



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DE  
**COIMBRA**

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

NUNO HENRIQUE PRETO GONÇALVES

***CISTITE RÁDICA HEMORRÁGICA: ABORDAGEM  
TERAPÊUTICA***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE UROLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROF. DOUTOR ARNALDO JOSÉ CASTRO FIGUEIREDO

DRA. ANA CATARINA DE OLIVEIRA MARINHO

ABRIL 2021

# ***CISTITE RÁDICA HEMORRÁGICA: ABORDAGEM TERAPÊUTICA***

Artigo de revisão

Trabalho final do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, com vista à atribuição  
do grau de Mestre em Medicina

## Aluno

Nuno Henrique Preto Gonçalves

Aluno do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

nunopreto1@hotmail.com

## Orientador

Prof. Doutor Arnaldo José Castro Figueiredo

Professor Auxiliar convidado, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra,  
Portugal – Azinhaga de Santa Comba, 3000-354, Coimbra

uc15351@uc.pt

Coorientador:

Dra. Ana Catarina de Oliveira Marinho

Interna de Formação Específica em Urologia, Faculdade de Medicina, Universidade de  
Coimbra, Coimbra, Portugal – Azinhaga de Santa Comba, 3000-354, Coimbra

2020/2021

## ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS .....	4
RESUMO .....	5
ABSTRACT .....	7
INTRODUÇÃO.....	9
MATERIAIS E MÉTODOS.....	11
DISCUSSÃO .....	12
CISTITE RÁDICA HEMORRÁGICA.....	12
OPÇÕES TERAPÊUTICAS .....	18
TRATAMENTO SISTÊMICO.....	19
TRATAMENTOS INTRAVESICAIS.....	21
TRATAMENTOS ABLATIVOS .....	28
EMBOLIZAÇÃO ARTERIAL.....	30
TERAPIA COM OXIGÊNIO HIPERBÁRICO .....	32
DERIVAÇÃO URINÁRIA E CISTECTOMIA.....	34
ALGORITMO DE ABORDAGEM TERAPÊUTICA .....	35
CONCLUSÃO .....	38
AGRADECIMENTOS.....	40
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	41

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

CRH – cistite rádica hemorrágica

nm – nanometros

mg – miligramas

## RESUMO

Apesar dos avanços tecnológicos e científicos permitirem a incidência de altas doses de radiação sobre os tecidos neoplásicos, as sequelas em órgãos não-alvo continuam a ser inevitáveis e assumem uma prevalência importante. A Cistite Rádica Hemorrágica (CRH) é uma sequela crónica da radioterapia pélvica, que resulta da endarterite obliterante progressiva a nível do urotélio. Tende a apresentar uma sintomatologia progressiva e refratária às terapêuticas instituídas, perturbando a qualidade de vida dos doentes significativamente.

Com base neste facto, realizou-se um artigo de revisão narrativa da literatura científica, no intuito de avaliar os resultados e indicações das diversas opções terapêuticas disponíveis para a CRH. Foram selecionados 39 artigos de revisão narrativa, revisões sistemáticas, artigos originais, casos clínicos e meta-análises. Os artigos foram publicados entre 2004 e 2021 e foram obtidos por uma pesquisa na base de dados do *PubMed*.

A Cistite Hemorrágica tem diversas etiologias, sendo a radioterapia pélvica e a quimioterapia, com ciclofosmida ou ifosfamida, as etiologias mais frequentes. A CRH é um diagnóstico de exclusão, pelo que se devem descartar as restantes causas de hematúria. Pode ocorrer em 5-10% dos casos, entre 6 meses e 20 anos após radioterapia pélvica. Esta patologia manifesta-se desde hematúria microscópica a macroscópica com coágulos, podendo associar-se a urgência miccional, polaquiúria, disúria, noctúria, dor pélvica e incontinência urinária.

Existem vários tipos de tratamento disponíveis para esta patologia, cada um com os seus benefícios, indicações e complicações respetivas. No entanto, demonstram uma eficácia variável e inconstante, sendo evidenciável nos casos de hematúria persistente e refratária ao tratamento. Verifica-se uma tendência para a hierarquização e sequencialização das diversas opções terapêuticas disponíveis. A abordagem inicial padrão corresponde ao tratamento sintomático, com hidratação e analgesia, aliado à irrigação intravesical contínua com soro fisiológico. Caso seja ineficaz, o doente é submetido a cistoscopia com fulguração de vasos sangrantes ou instilação intravesical de diversos compostos. Se não houver erradicação da hematúria, procede-se à embolização arterial ou instilação intravesical de formalina, devido à sua toxicidade urológica. Por fim, a derivação urinária e cistectomia são procedimentos cirúrgicos reservados como terapêutica de última linha, devido à morbilidade e mortalidade a que se associam. A terapia com oxigénio hiperbárico é bastante promissora, por ser o único tratamento capaz de reverter a endarterite obliterante progressiva e, conseqüentemente, atrasar a progressão da doença. No entanto, exige um grande dispêndio de tempo de

tratamento e tem um custo elevado, pelo que a sua seleção como terapêutica a instituir deve ser individualizada.

O caráter tendenciosamente recorrente da CRH, aliado à inexistência de um algoritmo de abordagem terapêutica estabelecido e limitações das opções terapêuticas disponíveis, representam um problema emergente nesta patologia tão perturbadora da qualidade de vida dos doentes.

### **PALAVRAS-CHAVE**

Cistite Hemorrágica; Radioterapia; Terapêutica; Hematúria

## **ABSTRACT**

*New technological and scientific advancements allow the incidence of high doses of radiation in malign tissues, in despite of that, non-targeted organ injury remains inevitable and has an important prevalence. Radiation-induced Hemorrhagic Cystitis is a chronic sequelae of pelvic radiotherapy, due to progressive obliterative endarteritis affecting the urothelium. It usually manifests itself by progressive symptoms which tend to be refractory to treatment, disturbing the patients' quality of life significantly.*

*Regarding this fact, a narrative review of the literature was carried with the objective of analyzing the results and indications of the various treatment modalities available for radiation-induced hemorrhagic cystitis. A total of 39 articles were selected, including narrative reviews, systematic reviews, original articles, case reports and meta-analysis. The articles were published between 2004 and 2021, and were collected by research in PubMed's base data.*

*Radiation-induced hemorrhagic cystitis has a great deal of possible causes, as pelvic radiotherapy and quimiotherapy, using ciclofosfamide or ifosfamida, remain the most frequent etiologies. The diagnosis is made by exclusion of other causes of hematuria. It occurs in 5-10% of the cases, between 6 months and 20 years after pelvic radiotherapy. This disease can cause symptoms ranging from microscopic hematuria, to macroscopic hematuria with blood cloths, and can be associated with increased urgency and frequency of urination, dysuria, nocturia, pelvic pain and urinary incontinence.*

*There is a wide variety of treatment options available, each one with their own benefits, indications and possible complications. However, they demonstrate variable and inconsistent efficacy, which is noticeable in cases with persistent and refractory hematuria. A tendency to stratification and sequentialization of treatment options was observed. The standard initial approach consists in symptomatic treatment, with hydration and analgesics, and continuous bladder irrigation with saline solution. If this is not effective, the next step is cystoscopy with fulguration of bleeding vessels or intravesical instillation of a variety of compounds. In case hematuria persists, the next step is arterial embolization or intravesical instillation of formalin, due to its urologic toxicity. Finally, urinary diversion and cystectomy are reserved as last resort treatments, due to the morbidity and mortality associated with these chirurgic procedures. Hiperbaric oxygen therapy is a promising treatment modality because of its unique capacity to improve progressive obliterative endarteritis, consequently delaying the progression of the disease. However, it requires a long time commitment and has a high cost, which should be considered and individualized before initiating this treatment.*

*The tendency for recurrent symptoms of radiation-induced hemorrhagic cystitis, along with the inexistence of an established management algorithm and the limitations of the treatment options available, represent an emergent problem in this quality-of-life disturbing disease.*

**KEY WORDS**

*Hemorrhagic Cystitis; Radiotherapy; Treatment; Hematuria*



## INTRODUÇÃO

Apesar dos avanços tecnológicos e científicos permitirem a incidência de altas doses de radiação sobre os tecidos neoplásicos, as sequelas em órgãos não-alvo continuam a ser inevitáveis e assumem uma prevalência importante.

As sequelas tecidulares devem-se à toxicidade direta e indireta da radiação ionizante. Podem ser agudas, manifestando-se até 6 meses após finalização do tratamento, ou crônicas, quando ocorrem a partir desse período de tempo.<sup>1,2</sup>

Quanto à fisiopatologia, a toxicidade inerente à radioterapia manifesta-se cronicamente a nível da bexiga por endarterite obliterante progressiva, que resulta em hipoperfusão e isquemia crônica dos tecidos vascularizados pelos vasos afetados.<sup>1</sup> Assim, a isquemia e inflamação tecidulares dificultam a atuação dos mecanismos de reparação celular, constituindo uma consequência vesical devastadora da radioterapia. Esta inflamação crônica designa-se por Cistite Rádica ou CRH, por se manifestar com hematúria.

A CRH é uma doença com diagnóstico de exclusão que pode ocorrer em 5-10% dos doentes submetidos a radioterapia pélvica, assumindo uma incidência relevante. Manifesta-se entre 6 meses e 20 anos após o tratamento, sendo uma complicação crônica da radioterapia.<sup>1</sup>

Esta doença é definida pela presença de hematúria e sintomas do trato urinário inferior, na ausência de outras patologias subjacentes. Manifesta-se desde hematúria microscópica a macroscópica com coágulos. A hemorragia pode variar desde ligeira e pontual a persistente ou recorrente e refratária ao tratamento. A variabilidade da sintomatologia, motiva a escolha de diferentes opções terapêuticas, o que representa um desafio na abordagem pelo urologista.<sup>3</sup>

Os casos graves são de difícil tratamento, podendo desenvolver-se complicações que prolonguem o internamento e até culminem na morte do doente. A recorrência e persistência da hematúria são comuns e motivam a instituição de várias terapêuticas para resolução sintomática. A cistite hemorrágica pode ser refratária ao tratamento e a recorrência dos sintomas afeta os doentes de forma severa, podendo até culminar em choque hipovolémico e colocar em risco a sua vida.<sup>4</sup> Assim, a CRH associa-se a uma grande morbidade e mortalidade, podendo motivar múltiplas transfusões de concentrado eritrocitário, hospitalizações recorrentes e, em última instância, realização de procedimentos cirúrgicos.<sup>5</sup>

Múltiplos estudos demonstram ainda o enorme impacto desta patologia na qualidade de vida dos doentes.

