

Tiago Mestriner Costa¹, Giovanni Demartino², Larissa Risério Fernandes¹, Vinicius Alves de Andrade¹, Lucas Risério Fernandes¹, Rafael Bali Moreira¹, João Victor Braz Scarpa Mariano Pereira¹, Bruna do Nascimento Santos Cruzillard¹, Luis Gustavo Morato de Toledo¹, Roni de Carvalho Fernandes¹

- o 1- Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo- SP, Brasil
- o 2- Rede D'or São Luiz, São Paulo- SP, Brasil

INTRODUÇÃO

O **câncer de bexiga** é uma das neoplasias mais comuns do trato urinário e o **9º tipo mais incidente** de câncer do mundo¹. Em média, 75 % dos cânceres de bexiga são carcinomas uroteliais não músculo invasivo sendo a maioria de baixo grau histológico². Esses tumores apresentam uma **alta taxa de recidiva** mesmo após a ressecção transuretral inicial (RTU). Isso repercute não só no aumento da morbidade diante das inúmeras abordagens cirúrgicas invasivas bem como no custo elevado dos recursos hospitalares utilizados³.

Uma alternativa no **tratamento complementar** de pacientes com câncer de bexiga não músculo invasivo (NMIBC) de alto/intermediário risco é a **terapia intravesical adjuvante com quimioterápicos**, sendo que um único curso intravesical pós operatório foi associado a uma redução de até 40% nas chances de recorrência em comparação com a ressecção transuretral isolada (RTU)⁴. Nesse sentido a **Gemcitabina** (2', 2'-difluorodeoxicidina), um inibidor de síntese de DNA, empregada sistematicamente em regimes ao redor do mundo^{5,6} é associada com a **diminuição do risco de recidiva e progressão NMIBC após a ressecção transuretral do tumor**⁷. Além disso, também se mostrou eficaz em pacientes com câncer de bexiga muscular não invasivo de alto grau após falha no tratamento adjuvante intravesical com bacilo Calmette-Guérin (BCG)⁸.

OBJETIVOS

Este estudo prospectivo tem por objetivo avaliar a eficácia e segurança da **terapia intravesical de Gemcitabina (GEM) nos pacientes portadores NMIBC submetidos a RTU inicial do tumor**.
Objetivos Específicos:

1. Avaliar a **Toxicidade e Segurança Local e Sistêmica** a do Tratamento proposto
2. Avaliar a **Eficácia e Recorrência** do NMIBC após a submissão do protocolo terapia intravesical de Gemcitabina
3. Comparar a Eficácia e Recorrência do protocolo com a Gemcitabina, com a casuística da mesma Instituição da terapia intravesical, através da aplicação do bacilo Calmette-Guérin (onco-BCG) para NMIBC.

MÉTODO

Realizou-se um estudo prospectivo em **66 pacientes** do ambulatório de Urologia da **ISCM-SP entre 2020 a 2025**. Foram incluídos os pacientes de risco intermediário/alto com NMIBC, pacientes ineligíveis/intolerantes para a terapia intravesical com bacilo Calmette-Guérin (BCG) e pacientes não responsivos a esta terapia, todos submetidos a ressecção tumoral transuretral (RTU) prévia ao tratamento. Foram excluídos pacientes sabidamente alérgicos a Gemcitabina, pacientes com hematúria grosseira, infecção urinária não tratada, ou com suspeita de perfuração de bexiga.

O protocolo de tratamento utilizado foi o **BC Cancer Protocol Summary GUBGEM**, no qual eles recebem um curso de Gemcitabina intravesical semanalmente nas primeiras 6 semanas (fase de indução) seguidos de cursos mensais até o final de 12 meses (fase de manutenção), totalizando 16 doses do fármaco. A terapia foi realizada no próprio ambulatório com cateterização e instilação intravesical de 2000 mg de Gemcitabina diluído em solução fisiológica salina com um volume aproximadamente de 60 ml por um tempo estimado entre 1-2h seguido de descarte da solução em recipiente adequado.

