



**ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA**

**CURSO DE MEDICINA**

**CAROLINA CELESTINO CONCEIÇÃO ARCHANJO**

**ANÁLISE DA EFICÁCIA DO USO DE FORMALDEÍDO NO TRATAMENTO DA  
RETITE ACTÍNICA EM PACIENTES: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

**SALVADOR - BA**

**2023**

**CAROLINA CELESTINO CONCEIÇÃO ARCHANJO**

**ANÁLISE DA EFICÁCIA DO USO DE FORMALDEÍDO NO TRATAMENTO DA  
RETITE ACTÍNICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP) como requisito para realização do TCC no componente Introdução à Metodologia da Pesquisa (IMP).

Orientadora: Glicia de Abreu

**SALVADOR – BA**

**2023**

## AGRADECIMENTO

Ao longo desta jornada universitária, tive a oportunidade de contar com o apoio inestimável de várias pessoas que desempenharam papéis fundamentais em minha vida. Hoje, é com profunda gratidão que expresso meus agradecimentos, começando pelos pilares da minha existência: meus queridos pais, Cristina e Cesar.

Mãe e Pai, suas inabaláveis crenças em mim, suas palavras de incentivo e o amor incondicional que vocês sempre demonstraram foram o alicerce desta conquista. Sem seu apoio, compreensão e sacrifícios, essa jornada teria sido muito mais desafiadora. Vocês me ensinaram a importância da dedicação, do esforço e da perseverança e esses valores estão refletidos neste trabalho.

Minha irmã, Camila, também merece um lugar especial em meus agradecimentos. Suas palavras de ânimo e compreensão durante os momentos difíceis foram verdadeiramente inestimáveis. Seu apoio constante e sua capacidade de aliviar o peso das minhas responsabilidades foram fundamentais para que eu pudesse me dedicar.

Além da minha família, agradeço de todo coração a Deus, cuja orientação e força divina me sustentaram ao longo desta jornada acadêmica. A fé e a crença em algo maior foram fontes de inspiração e força durante os momentos desafiadores. Agradeço por Sua graça e por guiar meus passos ao longo desta jornada.

Por fim, gostaria de agradecer imensamente a todos aqueles que contribuíram de diversas formas para este trabalho, meu namorado, Gabriel e a Jozelia. De forma especial, gostaria de agradecer a doutora Glicia, ao professor Narciso que deram seu tempo, conhecimento e apoio durante este processo, sem eles nada seria possível. A todos vocês, meu mais sincero agradecimento.

Este trabalho não teria sido uma realidade sem o apoio e o amor inabalável da minha família, a orientação de Deus e o suporte de doutora Glicia. Cada um de vocês desempenhou um papel vital na realização deste sonho e, por isso, meu profundo reconhecimento e gratidão.

## RESUMO

**Introdução:** As neoplasias malignas são cada vez mais prevalentes na prática clínica diária. Dentre elas estão as de localização pélvica, as quais possuem a radioterapia como a ferramenta terapêutica mais comum, essencial e com benefícios bem estabelecidos. No entanto, é importante observar que a terapia pode causar efeitos colaterais, em especial danos ao reto sigmoides devido à exposição à radiação de órgãos e tecidos normais próximos ao tumor, um quadro conhecido como proctopatia actínica. Dada a incidência dessa condição e seu potencial impacto na qualidade de vida dos pacientes, é crucial que protocolos de tratamento eficazes já estejam estabelecidos. No entanto, ainda não existe um consenso amplamente aceito em relação a um tratamento padrão para essa condição, uma vez que várias modalidades terapêuticas estão disponíveis. Nesse contexto, a identificação da técnica mais eficaz e com menor impacto adverso para o paciente desempenha um papel fundamental na orientação de um tratamento de maior êxito, sendo que o uso do formaldeído emerge como uma abordagem promissora. **Objetivo:** avaliar a eficácia do formaldeído como agente terapêutico no tratamento da proctopatia actínica. **Metodologia:** O presente estudo é uma revisão sistemática da literatura através da estratégia PICO, elaborada a partir do protocolo *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Foi realizada uma busca de dados nas plataformas *Ovid/Medline*, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* e *PubMed*, por meio da elaboração de descritores booleanos atinentes com o tema da pesquisa. Foram avaliados ensaios clínicos em inglês e português, sem restrição de data. Foram excluídos artigos que não se referiam ao tratamento com formalina, revisões sistemáticas, estudos em duplicata, ensaios clínicos não randomizados e relatos de caso. **Resultados:** Os artigos selecionados reúnem uma amostra de 250 pacientes. Os cânceres primários deles eram de colo de útero (67,6%), útero (9,2%), vagina (1,2%), próstata (21,6%) e origem desconhecida (0,4%) e a maioria dos participantes era do sexo feminino (78,4%). Foram comparados os tratamentos com formalina, em diferentes percentuais de concentração (4% e 10%), irrigação colônica e antibióticos orais, plasma de argônio e enema de retenção de sucralfato-esteróide. O formaldeído demonstrou eficácia comparável ao plasma. Em relação ao sangramento, superou o grupo irrigação, mas não se mostrou superior a outros sintomas. Em comparação ao Enema, o formaldeído obteve resultados superiores. Quanto a efeitos adversos, após o tratamento com formaldeído, alguns pacientes apresentaram desconforto anorretal, enquanto alguns pacientes do grupo irrigação apresentaram cólicas abdominais e náuseas. **Conclusão:** O formaldeído mostra boa eficácia no tratamento da proctopatia actínica, com resultados comparáveis ao plasma de argônio e superiores ao enema de sucralfato e esteróide. Em locais com recursos limitados, o formaldeído pode ser uma opção viável, especialmente quando os serviços de endoscopia são restritos. O enema de sucralfato não supera o formaldeído, e a irrigação colônica com antibióticos mostra promissora eficácia, embora mais pesquisas sejam necessárias para uma conclusão precisa sobre a melhor abordagem no tratamento da proctopatia actínica.

**Palavras-chave:** proctite por radiação hemorrágica, proctopatia por radiação hemorrágica, proctite actínica, coagulação com plasma de argônio, instilação retal de formalina, enema de retenção de sucralfato-esteróide.

## LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Tabela 1: Graus de classificação da proctopatia actínica aguda e crônica segundo os critérios da RTOG/EORTC .....	17
Tabela 2: Graduação da proctopatia actínica de acordo com os achados endoscópicos da retite actínica hemorrágica pelo <i>Vienna Rectoscopy Score (VRS)</i> .....	19
Figura 1 - Fluxograma de seleção dos estudos.....	33
Tabela 3 - Risco de viés dos ensaios clínicos randomizados (RoB 2).....	33
Tabela 4 - Características gerais dos estudos e critérios avaliados antes e após o tratamento da retite actínica.....	37-38
Tabela 5 – Resultados dos estudos quanto ao sexo, idade, número de pacientes, tempo e follow-up.....	43-44
Tabela 6 – Resultado de formalina X grupo controle – Comparação intergrupo..	50
Tabela 7 – Resultado de formalina X grupo controle – Scores – Comparação intergrupo.....	51
Tabela 8 – Inferências referentes à aplicação de formalina X grupo controle – complicações / necessidade de transfusão / tratamento cruzado.....	54-56

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>6</b>
<b>2. OBJETIVO</b> .....	<b>8</b>
2.1. Objetivo geral.....	8
2.2. Objetivos Específicos.....	8
<b>3. REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>98</b>
3.1. Definição e etiologia.....	9
3.2. Fatores de risco .....	<u>1140</u>
3.3. Epidemiologia .....	11
3.4. Fisiopatologia.....	11
3.4.1. Lesão aguda.....	13
3.4.2. Lesão crônica.....	14
3.4.3. Sintomas.....	<u>1615</u>
3.5. Diagnóstico .....	<u>1817</u>
3.6. Tratamento.....	<u>2019</u>
<b>4. METODOLOGIA</b> .....	<b>2927</b>
4.1. Desenho de estudo.....	<u>2927</u>
4.2. Amostra a ser estudada, critérios de inclusão e de exclusão .....	<u>2927</u>
4.3. Instrumento de coleta de dados.....	<u>2927</u>
4.4. Processo de Seleção .....	<u>3028</u>
4.5. Extração de dados e variáveis analisadas .....	<u>3129</u>
<b>5. RESULTADOS</b> .....	<b>3230</b>
5.1. Identificação e seleção dos estudos .....	<u>3230</u>
5.2. Avaliação da Qualidade Metodológica e Risco de Viés .....	<u>3331</u>
5.3. Características gerais dos estudos analisados .....	<u>3432</u>
5.4. Critérios de inclusão.....	<u>3937</u>
5.5. Critérios de exclusão.....	<u>4038</u>
5.6. Características gerais dos pacientes antes da inclusão no estudo .....	<u>4139</u>
5.7. Métodos de aplicação das terapias.....	<u>4442</u>
5.8. Resultados das intervenções e Complicações observadas durante os estudos .....	<u>4745</u>
5.9. Complicações, transfusão, tratamento cruzado .....	<u>5250</u>
<b>6. DISCUSSÃO</b> .....	<b>5755</b>
<b>7. CONCLUSÃO</b> .....	<b>6159</b>



## 1. INTRODUÇÃO

As neoplasias malignas são cada vez mais prevalentes na prática clínica diária<sup>1</sup>. Segundo dados do *International Agency for Research on Cancer*<sup>2</sup> sobre a incidência estimada de tumores de 2020 a 2040, serão cerca de 30,2 milhões de casos de câncer no mundo em 2040. Destes, por volta de 8,6 milhões serão neoplasias de localização pélvica (urológicas, ginecológicas e anorretal)<sup>3</sup>, as quais possuem a radioterapia como uma ferramenta terapêutica comum, essencial e com benefícios bem estabelecidos<sup>3,4</sup>, sendo cerca de 35% a 61% dos pacientes com essas malignidades submetidos a radioterapia em diferentes doses<sup>1</sup>. Entretanto, o tratamento de malignidades pélvicas pode cursar com dano ao reto ou cólon retossigmóide causada por uma toxicidade local que é dose-dependente após a incidência de radiação em órgãos e tecidos normais adjacentes ao tumor<sup>5,6</sup>, sendo a sua posição fixa e sua proximidade com os órgãos tratados importantes fatores de vulnerabilidade aos efeitos da radiação.<sup>5,6,7</sup> Tal acometimento é conhecido como retite actínica que, desse modo, é definida como dano ao reto ou cólon retossigmóide resultante da radioterapia aplicada às malignidades pélvicas em órgãos próximos como próstata, bexiga urinária, colo do útero, útero e testículos ou tratamento no próprio reto<sup>8,9</sup>.

A lesão ao reto por radiação pélvica tem 2 formas de apresentação: a aguda e a crônica<sup>3,5,6,10</sup>. A forma aguda ocorre em quase todos os pacientes, muitas vezes é autolimitada, durando até 3 meses após o início da terapia<sup>10,11,12</sup>. Já a lesão crônica por definição ocorre ao menos após 3 meses do término da radioterapia<sup>11</sup>, entretanto pode derivar da fase aguda ou começar meses a anos após a exposição à radiação, com latência que pode durar até 30 anos, sendo de 8 a 12 meses o início médio dos sintomas<sup>10,12</sup>. O sangramento retal é o sintoma mais prevalente em pacientes que sofrem da doença crônica, muitas vezes acompanhado por tenesmo, secreção mucosa e episódios variáveis de diarreia<sup>13</sup>.

Atualmente, não existe um protocolo de tratamento amplamente aceito para esta condição<sup>7</sup>, pois, de acordo com Teixeira et al.<sup>14</sup>, o tratamento padrão ouro ainda não

está definitivamente estabelecido. Isso ocorre devido às diferentes modalidades terapêuticas disponíveis, bem como à escassez de ensaios clínicos randomizados e controlados, o que torna desafiador recomendar ou selecionar qualquer terapia com base em evidências.

Por outro lado, está estabelecido, de acordo com Samalavicius et al.<sup>7</sup>, que a abordagem inicial é preferencialmente não invasiva, e, apenas se essa abordagem não se mostrar eficaz, é que se considera o tratamento invasivo. Um dos métodos invasivos inclui a aplicação local de formalina. O objetivo deste estudo é avaliar a eficácia da administração local de formalina em pacientes com proctopatia induzida por radiação, com base em ensaios clínicos randomizados e controlados, considerando que artigos mais recentes publicados podem fornecer uma compreensão mais aprofundada dos riscos e benefícios desse procedimento, permitindo uma análise mais precisa dos resultados e desfechos que são mais vantajosos para o paciente.

## **2. OBJETIVO**

### **2.1. Objetivo geral**

O objetivo geral desta revisão sistemática é avaliar a eficácia do formaldeído como agente terapêutico no tratamento da proctopatia actínica. Procuramos sintetizar e analisar a evidência disponível para determinar se o formaldeído é uma opção eficaz no manejo dessa condição médica, contribuindo assim para orientar as práticas clínicas e fornecer informações baseadas em evidências aos profissionais de saúde.

### **2.2. Objetivos Específicos**

1. Identificar estudos clínicos randomizados que investigaram o uso do formaldeído no tratamento da proctopatia actínica.
2. Avaliar a qualidade metodológica dos estudos incluídos, considerando critérios como desenho do estudo, tamanho da amostra, randomização, cegamento e outros fatores relevantes.
3. Sintetizar os resultados dos estudos incluídos em relação aos desfechos clínicos, tais como a taxa de remissão da proctopatia actínica, alívio dos sintomas, efeitos adversos, qualidade de vida do paciente, entre outros.
4. Avaliar a segurança do tratamento com formaldeído, destacando quaisquer efeitos adversos relatados nos estudos incluídos.

### 3. REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1. Definição e etiologia

A retite actínica é definida como dano ao reto ou cólon retossigmóide que resulta da radioterapia em órgãos pélvicos adjacentes para o tratamento de malignidades pélvicas<sup>5</sup>. Em outras palavras, a lesão ao reto representa uma complicação associada à radioterapia utilizada para o tratamento de malignidades pélvicas: urológicas, ginecológicas e gastrointestinais (próstata, bexiga urinária, vagina, colo do útero, útero e ânus)<sup>1,12</sup>.

Inicialmente, a radioterapia não era considerada benéfica para pacientes devido à resistência conhecida desses tumores à radiação. Pesquisadores descobriram que a administração de doses mais elevadas de radiação poderia ser útil para superar a resistência tumoral à apoptose. Contudo, o aumento das doses de radiação acarretou danos colaterais aos órgãos situados dentro ou próximos à área de radiada excedendo a tolerância da mucosa retal normal<sup>12,15</sup>. Normalmente, a dose máxima de radiação bem tolerada pelo reto situa-se em torno de 60-80 Gy<sup>6</sup>. No entanto, o tratamento para alguns tipos de câncer requer, doses maiores para que seja eficaz, como o câncer de colo de útero que precisa de uma dose de 85Gy, isso, desse modo, aumenta o risco de lesão tecidual por radiação inadvertida aos tecidos adjacentes à lesão tumoral<sup>1,6</sup>.

Os dois principais métodos para a administração da radioterapia em órgãos pélvicos, são a radioterapia por feixe externo e a braquiterapia (implantes radioativos)<sup>1,15</sup>. A radioterapia por feixe externo consiste no uso de um acelerador linear que emite radiação na parte externa do corpo, utilizando um plano bi ou tridimensional<sup>1</sup>. Tal terapia é administrada por um gerador de fótons externo que pode incluir várias fontes, como raios gama, feixes de elétrons e raios-X por meio de uma abordagem de quatro feixes que resulta em exposição significativa aos órgãos circundantes<sup>15</sup>.

Na braquiterapia, a radiação é gerada por meio de implantes inseridos no paciente, apresentando a vantagem de promover uma ação mais localizada e reduzir a incidência de lesões nos tecidos circundantes<sup>1</sup>. Tal método possui duas formas de entrega cujo objetivo é alcançar uma exposição localizada do tecido alvo<sup>10,15</sup>. Para isso, requer a implantação de pastilhas radioativas, tipicamente feitas de iodo 125 ou paládio 103, no tecido alvo e que irão gradualmente liberar a radiação ionizante no tecido tumoral<sup>10</sup>. Uma alternativa a esse método ainda é a utilização de cateteres ocos que podem ser preenchidos com pastilhas ao longo do tempo de tratamento<sup>10</sup>. A taxa de complicações colorretais após a braquiterapia é efetivamente menor em comparação com a radiação por feixe externo<sup>10,15</sup>.

