

OXIGENOTERAPIA HIPERBÁRICA NO TRATAMENTO DA CISTITE ACTÍNICA

Introdução

O tratamento das doenças malignas pélvicas continua sendo desafiador. As diversas opções terapêuticas são muitas vezes complementares na abordagem de diferentes tipos de tumores. A cirurgia, imunoterapia, quimioterapia e radioterapia podem ser empregadas isoladas ou associadas e a abordagem primária de determinado órgão poderá afetar secundariamente outro, determinando complicações difíceis de se contornar.



A radioterapia é um tratamento eficaz empregado em diferentes tumores pélvicos: do sistema reprodutor, do sistema gastrointestinal, do sistema urológico e osteomuscular, etc.

Devido às características anatômicas e histológicas do sistema gastrointestinal e urológico, esses são frequentemente atingidos com complicações agudas e crônicas após radioterapia, mesmo quando não são o alvo primário do tratamento.

Apesar dos avanços tecnológicos atuais com radioterapia de intensidade modulada (IMRT), a radioterapia conformada (CRT) e os aceleradores lineares de alta energia tenham permitido a entrega de radiação mais localizada no tumor e limitação da exposição dos tecidos subjacentes, os efeitos secundários nos tecidos vizinhos não foram eliminados. A radiação tem efeito nas células tumorais e também nas células saudáveis dos tecidos vizinhos, que sofrerão continuamente os efeitos deletérios da radiação ionizante.

As complicações urológicas radio induzidas mais frequentes nessa localização são: cistite hemorrágica (5 a 10%), estenose uretrais e ureterais, fistulas urinárias e neoplasias primárias secundárias. Essas, degradam a qualidade de vida do paciente e podem diminuir sua sobrevida. A eficácia dos tratamentos oncológicos com prolongamento da vida dos pacientes torna o tratamento dessas complicações um grande desafio terapêutico, exigindo muitas vezes técnicas de reconstrução em tecidos hipovascularizados por ressecções cirúrgicas amplas prévias do tumor primário agravado por fibrose induzida pela radioterapia.

Na cistite actínica várias terapias se oferecem, nenhuma de consenso, para tratamento na fase aguda e crônica da radioterapia, muitas vezes provocando mais dano do que cura. É necessário entender o mecanismo de lesão da radioterapia para se compreender as propostas e aplicação das terapias.

Fisiopatologia da cistite actínica

Cerca de 50% dos pacientes portadores de neoplasia se submeterão a radioterapia por ser essa a terapia citotóxica disponível mais eficiente para tumores sólidos localizados.

O grau de dano aos tecidos saudáveis depende da radiosensibilidade dos tecidos, do tamanho das doses de radiação e da área irradiada, dos intervalos entre as doses, do método de entrega e de fatores do paciente, como comorbidades.

A cistite actínica ocorre em 5% a 10% dos pacientes submetidos à irradiação pélvica e complica com maior frequência o tratamento para câncer de próstata, bexiga ou colo do útero. A cistite aguda durante a radioterapia é comum e geralmente autolimitada. A cistite hemorrágica crônica é menos frequente, progressiva e irreversível e pode surgir até 20 anos após a irradiação e seu tratamento é um desafio. Ambas as formas de cistite afetam significativamente a qualidade de vida dos pacientes e podem levar a situações de risco de vida. As complicações da radioterapia constituem até 7% das admissões de emergência ao departamento de urologia.

A bexiga é o segmento mais sensível à radiação do sistema urinário. São 3 fases comumente distinguidas: uma fase aguda, autolimitada, ocorrendo

até 6 semanas após a radioterapia; uma fase latente, assintomática, dose-dependente, que dura meses ou anos; e uma fase tardia crônica e irreversível.

Mecanismo de ação da radiação ocorre por:

- Dano ao DNA
- Dano ao suprimento vascular

Fase aguda:

- Lesão as células epiteliais da membrana basal:
 - Diminuição das células epiteliais principalmente em mucosas > Mucosite > radiodermite
- Lesão endoteliais:
 - Edema celular > trombose ou ruptura dos vasos > diminuição suprimento vascular local > ISQUEMIA

Fase crônica:

- Obliteração e diminuição progressiva do suprimento capilar > endarterite > isquemia da mucosa > necrose > sangramento
- Capilar remanescente > telangiectasias hemorrágicas
- Progressiva esclerose
- Aumento progressivo da fibrose
- Perda progressiva do colágeno e da elasticidade
- Diminuição da celularidade local
- Na Osteoradionecrose > hipovascularização > hipóxia > hipocelularidade > necrose óssea > fratura patológica (em tecidos ósseos)
- Alterações progressivas, irreversíveis é dose dependente.