Foram colhidos **exames laboratoriais (hemograma, enzimas hepáticas e renais)** antes e durante o período da terapia para monitoramento de possíveis efeitos adversos sistêmicos, bem como aplicação do **questionário I-PSS** (International Prostate Symptom Score), e os **efeitos colaterais** do medicamento contidos na bula emitida pela ANVISA, para possíveis efeitos adversos locais. A toxicidade da medicação foi avaliada pelos critérios **Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) V5.0**. As respostas ao tratamento foram acompanhadas através de citologias urinárias seriadas e Cistoscopias trimestrais feitas no próprio ambulatório da ISCM-SP.

Houve uma **análise estatística retroativa** dos dados coletados, junto da **comparação da eficácia e recorrência de NMIBC** neste grupo, com dados obtidos no mesmo ambulatório para outro grupo, o qual foi submetido ao protocolo de terapia **intravesical com bacilo Calmette-Guérin (onco-BCG)**.

RESULTADO

Tabela 1. Distribuição da Toxicidade e Alterações Clínicas nos Pacientes Tratados com Gemcitabina:

Variáveis	Toxicidade	
	Medidas estatísticas	
I-PSS	LEVE	65 (98.48%)
	MODERADO	1 (1.52%)
	Total	66 (100.00%)
Toxicidade (CTCAE) v5.0	Sem toxicidade	21 (31.82%)
	Toxicidade leve - GRADE 1	39 (59.09%)
	Toxicidade moderada - GRADE 2	6 (9.10%)
Momento - Sintomas	Indução	16 (38.10%)
	Indução e Manutenção	11 (26.19%)
	Manutenção	15 (35.71%)
Alterações	Total	42 (100.00%)
	Infecção urinária (cultura)	15 (22.72%)
	Disúria	13 (19.69%)
	Dor musculoesquelética	8 (12.12%)
	Creatinina	5 (7.57%)
	Hematúria	4 (6.06%)
	Polaciúria	4 (6.06%)
	Urgeincontinência	4 (6.06%)
	Outros	22 (33.33%)

a - Para variáveis qualitativas, n (%).

A fim de avaliar a toxicidade local da instilação de GEM, **24 indivíduos não apresentaram sintomas nenhum**. Os sintomas mais comuns foram **infecção urinária** (Comprovada com Cultura - E. Coli, Serratia, Klebsiella), **disúria, dor musculoesquelética, e hematúria**. Dos pacientes que apresentaram **hematúria, 100% foram vistos com recidiva** nas cistoscopias subsequentes ao relato do sintoma. Em relação à distribuição dos sintomas ao longo do tratamento, houve uma grande distribuição entre os períodos de indução e latência, sem predomínio de um sobre o outro. Além disso, na análise de repercussão prostática, a maioria foi classificada como **I-PSS Leve**, ao longo do tratamento.

Já na análise dos efeitos sistêmicos da medicação, apenas **5 pacientes tiveram aumento discreto da Creatinina Basal**, obedecendo critérios para KDIGO estágio I. Estes distúrbios permaneceram de uma a três semanas **sem repercussões clínicas**.

Por fim, **39 pacientes** foram classificados como **GRADE 1**, e **6 pacientes** como **GRADE 2**, através da classificação CTCAE V5.0. Os casos moderados aconteceram principalmente por casos isolados de hematúria sintomática, cistites com necessidade de irrigação da bexiga e o agravamento de uma incontinência urinária em alguns pacientes.

