

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E OFTALMOLOGIA

TERAPÊUTICA NA RETITE ACTÍNICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Nathália Nascentes Coelho dos Santos Omer

Belo Horizonte/MG
2022

Nathália Nascentes Coelho dos Santos Omer

TERAPÊUTICA NA RETITE ACTÍNICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências aplicadas à Cirurgia e Oftalmologia, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

Área de Concentração: Cicatrização

Linha de Pesquisa: Modelos clínicos e experimentais em técnica cirúrgica

Orientadora: Profa. Dra. Ivana Duval de Araújo

Coorientador: Prof. Dr. Fábio Gontijo Rodrigues

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

REITORA

Profa. Sandra Regina Goulart Almeida

PRÓ-REITOR DE PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Fábio Alves da Silva Junior

PRÓ-REITOR DE PESQUISA:

Prof. Dr. Mário Fernando Montenegro Campos

DIRETOR DA FACULDADE DE MEDICINA

Prof. Humberto José Alves

COORDENADOR DO CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

COORDENADORA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA E
OFTALMOLOGIA

Profa. Vivian Resende

CHEFE DO DEPARTAMENTO CIRURGIA

Prof. Marco Antônio Gonçalves Rodrigues

CHEFE DO DEPARTAMENTO DE OFTALMOLOGIA E OTORRINOLARINGOLOGIA

Prof. Flávio Barbosa Nunes

COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À
CIRURGIA E OFTALMOLOGIA

Profa. Vivian Resende (Coordenadora)

Prof. Túlio Pinho Navarro (Subcoordenador)

Prof. Marco Aurélio Lana Peixoto

Prof. Marcio Bittar Nehemy

Prof. Marco Antônio Percope de Andrade

Representante Discente: Artur William Caldeira Abreu Veloso

Omer, Nathália Nascentes Coelho dos Santos.
OM55 Terapêutica na Retite Actínica [manuscrito]: revisão sistemática.
/ Nathália Nascentes Coelho dos Santos Omer. - - Belo Horizonte:
2022.

44f.

Orientador (a): Ivana Duval de Araújo.

Área de concentração: Cicatrização.

Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais,
Faculdade de Medicina.

1. Proctite. 2. Radiação. 3. Radioterapia. 4. Reto. 5.
Dissertação Acadêmica. I. Araújo, Ivana Duval de. II. Universidade
Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WI 603



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA

FOLHA DE APROVAÇÃO

TERAPÊUTICA NA RETITE ACTÍNICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

NATHÁLIA NASCENTES COELHO DOS SANTOS OMER

Dissertação de Mestrado defendida e aprovada, no dia **trinta e um de janeiro de dois mil e vinte e dois**, pela Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA da Universidade Federal de Minas Gerais constituída pelos seguintes professores:

FABIO LOPES DE QUEIROZ

H. FELICIO ROCHO

JULIANO ALVES FIGUEIREDO

UFMG

FABIO GONTIJO RODRIGUES - Coorientador

UFMG

IVANA DUVAL DE ARAUJO - Orientadora

UFMG

Belo Horizonte, 31 de janeiro de 2022.



Documento assinado eletronicamente por **Ivana Duval de Araujo, Presidente de comissão**, em 11/02/2022, às 08:14, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Fabio Gontijo Rodrigues, Professor do Magistério Superior**, em 15/02/2022, às 09:08, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Fabio Lopes de Queiroz, Usuário Externo**, em 15/02/2022, às 16:11, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Juliano Alves Figueiredo, Professor do Magistério Superior**, em 04/03/2022, às 11:31, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1232689** e o código CRC **6836F3D7**.

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Ivana Duval Araújo, por ser minha orientadora e ter me motivado a entrar nessa jornada.

Ao Prof. Dr. Fábio Gontijo Rodrigues, meu coorientador, que foi e é muito mais que coorientador, mas amigo, incentivador e, sem dúvida, o maior responsável pela minha motivação acadêmica.

Aos professores e servidores da Faculdade de Medicina da UFMG, pelos ensinamentos que permitiram a elaboração e a construção da pesquisa.

Aos colegas de profissão e pós-graduação pelas trocas e parceria durante a elaboração da tese do mestrado.

Às agências de fomento CAPES, CNPq e PRPQ pelo suporte financeiro ao ensino e à pesquisa do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia da UFMG.

À Profa. Dra. Vivian Resende, Professora Titular da Faculdade de Medicina da UFMG e Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia, pela paciência e pronto acesso quando necessário.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

A Deus, por sempre me abençoar e guiar durante toda a minha formação.

Aos meus pais, Pedro Paulo Omer e Fátima Valéria Nascentes Coelho dos Santos Omer, meus exemplos, melhores amigos e a razão de tudo – tudo para eles e por eles, sempre.

À minha irmã, Amanda Nascentes Coelho dos Santos Omer, pela amizade, incentivo e amor incondicional. Me empenho para te incentivar a ser cada dia melhor.

Ao meu esposo, Tiago Pires Ferreira, por ser o maior companheiro e incentivador que eu jamais poderia ter.

Ao meu filho, Bê, que ainda no ventre, participou de grande parte dessa jornada.

Ao Bê e ao Tiago, meus grandes amores.

Aos meus pais e minha irmã, minhas maiores inspirações.

Às minhas meninas, minhas eternas companheiras.

RESUMO

As neoplasias malignas são cada vez mais prevalentes na prática clínica diária. Até 61% dos pacientes com neoplasias pélvicas recebem radioterapia pélvica em diferentes doses. A radioterapia pélvica pode causar danos intestinais, sendo o reto o segmento mais frequentemente afetado por sua posição fixa na pelve. Atualmente, existem várias estratégias para minimizar os efeitos da radiação nos tecidos ao redor do sítio neoplásico, apesar dessas estratégias, a radioterapia ainda pode resultar em sérios danos a órgãos e estruturas, e essas lesões acompanham os pacientes por toda a vida. Um dos danos mais comuns decorrentes da radioterapia pélvica é a retite aguda. O diagnóstico é confirmado pela visualização da mucosa retal por meio de retossigmoidoscopia rígida ou flexível e colonoscopia. O objetivo deste estudo foi revisar as formas de terapia para a retite induzida por radiação (actínica), para avaliar os resultados de cada método e propor uma padronização para o tratamento dessa patologia. Apesar da prevalência de retite actínica, não há uma estratégia de tratamento padronizada definitiva até o momento. A primeira abordagem pode ser tentada com agentes locais, como mesalazina e formalina. Para casos refratários, o controle pode ser obtido com a utilização de coagulação com plasma de argônio, oxigênio hiperbárico e terapias de ablação por radiofrequência. Em relação ao estudo da retite actínica, faltam pesquisas robustas com número significativo de pacientes e terapias padronizadas a serem comparadas. Há uma falta de estudos duplo-cegos, randomizados e controlados que possam determinar um algoritmo de tratamento padrão definitivo.

Palavras-chave: Retite, Actínica, Proctite, Proctopatia Induzida, Radiação.

ABSTRACT

Malignant neoplasms are increasingly prevalent in daily clinical practice. Up to 61% of patients with pelvic malignancies receive pelvic radiotherapy in different doses. Pelvic radiotherapy may cause intestinal damage, being the rectum, the segment most frequently affected by its fixed position in the pelvis. Currently, there are several strategies to minimize the effects of radiation on tissues surrounding the neoplastic site, despite those strategies, radiotherapy can still result in serious damage to organs and structures, and these injuries accompany patients throughout their lives. One of the most common damages resulting from pelvic radiotherapy is acute proctitis. The diagnosis is confirmed by visualizing the rectal mucosa through rigid or flexible rectosigmoidoscopy and colonoscopy. The objective of this study was to review the forms of radiation-induced proctopathy therapy, to evaluate the results of each method to propose a standardization for the treatment of this pathology. Despite the prevalence of radiation-induced proctopathy, there is no definitive standardized treatment strategy so far. First approach can be tried with local agents such as mesalazine and formalin. For refractory cases, control can be usually achieved with argon plasma coagulation, hyperbaric oxygen and radiofrequency ablation therapies. Regarding the study of radiation-induced proctopathy, there is a lack of robust with significant number of patients and standardized therapies to be compared. There is a lack of double blinded, randomized controlled studies that can determine a definitive standard treatment algorithm.

