ser úteis. Não existem achados patognomónicos de CI/SDV, sendo as úlceras de Hunner características, não obstante estão presentes apenas numa percentagem variável de doentes.

É importante excluir doenças que apresentem quadro clínico semelhante: infeção urinária, carcinoma da bexiga, endometriose, síndrome da bexiga hiperativa, prostatite crónica, sendo isso exequível na prática clínica diária.

Palavras-chave: cistite intersticial, síndrome dolorosa vesical, síndrome da bexiga dolorosa, diagnóstico, diagnósticos diferenciais

ABSTRACT

Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome (IC/BPS) is defined as an unpleasant sensation (pain, pressure, discomfort) perceived to be related to the bladder, associated with at least one urological symptom, with more than six months duration, in the absence of other identifiable cause.

Is difficult estimate the exact prevalence of IC/BPS, some studies suggested that 2.7 to 6.5% of women in United States have symptoms of IC/BPS.

The pathophysiology is unknown, although some mechanisms have been proposed: urothelial dysfunction/glycosaminoglycan layer defects, mast cell activation, anti-proliferative factor, subclinical infection, genetic factors.

IC/BPS affects all ages, both sexes and symptoms may wax and wane, and significantly decreases quality of life.

Diagnosis can be made by detailed history and physical examination and exclusion of other etiologies. Urodynamics, cystoscopy and bladder biopsy can be useful. There are no pathognomonic findings of IC/BPS. Hunner's ulcers are characteristics but are only present in a variable percentage of patients.

It is important exclude some diseases that have similar clinical features: urinary infection, bladder carcinoma, endometrioses, overactive bladder and chronic prostatitis, that is possible in the daily clinical practice.

Key words: interstitial cystitis, bladder pain syndrome, painful bladder syndrome, diagnosis, differential diagnoses

ABREVIATURAS

CI	Cistite Intersticial
SDV	Síndrome Doloroso Vesical
CI/SDV	Cistite Intersticial/Síndrome Doloroso Vesical
DPC	Dor Pélvica Crónica
NIDDK	National Institute For Diabetes, Digestive and Diseases of the Kidney
ICS	International Continence Society
SBD	Síndrome da Bexiga Dolorosa
ESSIC	European Society for the Study of Interstitial Cystitis
ICI	International Consultation on the Incontinence
AUA	American Urological Association
GAG	Glicosaminoglicano
APF	Factor Antiproliferativo (acrónimo do inglês)
HIF	Factor- α 1 Induzido pela Hipoxia (acrónimo do inglês)
VEGF	Fator de Crescimento Endotelial Vascular (acrónimo do inglês)
SIPI	O'Leary-Sant Symptom Index and Problem Index
PUF	The Pelvic Pain and Urgency/Frequency Patient Symptom
SBH	Síndrome da Bexiga Hiperactiva
TSP	Teste de Sensibilidade ao Potássio
EGF	Fator de Crescimento Epidérmico (acrónimo do inglês)
IGF-3	Fator de Crescimento Ligado à Insulina 3 (acrónimo do inglês)
IL-6	Interleucina 6
HB-EGF	Fator de Crescimento Epidérmico Ligado à Heparina (acrónimo do inglês)
PC	Prostatite Crónica
ITU	Infecção do Tracto Urinário

INTRODUÇÃO

A Cistite Intersticial (CI) também designada de Síndrome Doloroso Vesical (SDV) é caracterizada por dor a nível da pelve, da bexiga ou da uretra, acompanhada por sintomas urinários irritativos, sem patologia causadora identificada.^[1]

Trata-se de um quadro de Dor Pélvica Crónica (DPC), com diminuição da qualidade de vida comparável aos doentes com insuficiência renal terminal em diálise e artrite reumatoide, além de que os doentes com CI/SDV apresentam muitas vezes quadros de depressão, ansiedade e perturbações do sono.^[2,3]

Antes de se chegar ao diagnóstico definitivo de CI/SDV os doentes recorrem inúmeras vezes aos cuidados de saúde e são submetidos a vários exames, o que implica custos significativos nesta área.^[4]

Sendo uma doença de etiologia desconhecida, provavelmente múltipla, qualquer tratamento que seja instituído é expectável que apenas seja eficaz numa fração dos doentes.^[1]

É essencial fazer uma correta identificação dos doentes com CI/SDV, bem como a sua fenotipagem, uma vez que, caso estas não sejam feitas em tempo útil os doentes correm o risco de ficarem num beco sem saída terapêutico.^[5]

Esta monografia faz a revisão das características da doença (definição, etiologia, sintomas, diagnóstico) e dos meios disponíveis para exclusão de quadros semelhantes com causa conhecida, com o objetivo de definir diretrizes que permitam a suspeita da patologia e a conduta no processo de diagnóstico, para que os doentes sejam precocemente diagnosticados e orientados da melhor forma possível.

MATERIAL E MÉTODOS

Para a realização desta monografia foi feita uma pesquisa na base de dados Pubmed, para identificação dos artigos publicados relevantes sobre o tema. Esta pesquisa incluiu artigos escritos em Inglês, publicados nos últimos 10 anos, utilizando-se as seguintes palavras-chave: interstitialcystitis, bladderpainsyndrome, painfulbladdersyndrome, diagnosis e differential diagnoses. Dos artigos obtidos, a leitura do título e abstract permitiu excluir parte (referentes ao tratamento e outros temas não abordados nesta monografia).

Algumas referências dos artigos selecionados, dada a sua relevância, foram também incluídas. Adicionalmente foram consultadas as Guidelines da Dor Pélvica Crónica da Sociedade Europeia de Urologia de 2013.

DEFINIÇÃO – evolução da nomenclatura

A CI/SDV foi descrita pela primeira vez por Skene, em 1887, no seu livro “Doenças da bexiga e da uretra na mulher”, que afirmou tratar-se de um processo inflamatório que destrói toda ou parte da mucosa da bexiga, podendo atingir a parede muscular.^[6,7] Em 1914, Guy Hunner reportou o caso de oito mulheres que surgiram com dor suprapúbica, frequência, noctúria e urgência, e documentou a presença de úlceras e danos a nível do epitélio da bexiga. Dada a sua descrição estas regiões hemorrágicas ficaram com a designação de Úlceras de Hunner.^[7]

Nos últimos anos várias entidades em todo o mundo têm feito múltiplas tentativas no sentido de chegar a concordância no que refere à nomenclatura, definição, avaliação e critérios de diagnóstico desta patologia (Tabela 1).^[8]

O National Institute For Diabetes, Digestive and Diseases of the Kidney (NIDDK) foi a primeira entidade a definir critérios de diagnóstico (Tabela 2) para identificação de doentes com patologia, com o objetivo de selecionar um grupo homogéneo para integrar trabalhos de investigação.^[9] Verificou-se no entanto que quando aplicados estes critérios cerca de 60% dos doentes não eram diagnosticados.^[10]

Em 2002 a International Continence Society (ICS) desenvolveu o conceito de “Painful bladder syndrome”, Síndrome da Bexiga Dolorosa (SBD), definido como dor suprapúbica relacionada com o enchimento da bexiga, acompanhada de frequência e noctúria, na ausência de infeção urinária ou de outra patologia.^[11] Esta alteração da terminologia pareceu adequada, na medida em que o termo cistite implica a presença de inflamação do urotélio da bexiga e disrupção na parede, situação esta que não se verifica na maioria dos doentes.^[12] Assim o termo CI fica reservado para doentes em cujas cistoscopias se verifique a presença de glomerulações, hemorragias e Úlceras de Hunner, e ao exame histológico esteja presente mastocitose, inflamação e fibrose.^[7] Warren et al revelaram que apenas 66% dos pacientes eram diagnosticados quando se usava esta definição.^[13] Assim, em 2008 surgiu o conceito “Bladder Pain Syndrome”, Síndrome Dolorosa Vesical (SDV) pela European Society for the Study of Interstitial Cystitis (ESSIC) que a definiu como: dor pélvica crónica, pressão ou desconforto percebidos pelo doente como relacionados com a bexiga, acompanhada de pelo menos outro sintoma urológico, com mais de seis meses de evolução, estando as doenças

identificáveis excluídas. Esta nova designação está em concordância com a terminologia utilizada noutros Síndromes de DPC, bem como se adequa aos conhecimentos referentes à sua fisiopatologia.^[14]

Em 2010, o International Consultation on the Incontinence (ICI) da Organização Mundial de Saúde definiu que a definição mais apropriada para a patologia era aquela proposta pela ESSIC.^[12]

Pese embora o facto de o conceito SDV ser aquele que parece mais adequado para melhor definir a patologia, a omissão do termo CI poderia levar a problemas de identificação da doença em diferentes sistemas de saúde e adotou-se então a nomenclatura Cistite Intersticial/Síndrome Doloroso Vesical (CI/SDV).^[14]

A American Urological Association (AUA) acrescentou à definição a presença dos sintomas por mais de 6 semanas, permitindo o diagnóstico e tratamento precoces de indivíduos em estádios iniciais da doença.^[5]

CLASSIFICAÇÃO

A CI/SDV apresenta diferenças entre os pacientes no que respeita à apresentação clínica, interferência na qualidade de vida, achados cistoscópicos e histológicos e resposta à terapêutica.^[14]

A ESSIC classifica a patologia em vários subtipos, tendo por base os achados cistoscópicos (presença de glomerulações grau 2-3, Úlceras de Hunner ou ambos) e histológicos (presença de infiltrados inflamatórios, tecido de granulação, mastocitose do detrusor ou fibrose intrafascicular). Assim, seguido da designação CI/SDV devem sempre aparecer dois símbolos: os símbolos 1, 2 ou 3 dizem respeito aos achados cistoscópicos e os símbolos A, B ou C referentes aos achados histológicos. O símbolo X indica a não realização de um ou de ambos os exames (Tabela 3).^[14]

EPIDEMIOLOGIA

É difícil estabelecer com rigor a prevalência de CI/SDV, verificando-se variações consoante o país e os critérios utilizados para o diagnóstico.^[1] Esta tem aumentado, podendo este facto ser explicado por: inicialmente só serem identificados os casos mais graves, os médicos estarem mais atentos e ao mesmo tempo terem mais conhecimento sobre esta patologia ou ainda tratando-se de uma doença crónica com uma incidência estável, o número de indivíduos com CI/SDV ir aumentando.^[15] Além destes fatores, os primeiros estudos epidemiológicos utilizavam apenas casos de patologia diagnosticada por médicos, ao passo que os estudos mais recentes utilizam questionários validados que avaliam a presença de sintomas característicos da patologia.^[16] Em ambos os casos, os estudos estão sujeitos a vieses. No primeiro caso diagnosticam-se apenas pessoas que tenham recorrido a cuidados de saúde e, importa ainda salientar o facto de que nem todos os médicos estão familiarizados com a patologia. Quando se questionam diretamente as pessoas sobre os sintomas relacionados com a doença, estas podem não perceber aquilo que lhes está a ser perguntado, ou então não se lembrar de referir alguns deles.^[17]