Existem diversas revisões da literatura sobre o tratamento da CRH, com variadas informações sobre as diferentes modalidades terapêuticas disponíveis. No entanto, a evidência quanto à eficácia destes tipos de tratamento é limitada e não existe nenhuma terapia padrão para a CRH sintomática.<sup>3</sup>

A abordagem da doença pode ser feita com tratamento sistémico, irrigação intravesical com evacuação dos coágulos, instilação intravesical de diversos compostos, terapia com oxigénio hiperbárico, terapêuticas ablativas, embolização arterial e tratamento cirúrgico com derivação urinária e cistectomia.<sup>3</sup>

Com este artigo de revisão narrativa pretende-se analisar as diversas opções terapêuticas para a CRH, nomeadamente referir os seus resultados e indicações.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Para a elaboração deste artigo de revisão recorreu-se à base de dados do *PubMed* para pesquisa de literatura sobre a CRH.

Foi realizada uma pesquisa de artigos publicados entre 2004 e 2021 que investigassem a abordagem terapêutica da Cistite Rádica Hemorrágica, através das palavras-chave (“*Hemorrhagic Cystitis*” AND “*Radiation*” AND “*Treatment*”). Os critérios de inclusão foram artigos que descrevessem estudos sobre o tratamento da cistite hemorrágica em doentes adultos cuja etiologia foi radioterapia pélvica prévia. Após leitura do título e resumo dos artigos selecionados, foram excluídos vários artigos pela falta de enquadramento no objetivo desta revisão.

De seguida procedeu-se à leitura integral dos restantes 39 artigos, selecionados tendo em conta a atualidade relativamente à terapêutica da CRH. Foram incluídos artigos de revisão narrativa, revisões sistemáticas, artigos originais, casos clínicos e meta-análises.

## **CISTITE RÁDICA HEMORRÁGICA (CRH)**

Apesar dos avanços tecnológicos e científicos dos últimos anos permitirem a incidência de altas doses de radiação sobre os tecidos neoplásicos, as sequelas em órgãos não-alvo assumem uma prevalência importante e permanecem uma complicação inevitável da radiação ionizante.

O tratamento de neoplasias com recurso a radioterapia pélvica pode causar complicações intestinais e gênitó-urinárias, particularmente a nível do trato urinário inferior, podendo envolver a bexiga, próstata, uretra, músculos do pavimento pélvico e ureter distal, devido à exposição destas estruturas anatómicas a elevadas doses de radiação por longos períodos de tempo. A bexiga é um órgão particularmente sensível à radiação devido à baixa taxa de replicação celular do urotélio.<sup>6,7</sup> As complicações a nível da bexiga podem ocorrer até 25 anos após destituição da terapêutica com radioterapia<sup>8</sup>.

As sequelas da radioterapia definem-se em agudas e crónicas. As sequelas agudas ocorrem entre 3 e 6 meses após do fim do tratamento, enquanto as crónicas ocorrem para além desse período de tempo, até mesmo décadas após a destituição da radioterapia pélvica.<sup>1,2</sup>

Quanto à bexiga, a complicação aguda é a cistite rádica precoce, que constitui uma inflamação vesical, podendo apresentar-se com hemorragia. O quadro reverte em muitos casos, no entanto pode persistir e tornar-se recorrente, tornando-se uma complicação crónica. Com a inflamação vesical prolongada ocorre remodelamento celular e, com o passar dos anos, há deposição de matriz extracelular excessiva aliada à síntese de colagénio. Estes processos vão resultar em fibrose celular e, conseqüentemente, disfunção vesical.<sup>8</sup>

A terapêutica com radiação ionizante afeta as células, tecidos e órgãos irradiados desde o momento em que a radiação atinge a célula até vários anos após a radioterapia ter finalizado.<sup>9</sup> De forma simplificada, a radiação ionizante penetra nas células e interage com as suas moléculas aquosas constituintes, causando radiólise das moléculas de água intracelulares.<sup>1,7</sup> Conseqüentemente, ocorre a formação de radicais livres de oxigénio a nível intracelular, o que induz mutações a nível das cadeias duplas do ácido desoxirribonucleico. Esta agressão ao código genético é passível de ser revertida em células saudáveis pelos seus mecanismos de reparação totalmente íntegros, mas nas células neoplásicas tende a resultar em mutações irreparáveis e replicação celular ineficaz, resultando inevitavelmente em morte celular.<sup>8</sup>

Momentos após a radiação penetrar as células, ocorre a libertação de grandes quantidades de citocinas pró-inflamatórias, o que despoleta a ativação da cascata de reação inflamatória, exacerbando os danos celulares resultantes da ação direta da radiação ionizante. Esta reação inflamatória é promovida não só pela ação direta da radiação nas células, mas também pela sinalização intercelular (autócrina, parácrina e via *gap junctions*), originada nas células diretamente irradiadas para as células saudáveis não irradiadas adjacentes. Este fenómeno constitui um sinergismo do dano direto da radioterapia, promovendo a apoptose das células tumorais irradiadas, mas contribuindo inevitavelmente para o estado pró-apoptótico e pró-inflamatório das células saudáveis adjacentes.<sup>8</sup>

Quanto à fisiopatologia da CRH, a toxicidade inerente à radioterapia induz fibrose perivascular e lesão endotelial, o que se manifesta cronicamente por endarterite obliterante progressiva. Este processo particular resulta em oclusão dos vasos e hipoperfusão e hipoxia crónica dos tecidos vascularizados pelos vasos afetados pela endarterite obliterante progressiva.<sup>1-3,9</sup> Assim, a consequente isquémia tecidual crónica dificulta a atuação dos mecanismos de reparação celular e causa ulceração da mucosa e desenvolvimento de telangiectasias com hematúria concomitante, podendo até ocorrer a formação de fístulas.<sup>7</sup> Como fator compensatório, existe a formação de neovascularização local. Estes novos vasos são finos e frágeis, pelo que se apresentam com eritema característico detetável na cistoscopia. Por estas razões, estes vasos podem sangrar e são frequentes infeções.<sup>10</sup>

Segundo o artigo de *Zwaans et al.*,<sup>11</sup> a cistite rádica desenvolve-se em 3 fases distintas mas progressivas. Após o início da radioterapia, a incidência da radiação ionizante a nível celular despoleta a perda da camada epitelial superficial de glicosaminoglicanos das células uroteliais, inflamação, edema, vasodilatação, atipia das células estromais, hiperplasia pseudocarcinomatosa epitelial e possível extravazamento urinário. Estas alterações caracterizam a Fase Aguda, que dura várias semanas e apresenta sintomas limitados e reversíveis. De seguida ocorre a Fase Latente, que dura desde vários meses a anos e se caracteriza por ser geralmente assintomática. No entanto, ocorre endarterite e proliferação urotelial no decorrer desta fase. Por fim, a patologia torna-se crónica e sintomática na Fase Tardia. Nesta fase ocorre infiltração de fibroblastos com consequente deposição de colagénio, endarterite obliterante progressiva, diminuição no número de células musculares lisas e complacência vesical, inflamação, edema e hemorragia.<sup>11</sup>

De acordo com o estudo de *Bosch et al.*,<sup>8</sup> as complicações vesicais ocorrem em 28% das mulheres, com antecedentes de tratamento de cancro do colo do útero com braquiterapia e radioterapia até 5 anos após destituição da terapêutica, e em 27,1 % dos homens, com

anteriores de tratamento de cancro da próstata com radioterapia até 5 anos após término da terapêutica. Além disso, este estudo evidencia uma diminuição significativa da capacidade cistométrica máxima e complacência vesical, assim como um aumento da incidência de incontinência urinária de esforço, hiperatividade e aumento da pressão média de enchimento do músculo detrusor.<sup>8</sup>

Estas alterações patológicas da musculatura lisa da bexiga devem-se ao facto do músculo detrusor ser sensível à atuação da radioterapia. A radiação ionizante provoca precocemente edema celular e progride para apoptose celular pelos mecanismos fisiopatológicos previamente explicados. As células musculares lisas afetadas serão substituídas através da deposição de colagénio produzido pelos fibroblastos. A deposição de grandes quantidade de colagénio resulta em fibrose celular, o que se reflete em alterações funcionais irreversíveis, particularmente na diminuição da complacência vesical.<sup>6</sup>

Assim, a radioterapia pode resultar no desenvolvimento de cistite hemorrágica. Esta patologia manifesta-se pela presença de hematúria persistente e sintomas do trato urinário inferior, na ausência de outras causas subjacentes como neoplasias malignas, hemorragia vaginal, diástese hemorrágica e infeções bacterianas ou víricas do trato urinário.<sup>7</sup>

A cistite hemorrágica é uma doença com diversas etiologias que se podem dividir em etiologia infecciosa e não infecciosa. As mais prevalentes são a quimioterapia com ciclofosfamida (ou ifosfamida) e a radioterapia pélvica,<sup>12</sup> que pertencem ao grupo etiológico não infeccioso e destacam-se por conferir um carácter crónico e de maior gravidade à cistite hemorrágica.<sup>13</sup> A este grupo etiológico acrescentam-se a exposição a toxinas ambientais derivadas da anilina e toluidina.