Estratégias podem ser utilizadas para diminuir a exposição ao tecido circundante. Dessa forma, modalidades mais recentes de entrega de radiação de feixe externo tentam entregar doses equívocas ou mais altas, mas com menor toxicidade para as áreas circundantes. Tais modalidades incluem radioterapia conformada tridimensional (3D-CRT) e radioterapia de intensidade modulada (IMRT)<sup>15</sup>. A 3D-CRT utiliza tomografia computadorizada para focalizar campos de radiação com uma taxa de dose constante, enquanto a IMRT utiliza métodos computacionais para orientação do feixe e ajustes de dose dentro do mesmo campo de feixe<sup>12,15</sup>. Ambos os métodos permitem o uso de doses mais altas de radiação para os tecidos-alvo com menor exposição do tecido normal<sup>16</sup>.

Estudos de escalonamento de dose usando 3D-CRT mostraram menos toxicidade retal tardia do que doses convencionais anteriores, mas um risco significativo de toxicidade retal permanece e provavelmente depende da porcentagem do volume retal que recebe radiação de alta dose<sup>16</sup>. Além disso, existem simulações tridimensionais guiadas por imagem para facilitar com que o feixe radioativo penetre mais precisamente no tecido tumoral, porém, ainda assim esse método resulta numa exposição significativa do tecido normal circundante<sup>1</sup>.

### **3.2. Fatores de risco**

A incidência da doença é influenciada pela técnica radioterápica empregada, pela dose total de radiação administrada, pela dose por sessão, pela forma como a energia da radiação se dissipa através dos tecidos e pelo volume de reto irradiado<sup>5,17,18</sup>. Além disso, existem outros fatores, relacionados tanto ao paciente quanto ao tratamento proposto, que também podem aumentar o risco de lesões intestinais e no reto após a exposição à radiação. Estes incluem a presença de doença vascular prévia, diabetes mellitus, doenças do colágeno, doença inflamatória intestinal, hipertensão arterial, aterosclerose, cirurgia abdominal prévia, doença inflamatória pélvica, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana e a combinação entre quimioterapia e radioterapia<sup>5,18,19</sup>. Outros fatores de risco estão relacionados aos hábitos de vida do paciente como tabagismo e etilismo<sup>5,19</sup>. Tais condições presumivelmente aumentam a lesão vascular e a isquemia intestinal, prejudicando o reparo tecidual. É interessante observar que os pacientes mais jovens (com idade inferior a 60 anos) também apresentaram um aumento de risco de desenvolver lesão<sup>8</sup>. Contudo, não está claro se isso se deve a uma resposta inflamatória acentuada pela exposição à radiação nesse grupo ou se esses pacientes simplesmente são mais propensos a relatar sintomas clinicamente significativos<sup>5,13</sup>.

### **3.3. Epidemiologia**

Até 75% dos pacientes submetidos à radioterapia sofrem danos agudos<sup>5</sup>. Por outro lado, a prevalência documentada da forma crônica tem variação de 5% a 20%<sup>3,13,19</sup>, ainda que possa ser subnotificada<sup>3</sup>. Adicionalmente, 5% dos pacientes que desenvolvem alguma forma de lesão actínica no reto experimentarão sangramento ativo na mucosa retal, frequentemente necessitando de tratamento imediato e múltiplas transfusões sanguíneas<sup>18</sup>.

### **3.4. Fisiopatologia**

A patogênese ainda não foi totalmente elucidada<sup>1,6</sup>. Contudo, acredita-se na lesão inicial da mucosa provocada pela radiação, seguida por um processo gradual de crescimento e remodelação do tecido conjuntivo, e, posteriormente, pela resposta do tecido à isquemia<sup>6</sup>.

A radiação ionizante provoca quebras de cadeia dupla no DNA, resultando no apoptose das células tumorais alvo desejadas<sup>12</sup>. No entanto, as células-tronco da cripta intestinal, que se dividem rapidamente no campo de radiação, podem ser inadvertidamente afetadas<sup>6</sup>.

Quando as células da cripta são eliminadas no lúmen, a cripta não pode ser repovoada com células epiteliais superficiais, resultando em involução da cripta, lesão da mucosa e exposição da lâmina própria às bactérias luminais, desencadeando uma resposta inflamatória aguda envolvendo linfócitos T, macrófagos e neutrófilos. Isso leva à degradação adicional da matriz extracelular e lesão do tecido mucoso e submucoso devido à produção de enzimas e metabólitos reativos de oxigênio por essas células inflamatórias, causando mais danos à parede intestinal<sup>5,6</sup>.

Após o término da radioterapia, as células da cripta intestinal se regeneram, repovoando a superfície da mucosa com epitélio, e a resposta inflamatória aguda diminui<sup>5,6</sup>. No entanto, por razões pouco compreendidas, a resposta inflamatória pode ser exagerada, resultando em ulceração seguida de fibrose progressiva e o desenvolvimento de alterações inflamatórias crônicas associadas a sintomas crônicos<sup>5,6</sup>. Além disso, a lesão de células vasculares e endoteliais desempenha um papel importante nos danos teciduais agudos e crônicos induzidos por radiação.

Após a exposição à radiação, as alterações microscópicas iniciais no intestino incluem células epiteliais danificadas da mucosa e distorção das células endoteliais vasculares. À medida que a lesão progride e/ou a dose de radiação aumenta, ocorre destruição das células epiteliais da mucosa em conjunto com a perda de linfócitos da lâmina própria, formação de abscesso na cripta eosinofílica e inchaço do endotélio arteriolar. Úlceras mucosas persistentes e progressivas ocorrem com edema

submucoso associado. Desenvolve-se neovascularização e dilatação de pequenos vasos<sup>5,6</sup>.

Os efeitos tardios da lesão por radiação no intestino incluem a formação de telangiectasia e atrofia da mucosa. Em regiões gravemente afetadas, desenvolve-se isquemia e fibrose progressiva, levando à formação de estenoses e perfuração intestinal. A doença crônica resulta de atrofia epitelial progressiva e fibrose associada a endarterite obliterativa, isquemia crônica da mucosa, fibrose submucosa e formação de novos vasos, levando a sintomas clínicos, que não serão discutidos aqui por ultrapassarem o escopo deste artigo e podem ser encontrados em outros lugares<sup>5,6,16</sup>.

#### **3.4.1. Lesão aguda**

A retite induzida por radioterapia é aguda quando ocorre dentro de 3 meses ou até 6 meses após o início da radioterapia, sendo resultado de danos a mucosa retal e muitas vezes tendo curso autolimitado, com cerca de 35% dos pacientes com sintomas leves que se resolvem espontaneamente sem a necessidade de qualquer tratamento<sup>4,11,15</sup>.

À inspeção endoscópica, o processo inflamatório resulta em dano epitelial manifestado com edema e eritema, podendo cursar com ulceração e descamação<sup>12</sup>. Além disso, essa fase é microscopicamente caracterizada pela presença de erosão do epitélio de revestimento e infiltrado inflamatório nas camadas mucosa e submucosa<sup>6</sup>, logo, há perda ou distorção da arquitetura das microvilosidades<sup>3</sup>. A biópsia colonoscópica da mucosa retal inflamada, embora não sendo geralmente, recomendada devido ao risco aumentado de sangramento e formação de fístula, permite a análise patológica do epitélio intestinal no qual mostra-se perda das células mucosas, cripta eosinofílica e neutrofílica, além de abscessos e edema endotelial das arteríolas<sup>14</sup>. A doença aguda pós radioterapia não aumenta o risco de proctite crônica por radiação e geralmente é autolimitada com a descontinuação do tratamento radioterápico.

### 3.4.2. Lesão crônica

A fisiopatologia envolve alteração do suprimento vascular da parede do reto levando a fibrose, espessamento transmural, ulceração e enterite obliterante progressiva. Na fase crônica, não há processo inflamatório associado, e os achados histopatológicos decorrem da vasculopatia de pequenos vasos <sup>5</sup>.

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<sup>4</sup>. 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<sup>4</sup>.

A transição entre as fases aguda e crônica ocorre de forma gradual, não havendo 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<sup>10</sup>. 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<sup>4</sup>.

O processo começa com a lesão inicial da mucosa induzida por radiação, seguida pelo lento crescimento e remodelação do tecido conjuntivo e, subsequentemente, a resposta do tecido à isquemia<sup>3</sup>. A radiação ionizante causa quebras na fita dupla do DNA, resultando no resultado desejado de apoptose das células tumorais alvo. Células-tronco de criptas intestinais que se dividem rapidamente no campo de radiação, no entanto, podem ser afetadas de forma semelhante inadvertidamente<sup>1,15</sup>.

Em última análise, quando as células da cripta existentes são finalmente eliminadas no lúmen, a cripta não pode ser repovoada com células epiteliais de superfície, resultando em involução da cripta, danos à mucosa e exposição da lâmina própria subjacente a bactérias luminais. Isso causa uma resposta inflamatória aguda envolvendo linfócitos T, macrófagos e neutrófilos. Ocorre degradação adicional da matriz extracelular e dano ao tecido mucoso e submucoso. Isso é secundário à produção significativa de enzimas e metabólitos reativos de oxigênio por essas células inflamatórias, causando mais danos à parede intestinal<sup>3,6,7</sup>.

Após o término da radioterapia, as células das criptas intestinais se regeneram e a superfície mucosa é repovoada com epitélio. A resposta inflamatória aguda diminui. No entanto, por razões pouco compreendidas, a resposta inflamatória pode ser exagerada, causando ulceração seguida de fibrose progressiva e desenvolvimento de alterações inflamatórias crônicas associadas a sintomas crônicos<sup>3,7,9</sup>. Evidências recentes de modelos animais sugerem que o recrutamento e o enxerto de células-tronco mesenquimais da medula óssea podem ser responsáveis pelo reparo de criptas danificadas. dano tecidual induzido por radiação<sup>3</sup>.

Os sintomas associados à proctite crônica por radiação são o resultado de uma combinação de fibrose e angiogênese<sup>7</sup>. A arterite obliterante que leva à trombose pode levar à isquemia tecidual. Neovascularização e telangiectasias resultam em sangramento retal. Tecido e esclerose vascular levam a estenoses, isquemia e potencialmente necrose intestinal<sup>9</sup>.

### 3.4.3. Sintomas

Os sintomas da retite actínica aguda podem incluir diarreia, náusea, cólicas, tenesmo, urgência, inchaço, dor, incontinência, secreção de muco e sangramento de menor intensidade os quais se desenvolverão em até 20% dos pacientes, necessitando de interrupção do tratamento<sup>3,9</sup>, sendo a diarreia o sintoma mais comum nessa fase, ocorrendo em 50 a 75% dos pacientes<sup>3</sup>.

Isso porque a reação inflamatória leva a diminuição da função colônica, o que aumenta a quantidade de fluido no local, prejudicando a absorção e resultando em diarreia aquosa ou mucóide que começa aproximadamente 2 a 4 semanas após a terapia<sup>14</sup>. Já a apresentação clínica da lesão crônica pode incluir os da aguda, mas apresentando também sangramento grave, estenoses, perfuração, fístula e obstrução intestinal. As perfurações e fístulas são as complicações menos frequentes, enquanto o sangramento retal é o sintoma mais comum<sup>3,9,11</sup>.

Baseada na gravidade dos sintomas, os grupos *Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)* e *European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)* criaram a classificação para a proctopatia actínica <sup>1</sup>. (Tabela1)

**Tabela 1: Graus de classificação da proctopatia actínica aguda e crônica segundo os critérios da RTOG/EORTC**

<b>Grau</b>	<b>Grau 0</b>	<b>Grau 1</b>	<b>Grau 2</b>	<b>Grau 3</b>	<b>Grau 4</b>
<b>Agudo</b>	Sem alterações	Aumento da frequência, alteração do hábito intestinal ou desconforto retal que prescinde do uso de analgésicos	Diarreia com necessidade de <u>medicação</u> 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 necessitando transfusão, dor e tenesmo com necessidade de sondagem, descompressão ou colostomia
<b>Crônico</b>	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 fistula

Legenda: EORTC, *European Organization for Research and Treatment of Cancer*; RTOG, *Radiation Therapy Oncology Group*  
 Fonte: Omer, 2022<sup>1</sup>

### 3.5. Diagnóstico

O diagnóstico é baseado na história clínica de exposição à radiação por neoplasia pélvica, associado aos sintomas de proctopatia. A confirmação se dá pelo 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 fístulas<sup>7</sup>.

Os achados endoscópicos na proctopatia por radiação crônica consistem principalmente em 3 formas: forma predominante de inflamação (edema, palidez da mucosa e úlcera), forma predominante de sangramento (friabilidade, hemorragia espontânea e angiectasia ou lesões semelhantes a malformações arteriovenosas) e a forma mista (com características de formas predominantes de sangramento e inflamação)<sup>3</sup>. Esses achados endoscópicos, de acordo com o *Vienna Rectoscopy Score* (VRS), podem ser graduados e determinam, com isso, o tratamento e prognóstico da proctopatia. (Tabela 2)

**Tabela 2: Graduação da proctopatia actínica de acordo com os achados endoscópicos da retite actínica hemorrágica pelo *Vienna Rectoscopy Score (VRS)***

<b>Grau</b>	<b>Mucosa Congesta</b>	<b>Telangiectasia</b>	<b>Ulceração</b>	<b>Restrição</b>	<b>Necrose</b>
0	Vermelhidão focal	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum
1	Difusa, não confluyente	único	Nenhum	Nenhum	Nenhum
2	Confluyente difuso	Múltiplo, não confluyente	Nenhum	Nenhum	Nenhum
3	Qualquer	Múltiplo, confluyente	Microulceração, superficial, < 1 cm <sup>2</sup>	Nenhum	Nenhum
4	Qualquer	Qualquer	Superficial, > 1 cm <sup>2</sup>	> 2/3 de diâmetro normal	Nenhum
5	Qualquer	Qualquer	Ulceração profunda, fístula, perfuração		Qualquer

Fonte: Traduzido de Furtado et al.<sup>20</sup>

Existem diversos escores utilizados para avaliar a retite actínica, além dos achados endoscópicos do *Vienna Rectoscopy Score (VRS)*<sup>20,21,22</sup>. A *Radiation Proctopathy System Assessment Scale (RPSAS)*<sup>23</sup>, por exemplo, é empregada em vários estudos para avaliar a severidade e frequência dos sintomas, classificando problemas em uma escala de 1 a 5, desde "1 - sem problemas" até "5 - problema muito grave que afeta significativamente a rotina diária e/ou requer repouso". Essa escala avalia a frequência de sintomas, abrangendo aspectos como diarreia, urgência fecal, dor retal, tenesmo, sangramento retal e incontinência fecal.

Outro escore utilizado é uma adaptação da escala de Chi et al. (2005)<sup>23</sup>, que gradua as lesões encontradas na sigmoidoscopia, começando com o grau 0 (ausência de achados patológicos) e alcançando o grau 4 (ulceração isquêmica profunda). Outras

escalas incluem o *Telangiectase Distribution Pattern Score (TDP)*<sup>20</sup>, que classifica desde a ausência de telangiectasias até o grau 4, indicando telangiectasias difusas, confluentes e circunferenciais, representando maior envolvimento do sistema vascular perirretal.

A Escala *Late Effects of Normal Tissue/Subjective-Objective-Management-Analytic (LENT-SOMA)*<sup>24</sup> é utilizada para avaliar as consequências do tratamento radioterápico, classificando os efeitos sobre o paciente. Além disso, o *Modified Radiation Toxicity Score (MRTS)*<sup>20</sup> é utilizado para analisar o impacto da terapia por radiação, avaliando a presença ou ausência de sintomas como sangramento, eritema da mucosa retal, diarreia que requer medicação para controle, ulceração retal, obstrução intestinal, necessidade de intervenção cirúrgica, entre outros.