Clemens et al determinaram a prevalência de indivíduos com o diagnóstico de CI/SDV numa unidade de cuidados de saúde verificando-se uma prevalência de 197/100000 mulheres e 41/100000 homens.^[18] Sendo que quando na mesma amostra se calcula a prevalência de sintomas compatíveis com o diagnóstico de CI/SDV verifica-se uma prevalência maior (6.2 a 11.2% nas mulheres e 2.3% a 4.6% nos homens).^[19]

Vários estudos apontam para que a patologia seja mais prevalente nas mulheres do que nos homens. Um estudo revelou que cerca de 2.7 a 6.5% das mulheres dos Estados Unidos da América têm sintomas compatíveis com CI/SDV, enquanto a prevalência dos mesmos sintomas nos homens está entre 1.9 a 4.2%.^[20,21] Apesar da diferença de prevalência entre sexos nestes dois estudos não ser muito marcada, estudos anteriores davam conta de um ratio de 5mulheres:1homem.^[18] Aparentemente não existe diferença estatisticamente significativa entre indivíduos de diferentes raças e etnias.^[22]

Esta patologia é mais prevalente entre mulheres mais velhas (<65anos: 1.7% ; >80 anos:4%), sendo que são também estas que apresentam sintomas mais severos.^[23] A CI/SDV pode ocorrer em

crianças e adolescentes, sendo que 39% das mulheres entre os 13 e 25 anos com DPC apresentam CI/SDV.^[24]

FISIOPATOLOGIA/ETIOLOGIA

Existem muitas teorias sobre qual a etiologia da CI/SDV, embora nenhuma delas reúna consenso como sendo a causa da patologia. O mais provável é tratar-se de uma doença com etiologia multifatorial e progressiva.^[1;22]

Entre as causas possíveis contam-se:

- Disfunção urotelial/defeitos na camada de glicosaminoglicano (GAG);
- Aumento do número e atividade dos mastócitos;
- Aumento dos níveis de Fator Antiproliferativo (APF);
- Infecção subclínica;
- Fatores genéticos;
- Alterações vasculares;
- Inflamação neurogénica;
- Mecanismos endócrinos e autoimunes.^[26]

A teoria mais aceite até ao momento aponta para a disfunção/lesão da camada de GAG que protege o urotélio. Esta lesão permite que as toxinas presentes na urina, entre as quais o potássio em altas concentrações, atinjam a mucosa e submucosa, causando ativação nervosa sensitiva, inflamação neurogénica, dor e fibrose. Sendo que é nestas camadas que se encontram as fibras sensitivas-C, estas são constantemente estimuladas, despertando uma sensação dolorosa (Figura 1).^[27] A lesão da camada de GAG pode ser causada por agressões pélvicas, surgindo a sintomatologia após eventos específicos como infeções bacterianas, cirurgias pélvicas/instrumentação urológica.^[28]

Há estudos que apontam para uma *down-regulation* de proteínas das junções das células uroteliais, o que torna o urotélio mais permeável. No entanto, são necessárias mais investigações nesta área.^[29] Parsonset al descreveram alterações quantitativas na proteína de Tamm-Horsfall dos indivíduos com CI/SDV. Sendo que esta proteína tem papel na proteção da camada de GAG da bexiga, esta alteração pode ser o defeito inicial que conduz à patologia.^[30]

Sabe-se também que os mastócitos têm um papel essencial na patogénese da CI/SDV. Nestes doentes o número de mastócitos está aumentado, bem como a sua ativação. Estas células libertam vários mediadores inflamatórios (histamina, citocinas, leucotrienos) que, por sua vez, induzem a libertação da Substancia P, neurotransmissor da dor, que ativa as fibras sensitivas-C dolorosas da bexiga. Cria-se assim um ciclo de excitabilidade neuronal com libertação de neurotransmissores e desgranulação de mastócitos que parece contribuir para a dor, urgência e frequências destes doentes (Figura 1).^[31]

Foi identificada nos doentes com CI/SDV uma glicoproteína, Fator Antiproliferativo, que interfere com os mecanismos de regeneração do urotélio, levantando-se então a hipótese que o APF possa contribuir para a fisiopatologia da doença.^[32]

Em estudos recentes não foi encontrado DNA bacteriano ou vírico nas biópsias vesicais de doentes com CI/SDV.^[33] No entanto, a hipótese infecciosa pode não estar excluída, já que Klumppet al conseguiram isolar estirpes bacterianas capazes de induzir dor pélvica crónica em modelos laboratoriais.^[34]

Verificou-se que a prevalência de CI/SDV entre familiares em primeiro grau de doentes com patologia é 17 vezes maior que na restante população, apontando para uma predisposição genética para a doença.^[35] No entanto, Altman et al afirmaram que o desenvolvimento da patologia está mais dependente de fatores ambientais do que genéticos.^[36]

Alterações microvasculares estão presentes na CI/SDV, verificando-se um aumento do Factor- α 1 Induzido pela Hipoxia (HIF) e do Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF), sendo que estes achados podem explicar as glomerulações apresentadas por alguns doentes.^[37]

FATORES DE RISCO E DOENÇAS ASSOCIADAS

O principal fator de risco para a CI/SDV é pertencer ao sexo feminino, uma vez que a patologia é mais frequente nas mulheres.^[6] Entre fatores que podem predispor ao aparecimento da CI/SDV contam-se as cirurgias pélvicas e as infeções urinárias porque, como já referido, em 59% dos doentes os sintomas surgem após um destes eventos.^[28] A presença de infeções urinárias durante a infância, bem como a urgência nesta etapa podem aparecer como eventos precoces relacionados com a patologia.^[38] Alimentos picantes, tabaco, cafeína, bebidas alcoólicas, citrinos e tomates aparecem como fatores de risco/agravamento da sintomatologia.^[39]

Não existe associação significativa entre estado civil, profissão, história sexual e a CI/SDV. Verifica-se sim que a patologia é mais prevalente entre indivíduos com maior nível educacional, o que pode indicar que estes procuram de forma mais célere os serviços de saúde.^[40]

A CI/SDV está muitas vezes associada a algumas patologias psiquiátricas como depressão, ansiedade, perturbações do sono e ataques de pânico.^[3]

Os estudos revelam também uma maior prevalência de outras patologias entre indivíduos com CI/SDV quando comparados com pessoas saudáveis: fibromialgia (17.75% vs 2.6%, respetivamente), síndrome de fadiga crónica (9.5% vs 1.7%, respetivamente), vulvodínia (17% vs 0.9%, respetivamente), síndrome de intestino irritável (38.6% vs 5.2%, respetivamente), enxaquecas (25.6% vs 10.3%, respetivamente) e disfunção temporomandibular (12% vs 5.2%, respetivamente). Levanta-se a hipótese de estas doenças fazerem parte de um processo fisiopatológico comum, com possível origem nos sistemas centrais de modulação da dor, com manifestações periféricas a diferentes níveis.^[41]

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A apresentação clínica da CI/SDV pode ser muito diferente de doente para doente, ocorrendo muitas vezes de forma cíclica com agravamentos e remissões.^[7,42] Não obstante, a tríade clássica é: dor vesical, frequência e urgência, estando a urgência relacionada com tentativa de alívio da dor, e não com o medo de perda involuntária de urina.^[43] Alguns indivíduos referem também noctúria, dispareunia e até disúria no início dos sintomas.^[44,45]

A dor é o sintoma principal da CI/SDV, sendo que 97% dos doentes refere que esta piora com o enchimento vesical, e alivia com a micção.^[46] Além do conceito de dor os doentes utilizam outros como pressão e desconforto para descrever os seus sintomas, referindo estas sensações não apenas à região suprapúbica, mas também a outros locais na pelve (uretra, vulva, vagina e reto), bem como na parte inferior do abdómen e coluna lombar.^[44]

A idade média de aparecimento dos sintomas é entre os 40 e 45 anos.^[47] Numa fase inicial da doença 89% dos doentes apresentam apenas um sintoma, sendo que em apenas 7% todos os sintomas característicos estão presentes. O tempo médio desde o início dos sintomas até à presença de todos aqueles que caracterizam o quadro clínico é de cerca de 5 anos.^[48] O sintoma mais comum no início do quadro é a urgência, sendo que a dor e noctúria aparecem numa fase mais tardia, indicando que provavelmente há já lesão urotelial e inflamação perineural.^[47,49]

DIAGNÓSTICO

Não é fácil chegar ao diagnóstico de CI/SDV, uma vez que não há sintomas patognômicos da doença, além de que a sintomatologia é muitas vezes comum a outras patologias.^[1]

A avaliação básica dos doentes com suspeita de CI/SDV passa pela realização de uma história clínica completa, exame físico minucioso e exames laboratoriais, no sentido de documentar sintomas e sinais que possam indicar a presença da patologia e excluir outras doenças.^[5,50] Os estudos urodinâmicos, cistoscopia e exame histológico não são absolutamente necessários para o diagnóstico, mas são úteis na exclusão de outros diagnósticos, classificação, seguimento e prognóstico (Figura 2).^[14,26]

História Clínica:

Durante a realização da história clínica deve pesquisar-se a presença de dor, frequência, urgência e ainda questionar o doente sobre história de cirurgias pélvicas anteriores, infecções do trato urinário e irradiação vesical. É também importante averiguar sobre urgência, retenção urinária, disfunção vesical e intestinal na infância e adolescência, uma vez que estas podem estar associadas ao desenvolvimento de CI/SDV.^[26,38]

Questionários de avaliação dos sintomas:

Existem questionários que podem ser úteis na avaliação dos sintomas apresentados pelos doentes, alguns dos quais não são reconhecidos como relativos à bexiga ou que então não são valorizados.^[42] Dois dos questionários mais frequentemente utilizados são: O'Leary-Sant Symptom Index and Problem Index (SIPI) e o The Pelvic Pain and Urgency/Frequency Patient Symptom (PUF).^[51,52]

O PUF avalia a presença de urgência, frequência, dor vesical e sintomas associados com a atividade sexual, ao passo que o SIPI incide mais sobre a urgência. Assim, uma vez que o PUF apresenta perguntas relacionadas com mais sintomas característicos da doença este parece ser melhor para identificar indivíduos com CI/SDV.^[42] Quando comparados o PUF é o mais eficiente, embora

nenhum dos dois seja suficientemente sensível nem específico como teste diagnóstico único.^[53] Não obstante, estes questionários revelam-se úteis para identificar de entre os indivíduos com sintomas urinários aqueles que apresentam maior probabilidade (aqueles com maior pontuação) de ter a doença.^[1]