Keywords: Retite, Actinic, Proctitis, Induced proctopathy, Radiation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fluxograma da pesquisa	19
Figura 2: Algoritmo de tratamento proposto por Vanneste et al (2015).....	28
Figura 3: Algoritmo de tratamento proposto pelos autores.	30

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Graus de classificação da RA aguda e crônica segundo critérios, respectivamente, da RTOG e RTOG/EORTC.....	15
Quadro 2: Resposta terapêutica à aplicação de formalina em diversos estudos clínicos.....	21
Quadro 3: Resposta terapêutica à oxigenioterapia hiperbárica em diversos estudos clínicos.....	23
Quadro 4: Resposta terapêutica à coagulação com plasma de argônio em diversos estudos clínicos.....	24
Quadro 5: Resposta terapêutica à ablação por radiofrequência em diversos estudos clínicos.....	25
Quadro 6: Tipos de laserterapia	26
Quadro 7: Resposta terapêutica a outras terapias em diversos estudos clínicos.....	27

LISTA DE ABREVIATURAS

AGCC – Ácidos graxos de cadeias curtas

AR – Ablação por radiofrequência

ASA – Ácido aminosalicílico

CPA – Coagulação com plasma de argônio

EORTC – European Organization for Reserch and Treatment of Cancer

Gy – Grey

IL – Interleucina

INCA – Instituto Nacional do Câncer

NE – Nível de Evidência

OH – Oxigenioterapia hiperbárica

RA – Retite actínica

RTOG – Radiation Therapy Oncology Group

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	12
2. OBJETIVOS.....	17
3. MATERIAIS E MÉTODOS	18
4. RESULTADOS	19
5. DISCUSSÃO.....	28
6. CONCLUSÃO.....	31
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32
ANEXO.....	39

1. INTRODUÇÃO

As neoplasias são doenças malignas cada vez mais prevalentes no dia a dia da prática clínica. Segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (Inca), publicados em maio de 2020, as neoplasias mais comuns no sexo masculino foram as neoplasias de próstata, as colorretais e as do sistema respiratório. Já no sexo feminino, as neoplasias mais comuns foram as de mama, as colorretais e de colo do útero. (1)

Considerando estes dados, estima-se que mais de 65.000 homens foram diagnosticados com neoplasia de próstata, enquanto mais de 16.000 mulheres foram diagnosticadas com neoplasia de colo uterino (1). Ambas as neoplasias, de localização pélvica, têm a radioterapia como uma importante estratégia terapêutica, assim como outras neoplasias urológicas, ginecológicas e gastrointestinais (próstata, bexiga, cérvix, útero e anus)(2). Cerca de 35% a 61% dos pacientes com malignidades pélvicas recebem radioterapia pélvica em diferentes doses. A radioterapia pélvica pode causar lesão intestinal induzida por radiação, sendo que o reto é o órgão mais acometido pela sua posição fixa na pelve (3–6).

A radioterapia pélvica pode ser realizada principalmente de duas formas – via braquiterapia e via gerador externo. No gerador externo é utilizado um acelerador linear que fornece radiação para o corpo externamente através de um plano bi ou tridimensional (5). Na braquiterapia, a radiação é gerada por implantes colocados no paciente e tem como vantagem potencial, uma ação mais localizada com menor incidência de lesão em tecidos adjacentes. Atualmente existem várias estratégias para minimizar os efeitos da radiação em tecidos diferentes do local da neoplasia, como o melhor posicionamento do paciente, dispositivos de contenção, além de tecnologia cada vez melhor dos geradores de radiação (5). No entanto, seu uso também implica em danos graves aos órgãos adjacentes, e essas lesões acompanham os pacientes por toda a sua vida. É estimado que entre 1.5 e 2 milhões de pacientes que sobreviveram ao câncer sofram de disfunções do trato gastrointestinal por lesão induzida por radiação (5). Um dos danos mais comuns decorrentes da radioterapia pélvica é a proctite, ou retite actínica (RA). Complicações tardias da radioterapia pélvica, que ocorrem em 5% a 20% dos pacientes, ainda incluem sangramentos, anemias, estenoses, fístulas, disfunção anorretal.(7).

A irradiação da região pélvica, quando em contato com o reto e/ou cólon sigmóide distal, pode induzir à RA, uma lesão incurável, capaz de gerar toxicidade gastrointestinal grave. A RA é resultado da inflamação e dano causado ao reto secundariamente à radiação ionizante (5,8).

A incidência de RA varia de 5% a 20%(9,10), e depende da técnica e dose de radiação utilizada. Tipicamente, nos protocolos de tratamento radioterápico, a dose máxima tolerada pelo cólon e reto é de 60 – 80 Grey (Gy) e, em alguns casos, como por exemplo no câncer cervical, a dose total pode atingir 85 Gy(5). Montana GS *et al*, em 1989, mostraram relação entre dose de radiação e ocorrência de proctite. Doses menores que 45Gy raramente irão causar algum dano permanente ao reto, ao contrário de doses maiores que 70 Gy(11). Além da dose total de radiação, a dose por sessão, técnica e volume de tratamento também são fundamentais para avaliação do risco de complicações associadas a radioterapia (12). Outros fatores, inerentes ao paciente ou ao tratamento proposto também são responsáveis pelo aumento na incidência de RA. A presença de doença vascular prévia, diabetes e doença inflamatória intestinal (5,13), hábitos como etilismo e tabagismo (5,13,14) e combinação de quimioterapia e radioterapia são alguns fatores associados com aumento do risco de RA.

A RA decorre do efeito da radiação sobre a parede retal, sendo que a mucosa e submucosa são as regiões mais afetadas (5). A patogênese da RA ainda não está completamente elucidada (5). As alterações patológicas da irradiação iniciam-se em horas (15), com a radiação induzindo morte celular e apoptose por lesão do DNA celular, alterações dos lipídios e das proteínas. O resultado é ocorrência de esclerose vascular, arterite obliterante, fibrose submucosa, dano mucoso e infiltrado celular (6,16). A reação aguda inicial ocorre nas primeiras semanas de tratamento e as complicações tardias, como sangramento, dor, diarreia e estenose podem aparecer até anos mais tarde (17). O tempo médio de aparecimento de sintomas normalmente fica entre 8 e 12 meses (6,18).

A lesão causada pela radiação no reto pode se apresentar de duas formas: aguda e crônica (8). A RA aguda ocorre em até 3 meses após início da radioterapia, sendo nesse caso autolimitada (até 6 meses) e em decorrência da lesão da mucosa retal (5,8,18,19). Tal fase é caracterizada microscopicamente pela presença de erosão do epitélio de revestimento e infiltrado inflamatório na mucosa e submucosa. Em aproximadamente 35% dos pacientes, os sintomas são leves e cessam espontaneamente sem necessidade de nenhum tratamento (19). A retite crônica que, por definição, ocorre após 3 meses do início da radioterapia, pode demorar até anos para se manifestar (8,20). No caso da retite crônica, a fisiopatologia envolve alteração do suprimento vascular da parede do reto levando a fibrose, espessamento transmural, ulceração e enterite obliterante progressiva (4). Na fase crônica, não há processo inflamatório associado, e os achados histopatológicos decorrem da vasculopatia de pequenos vasos. A fase aguda usualmente evolui para uma fase crônica, mas por vezes esta pode ser menos sintomática, o que gera uma falsa impressão de cura da lesão. Por outro lado, a fase crônica pode se manifestar a

partir de uma fase aguda latente e menos sintomática, o que também pode gerar uma errônea sensação de que não houve o processo inflamatório inicial. A transição entre as fases aguda e crônica ocorre de forma gradual, e não há um intervalo de tempo exato para definir essa progressão, variando frequentemente entre dois e três meses. Portanto, algumas vezes encontram-se alterações patológicas de associação entre inflamação e fibrose (21). Após o término da radiação, as células da cripta intestinal regeneram e a mucosa superficial é restabelecida, porém, por razões pouco conhecidas, a resposta pode ser exagerada, causando ulceração e fibrose progressiva, caracterizando a fase crônica (5).

É importante realizar o diagnóstico correto da RA, já que a própria radiação com acometimento de outros segmentos intestinais e alterações psicológicas do paciente irradiado podem causar sintomas gastrointestinais (20). O diagnóstico da RA é baseado na história clínica de exposição à radiação por neoplasia pélvica associada a sintomas como sangramento anal e alteração do hábito intestinal, e confirmado com exame endoscópico, onde a visualização da mucosa retal por meio da retossigmoidoscopia (rígida ou flexível) e colonoscopia mostra a mucosa friável, com edema, presença de telangiectasias e, em casos de doenças mais graves, fibrose extensa com estenose e formação de fistulas (16). O diagnóstico endoscópico é importante para exclusão de doenças que cursam com retite, como colites infecciosas, doenças inflamatórias intestinais, colite de exclusão e malignidade, recomendando-se que seja evitada a realização de biópsia nesses pacientes pelo risco de formação de feridas crônicas (2,12). Segundo Vanneste et al, as biópsias só devem ser realizadas em casos de suspeita de malignidade e, quando necessárias, devem ser evitadas na parede correspondente ao órgão irradiado. Pode-se observar que, na fase aguda, achados como espasmo retal e edema de mucosa observados em radiografias contrastadas do abdome também podem ocorrer.