A quimioterapia com ciclofosfamida e ifosfamida é comumente utilizada como tratamento de leucemias, linfomas, sarcomas, blastomas, carcinomas da bexiga, testículos, mama, endométrio, colo uterino, ovários, pulmão, cabeça e pescoço. Estes fármacos são metabolizados em acrolina, que é um metabolito citotóxico excretado pela urina e, quando em contacto com a bexiga, danifica as células uroteliais.<sup>7</sup>

A etiologia infecciosa também assume a sua relevância, destacando-se as infeções bacterianas, por *Escherichia coli*, e virais por *Papovavirus*, *Influenza A* e *Adenovirus* 7, 11, 21 e 35.<sup>10</sup>

A CRH pode ocorrer em 5-10% dos doentes submetidos a radioterapia pélvica, assumindo uma incidência relevante.<sup>11,14</sup> Manifesta-se sintomaticamente entre 6 meses e 20 anos após o tratamento, sendo uma seqüela crônica da radioterapia, e é um diagnóstico de exclusão.<sup>1,7</sup>

Esta patologia é definida pela presença de hematúria e outros sintomas do trato urinário inferior, na ausência de outras patologias subjacentes. Manifesta-se desde hematúria microscópica a macroscópica com coágulos, podendo associar-se a urgência miccional, polaquiúria, disúria, noctúria, dor pélvica e incontinência urinária.<sup>7</sup> Pode ainda originar diversas complicações, como infecção urinária, hidronefrose, estenose ureteral e choque hipovolémico, devido a hematúria persistente.<sup>4,5</sup> A CRH associa-se a uma grande morbidade e mortalidade, podendo motivar múltiplas transfusões de concentrado eritrocitário, hospitalizações recorrentes e, em última instância, realização de procedimentos cirúrgicos.<sup>5</sup>

A variabilidade e caráter recorrente da sintomatologia motivam a escolha de diferentes opções terapêuticas, o que representa um desafio na abordagem do doente por parte do urologista.<sup>3</sup>

Segundo o artigo de *Qin Hu & Guihao Ke*,<sup>4</sup> a cistite hemorrágica pode ser classificada em 4 graus: 0 – ausência de hematúria e outros sintomas do trato urinário inferior; 1 – hematúria microscópica ou disúria ou polaquiúria; 2 – hematúria macroscópica sem coágulos; 3- hematúria macroscópica com pequenos coágulos; 4 – hematúria macroscópica severa, com necessidade de tratamento para evacuação dos coágulos e sintomas do trato urinário inferior severos.

Embora a fisiopatologia e classificação da CRH estejam bem documentadas, a fisiopatologia da doença não é totalmente conhecida e a classificação não tem uma relevância significativa na gestão do doente pois não determina a escolha do tratamento mais adequado em cada caso.<sup>4</sup>

De acordo com *Zwaans et al.*,<sup>7</sup> como fatores de risco para o desenvolvimento de cistite hemorrágica destacam-se: antecedentes de quimioterapia e radioterapia pélvica, diabetes mellitus, hipertensão arterial e antecedente de cirurgia abdominal prévia. No entanto, o fator de risco mais importante é a radioterapia pélvica e o seu nível de risco está diretamente correlacionado com o volume de tecido irradiado, a dose total e tipo de fracionamento da radiação ionizante incidente na bexiga, assim como o tipo de radioterapia administrada (radioterapia externa ou braquiterapia).<sup>7</sup>

Além disso, o artigo de *Gacci et al.*<sup>15</sup> salienta a importância de diversos fatores predisponentes para a toxicidade vesical após radioterapia pélvica. Entre estes destacam-se a preexistência de comorbilidades (síndrome metabólica, doença cardíaca ou renal crônicas), sintomas do trato urinário inferior e infecções do trato urinário. No entanto, realça que o fator patogénico mais importante para o desenvolvimento de sintomas do trato urinário inferior após radioterapia é o dano biológico inerente à exposição do urotélio à radiação ionizante.

## DIAGNÓSTICO

A CRH é um diagnóstico de exclusão.<sup>7,16</sup> Em primeiro lugar, deve-se excluir a etiologia infecciosa através de uroculturas. Além disso, a presença de hematúria microscópica é comum e facilmente detetável através de uma sumária de urina. Após exclusão de infecção do trato urinário é recomendável a realização de cistoscopia para exclusão de neoplasia maligna vesical, estenose uretral, incontinência urinária de , fibrose uretral e fistulas uretrais, vesicais ou ureterais. Em caso de alta suspeita de neoplasia maligna após cistoscopia, deverá submeter-se o doente a biópsia vesical para confirmação.<sup>7,16</sup>

Caso se proceda à biópsia vesical, o resultado histopatológico espectável no âmbito de CRH é edema mucoso difuso, telangiectasias, hemorragia submucosa, fibrose intersticial ou da musculatura lisa e, possivelmente, isquémia da parede vesical resultante da endarterite obliterante progressiva.<sup>17</sup>

Adicionalmente, deverá excluir-se a patologia renal através de ecografia renal e, possivelmente, TC renal. Deve realizar-se controlo analítico para excluir alterações da cascata da coagulação. Por fim, poderá ser realizado um estudo urodinâmico para avaliar a capacidade cistométrica, função dos esfíncteres e exclusão de refluxo vesico-ureteral.<sup>7</sup>

Após exclusão de todas as restantes etiologias, aliada à presença de sintomatologia compatível com cistite hemorrágica e antecedentes pessoais de radioterapia pélvica, poderá estabelecer-se o diagnóstico de CRH.<sup>7,16</sup>

## PREVENÇÃO

Não existe nenhuma terapêutica consolidada e globalmente aceite na comunidade científica para a prevenção da CRH. No entanto, vários estudos recentes validam a administração de relaxina previamente ao início da terapêutica com radiação ionizante como possível medida preventiva da CRH.<sup>18-20</sup>



A relaxina é um peptídio hormonal que atua em recetores específicos: RXFP1, RXP2 e RXFP3. A sinalização da relaxina, através dos seus recetores, contribui para a potenciação dos mecanismos anti-inflamatórios e anti-fibróticos a nível celular.<sup>19</sup> Esta hormona é produzida pela mulher no corpo lúteo, útero e placenta, tendo um papel integrante e estabelecido no remodelamento da matriz extracelular durante a gravidez. No homem, é produzida pela próstata e assume uma função anti-fibrótica importante em vários tecidos, principalmente na bexiga, rins, coração, pulmões e pele.<sup>20</sup>

De acordo com um estudo de 2018,<sup>18</sup> no qual se administrou relaxina em ratos previamente a exposição a radioterapia, conclui-se que a relaxina foi capaz de causar alterações histopatológicas benéficas a nível da bexiga. Entre estas destacam-se diminuição da deposição de colagénio e fibrose, aumento da contratibilidade do músculo detrusor e complacência vesical, quando comparadas com o grupo controlo, no qual não se administrou relaxina neste contexto.<sup>18</sup>

Assim, conclui-se que o potencial da administração de relaxina como medida preventiva da CRH é evidente e considerável. No entanto, serão necessários estudos mais aprofundados e com maior grau de evidência científica para tornar a relaxina uma terapêutica recomendável e aceite para prevenção desta patologia que tanto perturba a qualidade de vida dos doentes.

## OPÇÕES TERAPÊUTICAS

Existem várias terapêuticas disponíveis para a CRH. Entre estas destacam-se o tratamento sistêmico, irrigação intravesical com evacuação de coágulos, instilações intravesicais, terapêuticas ablativas, terapia com oxigênio hiperbárico, embolização arterial e tratamento cirúrgico com derivação urinária e, possivelmente, cistectomia.<sup>12,21,22</sup>

Todas as terapêuticas têm as suas vantagens e desvantagens, as suas respetivas indicações e eficácia comprovada. No entanto têm eficácia limitada a longo prazo, com taxas de recorrência de hematúria consideráveis.<sup>3</sup>

Tendo em conta que a CRH é uma doença que se manifesta através de uma sintomatologia muito variável,<sup>3,9</sup> a escolha do tratamento mais adequado tem em consideração cada sintoma em causa, assim como a sua severidade e impacto na qualidade de vida do doente em específico. Além disso, não existe um algoritmo de abordagem terapêutica específico recomendado e validado na comunidade científica, pelo que a escolha do tratamento a seguir depende do quadro clínico individual do doente.<sup>3,4</sup>

Estas circunstâncias, aliadas ao caráter recorrente da patologia e possíveis complicações geradas pela opção terapêutica escolhida, representam um grande desafio na gestão do doente pelo urologista.<sup>23</sup>

A abordagem terapêutica inicial quando o doente se apresenta com hematúria é globalmente aceite na comunidade científica e consiste na instituição de hidratação para promover a diurese, administração de analgesia e anticolinérgicos, assim como a colocação de sonda vesical de três vias para irrigação intravesical contínua com soro fisiológico até cessação da hematúria.<sup>24</sup>

Quanto à abordagem inicial com irrigação intravesical contínua, é de realçar um artigo realizado em 2020,<sup>25</sup> que reportou o primeiro caso de acidose metabólica hiperclorémica e edema pulmonar devido à irrigação intravesical contínua. O artigo relata o caso de uma mulher de 77 anos, com antecedentes de radioterapia pélvica e CRH, cujo organismo absorveu 10 litros de soro fisiológico por irrigação intravesical contínua para evacuação de coágulos. Os autores concluem que a terapêutica com irrigação vesical contínua danifica as células do urotélio ao longo do tempo, o que promove infeções urinárias recorrentes. Além disso, ocorre a absorção do fluído irrigante, o que pode desencadear uma acidose metabólica hiperclorémica e edema pulmonar. Embora o padrão para a expulsão de coágulos nestes

casos seja administrar soro fisiológico 0,9% por irrigação intravesical contínua, o lactato de ringer com menor concentração de cloro (109mEq) apresenta-se como uma boa alternativa, diminuindo o risco de ocorrer uma complicação como a relatada.<sup>25</sup>

Quando a hematúria é inaugural ou recente, a instituição destas medidas terapêuticas conservadoras poderá ser suficiente para erradicar o quadro sintomático. No entanto, a evolução crônica característica desta doença, aliada à persistência e recorrência da sintomatologia, costumam motivar e justificar a instituição de outras medidas terapêuticas.<sup>24</sup>

As informações obtidas na vasta pesquisa bibliográfica, em artigos que comparam e avaliaram as diversas terapêuticas disponíveis quanto à sua eficácia encontram-se sumariadas e explicitadas de seguida.