A Escala Visual Analógica (EVA) é frequentemente empregada para avaliar a intensidade e gravidade da dor, sendo justificada pela rapidez com que pode ser respondida. Ela pode ser administrada de maneira rápida e repetitiva durante o acompanhamento do paciente, sendo aplicável tanto na prática clínica quanto em contextos de pesquisa<sup>25,26</sup>. A EVA é representada por uma linha reta de dez centímetros, não numerada, na qual a extremidade esquerda indica ausência de dor e a extremidade direita representa a pior dor imaginável. Os pacientes são solicitados a marcar um ponto ao longo dessa linha para indicar a intensidade percebida do sintoma. Essa escala é amplamente utilizada na mensuração da dor patológica com objetivos científicos, contribuindo para minimizar o aspecto subjetivo<sup>25,26</sup>. Yeoh et. al.,<sup>24</sup> empregaram uma variação dessa escala para avaliar sangramento, utilizando-a como ferramenta na avaliação subjetiva da quantidade ou intensidade de sangramento retal relatada pelos pacientes. Essa abordagem visa quantificar e monitorar sintomas, permitindo que os pacientes expressem visualmente a gravidade do seu sangramento.

### **3.6. Tratamento**

Embora a proctopatia actínica aguda seja autolimitada, sintomas como diarreia, náusea, cólicas, tenesmo, urgência, secreção de muco e sangramento leve podem surgir em até 20% dos pacientes, exigindo a interrupção do tratamento<sup>12</sup>. O tratamento

médico de suporte geralmente é o único tratamento necessário e inclui hidratação, antidiarreicos e possivelmente esteroides ou enemas de 5-aminosalicilatos<sup>11</sup>.

Existem poucas terapias médicas disponíveis para tratar a proctopatia crônica e todas têm sucesso limitado<sup>27</sup>. As intervenções podem ser amplamente categorizadas em terapias médicas, terapias endoscópicas e intervenções cirúrgicas<sup>12</sup>. Sucralfato, Metronidazol, Probióticos, Mesalazina, Corticosteroides, Oxigenoterapia Hiperbárica, Plasma de Argônio, aplicação de Formalina e cirurgia representam a base para o tratamento da doença pélvica induzida por radiação<sup>28</sup>. No entanto, mesmo que várias opções de tratamento estejam disponíveis as evidências existentes sobre tais abordagens terapêuticas não podem ser consideradas de alta qualidade, o que implica em ainda não estar claro a eficácia da maioria dos tratamentos individuais e simultâneos<sup>28,23</sup>. Tal cenário ocorre devido a serem poucos e de baixa qualidade os ensaios clínicos randomizados existentes ou são pequenos ensaios clínicos não randomizados, sendo a grande maioria dos artigos publicados relatos de casos ou séries de casos<sup>10,12,28,29</sup>.

Além disso, existe alta heterogeneidade clínica e metodológica dos estudos, pequenos tamanhos de amostra, curtos períodos de estudo e acompanhamento<sup>28,29</sup>. Outro ponto importante é que a maioria dos estudos não medem a qualidade de vida dos pacientes, não levando em consideração as possíveis complicações desses tratamentos<sup>28,29</sup>. Como também, apresentam dificuldade para graduar sintomas, gravidade endoscópica e resposta à terapia<sup>7</sup>. Ademais, vários estudos resultaram em medidas de resultados ambíguas, mostrando nenhuma medida de resultado estruturada para descrever e comparar os achados de diferentes estudos<sup>12</sup>.

O Sucralfato é um sal de alumínio de sacarose octa-sulfato administrado por via oral ou retal para tratar a sintomas hemorrágicos, é um dissacarídeo sulfatado que atua ligando-se a áreas de ulceração da mucosa<sup>28,29</sup>. Pode ser usado duas vezes ao dia em um enema de 1 g a 2 g ou como uma suspensão a 10% em água e o alívio dos sintomas pode ser esperado após uma a duas semanas<sup>29</sup>. A justificativa para a administração de Sucralfato reside em sua suposta propriedade de proteger a mucosa

formando um revestimento superficial viscoso e estimular a cicatrização da mucosa por sua ação angiogênica<sup>30</sup>. De acordo com Frazzoni<sup>31</sup>, estudos prospectivos publicados - incluindo um pequeno ensaio clínico randomizado controlado por placebo - o sucralfato tópico é eficaz no tratamento, pois reduz significativamente a entidade do sangramento retal. Além disso, reitera que os pacientes apresentam melhora dos sintomas variaram de 73% a 100% das coortes consideradas, após um período de acompanhamento entre quatro e seis semanas. Entretanto, ao aumento do intervalo de observação dos pacientes, os sintomas recorreram em 10%-20% dos pacientes.

O crescimento bacteriano é uma consequência significativa dos danos provocados pela radiação, desempenhando um papel crucial na má absorção, diarreia e distensão abdominal. Portanto, a utilização de antibióticos pode atenuar tais sintomas<sup>6</sup>. O metronidazol, um agente bactericida eficaz contra bactérias anaeróbias obrigatórias e facultativas, proporciona benefícios na redução da hipóxia, além de apresentar efeito imunomodulador<sup>31</sup>. Seu mecanismo de ação inclui propriedades anti-inflamatórias, contribuindo para a melhora da cicatrização da mucosa quando combinado com outras abordagens terapêuticas. Essas ações têm o potencial de diminuir o risco de sangramento retal e facilitar o manejo de doenças<sup>27,31</sup>.

O estudo de Cavcić et al. citado por Grodsky et al.<sup>6</sup> e Do et al.<sup>12</sup> comparou o uso de metronidazol (400 mg oral, três vezes ao dia) combinado com mesalazina (1 g, três vezes ao dia) e enema de betametasona (uma vez ao dia) com a utilização de mesalazina e betametasona, sem o metronidazol. A duração do tratamento foi de 4 semanas, e observou-se melhora no sangramento retal, na diarreia e no edema intestinal após 4 semanas, 3 meses e 12 meses pós-terapia<sup>6,12</sup>. O metronidazol é considerado um medicamento seguro, sendo que erupções cutâneas, náuseas e vômitos são os efeitos colaterais mais frequentemente relatados<sup>31</sup>.

Alguns autores sustentam algumas medidas que podem colaborar com a redução da frequência e da gravidade da patologia como o uso de probióticos, pois atua como um agente com a função de agir na renovação dos colonócitos<sup>1</sup>. Probióticos são formulações ou produtos que contêm microrganismos viáveis, claramente definidos e

em quantidade suficiente para promover alterações benéficas na microbiota intestinal, exercendo efeitos positivos no organismo<sup>32</sup>. Os probióticos mais comumente empregados incluem os gêneros *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*. O mecanismo de ação potencial desses microrganismos foi objeto de investigação em diversos estudos<sup>31,32</sup>. Evidências sugerem que os probióticos possuem um notável efeito imunomodulador, atuando em células epiteliais, células dendríticas, monócitos/macrófagos e linfócitos<sup>31</sup>. Além disso, demonstram atividade antimicrobiana contra cepas bacterianas patogênicas, mediada pela redução do pH, secreção de peptídeos antimicrobianos, inibição da invasão bacteriana e impedimento da adesão ao epitélio intestinal<sup>31</sup>. Contribuem para a melhoria da integridade e função da barreira intestinal, promovendo a produção de ácidos graxos de cadeia curta, especialmente o butirato<sup>31,32</sup>. Em resumo, os probióticos têm o potencial de preservar ou restaurar a microflora intestinal durante e após a radioterapia, notadamente ao reduzir a incidência de diarreia induzida pela radiação<sup>31</sup>. Nascimento<sup>32</sup>, cita meta-análise realizada por Hamad et al., que teve como conclusão melhores resultados no controle da diarreia associada à radioterapia após o uso de probiótico.

A mezalazina, cujo componente ativo é o ácido 5-aminossalicílico, é reconhecida por sua eficácia no tratamento de colite ulcerativa distal e doença de Crohn<sup>1</sup>. Ela é formulada em duas apresentações, como enema (para administração oral) e supositório (para administração retal)<sup>3</sup>. O enema é direcionado à flexura esplênica, sendo apropriado para pacientes com afecções no lado esquerdo do intestino, enquanto o supositório alcança o cólon sigmoide, tornando-se a opção preferida para pacientes com doenças no reto ou no protossigmoide distal<sup>5</sup>. A justificativa o uso da mezalazina reside no sucesso do uso dessas substâncias no tratamento de doenças inflamatórias intestinais e no seu impacto sobre o metabolismo dos eicosanoides, cuja produção aumenta durante a fase aguda da toxicidade<sup>12</sup>. Seo et al.<sup>3</sup> conduziu um estudo prospectivo que revelou que a terapia com supositórios de mesalazina não apenas controlou o sangramento retal, mas também aliviou os sintomas de tenesmo, frequência de evacuações e dor retal na proctite por radiação. Os pacientes do estudo foram tratados com supositórios de mesalazina ao longo de 24 semanas. Além disso, a pesquisa demonstrou que o sangramento retal e a frequência das fezes puderam ser aliviados após 2 semanas de tratamento, enquanto um período de tratamento mais

prolongado, de pelo menos 4 semanas, foi necessário para melhorar os sintomas de tenesmo. Já a dor retal exigiu um tratamento de, pelo menos, 8 semanas para ser aliviada. Na sua conclusão, o estudo constatou uma melhora estatisticamente significativa não apenas na telangiectasia, mas também no edema da mucosa e nas ulcerações após um tratamento prolongado com supositórios de mesalazina.

Os corticosteroides, como hidrocortisona, prednisolona e betametasona, são utilizados em diversos enemas para o tratamento da proctopatia por radiação<sup>6</sup>. Esses enemas são introduzidos no reto e permanecem por vários minutos, normalmente administrados uma vez ao dia. O tratamento pode estender-se por um período de 2 a 4 semanas<sup>16</sup>. Os enemas de corticosteroides possuem um amplo espectro de efeitos metabólicos fisiológicos, exercendo sua ação anti-inflamatória ao bloquear a cascata do ácido araquidônico, inibindo a liberação e produção de citocinas, suprimindo a liberação de histamina e estabilizando as membranas celulares<sup>5</sup>. Em um estudo prospectivo, duplo-cego, randomizado e controlado citado por Denton et al.<sup>33</sup> conduzido por Kochhar et al. foram comparados enemas de sulfasalazina mais prednisolona com enemas de sucralfato (2 g em 20 ml de água) em pacientes com proctopatia por radiação crônica. Os resultados sugeriram que ambos os tratamentos tiveram efeitos benéficos, embora os enemas de sucralfato tenham demonstrado uma superioridade no resultado clínico geral. Além disso, observou-se uma melhor tolerância por parte dos pacientes em relação aos enemas de sucralfato.

A coagulação com plasma de argônio é uma terapia termoablativa sem toque, na qual se utiliza gás argônio ionizado para causar uma reação térmica<sup>34</sup>. Sendo uma forma de eletrocautério, na qual uma diatermia monopolar é transmitida ao tecido alvo através do gás ionizado sem contato (0,8–3,0 mm do alvo)<sup>35</sup>. Uma sonda é introduzida na área de tratamento e o gás argônio, que por si só não é inflamável, é pulverizado na superfície a ser tratada e ionizado em 6.000 volts por meio de fios elétricos na sonda<sup>8</sup>. Uma corrente de alta frequência se desenvolve entre o eletrodo e o tecido subjacente, resultando em coagulação e dessecação<sup>34</sup>. O tecido dessecado perde condutividade elétrica, proibindo a desvitalização profunda do tecido tratado. A coagulação é obtida aquecendo o tecido tratado e ocorre queima dos vasos sangrantes, interrompendo assim a hemorragia retal<sup>5,31</sup>. APC é certamente a técnica mais estudada no manejo desta doença. No entanto, até agora, não houve consenso

sobre as melhores configurações de APC (taxa de fluxo de gás e potência). As configurações de potência relatadas na literatura variam de 25 a 80 W e vazão de 0,6 a 2,5 L/min<sup>9</sup>. Tradicionalmente, a APC não é aplicada em toda a área afetada em uma sessão de tratamento, principalmente se houver envolvimento generalizado, devido à preocupação com a criação de estenoses e outras complicações locais<sup>34</sup>. Como tal, estudos relataram múltiplas sessões para tratar a área total da superfície afetada<sup>35</sup>. O número médio de sessões varia de 1 a 3,7 com uma média cumulativa geral calculada de 2,13 sessões por paciente. Os intervalos das sessões APC variam de 2 dias a 8 semanas<sup>8</sup>. Peng et al.<sup>36</sup> cita que vários estudos relataram que todos os pacientes tiveram uma diminuição nas necessidades de transfusão e uma melhora na anemia. A mediana dos níveis mais baixos de hemoglobina foi de 9,6 g/dL (variação de 5,1 a 14,1) antes do tratamento e a melhora mediana dos níveis de hemoglobina após o tratamento foi de 2,05 g/dL (variação de 0,5 a 5,1) em um estudo de Hortelano et al. Entretanto, segundo<sup>1</sup>. Devido ao baixo número de estudos bem controlados, duplo cegos e randomizados não é possível acessar a eficácia real da utilização do Plasma de Argônio. Além disso, a taxa relatada de eventos adversos com plasma de argônio é variável, provavelmente devido à falta de configurações padrão de APC, à variação nos critérios para definir eventos adversos e aos períodos de acompanhamento variáveis. O evento adverso mais comum relacionado à APC foi dor abdominal, retal ou anal, que pode estar relacionada a ulcerações causadas pelo próprio tratamento ou distensão intestinal excessiva devido à rápida instilação de gás argônio<sup>34</sup>. Outros efeitos colaterais graves, como a ocorrência de ulceração profunda, fístula, formação de estenose, sangramento, perfuração e efeitos graves e às vezes dor crônica, reflete o risco de qualquer terapia em tecidos cronicamente isquêmicos<sup>31</sup>.

A formalina é uma solução de formaldeído misturada com metanol. A formalina pode ser administrada como enemas, irrigação em pequenas alíquotas ou compressas de algodão embebidas aplicadas sob orientação sigmoidoscópica/proctoscópica rígida<sup>13</sup>. A aplicação por irrigação costuma ser com solução de formalina a 3,6, 4 ou 5%, e a aplicação direta com gaze embebida em formol, feita com solução a 4 ou 10%<sup>14</sup>. Aplicada topicamente, seu mecanismo de ação é provavelmente resultado da cauterização química local dos vasos telangiectásicos da mucosa retal<sup>5,13,27,29</sup>. Independente do método utilizado, a maioria dos autores recomenda a lavagem do reto com solução salina após a aplicação da formalina<sup>35</sup>. Para a proteção do períneo,

podem ser aplicadas várias camadas de pomada protetoras antes do procedimento, ou ainda um cateter de Foley pode ser introduzido e insuflado no reto para evitar qualquer fuga de formalina à mucosa anal e ao períneo. Além disto, uma gaze pode ser colocada acima da margem de sangramento a fim de proteger a mucosa saudável<sup>14</sup>. O uso de formalina, entretanto, não é um procedimento isento de riscos. As complicações conhecidas com a terapia com formalina incluem dor anorretal, incontinência fecal, diarreia grave, febre, colite grave induzida por formalina, estenoses anais ou retais e perfuração retal ou ulceração retal<sup>13</sup>. Entretanto, Samalavicius et al.<sup>7</sup> refere a terapia com aplicação de formalina como uma terapia barata, simples e altamente eficaz para a proctopatia hemorrágica induzida por radiação e produziu poucas complicações no seu estudo, com uma taxa de resposta clínica de 82,3%.