Os sintomas iniciais podem ocorrer de uma a três semanas após a radioterapia – vômitos, diarreia, náusea, tenesmo e sangramento retal. Os sintomas tardios ocorrem após três meses – dor abdominal, náuseas, vômitos, má-absorção, tenesmo, hematoquezia e constipação (22). O sangramento retal é o sintoma mais comum e o sangramento refratário é um problema que frequentemente requer a realização de transfusão (9,23,24).

Baseadas na gravidade dos sintomas, foram criadas classificações para a retite (propostas pelos grupos *Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)* e *European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)*) (5) (Quadro 1).

Quadro 1: Graus de classificação da RA aguda e crônica segundo critérios, respectivamente, da RTOG e RTOG/EORTC

Grau	Grau 0	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
Agudo	Sem alterações	Aumento da frequência, alteração do hábito intestinal ou desconforto retal que prescinde do uso de analgésicos	Diarreia com necessidade de medicação parassimpato-líticamucorreia, que não necessita de protetor íntimo, dor abdominal ou retal com necessidade de analgésicos	Diarreia com necessidade de suporte parenteral, mucorreia e sangramento com necessidade de uso de protetor íntimo, distensão abdominal	Obstrução aguda ou subaguda, fístula ou perfuração, sangramento do trato gastrointestinal com necessidade de transfusão, dor abdominal e tenesmo com necessidade de sondagem descompressiva ou colostomia
Crônico	Sem alterações	Diarreia leve, evacuação 5 vezes ao dia, discreto sangramento anal ou mucorreia	Diarreia ou cólica moderada, mais de 5 evacuações ao dia, sangramento intermitente ou mucorreia excessiva	Obstrução ou sangramento com necessidade de cirurgia	Necrose, perfuração ou fístula

Fonte: Elaboração própria. 2022

Atualmente, não existem medidas para a prevenção da RA(5), por isso é importante a detecção e tratamento precoce para evitar que comprometa a qualidade de vida do paciente. A melhor medida para evitar a sua ocorrência é através da redução da dose de radiação e da área irradiada. Alguns autores defendem medidas que poderiam contribuir com a redução da frequência e da gravidade da RA, como (22):

1. Uso de anti-inflamatórios e de agentes que promovam a renovação dos colonócitos como os probióticos e ácidos graxos de cadeias curtas (AGCC). Os enemas contendo butirato poderiam desempenhar essa função;
2. Uso de laxativos em dose baixa, suplementação de fibras e melhora da ingestão de água a fim de reduzir o risco de lesão mecânica;
3. Seguimento e avaliação precoce do paciente exposto à radioterapia;
4. Tratamento da RA crônica.

Em relação ao tratamento da RA, este continua insatisfatório e com evidências insuficientes (10), o que justifica que sejam avaliados os métodos terapêuticos disponíveis, comparando sua eficiência no tratamento dessa afecção.

2 OBJETIVOS

Realizar revisão sistemática da literatura para avaliar e comparar as formas de tratamento da RA, através das melhores evidências, bem como avaliar os riscos e benefícios de cada método, a fim propor uma padronização para o tratamento dessa afecção cada vez mais prevalente e com poucos estudos relevantes.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada revisão sistemática na MEDLINE via PUBMED, e banco de dados CAPES via endereço eletrônico PERIODICOS em setembro de 2018. Foram utilizados os seguintes termos:

([radiação [MeSH Terms]] OR (radiação induzida [MeSH Terms]) OU (radioterapia induzida [MeSH Terms]) OU (actínico [MeSH Terms]) E (proctite [MeSH Terms]) OU (proctopatia [Termos MeSH])).

Inicialmente foram encontrados 611 artigos e todos foram analisados. A pesquisa foi realizada por dois pesquisadores diferentes, que encontraram os mesmos artigos em suas buscas.

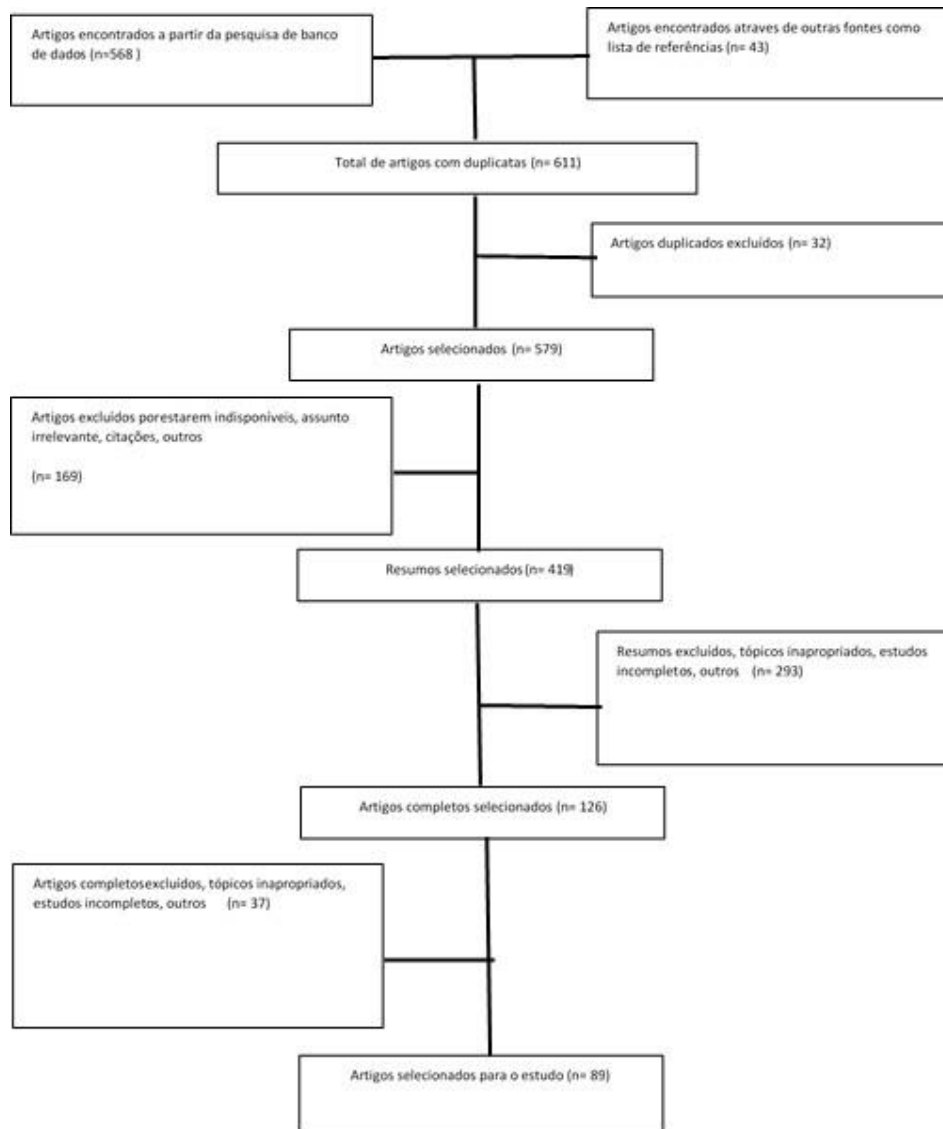
Foram incluídos no presente estudo, ensaios clínicos, ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas e meta-análises publicados em português e inglês.

Foram excluídos relatos de caso, estudos retrospectivos, citações e artigos em outras línguas.

4 RESULTADOS

Em relação ao tratamento da retite actínica ou retite induzida por radioterapia, ele permanece insatisfatório e há apenas evidências limitadas que apoiam as abordagens atuais (10). Até setembro de 2018, foram selecionados 611 artigos. Destes, 89 artigos foram selecionados. Foram excluídos citações e artigos sem relevância científica, além daqueles cujos resultados foram inconclusivos. De todos os artigos avaliados, 67 deles abordaram opções terapêuticas com taxas de resposta e possíveis complicações. Os 22 artigos restantes utilizados foram artigos de revisão sobre o tema.

Figura 1: Fluxograma da pesquisa



Fonte: Elaboração própria. 2022

Mesalazina

Os compostos de mesalazina – ácido 5 aminosalicílico (5-ASA) (orais e retais) constam da primeira linha de tratamento da colite ulcerativa, tanto na fase ativa como na fase de remissão da doença (38,39). A excelente resposta de pacientes com colite submetidos ao tratamento com derivados do 5-ASA levou a tentativa de terapia também para a RA (40,41). O uso dos derivados da 5-ASA tem como base a elevação de interleucinas 2, 6 e 8, tanto nas doenças inflamatórias intestinais, quanto na RA (26).