Mapa miccional:

Outro instrumento que é útil na avaliação diagnóstica (permitindo uma melhor caracterização dos sintomas) é o mapa miccional. Este permite quantificar o número de vezes que o doente urina por dia (entre 17 a 25 vezes), bem como quantificar o volume miccional (86 a 174mL/micção).^[47]

Exame Físico:

No que confere ao exame físico este apresenta suma importância na avaliação diagnóstica da CI/SDV, pois embora não existam sinais específicos da doença este permite excluir algumas patologias tais como: vaginite, lesões vulvares e disfunção do pavimento pélvico.^[54] Do exame físico devem fazer parte a palpação do abdómen, exame ginecológico (nas mulheres) e toque retal (nos homens), procurando identificar com precisão os locais dolorosos, podendo para isso recorrer-se a diagramas do corpo humano, onde o doente pode identificar com precisão todos os pontos em que sente dor. Deve também fazer-se a avaliação do pavimento pélvico para despistar a presença de disfunção miofascial.^[55] Os sinais mais frequentemente encontrados em indivíduos com CI/SDV são: sensibilidade no colo vesical, na região suprapúbica, uretra, elevador do ânus e paredes da vagina.^[56]

Exame sumário e cultural de urina:

O exame sumário e cultural de urina são também relevantes nestes doentes, para avaliar se existe ou não infeção urinária e/ou hematuria. Caso esteja presente hematuria e o doente apresente fatores de risco para carcinoma urotelial da bexiga (mais de 40 anos, fumador), deve fazer-se **exame citológico de urina.**^[5]

Estudos urodinâmicos:

A AUA defende que os estudos urodinâmicos não são necessários para o diagnóstico da CI/SDV.^[5] Não obstante, podem ser úteis para excluir outras patologias como por exemplo Síndrome de Bexiga Hiperativa (SBH).^[54] A avaliação urodinâmica fornece informação adicional quanto à capacidade vesical máxima e volumes urinários que despertam necessidade de urinar, sendo que estes parâmetros estão diminuídos nos doentes com CI/SDV, quando comparados com indivíduos saudáveis. A diminuição da capacidade vesical máxima resulta da menor capacidade de distensão da bexiga, devido ao processo inflamatório/fibrótico na sua parede.^[57]

Teste de sensibilidade ao potássio:

O Teste de Sensibilidade ao Potássio (TSP) baseia-se no princípio de que na CI/SDV existe disfunção urotelial e, conseqüentemente, aumento da permeabilidade, verificando-se a presença de dor ou urgência aquando da instilação de uma solução de cloreto de potássio.^[7] Este teste não é suficientemente sensível nem específico e portanto não é recomendado como ferramenta diagnóstica.^[5]

Teste de instilação de lidocaína:

O Teste de Instilação intravesical de Lidocaína não faz o diagnóstico de CI/SDV, no entanto permite identificar a bexiga como origem da dor quando esta alivia após o teste.^[58]

Cistoscopia:

A realização de cistoscopia deve ser considerada apenas quando existem dúvidas quanto ao diagnóstico da CI/SDV ou para excluir outras patologias. Não existe consenso quanto aos achados cistoscópicos que fazem o diagnóstico da patologia, a não ser a presença de Úlceras de Hunner. As glomerulações são características desta patologia mas não exclusivas.^[5] As Úlceras de Hunner estão presentes em percentagem variável consoante o estudo, sendo que em 48% dos doentes a cistoscopia é normal ou apresenta pequenas alterações. Não obstante, uma cistoscopia normal não exclui a doença.^[56,59]

Biópsia da bexiga;

A biópsia da bexiga não está indicada no diagnóstico da CI/SDV já que não existem achados histológicos específicos da doença. Cerca de 30% dos doentes com CI/SDV apresentam exame histológico normal.^[59] Pode, no entanto, estar indicada para excluir outras patologias como por exemplo carcinoma urotelial da bexiga.^[60] Na biópsia existem alguns achados que podem por na pista da doença: infiltrados inflamatórios, tecido de granulação, mastocitose do detrusor e fibrose intrafascicular.^[14]

Marcadores urinários:

Vários marcadores urinários foram apontados como podendo ser úteis no diagnóstico da CI/SDV. Estes marcadores apresentam grande potencial, na medida em que são testes não invasivos, e são resultantes da progressão da doença e, por isso, poderão ser úteis no diagnóstico precoce. Não houve no entanto, até ao momento, nenhum marcador que se revelasse sensível e específico o suficiente para ser usado como teste diagnóstico.^[42] Entre os marcadores que apresentam valores urinários mais elevados nos indivíduos com CI/SDV quando comparados com indivíduos saudáveis estão o APF, Fator de Crescimento Epidérmico (EGF), Fator de Crescimento Ligado à Insulina 3 (IGF-3) e Interleucina 6 (IL-6). Existem outros em quantidades diminuídas: Fator de Crescimento Epidérmico Ligado à Heparina (HB-EGF) e monofosfato cíclico de guanosina.^[61]

Como já referido sabe-se que os mastócitos têm um papel importante na fisiopatologia da CI/SDV, sendo a IL-6, a histamina e metilhistamina produtos libertados pelos mastócitos. Um estudo revelou que os três estão aumentados nos indivíduos com patologia quando comparados com controlos. Quando usados em conjunto a metilhistamina e a IL-6 apresentam uma sensibilidade e especificidade de 70% e 72.4%, respetivamente.^[62] Estes valores são baixos quando comparados com os valores de sensibilidade e especificidade do APF (94% e 95%, respetivamente) que é aquele que se tem mostrado mais promissor, não obstante ainda não é usado como teste diagnóstico, sendo necessários mais estudos.^[63]

Dado o grande número de doenças não urológicas acompanhantes e a vantagem de um tratamento integral dos doentes é recomendado que a avaliação diagnóstica e o acompanhamento seja

idealmente multidisciplinar. As equipes dedicadas devem integrar urologia/ginecologia, psicologia e fisioterapia. De acordo com Nicket al a pesquisa de sinais e sintomas deve ser organizada em vários domínios com vista a fenotipagem dos doentes (UPOINT - urinarypsychosocialorganspecific, infection, neurological, tenderness).^[64]

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

Perante um doente com sintomas característicos de CI/SDV devem despistar-se algumas patologias, que apresentando sintomatologia similar são, na maior parte dos casos, mais prevalentes do que a CI/SDV e devem portanto ser pesquisadas para que, se presentes, se proceda ao tratamento indicado atempadamente. Além disto importa referir que os doentes podem apresentar mais do que uma patologia simultaneamente.^[14]

São diagnósticos diferenciais da CI/SDV: carcinoma/carcinoma in situ, infeção (cistite bacteriana aguda, crónica ou recorrente, infeção por clamídia, ureoplasma, mycoplasma, corynebacterium, candida, mycobacteriumtuberculosis, herpes simplex, papiloma vírus humano), cistite por radiação ou quimioterapia, prostatite bacteriana, obstrução do colo da bexiga, litíase vesical, litíase do ureter baixo, divertículo uretral, prolapso urogenital, carcinoma da próstata, útero ou ovários, esvaziamento vesical incompleto, síndrome de bexiga hiperativa, endometriose.^[14]

CI/SDV ou Endometriose?

Os indivíduos com endometriose apresentam muitas vezes dor pélvica, sintomas urinários, dispareunia, dismenorreia, sendo alguns dos sintomas comuns aos apresentados na CI/SDV.^[65] Distinguir ambas as patologias não é fácil, no entanto a presença de dismenorreia põe mais na pista da endometriose, já que é um sintoma característico desta patologia.^[43] A história clínica com aplicação de questionários que avaliem a sintomatologia e a realização de um exame físico adequado também ajudam no diagnóstico diferencial, já que os indivíduos com CI/SDV apresentam resultados de PUF mais elevados quando comparados com os doentes com endometriose e ao exame físico a maioria apresenta também sensibilidade ou desconforto na palpação da bexiga e das paredes vaginais.^[65] O diagnóstico definitivo de endometriose faz-se pelo exame histológico de biópsias obtidas durante laparoscopia. Sendo mais prevalente do que a CI/SDV, perante um quadro clínico típico o diagnóstico de endometriose é muitas vezes apresentado iniciando-se tratamento. Não obstante, quando há persistência dos sintomas, deve investigar-se a possibilidade de CI/SDV.^[66] Além disto vários estudos apontam para a presença simultânea de ambas as patologias, como por exemplo o de Chung et al que,

de entre 178 doentes com DPC, 65% apresentavam ambas as doenças, tendo-as denominado de “eviltwinsyndromes”.^[67] Uma revisão recente apontou para 48% dos doentes com DPC apresentarem ambas.^[68] Em face disto tem sido recomendado que sempre que uma das patologias é diagnosticada deve investigar-se a possível presença da outra.^[65]

CI/SDV ou Síndrome de Bexiga Hiperativa?

Alguns sintomas que caracterizam o SBH são idênticos aos da CI/SDV. Embora os doentes com CI/SDV possam referir urgência em urinar, esta é devida a dor, ao passo que na SBH a imperiosidade é o desejo miccional súbito e difícil de diferir que os faz urinar para evitar a perda involuntária de urina.^[5]

Outra diferença entre as duas doenças é que embora dor e urgência estejam presentes em ambas, a dor é mais característica da CI/SDV e a urgência do SBH. A primeira atinge pessoas de todas as faixas etárias e o SBH ocorre mais em indivíduos mais velhos. Também na cistoscopia ocorrem diferenças já que no SBH esta é inocente e em alguns doentes com CI/SDV apresenta lesões uroteliais.^[42] Além da história clínica para caracterizar os sintomas, também os estudos urodinâmicos são úteis no diagnóstico diferencial destas patologias. Existem diferenças estatisticamente significativas entre ambas, como sendo a capacidade vesical inferior na CI/SDV, bem como o despertar de desejo de urinar com volumes mais baixos na cistometria.^[57]

Chung et al mostraram que alguns doentes diagnosticados com SBH apresentavam TSP e achados cistoscópicos característicos de CI/SDV.^[69] Quando é diagnosticado SBH e os doentes não respondem ao tratamento com antimuscarínicos deve-se considerar a presença de CI/SDV.^[70]

CI/SDV ou Prostatite Crónica(PC)?

