

## Opinião/Atualização

---

### Quimioterapia Tópica Intravesical

MIGUEL SROUGI

Faculdade de Medicina da USP — São Paulo, SP

Cerca de 80% dos pacientes com neoplasias vesicais apresentam-se inicialmente com lesões superficiais, que têm baixa tendência à progressão e acompanham-se de prognóstico mais favorável. O comportamento menos agressivo destas lesões permite que as mesmas sejam controladas de forma relativamente segura, através da ressecção transuretral, o que elimina os inconvenientes da cistectomia radical e/ou radioterapia, indicadas em pacientes com tumores infiltrativos.

Conquanto as neoplasias superficiais tenham menor tendência à progressão, que ocorre em cerca de 15% dos pacientes, estas lesões têm grande propensão a recidivar localmente, o que é observado em 30% a 80% dos casos tratados através de ressecção transuretral. Este fenômeno deu ensejo a que se explorassem métodos alternativos de tratamento adjuvante, com o objetivo de se atenuar o número de recorrências vesicais. Radioterapia e quimioterapia sistêmica mostraram-se ineficientes neste sentido, ao passo que terapêutica tópica intravesical, com alguns agentes quimioterápicos, ou com BCG (Bacilo Calmette-Guerin), apresenta atuação objetiva neste sentido.

Após os trabalhos pioneiros de Veenema com a tiotepa, outros estudos demonstraram que a adriamicina, a mitomicina-C e o epodyl também eram eficientes no controle dos tumores superficiais de bexiga, servindo tanto para *erradicar* lesões residuais como para *prevenir* novas recorrências locais. A atuação destas drogas é comprovada pelo fato de que entre 30% e 50% de lesões superficiais são eliminadas de forma completa com o emprego das mesmas e de que os riscos de recidiva vesical reduzem-se de duas a três vezes após

tratamento prolongado com estes agentes. Mais recentemente, foi preconizado o emprego do BCG como agente tópico vesical e os resultados clínicos obtidos com o mesmo parecem superar os observados com as drogas quimioterápicas. Ao contrário destas últimas, que agem apenas promovendo descamação e erosão do epitélio vesical e do tumor, o BCG exerce sua ação favorecendo o afluxo local de mononucleares, com ação citotóxica direta destes elementos sobre o tumor.

A experiência acumulada com o emprego de agentes tópicos vesicais serviu para estabelecer alguns conceitos que merecem ser enfatizados:

1) Indicações: Quimioterapia tópica intravesical não tem qualquer ação terapêutica em tumores com infiltração muscular. Seu uso deve se restringir aos pacientes com tumores superficiais que não podem ser totalmente removidos através de ressecção transuretral ou aos casos com maior risco de apresentar recorrência da lesão. Aqui incluem-se pacientes com lesões múltiplas ( $\geq 3$ ) ou com mais de 3cm de diâmetro, nos casos com mais de duas recidivas em curto espaço de tempo, quando existe carcinoma "in situ" da bexiga, nas lesões de alto grau (graus III e IV) e nos pacientes com neoplasia que infiltra a lâmina própria. Em tumores superficiais sem as características acima citadas os riscos de recorrência vesical são reduzidos, de modo que a simples ressecção transuretral do tumor e o acompanhamento cuidadoso do paciente são suficientes para controlar a doença.

2) Escolha do agente: Na seleção do agente tópico deve prevalecer a relação entre eficiência e custos do tratamento. A meu ver a adriamicina tópica não age bem no controle destas lesões, a tiotepa tem uma atua-



ção melhor e a mitomicina-C é a mais eficiente destas três drogas quimioterápicas. Contudo, o tratamento com este último agente é extremamente oneroso, de modo que aqui em nosso meio, quando necessário, devemos optar inicialmente pela tiotepa e nos casos de falência recorrer à mitomicina-C. Esta orientação deve prevalecer nos locais onde o BCG não for disponível, já que este último, além de mais barato, parece ser o agente mais eficiente dentre os estudados até o momento, tanto para erradicação como para prevenção de novas lesões vesicais. Convém enfatizar que a atividade do BCG varia de acordo com a origem do mesmo, existindo cepas mais atuantes, como aquelas produzidas pelo Instituto Pasteur de Paris ou Laboratórios Connaught e Tice (EUA), e outras menos ativas, como as produzidas pelo laboratório Glaxo (EUA). Aqui em nosso meio testamos, num grupo selecionado de pacientes com recidivas vesicais, o BCG preparado pelo Instituto Butantã de São Paulo ("Onco-BCG", flaconetes de 500mg). Após um curso de BCG semanal, pudemos constatar desaparecimento completo da lesão vesical em cerca de 50% dos pacientes, confirmando a atividade das cepas preparadas nesta Instituição.

3) Dose: Com o objetivo de erradicar lesões residuais a tiotepa deve ser empregada na dose de 60mg diluídos em 60ml e aplicados semanalmente por quatro a seis semanas; a mitomicina-C deve ser fornecida na dose de 40mg diluídos em 40ml e aplicados semanalmente por oito semanas; e o BCG deve ser administrado na dose de 150mg diluídos em 40ml e aplicados semanalmente por 10 a 12 semanas. Como tratamento profilático, estes agentes devem ser utilizados mensalmente por dois anos, nas doses acima referidas. No sentido de tentar aumentar a eficiência profilática do

BCG, temos testado um outro esquema, com quatro aplicações semanais consecutivas seguidas de intervalos de três meses sem tratamento. No momento, nossa impressão subjetiva é de que este esquema é mais eficiente do que aquele que envolve aplicações mensais.

4) Efeitos colaterais: A tiotepa, por ter uma molécula de pequenas dimensões, pode ser absorvida pela mucosa vesical, acompanhando-se ocasionalmente de fenômenos mielotóxicos. A mitomicina-C, cujo peso molecular é três vezes maior que o da tiotepa, não atravessa a mucosa vesical, de modo que seus efeitos colaterais restringem-se a fenômenos locais, como cistite, ou "rash" cutâneo, principalmente nas mãos e, provavelmente, relacionado com contacto direto com a droga. A utilização de BCG associa-se invariavelmente com cistite e hematuria, que duram 24 a 48 horas e surgem após a 2.<sup>a</sup> ou 3.<sup>a</sup> aplicação e, ocasionalmente, com quadros parecidos com estado gripal ou mesmo bacteremia, talvez como resultado da ação antigênica de proteínas do BCG. Alguns casos de tuberculose miliar foram também observados, o que demonstra que a utilização do BCG não é totalmente isenta de riscos.

Convém novamente enfatizar que quimioterapia tópica intravesical profilática não deve ser utilizada indiscriminadamente em todos os casos de tumores superficiais da bexiga mas, apenas, nos pacientes com riscos mais elevados de recorrência. Ademais, o emprego de radioterapia externa, por vezes indicada nestes casos, é absolutamente indesejável, pois além de não controlar a doença, produz distorções vesicais que quase sempre dificultam eventuais tratamentos posteriores, em casos de recorrência ou progressão da neoplasia.