Pacientes com úlcera retal em decorrência da RA e que não responderam a outros tratamentos clínicos foram tratados com supositório contendo 500mg de mesalazina, duas vezes ao dia, durante 6 meses (41) com melhora dos sintomas de sangramento, tenesmo, frequência evacuatória e dor retal (NE 3B). A prevenção da RA, como empregado por Sanguineti et al (2003) em pacientes com neoplasia de próstata tratados com radioterapia, mostrou resultados negativos pela ocorrência de sete casos de lesão renal aguda, contraindicando o uso da mesalazina durante a radioterapia (NE 2B) (44).

Formalina

A formalina, quando aplicada na mucosa, causa cauterização química e com isso cessa o sangramento, “selando” as telangiectasias e úlceras (16,18). A primeira utilização da formalina como tratamento de hemorragia por radiação foi realizada por Brown em 1969, demonstrando sua efetividade na cistite actínica(27). Ao ser considerado para o tratamento da RA, deve ter sua aplicação realizada seletivamente nas lesões retais para evitar a formação de fibrose (16). A resolução do sangramento após uma única sessão com a formalina foi reportada entre 34% e 100% (23). Em 2007, Lee et al descreveram resultados satisfatórios com técnica combinada – instilação seguida de aplicação sob visão direta de áreas com telangiectasias remanescentes (NE 3B).

Em 1995, Biswal et al publicaram análise de 16 casos de RA grau III em que a aplicação de formalina 4% obteve resposta completa em 81% dos pacientes (NE 3B). Em relação a efetividade do tratamento, 100% dos pacientes tiveram a resolução do sangramento em até 4 sessões de aplicação da formalina a 4% (NE 3B). Para avaliar os danos locais, foram realizadas biópsias do reto acometido antes e depois da aplicação da formalina (17). Nas biópsias realizadas após a aplicação de formalina 4%, Chautems et al encontraram múltiplas trombooses recentes em áreas de neovascularização na fase imediata e fibrose da lâmina própria, parede vascular hialinizada e degeneração da muscular da mucosa na fase crônica (após 12 meses) (NE

3B). A formalina então atuaria apenas na mucosa superficial, com rápida deterioração do fluxo sanguíneo e necrose superficial coagulativa(9).

O efeito colateral mais comum é a dor, geralmente autolimitada e ocorre em 33% dos pacientes (24). Outros efeitos comuns são diarreia, dor abdominal e tenesmo (13,30). Em estudo realizado por Raman (2007), 23,5% dos pacientes desenvolveram diarreia; 8,8% dor abdominal, 8,8% tenesmo e 2,9% febre e vômito (NE 3B). Outro possível efeito colateral descrito na literatura foi o surgimento de malignidade associada ao uso da formalina (31). Stern e Steinhagen descreveram a ocorrência de dois casos de câncer anorretal em estudo publicado em 2007 (NE 3B). A evidencia conflitante não permitiu que fosse concluída relação de causa efeito da formalina com a neoplasia anorretal devido o aumento do risco de malignidades pós-radioterapia (31).

Os resultados dos estudos parecem indicar que a aplicação da formalina é segura, efetiva e economicamente viável para o tratamento da RA tanto como para primeira linha de tratamento quanto para casos refratários (18) e deve ser considerada preferencialmente em casos graves e refratários (19). Porém, não deve ser usada como forma de prevenção devido seus efeitos tóxicos sob a mucosa (15).

Quadro 2: Resposta terapêutica à aplicação de formalina em diversos estudos clínicos

Autor	Ano	Nº de pacientes	Resposta terapêutica	Complicações
Seow- choen et al	1993	8	100%	-
Biswal B M et al	1995	16	81%	-
Mathai V; Choen S	1995	29	76%	-
Saclarides T J et al	1996	16	75%	Dor, tenesmo, redução da capacidade fecal
Roche et al	1996	6	100%	-
Counter S F et al	1999	11	100%	Incontinência fecal, estenose, úlcera retal
Pikarshy et al	2000	4	75%	Dor anal, colite
Ismail MA et al	2002	20	90%	-
Ouwendijk	2002	8	100%	-
Luna-Perez P et al	2002	20	90%	Necrose, dor anal, fistula retovaginal
Chauterms R C et al	2003	13	100%	- (continua)

Autor	Ano	Nº de pacientes	Resposta terapêutica	Complicações
Parikh S et al	2003	36	88%	-
Haas et al	2007	100	93%	Dor perianal, tontura
Ysujinaka S et al	2005	21	88%	Estenose anal, dor anal, incontinência fecal, fissura anal, úlcera retal, colite, dor abdominal, perfuração
Ramesh G	2005	10	100%	Estenose
Parades V et al	2005	33	70%	Estenose
Cullen et al	2006	20	65%	-
Ma et al	2015	24	79%	-
Stern D R et al	2006	49	78%	Urgência fecal
Lee et al	2007	5	100%	-
Placer et al	2012	6	100%	Dor anal
Ramakrishnaiah et al	2012	51	90%	Dor anal
Eriksen P L et al	2013	11	100%	Dor anal
Pironi D et al	2013	15	87%	-
Dziki L et al	2015	20	100%	-
Sharma B et al	2018	28	62%	-

Fonte: Elaboração própria. 2022

Oxigenioterapia hiperbárica

A oxigenioterapia hiperbárica (OH) tem sido usada para o tratamento de complicações tardias da radioterapia (34). A OH iniciou como modalidade terapêutica no tratamento de feridas crônicas de várias etiologias (6). A lesão por radiação altera a fisiologia e anatomia do tecido normal levando a hipocelularidade, hipovascularidade e hipóxia por endarterite oclusiva (36). O resultado é a neovascularização em decorrência do aumento da pO₂ do tecido danificado promovendo a cicatrização da mucosa (4).

Girnius et al publicaram sua experiência através de um estudo retrospectivo que avaliou 9 pacientes portadores de RA tratados com OH. Todos os pacientes apresentaram resposta satisfatória após uma média de 58 sessões, sendo que 2 deles apresentaram resposta parcial com sangramentos intermitentes (NE 2A). Clarke et al realizaram estudo randomizado, controlado e duplo cego para avaliar a efetividade da OH para o tratamento da RA refratária, onde 120

pacientes tratados com OH a 2 atm ou ar a 1.1 atm, mostraram melhora dos sintomas clínicos e da cicatrização da mucosa após emprego da OH (NE 5) (37).

Quanto à segurança e efetividade da OH, Hoggan e Cameron (2014) realizaram revisão sistemática, onde verificou-se que complicações graves e potencialmente fatais foram raras, sendo que complicações leves relacionadas à ansiedade eram relativamente frequentes (NE 5). De 29 estudos envolvendo 700 pacientes, não foram citados efeitos colaterais fatais associados à HO. 1,7% dos pacientes apresentaram manifestações do sistema nervoso central (35). O efeito colateral mais comum foi barotrauma de ouvido e alterações visuais induzidas pelo oxigênio – normalmente transitórios e resolvidos sem necessidade de intervenção (5). Clarke et al demonstraram em 2008 uma resposta de 88,9% de pacientes tratados com oxigênio a 100% - 2 atm e sem ocorrência de complicações (5).

Quadro 3: Resposta terapêutica à oxigenioterapia hiperbárica em diversos estudos clínicos

Autor	Ano	N	Resposta	Complicações
GIMIUS S et al	2006	7	100%	Convulsão, ansiedade
CLARKE et al	2008	120	88,90%	Nenhuma

Fonte: Elaboração própria. 2022

Coagulação com plasma de argônio

A CPA mostrou-se eficaz para o tratamento da colite actínica e pode ser usado até mesmo no cólon sigmoide com baixo risco de complicações (63,64). Uma atenção especial deve ser dada aqueles pacientes com RA sintomáticos e em uso de braquiterapia – parece aumentar a chance de exacerbação da doença após CPA (NE 3B) (65).

Devido ao baixo número de estudos bem controlados, duplo cegos e randomizados não é possível acessar a eficácia real da utilização do CPA na RA (59,81). Ainda assim, alguns estudos sugerem que a CPA seja a primeira linha de tratamento para os casos de RA (11,78,82–84). O tratamento com CPA pode atingir uma taxa de remissão de 90% (NE 5) (19,85) e seu uso é simples quando comparado à outras técnicas de ablação (86). O tratamento com CPA deve ser avaliado também quando em casos com sangramento refratário a outras modalidades terapêuticas (61,62,87).