Nos homens o principal diagnóstico diferencial da CI/SDV é a PC que se caracteriza por dor pélvica que piora durante a micção e ejaculação. Dado apresentar sintomas urinários, o quadro de PC pode mimetizar CI/SDV, sendo que alguns homens apresentam mesmo critérios para ambas e poderão estar mal diagnosticados.^[5] Um estudo mostrou que 17% dos doentes com esta sintomatologia

apresentam ambas as patologias e assim, sempre que uma é diagnosticada deve averiguar-se a presença ou não da outra.^[21]

CI/SDV ou Infecção do Trato Urinário(ITU)?

As ITUs apresentam sintomas muito semelhantes aos da CI/SDV. Outro facto que contribui para a confusão é o de na CI/SDV os sintomas ocorrerem em ciclos de aparecimento e remissão, o que mimetiza ITU recorrentes.^[71] O exame sumário e cultural de urina é essencial na diferenciação destas patologias. Além disso, existem sintomas como a disúria e hematúria que são mais característicos das infeções, mas Warren et al mostraram que a disúria está presente em 54% dos doentes com CI/SDV aquando do aparecimento dos sintomas, e portanto não é útil na distinção entre CI/SDV e ITU.^[44]

Quando um doente diagnosticado com ITU está sob antibioterapia e mantém sintomatologia, pode pensar-se em CI/SDV.^[43]

CI/SDV ou Vulvodínia?

A vulvodínia caracteriza-se por dor vulvar e dispareunia. A história clínica é útil para distinguir vulvodínia de CI/SDV já que os doentes com a primeira patologia não costumam relatar urgência nem frequência.^[43]

Verificou-se uma diferença estatisticamente significativa na percentagem de indivíduos com vulvodínia em doentes com CI/SDV e indivíduos saudáveis (85.1% vs 6.4%, respetivamente).^[72] Dado a vulva e a bexiga apresentarem a mesma origem embriológica e a mesma inervação é frequente que as patologias com origem vesical tenham repercussões a nível vulvar e vice-versa. Portanto perante um doente com CI/SDV deve pesquisar-se também a presença de vulvodínia.^[71]

CI/SDV ou Carcinoma Urotelial da Bexiga?

Os doentes com mais de 40 anos, com hematúria, fumadores e que apresentem sintomatologia característica da CI/SDV, devem ser submetidos a avaliação para excluir a presença de neoplasia urotelial da bexiga.^[5] A cistoscopia pode ser útil nesta exclusão, uma vez que permite fazer biópsia de áreas suspeitas.^[56]

CONCLUSÃO

A CI/SDV não é uma patologia uniforme, mas antes uma amálgama de quadros clínicos com mecanismos fisiopatológicos diferentes. A demonstração disto é a classificação da patologia em diferentes fenótipos consoante os achados cistoscópicos e histológicos.

Apesar de ter uma etiologia desconhecida, têm sido feitos avanços notáveis no conhecimento sobre a fisiopatologia desta doença.

A CI/SDV é muitas vezes diagnosticada em indivíduos com outros quadros não urológicos como fibromialgia, síndrome do intestino irritável, síndrome de fadiga crónica, enxaqueca, vulvodínia e disfunção temporomandibular. Esta evidência levanta a hipótese de que a associação entre estas doenças possa ter por base um mecanismo fisiopatológico central relacionado com os circuitos da dor. Neste sentido, uma abordagem integrada em diversos domínios tem vantagens terapêuticas óbvias.

A CI/SDV apresenta sintomas e achados ao exame físico compatíveis com muitas outras doenças e portanto, muitas vezes é subdiagnosticada. A exclusão exaustiva de patologias com quadro clínico semelhante é crucial para a correta orientação da doença e, portanto, a CI/SDV é um diagnóstico de exclusão. Não obstante, o diagnóstico correto da patologia não fica pela exclusão de doenças com apresentação semelhante. Este passa também pela caracterização e fenotipagem do grupo em que o doente se insere.

Importa afirmar que é exequível na prática clínica diária fazer a exclusão de doenças com as quais a CI/SDV faz diagnóstico diferencial. Uma história clínica detalhada, bem como um exame físico minucioso tornam-se ferramentas imprescindíveis na avaliação de doentes com sintomatologia compatível com CI/SDV.

Muitas vezes estes doentes são diagnosticados erroneamente e submetidos a procedimentos desnecessários, com manutenção da sintomatologia após estes.

Várias têm sido as tentativas feitas no sentido de se chegar a uma abordagem diagnóstica simples que permita identificar todos os doentes com CI/SDV. No entanto, corre-se o risco de nesta tentativa de simplificação não diagnosticar patologias graves como a neoplasia da bexiga, portanto, várias doenças têm que ser necessariamente excluídas consoante os sintomas e sinais do doente.

REFERÊNCIAS

- [1] Offiah I, McMahon SB, O' Reilly BA. Interstitial cystitis/ bladder pain syndrome: diagnosis and management. *IntUrogynecol J* 2013; 24(8):1243 – 56
- [2] Michael YL, Kawachi I, Stampfer MJ, Colditz GA, Curhan GC. Quality of life among women with interstitial cystitis. *J Urol* 2000; 164(2):423-7
- [3] Clemens JQ, Brown SO, Calhoun EA. Mental health diagnoses in patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a case/control study. *J Urol* 2008; 180(4):1378-82
- [4] Clemens JQ, Meenan RT, Rosetti MC, Kimes T, Calhoun EA. Costs of interstitial cystitis in a managed care population. *Urology* 2008; 71(5):776-80
- [5] 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, Wessekmann U, Faraday MM. AUA guideline for the diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *J Urol* 2011; 185(6):2162-70
- [6] Persu C, Cauni V, Gutue S, Blaj I, Jinga V, Geavlete P. From interstitial cystitis to chronic pelvic pain. *J Med Life* 2010; 3(2):167-74
- [7] Vella M, Robinoon D, Cardozo L. Painful bladder syndrome. *Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine* 2011; 22:44-49
- [8] Hanno P, Dmochowski R. Status of international consensus on interstitial cystitis/bladder pain syndrome/painful bladder syndrome: 2008 Snapshot. *NeurourolUrodyn* 2009; 28(4):274-86
- [9] Gillenwater JY, Wein AJ. Summary of the National Institute of Arthritis, Diabetes, Digestive and Kidney Diseases Workshop on Interstitial Cystitis, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland. *J Urol* 1988; 140(1):203-6
- [10] Hanno PM, Landis JR, Mathews-Cook Y, Kusek J, Nyberg L Jr. The diagnosis of interstitial cystitis revisited: Lessons learned from the National Institutes of Health Interstitial Cystitis Database Study. *J Urol* 1999; 161(2):553-7

- [11] Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, van Kemebroeck P, Victor A, Wein A. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the international continence society. *Urology* 2003; 61(1):37-49
- [12] Hanno P, Lin A, Nordling J, Nyberg L, van Ophoven A, Ueda T, Wein A. Bladder pain syndrome committee of the international consultation on incontinence. *NeurourolUrodyn* 2010; 29(1):191-8
- [13] Warren JW, Meyer WA, Greenberg P, Home L, Diggs C, Tracy JK. Using the international continence society's definition of painful bladder syndrome. *Urology* 2006; 67(6):1138-42
- [14] van de Merwe JP, Nordling J, Bouchelouche P, Bouchelouche K, Cervigni M, Daha LK, Elneil S, Fall M, Hohlbrugger G, Irwin P, Mortensen S, Ophoven A, Osborne JL, Peeker R, Richter B, Riedl C, Sairanen J, Tinzl M, Wyndaele JJ. Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: an ESSIC proposal. *EurUrol* 2008; 53(1):60-7
- [15] Parsons JK, Kurth K, Sant GR. Epidemiologic issues in interstitial cystitis. *Urology* 2007; 69(4Suppl):5-8
- [16] Choe JH, Son H, Song YS, Kim JC, Lee JZ, Lee KS. Prevalence of painful bladder syndrome/interstitial cystitis-like symptoms in women: a population-based study in Korea. *World J Urol* 2011; 29(1):103-8
- [17] Berry SH, Bogart LM, Pham C, Liu K, Nyberg L, Stoto M, Suttorp M, Clemens JQ. Development, validation and testing of an epidemiological case definition of interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *J Urol* 2010; 183(5):1848-52
- [18] Clemens JQ, Meenan RT, Rosetti MC, Gao SY, Calhoun EA. Prevalence and incidence of cystitis in a managed care population. *J Urol* 2005; 173(1):98-102
- [19] Clemens JQ, Meenan RT, Rosetti MC, Brown SO, Gao SY, Calhoun EA. Prevalence of interstitial cystitis symptoms in a managed care population. *J Urol* 2005; 174(2):576-80
- [20] Berry SH, Elliott MN, Suttorp M, Bogart LM, Stoto MA, Eggers P, Nyberg L, Clemens JQ. Prevalence of symptoms of bladder pain syndrome/interstitial cystitis among adult females in the United States. *J Urol* 2011; 186(2):540-4
- [21] Suskind AM, Berry SH, Ewing BA, Elliott MN, Suttorp MJ, Clemens JQ. The prevalence and overlap of interstitial cystitis/bladder pain syndrome and chronic prostatitis/chronic pelvic pain

syndrome in men: results of the RAND Interstitial Cystitis Epidemiology male study. *J Urol* 2013; 189(1):141-5

[22] Clemens JQ, Link CL, Eggers PW, Kusek JW, Nyberg LM, McKinlay JB. Prevalence of painful bladder symptoms and effect on quality of life in black, hispanic and white men and women. *J Urol* 2007; 177(4):1390-4

[23] Lifford KL, Curhan GC. Prevalence of painful bladder syndrome in older women. *Urology* 2009; 73(3):494-8

[24] Rackow BW, Novi JM, Arya LA, Pfeifer SM. Interstitial cystitis is an etiology of chronic pelvic pain in young women. *J PediatrAdolescGynecol* 2009; 22(3):181-5

[25] Yoost JL, Hertweck SP, Loveless M. Diagnosis and treatment of interstitial cystitis in adolescents. *J PediatrAdolescGynecol* 2012; 25(3):162-71

[26] Vij M, Srikrishna S, Cardozo L. Interstitial cystitis: diagnosis and management. *Eur J ObstetGynecolReprodBiol* 2012; 161(1):1-7

[27] Parsons CL. The role of the urinary epithelium in the pathogenesis of interstitial cystitis/prostatitis/urethritis. *Urology* 2007; 69(4):9-16

[28] Peters KM, Carrico DJ, Ibrahim IA, Diokno AC. Characterization of a clinical cohort of 87 women with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Urology* 2008; 71(4):634-40

[29] Freire VS, Burkhard FC, Kessler TM, Kuhn A, Draeger A, Monastyrskaya K. MicroRNAs may mediate the down-regulation of neurokinin-1 receptor in chronic bladder pain syndrome. *Am J Pathol* 2010; 176(1):288-303