## **TRATAMENTO SISTÊMICO**

### WF10

WF10, também designada de Tetraclorodecaoxigênio, é uma formulação imunomoduladora de cloritina, de administração intravenosa, capaz de interagir com o sistema imunitário do organismo. O seu mecanismo de ação consiste na estimulação dos mecanismos de defesa celular do organismo, particularmente relacionados com a ação das *natural killer cells*, linfócitos T citotóxicos e sistema monócitos-macrófagos. Assim, este fármaco potencia a ação do sistema imunitário a nível intracelular, possuindo um efeito anti-inflamatório benéfico face à progressão da endarterite obliterante a nível da submucosa.<sup>2,16,26</sup>

O estudo de *Veerasan et al.*<sup>27</sup> demonstrou o benefício do uso de WF10 no tratamento da CRH. Após administração de WF10 em 37 doentes com esta patologia, observou-se uma redução da taxa de recorrência da hematúria após 12 meses de tratamento. Esta taxa passou de 77% para 47%, traduzindo um efeito benéfico da terapêutica sintomática desta patologia recorrendo ao WF10/tetraclorodecaoxigênio.<sup>2</sup>

## POLISSULFATO SÓDICO DE PENTOSANO

O polissulfato sódico de pentosano é um sulfato polissacarídeo sintético cujo mecanismo de ação não é totalmente compreendido. No entanto, sabe-se que é um componente capaz de reformular a camada superficial de glicosaminoglicanos a nível do epitélio vesical, perdida devido à fisiopatologia previamente explicada. Assim, este fármaco reduz a permeabilidade urotelial. Além disso, possui uma função inibitória da estimulação dos mastócitos e, conseqüentemente, ação anti-inflamatória.<sup>2,28</sup>

Segundo o artigo de *Sandhu et al.*,<sup>28</sup> foi realizado um estudo com uma amostra de 51 pacientes com CRH no qual se administrou 100mg de polisulfato sódico de pentosano, três vezes por dia. O tratamento durou 180 dias, em média, e a dose diária do fármaco foi reduzida gradualmente para 100mg por dia (dose de manutenção) em 21 doentes. Dos restantes 30 pacientes, 20 morreram durante o decorrer do estudo, devido a causas não relacionadas com a CRH, e 10 cessaram a administração do fármaco devido a resolução completa e permanente da hematúria. O período de seguimento dos doentes foi de 450 dias, em média, variando entre 19 e 4526 dias. No final deste período, concluiu-se que o tratamento com polisulfato sódico de pentosano não teve efeitos adversos e demorou entre 1 a 8 semanas para se começar a observar melhoria sintomática clinicamente significativa.<sup>28</sup>

Assim, o tratamento sistémico com polissulfato sódico de pentosano é de interesse considerável na abordagem do doente com CRH, não só pela sua eficácia demonstrada, mas também pela ausência de efeitos adversos observada neste estudo.

## TRATAMENTOS INTRAVESICAIS

### ÁCIDO HIALURÓNICO

Vários estudos relevam o papel do ácido hialurónico como método preventivo e terapêutico na abordagem da CRH.<sup>4,29-31</sup>

A irrigação intravesical com hialurato de sódio/ácido hialurónico tem vindo a ganhar a sua relevância nos últimos anos, como tratamento sintomático desta patologia, embora já tenha eficácia estabelecida no tratamento de cistite intersticial.<sup>29</sup> O Ácido Hialurónico é um mucopolissacarídeo integrante da camada epitelial de glicosaminoglicanos da bexiga, sendo um dos constituintes maioritários da matriz extracelular, e tem um efeito protetor do urotélio contra substâncias irritativas, como a urina. Suspeita-se que tenha uma ação imunomoduladora que promove a regeneração do epitélio vesical.<sup>4,6,16</sup>

Quando entram em contacto com a bexiga, as biomoléculas de ácido hialurónico infiltram a derme e penetram no epitélio vesical, causando vasodilatação. Este efeito vasoativo permite aumentar a circulação sanguínea e promover o processo de proliferação celular epidermal.<sup>3,6</sup> Apesar destes benefícios, o custo elevado do tratamento com ácido hialurónico desmotiva o seu uso abrangente nestes doentes. Isto reflete-se no reduzido número de doentes submetidos a esta opção terapêuticas nos últimos anos.<sup>3</sup>

*Samper Ots et al.* realizaram um estudo em 2009,<sup>31</sup> no qual constatou a eficácia da instilação intravesical de ácido hialurónico como medida preventiva da toxicidade inerente à radiação ionizante e, conseqüentemente da Cistite Rádica Hemorrágica. Partindo de uma amostra de doentes com cancro do endométrio e colo do útero submetidas a braquiterapia, dividiu-se a amostra em dois grupos. Um grupo foi submetido a instilação intravesical de ácido hialurónico previamente a cada sessão de braquiterapia, enquanto o outro grupo não recebeu essa terapêutica previamente às sessões. Os autores evidenciaram que a instilação intravesical de ácido hialurónico reduziu significativamente a incidência de Cistite Rádica Hemorrágica após a segunda e quarta sessões de braquiterapia. Além disso, após os 5 anos de seguimento deste estudo, constatou-se uma menor toxicidade vesical do grupo de doentes submetidos a instilação intravesical com ácido hialurónico.<sup>31</sup>

Em 2011, foi realizado um estudo randomizado e controlado,<sup>30</sup> comparou a eficácia entre a terapia com Oxigénio Hiperbárico e a instilação intravesical de Ácido Hialurónico no tratamento da Cistite Rádica Hemorrágica. O período de seguimento foi de 18 meses e incluiu

uma amostra de 36 doentes, divididos em dois grupos submetidos cada um a uma das terapêuticas propostas. Concluiu-se que ambas as terapêuticas foram eficazes na redução da hematuria, dor pélvica e frequência urinária, por um período igual ou superior a 12 meses. Além disso, a instilação intravesical de Ácido Hialurónico foi tão eficaz como a terapia com Oxigénio Hiperbárico na resolução da sintomatologia e nenhuma demonstrou efeitos adversos durante o decorrer do estudo, tendo sido bem toleradas.<sup>4,30</sup>

Segundo um estudo prospetivo realizado em 2015,<sup>15</sup> no qual se submeteu 18 doentes com cistite rádica hemorrágica e queixas de noctúria a tratamento a instilação intravesical de ácido hialurónico e sulfato de condroitina, conclui-se uma redução da sintomatologia estatisticamente significativa, sem efeitos adversos detetados. No entanto, a reduzida amostra de doentes é uma limitação a considerar.

### SULFATO DE CONDROITINA

Assim como o ácido hialurónico, o sulfato de condroitina também é um mucopolissacarídeo constituinte da camada epitelial superficial de glicosaminoglicanos da bexiga, possuindo um efeito protetor do urotélio contra substâncias irritativas, como a urina.<sup>6,32</sup>

Num estudo piloto não randomizado de 2011, *Hazewinkel et al.*<sup>32</sup> averiguaram a eficácia da instilação intravesical de 40 ml de 0.2% de solução de sulfato de condroitina como medida preventiva da toxicidade aguda inerente à radiação ionizante e, conseqüentemente da cistite rádica aguda. O estudo foi realizado com uma amostra de 20 doentes com neoplasia malignas do endométrio e colo do útero. O grupo submetido a instilação intravesical de sulfato de condroitina previamente a cada sessão de radioterapia tinha 55 anos, em média, e tinha 10 elementos. Realizaram uma instilação semanal durante 6 semanas, equiparando a duração da radioterapia nestes doentes. O grupo controlo também tinha 10 elementos, tinha 67 anos, em média, e não foi submetido a nenhum tipo de instilação. Os autores chegaram à conclusão que a instilação intravesical de sulfato de condroitina reduziu eficazmente a incidência de sintomas. No entanto reconhecem que a validade desta conclusão é discutível devido à reduzida amostra de doentes e ausência de aleatoriedade neste estudo, destacado a necessidade da realização de um ensaio clínico randomizado e controlado.<sup>32</sup>

Segundo um estudo prospetivo realizado em 2015,<sup>15</sup> no qual se submeteu uma amostra de 18 doentes com cistite rádica hemorrágica e queixas de noctúria a tratamento com

instilação intravesical de ácido hialurônico e sulfato de condroitina, conclui-se uma redução da sintomatologia estatisticamente significativa, sem efeitos adversos. No entanto, a reduzida amostra de doentes é uma limitação a considerar.

### NITRATO DE PRATA

A irrigação intravesical de nitrato de prata é uma opção terapêutica a considerar no tratamento da CRH refratária à terapêutica convencional, com irrigação intravesical contínua e evacuação de coágulos por cistoscopia. No entanto, foi pouco estudada nos últimos anos, apesar de ser referida em vários artigos científicos, havendo um total de apenas 20 casos reportados, o que reflete uma baixa evidência científica.<sup>22,33</sup>

O nitrato de prata é convertido em ácido nítrico ao entrar em contacto com água.<sup>22</sup> Quando é administrado por instilação intravesical, a solução de nitrato de prata permite a sua conversão em ácido nítrico, causando cauterização química do epitélio vesical.<sup>22,26</sup> Como efeitos adversos, pode causar anúria e, possivelmente, insuficiência renal.<sup>6,22,26</sup>

Através de um estudo retrospectivo, *Montgomery et al.*<sup>22</sup> avaliaram a eficácia da irrigação intravesical de nitrato de prata como tratamento da CRH, refratária à terapêutica convencional com irrigação intravesical contínua e evacuação de coágulos por cistoscopia. Partindo de uma amostra de nove doentes, demonstrou-se que a terapêutica com instilação de nitrato de prata foi ineficaz em 100% dos casos. Além disso, todos os doentes apresentaram hematúria persistente após tratamento e, por isso, necessitaram de transfusão de, pelo menos, uma unidade de concentrado eritrocitário. No entanto, não foram reportados efeitos adversos específicos relacionados com a terapêutica instituída. Os autores concluem que a escolha desta opção terapêutica deve ser limitada, devido à ineficácia demonstrada.<sup>22</sup>

### ÁCIDO AMINOCAPRÓICO

O ácido aminocapróico é um inibidor da ativação do plasminogénio, revertendo os efeitos da uroquinase.<sup>26</sup> O tratamento da CRH através da instilação intravesical de ácido aminocapróico é pouco usual, mas é comumente utilizada no tratamento da hemorragia excessiva após cirurgia.<sup>7</sup>

Como efeito adverso desta terapêutica, destaca-se a formação de grandes coágulos sanguíneos intravesicais habitualmente difíceis de remover por irrigação intravesical.<sup>7,26</sup>