Quadro 4: Resposta terapêutica à coagulação com plasma de argônio em diversos estudos clínicos

Autor	Ano	N	Resposta	Complicações
Buchi K N; Dxon J A	1987	3	100%	Distensão abdominal
Taylor et al	1993	14	100%	Nenhuma
Roche et al	1996	6	100%	Nenhuma
Silva et al	1999	28	100%	Nenhuma
Fantini A C et al	1999	7	100%	Nenhuma
Tam W et al	2000	15	100%	Estenose anal
Kaassis M et al	2000	16	100%	Nenhuma
Taibe et al	2001	11	81%	Estenose, distensão abdominal
Venkatesh e Ramanujam	2001	40	98%	Febre, retenção urinária
Tijandra et al	2001	12	83%	Nenhuma
Smith et al	2001	7	100%	Nenhuma
Sebastian et al	2004	25	81%	Estenose anal, fistula anal
Sebastian S et al	2004	25	81%	Nenhuma
Ben-Soussan E et al	2004	27	92%	Explosão, sintomas vagais, dor anal
Dees J et al	2006	50	98%	Nenhuma
Karamanolis G et al	2008	56	90%	Nenhuma
Tormo V et al	2009	22	100%	Nenhuma
Swan et al	2010	50	96%	Dor anal
Rodrigues et al	2010	30	93%	Nenhuma
Takemato et al	2012	12	42%	Nenhuma
Hortelano et al	2014	30	77%	Perfuração colônica, úlcera, estenose, mucorreia
Slow et al	2016	91	79%	Dor anal pain, sangramento, mucorreia, estenose anal
Sudha SP; Kadambari D.	2017	7	100%	Mucorreia
Sultania et al	2018	70	86%	Úlcera retal, mucorreia, dor anal
Megias et al	2019	82	100%	Sangramento, dor anal

Fonte: Elaboração própria. 2022

Ablação por radiofrequência

A ablação por radiofrequência (AR) é uma modalidade terapêutica endoscópica que permite o tratamento da mucosa superficial e evita lesões de tecidos profundos minimizando os riscos de ulceração e estenose (50). A terapia endoscópica para o tratamento da RA é atualmente a modalidade preferida (51). Porém, segundo Zhou et al, esses métodos podem complicar com o desenvolvimento de dor retal, diarreia, tenesmo, úlcera, fistula, estenose retal – dependendo da profundidade que a fonte de energia alcançar na parede retal (NE 5). A AR teria uma série de benefícios no tratamento da RA – baixo risco de isquemia, permite a realização de cauterização mais ampla. Porém, o equipamento para aplicação desta modalidade tem alto custo (NE 5) (25).

Quadro 5: Resposta terapêutica à ablação por radiofrequência em diversos estudos clínicos

Autor	Ano	N	Resposta	Complicações
Zhou C et al	2009	3	100%	Nenhuma
Dray X et al	2014	17	94%	Nenhuma
Markos P et al	2017	15	80%	Nenhuma
Mccarty et al	2019	71	100%	Nenhuma

Fonte: Elaboração própria. 2022

Corticoides

Os corticoides são muito utilizados e eficazes, na forma de enemas, principalmente para casos mais graves. Exercem o seu efeito anti-inflamatório estabilizando a membrana do mastócito e inibindo a liberação de histamina, entre outros (21). Sua utilização tem sido eficaz, segundo Takemoto et al para alívio dos sintomas agudos, porém não há evidências que suportem o seu uso para os casos crônicos. Seu uso deve ser cauteloso e monitorado pelo grande número de possíveis efeitos colaterais decorrentes do seu uso prolongado. Os enemas de corticoide mostraram ter efeito limitado a longo prazo na retite crônica. Seu mecanismo de ação atua na inibição da cascata do ácido aracdônico, inibição da cascata de liberação de citocinas, bloqueio de liberação de histamina e estabilizando a membrana celular. A maioria dos pacientes tem melhora do quadro clínico com os tratamento tópicos (24).

Terapias com laser

A terapia com utilização de laser é outra opção endoscópica efetiva no tratamento de RA crônica. São 3 opções mais utilizadas – Nd:YAG laser, KTP laser e laser de argônio. Poucos estudos descrevem esta modalidade terapêutica e estão resumidos a seguir (Tabela 6):

Quadro 6: Tipos de laserterapia

ND: YAG LASER	Ideal para coagulação de tecidos profundos após sua absorção por proteínas teciduais; Complicações de 5% a 15% incluindo estenose, necrose e fístulas; Alto custo e difícil aplicação – aplicação direta e precisa sob a telangiectasia.
KTP LASER	Tem ação mais superficial do que o Nd:YAG laser; Benefício no tratamento de lesões vasculares superficiais.
LASER DE ARGÔNIO	Assim como o KTP laser tem ação mais superficial e tem as mesmas indicações com efetividade pouco superior.

Fonte: Tabaja L; Sidani SM 2018. Elaboração própria. 2022

Tratamento cirúrgico

A cirurgia na RA pode ser realizada tanto para a retirada do segmento acometido – proctectomia; quando para o desvio do trânsito intestinal – colostomia, ileostomia; ou ainda, para reparo em caso de fístulas. Deve ser considerado como o último recurso para o paciente com RA, deve ser reservada para casos de estenose, sangramento permanente, perfuração, fistula que não tiveram resposta aos tratamento clínicos e endoscópicos (2,50). Quando indicada, ela deve oferecer uma solução efetiva (50). Segundo Ali et al, o desvio do trânsito intestinal é a cirurgia mais comum e mais segura para o controle dos sintomas. Os pacientes com doença grave e com acometimento de esfíncter são os que mais se beneficiam da confecção de um estoma (50). Atenção especial deve ser dada no caso das fístulas. A mobilização de retalhos tem baixa taxa de sucesso devido à vascularização pobre do tecido irradiado (50). Independente do tratamento cirúrgico escolhido, as complicações no paciente irradiado pode variar de 30% a 65%(89).

Outras modalidades terapêuticas

Estudo randomizado controlado realizado em 2012 por Sahakitrunguang et al propuseram a utilização de irrigação cólica com água potável e uso de antibiótico oral (ciprofloxacino e metronidazol) para o tratamento da RA. Os autores compararam essa proposta

de tratamento com a aplicação da formalina 4%. Ambos os tratamentos foram eficazes com satisfação descrita pelos pacientes superior no grupo da irrigação e antibiótico oral(88). Mais estudos são necessários para afirmar a validade dessa modalidade terapêutica.

Uma terapia promissora é a utilização de células mesenquimais(49). Pela sua capacidade de remodelamento, angiogênese e modulação inflamatória poderiam ser utilizadas no tratamento de pacientes com quadro refratários (50).

Quadro 7: Resposta terapêutica à outras terapias em diversos estudos clínicos

Autor	Terapia	Ano	N	Resposta	Complicações
Takemoto et al	Corticosteroide	2012	29	62%	Nenhuma
Ramakrishnaiah et al	Sucralfato	2012	51	74,50%	Nenhuma
Wu C et al	Mesalazina supositório	2018	10	5%	Nenhuma
Yan-dong et al	Formalina + Mesalazina supositório	2019	13	100%	Dor anal