[30] Parsons CL, Stein P, Zupkas P, Chenoweth M, Argade SP, Proctor JG, Datta A, Trotter RN. Defective tamm-horsfall protein in patients with interstitial cystitis. *J Urol* 2007; 178(6):2665-70

[31] Sant GR, Kempuraj D, Marchand JE, Theoharides TC. The mast cell in interstitial cystitis: role in pathophysiology and pathogenesis. *Urology* 2007; 69(4):34-40

[32] Keay S, Zhang CO, Shoenfelt JL, Chai TC. Decreased in vitro proliferation of bladder epithelial cells from patients with interstitial cystitis. *Urology* 2003; 61(6):1278-84

- [33] Al-Hadithi HN, Williams H, Hart CA, Frazer M, Adams EJ, Richmond DH, Tincello DG. Absence of bacterial and viral DNA in bladder biopsies from patients with interstitial cystitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Urol* 2005; 174(1):151-4
- [34] Rudick CN, Berry RE, Johnson JR, Johnston B, Klumpp DJ, Schaeffer AJ, Thumbikat P. Uropathogen *Escherichia coli* induces chronic pelvic pain. *Infect Immun* 2011; 79(2):628-35
- [35] Warren JW, Jackson TL, Langenberg P, Meyers DJ, Xu J. Prevalence of interstitial cystitis in first-degree relatives of patients with interstitial cystitis. *Urology* 2004; 63(1):17-21
- [36] Altman D, Lundholm C, Milsom I, Pecker R, Fall M, Iliadou AN, Pedersen NL. The genetic and environmental contribution to the occurrence of bladder pain syndrome: an empirical approach in a nationwide population sample. *Eur Urol* 2011; 59(2):280-5
- [37] Lee JD, Lee MH. Increased expression of hypoxia-inducible factor-1 α and vascular endothelial growth factor associated with glomerulation formation in patients with interstitial cystitis. *Urology* 2011; 78(4):971.e11-5
- [38] Peters KM, Killinger KA, Ibrahim IA. Childhood symptoms and events in women with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Urology* 2009; 73(2):258-62
- [39] Friedlander JI, Shorter B, Moldwin RM. Diet and its role in interstitial cystitis/bladder pain syndrome (IC/BPS) and comorbid conditions. *BJU Int* 2012; 109(11):1584-91
- [40] Li GZ, Zhang N, Du P, Yang Y, Wu SL, Xiao Y, Jin R, Liu L, Shen H, Dai Y. Risk factors for interstitial cystitis/painful bladder syndrome in patients with lower urinary tract symptoms: a Chinese multi-center study. *Chin Med J (Engl)* 2010; 123(20):2842-6
- [41] Nickel JC, Tripp DA, Pontari M, Moldwin R, Mayer R, Carr LLK, Doggweiler R, Yang CC, Mishra N. Interstitial cystitis/painful bladder syndrome and associated medical conditions with an emphasis on irritable bowel syndrome, fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *J Urol* 2010; 184(4):1358-63
- [42] Evans RJ, Sant GR. Current diagnosis of interstitial cystitis: an evolving paradigm. *Urology* 2007; 69(Suppl 4):64-72
- [43] Hanno PM, Chapple CR, Cardozo LD. Bladder pain syndrome/interstitial cystitis: a sense of urgency. *World J Urol* 2009; 27(6):717-21

- [44] Bogart LM, Berry SH, Clemens JQ. Symptoms of interstitial cystitis, painful bladder syndrome and similar diseases in women: a systematic review. *J Urol* 2007; 177(2):450-6
- [45] Warren JW, Diggs C, Brown V, Meyer WA, Markowitz S, Greenberg P. Dysuria at onset of interstitial cystitis/painful bladder syndrome in women. *Urology* 2006; 68(3):477-81
- [46] Warren JW, Brown J, Tracy JK, Langenberg P, Wesselmann U, Greenberg P. Evidence-based criteria for pain of interstitial cystitis/painful bladder syndrome in women. *Urology* 2008; 71(3):444-8
- [47] Teichman JM, Parsons CL. Contemporary clinical presentation of interstitial cystitis. *Urology* 2007; 69(Suppl4):41-7
- [48] Driscoll A, Teichman JM. How do patients with interstitial cystitis present? *J Urol* 2001; 166(6):2118-20
- [49] Neuhaus J, Schwalenberg T, Horn LC, Alexander H, Stolzenburg JU. New aspects in the differential diagnosis and therapy of bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *AdvUrol* 2011; 2011:639479
- [50] Engeler D, Baranowski AP, Borovicka J, Dinis-Oliveira P, Elneil S, Hughes J, Messelink EJ, van Ophoven A, Reisman Y, Williams AC. Guidelines on chronic pelvic pain. *European Association of Urology* 2013
- [51] O'Leary MP, Sant GR, Fowler FJ Jr, Whitmore KE, Spolarich-Kroll J. The interstitial cystitis symptom index and problem index. *Urology* 1997; 49(Suppl5):58-63
- [52] Parsons CL, Dell J, Stanford EJ, Bullen M, Kahn BS, Waxell T, Koziol JA. Increased prevalence of interstitial cystitis: previously unrecognized urologic and gynecologic cases identified using a new symptom questionnaire and intravesical potassium sensitivity. *Urology* 2002; 60(4):573-8
- [53] Kushner L, Moldwin RM. Efficiency of questionnaires used to screen for interstitial cystitis. *J Urol* 2006; 176(2):587-92
- [54] Moutzouris DA, Falagas ME. Interstitial cystitis: an unsolved enigma. *Clin J AmSocNephrol* 2009; 4(11):1844-57
- [55] Nordling J, Anjum FH, Bade JJ, Bouchelouche K, Bouchelouche P, Cervigni M, Elneil S, Fall M, Hald T, Hanus T, Hedlund H, Hohlbrugger G, Horn T, Larsen S, Leppilahti M, Mortensen S,

- Nagendra M, Oliveira PD, Osborne J, Riedl C, Sairanen J, Tinzl M, Wyndaele JJ. Primary evaluation of patients suspected of having interstitial cystitis (IC). *EurUrol* 2004; 45(5):662-9
- [56] Ottem DP, Teichman JM. What is the value of cystoscopy with hydrodistension for interstitial cystitis? *Urology* 2005; 66(3):494-9
- [57] Kim SH, Kim TB, Kim SW, Oh SJ. Urodynamic findings of the painful bladder syndrome/interstitial cystitis: a comparison with idiopathic overactive bladder. *J Urol* 2009;181(6):2550-4
- [58] Taneja R. Intravesical lignocaine in the diagnosis of bladder pain syndrome. *IntUrogynecol J* 2010; 21(3):321-4
- [59] Denson MA, Griebing TL, Cohen MB, Kreder KJ. Comparison of cystoscopic and histological findings in patients with suspected interstitial cystitis. *J Urol* 2000; 164(6):1908-11
- [60] Carr LK, Corcos J, Nickel JC, Teichman J. Diagnosis of interstitial cystitis June 2007. *Can UrolAssoc J* 2009; 3(1):81-6
- [61] Erickson DR, Xie SX, Bhavanandan VP, Wheeler MA, Hurst RE et al. A comparison of multiple urine markers for interstitial cystitis. *J Urol* 2002; 167(6):2461-9
- [62] Lamale LM, Lutgendorf SK, Zimmerman MB, Kreder KJ. Interleukin-6, histamine, and methylhistamine as diagnostic markers for interstitial cystitis. *Urology* 2006; 68(4):702 – 6
- [63] Keay SK, Zhang CO, Shoenfelt J, Erickson DR, Whitmore K et al. Sensitivity and specificity of antiproliferative factor, heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor, and epidermal growth factor as urine markers for interstitial cystitis. *Urology* 2001; 57 (6 Suppl 1): 9 – 14
- [64] Nickel JC, Shoskes D, Irvine-Bird K. Clinical phenotyping of women with interstitial cystitis/painful bladder syndrome: a key to classification and potentially improved management. *J Urol.* 2009;182(1):155-60
- [65] Paulson JD, Delgado M. The relationship between interstitial cystitis and endometriosis in patients with chronic pelvic pain. *JSLs* 2007; 11(2):175-81
- [66] Butrick CW. Patients with chronic pelvic pain: endometriosis or interstitial cystitis/painful bladder syndrome? *JSLs* 2007; 11(2):182-9

- [67] Chung MK, Chung RP, Gordon D. Interstitial cystitis and endometriosis in patients with chronic pelvic pain: The "Evil Twins" syndrome. *JSLs* 2005; 9(1):25-9
- [68] Tirlapur SA, Kuhrt K, Chaliha C, Ball E, Meads C, Khan KS. The 'evil twin syndrome' in chronic pelvic pain: a systematic review of prevalence studies of bladder pain syndrome and endometriosis. *Int J Surg* 2013; 11(3):233-7
- [69] Chung MK, Butrick CW, Chung CW. The overlap of interstitial cystitis/painful bladder syndrome and overactive bladder. *JSLs* 2010; 14(1):83-90
- [70] MacDiarmid SA, Sand PK. Diagnosis of interstitial cystitis/ painful bladder syndrome in patients with overactive bladder symptoms. *Rev Urol* 2007; 9(1):9-16
- [71] Dell JR, Mokrzycki ML, Jayne CJ. Differentiating interstitial cystitis from similar conditions commonly seen in gynecologic practice. *Eur J ObstetGynecolReprodBiol* 2009; 144(2): 105 – 9
- [72] Gardella B, Porru D, Ferdeghini F, MartinottiGabellotti E, Nappi RE et al. Insight into urogynecologic features of women with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *EurUrol* 2008; 54(5): 1145 – 51

ANEXOS

Nomenclatura e definições da patologia			
Nomenclatura	Definição	Entidade	Data
<i>Cistite</i>	Dor vesical ou urgência, presença de glomerulações ou	NIDDK	1987
<i>Intersticial</i>	úlceras de Hunner na cistoscopia e ausência de outras patologias.		
<i>Síndrome da Bexiga Dolorosa</i>	Dor suprapúbica relacionada com o enchimento da bexiga, acompanhada de frequência e noctúria, na ausência de infecção urinária ou de outra patologia.	ICS	2002
<i>Síndrome Doloroso Vesical</i>	Dor pélvica crónica, pressão ou desconforto percebidos pelo doente como relacionados com a bexiga, acompanhada de pelo menos outro sintoma urológico, com mais de seis meses de evolução, estando as doenças identificáveis excluídas.	ESSIC	2008
<i>Síndrome Doloroso Vesical</i>	Dor pélvica crónica, pressão ou desconforto percebidos pelo doente como relacionados com a bexiga, acompanhada de pelo menos outro sintoma urológico, com mais de seis meses de evolução, estando as doenças identificáveis excluídas.	ICI	2010