A oxigenoterapia hiperbárica é empregada para combater o processo patológico da isquemia, que envolve a redução do fluxo sanguíneo para a parede retal<sup>17</sup>. A terapia hiperbárica com oxigênio envolve a administração de oxigênio puro a pacientes em um ambiente pressurizado, como uma câmara hiperbárica. Dentro dessa câmara, a pressão atmosférica é aumentada para até três vezes o valor normal. Sob tais condições, os pulmões podem absorver quantidades significativamente maiores de oxigênio em comparação com a pressão atmosférica convencional<sup>15</sup>. Esse aumento no fornecimento de oxigênio ao sangue pode ter efeitos benéficos, incluindo a indução do crescimento de novos vasos sanguíneos nos tecidos moles (efeito angiogênico) e a possibilidade teórica de inibir o crescimento bacteriano, o que preserva os tecidos com suprimento sanguíneo marginal e reduz a produção de toxinas<sup>15,17</sup>. Adicionalmente, a terapia hiperbárica estimula a liberação de fatores de crescimento e células-tronco, promovendo assim o processo de cicatrização de feridas. Além disso, é sugerido que essa terapia possa reverter as alterações progressivas induzidas pela radioterapia e melhorar sintomas adicionais, como problemas relacionados ao sistema urinário<sup>5,15</sup>. Hanson et al.<sup>34</sup> menciona dois estudos em que o oxigênio hiperbárico foi avaliado. O primeiro estudo, conduzido por Clarke et al., foi um estudo cruzado, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. Nesse estudo, 120 pacientes foram avaliados, dos quais 89% no grupo do oxigênio hiperbárico apresentaram melhora clínica em comparação com 63% no grupo placebo. No entanto, após a troca dos grupos, as diferenças foram eliminadas. O

segundo estudo, realizado por Venkitaraman et al. foi retrospectivo e avaliou 65 pacientes. Eles compararam aqueles que receberam 30 ou mais tratamentos com aqueles que receberam menos de 30 tratamentos. No grupo que recebeu 30 ou mais tratamentos, 44 pacientes responderam positivamente à terapia (71%). Em contraste, todos os três pacientes que receberam menos de 30 tratamentos com câmara hiperbárica não apresentaram resposta à terapia. A terapia hiperbárica com oxigênio demonstrou ser segura e bem tolerada, com potencial para melhorar os sintomas. No entanto, é importante notar que a disponibilidade das instalações para oxigênio hiperbárico nem sempre é garantida, e os tratamentos envolvem um consumo de tempo significativo e custos elevados.

A cirurgia é considerada o último recurso no tratamento da doença crônica por radiação é tipicamente reservada para pacientes que apresentam sangramento retal persistente ou quando as abordagens médicas e endoscópicas não conseguem proporcionar alívio dos sintomas, como nos casos de estenose, fístula ou abscesso<sup>11</sup>. Estima-se que menos de 10% dos indivíduos com a doença crônica necessitam de intervenção cirúrgica<sup>5,18</sup>. As intervenções cirúrgicas podem ser desafiadoras do ponto de vista técnico, devido a aderências e outros danos resultantes da exposição à radiação na região pélvica<sup>12</sup>. A criação de uma derivação fecal através de colostomia ou ileostomia é frequentemente a razão pela qual os pacientes são encaminhados a cirurgias<sup>15</sup>. Essa derivação do fluxo fecal ajuda a reduzir sintomas como dor, tenesmo, drenagem e infecção, embora não seja comum a eliminação completa desses sintomas<sup>19</sup>. Além disso, uma ostomia pode melhorar os sintomas relacionados à incontinência e estenose, porém seu efeito sobre o sangramento é limitado<sup>27</sup>. Em situações complexas, como doença fistulosa complicada, hemorragia intratável ou estenoses graves, pode ser necessário realizar uma proctectomia cirúrgica com ou sem reconstrução<sup>29</sup>. No entanto, essa abordagem definitiva vem acompanhada de morbidades significativas, incluindo uma taxa extremamente elevada de fístulas anastomóticas nos casos de reconstrução ou complicações frequentes na ferida perineal quando a reconstrução não é tentada<sup>11</sup>.

Dessa forma, percebe-se que existe uma grande variedade de opções terapêuticas, mas ainda sem existir uma definição do tratamento padrão ouro para pacientes com retite actínica. A avaliação da eficácia do formaldeído, por meio de uma revisão

sistemática de ensaios clínicos, poderá fornecer mais conhecimento ao tratamento da proctopatia actínica, especialmente por se tratar de uma terapia mais acessível e, possivelmente, de menor custo.

## **4. METODOLOGIA**

### **4.1. Desenho de estudo**

Trata-se de um estudo com o desenho de uma Revisão Sistemática, classificado como secundário em relação à originalidade dos dados clínicos. O delineamento da revisão sistemática ocorreu através da estratégia PICO, elaborada a partir do protocolo *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*.

### **4.2. Amostra a ser estudada, critérios de inclusão e de exclusão**

Foram analisados ensaios clínicos randomizados, publicados em inglês ou português, nos quais os pacientes foram submetidos à radioterapia pélvica, apresentando proctopatia actínica como efeito colateral e tratados com Formaldeído. Os estudos foram encontrados nas bases de dados citadas no capítulo infra. Foram excluídos os artigos que possuíam uma temática discordante da proposta nesse trabalho, estudos em duplicata entre as bases de dados, relatos de caso, ensaios clínicos não randomizados, revisões sistemáticas, estudos observacionais. Além disso, foram incluídos estudos relatados como texto completo e excluídos aqueles publicados apenas como resumo ou dados não publicados. Não houve restrição de data de publicação neste recorte.

### **4.3. Instrumento de coleta de dados**

A coleta de dados foi executada nas plataformas de dados *Ovid/Medline*, *Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)* e *PubMed*.

Os descritores utilizados, tendo como base a estratégia PICO, foram associados por meio de operadores booleanos conjurando a seguinte fórmula: (((*Radiation proctopathy*) OR (*Chronic radiation coloproctopathy*)) OR (*actinic rectitis*)) OR (*Radiation Proctitis*) OR (*Chronic haemorrhagic radiation proctitis*))OR (*Chronic radiation proctitis*)) OR (*radiation-induced proctitis*)) OR (*Chronic radiation proctopathy*)) OR (*chronic radiation-induced rectal bleeding*)) OR (*chronic hemorrhagic radiation proctitis*)) OR (*hemorrhagic radiation-induced proctopathy*)) OR (*late rectal problems* OR (*haemorrhagic radiation-induced proctopathy*)) OR (*chronic radiation-induced proctopathy*)) OR (*chronic hemorrhagic radiation proctopathy*)) OR (*Radiation-induced Late Gastrointestinal Toxicity* )) OR (*radiation induced proctopathy*)) OR (*Lower Gastrointestinal Hemorrhage* OR *pelvic radiation disease*)) OR (*chronic postradiation proctopathy*)) OR (*rectal bleeding*)) OR (*Gastrointestinal consequences of cancer treatment*)) AND (((((( *Formaldehyde*) OR (*formalin* OR *topical formalin instillation*)) OR (*Endoscopic management* ))OR (*Endoscopically* ))OR (*Endorectal formalin instillation*))OR (*Formalin application*)) OR (*endoscopic ablation*)) OR (*Formalin therapy*)) AND ((((((*Randomized Controlled Trial*) OR (*controlled clinical trial*)) AND (*comparative study* )) OR (*clinical trial* )) OR (*randomized* )) OR (*placebo*)) OR (*drug therapy*)) OR (*randomly*)) OR (*trial*)) OR (*groups*)).

#### **4.4. Processo de Seleção**

A identificação e seleção dos estudos ocorreu por meio do *screening* dos títulos e resumos dos artigos pré-selecionados a partir das buscas bibliográficas iniciais, para que fossem escolhidos somente aqueles que preenchessem corretamente os critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos, ocorrendo a exclusão daqueles que se encaixavam nos critérios de exclusão, com o registro do motivo da ilegibilidade, organizados em uma planilha do Microsoft Excel. Em seguida, os artigos pré-selecionados foram lidos em sua íntegra, apenas por um examinador, a fim de assegurar o respeito aos critérios da revisão e manter a qualidade da revisão sistemática. Para fazer a análise da qualidade dos artigos selecionados, foi utilizado o questionário RoB 2 para ensaios clínicos randomizados.

#### 4.5. Extração de dados e variáveis analisadas

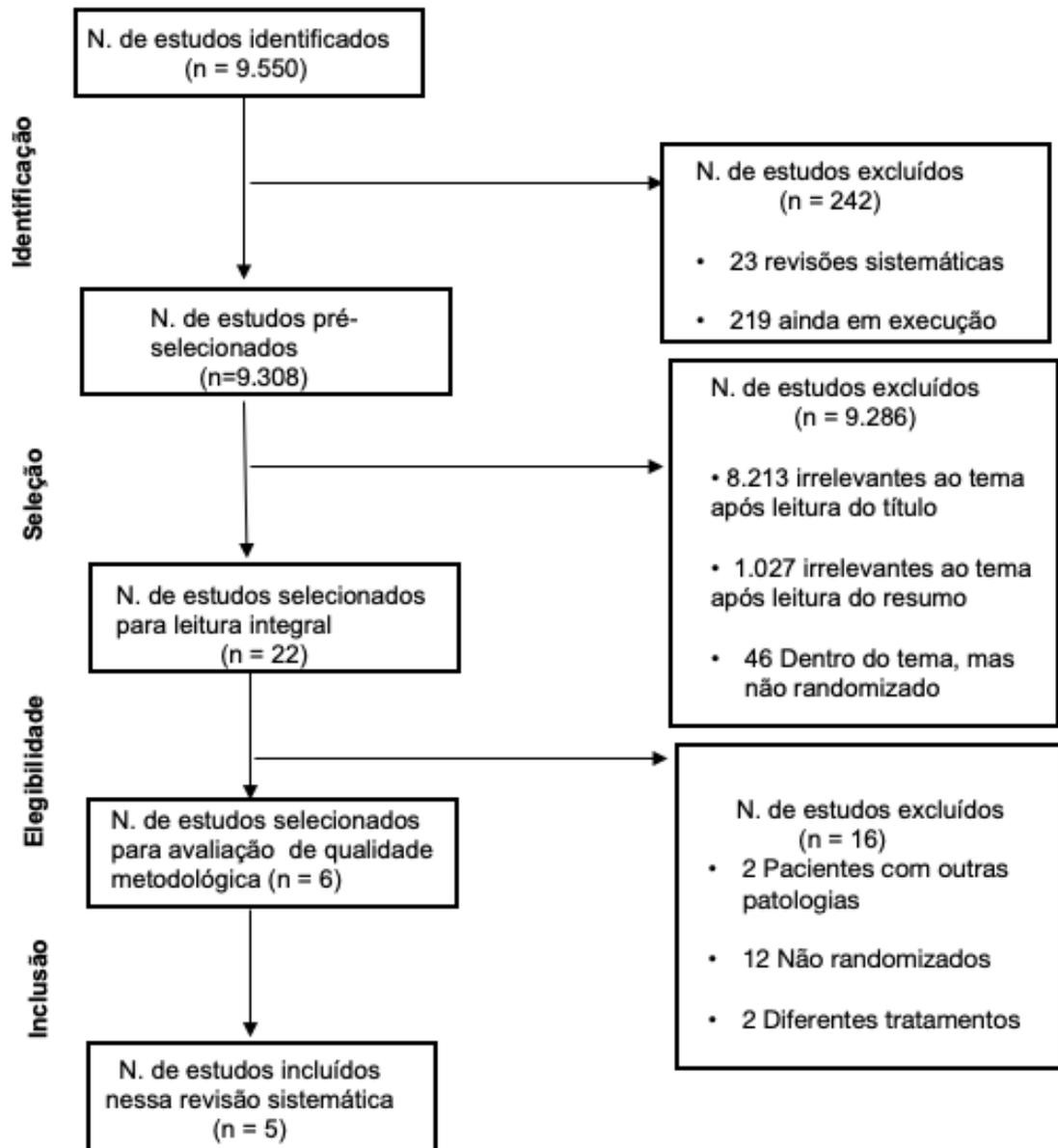
Os seguintes dados foram extraídos dos estudos: os autores, ano da publicação, em qual revista científica foram publicados, os tamanhos de suas amostras, quantidade de aplicações do tratamento, tempo de seguimento, além dos métodos e critérios analisados. Em concordância com o que esse estudo se propõe a analisar, foi discutido o estudo ter incluído a pontuação de *Vienna Rectoscopy Score* (VRS), *telangiectasia distribution pattern score* (TDP), *modified radiation toxicity score* (MRTS), *The endoscopic therapeutic success* (ETS), *Late Effects in Normal Tissues Subjective, Objective, Management, and Analytic* (LENT-SOMA modificado), *visual analogue scales* (VAS), avaliação da melhoria do sangramento retal e sintomas relacionados, como diarreia, tenesmo, frequência de fezes, urgência de fezes, necessidade de transfusão, valor de hematócrito, nível de hemoglobina, achados sigmoidoscópicos com base na classificação modificada relatada por Chi et al. (2005) e satisfação dos pacientes.

## 5. RESULTADOS

### 5.1. Identificação e seleção dos estudos

Após a aplicação da estratégia de busca em 27 de abril de 2023, encontrou-se 932 artigos na plataforma Central; 8.545 artigos na plataforma PubMed; 73 artigos na plataforma Medline; somando um total de 9.550 estudos. Desses, 219 foram excluídos por ainda estarem em fase de execução e 23 por serem revisões sistemáticas, totalizando 242 estudos. Os 9.308 restantes tiveram seus títulos lidos, com a exclusão subsequente de 8.213 estudos, por não apresentarem relação com o tema dessa revisão. Dos que sobraram, 1.027 tiveram os resumos lidos, mas também foram eliminados por se tratar de tratamentos diferentes do interesse da presente revisão e existirem estudos em duplicata. Além disso, 46 estudos foram excluídos mesmo tendo relação com o tema, pois não se tratava de ensaio clínico randomizado. Por fim, foram selecionados 22 artigos para leitura completa, sendo que desses foram excluídos: 2 estudos que eram do tratamento de interesse, mas para outras patologias; 2 eram da doença de interesse, mas com outro tratamento; 12 não eram randomizados. Os 6 estudos restantes foram incluídos nessa revisão sistemática. O fluxograma da seleção dos estudos está demonstrado na Figura 1.

Figura 1 - Fluxograma de seleção dos estudos



Fonte: própria autora

## 5.2. Avaliação da Qualidade Metodológica e Risco de Viés

Para realizar a avaliação da qualidade metodológica e a análise do viés dos artigos selecionados, será utilizado o instrumento *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB2)*, para os artigos de ensaio clínico randomizado, os quais foram avaliados em cinco domínios propostos pelo instrumento: a) vieses do processo de randomização; b) vieses devido a desvios das intervenções pretendidas; c) vieses

devido a dados faltantes dos desfechos; d) vieses na aferição dos desfechos e e) vieses na seleção dos resultados reportados com posterior classificação com baixo risco de viés ou alto risco de viés.

**Tabela 3 - Risco de viés dos ensaios clínicos randomizados (RoB 2)**

AUTOR	RANDOMIZAÇÃO	DESVIO DAS INTERVENÇÕES PRETENDIDAS	DADOS FALTANTES DOS DESFECHOS	MEDIDA DOS DESFECHOS	SELEÇÃO DO RESULTADO REPORTADO	AVALIAÇÃO GLOBAL
Pui et al	●	●	●	●	●	●
Sahakitrungruang et al	●	●	●	●	●	●
Ramakrishnaiah et al	●	●	●	●	●	●
Furtado	●	●	●	●	●	●
Yeoh	●	●	●	●	●	●

Legenda: ● :baixo risco de viés; ● : algumas preocupações; ● :alto risco de viés  
Fonte: própria autora.

### 5.3. Características gerais dos estudos analisados

Os artigos selecionados reuniram uma amostra de 250 participantes, sendo que os cânceres primários dos pacientes eram predominantemente de colo de útero (67,6%), seguido por útero (9,2%), vagina (1,2%), próstata (21,6%) e de origem desconhecida (0,4%). A maioria dos participantes era do sexo feminino (78,4%).

Em Furtado et al. <sup>20</sup> foram randomizados 34 pacientes, sendo 15 mulheres, sendo distribuídos 18 participantes para o grupo formalina e 16 do grupo plasma de argônio. A idade média dos participantes do estudo foi de 68 anos (variação: 36 a 83). As mulheres foram previamente diagnosticadas com câncer de colo de útero. E os homens para neoplasia de próstata. Dos 18 pacientes randomizados para o grupo

formalina, 13 concluíram o estudo e estavam disponíveis para análise estatística dos dados, 4 ainda estavam em tratamento na conclusão do estudo e 1 faltou ao acompanhamento. Dos 16 pacientes randomizados para o grupo plasma de argônio, 14 finalizaram o tratamento e foram incluídos na análise dos dados, 1 faltou ao acompanhamento e 1 faleceu por causas não relacionadas a retite actínica.