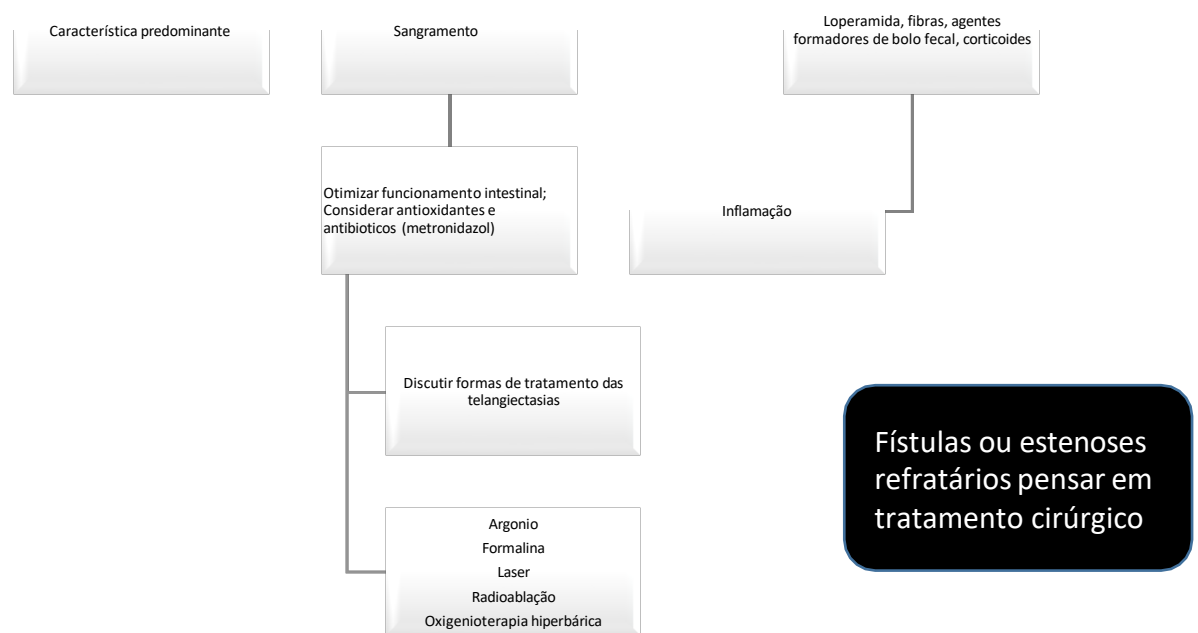
Fonte: Elaboração própria. 2022

5 DISCUSSÃO

As opções terapêuticas para o tratamento da RA podem ser medicamentosas (por via tópica ou oral), endoscópicas e cirúrgicas (8). Entre 5% e 10% dos casos a doença pode se tornar grave e refratária aos tratamentos tópicos e endoscópicos (24). O manejo inicial consiste em medidas dietéticas, utilização de agentes formadores de bolo fecal, antiespasmódicos e antidiarreicos (4). O tratamento deve ser baseado no padrão da RA, na gravidade dos sintomas e na experiência com os tratamentos (2).

Em 2015, Vanneste et al propuseram um algoritmo para tratamento da RA:

Figura 2: Algoritmo de tratamento proposto por Vanneste et al (2015)



Fonte: VANNESTE et al, 2015. Elaboração própria. 2022

A maior parte dos estudos citam a coagulação com plasma de argônio como primeira linha de tratamento, porém devido ao seu alto custo, ainda há alguma limitação de uso na prática clínica diária. É considerada método seguro para a maioria, porque geralmente não há penetração mais profunda do que 3mm. No entanto, são descritos casos de ulceração retal, estenose e até mesmo perfuração (9). Os métodos mais utilizados na prática clínica são o uso

dos anti-inflamatórios orais e tópicos, aplicação da formalina e coagulação com plasma de argônio.

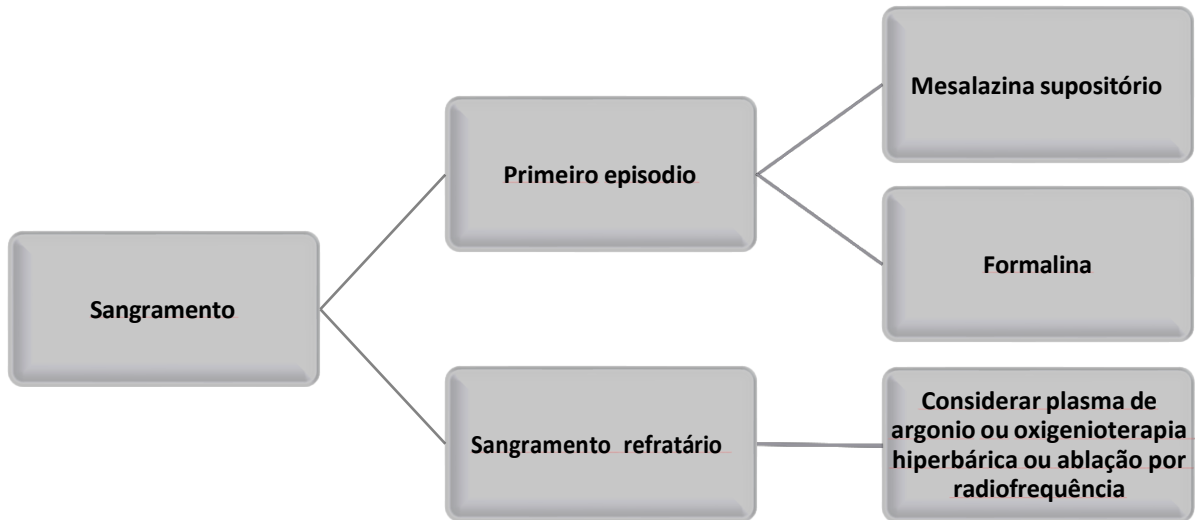
Em relação a terapia medicamentosa, o arsenal é variado (3,9,16). Dos tratamentos medicamentosos mais usados, os anti-inflamatórios utilizados são os derivados do ácido 5-aminosalicilato e atuam reduzindo os radicais livres, inibindo a biossíntese de prostaglandinas e alterando a flora bacteriana. A elevação de marcadores inflamatórios como interleucina (IL) 2, IL-6 e IL-8 ocorre tanto nas doenças inflamatórias intestinais quanto na RA o que explicaria a semelhança do tratamento que é feito para as doenças inflamatórias intestinais e que é realizado na RA (26). Apesar de amplamente usados para o tratamento de doenças inflamatórias intestinais, ainda faltam estudos científicos que apoiem o seu uso na retite actínica de forma ampla. Podem ser usados na sua forma de comprimidos via oral ou via retal, através de enemas e supositórios.

O tratamento endoscópico pode ser realizado através da aplicação de formalina, cauterização com eletrocautério, coagulação com plasma de argônio, laser e ablação por radiofrequência, sendo que nenhum método de tratamento endoscópico possui estudos randomizados que oriente e padronize seu uso com nível de evidencia satisfatório (2). A ablação da mucosa retal contendo vascularização anormal com microvasos e re-epitelização é considerada atualmente o tratamento de escolha (25). Em relação aos tratamentos endoscópicos mais utilizados, a formalina é um aldeído que atua induzindo necrose coagulativa após contato. Tem resultado importante após aplicação única, mas com efeitos colaterais como dor anal, por exemplo. A coagulação com plasma de argônio é um método termal de coagulação sem contato. É mais efetiva para casos leves, mas também funciona para a maioria dos casos graves (19). No futuro, terapias como a utilização de oxigênio a 100% em câmara hiperbárica ou emprego de células mesenquimais poderão ganhar importância no tratamento da RA e devem ser melhor estudadas.

Com relação ao tratamento cirúrgico, é importante considerar que a radiação resulta em alterações inflamatórias crônicas, fibrose e piora da cicatrização de feridas, o que pode aumentar o risco de lesões iatrogênicas durante os procedimentos. Quando o sangramento persiste apesar de modalidades terapêuticas já discutidas, restam os procedimentos cirúrgicos – desvio de trânsito intestinal com a criação de estomas ou ressecções do órgão acometido (4).

Após esta revisão, um algoritmo para conduzir a retite induzida por radiação foi sugerido para estudo e validação adicionais:

Figura 3: Algoritmo de tratamento proposto pelos autores



Fonte: Elaboração própria. 2022

6 CONCLUSÃO

Apesar da prevalência da RA, ainda não há um padrão de tratamento bem estabelecido. O número de pacientes estudados na maioria dos estudos é muito pequeno e não permitem a sugestão de condutas bem embasadas.

Tratamento inicial com mesalazina ou aplicação de formalina podem ser tentados na maioria dos casos, com a utilização de outros métodos endoscópicos como o plasma de argônio (de forma alternativa ou mesmo em associação) no casos refratários.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Inca. No Title. Incidência estimada conforme a localização primária do tumor e sexo. 2020. p. 1.
2. Vanneste BGL, Voorde L Van De, Ridder RJ De. Chronic radiation proctitis : tricks to prevent and treat. 2015;1293–303.
3. Tsujinaka S, Baig MK, Gornev R, Garza C De, Hwang JK, Sands D, et al. Formalin Instillation for Hemorrhagic Radiation Proctitis. 2005;12(2):123–8.
4. Saclarides TJ, King DG, Franklin JL, Doolas A. Formalin Instillation for Refractory Hemorrhagic Proctitis Report of 16 Patients. 1995;196–9.
5. Grodsky MB, Sidani M. Radiation Proctopathy. 2015;
6. Ali F, Hu MDKY. Evaluation and Management of Chronic Radiation Proctitis. 2020 :285–7.
7. L LKMA. Treatment of Radiation Proctitis. Clin Oncol. 2007;19(9):724–9.
8. Wu X, Liu X, Katz S, Shen B. Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Ulcerative Proctitis, Chronic Radiation Proctopathy, and Diversion Proctitis. 2015;21(3):703–15.
9. Ma T, Yuan Z, Zhong Q, Wang H, Qin Q, Chen X, et al. Formalin irrigation for hemorrhagic chronic radiation proctitis. 2015;21(12):3593–8.
10. Rustagi T, Mashimo H. Endoscopic management of chronic radiation proctitis. 2011;17(41):4554–62.
11. Hortelano E, Gómez-iturriaga A, Ortiz-de-zárate R, Zaballa M, Barturen Á, Casquero F, et al. Is argon plasma coagulation an effective and safe treatment option for patients with chronic radiation proctitis after high doses of radiotherapy ? 2014;106:165–70.
12. Mendenhall WM, Mckibben BT, Hoppe BS, Nichols RC, Henderson RH, Mendenhall NP. Management of Radiation Proctitis. 2014;37(5):517–23.
13. Raman RR. Two Percent Formalin Retention Enemas for Hemorrhagic Radiation Proctitis : A Preliminary Report. :1032–9.
14. Price JG, Stone NN, Stock RG. Predictive Factors and Management of Rectal Bleeding Side Effects Following Prostate Cancer Brachytherapy. Radiat Oncol Biol [Internet]. 2013;86(5):842–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.04.033>
15. Korkut C, Asoglu O, Aksoy M, Kapran Y, Bilge H, Kiremit-korkut N, et al. Histopathological comparison of topical therapy modalities for acute radiation proctitis in an experimental rat model. 2006;12(30):4879–83.
16. Mohan B, Lala P, Ratha GK, Shuklab NK. haemorrhagic radiation proctitis.