## ALUM

O Alum é uma formulação de sulfato de alumínio e amônia ou sulfato de alumínio e potássico, dissolvido em água destilada, na concentração de 1%. A formulação de alum atua como um detergente quando irrigado por instilação intravesical e tem vindo a ser utilizado como terapêutica da CRH, quando refratária à terapêutica conservadora e irrigação intravesical contínua com evacuação de coágulos por cistoscopia. A irrigação intravesical de alum causa precipitação proteica intersticial e a nível da membrana celular das células uroteliais. Isto resulta em vasoconstrição, diminuição da permeabilidade capilar e esclerose do endotélio vascular. Assim, em casos de sintomatologia ligeira, o alum é eficaz na erradicação da hematúria. No entanto, em casos de hematúria severa, os precipitados proteicos, causados pelas instilação de alum, tendem a coagular, podendo causar distensão e obstrução vesical, assim como intensificação da hematúria. Quanto aos efeitos adversos, a irrigação intravesical de alum está associada a dor suprapúbica e tenesmo vesical, que podem ser tratados com analgesia e antiespasmódicos, respetivamente. Além disso, níveis elevados de concentração plasmática de alumínio associam-se a acidose metabólica e encefalopatia, sendo recomendável a sua monitorização durante o tratamento.<sup>6,7,24,33</sup>

Num estudo de 2016,<sup>24</sup> avaliou-se a eficácia e segurança da instilação intravesical de Alum no tratamento de CRH, entre 1997 e 2014. O estudo incluiu uma amostra de 40 doentes, 95% submetidos a radioterapia pélvica e os restantes submetidos a quimioterapia com ciclofosfamida. A duração média da radioterapia foi de 93 meses, enquanto a duração média da quimioterapia foi de 82 meses. Os 40 doentes tinham sintomatologia refratária à terapêutica com irrigação intravesical de soro fisiológico e foram submetidos a instilação intravesical de 1% de solução de alum, durante 2 dias, em média, sendo que 12.5% dos doentes necessitaram do tratamento durante, pelo menos, 5 dias consecutivos. Durante o seguimento de 16,4 meses, em média, demonstrou-se que a instilação intravesical de alum foi eficaz na resolução sintomática em 24 doentes (60% dos casos). 13 destes doentes, ou seja 54%, apresentaram uma remissão sintomática duradoura, não havendo relatos de hematúria nos 18 meses de seguimento. Além disso, constatou-se uma diminuição da percentagem de doentes que requereram transfusão de concentrado eritrocitário, 30 dias antes e depois da instituição terapêutica, tendo sido de 82% e 59%, respetivamente. Dos



doentes em que esta terapêutica foi ineficaz, 4 foram submetidos a irrigação intravesical de outros compostos e 9 realizaram derivação urinária.<sup>24,33</sup>

Em geral, concluiu-se que a instilação intravesical de alum foi bem tolerada, havendo registo de efeitos adversos em 38% dos doentes. O efeito adverso mais frequente foi espasmos vesicais (35%), ocorrendo em 14 doentes. Adicionalmente, 2 doentes tiveram delírio transitório (5%) e outros 2 desenvolveram uma infeção do trato urinário (5%).<sup>24,33</sup>

No entanto, segundo o artigo de *Ju et al.*,<sup>3</sup> os efeitos adversos da instilação intravesical de solução de alum e a taxa de recorrência da hematúria têm uma incidência considerável.

### FORMALINA (Formaldeído)

A irrigação intravesical de solução de formalina é uma terapêutica da CRH reservada para os casos de hematúria persistente e refratária ao tratamento previamente instituído. Para diversos autores, é considerada uma terapêutica de última linha recomendável apenas previamente ao tratamento cirúrgico.<sup>6,7,12,33</sup>

Quando administrada sobre irrigação intravesical, a Formalina provoca hidrólise proteica e coagulação a nível da mucosa do epitélio vesical superficial. A solução de formalina pode ser instilada por cateter transuretral, em concentrações variáveis entre 1 e 10%, e deve ser realizada sob anestesia local ou geral, devido à dor suprapúbica que pode causar. Mesmo em concentrações de 1%, a solução de formalina apresenta uma toxicidade considerável. Além disso, deverá excluir-se a presença de refluxo vesico-ureteral para prevenir a toxicidade renal. Confirmando-se a presença de refluxo vesico-ureteral, deverá ocluir-se os ureteres com cateteres previamente à instilação de formalina. Caso contrário, poderá ocorrer pielonefrite bilateral e, possivelmente, desencadear-se um quadro de sépsis fatal.<sup>6,7,33</sup>

Além destes efeitos adversos, a Formalina pode desencadear redução do volume e disfunção vesicais, lesão renal aguda e fistulas do trato urinário.<sup>12</sup> Por outro lado, a instilação de formalina tem uma ação oclusiva por fixação a nível dos capilares sanguíneos e telangiectasias, podendo causar edema, inflamação e necrose do urotélio. Assim, a instilação intravesical de formalina pode cursar com refluxo vesico-ureteral, estenose ureteral e fibrose vesical.<sup>26</sup>

*Ziegelmann et al.*<sup>12</sup> realizaram um estudo retrospectivo não sistematizado, no qual avaliaram a eficácia da irrigação intravesical de formalina no tratamento da CRH. O estudo incluiu uma amostra de 8 doentes que apresentavam hematúria refratária ao tratamento previamente instituído, nomeadamente irrigação intravesical contínua com soro salino (88% dos doentes), terapia com oxigénio hiperbárico (25%) e instilação intravesical de nitrato de prata (50%), ácido aminocapróico (25%) ou alum (75%). Durante o período de seguimento do estudo, 8 meses em média, verificou-se cessação da hematúria em 75% dos doentes devido à instilação intravesical de Formalina, sendo que 50% destes apresentaram resolução duradoura da hematúria (de 8 meses, em média). Embora tenha obtido eficácia estatisticamente significativa, 25% dos doentes necessitaram de tratamento cirúrgico com cistectomia e 13% foram submetidos a derivação urinária com nefrostomia bilateral. Os autores concluem que o uso da instilação intravesical formalina como terapêutica da CRH deve ser prudente, tendo em conta os efeitos adversos da formalina (como disfunção vesical), e o seu uso deve ser reservado como terapêutica de última instância, previamente ao tratamento cirúrgico. Finalmente, os autores reconhecem a limitação do seu estudo, devido à reduzida amostra de doentes e ausência de aleatoriedade.<sup>12</sup>

E 2018, *Pascoe et al.*<sup>2</sup> elaboraram um artigo de revisão sobre a abordagem atual da CRH, no qual evidenciaram a falta de evidência científica atual relacionada com a taxa de mortalidade do tratamento desta patologia com instilação intravesical de formalina, que varia entre 2% e 4%. Além disso, os autores realçaram que optar pela instilação de soluções com menores concentrações de formalina, apresentam menor incidência de complicações e eficácia equiparável ao uso de soluções com concentração de formalina mais elevada.<sup>2</sup>

No artigo de *Browne et al.*,<sup>16</sup> também é destacada a eficácia equiparável da instilação de soluções com concentração de 1% de formalina, comparativamente a soluções de maiores concentrações de formalina.

Segundo o artigo de *Ju et al.*,<sup>3</sup> os efeitos adversos da instilação intravesical de solução de Formalina e a taxa de recorrência da hematúria têm uma incidência bastante elevada, devendo ser cuidadosamente considerados antes da instituição desta modalidade terapêutica.

## PROSTAGLANDINAS

A instalação intravesical de prostaglandinas também é uma opção a considerar na abordagem da CRH refratária à terapêutica conservadora. As prostaglandinas são citoprotetoras e têm um efeito anti-inflamatório e vasoconstritor a nível da mucosa e submucosa do epitélio vesical. Como efeitos adversos possíveis, destacam-se o *flushing* e espasmos vesicais.<sup>7,26,29</sup>

## FIBRINA

A eficácia da instilação intravesical de cola de fibrina como tratamento da CRH, refratária à terapêutica conservadora, foi demonstrada num estudo de coorte piloto, realizado com uma amostra de 20 pacientes. Com este estudo, *Bove et al.*<sup>34</sup> observou cessação completa da hematúria em 80% dos casos e cessação parcial da hematúria em 20% dos casos, demonstrando resultados promissores. A instilação intravesical de fibrina foi bem tolerada, registando efeitos adversos, nomeadamente espasmos vesicais, em apenas 30% dos casos. Apenas foi necessário realizar a segunda instilação de fibrina em 20% dos doentes.

Adicionalmente, foi publicado um comentário editorial a este artigo, no qual o autor demonstra a relevância desta medida terapêutica e realça a necessidade de haver novos estudos científicos no futuro que confirmem maior evidência científica a esta abordagem.<sup>35</sup>

## TRATAMENTOS ABLATIVOS / CISTOSCOPIA COM FULGURAÇÃO

As terapêuticas ablativas, também designadas de cistoscopia com fulguração de vasos hemorrágicos, são opções a considerar na abordagem da CRH, quando a hematúria é refratária ao tratamento convencional com irrigação intravesical contínua de soro salino e evacuação de coágulos.<sup>33</sup> A fulguração cistoscópica dos pontos hemorrágicos pode ser feita através de *lasers*, eletrocoagulação e diatermia.<sup>13</sup> Sendo um procedimento cirúrgico, pode requerer anestesia local e estar associada a efeitos adversos, nomeadamente perfuração vesical e formação de fístulas.<sup>7</sup>

O princípio de atuação desta abordagem terapêutica consiste na interação entre a energia transferida pelo laser e as moléculas de água e hemoglobina do urotélio, resultando em coagulação vascular a nível do epitélio vesical.<sup>14</sup>

Existem vários tipos de *lasers* utilizados como tratamentos ablativos, com frequências de banda diferentes e, conseqüentemente, percentagens de absorção pelas moléculas de água e hemoglobina distintas. Habitualmente, quanto maior for o comprimento de onda, maior será a absorção de energia pela água e menor será a absorção pela hemoglobina. Assim, quanto menor o comprimento de onda do laser, maior será o efeito hemostático.<sup>14</sup> Destacam-se os *lasers* diodo, “*Greenlight KTP*” (potássio-titanil-fosfato) e *Nd-YAG* (“*neodymium-doped yttrium aluminum garnet*”).<sup>16,36</sup>

Em 2015, *Martinez et al.*<sup>36</sup> realizaram um estudo retrospectivo pioneiro, no qual avaliaram a eficácia da eletrocoagulação intravesical com *laser* “*Greenlight Xcelerated Performance System (XPS)*”, no tratamento da CRH refratária à terapêutica convencional. Este estudo incluiu uma amostra de quatro doentes, com idade média de 81 anos, e demonstrou que, este tipo de eletrocoagulação intravesical, foi 100% eficaz na cessação da hematúria após uma única sessão terapêutica, não se tendo registado qualquer efeito adverso. No fim, o autor reconhece as limitações do seu estudo retrospectivo, nomeadamente a reduzida amostra de doentes e a escassez de artigos científicos relacionados com este tipo de tratamento. Apela à realização de novos estudos, reforçando a validade desta terapêutica promissora.