A cistite aguda por radiação é causada por danos na mucosa da bexiga, caracterizada por hiperemia, edema da mucosa e inflamação. A barreira fisiológica do epitélio é prejudicada, o que leva a danos secundários aos tecidos mais profundos pelo contato com a urina e à disseminação da inflamação.

O dano tardio é determinado pela endarterite obliterativa. Os tecidos tornam-se hipovasculares, hipocelulares e hipóxicos. A hipóxia leva à necrose da mucosa, que se manifesta por sangramento e necrose do músculo detrusor, que pode levar a formação de fístula para órgãos adjacentes. A isquemia também estimula a fibrose progressiva da parede da bexiga, que pode levar à diminuição da capacidade vesical e, conseqüentemente, à incontinência urinária. A telangiectasia também se desenvolve, e os vasos dilatados são frágeis e podem ser fonte de sangramento e dor.

Quadro clínico

Cistite actínica aguda ocorre durante ou logo após a radioterapia. O paciente se queixa de disúria e aumento da frequência e urgência para urinar. É autolimitada e geralmente dura até 3 meses.

A hematúria de gravidade variável – de leve a hemorragia grave com risco de vida, levando ao choque hipovolêmico - é a principal manifestação da cistite actínica crônica. O sangramento com formação de coágulos pode causar retenção urinária por oclusão da uretra. Outras queixas: noctúria, urgência, disúria, frequência e incontinência urinária. Além disso, os pacientes podem queixar-se de dor suprapúbica e fadiga.

Fatores de risco para a cistite actínica são as comorbidades prévias, como diabetes, doença autoimune e hipertensão arterial, cirurgia abdominal prévia, estágio do câncer, quimioterapia ou cirurgia do tumor e complicações pós-operatórias.

Escala de gravidade do RTOG/EORT para morbidade tardia da cistite actínica

Órgão	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
Bexiga	Atrofia epitelial leve, telangiectasia branda ou	Frequência miccional moderada, Telangiectasias generalizadas e	Frequência miccional elevada e disúria, telangiectasia generalizadas e	Necrose, bexiga contraída (capacidade < 100 ml) ou

	hematúria microscópica	hematúria microscópica repetitiva	graves, hematúria frequente ou redução da capacidade vesical (< 150 ml)	cistite hemorrágica grave
--	------------------------	-----------------------------------	---	---------------------------

Diagnóstico:

Deve-se fazer o diagnóstico diferencial com as diferentes patologias do sistema urogenital: cálculo renal, cálculo vesical, infecção urinária, tumor do sistema urogenital, estenose de uretra e de ureter, coagulopatia, etc.

Exames como hemograma, coagulograma, uréia, creatinina, sumário de urina, urinocultura, ultrassom abdominal e pélvico e cistoscopia são necessário para se fazer o diagnóstico diferencial e se confirmar e quantificar a necrose e sangramento da mucosa da bexiga. Deverá se tomar cuidado com a biópsia da parede da bexiga que poderá estar friável e propensa a perfuração ou formação de fistulas.

Tratamento da cistite actínica:

Apesar dos avanços tecnológicos, não existe um tratamento padrão amplamente aceito para cistite actínica. Parte da terapia é eficaz por um curto período e podem causar vários efeitos colaterais. Além disso, atualmente não existem diretrizes padronizadas que descrevam o algoritmo para o manejo da cistite actínica.

Os métodos de manejo podem ser divididos em técnicas intravesicais, sistêmicas, ablativas, oxigênio hiperbárico e cirúrgicas.

O tratamento dependerá do estado geral do paciente, de comorbidades, do grau do sangramento, da experiência do urologista e da disponibilidade do método na região. Em pacientes com sangramento leve podem ser necessários apenas tratamento conservador e, no caso de sangramento maciço, pode ser indicado hemotransfusão e um tratamento cirúrgico mais

agressivo, como retirada da bexiga. Além disso, comorbidades podem contra indicar anestesia geral necessária para cirurgia ou instilação de formalina. A insuficiência renal pode limitar o uso de alumínio.