Tabela 1: Evolução da nomenclatura e definição da patologia ao longo dos anos.^[1]

Critérios de diagnóstico de Cistite Intersticial (NIDDK)

1. Dorvesical ou urgência

e

2. Glomerulações ou úlceras de Hunner na cistoscopia ou hidrodistensão

e

3. Não pode estar presente nenhuma das seguintes:

- Capacidade vesical superior a 350mL na cistometria, usando uma velocidade de enchimento entre 30 a 100mL/min;
 - Ausência de urgência intensa a 100mL de gás ou 150mL de líquido;
 - Contrações involuntárias do detrusor na cistometria;
 - Menos de 8 micções/dia;
 - Ausência de noctúria;
 - Menos de 9 meses de duração de sintomas;
 - Idade inferior a 18 anos;
 - Cistite bacteriana, química ou pós-radiação, prostatite, vulvite ou vaginite;
 - Neoplasia da bexiga, colo do útero, vagina ou uretra;
 - Cálculos vesicais ou do ureter baixo;
 - Divertículo uretral.
-

Tabela 2: Critérios de diagnóstico de Cistite Intersticial segundo a NIDDK. (Adaptado de Moutzouriset al)^[54]

Classificação da Cistite Intersticial/Síndrome Doloroso Vesical

Cistoscopia				
Biopsia	Não realizada	Normal	Glomerulações Grau 2-3*	Úlceras de Hunner†
Não realizada	XX	1X	2X	3X
Normal	XA	1A	2A	3 ^a
Inconclusiva	XB	1B	2B	3B
Positiva‡	XC	1C	2C	3C

Tabela 3: Classificação da Cistite Intersticial/Síndrome Doloroso Vesical nos seus diferentes subtipos.

*Glomerulações grau 2: Hemorragia submucosa abundante (equimose); Glomerulações grau 3:

Hemorragia mucosa difusa. †Úlcera de Hunner: É uma lesão inflamatória que apresenta ruptura da mucosa e submucosa, causada pela distensão da bexiga. Atualmente designada Lesão de Hunner, uma vez que não se trata verdadeiramente de uma úlcera. ‡ Achados positivos na biópsia: infiltrados inflamatórios e/ou mastocitose do detrusor (> 28 mastócitos/mm²(52)) e/ou tecido de granulação e/ou fibrose intrafascicular. (Adaptado de van de Merweetal)^[14]

Processo fisiopatológico da Cistite Intersticial/Síndrome Doloroso Vesical

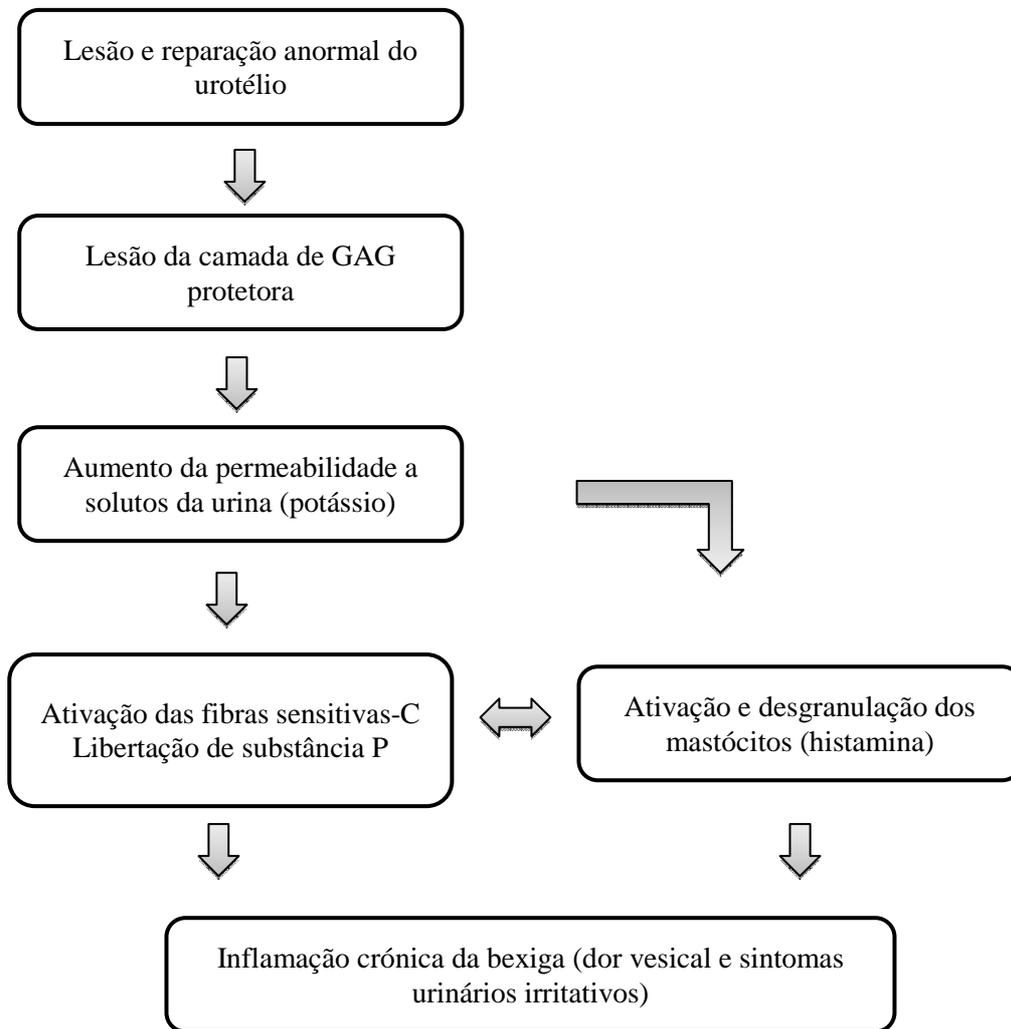


Figura 1: Processo fisiopatológico responsável pelo desenvolvimento da Cistite Intersticial/Síndrome Doloroso Vesical. GAG, Glicosaminoglicano.^[7,54]

Abordagem diagnóstica e classificação dos doentes com Cistite Intersticial/Síndrome Doloroso Vesical

Vesical

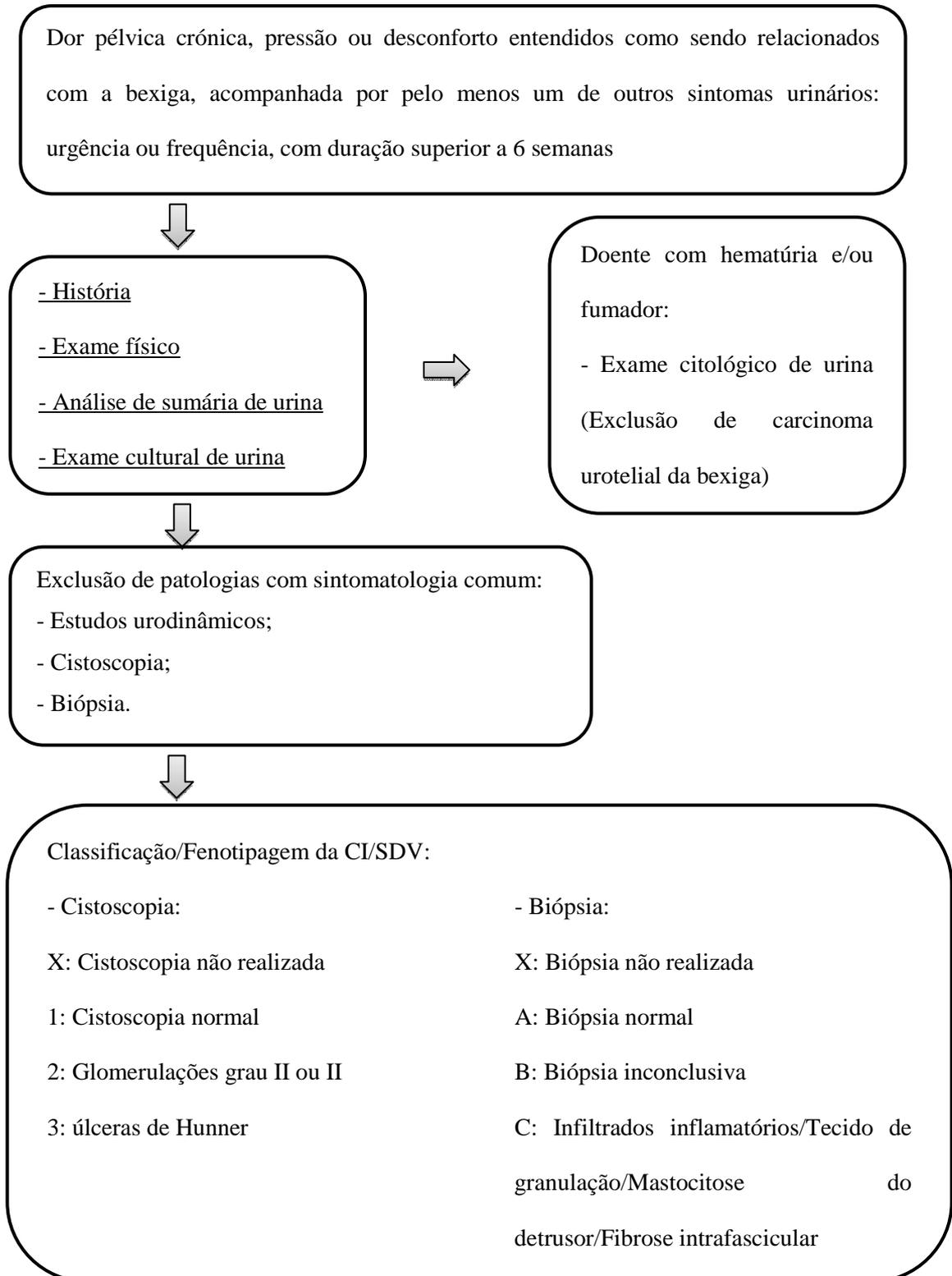


Figura 2: Representação esquemática da abordagem diagnóstica e classificação dos doentes com Cistite Intersticial/Síndrome Doloroso Vesical.^[5,14]

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor Paulo Dinis dos Santos Oliveira, professor associado convidado da disciplina de Urologia da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, pelo empenho, dedicação e tempo disponibilizado ao longo desta monografia. A sua orientação revelou-se uma mais-valia, contribuindo em muito para o rigor do conteúdo e forma deste projeto. Muitíssimo grata.