Em 2019, *Pascoe et al.*<sup>23</sup> avaliaram a eficácia da vaporização fotosselativa cescical com laser no tratamento da CRH. O estudo incluiu uma amostra de 12 doentes e 9 apresentaram cessação da hematúria após uma sessão terapêutica, no entanto 2 doentes necessitaram de repetir a terapêutica nas 3 semanas seguintes à primeira sessão e 4 foram submetidos a terapia com oxigénio hiperbárico, devido a melhoria sintomática parcial. Além disso, a

terapêutica foi ineficaz num doente, necessitando de tratamento cirúrgico com cistectomia. Durante o estudo, não foram registados efeitos adversos, como perfuração vesical e lesão de estruturas adjacentes. Segundo o autor, a ausência de efeitos adversos pode dever-se ao facto dos doentes terem cateteres ureterais bilaterais, resultando em ausência de contacto entre a urina e a bexiga. Este facto, aliado à reduzida amostra de doentes, constituem limitações consideráveis neste estudo, reforçando a necessidade de maior grau de evidência científica.

Em 2020, *Zhang et al.*<sup>14</sup> averiguaram a eficácia da eletrocoagulação intravesical com *laser* diódo (980 nm de frequência) no tratamento da CRH, com hematúria refratária à terapêutica convencional com irrigação intravesical contínua e cistoscopia com remoção de coágulos. Partindo de uma amostra de 21 doentes, de 52 anos em média, os autores demonstraram cessação da hematúria em 100% dos casos. 76,2% demonstraram resolução sintomática após uma sessão de eletrocoagulação, 19% necessitaram de duas ou três sessões para resolução sintomática completa e 4,8% apresentaram hematúria refratária, tendo sido submetidos a tratamento cirúrgico com cistectomia radical. Após um seguimentos de 25 meses, em média, constatou-se que os doentes se apresentaram assintomáticos durante os 16 meses seguintes à instituição do tratamento com eletrocoagulação com *laser* diódo. Ao longo deste período foram relatados efeitos adversos em 9 doentes, nomeadamente aumento da frequência e urgência urinária (n=6), incontinência urinária (n=1) e litíase vesical (n=2). Concluindo, os autores reconhecem as limitações do estudo, nomeadamente a reduzida amostra de doentes e relevam a necessidade da elaboração de novos estudos científicos para validação dos resultados promissores da eletrocoagulação com *laser* diódo, observados neste estudo.

## EMBOLIZAÇÃO ARTERIAL

A embolização transarterial superseletiva ilíaca, das artérias vesicais ou hipogástricas, é uma abordagem da CRH a considerar, quando a hematúria é refratária ao tratamento conservador, intravesical e ablativo.<sup>13,37</sup> É um tratamento bem tolerado e com baixa incidência de complicações, nomeadamente dor glútea ou na região posterior da coxa, náuseas, febre e vômitos.<sup>37</sup> No entanto, deve ser considerado uma terapêutica de última linha na abordagem da hematúria persistente e refratária, assim como a derivação urinária e cistectomia. No entanto, é um procedimento menos invasivo e com menor morbidade comparativamente à derivação urinária e cistectomia.<sup>38</sup>

Este procedimento é realizado com anestesia, local ou geral, e guiado por angiografia com contraste. Consiste na introdução de um cateter através da artéria femoral, prosseguindo para as artérias ilíacas e terminando nas artérias vesicais ou hipogástricas. Quando se alcança a canalização dos vasos pretendidos, procede-se à cauterização superseletiva dos mesmos, com posterior embolização, através da administração local de agentes embólicos.<sup>37</sup> No entanto, a escolha da melhor técnica terapêutica e melhor agente embólico permanece controversa.<sup>37,38</sup>

*Korkmaz et al.*<sup>38</sup> realizaram um artigo original em 2016, no qual averiguaram a eficácia associada à embolização transarterial superseletiva da artéria ilíaca interna, no tratamento de hematúria refratária à terapêutica. Partindo de uma amostra de 16 doentes, os autores constataram uma eficácia de 100% deste procedimento cirúrgico na cessação da hematúria. Durante o período de seguimento de 18,1 meses, em média, 13 doentes permaneceram assintomáticos. Dos 3 doentes com hematúria refratária à embolização arterial, 2 deles tinham CRH. Este facto, segundo os autores, sugere que esta patologia tem um risco particular quanto à refratariedade da hematúria.

Em 2020, *Comploj et al.*<sup>37</sup> realizaram um estudo retrospectivo observacional no qual avaliaram a eficácia da embolização transarterial superseletiva ilíaca das artérias hipogástricas, no tratamento de hematúria refratária às terapêuticas previamente instituídas. A amostra incluiu 25 doentes, de 84 anos em média, com hematúria devido a Cistite Rádica Hemorrágica (n=9), cancro da bexiga (n=13), cancro da próstata (n=2) e sarcoma vesical invasivo (n=1). A Embolização Transarterial Superseletiva Ilíaca foi realizada bilateralmente e unilateralmente em 68% e 32% dos casos, respetivamente. O procedimento foi eficaz na cessação completa da hematúria em 40% dos doentes. Os restantes 60% necessitaram de instituição de novas medidas terapêuticas no prazo de 7 dias, em média. Quanto aos efeitos adversos, 20% dos doentes desenvolveram febre após a embolização arterial. O seguimento foi de 13,9 meses,

em média, registrando-se uma taxa de mortalidade de 64% aos 6 meses após terapêutica. Segundo os autores, a eficácia da embolização arterial neste estudo foi ligeiramente inferior comparativamente à restante literatura, que evidencia eficácia variável entre 43% e 100%. No entanto, realçam a escassez de efeitos adversos e a importância da embolização transarterial superseletiva ilíaca como tratamento seguro e bem tolerado na abordagem paliativa da hematuria refratária.<sup>37</sup>

## TERAPIA COM OXIGÉNIO HIPERBÁRICO

O Oxigénio Hiperbárico é uma opção terapêutica cuja finalidade é aumentar a concentração de oxigénio dissolvido no sangue. Para tal efeito, o doente é submetido a sessões de exposição a concentrações atmosféricas de 100% de oxigénio numa câmara hiperbárica específica para este tipo de tratamento.<sup>1,9</sup>

Este aporte aumentado de oxigénio através da inalação de oxigénio puro, comparativamente ao aporte habitual no doente com CRH, resulta em dissolução de maiores quantidades de oxigénio no plasma sanguíneo e na saturação completa da hemoglobina em circulação. Como resultado, a hiperóxia dos tecidos induz aumento da angiogénese e atividade fibroblástica, havendo neovascularização, regeneração e crescimento de tecido de granulação saudável a nível da bexiga. Estes efeitos promovem a reversão da isquémia tecidular, habitualmente refratária ao tratamento convencional, tornando o oxigénio hiperbárico numa opção aconselhável nos doentes em que as restantes modalidades terapêuticas disponíveis fracassaram<sup>6-9,33</sup>

O oxigénio hiperbárico é uma terapia de grande destaque na comunidade científica por ser a única terapêutica disponível capaz de reverter a isquémica tecidular e, conseqüentemente, atrasar a progressão da Cistite Rádica Hemorrágica.<sup>1,4</sup> Vários estudos constataram o aumento da eficácia do tratamento com oxigénio Hiperbárico, quando instituído nos primeiros 6 meses após o diagnóstico de CRH.<sup>1</sup>

O tratamento com oxigénio hiperbárico é habitualmente seguro e os efeitos adversos são raros, mas possíveis devido à toxicidade do oxigénio. Entre estes destacam-se a lesão da membrana alveolar, claustrofobia, otalgia, distúrbios visuais e parestesias.<sup>1</sup> Em doentes com enfisema pulmonar, pode causar pneumotórax espontâneo e esferocitose congénita. Além disso, doentes com epilepsia deverão ser sedados previamente à sessão terapêutica, porque o oxigénio é um estimulante do sistema nervoso central. De realçar que a instituição desta terapêutica aquando da gravidez não é recomendável, exceto em situações de extrema necessidade, porque esta terapia pode causar aumento da fragilidade dos glóbulos vermelhos durante a gestação.<sup>6,7</sup> Quanto às desvantagens deste tipo de tratamento, destacam-se o custo elevado e o grande dispêndio de tempo que exige, revelando-se inadequado em casos de sintomatologia urgente.<sup>3</sup>

Em 2017, *Dellis et al.*<sup>17</sup> realizaram um estudo prospetivo, no qual avaliaram a segurança e eficácia da terapia com Oxigénio Hiperbárico como abordagem terapêutica inicial



da CRH. O estudo incluiu uma amostra de 38 doentes com hematúria severa, seguidos por um período de 29,3 meses, em média, submetidos a 33 sessões de terapia com os oxigénio hiperbárico, em média. Demonstrou-se uma eficácia global de 100%, com erradicação completa e parcial da hematúria, em 86,8% e 13,2% dos casos, respetivamente. De realçar que a melhoria completa da sintomatologia ocorreu nos doentes em que a terapêutica foi instituída nos primeiros 6 meses após surgimento da hematúria, enquanto os restantes iniciaram a terapêutica entre 8 e 48 meses após surgimento da hematúria. Os autores concluem que a terapêutica com oxigénio hiperbárico é uma abordagem inicial a considerar, no tratamento da CRH, devido à sua eficácia e segurança. No entanto, reconhecem a necessidade de serem realizados estudos prospetivos, de forma a confirmar a reprodutibilidade dos seus resultados.