- 1995;35:212–5.
17. Chautems RC, Delgadillo X, Deleaval JP, Marti M, Roche B. Formaldehyde application for haemorrhagic radiation-induced proctitis : a clinical and histological study. 2003;(September 2001):24–8.
 18. Article O. Four percent formalin application for the management of radiation proctitis in carcinoma cervix patients : An effective , safe , and economical practice. 2019;2018–21.
 19. Karamanolis G, Triantafyllou K, Tsiamoulos Z, Polymeros D, Kalli T, Misailidis N, et al. Argon plasma coagulation has a long-lasting therapeutic effect in patients with chronic radiation proctitis. 2009;529–31.
 20. Denton AS, Andreyev HJN, Forbes A, Maher EJ. Systematic review for non-surgical interventions for the management of late radiation proctitis. 2002;134–43.
 21. Takemoto S, Shibamoto Y, Ayakawa S, Nagai A, Hayashi A, Ogino H, et al. Treatment and prognosis of patients with late rectal bleeding after intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer. 2012;1–7.
 22. Stojcev Z, Krokowicz Ł, Krokowicz P. Early treatment and prevention of the radiation proctitis — composite enemas containing sodium butyrate. 2013;1731–2.
 23. Lee S Il, Park YA, Sohn SK. Formalin application for the treatment of radiation-induced hemorrhagic proctitis. Vol. 48, Yonsei Medical Journal. 2007. p. 97–100.
 24. Placer C, Lizarazu A, Borda N, Elo JL, Mari J. ' A ESPAN ~ OLA ' nica y refractaria . ' do al 4 %. 2012;1:2–5.
 25. Dray X, Battaglia G, Wengrower D, Gonzalez P, Carlino A, Camus M, et al. Radiofrequency ablation for the treatment of radiation proctitis. 2014;970–6.
 26. Indaram AVK, Visvalingam V, Locke M, Bank S. Mucosal Cytokine Production in Radiation-Induced Proctosigmoiditis Compared With Inflammatory Bowel Disease. 2000;95(5).
 27. RB B. A method of management of inoperable carcinoma of the bladder. Med J Aust. 1969;1(23).
 28. Eu K, Ho Y, Tay S, D M. A Simple and Effective Treatment for Hemorrhagic Radiation Proctitis Using Formalin. 1991;
 29. Cullen SN, Frenz M, Mee A. Treatment of haemorrhagic radiation-induced proctopathy using small volume topical formalin instillation. Aliment Pharmacol Ther. 2006;23(11):1575–9.
 30. De Robles M S; Young C J. Original Research Article. Scand J Surg. 2019;1–7.
 31. Stern DR, Steinhagen RM. Anorectal cancer following topical formalin application for

- haemorrhagic radiation proctitis. 2007;275–8.
32. Ng KS, Holzgang M, Young C. Still a Case of “no Pain, No Gain”? An Updated and Critical Review of the Pathogenesis, Diagnosis, and Management Options for Hemorrhoids in 2020. *Ann Coloproctol.* 2020;36(3):133–47.
 33. Pita I, Bastos P, Dinis-Ribeiro M. Pelvic Catastrophe after Elastic Band Ligation in an Irradiated Rectum. *GE Port J Gastroenterol.* 2018;25(1):42–6.
 34. Girnius S, Cersonsky N, Gesell L, Cico S. Treatment of Refractory Radiation-Induced Hemorrhagic Proctitis With Hyperbaric Oxygen Therapy. 2006;29(6):588–92.
 35. Hoggan BL, Cameron AL. Systematic review of hyperbaric oxygen therapy for the treatment of non-neurological soft tissue radiation-related injuries. 2014;1715–26.
 36. Bhutani S, Vishwanath G. Hyperbaric oxygen and wound healing. *Indian J Plast Surg.* 2012;45(2):316–24.
 37. Clarke RE, Tenorio LMC, Hussey JR, Toklu AS, Cone DL, Hinojosa JG, et al. Hyperbaric Oxygen Treatment of Chronic Refractory Radiation Proctitis: A Randomized and Controlled Double-Blind Crossover Trial With Long-Term Follow-Up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;
 38. Hee E, Tae S, Kim O, Gyoon T, Hee K, Joo R. The Efficacy of the Combination Therapy with Oral and Topical Mesalazine for Patients with the First Episode of Radiation Proctitis. 2011;2672–7.
 39. Takayuki; IHIMMSYSH. Direct Comparison of Two Different Mesalamine Formulations for the Induction of Remission in Patients with Ulcerative. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16(9):1567–74.
 40. Baum CURTISA. Failure of 5-Aminosalicylic Acid Enemas to Improve Chronic Radiation Proctitis. 1989;34(5):758–60.
 41. Wu C, Guan L, Yao LI, Huang J. Mesalazine suppository for the treatment of refractory ulcerative chronic radiation proctitis. 2018;2319–24.
 42. Watanabe M, Nishino H, Sameshima Y, Ota A, Nakamura S, Hibi T. Alimentary Pharmacology and Therapeutics Randomised clinical trial : evaluation of the efficacy of mesalazine (mesalamine) suppositories in patients with ulcerative colitis and active rectal inflammation – a placebo- controlled study. 2013;264–73.
 43. Sarin A. Management of Radiation P r o c t i t i s. *Gastroenterol Clin NA* [Internet]. 2013;42(4):913–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gtc.2013.08.004>
 44. Sanguineti G, Franzone P, Marcenaro M, Foppiano F, Vitale V. Sucralfate versus Mesalazine versus Hydrocortisone in the Prevention of Acute Radiation Proctitis during

- Conformal Radiotherapy for Prostate Carcinoma. 2003;(7):464–70.
45. Ahraus CHDJ, Ettenhausen DOUGB, Harm PD, Alik UZMAM, Ellitti MAS, Lair WIHSTC. PREVENTION OF ACUTE RADIATION-INDUCED PROCTOSIGMOIDITIS BY BALSALAZIDE : A RANDOMIZED , DOUBLE-BLIND , PLACEBO CONTROLLED TRIAL IN PROSTATE CANCER PATIENTS. 2005;63(5):1483–7.
 46. Kruis W, Neshta V, Pesegova M, Alekseeva O, Andreev P, Datsenko O, et al. Budesonide Suppositories Are Effective and Safe for Treating Acute Ulcerative Proctitis. Clin Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2019;17(1):98-106.e4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.04.027>
 47. Proctitis MU, Proctosigmoiditis U, Sandborn WJ, Bosworth B, Zakko S, Gordon GL, et al. Budesonide Foam Induces Remission in Patients With Mild to Moderate Ulcerative Proctitis and Ulcerative Proctosigmoiditis. Gastroenterology [Internet]. 2015;148(4):740-750.e2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2015.01.037>
 48. Nunes VRT, Araújo ID, Barbuto RC, Vidigal PVT, Lima PGS, Pereira MT, et al. Avaliação Da Mesalazina Incorporada a Polímero Biodegradável No Tratamento Da Retite Actínca Em Ratos. J Coloproctology. 2017;37:16.
 49. Article R, Bansal N, Soni A, Kaur P, Chauhan AK, Kaushal V. Exploring the Management of Radiation Proctitis in Current Clinical Practice. 2016;10(6).
 50. Tabaja L, Sidani SM. Management of Radiation Proctitis. Dig Dis Sci [Internet]. 2018;(0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s10620-018-5163-8>
 51. Zhou C, Adler DC, Becker L, Chen Y, Tsai T, Figueiredo M, et al. Effective treatment of chronic radiation proctitis using radiofrequency ablation. Therap Adv Gastroenterol. 2009;2(3):149–56.
 52. Nikfarjam M, Faulx A, Laughinghouse M, Marks JM, Nikfarjam M, Faulx A. Surgical Innovation Feasibility of Radiofrequency Ablation for the Treatment of Chronic Radiation Proctitis. 2010;
 53. Mccarty TR. Ef fi cacy and safety of radiofrequency ablation for treatment of chronic radiation proctitis : A systematic review and meta- analysis. 2019;1–7.
 54. Markos P, Bilic B, Ivekovic H, Rustemovic N. Radiofrequency ablation for gastric antral vascular ectasia and radiation proctitis. 2017;36(April):145–8.
 55. Rosenfeld G, Enns R, Columbia B, Associates PG. Argon photocoagulation in the treatment of gastric antral vascular ectasia and radiation proctitis. 2009;23(12).