Tabela 2. Características dos Pacientes e Tumores Tratados com GEM e ONCO BCG:

Variáveis	Medidas Estatísticas	Tratamento		Total	test
		GEM	ONCO BCG		
EAU NMIBC RISK	Risco Alto	40 (60.6%)	31 (56.4%)	71 (58.7%)	0.6264 F
	Risco Intermediário	23 (34.8%)	23 (41.8%)	46 (38.0%)	
	Risco Muito Alto	3 (4.5%)	1 (1.8%)	4 (3.3%)	
	Total	66 (54.5%)	55 (45.5%)	121 (100.0%)	
Linhas de tratamento	1	43 (65.2%)	54 (87.1%)	97 (75.8%)	0.0064 F
	2	19 (28.8%)	8 (12.9%)	27 (21.1%)	
	3	4 (6.1%)	0 (0.0%)	4 (3.1%)	
	Total	66 (100.0%)	52 (48.4%)	128 (100.0%)	
Recidiva	Não	43 (65.2%)	52 (83.9%)	95 (74.2%)	0.0155 P
	Sim	23 (34.8%)	10 (16.1%)	33 (25.8%)	
	Total	66 (51.6%)	62 (48.4%)	128 (100.0%)	
Progressão	Não	62 (93.9%)	58 (93.5%)	120 (93.8%)	1.00 F
	Sim	4 (6.1%)	4 (6.5%)	8 (6.2%)	
	Total	66 (51.6%)	62 (48.4%)	128 (100.0%)	

O tratamento **GEM foi utilizado como linha de tratamento mais avançada** que o Onco-BCG, mas para pacientes com **risco pareável**. O Grupo GEM apresentou **maior taxa de recidiva**, e poucos pacientes apresentaram progressão nos 2 grupos. A tabela abaixo mostra que o **tempo para a ocorrência da recidiva foi similar** em ambos os grupos também. Já a figura, evidencia que a maior parte das recidivas acontecem dentro dos **primeiros 12 meses** do tratamento, sendo assim, **precoce**.

Tabela 3. Estatísticas de Sobrevida Livre de Recidiva (SLR) dos participantes do estudo por tratamento:

Tratamento	N	Censored	Eventos	Median	95% Confidence Interval		Log Rank	Hazard Ratio (Cox)
					Lower	Upper		
GEMCITABINA	23	0	23	7.00	4.00	15.0	0.370	0.68 (0.29-1.62, p=0.385)
ONCO BCG	9	0	9	5.00	4.00	NaN		

DISCUSSÃO

O cateterismo vesical é um procedimento extensamente relacionado na literatura a infecções do trato genito urinário, devido a quebra da barreira de proteção da pele. Assim, os **sintomas locais** mais prevalentes foram atribuídos em grande parte à **passagem da sonda**. Os outros **sintomas**, por outro lado, são **extremamente inespecíficos**, podendo ser correlacionados como adversos a comorbidades dos pacientes, a posição do paciente durante a instilação, e sintomas prévios ao início da terapia. O padrão temporal inespecífico da sintomatologia durante a indução ou manutenção contribuem para essa análise. A reduzida prevalência de efeitos sistêmicos indica **baixa absorção do GEM vesical**, fato que se deve a uma mucosa vesical integral, com bom tempo de cicatrização pós RTU.

Sobre a eficácia da terapia, percebemos que ela é uma boa alternativa ao protocolo com Onco-BCG, principalmente quando há escassez da disponibilidade da última. Visto que a **maioria das recidivas se encontram antes dos 12 meses de terapia**, é importante adequar as medidas de acompanhamento dos pacientes nesse período, principalmente através da **cistoscopia trimestral**, e se **atentar a eventos de hematúria**, visto que obteve uma correlação de 100% com casos de recidiva nesse estudo.