Em 2018, *Cardinal et al.*<sup>1</sup> realizaram uma meta-análise sobre o tratamento da CRH com oxigénio hiperbárico. Após revisão de 16 artigos (um estudo controlado e randomizado, dois estudos prospetivos e 13 estudos retrospectivos), obtiveram uma amostra de 602 doentes, com 68 anos de idade, em média. As causas mais comuns para radioterapia pélvica foram cancro da próstata (50%), cancro do colo do útero (19%) e cancro da bexiga (6%). Todos os doentes foram submetidos a 30 sessões, em média, variando entre 60 a 90 minutos cada uma. A pressão atmosférica de 100% de oxigénio foi de 2,4 atmosferas, em média. Demonstrou-se que a terapia com oxigénio hiperbárico teve uma eficácia de 84% na erradicação, completa ou parcial, da hematúria. Os efeitos adversos foram raros, destacando-se o barotrauma (6%) e distúrbios visuais (1%). Os autores concluem que a terapia com oxigénio hiperbárico é bastante eficaz na erradicação da hematúria, em doentes com CRH. No entanto, reconhecem o elevado custo e grande consumo de tempo inerentes a esta abordagem terapêutica.

## DERIVAÇÃO URINÁRIA E CISTECTOMIA

O tratamento cirúrgico é uma opção habitualmente utilizada como última linha de tratamento devido à sua grande taxa de morbidade e mortalidade,<sup>13</sup> no entanto é uma opção terapêutica capaz de melhorar consideravelmente a qualidade vida dos doentes. Encontra-se resguardada para os casos de hematúria persistente e recorrente, refratária ao tratamento com todas as outras modalidades terapêuticas supracitadas, constituindo uma abordagem de última linha.<sup>7,26,33</sup>

Existem vários tipos de cirurgia, recorrendo-se a à derivação urinária podendo ou não aliar-se a cistectomia, por laparotomia ou laparoscopia. Quanto à derivação urinária, pode recorrer-se a: nefrostomia percutânea bilateral, ureteroileostomia, ureterosigmoidostomia, ureterostomia cutânea e recurso a um conduto de cólon transverso.<sup>7,11</sup> A derivação urinária preferível é a que recorre ao cólon transverso, visto que esta porção do cólon não é irradiada durante a radioterapia pélvica.<sup>7</sup>

Segundo o artigo de *Zwaans et al.*,<sup>11</sup> apesar da realização de cistectomia, aquando da derivação urinária, não ser obrigatória, esta é sem dúvida recomendável, visto que as complicações vesicais resultantes ocorrem em mais de 50% dos doentes.

De acordo com o estudo de *Linder et al.*,<sup>39</sup> realizado com uma amostra de 21 doentes submetidos a tratamento cirúrgico com derivação urinária e cistectomia devido a CRH refratária, ocorreram complicações severas no período peri-operatório em 42% dos doentes. Além disso, verificou-se uma taxa de mortalidade de 16% aos 90 dias após a cirurgia, assim como uma taxa de sobrevida de 84% e 52% um e três anos após cirurgia, respetivamente.<sup>39</sup>

Embora existam diversas terapêuticas cirúrgicas disponíveis, todas têm um objetivo em comum: erradicação da hematúria restaurando a hemostase, assim como restituição da capacidade de evacuação urinária.<sup>33</sup>

## ALGORITMO DE ABORDAGEM TERAPÊUTICA

Atualmente, não existe um algoritmo de abordagem terapêutica específico estabelecido para a CRH. A elaboração de um algoritmo de abordagem terapêutica é uma tarefa deveras complicada, porque a CRH é uma patologia que tende a cursar com hematúria persistente e refratária à terapêutica instituída. Assim, a eficácia das diversas modalidades terapêuticas disponíveis é variável. A baixa incidência desta doença também é um fator determinante da escassez de evidência científica relativa à segurança e reprodutibilidade de cada tipo de tratamento.

No entanto, verifica-se uma tendência para a hierarquização da abordagem terapêutica, na literatura. Assim, é possível elaborar um algoritmo de abordagem terapêutica.

Em 2020, *Ju et al.*<sup>3</sup> realizaram um estudo retrospectivo, no qual testaram a eficácia do seu algoritmo de abordagem terapêutica, em 650 doentes com hematúria moderada a severa, devido a CRH subjacente. O algoritmo incluiu 5 modalidades terapêuticas instituídas sequencialmente, no caso da anterior ser ineficaz na erradicação da hematúria: 1º - tratamento sintomático; 2º - instilação intravesical de solução de ácido hialurônico ou trombina; 3º - eletrocoagulação transuretral; 4º - embolização transarterial superseletiva ilíaca bilateral; 5º - terapia com oxigênio hiperbárico. Segundo os autores, a terapia com oxigênio hiperbárico foi utilizada como opção de última linha devido à urgência dos sintomas, que perturbavam a significativamente a qualidade de vida dos doentes. Estes foram divididos em dois grupos, um com 582 doentes com hematúria moderada, e outro com 68 doentes com hematúria severa.

No grupo de sintomatologia moderada, o 1º passo foi 61,2% eficaz na erradicação da hematúria. O 2º passo foi eficaz 80,4% dos casos. O 3º passo teve 93,1% de eficácia, enquanto o 4º passo teve 96,2%. Após o 5º passo, 99,8% dos doentes demonstraram ausência de hematúria. No grupo de sintomatologia severa, iniciou-se a abordagem terapêutica pelo 3º passo, que foi 54,4% eficaz na erradicação da hematúria. O 4º passo teve 76,5% de eficácia, enquanto o 5º passo teve 94,1%. Não houve complicações em ambos os grupos e, de realçar, que esta eficácia foi descrita em percentagens cumulativas. Os autores concluem que a sua abordagem terapêutica em 5 passos, demonstra uma segurança e eficácia prometedoras, no tratamento da CRH.<sup>3</sup>

De seguida, proponho um algoritmo sequencial de abordagem terapêutica da CRH (Fig. 1).



**Figura 1:** Algoritmo de abordagem terapêutica da Cistite Rádica Hemorrágica.

Passo 1 – tratamento sintomático com hidratação, analgesia e anticolinérgicos; irrigação intravesical contínua de soro fisiológico; evacuação de coágulos por cistoscopia;

Passo 2 – fulguração cistoscópica dos pontos hemorrágicos através de *lasers*, eletrocoagulação ou diatermia;

Passo 3 – terapia com oxigénio hiperbárico, ou, farmacoterapia (WF10 ou polisulfato sódico de pentosano) + instilação intravesical de solução de ácido hialurónico, alum, sulfato de condroitina, ácido aminocapróico, prostaglandinas ou fibrina;

Passo 4 – embolização transarterial superseletiva ilíaca bilateral, das artérias vesicais ou hipogástricas;

Passo 5 – instilação intravesical de solução de formalina;

Passo 6 – derivação urinária, preferencialmente com excerto de cólon transverso, e cistectomia radical.

## CONCLUSÃO

A Cistite Rádica Hemorrágica é uma patologia crônica e progressiva, que se manifesta desde meses a anos após radioterapia pélvica e desencadeia hematuria tendencialmente persistente e refratária à terapêutica instituída. A grande afeição na qualidade de vida dos doentes é uma preocupação considerável para o urologista. Além disso, a inexistência de um algoritmo de abordagem terapêutica, validado pela comunidade científica, é um impasse importante.

Existem vários tipos de tratamento disponíveis, cada um com os seus benefícios, indicações e complicações. Entre estes destacam-se o tratamento convencional, com farmacoterapia e irrigação intravesical contínua, tratamentos ablativos, instilação intravesical de diversos compostos, terapia com oxigênio hiperbárico, embolização arterial, derivação urinária e cistectomia.

O tratamento convencional é eficaz em grande parte dos casos, no entanto revela-se ineficaz nos casos de hematuria persistente, que requerem terapêuticas mais agressivas. Embora não exista uma abordagem terapêutica padrão, verifica-se uma tendência para a hierarquização e sequenciação dos tratamentos instituídos. Numa grande parte da literatura, a abordagem dos doentes, com hematuria refratária ao tratamento convencional, tende a iniciar-se pela cistoscopia com fulguração de vasos sangrantes ou instilação intravesical de um dos compostos disponíveis. Verifica-se uma tendência para reservar a instilação intravesical de formalina para último tratamento a instituir, previamente à embolização arterial, derivação urinária e cistectomia. Isto deve-se ao facto da formalina ter elevada toxicidade urológica.

A terapia com oxigênio hiperbárico é uma abordagem promissora, com elevada eficácia e segurança a longo prazo. Destaca-se por ser o único tratamento com capacidade de reverter a endarterite obliterante progressiva, induzindo angiogénese e, conseqüentemente, regredindo a progressão fisiopatológica da CRH. No entanto, tem um custo elevado e requer um grande dispêndio de tempo, revelando pouca utilidade em doentes com sintomatologia emergente.

A embolização arterial superseletiva ilíaca, das artérias vesicais ou hipogástricas, é um procedimento invasivo comumente utilizado em casos refratários a todas as restantes terapêuticas, previamente à derivação urinária e cistectomia. Embora esteja associado a poucas complicações, demonstra uma eficácia variável entre 43-100%, revelando-se inconsistente na erradicação da hematuria.

A derivação urinária, com ou sem cistectomia, é um procedimento cirúrgico associado a uma taxa de morbidade e mortalidade considerável, justificando a sua escolha como última linha de tratamento.

A reduzida incidência desta patologia, tão perturbadora para a qualidade de vida dos doentes, aliada à escassez de evidência científica e inexistência de algoritmo de abordagem terapêutica padrão, tornam a CRH num problema urológico emergente, cujas necessidades não são satisfeitas atualmente.