No estudo conduzido por Pui et al.<sup>21</sup> todas as participantes eram do sexo feminino. Dentre essas, 18 (54%) foram diagnosticadas com câncer de colo uterino, 15 (44%) com câncer uterino e 1 (3%) com câncer vaginal. A média de idade dos participantes foi de 59 anos (variando de 37 a 78), com 62 anos (variando de 37 a 78) no grupo Formalina e 56 anos (variando de 40 a 76) no grupo Irrigação ( $p= 0.132$ ). Durante o decorrer do estudo, foram avaliados 44 pacientes. Nove destes foram excluídos devido a sintomas leves (cinco casos), ulcerações profundas (dois casos), estenose (um caso) e fístula (um caso). O total remanescente de 35 pacientes foi recrutado e randomizado, sendo 17 pacientes no grupo Formalina e 18 pacientes no grupo Irrigação, respectivamente. Entretanto, um participante abandonou o grupo de irrigação, resultando em ambos os grupos com 17 pacientes que concluíram o estudo.

No estudo conduzido por Sahakitrungruang et al.<sup>22</sup> foram recrutadas 45 mulheres e 5 homens. A média de idade dos participantes no grupo de Irrigação foi de 64 anos (variação de 31 a 85 anos), enquanto no grupo de Formalina foi de 64 anos (variação de 27 a 80 anos) ( $p = 0,98$ ). Dentro do grupo de irrigação, 18 indivíduos haviam sido previamente diagnosticados com câncer de colo do útero, 3 com câncer de corpo do útero, 1 com câncer de vagina e 3 com câncer de próstata. No grupo de Formalina, 16 tinham histórico de câncer de colo do útero, 5 de câncer de corpo do útero, 1 de câncer de vagina, 2 de câncer de próstata e 1 de origem desconhecida. Perdas de acompanhamento foram registradas com 1 participante no grupo de Irrigação e 2 no grupo de Formalina. Assim, do total de 50 pacientes randomizados, 24 do grupo de Formalina e 23 do grupo de Irrigação concluíram o estudo.

No estudo conduzido por Ramakrishnaiah et al.<sup>23</sup>, as pacientes foram divididas em faixas etárias de 40 a 65 anos em ambos os grupos. Isso incluiu 16 participantes (15,7%) com idades entre 40 e 45 anos, 30 (29,4%) entre 46 e 50 anos, 39 (38,2%)

entre 51 e 55 anos, 14 (13,7%) entre 56 e 60 anos, e 3 (2,9%) entre 61 e 65 anos. A média de idade foi de  $50,8 \pm 5,0$  anos no Grupo Formalina e  $51,8 \pm 5,1$  anos no Grupo Enema. Inicialmente, 124 pacientes foram consideradas elegíveis, mas 22 foram excluídas por não atenderem aos critérios de inclusão. Posteriormente, 102 pacientes foram randomizadas, resultando em 51 em cada grupo não houve perdas durante o acompanhamento. Todas as pacientes tinham sido previamente tratadas para câncer de colo de útero.

No estudo realizado por Yeoh et al.<sup>24</sup>, a média de idade dos pacientes no momento da randomização para o grupo de plasma de argônio foi de 73 anos (intervalo de 49 a 87), o mesmo no grupo de formalina que foi de 73 anos (intervalo de 63 a 82). Todos os pacientes eram do sexo masculino com histórico de câncer de próstata. Foram 30 homens elegíveis, randomizados com idade média 72 [49-87] anos), 17 e 13 pacientes foram alocados para grupo plasma de argônio e formalina tópica, respectivamente.

As informações referentes ao autor, ano, país e jornal de publicação, técnicas comparadas, bem como as características avaliadas, estão apresentadas na Tabela 4.

Tabela 4 - Características gerais dos estudos e critérios avaliados antes e após o tratamento da retite actínica

AUTOR	ANO	PAÍS DE PUBLICAÇÃO	JORNAL DE PUBLICAÇÃO	TÉCNICAS COMPARADAS	CARACTERÍSTICAS AVALIADAS
Furtado et al. <sup>20</sup>	2021	Brasil	Gastrointestinal Endoscopy	Formalina à 5% e plasma de argônio	Avaliação de achados endoscópicos de acordo com o <i>Vienna score</i> e o <i>telangiectasia distribution pattern score</i> (TDP); o impacto da proctite por radiação na vida dos pacientes foi avaliado de acordo com <i>Modified Radiation Toxicity Score</i> (MRTS) e análise dos níveis de hemoglobina
Pui et al. <sup>21</sup>	2020	Malásia	Asian Pacific Journal of Cancer Prevention	Irrigação com água e antibióticos orais versus aplicação de formalina à 4%.	Avaliação da melhoria do sangramento retal e sintomas relacionados, como diarreia, tenesmo, frequência de fezes, urgência de fezes, necessidade de transfusão e achados endoscópicos usando o <i>Vienna score</i> (VS).
Sahakitrungruang et al. <sup>22</sup>	2012	Tailândia	Diseases of the Colon & Rectum	Irrigação com água e antibióticos orais, formalina à 4%.	Avaliação dos episódios de sangramento retal, frequência, urgência, diarreia e tenesmo. Os achados endoscópicos foram avaliados pelo <i>Vienna Score</i> (VS). Além disso, foram avaliados os valores de hematócrito e o número de pacientes que necessitaram de transfusão de concentrado de hemácias. Satisfação dos pacientes.
Ramakrishnaiah et al. <sup>23</sup>	2012	África do Sul	Colorectal Disease	Formalina à 4% e enema de retenção de sucralfato-esteróide	Classificação dos sintomas pela <i>Radiation Proctopathy System Assessment Scale</i> (RPSAS) e achados sigmoidoscópicos com base na classificação modificada relatada por Chi et al. (2005)

Fonte: própria autora

**Tabela 4 - Características gerais dos estudos e critérios avaliados antes e após o tratamento da retite actínica (continuação)**

AUTOR	ANO	PAÍS DE PUBLICAÇÃO	JORNAL DE PUBLICAÇÃO	TÉCNICAS COMPARADAS	CARACTERÍSTICAS AVALIADAS
Yeoh et al. <sup>24</sup>	2013	Austrália	International Journal of Radiation	Formalina à 4% e plasma de argônio.	Avaliação de sintomas anorretais com <i>modified LENT-SOMA [Late Effects in Normal Tissue: Subjective, Objective, Management, and Analytic]</i> e <i>visual analogue scales (VAS)</i> para sangramento retal; função anorretal (manometria e distensão graduada do balão retal); morfologia esfinteriana anal (ultrassom endoanal).

Fonte: própria autora

#### 5.4. Critérios de inclusão

Em Furtado et al.<sup>20</sup> os critérios de inclusão abrangeram indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos, que apresentaram resposta insatisfatória a tratamentos conservadores prévios, e que mantiveram boas condições hemodinâmicas e cardiorrespiratórias, permitindo a realização de colonoscopias sob sedação anestésica.

Os pesquisadores estabeleceram critérios de inclusão para seus estudos. Em Pui et al.<sup>21</sup> foram considerados elegíveis os pacientes que haviam sido previamente submetidos à radioterapia pélvica por feixe externo há mais de 3 meses e que apresentavam proctite hemorrágica induzida por radiação, com a ocorrência de pelo menos um episódio de sangramento retal por semana.

No estudo conduzido por Sahakitrungruang et al.<sup>22</sup> os participantes incluídos apresentavam proctite hemorrágica por radiação com sintomas por um período superior a 6 meses, sem a ocorrência de complicações, como estenose retal, ulceração profunda, formação de fístula ou sepse.

Em Ramakrishnaiah et al.<sup>23</sup> foram incorporados ao estudo com sangramento retal decorrente de proctite hemorrágica crônica por radiação após tratamento radioterápico para carcinoma do colo do útero.

No estudo conduzido por Yeoh et al.<sup>24</sup> foram incluídos pacientes que haviam concluído a radioterapia externa para carcinoma de próstata há pelo menos 6 meses. Esses pacientes apresentavam sangramento retal intratável, caracterizado por uma frequência de 1 ou mais episódios por semana e/ou a necessidade de transfusões sanguíneas, atribuído à presença de proctite crônica induzida por radiação. Além disso, os critérios de inclusão exigiam a ausência de necessidade constante de medicamentos que pudessem afetar a motilidade anorretal, como analgésicos opioides e agentes antidiarreicos.

### 5.5. Critérios de exclusão

Em Furtado et al.<sup>20</sup> os critérios de exclusão compreenderam a ocorrência de eventos adversos graves relacionados à proctopatia por radiação ou a tratamentos prévios para a doença, tais como úlceras profundas e extensas (maior que 10 mm de diâmetro) ou fístulas. Além disso, foram considerados como critérios de exclusão a presença de alergia à formalina, qualquer comorbidade que impedisse a participação contínua no estudo e a recusa do paciente em participar da pesquisa.

No estudo de Pui et al.<sup>21</sup> foram excluídos pacientes com proctite crônica por radiação que apresentavam complicações significativas, tais como estenose, fístula, úlcera profunda e sepse. Além disso, foram excluídos pacientes com proctite hemorrágica por radiação que necessitavam de intervenções adicionais, como cirurgia, quimioterapia ou radioterapia para tratar sua doença primária. Também foram excluídos pacientes alérgicos à ciprofloxacina e metronidazol, bem como aqueles que estavam em tratamento com formalina, APC ou terapia com esteroides nos últimos 30 dias, e aqueles em uso de anticoagulantes.

No estudo de Sahakitrungruang et al.<sup>22</sup> foram excluídos pacientes alérgicos à ciprofloxacina e ao metronidazol. Além disso, embora tenham sido 69 pacientes com proctite por radiação avaliados quanto à elegibilidade no estudo, 19 pacientes excluídos: 11 por sintoma menor, 3 por ulceração retal profunda, 2 por estenose retal e 3 por fístula retovaginal.

No estudo de Ramakrishnaiah et al.,<sup>23</sup> foram retirados da amostra pacientes com malignidade residual, fístula, estenose, condições perianais dolorosas, hemorroidas, fissura anal e lesões que se estendem para além do alcance do sigmoidoscópio rígido. Por sua vez, Yeoh et al.<sup>24</sup> não mencionam explicitamente critérios de exclusão.

## 5.6. Características gerais dos pacientes antes da inclusão no estudo

Em Furtado et al.<sup>20</sup> todos os participantes haviam recebido tratamento prévio com radioterapia. O período decorrido desde o término da radioterapia até a inclusão no estudo variou de 6 a 36 meses, com uma média de 18,5 meses (EP = 1,6) e uma mediana de 19 meses (IQR = 15). Todos os pacientes manifestaram episódios intermitentes de sangramento retal. Vinte e quatro deles apresentaram níveis de hemoglobina inferiores a 12g/dL, 4 relataram sensação de tenesmo, 2 apresentaram incontinência retal e 1 teve sintomas de diarreia. Em todos os casos, o sangramento retal foi o principal sintoma que motivou a busca pela terapia endoscópica para retíte actínica.

No estudo de Pui et al.<sup>21</sup> todas as pacientes foram submetidas à radioterapia externa. O tempo médio para o início do sangramento pós-radioterapia foi de 11,8 meses (variando de 6 a 54) sendo 12,6 meses (variando de 6 a 54) no grupo Formalina e 10,9 meses (variando de 6 a 18) no grupo Irrigação ( $p= 0.562$ ). A duração média do sangramento retal até a inclusão no estudo foi de 14,5 meses (variando de 1 a 66) ( $p=0.722$ ), sendo 15,7 meses (variando de 1 a 66) no grupo Formalina e 13,4 meses (variando de 1 a 50) no grupo Irrigação, não havendo, portanto, diferença entre os grupos em relação ao tempo do sangramento antes da intervenção pretendida. Em relação à transfusão prévia, 1 (6%) paciente do grupo Formalina e 2 (12%) pacientes do grupo Irrigação receberam transfusões no período de um mês, totalizando 3 (9%) no geral. Alguns participantes receberam tratamentos prévios, como Plasma de Argônio e Enema de esteroide: Grupo Formalina: 4 (24%), Grupo Irrigação: 3 (18%), totalizando 7 (21%). Formalina e Enema de esteroide: Grupo Formalina: 1 (6%), Grupo Irrigação: 1 (6%), totalizando 2 (6%). Enema de esteroide: Grupo Formalina: 2 (12%), Grupo Irrigação: 2 (12%), totalizando 4 (12%).

No estudo conduzido por Sahakitrungruang et al.<sup>22</sup> a dose média de radiação no grupo de Irrigação foi de 54 Gy (variação de 30 a 76 Gy), enquanto no grupo de Formalina foi de 55 Gy (variação de 40 a 70 Gy) ( $p = 0,68$ ). O início dos sintomas ocorreu em média após 18,6 meses (variação de 8 a 30 meses) no grupo de Irrigação e 19,3 meses (variação de 6 a 32 meses) no grupo de Formalina ( $p = 0,80$ ). A duração dos sintomas foi de 11 meses (variação de 1 a 36 meses) no grupo de Irrigação e 10 meses (variação de

2 a 30 meses) no grupo de Formalina ( $p = 0,22$ ). A necessidade anterior de transfusão sanguínea foi relatada por 3 pessoas no grupo de Irrigação e 4 pessoas no grupo de Formalina ( $p = 1$ ).

No estudo conduzido por Ramakrishnaiah et al.<sup>23</sup> o intervalo de tempo entre radioterapia e o início dos sintomas variou entre 6 e 9 meses em 19 (18,6%) dos pacientes ( $p=0,91$ ), entre 10 e 13 meses em 47 (46,1%), entre 14 e 17 meses em 28 (27,5%), entre 18 e 21 meses em 6 (5,9%), e entre 22 e 25 meses em 2 (2%), sendo o intervalo médio entre o término da radioterapia e o início do sangramento retal foi de  $12,4 \pm 3,5$  meses. O sangramento retal foi observado em 102 pacientes, enquanto a dor retal foi relatada por 72 (70,6%) dos participantes, sendo 37 (72,6%) no grupo Formalina e 35 (68,6%) no grupo Enema. Diarreia ocorreu em 9 (8,8%), sendo 5 (9,8%) no grupo Formalina e 4 (7,8%) no grupo Enema. O tenesmo foi mencionado por 18 (17,7%) pacientes, sendo 10 (19,6%) no grupo Formalina e 8 (15,7%) no grupo Enema. A urgência fecal foi relatada por 19 (18,6%), sendo 8 (15,7%) no grupo Formalina e 11 (21,6%) no grupo Enema. A maioria das pacientes (92%) recebeu 45 Gy de radioterapia externa em 20 frações e 900 cGy de braquiterapia em duas frações. O restante (8%) recebeu 39–45 Gy de radioterapia externa e 900–1100 cGy de braquiterapia. O período de acompanhamento de todo o estudo foi de  $6,3 \pm 2,7$  (variação de 2 a 18) meses.

Em Yeoh et al.<sup>24</sup> todos os pacientes haviam recebido tratamento prévio para o câncer com radioterapia externa, o intervalo de tempo desde a conclusão da radioterapia até a inclusão no estudo foi de 27 meses (intervalo de 9 a 45) para o grupo de plasma e 19 meses (intervalo de 12 a 36) para o grupo de formalina. Além disso, mencionam os fatores de risco para o desenvolvimento da doença que os pacientes apresentaram, destacando a presença de hipertensão em 6 dos 17 pacientes no grupo de plasma de argônio e em 4 dos 13 pacientes no grupo de formalina. Além disso, observou-se que 4 dos 17 pacientes no grupo de plasma de argônio e 3 dos 13 pacientes no grupo de formalina eram diabéticos. O estudo também identificou histórico prévio de doença intestinal em 3 dos 17 pacientes no grupo de plasma de argônio e em 2 dos 13 pacientes no grupo formalina. O nível de hemoglobina no grupo plasma de argônio foi de 140 g/L (97-159), no grupo formalina 135 g/L (114-153).

As informações referentes ao autor, sexo e idade dos participantes, amostra, bem como período de acompanhamento do estudo estão apresentadas na Tabela 5.

**Tabela 5 – Resultados dos estudos quanto ao sexo, idade, número de pacientes, tempo e follow-up**

<b>AUTOR</b>	<b>SEXO (F/M)</b>	<b>IDADE MÉDIA (ANOS)</b>	<b>AMOSTRA</b>	<b>TEMPO</b>
Furtado et al. <sup>20</sup>	15/19	A idade média dos participantes do estudo foi de 68 anos (36- 83)	34 (27 após perda de follow-up: 2 do grupo plasma e 5 no grupo formalina)	Formalina: Média = 5,6 meses Mediana = 6 meses  Plasma Média = 4,9 meses Mediana= 4,5 meses <b>(p=0,92)</b>
Pui et al. <sup>21</sup>	35/0	Grupo irrigação colônica: 56 (40 - 76) Grupo formalina à 4%:62 (37 - 78)	35 (34 após perda de follow-up)	8 semanas de tratamento e 8 semanas de acompanhamento
Sahakitrungruang et al. <sup>22</sup>	45/5	Grupo irrigação colônica: 64 (31–85) Grupo formalina à 4%:64 (27–80)	50 (47 após perda de follow-up: 2 do grupo irrigação colônica e 1 no grupo formalina)	A visita de acompanhamento foi feita 2 semanas, 4 semanas, 8 semanas e a cada 2 meses após o tratamento.