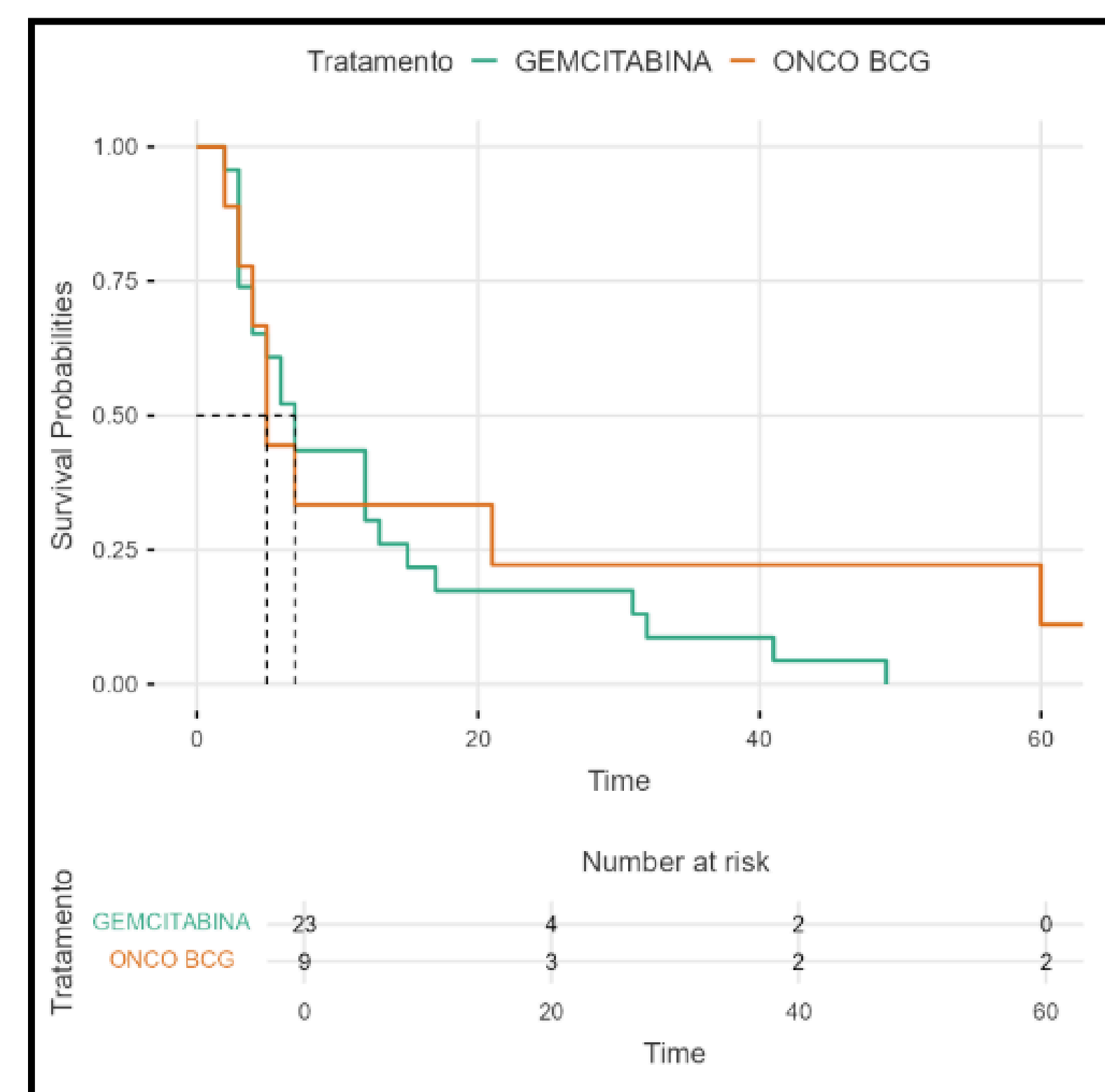


Figura 1. Curva de Kaplan-Meier apresentando probabilidade de sobrevivência livre de recidiva para os tratamentos (GEM e ONCO BCG).

CONCLUSÃO

Concluimos que o protocolo GEM possui pouca absorção vesical e uma baixa sintomatologia associada, sendo considerado um **esquema terapêutico seguro**. Além disso, devido a **alta taxa de recidiva precoce** com a GEM, justifica-se medidas de acompanhamento clínico mais robustas durante este período. A GEM se consolida como uma **boa alternativa a terapia com Onco-BCG**.

REFERÊNCIAS