56. Sakai E, Takahashi H, Inamori M, Endo H, Akiyama T. Utility of Endoscopic Argon Plasma Coagulation in the Treatment of Radiation Proctitis. 2007;0004.
57. John J, Connor O. Argon Laser Treatment of Radiation Proctitis. 2015;20016:20016.
58. Taieb S, Rolachon A, Cenni J, Nancey S, Bonvoisin S, Descos L, et al. Effective Use of Argon Plasma Coagulation in the Treatment of Severe Radiation Proctitis. 2000;1766–71.
59. Tjandra JJ, Sengupta S. Argon Plasma Coagulation is an Effective Treatment for Refractory Hemorrhagic Radiation Proctitis.
60. Sebastian S, Connor HO, Morain CO, Buckley M. Argon plasma coagulation as first-line treatment for chronic radiation proctopathy. 2004;(December 2003):1169–73.
61. Swan MP, Moore GTC, Sievert W, Devonshire DA. Efficacy and safety of single-session argon plasma coagulation in the management of chronic radiation proctitis. *YMGE [Internet]*. 2010;72(1):150–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2010.01.065>
62. Tam W, Moore J, Schoeman M. Treatment of Radiation Proctitis with Argon Plasma Coagulation.
63. Lam MCW, Parliament M, Wong CKW. Argon Plasma Coagulation for the Treatment of Hemorrhagic Radiation Colitis. 2012;9:446–51.
64. Silva RA, Correia AJ, Dias LM, Viana HL, Lomba R. Argon plasma coagulation therapy for hemorrhagic radiation proctosigmoiditis. 1998;221–4.
65. Mith STS, Allner KENTW, Ominitz JAAD, An H, Rue LAT, Utlief STS, et al. ARGON PLASMA COAGULATION FOR RECTAL BLEEDING AFTER PROSTATE BRACHYTHERAPY. 2001;51(3):636–42.
66. Taylor JG, Disario JA, Buchi KN. Argon laser therapy for hemorrhagic radiation proctitis : long-term results. 1993;641–4.
67. Sultania S, Sarkar R, Das K, Dhali GK. Argon plasma coagulation is an effective treatment for chronic radiation proctitis in gynaecological malignancy : an observational study. 2018;(18):465–71.
68. Siow SL, Mahendran HA, Seo CJ. Complication and remission rates after endoscopic argon plasma coagulation in the treatment of haemorrhagic radiation proctitis. *Int J Colorectal Dis [Internet]*. 2017;131–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00384-016-2635-1>
69. Soussan E Ben, Mathieu N, Roque I, Antonietti M. Bowel explosion with colonic perforation. 2003;57(3):412–3.

70. Kwon RS, Carr-locke DL, Gastroenterol J. Are we making progress with argon plasma coagulation in chronic radiation proctopathy ? 2005;(June 2004):171–2.
71. Lenz L, Tafarel J, Correia L, Bonilha D, Monaghan M, Santos M, et al. The incidence of bacteraemia after argon plasma coagulation in patients with chronic radiation proctocolitis. 2011;823–5.
72. Andreyev HJN. Letters to the editor. :751–2.
73. E PSV-S. Argon gas in the management of radiation proctitis - Effective and safe for everyone? *Rev Esp Enferm Dig.* 2014;106(3):155–8.
74. Cunha TR, Colaiacovo W, Oliveira CZ, Almodova EC. Comparison between two different parameters of argon plasma coagulation in the treatment of chronic radiation proctopathy. *Int J Colorectal Dis* [Internet]. 2016; Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00384-016-2594-6>
75. Tormo V, Jorgensen PW, Castillo GG, Ruiz F, Egea AM. Effectiveness of argon plasma coagulation in the treatment of chronic actinic proctitis. 2009;91–6.
76. Buchi KN, Dixon JA. Argon laser treatment of hemorrhagic radiation proctitis. *Gastrointest Endosc* [Internet]. 1897;33(1):27–30. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5107\(87\)71481-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5107(87)71481-3)
77. Dees JAN, Meijssen MAC, Kuipers EJ. Argon plasma coagulation for radiation proctitis. 2006;2–5.
78. Fantin AC, Binek J, Suter WR, Meyenberger C. *N m & m.* :515–8.
79. Al C-KMR et. Sucralfate or placebo following argon plasma coagulation for chronic radiation proctitis : a randomized double blind trial. *Color Dis.* 2012;48–55.
80. Koessler T, Servois V, Mariani P, Aubert E, Cacheux W. Rectal ulcer : Due to ketoprofen , argon plasma coagulation and prostatic brachytherapy. 2014;20(45):17244–6.
81. Dunn KB, Editor S. Endoscopic and Medical Therapy for Chronic Radiation Proctopathy: A Systematic Review. 2012;10:1081–95.
82. Kaassis M, Oberti F, Burtin P, Boyer J. Argon Plasma Coagulation for the Treatment of Hemorrhagic Radiation Proctitis. 2000;32(9):673–6.
83. Mello FSFFGBOAT. EFICÁCIA DA FORMALINA COMPARADA À COAGULAÇÃO POR PLASMA DE ARGÔNIO NO TRATAMENTO DA RETITE ACTÍNICA HEMORRÁGICA – ENSAIO CLÍNICO CONTROLADO. 2019.
84. Rodrigues CG, Alberto SF, Felix J, Pires E, Deus JR De. Letters to the editor. 2010;4345566.
85. Postgate A, Saunders B, Tjandra J, Vargo J, Hospitals RM, Endoscopy H, et al. Argon

- plasma coagulation in chronic radiation proctitis. :361–5.
86. Venkatesh KS, Ramanujam P. Endoscopic therapy for radiation proctitis-induced hemorrhage in patients with prostatic carcinoma using Argon Plasma Coagulator application. 2002;707–10.
 87. Sudha SP, Kadambari D. Efficacy and safety of argon plasma coagulation in the management of extensive chronic radiation proctitis after pelvic radiotherapy for cervical carcinoma. 2017;2–5.
 88. Contribution O. A Randomized Controlled Trial Comparing Colonic Irrigation and Oral Antibiotics Administration Versus 4% Formalin Application for Treatment of Hemorrhagic Radiation Proctitis. 2012;1053–8.
 89. CP KGH. Radiation colitis and proctitis. Clin Colon Rectal Surg. 2007;20:64–72.

ANEXO

[Comprovante de aceite para publicação de artigo]

Manuscript Number: JCOL-D-21-00115

THERAPEUTICS IN RADIATION-INDUCED PROCTOPATHY: A SYSTEMATIC REVIEW

Dear Dr Omer,

Thank you for submitting your manuscript to Journal of Coloproctology.

I am pleased to inform you that your manuscript has been accepted for publication.

My comments, and any reviewer comments, are below.

Your accepted manuscript will now be transferred to our production department. We will create a proof which you will be asked to check, and you will also be asked to complete a number of online forms required for publication. If we need additional information from you during the production process, we will contact you directly.

We appreciate you submitting your manuscript to Journal of Coloproctology and hope you will consider us again for future submissions.

Kind regards,
Ana Paula Canel Bluhm, MSc., PhD.
Team Thieme

Journal of Coloproctology

Editor and Reviewer comments:

In compliance with data protection regulations, you may request that we remove your personal registration details at any time. (Use the following URL:
<https://na01.safelinks.protection.outlook.com/?url=https%3A%2F%2Fwww.editorialmanager.com%2Fjcol%2Flogin.asp%3Fa%3Dr&data=04%7C01%7C%7C2910d997bc9ea8%7C84df9e7fe9f640afb435aaaaaaaaaaaa%7C1%7C0%7C637707658629482955%7CUnknown%7CTWFpbGZsb3d8eyJWljoIMC4wLjAwMDAILCjQljoIv2luMzllLjBjBjI6lk1haWwILCjXVCi6Mn0%3D%7C1000&data=UYFjGvryEn9M8X1AhGkaGjvzextxeG8TveDpW%2FgtHs%3D&reserved=0>).

Please contact the publication office if you have any questions.