Em geral, o tratamento começa com a estabilização hemodinâmica e do estado geral. Na ausência de eficácia, são utilizados métodos minimamente invasivos, como instilações intravesicais ou tratamento endoscópico. As opções cirúrgicas devem ser consideradas apenas como último recurso.

Na Cistite aguda, devido à natureza autolimitada, o tratamento é sintomático. Drogas anticolinérgicas (oxibutinina) são usadas preferencialmente. Alternativamente, fenazopiridina ou flavoxato podem ser prescritos.

Na cistite actínica crônica o manejo inicial depende da gravidade da hematúria e do estado geral do paciente. No caso de choque hipovolêmico, e ressuscitação volêmica intravenosa e a transfusão sanguínea são necessárias. O procedimento para remoção de coágulos envolve a introdução de um cateter transuretral grande (pelo menos 22 canais), lavagem vesical abundante seguida de irrigação intermitente ou contínua da bexiga com solução salina, até que a urina fique límpida. Deixar coágulos sanguíneos pode causar obstrução uretral, retenção urinária e conseqüente perfuração da bexiga. A realização de cistoscopia é necessária para remoção dos coágulos maiores. A maioria dos pacientes responde ao tratamento conservador e, na ausência de eficácia, são necessárias opções alternativas de tratamento.

Terapia de instilação intravesical:

Na falha da abordagem conservadora inicial, o tratamento pode progredir para instilação intravesical de substância para parar o sangramento.

Uma solução de sulfato de alumínio amônio ou sulfato de alumínio e potássio, como adstringente, causa precipitação de proteínas nas superfícies do urotélio e nos espaços intersticiais. Ocorre uma diminuição da permeabilidade capilar e vasoconstrição, o que leva à interrupção do sangramento. Em caso de sangramento intenso, pode ocorrer formação de coágulos e recorrência de hematúria. Normalmente, uma infusão de solução de alúmen a 1% (50 g de alúmen dissolvido em um saco de 5 litros de água estéril) é usada a uma taxa de 200-300 mL/h. O procedimento

pode ser realizado sob anestesia local. A taxa de resposta varia de 50% a 100%. Os eventos adversos incluem infecção urinária, dor suprapúbica e espasmos da bexiga que respondem ao tratamento com analgésicos e/ou antiespasmódicos. Pacientes com função renal comprometida correm o risco de desenvolver encefalopatia e acidose, portanto, recomenda-se o monitoramento dos níveis séricos de alumínio. Devido ao perfil de toxicidade favorável, as infusões de alumínio são recomendadas como tratamento de primeira linha em caso de tratamento conservador ineficaz.

Formalina

A formalina é uma solução de formaldeído. O mecanismo de sua ação é a precipitação de proteínas celulares da mucosa, bem como a oclusão e fixação de telangiectasias e pequenos capilares, o que leva à interrupção da hemorragia. Causa hidrólise de proteínas e coagulação dos tecidos superficiais da mucosa da bexiga. A instilação intravesical de formalina causa dor suprapúbica intensa, por isso é realizada sob anestesia geral ou regional. Antes do início da terapia, refluxo vesicoureteral e perfuração da bexiga devem ser excluídos por cistografia. Em pacientes com refluxo, os orifícios ureterais devem ser ocluídos com balão para evitar danos aos ureteres e rins. As concentrações de formalina usadas são de 1 a 10%, no entanto, a diluição máxima é preferida porque a toxicidade da formalina aumenta com a concentração mais alta. O tempo de instilação não deve exceder 15 minutos. Após a bexiga estar completamente vazia, a irrigação salina deve ser continuada. A eficácia do tratamento varia de 70% a 90%. No entanto, este método é **altamente tóxico**. Os eventos adversos incluem espasmo grave da bexiga, obstrução do ureter, hidronefrose e insuficiência renal. A fibrose da parede da bexiga pode levar a uma diminuição da sua capacidade e a um aumento da frequência de micção. O refluxo para o trato urinário superior leva a pielonfrose bilateral com sepse letal. Devido à alta toxicidade, a instilação de formalina deve ser utilizada como **último recurso** antes da cirurgia, no caso de métodos menos invasivos serem ineficazes.

Oxigenoterapia hiperbárica



É um método terapêutico onde o paciente respira oxigênio a 100% dentro de uma câmara hiperbárica. Dessa forma se consegue dissolver oxigênio diretamente na parte líquida do sangue, fazendo o seu transporte para os tecidos independente das hemácias. A quantidade de O₂ dissolvido dependerá da pressão e do tempo de exposição. Assim, conseguimos elevar a pO₂ sanguínea e, por diferencial de pressão à nível capilar, nas áreas de lesão, transportar o O₂ do capilar para o meio intercelular, elevando o pO₂ tecidual.