Fonte: própria autora

**Tabela 5 – Resultados dos estudos quanto ao sexo, idade, número de pacientes, tempo e follow-up (continuação)**

<b>AUTOR</b>	<b>SEXO (F/M)</b>	<b>IDADE MÉDIA (ANOS)</b>	<b>AMOSTRA</b>	<b>TEMPO</b>
Ramakrishnaiah et al. <sup>23</sup>	102/0	16 (15,7%) com idades entre 40 e 45 anos; 30 (29,4%) entre 46 e 50 anos; 39 (38,2%) entre 51 e 55 anos; 14 (13,7%) entre 56 e 60 anos; 3 (2,9%) entre 61 e 65 anos.	102	O período de acompanhamento de todo o estudo foi de 6,3 ± 2,7 (variação de 2 a 18) meses.
Yeoh et al. <sup>24</sup>	0/30	Grupo plasma: 73 anos (49-87)  Grupo formalina à 4%: 73 anos (63- 82)	30	Grupo plasma: mediana de 110 (29-170) meses  Grupo formalina: mediana de 113 (32-138) meses

Fonte: própria autora

### **5.7. Métodos de aplicação das terapias**

Os estudos<sup>21,22,23,24</sup> aqui avaliados compararam formalina a 4% com irrigação com água e antibiótico oral, enema de retenção de sucralfato-esteróide, plasma de argônio O plasma de argônio também foi comparado à formalina 5%<sup>20</sup>. Entretanto, a maneira de administração do tratamento variou entre os grupos.

No estudo de Furtado et al.<sup>20</sup> os procedimentos em ambos os grupos foram conduzidos em ambiente ambulatorial. Antes das intervenções no grupo de GC no retossigmóide, foi

realizada uma colonoscopia abrangente até o ceco para descartar doenças colônicas associadas e permitir a eliminação de gases colônicos potencialmente explosivos. A aplicação do plasma de argônio foi conduzida com um dispositivo *Medtronic Argon 4 WEM*, ajustado para 25 watts de potência e 1,5 L/minuto de fluxo de gás, utilizando um cateter 07F equipado com jato de gás de disparo frontal. A ponta do cateter foi mantida a uma distância de 01-02 mm da mucosa sempre que possível. O tratamento priorizou telangiectasias maiores e mais propensas a causar hemorragia, seguidas pela coagulação do maior número possível de lesões em cada sessão. Evitou-se a coagulação de áreas extensas e circunferenciais para prevenir úlceras e estenoses. As sessões de tratamento foram agendadas a cada 4 semanas, a menos que grandes úlceras resultantes de sessões anteriores exigissem um adiamento. No grupo de GT, as sessões foram precedidas por uma colonoscopia completa. Após a limpeza do retossigmóide de secreções, muco e coágulos sanguíneos, um cateter spray 08 Fr foi posicionado na junção do retossigmóide, com a ponta do colonoscópio na margem anal. A aspiração foi aplicada para obter um colapso máximo da câmara retal. Uma dose de 40 mL de formalina a 5% foi continuamente pulverizada, enquanto o cateter era simultaneamente retirado em direção à margem anal proximal. A formalina permaneceu na câmara retal por um minuto antes de ser aspirada. Esse procedimento foi repetido com a instilação de mais 40 mL, totalizando 80 mL de formalina a 5%, com um tempo total de contato retal de 2 minutos. Posteriormente, o retossigmóide foi lavado com 500 mL de solução salina, e as margens anais foram limpas com gazes úmidas. Assim como no GC, o tratamento foi repetido a cada 4 semanas, a menos que grandes úlceras resultantes de sessões terapêuticas anteriores demandassem um adiamento.

No estudo de Pui et al.<sup>21</sup> para o grupo teste (GT) adotou-se o uso de gazes embebidas em formalina a 4% no reto afetado por um período de 3 minutos, sob visão direta por meio de proctoscopia. Após essa aplicação, a região anorretal foi imediatamente lavada com cerca de 500 ml de água. Em seguida, realizou-se um acompanhamento na 4ª semana para revisar os sintomas, repetindo-se a aplicação de formalina. Na 8ª semana, procedeu-se à revisão dos sintomas pós-tratamento e à realização de sigmoidoscopia para a pontuação VRS após a terapia. Por sua vez, o grupo controle (GC) recebeu

irrigação retal, autoadministrada utilizando 1.000 ml de água através de um cateter Foley de tamanho 20F. Durante a primeira semana, eles ingeriram ciprofloxacino 500 mg por via oral duas vezes ao dia e metronidazol 400 mg por via oral três vezes ao dia. Na 4ª semana, os pacientes foram acompanhados para avaliar os sintomas e a adesão à técnica de irrigação adequada. Finalmente, na 8ª semana, os sintomas e o escore VRS foram reavaliados por meio de sigmoidoscopia.

No estudo conduzido por Sahakitrungruang et al.<sup>22</sup>, no GT, foi aplicada gaze embebida em formalina a 4% por 3 minutos sob visão direta por meio de proctoscopia seguida de limpeza imediata com irrigação com água, sendo o tratamento com formalina realizado em consultório. Já o GC realizou autoadministração diária de irrigação colônica de baixa força gravitacional (1 m de altura) com 1.000 mL de água por meio de um cateter Foley 20F. Os médicos participantes anteriormente instruíram os pacientes sobre a técnica para realizar irrigação segura. Além disso, Ciprofloxacina (500 mg duas vezes ao dia) e metronidazol (500 mg 3 vezes ao dia) por via oral durante 1 semana também foram prescritos.

No estudo conduzido por Ramakrishnaiah et al.<sup>23</sup> no GT, a aplicação de formalina (4%) foi realizada em ambiente ambulatorial. Na véspera do procedimento, administraram-se 5 mg de bisacodil por via oral para a limpeza intestinal. A formalina foi diretamente aplicada em cada lesão utilizando um sigmoidoscópio rígido ou proctoscópio, sob anestesia local. Com visão direta, uma pequena porção de gaze embebida em formalina a 4% foi aplicada nas áreas hemorrágicas por 2 minutos, até que a mucosa adquirisse uma tonalidade pálida. Para proteção da pele perianal, utilizou-se creme de óxido de zinco. Por outro lado, o GC recebeu enema de retenção contendo sucralfato-esteróide (100 mg de prednisolona e 1 g de sucralfato em 100 ml de solução salina normal) duas vezes ao dia, por um período de 7 a 10 dias.

No estudo de Yeoh et al.<sup>24</sup> antes de cada sessão em ambos os grupos foram administrados dois enemas microlax. Esse preparo intestinal foi considerado essencial devido a relatos anteriores indicando que sangramento causado por pequenos traumas comprometia a visibilidade durante o tratamento. Durante a aplicação do protocolo de

formalina no GT, os pacientes foram submetidos à anestesia geral e colocados em decúbito lateral esquerdo. Para evitar o contato direto da solução de formalina, o ânus e as nádegas foram previamente untados com vaselina. Utilizando um sigmoidoscópio cirúrgico, pensos de gaze padrão embebidos em solução de formalina a 4% foram aplicados nas áreas afetadas sob visão direta. O processo teve início de forma proximal, mantendo cada tampão no local por 1 minuto em cada área afetada. Esse procedimento foi repetido até que todas as áreas distais fossem tratadas. No GC, o procedimento de aplicação de plasma de argônio foi realizado em ambiente ambulatorial, empregando sigmoidoscopia flexível para visualização das áreas afetadas e sedação com midazolam intravenoso. Foi utilizado o gerador eletrocirúrgico *Intelligent Cut and Coagulation 200* ou *Variable Cut and Coagulation 200D*, com fornecimento de argônio através do APC 300 ou APC 2 (*argon plasma coagulation*), respectivamente. Todos os equipamentos foram fabricados pela *ERBE USA Incorporated Surgical Systems* e fornecidos pela *Rymed P/L Unit 12, Arndell Park, New South Wales, Austrália*. As configurações dos equipamentos foram ajustadas para uma potência de 60 a 80 watts e um fluxo de gás argônio de 2 L.

### **5.8. Resultados das intervenções e Complicações observadas durante os estudos**

No estudo de Futado et al.,<sup>20</sup> o sucesso terapêutico endoscópico, definida pelo score *Telangiectasia Distribution Pattern score* (TDP)  $\leq 1$  (ou seja, ausência ou telangiectasias isoladas mínimas na câmara retossigmóide na avaliação pós-tratamento), foi notavelmente semelhante em ambos os grupos [92,3% no grupo GT (formalina) e 92,8% no grupo GC (plasma)]. Os excelentes resultados do sucesso terapêutico endoscópico também foram associados a altos níveis de melhora clínica medidos pela *Modified Radiation Toxicity Score* (MRTS) e corroborados por incrementos nos níveis de hemoglobina. O MRTS melhorou em 69,2% no grupo GT e em 85,7% no grupo GC. Os níveis de hemoglobina aumentaram em 79,9% no GT e em 78,5% no GC. Além disso, não houve diferença estatisticamente significativa entre nenhuma das variáveis *Vienna Score* (VS), TDP e MRTS quando comparadas entre os grupos. Também analisamos as

correlações entre as diferentes variáveis dentro de cada grupo por meio do teste Qui-quadrado, que também não apresentou diferença estatisticamente significativa.

Embora no estudo de Pui et al.<sup>21</sup>, o GT tenha apresentado melhora significativa do sangramento após a intervenção, essa melhora não diferiu em relação ao GC. Ademais, o GC apresentou melhora significativa do tenesmo quando comparado ao uso da formalina (tabela 6).

No estudo conduzido por Sahakitrungruang et al.<sup>22</sup>, após o tratamento no GC, foi observada uma melhora significativa no sangramento retal, bem como melhorias na frequência intestinal, urgência, diarreia e tenesmo (tabela 6). Por outro lado, no GT, registrou-se uma melhora significativa no sangramento retal e na frequência intestinal. A análise comparativa entre os dois braços de tratamento indicou uma melhora mais pronunciada no sangramento retal, urgência e diarreia no GC (tabela 6). Não foram identificadas diferenças na pontuação da VRS antes e após o tratamento (tabela 7). Destaca-se que o grupo de irrigação alcançou uma taxa de satisfação dos pacientes superior em comparação ao grupo da formalina (tabela 7).

No estudo conduzido por Ramakrishnaiah et al.<sup>23</sup> ambos os grupos testados apresentaram diminuição significativa dos escore RPSAS [GT = 21 (11–29) X 9 (6–24) / GC, GC = 19 (10–25) X 13 (8–27),  $p < 0,001$ ] (Tabela 7). Também se observou diminuição significativa da nota sigmoidoscópica [GT = 3 (0–3) X 1 (0–3) / GC = 3 (0–3) X 2 (0–3)  $p < 0,001$ ] (tabela 7). No momento da primeira avaliação, 90% dos pacientes do GT e 74% dos pacientes do GC demonstraram melhora no escore de sintomas e no grau sigmoidoscópico ( $P = 0,038$ ). Oitenta e quatro por cento dos pacientes do GT e 65% dos pacientes do GC mantiveram a melhora sintomática até o final do período de acompanhamento. Na avaliação intergrupo, observe-se que a formalina resultou em uma pontuação de sintomas significativamente menor do que o enema com sucralfato. Não houve diferença entre os dois grupos em relação ao grau sigmoidoscópico antes do tratamento ( $P = 0,489$ ), e após o tratamento a formalina teve melhor resultado que o

enema. Após o tratamento inicial, um número significativamente maior de pacientes apresentou alívio após o tratamento com formalina.

No estudo conduzido por Yeoh et al.<sup>24</sup> o controle de sangramento alcançado foi de 94% para o GC e 100% para o grupo GT (formalina tópica) após mediana de 2 sessões do respectivo tratamento. O controle do sangramento retal foi evidenciado por reduções de sua frequência para 1 ou nenhum por mês, VAS menor ou igual a 25 mm e nenhuma necessidade adicional de transfusões de sangue em cada um dos 2 grupos. Não foi observado efeito sobre outros sintomas anorretais, como aumento da frequência e urgência de defecação e incontinência fecal. O efeito dos tratamentos na complacência retal e na percepção sensorial retal pareceu estar confinado ao GC. Não houve outras diferenças nos resultados dos pacientes entre os 2 grupos, como número de sessões de tratamento (1 paciente em cada grupo teve 5 sessões em vez de 4 estipuladas no protocolo experimental) e medidas de eficácia e durabilidade no controle do sangramento retal.

Tabela 6 – Resultado de formalina X grupo controle – Comparação intergrupo

AUTOR	SANGRAMENTO (dias/semanas)	DIARREIA (dias/semanas)	TENESMO (dias/semana)	FREQUÊNCIA DAS FEZES (vezes/dia)	URGÊNCIA PARA DEFECAR (dias/semanas)	HEMATÓCRITO/ HEMOGLOBINA
Furtado et al. <sup>20</sup>	-	-	-	-	-	Hemoglobina: Formalina:79,9% (10) / Plasma: 78,5% (11) /. p= não diferiu
Pui et al. <sup>21</sup>	Formalina: -1 (-2 – 0) / Irrigação: 0 (-1 – 0) / p=0.115	Formalina: 0 (-1 – 0) / Irrigação:0 (-2 – 0) / p=0.278	Formalina: 0 (0 – 0) / Irrigação: 0 (-2 – 0) / p=0.043	Formalina: 0 (0 – 0) / Irrigação: 0 (-1 – 0) / p=0.894	Formalina 0 (0 – 0) / Irrigação: 0 (-1 – 0) / p=0.465	-
Sahakitrungruang et al. <sup>22</sup>	Formalina: -2 (-7-4) / Irrigação: -5 (-7-0) / p= 0.007	Formalina: 0 (-7-2) / Irrigação: -2 (-6-0) / p= 0.007	Formalina: -2 (-7 - 0) / Irrigação: 0 (-4 - 4) / p=0,07	Formalina: -2 (-8 - 2) / Irrigação: -2 (-4 - 2) / p=0,09	Formalina: 0 (-2 - 7) / Irrigação: -2 (-7 - 3) / p=0,0004	Hematócrito: Formalina: 0 (-7 - 18) / Irrigação: 0 (-9 - 10) / p=0,86
Ramakrishnaiah et al. <sup>23</sup>	-	-	-	-	-	-
Yeoh et al. <sup>24</sup>	-	-	-	-	-	Hemoglobina: Formalina: 137 (93-155) / Plasma: 136 (106-174) / p= não diferiu

Fonte: própria autora

Tabela 7 – Resultado de formalina X grupo controle – Scores – Comparação intergrupo

AUTOR	RPSAS /SCORE DE SANGRAMENTO RETAL	SIGMOIDOSCOPIA / SCORE DE INCONTINÊNCIA	VAS/ VS/ Nº DE MOVIMENTOS INTESTINAIS (semana)	SATISFAÇÃO DOS PACIENTES / MRTS	ETS / SCORE DE URGÊNCIA FECAL
Furtado et al., <sup>20</sup>	-	-	-	MRTS: Formalina: 69,2% (9) / Plasma:85,7% (12) <b>p= &gt;0,05</b>	ETS: Formalina: 92,3% (12) / Plasma:92,8% (13) <b>p=0,97</b>
Pui et al. <sup>21</sup>	-	-	VS: Formalina: 0 (0 - 0) / Irrigação: 0 (0 - 0) / <b>p=0.836</b>		
Sahakitrungruang et al. <sup>22</sup>	-	-	VS: Antes: <b>p=0,31</b> / depois <b>p=0,78</b>	-	-
Ramakrishnaiah et al. <sup>23</sup>	O estudo trás que formalina resultou em uma pontuação de sintomas significativamente menor do que o enema com sucralfato.	Sigmoidoscopia: Não houve diferença entre os dois grupos antes do tratamento (p = 0,489) e após o tratamento a formalina teve melhor resultado que o enema.	-	-	-
Yeoh et al. <sup>24</sup>	Score de sangramento: Formalina: 1 (0 - 2) / Irrigação: 1 (0 - 2) / <b>p=não diferiu</b>		VAS: Formalina: 13 (0 - 25) / Irrigação: 14 (0 - 34) / <b>p=não diferiu</b>	-	-

Legenda: RPSAS (Radiation Proctopathy System Assessment Scale); VS (Vienna Score); MRTS (Modified Radiation Toxicity Scale); ETS (Endoscopic Therapeutic Success); VAS (Visual analogue scale).