À minha família, namorado e amigos por terem estado sempre presentes, apoiando-me em todos os momentos de forma incondicional ao longo deste percurso. Obrigada por estarem ao meu lado, serem o meu suporte e abrigo.

ANEXOS

Instruções aos Autores

Estas instruções seguem os "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" (disponível em URL: www.icmje.org).

Os ARQUIVOS DE MEDICINA publicam investigação original nas diferentes áreas da medicina, favorecendo investigação de qualidade, particularmente a que descreva a realidade nacional.

Os manuscritos são avaliados inicialmente por membros do corpo editorial e a publicação daqueles que forem considerados adequados fica dependente do parecer técnico de pelo menos dois revisores externos. A revisão é feita anonimamente, podendo os revisores propor, por escrito, alterações de conteúdo ou de forma ao(s) autor(es), condicionando a publicação do artigo à sua efectivação.

Todos os artigos solicitados serão submetidos a avaliação externa e seguirão o mesmo processo editorial dos artigos de investigação original.

Apesar dos editores e dos revisores desenvolverem os esforços necessários para assegurar a qualidade técnica e científica dos manuscritos publicados, a responsabilidade final do conteúdo das publicações é dos autores.

Todos os artigos publicados passam a ser propriedade dos ARQUIVOS DE MEDICINA. Uma vez aceites, os manuscritos não podem ser publicados numa forma semelhante noutros locais, em nenhuma língua, sem o consentimento dos ARQUIVOS DE MEDICINA.

Apenas serão avaliados manuscritos contendo material original que não estejam ainda publicados, na íntegra ou em parte (incluindo tabelas e figuras), e que não estejam a ser submetidos para publicação noutros locais. Esta restrição não se aplica a notas de imprensa ou a resumos publicados no âmbito de reuniões científicas. Quando existem publicações semelhantes à que é submetida ou quando existirem dúvidas relativamente ao cumprimento dos critérios acima mencionados estas devem ser anexadas ao manuscrito em submissão.

Antes de submeter um manuscrito aos ARQUIVOS DE MEDICINA os autores têm que assegurar todas as autorizações necessárias para a publicação do material submetido.

De acordo com uma avaliação efectuada sobre o material apresentado à revista os editores dos ARQUIVOS DE MEDICINA prevêm publicar aproximadamente 30% dos manuscritos submetidos, sendo que cerca de 25% serão provavelmente rejeitados pelos editores no primeiro mês após a recepção sem avaliação externa.

TIPOLOGIA DOS ARTIGOS PUBLICADOS NOS ARQUIVOS DE MEDICINA

Artigos de investigação original

Resultados de investigação original, qualitativa ou quantitativa.

O texto deve ser limitado a 2000 palavras, excluindo referências e tabelas, e organizado em introdução, métodos, resultados e discussão, com um máximo de 4 tabelas e/ou figuras (total) e até 15 referências.

Todos os artigos de investigação original devem apresentar resumos estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada.

Publicações breves

Resultados preliminares ou achados novos podem ser objecto de publicações breves.

O texto deve ser limitado a 1000 palavras, excluindo referências e tabelas, e organizado em introdução, métodos, resultados e discussão, com um máximo de 2 tabelas e/ou figuras (total) e até 10 referências.

As publicações breves devem apresentar resumos estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada.

Artigos de revisão

Artigos de revisão sobre temas das diferentes áreas da medicina e dirigidos aos profissionais de saúde, particularmente com impacto na sua prática.

Os ARQUIVOS DE MEDICINA publicam essencialmente artigos de revisão solicitados pelos editores. Contudo, também serão avaliados artigos de revisão submetidos sem solicitação prévia, preferencialmente revisões quantitativas (Meta-análise).

O texto deve ser limitado a 5000 palavras, excluindo referências e tabelas, e apresentar um máximo de 5 tabelas e/ou figuras (total). As revisões quantitativas devem ser organizadas em introdução, métodos, resultados e discussão.

As revisões devem apresentar resumos não estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada, devendo ser estruturados no caso das revisões quantitativas.

Comentários

Comentários, ensaios, análises críticas ou declarações de posição acerca de tópicos de interesse na área da saúde, designadamente políticas de saúde e educação médica.

O texto deve ser limitado a 900 palavras, excluindo referências e tabelas, e incluir no máximo uma tabela ou figura e até 5 referências.

Os comentários não devem apresentar resumos.

Casos clínicos

Os ARQUIVOS DE MEDICINA transcrevem casos publicamente apresentados trimestralmente pelos médicos do Hospital de S. João numa selecção acordada com o corpo editorial da revista. No entanto é bem vinda a descrição de casos clínicos verdadeiramente exemplares, profundamente estudados e discutidos. O texto deve ser limitado a 1200 palavras, excluindo referências e tabelas, com um máximo de 2 tabelas e/ou figuras (total) e até 10 referências.

Os casos clínicos devem apresentar resumos não estruturados em português e em inglês, com um máximo de 120 palavras cada.

Séries de casos

Descrições de séries de casos, tanto numa perspectiva de tratamento estatístico como de reflexão sobre uma experiência particular de diagnóstico, tratamento ou prognóstico.

O texto deve ser limitado a 1200 palavras, excluindo referências e tabelas, organizado em introdução, métodos, resultados e discussão, com um máximo de 2 tabelas e/ou figuras (total) e até 10 referências.

As séries de casos devem apresentar resumos estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada.

Cartas ao editor

Comentários sucintos a artigos publicados nos ARQUIVOS DE MEDICINA ou relatando de forma muito objectiva os resultados de observação clínica ou investigação original que não justifiquem um tratamento mais elaborado.

O texto deve ser limitado a 400 palavras, excluindo referências e tabelas, e incluir no máximo uma tabela ou figura e até 5 referências.

As cartas ao editor não devem apresentar resumos.

Revisões de livros ou software

Revisões críticas de livros, software ou sítios da internet.

O texto deve ser limitado a 600 palavras, sem tabelas nem figuras, com um máximo de 3 referências, incluindo a do objecto da revisão.

As revisões de livros ou software não devem apresentar resumos.

FORMATAÇÃO DOS MANUSCRITOS

A formatação dos artigos submetidos para publicação nos ARQUIVOS DE MEDICINA deve seguir os "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals".

Todo o manuscrito, incluindo referências, tabelas e legendas de figuras, deve ser redigido a dois espaços, com letra a 11 pontos, e justificado à esquerda.

Aconselha-se a utilização das letras Times, Times New Roman, Courier, Helvetica, Arial, e Symbol para caracteres especiais.

Devem ser numeradas todas as páginas, incluindo a página do título.

Devem ser apresentadas margens com 2,5 cm em todo o manuscrito. Devem ser inseridas quebras de página entre cada secção.

Não devem ser inseridos cabeçalhos nem rodapés.

Deve ser evitada a utilização não técnica de termos estatísticos como aleatório, normal, significativo, correlação e amostra.

Apenas será efectuada a reprodução de citações, tabelas ou ilustrações de fontes sujeitas a direitos de autor com citação completa da fonte e com autorizações do detentor dos direitos de autor.

Unidades de medida

Devem ser utilizadas as unidades de medida do Sistema Internacional (SI), mas os editores podem solicitar a apresentação de outras unidades não pertencentes ao SI.

Abreviaturas

Devem ser evitados acrónimos e abreviaturas, especialmente no título e nos resumos. Quando for necessária a sua utilização devem ser definidos na primeira vez que são mencionados no texto e também nos resumos e em cada tabela e figura, excepto no caso das unidades de medida.

Nomes de medicamentos

Deve ser utilizada a Designação Comum Internacional (DCI) de fármacos em vez de nomes comerciais de medicamentos. Quando forem utilizadas marcas registadas na investigação, pode ser mencionado o nome do medicamento e o nome do laboratório entre parêntesis.

Página do título

Na primeira página do manuscrito deve constar:

- 1) o título (conciso e descritivo);
- 2) um título abreviado (com um máximo de 40 caracteres, incluindo espaços);
- 3) os nomes dos autores, incluindo o primeiro nome (não incluir graus académicos ou títulos honoríficos);
- 4) a filiação institucional de cada autor no momento em que o trabalho foi realizado;
- 5) o nome e contactos do autor que deverá receber a correspondência, incluindo endereço, telefone, fax e e-mail;
- 6) os agradecimentos, incluindo fontes de financiamento, bolsas de estudo e colaboradores que não cumpram critérios para autoria;
- 7) contagens de palavras separadamente para cada um dos resumos e para o texto principal (não incluindo referências, tabelas ou figuras).

Autoria

Como referido nos "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals", a autoria requer uma contribuição substancial para:

- 1) concepção e desenho do estudo, ou obtenção dos dados, ou análise e interpretação dos dados;
- 2) redacção do manuscrito ou revisão crítica do seu conteúdo intelectual;
- 3) aprovação final da versão submetida para publicação.

A obtenção de financiamento, a recolha de dados ou a supervisão geral do grupo de trabalho, por si só, não justificam autoria.

É necessário especificar na carta de apresentação o contributo de cada autor para o trabalho. Esta informação será publicada.

Exemplo: José Silva concebeu o estudo e supervisionou todos os aspectos da sua implementação. António Silva colaborou na concepção do estudo e efectuou a análise dos dados. Manuel Silva efectuou a recolha de dados e colaborou na sua análise. Todos os autores contribuíram para a interpretação dos resultados e revisão dos rascunhos do manuscrito.

Nos manuscritos assinados por mais de 6 autores (3 autores no caso das cartas ao editor), tem que ser explicitada a razão de uma autoria tão alargada.

É necessária a aprovação de todos os autores, por escrito, de quaisquer modificações da autoria do artigo após a sua submissão.

Agradecimentos

Devem ser mencionados na secção de agradecimentos os colaboradores que contribuíram substancialmente para o trabalho mas que não cumpram os critérios para autoria, especificando o seu contributo, bem como as fontes de financiamento, incluindo bolsas de estudo.

Resumos

Os resumos de artigos de investigação original, publicações breves, revisões quantitativas e séries de casos devem ser estruturados (introdução, métodos, resultados e conclusões) e apresentar conteúdo semelhante ao do manuscrito.

Os resumos de manuscritos não estruturados (revisões não quantitativas e casos clínicos) também não devem ser estruturados.

Nos resumos não devem ser utilizadas referências e as abreviaturas devem ser limitadas ao mínimo.

Palavras-chave

Devem ser indicadas até seis palavras-chave, em português e em inglês, nas páginas dos resumos, preferencialmente em concordância com o Medical Subject Headings (MeSH) utilizado no Index Medicus. Nos manuscritos que não apresentam resumos as palavras-chave devem ser apresentadas no final do manuscrito.