Nas lesões de diferentes etiologias a fisiopatologia comum é a presença de processo inflamatório, vasodilatação levando a edema intersticial e hipóxia, que é gerada ou agravada pelo edema, trombose pós capilar, lesão do leito capilar, arteriolar e/ou de artérias ou veias de maior calibre, aumento da celularidade local pela migração dos leucócitos, macrófagos, fibroblasto e bactérias que possam infectar o tecido, que aumentam o

consumo de O₂ gerado pelo aumento do metabolismo local na produção de proteína, mitose celular e no processo de combate a infecção e cicatrização dos tecidos. O₂ mais glicose produz ATP, molécula de energia das células, essencial para qualquer atividade metabólica celular. Quanto menor o seu nível intracelular menor a capacidade da célula cumprir sua função e sobreviver.

O leucócito (célula de defesa) quando ativado no tecido aumenta em 22 vezes o consumo de O₂ (irrupção respiratória), o fibroblasto para migrar e produzir a matriz cicatricial e colágeno precisa de uma pO₂ de no mínimo 40 mmHg. Assim, a manutenção de uma pO₂ tecidual adequada é fundamental para manter a homeostase dos tecidos e promover a restauração ou cicatrização após injúria de diferentes etiologias.

Como já visto anteriormente, a lesão por radiação provoca na fase aguda a morte da célula tumoral por lesão do seu DNA e provoca uma endarterite obliterativa, diminuindo o suprimento vascular do tumor, levando a necrose do mesmo.

O tecido sadio ao redor do tumor também sofre a mesma ação em graus variados, mas como as células não morrem, as mesmas sofrem a ação deletéria, progressiva e contínua da radiação levando a endarterite obliterativa dos vasos do tecido local, fibrose, hipovascularização, hipóxia e necrose do tecido. Na bexiga se observa telangiectasia hemorrágica com áreas de necrose entremeadas com áreas de fibrose.

O uso da oxigenoterapia hiperbárica (OHB) está indicada em qualquer fase, sendo os resultados mais adequados quando iniciado no tempo mais precoce possível. O objetivo é induzir a neovascularização e a regeneração da mucosa.

A OHB está indicada no grupo 3 e 4 da Escala de gravidade do RTOG/EORT e no grupo 2 quando a hematúria for refratária ao tratamento clínico-urológico. O número de sessões necessárias depende da extensão da lesão da mucosa. Em geral se observa a parada do sangramento até a 15 sessão de OHB, devendo o tratamento progredir até 30 sessões para a primeira revisão.

A revisão poderá ser baseada na clínica, com parada macroscópica do sangramento, sumário de urina, ultrassonografia de bexiga e principalmente por cistoscopia.

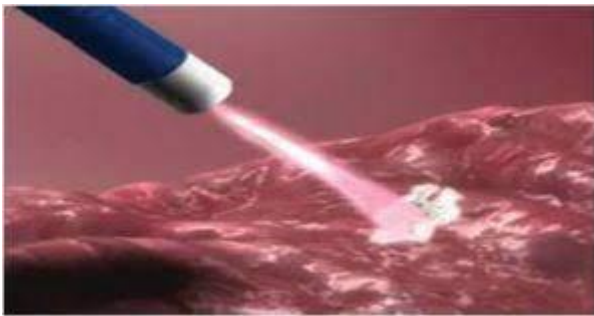
A OHB deverá ser suspensa se não houver sangramento ativo e o número de lesões ainda em processo de cicatrização for menor que o inicial (não há consenso). O tratamento também poderá ser suspenso se não houver melhora clínica evidente.

Se houver melhora clínica com redução das lesões e do sangramento, porém ainda houver lesões com telangiectasia exuberantes, o tratamento com OHB deve prosseguir por mais 30 sessões.

As sessões recomendadas utilizam pressão de 2,4 a 2,6 ATAs durante 90 minutos, sendo as sessões diárias. O tratamento é adjuvante não impedindo outros tratamentos. Se houver recidiva o tratamento poderá ser repetido. O índice de melhora clínica com redução significativa ou parada total do sangramento em 80% dos casos.

O tratamento pode ser repetido sempre que houver recidiva de sangramento.