## **AGRADECIMENTOS**

Expresso os meus sinceros agradecimentos à Dr.<sup>a</sup> Ana Marinho e ao Prof. Doutor Arnaldo Figueiredo pela disponibilidade demonstrada.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cardinal J, Slade A, McFarland M, Keihani S, Hotaling JN, Myers JB. Scoping Review and Meta-analysis of Hyperbaric Oxygen Therapy for Radiation-Induced Hemorrhagic Cystitis. *Curr Urol Rep*. 2018;19(6). doi:10.1007/s11934-018-0790-3
2. Pascoe C, Duncan C, Lamb BW, et al. Current management of radiation cystitis: a review and practical guide to clinical management. *BJU Int*. 2019;123(4):585-594. doi:10.1111/bju.14516
3. Ju Z, Yu W, Li Y, et al. The clinical research of 5 steps sequential method for whole treatment of hemorrhagic radiation cystitis in china. *Int J Med Sci*. 2021;18(3):756-762. doi:10.7150/ijms.47906
4. Hu Q, Ke G. Intravesical Instillation of Kangfuxin Liquid Combined with Thrombin and Epidermal Growth Factor for Radiation-induced Hemorrhagic Cystitis in Patients with Cervical Cancer: A report of 34 cases. *Bioengineered*. 2021;12(1):815-820. doi:10.1080/21655979.2021.1882141
5. Martin SE, Begun EM, Samir E, Azaiza MT, Allegro S, Abdelhady M. Incidence and Morbidity of Radiation-Induced Hemorrhagic Cystitis in Prostate Cancer. *Urology*. 2019;131:190-195. doi:10.1016/j.urology.2019.05.034
6. Rajaganapathy BR, Jayabalan N, Tyagi P, Kaufman J, Chancellor MB. Advances in therapeutic development for radiation cystitis. *LUTS Low Urin Tract Symptoms*. 2014;6(1):1-10. doi:10.1111/luts.12045
7. Zwaans BMM, Nicolai HG, Chancellor MB, Lamb LE. Challenges and Opportunities in Radiation-induced Hemorrhagic Cystitis. *Rev Urol*. 2016;18(2):57-65. doi:10.3909/riu0700
8. Bosch R, McCloskey K, Bahl A, et al. Can radiation-induced lower urinary tract disease be ameliorated in patients treated for pelvic organ cancer: ICI-RS 2019? *Neurourol Urodyn*. Published online 2020. doi:10.1002/nau.24380
9. Oscarsson N, Müller B, Rosén A, et al. Radiation-induced cystitis treated with hyperbaric oxygen therapy (RICH-ART): a randomised, controlled, phase 2–3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(11):1602-1614. doi:10.1016/S1470-2045(19)30494-2
10. Shimazui T. [Hemorrhagic cystitis]. *Nihon Rinsho*. 2012;70 Suppl 6:432-437. doi:10.1385/1-59259-886-2:201
11. Zwaans BMM, Chancellor MB, Lamb LE. Modeling and treatment of radiation cystitis. *Urology*. 2016;88:14-21. doi:10.1016/j.urology.2015.11.001
12. Ziegelmann MJ, Boorjian SA, Joyce DD, Montgomery BD, Linder BJ. Intravesical formalin for hemorrhagic cystitis: A contemporary cohort. *Can Urol Assoc J*. 2017;11(3-4):E79-E82. doi:10.5489/cuaj.4047
13. Gowda G, Vijayakumar R, Tigga M. Endovascular management of radiation-induced hemorrhagic cystitis. *Indian J Palliat Care*. 2019;25(3):471-473. doi:10.4103/IJPC.IJPC\_6\_19
14. Zhang N, Yao D wei, Liu X jun, Sun Y, Song Q. Outcome of a 980-nm diode laser coagulation in women with radiation-induced hemorrhagic cystitis: a single-center retrospective study. *Lasers Med Sci*. 2021;36(1):67-73. doi:10.1007/s10103-020-03005-2
15. Gacci M, Saleh O, Giannesi C, et al. Sodium hyaluronate and chondroitin sulfate replenishment therapy can improve nocturia in men with post-radiation cystitis: Results of a prospective pilot study. *BMC Urol*. 2015;15(1):1-6. doi:10.1186/s12894-015-0046-1
16. Browne C, Davis NF, Mac Craith E, et al. A Narrative Review on the Pathophysiology and Management for Radiation Cystitis. *Adv Urol*. 2015;2015(September). doi:10.1155/2015/346812
17. Dellis A, Papatsoris A, Kalentzos V, Deliveliotis C, Skolarikos A. Hyberbaric oxygen as sole treatment for severe radiation - induced haemorrhagic cystitis. *Int Braz J Urol*.

- 2017;43(3):489-495. doi:10.1590/S1677-5538.IBJU.2016.0451
18. Ikeda Y, Zabbarova I V., Birder LA, et al. Relaxin-2 therapy reverses radiation-induced fibrosis and restores bladder function in mice. *Neurourol Urodyn*. 2018;37(8):2441-2451. doi:10.1002/nau.23721
  19. Valkovic AL, Bathgate RA, Samuel CS, Kocan M. Understanding relaxin signalling at the cellular level. *Mol Cell Endocrinol*. 2019;487(November 2018):24-33. doi:10.1016/j.mce.2018.12.017
  20. Kanai AJ, Konieczko EM, Bennett RG, Samuel CS, Royce SG. Relaxin and fibrosis: Emerging targets, challenges, and future directions. *Mol Cell Endocrinol*. 2019;487(November 2018):66-74. doi:10.1016/j.mce.2019.02.005
  21. Zwaans BMM, Lamb LE, Bartolone S, Nicolai HE, Chancellor MB, Klaudia SW. Cancer survivorship issues with radiation and hemorrhagic cystitis in gynecological malignancies. *Int Urol Nephrol*. 2018;50(10):1745-1751. doi:10.1007/s11255-018-1970-2
  22. Montgomery BD, Boorjian SA, Ziegelmann MJ, Joyce DD, Linder BJ. Intravesical silver nitrate for refractory hemorrhagic cystitis. *Turk Urol Derg*. 2016;42(3):197-201. doi:10.5152/tud.2016.38445
  23. Pascoe C, Christidis D, Manning TG, Lamb BW, Murphy DG, Lawrentschuk N. Photoselective Vaporization of the Bladder for the Management of Radiation Cystitis-Technique and Initial Outcomes. *Urology*. 2019;123:295. doi:10.1016/j.urology.2018.04.030
  24. Westerman ME, Boorjian SA, Linder BJ. Safety and efficacy of intravesical alum for intractable hemorrhagic cystitis: A contemporary evaluation. *Int Braz J Urol*. 2016;42(6):1144-1149. doi:10.1590/S1677-5538.IBJU.2015.0588
  25. Latif A, Thirumalareddy J, Sood A, Nair S, Tauseef A. First Reported Case of Hyperchloremic Non-Anion Gap Metabolic Acidosis in a Patient Undergoing Continuous Bladder Irrigation for Hemorrhagic Cystitis. *Cureus*. 2020;12(12):10-12. doi:10.7759/cureus.12132
  26. Alesawi AM, El-Hakim A, Zorn KC, Saad F. Radiation-induced hemorrhagic cystitis. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2014;8(3):235-240. doi:10.1097/SPC.0000000000000073
  27. Veerasarn V, Khorprasert C, Lorvidhaya V, et al. Reduced recurrence of late hemorrhagic radiation cystitis by WF10 therapy in cervical cancer patients: A multicenter, randomized, two-arm, open-label trial. *Radiother Oncol*. 2004;73(2):179-185. doi:10.1016/j.radonc.2004.05.007
  28. Sandhu SS, Goldstraw M, Woodhouse CRJ. The management of haemorrhagic cystitis with sodium pentosan polysulphate. *BJU Int*. 2004;94(6):845-847. doi:10.1111/j.1464-410X.2004.05044.x
  29. Payne H, Adamson A, Bahl A, et al. Chemical- and radiation-induced haemorrhagic cystitis: Current treatments and challenges. *BJU Int*. 2013;112(7):885-897. doi:10.1111/bju.12291
  30. Shao Y, Lu GL, Shen ZJ. Comparison of intravesical hyaluronic acid instillation and hyperbaric oxygen in the treatment of radiation-induced hemorrhagic cystitis. *BJU Int*. Published online 2012. doi:10.1111/j.1464-410X.2011.10550.x
  31. Samper Ots PM, López Carrizosa C, Rodríguez A, et al. Vesical instillations of hyaluronic acid to reduce the acute vesical toxicity caused by high-dose brachytherapy do not affect the survival: A five-year follow-up study. *Clin Transl Oncol*. 2009;11(12):828-834. doi:10.1007/s12094-009-0451-6
  32. Hazewinkel MH, Stalpers LJA, Dijkgraaf MG, Roovers JPWR. Prophylactic vesical instillations with 0.2% chondroitin sulfate may reduce symptoms of acute radiation cystitis in patients undergoing radiotherapy for gynecological malignancies. *Int Urogynecol J*. 2011;22(6):725-730. doi:10.1007/s00192-010-1357-0
  33. Dautruche A, Delouya G. A contemporary review about the management of radiation-induced hemorrhagic cystitis. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2018;12(3):344-350. doi:10.1097/SPC.0000000000000375

34. Bove P, Iacovelli V, Tirindelli MC, et al. Endoscopic intravesical fibrin glue application in the treatment of refractory hemorrhagic radiation cystitis: A single cohort pilot study. *J Endourol.* 2019;33(2):93-98. doi:10.1089/end.2018.0028
35. Dalkin B. Editorial comment on: Endoscopic intravesical fibrin glue application in the treatment of refractory hemorrhagic radiation cystitis: A single cohort pilot study by Bove et al. (From: Bove P, Iacovelli V, Tirindelli MC, et al. *J Endourol* 2019;33:93-98; DOI: 10.1089/end.2018.0028). *J Endourol.* 2019;33(2):99. doi:10.1089/end.2018.0830
36. Martinez DR, Ercole CE, Lopez JG, Parker J, Hall MK. A novel approach for the treatment of radiation-induced hemorrhagic cystitis with the GreenLight™ XPS laser. *Int Braz J Urol.* 2015;41(3):584-587. doi:10.1590/S1677-5538.IBJU.2014.0411
37. Comploj E, Pycha A, Trenti E, et al. Transarterial Embolization in the Management of Intractable Haemorrhage. *Urol Int.* 2021;105(1-2):95-99. doi:10.1159/000511123
38. Korkmaz M, Ažanal B, Aras B, et al. The short-and long-Term effectiveness of transcatheter arterial embolization in patients with intractable hematuria. *Diagn Interv Imaging.* 2016;97(2):197-201. doi:10.1016/j.diii.2015.06.020
39. Linder BJ, Tarrell RF, Boorjian SA. Cystectomy for refractory hemorrhagic cystitis: Contemporary etiology, presentation and outcomes. *J Urol.* 2014;192(6):1687-1692. doi:10.1016/j.juro.2014.06.030