Fonte: própria autora

### 5.9. Complicações, transfusão, tratamento cruzado

Furtado et. al.<sup>20</sup> não cita tratamento cruzado, nem transfusão. Neste estudo, 4 (28,5%) pacientes do grupo GC e 3 (23,0%) pacientes do grupo GT ( $p = 0,26$ ) continuaram apresentando úlceras pequenas após a avaliação final. A avaliação do acompanhamento pós-tratamento com questionamento sobre sintomas, com foco no sangramento retal, foi realizada por telefone. Entre os 12 pacientes do grupo GT que alcançaram o sucesso endoscópico, 9 foram contatados, só um relatou sangramento retal mínimo e ocasional. No grupo GC, 10 dos 13 pacientes que alcançaram sucesso endoscópico foram contatados, dois deles relataram sangramento retal mínimo.

No estudo de Pui et al.<sup>21</sup> observou-se que 15 (88%) dos 17 pacientes no grupo da formalina experimentaram desconforto anorretal durante a aplicação do composto, o qual desapareceu no dia seguinte. Em contraste, 1 (6%) paciente no grupo de irrigação apresentou cólicas abdominais inferiores no início da irrigação, mas esses sintomas se resolveram gradualmente após uma semana, permitindo que ela completasse o tratamento de 8 semanas. Um paciente do grupo de irrigação (6%) e outro do grupo da formalina (6%) registraram uma piora no sangramento retal após o tratamento, levando ambos a receberem tratamento cruzado. Não foram relatadas reações adversas graves ao uso de ciprofloxacina ou metronidazol no grupo de irrigação, e nenhum paciente em ambos os grupos necessitou de transfusão sanguínea durante o período do estudo.

No estudo conduzido por Sahakitrungruang et al.<sup>22</sup> foram observadas complicações nos dois grupos de tratamento. No grupo tratado com formalina, 20 dos 24 pacientes relataram desconforto anorretal durante a aplicação. Já no grupo submetido à irrigação abdominal, 6 dos 25 pacientes apresentaram náuseas relacionadas ao uso de antibióticos. Houve também casos de tratamento cruzado, envolvendo 8 pacientes, sendo 2 do grupo de irrigação e 6 do grupo da formalina. Todos os pacientes que receberam posteriormente tratamento com irrigação experimentaram melhora, enquanto os dois pacientes que mudaram do grupo de irrigação para o grupo da formalina não

apresentaram melhora. No que diz respeito às transfusões, 8 dos 25 pacientes do grupo da formalina necessitaram do procedimento, em comparação com 4 dos 24 pacientes do grupo de irrigação; no entanto, essa diferença não atingiu significância estatística.

No estudo realizado por Ramakrishnaiah et al.<sup>23</sup>, cinco pacientes do grupo tratado com formalina não apresentaram resposta ao tratamento inicial. Destes, três pacientes demonstraram melhora após três aplicações adicionais, enquanto os outros dois responderam após quatro aplicações adicionais. Por outro lado, entre os 13 pacientes do grupo que recebeu enema de retenção de sucralfato-esteróide e não respondeu ao tratamento inicial, todos foram submetidos à aplicação de formalina. Nesse subgrupo, três pacientes necessitaram de uma única aplicação, cinco pacientes precisaram de três aplicações, e um paciente necessitou de quatro aplicações. Um paciente não obteve melhora e foi submetido a uma colostomia desfuncionalizante.

Yeoh et al.<sup>24</sup> não cita complicações dos tratamentos empregados, nem necessidade de transfusão sanguínea. No estudo, 1 paciente que não obteve resolução do quadro após 4 aplicações de plasma de argônio, obteve melhora com aplicação de 3 sessões de formalina. Além disso, existiu a necessidade média de 2 sessões para ambos os tratamentos. Um paciente mudou do GC para o GT após 3 sessões. Apenas 1 paciente em cada grupo necessitou de tratamento adicional após acompanhamento médio de 111 meses.

As complicações, a exigência de transfusão e outros resultados estão compilados na Tabela 8.

**Tabela 8 – Inferências referentes à aplicação de formalina X grupo controle – complicações / necessidade de transfusão / tratamento cruzado**

AUTOR	FORMALINA À 4% OU 5%	OUTROS TRATAMENTOS	COMPLICAÇÕES	TRATAMENTO CRUZADO	TRANSFUSÕES
Furtado et al. <sup>20</sup>	VS (p=0,0004)/ TDP (p=0,0001)/ MRTS (p=0,0001)	VS (p=0,0064) TDP (p=0,0001), MRTS (p=0,0114)	1 do grupo formalina e 2 pacientes do grupo do plasma relataram sangramento retal mínimo. 4 (28,5%) do grupo plasma e 3 (23,0%) do grupo formalina (p = 0,26) continuaram apresentando úlceras pequenas após a avaliação final.	nenhum	nenhuma
Pui et al. <sup>21</sup>	Apenas a diminuição de episódios de sangramento foi estatisticamente significativa (p=0,003)	Irrigação: Apenas diminuição de episódios de diarreia e de tenesmo foi estatisticamente significativa (p= 0.018/ p=0.024, respectivamente)	Formalina: 15/17 pacientes tiveram desconforto anorretal que cessou no dia seguinte, 1/17 paciente apresentou piora do sangramento após tratamento   Irrigação: 1/17 teve cólicas abdominais que cessaram espontaneamente no dia seguinte, 1/17 pacientes apresentou piora do sangramento após tratamento	Realizado em 2 paciente, 1 de cada grupo	nenhuma

Legenda: VS (*Vienna Score*); TDP (*Telangiectasia Distribution Pattern Score*); MRTS (*Modified Radiation Toxicity Scale*); VAS (*Visual analogue scale*).

Fonte: própria autora

**Tabela 8 – Inferências referentes à aplicação de formalina X grupo controle – complicações / necessidade de transfusão / tratamento cruzado (continuação)**

AUTOR	FORMALINA À 4% OU 5%	OUTROS TRATAMENTOS	COMPLICAÇÕES	TRATAMENTO CRUZADO	TRANSFUSÕES
Sahakitrungruang et al. <sup>22</sup>	Diminuição número de sangramentos foi estatisticamente significativa (p=0,02) e frequência (p=0,01)	Irrigação: melhora significativa em número de sangramentos (p=0,00002), frequência de evacuações (p=0,0001), tenesmo (p=0,001), e diarreia (p=0,0004)	Formalina: 20/24 apresentaram desconforto anorretal durante a aplicação   Irrigação: 6/25 pacientes apresentaram náuseas relacionadas ao uso de antibióticos	Com 6 pacientes do grupo formalina, com melhora dos sintomas em todos. E em 2 pacientes do grupo irrigação, mas sem obtivera melhora.	Formalina: 8/25 pacientes/ irrigação colônica: 4/24; porém essa diferença não é estatisticamente significativa (p=0,19)
Ramakrishnaiah et al. <sup>23</sup>	Melhoria no escore RPSAS (p<0,001) e melhoria no escore da sigmoidoscopia (p<0,001)	Enema de retenção de sucralfato-esteroide: melhora no escore RPSAS (p<0,001) e melhora no escore da sigmoidoscopia (p<0,001)	nenhuma	Com 13 pacientes do grupo do enema: 3 necessitaram de uma aplicação, 5 necessitaram de 3 aplicações e 1 paciente necessitou de 4 aplicações. 1 paciente não obteve melhora e foi submetido a uma colostomia desfuncionalizante.	Nenhuma

Legenda: VS (Vienna Score); TDP (Telangiectasia Distribution Pattern Score); MRTS (Modified Radiation Toxicity Scale); VAS (Visual analogue scale).  
 Fonte: própria autora

**Tabela 8 – Inferências referentes à aplicação de formalina X grupo controle – complicações / necessidade de transfusão / tratamento cruzado (continuação)**

AUTOR	FORMALINA À 4% OU 5%	OUTROS TRATAMENTOS	COMPLICAÇÕES	TRATAMENTO CRUZADO	TRANSFUSÕES
Yeoh et al. <sup>24</sup>	Houve melhoria no escore de sangramento retal (p=0,001), na VAS para sangramento retal (p=0,05)	Plasma de argônio: houve melhoria nos escores de sangramento retal (p=0,0001), na VAS para sangramento retal (p=0,01) / não houve diferença entre os grupos no controle do sangramento retal e na quantidade de sessões	não cita	1 paciente que não obteve resolução do quadro após 4 aplicações de plasma de argônio, obteve melhora com aplicação de 3 sessões de formalina	nenhuma

Legenda: VS (*Vienna Score*); TDP (*Telangiectasia Distribution Pattern Score*); MRTS (*Modified Radiation Toxicity Scale*); VAS (*Visual analogue scale*).  
 Fonte: própria autora.

## 6. DISCUSSÃO

Na presente revisão foi possível observar que o uso formaldeído parece ser eficaz na melhora dos sintomas causados pela proctopatia actínica, provocando poucos efeitos adversos. Além disso, seus efeitos são similares ao tratamento com plasma de argônio e superiores ao uso de enema com sucralfato + esteroide. Entretanto, seus efeitos positivos não são superiores à irrigação transanal associada à antibioticoterapia. É importante salientar que, embora o formaldeído melhore a proctopatia actínica, devido a heterogeneidade dos dados e limitações existentes nos estudos analisados, não foi possível determinar efetivamente qual é a melhor abordagem terapêutica para pacientes com complicações pós-radioterapia.

O formaldeído vem sendo utilizado para tratamento da proctopatia actínica, especialmente nos casos refratários, embora Porouhan P et al.<sup>15</sup>, em sua revisão sobre o manejo da proctite actínica, descreva a aplicação de formaldeído com abordagem inicial, ao lado de enemas de sucralfato, corticoide e mesalazina, reservando o tratamento endoscópico para casos mais severos. Além disso, embora a maioria dos estudos utilize o formaldeído a 4%, diferentes concentrações já foram estudadas. O estudo de Guo et al.<sup>37</sup> foi o primeiro ensaio randomizado a investigar a eficácia e segurança de diferentes concentrações de formalina para o tratamento da proctopatia hemorrágica crônica por radiação. Os autores, ao compararem as concentrações de formalina a 4% e 10%, observaram que as duas concentrações testadas tinham eficácia semelhante, com taxas de resposta elevadas de 86,0% (49/57) com formalina a 4% e 91,4% (53/58) com formalina a 10% após a aplicação inicial, com sucesso ainda maior após aplicações repetidas. No entanto, os pacientes tratados com formalina a 10% sofreram significativamente mais efeitos colaterais. Na presente revisão, as concentrações utilizadas variaram entre 4% e 5%, e demonstraram um bom efeito, principalmente sobre o sangramento. Dessa forma, a aplicação de formaldeído em baixas concentrações fornece um resultado satisfatório e sem os efeitos adversos ocasionados pelas concentrações mais elevadas. Além disso, nenhuma toxicidade cutânea foi observada em pacientes que necessitaram de mais de 1 sessão de tratamento com formalina.

Em relação ao uso do plasma de argônio, uma revisão sistemática conduzida por Hanson et al.<sup>34</sup>, os autores observaram que houve superioridade do uso dessa terapia endoscópica em relação a aplicação de formol, muito embora, essa revisão apenas avaliou um estudo retrospectivo. Da mesma forma, Lenz et al.<sup>8</sup>, na sua revisão narrativa, foram favoráveis a esta terapia endoscópica, afirmando que o uso do plasma de argônio seria um método fácil de ser usado, com configurações mais bem definidas, sendo eficaz e seguro. Por sua vez, na presente revisão, os dois ensaios clínicos randomizados avaliados não demonstraram esta superioridade do plasma em relação ao uso da formalina, com esse último método mostrando ser eficaz no controle do sangramento e de outros sintomas e sinais endoscópicos resultantes da ação da radioterapia. Dessa forma, embora o plasma de argônio seja eficaz, o tratamento com formaldeído não deve deixar de ser considerado, especialmente em locais desprovido de um serviço de endoscopia bem estruturado e naqueles com escassez de recursos, situação que não é infrequente na nossa realidade, especialmente em serviços públicos.

De acordo com estudos prospectivos publicados - incluindo um pequeno ensaio clínico randomizado, não controlado por placebo - o sucralfato tópico é eficaz no tratamento da proctopatia actínica, pois reduz significativamente o sangramento retal. Kochhar et.al.<sup>38</sup>, no seu estudo prospectivo e randomizado, quando dois grupos de tratamento foram comparados (sulfassalazina oral mais enemas retais de prednisolona ou enemas de sucralfato mais placebo), os enemas de sucralfato mostraram uma resposta significativamente melhor, embora endoscopicamente a resposta não tenha sido diferente. Portanto, esses autores concluíram que ambos os tratamentos são eficazes, mas os enemas de sucralfato proporcionam melhor resposta clínica, além de serem mais bem tolerados (94% vs 53%). Além disso, devido ao menor custo, deveriam ser o modo preferido de tratamento a curto prazo. Entretanto, é importante salientar que a amostra era pequena e o período de acompanhamento foi curto. Em 1999, Kochhar et. al.<sup>39</sup>, ao analisarem os resultados a longo prazo com esta forma de terapia, observaram uma melhora de 92,3%, após 16 semanas de acompanhamento. Ademais, durante um acompanhamento médio de 45,5 meses (variação de 5 a 73 meses) após a cessação do sangramento, 70,8% dos pacientes não tiveram mais sangramento e todas as

recorrências responderam à reinstituição da terapia em curto prazo. Com isso, esses autores concluíram que o sucralfato tópico induz uma remissão duradoura na maioria dos pacientes com sangramento retal moderado a grave. Gul et al.<sup>40</sup> também consideraram o enema de sucralfato como um agente eficaz de primeira linha para o manejo de pacientes com proctite hemorrágica crônica por radiação, embora seu estudo tivesse um número pequeno de indivíduos. Por sua vez, McElvanna et al.<sup>41</sup> utilizando a aplicação tópica de uma pasta de sucralfato, observou que 73% dos pacientes apresentaram melhora. Na presente revisão, foi possível observar que o uso do enema de sucralfato também promoveu diminuição dos escores de RPSAS e de sigmoidoscopia, entretanto, não foi superior ao formaldeído, esse último apresentado resposta satisfatória logo na 1ª aplicação. Dessa maneira, os estudos sugerem que o enema de sucralfato pode ser uma alternativa terapêutica inicial, mas não é superior ao uso do formaldeído. Tendo em vista que o tratamento com formalina é simples, seguro, disponível, barato e eficaz, com a maioria dos pacientes necessitando de uma única sessão ambulatorial, essa abordagem parece ser superior ao uso de enema com sucralfato esteróide, que requer 7 a 10 dias.

Em 2010, Sahakitrungruang et al.<sup>42</sup>, em seu estudo preliminar, não comparativo, sobre a aplicação da irrigação colônica associada ao uso de antibióticos orais no tratamento da proctopatia actínica, observou uma melhora significativa do sangramento retal, juntamente com melhorias na frequência e urgência defecatórias, assim como nos episódios de diarreia. Com esses resultados, os autores sugeriram que a irrigação do cólon associada aos antibióticos orais poderia ser uma abordagem segura, onde a limpeza mecânica do cólon ajudaria a reduzir a carga bacteriana, e os antibióticos orais contribuiriam para a cura da ulceração da mucosa. Os ensaios clínicos ora estudados também demonstraram os efeitos positivos da irrigação colônica associada ao uso de antibiótico, sendo demonstrado, inclusive, que seus efeitos não foram inferiores ao uso do formaldeído e até superiores em alguns aspectos, como tenesmo, sangramento e diarreia. Não devemos, porém, deixar de considerar que esses ensaios clínicos eram compostos de uma amostra reduzida, podendo não ter poder suficiente para que seus achados determinem efetivamente a superioridade da irrigação colônica sobre o uso do formol.