Introdução

Deve mencionar os objectivos do trabalho e a justificação para a sua realização.

Nesta secção apenas devem ser efectuadas as referências indispensáveis para justificar os objectivos do estudo.

Métodos

Nesta secção devem descrever-se:

- 1) a amostra em estudo;
- 2) a localização do estudo no tempo e no espaço;
- 3) os métodos de recolha de dados;
- 4) análise dos dados.

As considerações éticas devem ser efectuadas no final desta secção.

Análise dos dados

Os métodos estatísticos devem ser descritos com o detalhe suficiente para que possa ser possível reproduzir os resultados apresentados.

Sempre que possível deve ser quantificada a imprecisão das estimativas apresentadas, designadamente através da apresentação de intervalos de confiança. Deve evitar-se uma utilização excessiva de testes de hipóteses, com o uso de valores de p, que não fornecem informação quantitativa importante.

Deve ser mencionado o software utilizado na análise dos dados.

Considerações éticas e consentimento informado

Os autores devem assegurar que todas as investigações envolvendo seres humanos foram aprovadas por comissões de ética das instituições em que a investigação tenha sido desenvolvida, de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial (www.wma.net).

Na secção de métodos do manuscrito deve ser mencionada esta aprovação e a obtenção de consentimento informado, quando aplicável.

Resultados

Os resultados devem ser apresentados, no texto, tabelas e figuras, seguindo uma sequência lógica.

Não deve ser fornecida informação em duplicado no texto e nas tabelas ou figuras, bastando descrever as principais observações referidas nas tabelas ou figuras.

Independentemente da limitação do número de figuras propostos para cada tipo de artigo, só devem ser apresentados gráficos quando da sua utilização resultarem claros benefícios para a compreensão dos resultados.

Apresentação de dados numéricos

A precisão numérica utilizada na apresentação dos resultados não deve ser superior à permitida pelos instrumentos de avaliação.

Para variáveis quantitativas as medidas apresentadas não deverão ter mais do que uma casa decimal do que os dados brutos.

As proporções devem ser apresentadas com apenas uma casa decimal e no caso de amostras pequenas não devem ser apresentadas casas decimais.

Os valores de estatísticas teste, como t ou χ^2 , e os coeficientes de correlação devem ser apresentados com um máximo de duas casas decimais.

Os valores de p devem ser apresentados com um ou dois algarismos significativos e nunca na forma de p=NS, p<0,05 ou p>0,05, na medida em que a informação contida no valor de P pode ser importante. Nos casos em

que o valor de p é muito pequeno (inferior a 0,0001), pode apresentar-se como $p < 0,0001$.

Tabelas e figuras

As tabelas devem surgir após as referências. As figuras devem surgir após as tabelas.

Devem ser mencionadas no texto todas as tabelas e figuras, numeradas (numeração árabe separadamente para tabelas e figuras) de acordo com a ordem em que são discutidas no texto.

Cada tabela ou figura deve ser acompanhada de um título e notas explicativas (ex. definições de abreviaturas) de modo a serem compreendidas e interpretadas sem recurso ao texto do manuscrito.

Para as notas explicativas das tabelas ou figuras devem ser utilizados os seguintes símbolos, nesta mesma sequência:

*, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡.

Cada tabela ou figura deve ser apresentada em páginas separadas, juntamente com o título e as notas explicativas.

Nas tabelas devem ser utilizadas apenas linhas horizontais.

As figuras, incluindo gráficos, mapas, ilustrações, fotografias ou outros materiais devem ser criadas em computador ou produzidas profissionalmente.

As figuras devem incluir legendas.

Os símbolos, setas ou letras devem contrastar com o fundo de fotografias ou ilustrações.

A dimensão das figuras é habitualmente reduzida à largura de uma coluna, pelo que as figuras e o texto que as acompanha devem ser facilmente legíveis após redução.

Na primeira submissão do manuscrito não devem ser enviados originais de fotografias, ilustrações ou outros materiais como películas de raios-X. As figuras, criadas em computador ou convertidas em formato electrónico após digitalização devem ser inseridas no ficheiro do manuscrito.

Uma vez que a impressão final será a preto e branco ou em tons de cinzento, os gráficos não deverão ter cores. Gráficos a três dimensões apenas serão aceites em situações excepcionais.

A resolução de imagens a preto e branco deve ser de pelo menos 1200 dpi e a de imagens com tons de cinzento ou a cores deve ser de pelo menos 300 dpi.

As legendas, símbolos, setas ou letras devem ser inseridas no ficheiro da imagem das fotografias ou ilustrações.

Os custos da publicação das figuras a cores serão suportados pelos autores.

Em caso de aceitação do manuscrito, serão solicitadas as figuras nos formatos mais adequados para a produção da revista.

Discussão

Na discussão não deve ser repetida detalhadamente a informação fornecida na secção dos resultados, mas devem ser discutidas as limitações do estudo, a relação dos resultados obtidos com o observado noutras investigações e devem ser evidenciados os aspectos inovadores do estudo e as conclusões que deles resultam.

É importante que as conclusões estejam de acordo com os objectivos do estudo, mas devem ser evitadas afirmações e conclusões que não sejam completamente apoiadas pelos resultados da investigação em causa.

Referências

As referências devem ser listadas após o texto principal, numeradas consecutivamente de acordo com a ordem da sua citação. Os números das referências devem ser apresentados entre parentesis. Não deve ser utilizado software para numeração automática das referências.

Pode ser encontrada nos "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" uma descrição pormenorizada do formato dos diferentes tipos de referências, de que se acrescentam alguns exemplos:

1. Artigo

• Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increase risk for pancreaticobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996;124:980-3.

2. Artigo com Organização como Autor

• The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996; 64:282-4.

3. Artigo publicado em Volume com Suplemento

• Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994; 102 Suppl 1:275-82.

4. Artigo publicado em Número com Suplemento

payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996;23 (1 Suppl 2):89-97.

5. Livro

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers;1996.

6. Livro (Editor(s) como Autor(es))

Norman IJ, Redfern SJ, editores. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone;1996.

7. Livro (Organização como Autor e Editor)

Institute of Medicine (US). Looking at the future of the Medicaid program. Washington: The Institute;1992.

8. Capítulo de Livro

Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press;1995. p. 465-78.

9. Artigo em Formato Electrónico

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5]; 1 (1): [24 screens]. Disponível em: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

Devem ser utilizados os nomes abreviados das publicações, de acordo com o adoptado pelo Index Medicus. Uma lista de publicações pode ser obtida em <http://www.nlm.nih.gov>.

Deve ser evitada a citação de resumos e comunicações pessoais.

Os autores devem verificar se todas as referências estão de acordo com os documentos originais.

Anexos

Material muito extenso para a publicação com o manuscrito, designadamente tabelas muito extensas ou instrumentos de recolha de dados, poderá ser solicitado aos autores para que seja fornecido a pedido dos interessados.

Conflitos de interesse

Os autores de qualquer manuscrito submetido devem revelar no momento da submissão a existência de conflitos de interesse ou declarar a sua inexistência.

Essa informação será mantida confidencial durante a revisão do manuscrito pelos avaliadores externos e não influenciará a decisão editorial mas será publicada se o artigo for aceite.

Autorizações

Antes de submeter um manuscrito aos ARQUIVOS DE MEDICINA os autores devem ter em sua posse os seguintes documentos que poderão ser solicitados pelo corpo editorial:

- consentimento informado de cada participante;
- consentimento informado de cada indivíduo presente em fotografias, mesmo quando forem efectuadas tentativas de ocultar a respectiva identidade;
- transferência de direitos de autor de imagens ou ilustrações;
- autorizações para utilização de material previamente publicado;
- autorizações dos colaboradores mencionados na secção de agradecimentos.

SUBMISSÃO DE MANUSCRITOS

Os manuscritos submetidos aos ARQUIVOS DE MEDICINA devem ser preparados de acordo com as recomendações acima indicadas e devem ser acompanhados de uma carta de apresentação.

Carta de apresentação

Deve incluir a seguinte informação:

- 1) Título completo do manuscrito;
- 2) Nomes dos autores com especificação do contributo de cada um para o manuscrito;
- 3) Justificação de um número elevado de autores, quando aplicável;
- 4) Tipo de artigo, de acordo com a classificação dos ARQUIVOS DE MEDICINA;
- 5) Fontes de financiamento, incluindo bolsas;
- 6) Revelação de conflitos de interesse ou declaração da sua ausência;
- 7) Declaração de que o manuscrito não foi ainda publicado, na íntegra ou em parte, e que nenhuma versão do manuscrito está a ser avaliada por outra revista;
- 8) Declaração de que todos os autores aprovaram a versão do manuscrito que está a ser submetida;
- 9) Assinatura de todos os autores.

É dada preferência à submissão dos manuscritos por e-mail (submit@arquivosdemedicina.org).

O manuscrito e a carta de apresentação devem, neste caso, ser enviados em ficheiros separados em formato word. Deve ser enviada por fax (225074374) uma cópia da carta de apresentação assinada por todos os autores.

Se não for possível efectuar a submissão por e-mail esta pode ser efectuada por correio para o seguinte endereço:

ARQUIVOS DE MEDICINA
Faculdade de Medicina do Porto
Alameda Prof. Hernâni Monteiro
4200 – 319 Porto, Portugal

Os manuscritos devem, então, ser submetidos em triplicado (1 original impresso apenas numa das páginas e 2 cópias com impressão frente e verso), acompanhados da carta de apresentação.

Os manuscritos rejeitados ou o material que os acompanha não serão devolvidos, excepto quando expressamente solicitado no momento da submissão.

CORRECÇÃO DOS MANUSCRITOS

A aceitação dos manuscritos relativamente aos quais forem solicitadas alterações fica condicionada à sua realização.

A versão corrigida do manuscrito deve ser enviada com as alterações sublinhadas para facilitar a sua verificação e deve ser acompanhada duma carta respondendo a cada um dos comentários efectuados.

Os manuscritos só poderão ser considerados aceites após confirmação das alterações solicitadas.

MANUSCRITOS ACEITES

Uma vez comunicada a aceitação dos manuscritos, deve ser enviada a sua versão final em ficheiro de Word[®], formatada de acordo com as instruções acima indicadas.

No momento da aceitação os autores serão informados acerca do formato em que devem ser enviadas as figuras.

A revisão das provas deve ser efectuada e aprovada por todos os autores dentro de três dias úteis. Nesta fase apenas se aceitam modificações que decorram da correcção de gralhas.

Deve ser enviada uma declaração de transferência de direitos de autor para os ARQUIVOS DE MEDICINA, assinada por todos os autores, juntamente com as provas corrigidas.