Terapias ablativas



No caso de resistência às instilações intravesicais, recomenda-se a cistoscopia com fulguração dos pontos de sangramento. O tratamento é realizado sob anestesia geral ou raquidiana com eletrocoagulação, diatermia, argônio, laser. A cistoscopia de fulguração tem alta eficiência, variando de 75% a 100%. Os eventos adversos associados a este procedimento incluem perfuração da bexiga e/ou formação de fístula

Outras terapias intravesicais

Outras terapias intravesicais incluem a colocação transuretral de um grande balão na bexiga (hidrodistensão) e injeções de toxina botulínica A

na parede da bexiga. Devido à insuficiência de dados, esses métodos não são recomendados como tratamento de rotina da cistite crônica por radiação.

Intervenções cirúrgicas

O tratamento cirúrgico deve ser tratado como último recurso no caso de resistência a outras formas de terapia, pois está associado a altas taxas de morbi-mortalidade. Inclui embolização seletiva das artérias ilíacas internas, drenagem urinária e cistectomia.

Embolização

A embolização das artérias ilíacas é caracterizada pela alta eficiência atingindo 100%. As complicações da terapia podem incluir necrose da pele regional, da bexiga, de músculos glúteos, do reto, plexo lombossacral ou paralisia do nervo ciático, sendo a mais comum a dor glútea secundária à obstrução da artéria glútea superior. Com a introdução de novas partículas e embolização superseletiva, a taxa de complicações diminuiu bastante.

Derivação urinária e cistectomia

Os métodos de drenagem urinária incluem nefrostomia percutânea, ureterostomia cutânea, ureterossigmoidostomia e formação de conduto intestinal. O conduto do cólon transversal é o método preferido porque o cólon transversal não está na área de irradiação. As complicações associadas à derivação urinária incluem piocistose, hemorragia, dor e transformação neoplásica. Devido à alta taxa de eventos adversos superiores a 50%, a cistectomia (retirada da bexiga) simultânea deve ser cogitada. No entanto, a cistectomia está associada a alto risco de complicações e mortalidade. Além disso, muitos pacientes com cistite actínica são idosos com muitas comorbidades, que devem ser consideradas para cirurgia.

Bibliografia

- [The effectiveness of hyperbaric oxygen therapy \(HBOT\) in radiation-induced haemorrhagic cystitis.](#)

Chong V, Rice M.N Z Med J. 2016 Dec 2;129(1446):79-83.PMID: 27906922

- [Hyperbaric oxygen therapy for radiation-induced cystitis and proctitis.](#)

Oliai C, Fisher B, Jani A, Wong M, Poli J, Brady LW, Komarnicky LT.Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012 Nov 1;84(3):733-40. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.12.056. Epub 2012 Mar 21.PMID: 22440041

- [Hyperbaric oxygen for radiation-induced cystitis: A long-term follow-up.](#)

Pereira D, Ferreira C, Catarino R, Correia T, Cardoso A, Reis F, Cerqueira M, Prisco R, Camacho O.Actas Urol Esp (Engl Ed). 2020 Oct;44(8):561-567. doi: 10.1016/j.acuro.2020.03.010. Epub 2020 Jul 28.PMID: 32736899 English, Spanish.

- [Scoping Review and Meta-analysis of Hyperbaric Oxygen Therapy for Radiation-Induced Hemorrhagic Cystitis.](#)

Cardinal J, Slade A, McFarland M, Keihani S, Hotaling JN, Myers JB.Curr Urol Rep. 2018 Apr 13;19(6):38. doi: 10.1007/s11934-018-0790-3.PMID: 29654564 Review.

- [Is there a role for hyperbaric oxygen as primary treatment for grade IV radiation-induced haemorrhagic cystitis? A prospective pilot-feasibility study and review of literature.](#)

Dellis A, Deliveliotis C, Kalentzos V, Vavasis P, Skolarikos A.Int Braz J Urol. 2014 May-Jun;40(3):296-305. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2014.03.02.PMID: 25010295 Review.

Urological complications after radiation therapy—nothing ventured, nothing gained: a Narrative Review

[Joanna Chorbińska](#),[✉] [Wojciech Krajewski](#),[^] and [Romuald Zdrojowy](#)[^]

[Author information](#) [Article notes](#) [Copyright and License information](#) [Disclaimer](#) [Transl Cancer Res.](#) 2021 Feb; 10(2): 1096–1118.

doi: [10.21037/tcr-20-2589](https://doi.org/10.21037/tcr-20-2589)