Como limitação da presente revisão, devemos considerar o pequeno tamanho amostral da maioria dos estudos e a heterogeneidade das amostras, onde alguns pacientes já haviam recebido tratamentos prévios. Além disso, houve diferença em relação ao tipo de tumor, tempo de acompanhamento, dose das medicações e problemas metodológicos – randomização e alocação. Dessa maneira, embora tenhamos observado o efeito positivo do formaldeído para o tratamento da proctopatia actínica, ainda necessitamos de mais estudos, com maiores números de pacientes e com desenhos bem delineados para que seja possível determinar o tratamento mais eficaz para essa condição.

## 7. CONCLUSÃO

Esta revisão destaca que o uso do formaldeído parece ser eficaz na melhoria dos sintomas associados à proctopatia actínica, apresentando poucos efeitos adversos. Os resultados indicam que o formaldeído tem efeitos semelhantes ao tratamento com plasma de argônio e superiores em comparação ao uso de enema com sucralfato e esteroide. No entanto, não se mostrou superior à irrigação transanal associada à antibioticoterapia. Apesar do formaldeído ser empregado no tratamento da proctopatia actínica, especialmente em casos refratários, a diversidade nas concentrações utilizadas sugere a necessidade de mais estudos para definir a concentração ideal. Além disso, a revisão destaca que, em locais com recursos limitados, o tratamento com formaldeído pode ser uma opção viável em comparação ao plasma de argônio, especialmente quando os serviços de endoscopia apresentam recursos limitados.

Quanto ao enema de sucralfato, embora tenha sido considerado eficaz e bem tolerado, os resultados desta revisão indicam que não é superior ao formaldeído no controle do sangramento e de outros sintomas decorrentes da radioterapia. Por sua vez, a irrigação colônica associada ao uso de antibióticos mostrou resultados promissores, sugerindo ser uma abordagem segura e eficaz e até superior ao formaldeído, em alguns aspectos. No entanto, a limitação do tamanho amostral e a heterogeneidade das amostras nos estudos analisados ressaltam a necessidade de mais pesquisas, com amostras maiores e desenhos bem delineados, para determinar com maior precisão a eficácia do formaldeído e de outras abordagens no tratamento da proctopatia actínica. Portanto, embora haja evidências positivas para o uso do formaldeído em pacientes com proctopatia actínica, é essencial a realização de novos estudos para estabelecer a melhor conduta em face dessa condição complexa.

## REFERÊNCIAS

1. Omer N N C dos S, et al. Therapeutics in Radiation-induced Proctopathy: A Systematic Review. *Journal of Coloproctology (Rio de Janeiro)* [online]. 2022, v. 42, n. 01. p. 85-98. Disponível em: <https://doi.org/10.1055/s-0041-1742258>. Acesso em: 18 Junho 2023
2. International Agency for Research on Cancer (2020). Estimated number of new cases from 2020 to 2040, Incidence, Both sexes, age [0-85+]. *gco.iarc.fr*. Disponível em: [https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/tables?sexes=0&single\\_unit=50000&cancers=39&populations=900&mode=cancer&group\\_populations=1&multiple\\_populations=0&years=204](https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/tables?sexes=0&single_unit=50000&cancers=39&populations=900&mode=cancer&group_populations=1&multiple_populations=0&years=204) Acesso em: 18 Junho 2023
3. Seo E H, et al. The Efficacy of the Combination Therapy with Oral and Topical Mesalazine for Patients with the First Episode of Radiation Proctitis. *Digestive Diseases and Sciences*, 56(9), 2011. 2672–2677. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21365239/#full-view-affiliation-1> . Acesso em: 18 Junho 2023
4. Wu C L et al. Mesalazine suppository for the treatment of refractory ulcerative chronic radiation proctitis. *Exp Ther Med*. 2018 Sep; 16(3): 2319–2324. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6122487/> . Acesso em: 18 Junho 2023
5. Hong J J, Park W , Ehrenpreis E D. Review article: current therapeutic options for radiation proctopathy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001 Sep;15(9):1253-62. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11552895/> . Acesso em: 18 Junho 2023
6. Grodsky M B, Sidani S M. Radiation proctopathy. *Clin Colon Rectal Surg*. 2015 Jun;28(2):103-11. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26034407/> . Acesso em: 18 Junho 2023
7. Samalavicius N E, Dulskas A, Kilius A, Petrulis K, Norkus D, Burneckis A, Valuckas K P. Treatment of hemorrhagic radiation-induced proctopathy with a 4% formalin application under perianal anesthetic infiltration. *World J Gastroenterol*. 2013 Aug 14;19(30):4944-9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23946599/> . Acesso em: 18 Junho 2023
8. Lenz , Rohr R, et al. Chronic radiation proctopathy: A practical review of endoscopic treatment. *World J Gastrointest Surg*. 2016 Feb 27;8(2):151-60. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26981189/> . Acesso em: 18 Junho 2023
9. Rustagi T, Mashimo H. Endoscopic management of chronic radiation proctitis. *World J Gastroenterol*. 2011 Nov 7;17(41):4554-62. doi: 10.3748/wjg.v17.i41.4554. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3225092/> . Acesso em: 18 Junho 2023

10. Dżiki Ł et al. Formalin therapy for hemorrhagic radiation proctitis. *Pharmacological Reports*, 67(5), 896–900. doi:10.1016/j.pharep.2015.03.006 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26398382/> . Acesso em: 18 Junho 2023
11. McCrone L F, Neary P M, Larkin J, McCormick P, & Mehigan B (2017). The surgical management of radiation proctopathy. *International Journal of Colorectal Disease*, 32(8), 1099–1108. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28429071/> . Acesso em: 18 Junho 2023
12. Do N L, Nagle D, Poylin V Y. Radiation Proctitis: Current Strategies in Management. *Gastroenterology Research and Practice*, 2011, 1–9. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3226317/> . Acesso em: 28 Junho 2023
13. Patel P et al. Oral Vitamin A Enhances the Effectiveness of Formalin 8% in Treating Chronic Hemorrhagic Radiation Proctopathy. *Diseases of the Colon & Rectum*, 52(9), 1605–1609. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19690489/> . Acesso em: 28 Junho 2023
14. Teixeira F V, Denadai R, Ferraz R A, Goulart R de Á, Saad-Hossne R. Instilação de formalina endoluminal como opção terapêutica da retite actínica hemorrágica. *Rev bras colo-proctol [Internet]*. 2011 Jan;31(1):32–8. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0101-98802011000100005> . Acesso em: 28 Junho 2023  
12,15
15. Porouhan P, Farshchian N, Dayani M. Management of radiation-induced proctitis. *J Family Med Prim Care*. 2019 Jul;8(7):2173-2178. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6691413/> . Acesso em: 28 Junho 2023
16. Garg A K, et al. Radiation proctopathy in the treatment of prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics*, 66(5), 1294–1305. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17126204/> . Acesso em: 28 Junho 2023
17. Kim TG, Huh SJ, Park W. Endoscopic findings of rectal mucosal damage after pelvic radiotherapy for cervical carcinoma: correlation of rectal mucosal damage with radiation dose and clinical symptoms. *Radiat Oncol J*. 2013 Jun;31(2):81-7. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3712177/> . Acesso em: 18 jun 2023
18. Xian R W, Xiu-li L, Seymour K, Bo S. Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Ulcerative Proctitis, Chronic Radiation Proctopathy, and Diversion Proctitis, *Inflammatory Bowel Diseases*, Volume 21, Issue 3, 1 March 2015, Pages 703–715, Disponível em: <https://doi.org/10.1097/MIB.000000000000227> . Acesso em: 18 jun 2023
19. Vannest B GL, et al. Chronic radiation proctitis: tricks to prevent and treat. *Int J Colorectal Dis*. 2015. Oct;30(10):1293-303. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26198994/#:~:text=There%20is%20no%20consensus%20on,over%20time%2C%20even%20without%20tr>

eatment. Acesso em: 18 jun 2023

20. Furtado F S, Furtado G B, Oliveira A T, Oliveira F A A, Pinho C S, Sampaio J P A, Feitosa A M L, Herculano Junir J R L. Endorectal formalin instillation or argon plasma coagulation for hemorrhagic radiation proctopathy therapy: a prospective and randomized clinical trial. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2021.93(6), 1393–1400. doi:10.1016/j.gie.2020.11.007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33220297/>. Acesso em 18 de jun de 2023.

21. Pui W C, Chieng T C, Siow S L, Nik Abdullah N A N, Sagap I. A Randomized Controlled Trial of Novel Treatment for Hemorrhagic Radiation Proctitis. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*, 2020 Out 01. 21(10), 2927–2934. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2020.21.10.2927>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33112550/>. Acesso em 18 de jun de 2023

22. Sahakitrungruang C, Patiwongpaisarn A, Kanjanasilp P, Malakorn S, Atittharnsakul P. A Randomized Controlled Trial Comparing Colonic Irrigation and Oral Antibiotics Administration Versus 4% Formalin Application for Treatment of Hemorrhagic Radiation Proctitis. *Diseases of the Colon & Rectum*, 2012 Out.55(10), 1053–1058. doi:10.1097/dcr.0b013e318265720. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22965404/>. Acesso em 18 de jun de 2023.

23. Nelamangala Ramakrishnaiah V P, Javali T D, Dharanipragada K, Reddy K S, Krishnamachari S. Formalin dab, the effective way of treating haemorrhagic radiation proctitis: a randomized trial from a tertiary care hospital in South India. *Colorectal Disease*, 2012 Jul. 14(7), 876–882. doi:10.1111/j.1463-1318.2012.03008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22356304/>. Acesso em 18 de jun de 2023.

24. Yeoh E, Tam G, Schoeman M, Moore J, Thomas M, Botten R, Di Matteo A. Argon Plasma Coagulation Therapy Versus Topical Formalin for Intractable Rectal Bleeding and Anorectal Dysfunction After Radiation Therapy for Prostate Carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics\*Physics*, 2013 Dez 01. 87(5), 954–959. doi:10.1016/j.ijrobp.2013.08.03. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24113059/>. Acesso em 18 de jun de 2023

25. McCormack, H. M., de L. Horne, D. J., & Sheather, S. (1988). *Clinical applications of visual analogue scales: a critical review. Psychological Medicine*, 18(04), 1007. doi:10.1017/s0033291700009934. Disponível em: <https://scihub.se/10.1017/s0033291700009934>. Acesso em 6 de dez de 2023.

26. Martinez, J. E., Grassi, D. C., & Marques, L. G. (2011). Análise da aplicabilidade de três instrumentos de avaliação de dor em distintas unidades de atendimento:

ambulatorio, enfermagem e urgência. Revista Brasileira de Reumatologia, 51(4), 304–308.doi:10.1590/s0482-50042011000400002

27. Van de Wetering FT, Verleye L, Andreyev HJN, et al. Non-surgical interventions for late rectal problems (proctopathy) of radiotherapy in people who have received radiotherapy to the pelvis. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Abr 25;4(4):CD003455. Published 2016 Apr 25. doi:10.1002/14651858.CD003455.pub2. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27111831/>. Acesso em 18 de jun 2023

28.Colwell JC. A review of radiation proctitis in the treatment of prostate cancer. Journal of WOCN. 2000 Mai. 27(3), 179–187.doi:10.1016/s1071-5754(00)90056-1 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10814951/>. Acesso em 18 de jun 2023.

29. Mallick S, Madan R, Julka PK, Rath GK. Radiation Induced Cystitis and Proctitis - Prediction, Assessment and Management. Asian Pac J Cancer Prev. 2015;16(14):5589-94. doi: 10.7314/apjcp.2015.16.14.5589. PMID: 26320421. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26320421/> . Acesso em 18 de jun 2023

30. Ma TH, Yuan ZX, Zhong QH, Wang HM, Qin QY, Chen XX, Wang JP, Wang L. Formalin irrigation for hemorrhagic chronic radiation proctitis. World J Gastroenterol. 2015 Mar 28;21(12):3593-8. doi: 10.3748/wjg.v21.i12.3593. PMID: 25834325; PMCID: PMC4375582. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4375582/>. Acesso em 18 jun 2023

31. Frazzoni L, et al. Pelvic radiation disease: Updates on treatment options. World Journal of Clinical Oncology.2015 Dez 10. 6(6), 272.doi:10.5306/wjco.v6.i6.272 .Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4675912/>. Acesso em 19 de jun 2023

32.Nascimento M. Eficácia de Simbióticos na redução de sintomas de Proctite Actínica Aguda. Estudo Clínico, Duplo Cego, Randomizado e Placebo-controlado. 2013 Jun 10. Disponível em: <https://ri.ufmt.br/handle/1/1651>. Acesso em 19 de jun 2023

33. Denton A S, Andreyev H JN, Forbes A, Maher E J. Systematic review for non-surgical interventions for the management of late radiation proctitis. British journal of cancer, 2002 Jul 15. 87(2),134–143. Disponível em:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2376119/>. Acesso em 19 de jun de 2023

34. Hanson B, MacDonald R, Shaukat A. Endoscopic and Medical Therapy for Chronic Radiation Proctopathy. Diseases of the Colon & Rectum.2012 10.55(10), 1081–1095.doi:10.1097/dcr.0b013e3182587. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22965408/>. Acesso em 19 de jun de 2023

35. Swan M P, Moore G T C, Sievert W, Devonshire D A. Efficacy and safety of single-session argon plasma coagulation in the management of chronic radiation proctitis.

Gastrointestinal Endoscopy.2010. 72(1), 150–154.doi:10.1016/j.gie.2010.01.065.  
Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jcol/a/CNWxjL68HnNN7MppLxrvMJg/>. Acesso em 19 de jun de 2023

36. Peng Y, Wang H, Feng J, Fang S, Zhang M, Wang F, Chang Y, Shi X, Zhao Q, Liu J. Efficacy and Safety of Argon Plasma Coagulation for Hemorrhagic Chronic Radiation Proctopathy: A Systematic Review. *Gastroenterology research and practice*, 2018 Fev 25, 3087603. <https://doi.org/10.1155/2018/3087603>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5845516/>. Acesso em 19 de jun de 2023

37.Guo G.-H, Yu F.-Y, Wang X.-J, Lu F. A randomized controlled clinical trial of formalin for treatment of chronic hemorrhagic radiation proctopathy in cervical carcinoma patients. *Supportive Care in Cancer*, 2014 Ago 17. 23(2), 441–446.doi:10.1007/s00520-014-2401-2. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25128068/>. Acesso em 18 de jun de 2023.

38. Kochhar R, Patel F, Dhar A, Sharma SC, Ayyagari S, Aggarwal R, Goenka MK, Gupta BD, Mehta SK. Radiation-induced proctosigmoiditis. Prospective, randomized, double-blind controlled trial of oral sulfasalazine plus rectal steroids versus rectal sucralfate. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 103-107 [PMID: 1670631]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1670631/>. Acesso em 18 de jun de 2023.

39.Kochhar R, Sriram PV, Sharma SC, Goel RC, Patel F. Natural history of late radiation proctosigmoiditis treated with topical sucralfate suspension. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 973-978 [PMID: 10235606]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10235606/>. Acesso em 18 de jun de 2023.

40.Gul YA, Prasannan S, Jabar FM, Shaker AR, Moissinac K. Pharmacotherapy for chronic hemorrhagic radiation proctitis. *World J Surg* 2002; 26: 1499-1502 [PMID: 12297939]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12297939/>. Acesso em 18 de jun de 2023.

41.McElvanna K, Wilson A, Irwin T. Sucralfate paste enema: a new method of topical treatment for haemorrhagic radiation proctitis. *Colorectal Dis* 2014; 16: 281-284 [PMID: 24299100 DOI: 10.1111/codi.12507]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24299100/>. Acesso em 18 de jun de 2023.

42. Sahakitrungruang C, Thum-Umnuaysuk S, Patiwongpaisarn A, Atittharnsakul P, Rojanasakul A. A novel treatment for haemorrhagic radiation proctitis using colonic irrigation and oral antibiotic administration. *Colorectal Dis*. 2011 May;13(5):e79-82. doi: 10.1111/j.1463-1318.2010.02527.x. PMID: 21114751. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21114751/#:~:text=There%20was%20a%20significant>

%20improvement,were%20satisfied%20with%20the%20treatment. Acesso em 18 de jun de 2023.