

Tratamento adjuvante no câncer superficial de bexiga

Crossref  10.56238/sevcipcsv1-014

Aline Moreira Vitorino

Acadêmica de Medicina do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos.
SIGA Área Especial para Indústria Lote 2/3, Scc St. Leste Industrial - Gama, Brasília - DF, 72445-02
E-mail: alinevitorino.12@gmail.com

Renata Leal Barroso Ferro

Acadêmica de Medicina do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos.
SIGA Área Especial para Indústria Lote 2/3, Scc St. Leste Industrial - Gama, Brasília - DF, 72445-02
E-mail: renatalbferro@yahoo.com.br

Naira Braga Aidar

Acadêmica de Medicina do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos.
SIGA Área Especial para Indústria Lote 2/3, Scc St. Leste Industrial - Gama, Brasília - DF, 72445-02
E-mail: nairaaidar@gmail.com

João Vitor Ferreira Gonzatti

Acadêmico de Medicina do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos.
SIGA Área Especial para Indústria Lote 2/3, Scc St. Leste Industrial - Gama, Brasília - DF, 72445-02
E-mail: joaofgonzatti@gmail.com

Giovanni Pereira Pio

Acadêmico de Medicina do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos.
SIGA Área Especial para Indústria Lote 2/3, Scc St. Leste Industrial - Gama, Brasília - DF, 72445-02
E-mail: pio.giovanni@gmail.com

Larissa Pereira Correia da Costa

Acadêmica de Medicina do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos.
SIGA Área Especial para Indústria Lote 2/3, Scc St. Leste Industrial - Gama, Brasília - DF, 72445-02
E-mail: larissa.percosta@hotmail.com

RESUMO

O câncer de bexiga apresenta incidência significativa na população, por isso é fundamental estudar as opções terapêuticas para o tratamento dessa neoplasia. A ressecção transuretral é, até o momento, o melhor procedimento para diagnóstico e tratamento do câncer. No entanto, pacientes submetidos apenas à ressecção apresentam altas taxas de recidiva. Dessa maneira, o uso do bacilo Calmette-Guérin (BCG) foi empregado como tratamento adjuvante para prevenção de recidiva. Para esse tratamento, o BCG apresenta-se em

dosagens diferentes da vacina de imunização padrão, sendo chamado de onco-BCG. A substância apresenta boa eficácia, mas pode ocorrer falha da terapia, contraindicação do tratamento ou até mesmo indisponibilidade da droga. Assim, é imprescindível que outras substâncias também sejam utilizadas na terapia adjuvante. Novas drogas têm apresentado eficácia semelhante ao onco-BCG. Por isso, o presente estudo busca avaliar o uso do Bacillus Calmette-Guérin (BCG) na prevenção da recidiva dos tumores superficiais de bexiga, analisando a eficácia e a segurança do uso do BCG isoladamente e comparando-o a outros métodos de terapia intravesical. Foi realizada uma busca ativa nas bases de dados PUBMED, COCHRANE e MEDLINE, além de matérias e/ou seções em publicações periódicas, buscando avaliar o uso do BCG e de outras terapias adjuvantes. Nesse cenário, o BCG é a melhor substância, até o presente momento, para tratamento de câncer superficial de bexiga de riscos intermediário e alto. Outras substâncias estão em discussão para uso. Sendo assim, a mitomicina C, que já é usada nos casos de baixo risco, apresenta bons resultados nos últimos estudos. Outras combinações de métodos quimioterápicos como a gencitabina com docetaxel também estão em análise. A mitomicina C e a gencitabina já estão sendo empregadas em casos de falha de terapia, recidiva do câncer ou indisponibilidade da droga. Mas vale lembrar que ainda não constam nos protocolos. As duas drogas apresentam eficácia relevante e próxima ao onco-BCG, sendo que a gencitabina apresentou menos efeitos colaterais e parece ser uma droga promissora para casos em que o onco-BCG não puder ser aplicado ou não apresentar o efeito esperado. Infelizmente, ainda existem casos em que a única opção de tratamento é a cistectomia radical. Perspectivas futuras englobam terapias que permitam a preservação intravesical. Por isso, há a necessidade de estudos mais amplos envolvendo as drogas citadas anteriormente. Por enquanto, a onco-BCG continua sendo a terapia ideal.

Palavras-chave: Neoplasias da Bexiga Urinária, Vacina BCG, Administração Intravesical.

ABSTRACT

Bladder cancer has a significant incidence in the population, so it is essential to study the therapeutic options for the treatment of this neoplasm. Transurethral resection is, so far, the best procedure for diagnosis and treatment of cancer. However, patients submitted only to resection have high

recurrence rates. Thus, the use of bacillus Calmette-Guérin (BCG) has been employed as an adjuvant treatment to prevent recurrence. For this treatment, BCG comes in different dosages than the standard immunization vaccine, and is called onco-BCG. The substance has good efficacy, but therapy failure, contraindication to treatment, or even unavailability of the drug can occur. Thus, it is essential that other substances also be used in adjuvant therapy. New drugs have shown similar efficacy to onco-BCG. Therefore, the present study seeks to evaluate the use of Bacillus Calmette-Guérin (BCG) in the prevention of recurrence of superficial bladder tumors, analyzing the efficacy and safety of the use of BCG alone and comparing it to other methods of intravesical therapy. An active search was carried out in PUBMED, COCHRANE, and MEDLINE databases, as well as articles and/or sections in periodical publications, seeking to evaluate the use of BCG and other adjuvant therapies. In this scenario, BCG is the best substance, to date, for treatment of intermediate and high risk superficial bladder cancer. Other substances are under

discussion for use. Therefore, mitomycin C, which is already used in low-risk cases, shows good results in the latest studies. Other combinations of chemotherapeutic methods such as gencitabine with docetaxel are also under consideration. Mitomycin C and gencitabine are already being used in cases of therapy failure, cancer recurrence, or unavailability of the drug. But it is worth remembering that they are not yet included in the protocols. Both drugs present relevant efficacy and are close to onco-BCG, and gencitabine presented fewer side effects and seems to be a promising drug for cases in which onco-BCG cannot be applied or does not present the expected effect. Unfortunately, there are still cases in which the only treatment option is radical cystectomy. Future perspectives encompass therapies that allow intravesical preservation. Therefore, there is a need for more extensive studies involving the drugs mentioned above. For now, onco-BCG remains the ideal therapy.

Keywords: Urinary Bladder Neoplasms, BCG Vaccine, Intravesical Administration.

1 INTRODUÇÃO

O câncer de bexiga (CaB), em relação à incidência, é o segundo mais frequente do trato geniturinário. Sobretudo é considerado a quarta causa mais comum de neoplasias em homens e, nas mulheres, a nona causa (FERRO, 2015). É de 3-4 vezes mais frequente em homens do que em mulheres. Além disso, é considerada uma doença do envelhecimento, tendo sua incidência por volta da sexta década de vida, com pico entre 70-80 anos de idade (MALATS; REAL, 2015). Em homens, a média de idade de descoberta é de 69 anos, enquanto nas mulheres é de 71 anos (MIYATA; SAKAI, 2015). A mortalidade para a doença é baixa, mas há inúmeros casos de recorrência. Esse tipo de câncer é mais comum em brancos, quando comparado com a incidência em afro-americanos. Ademais, 75% estão localizadas na bexiga, enquanto 25% se disseminam para gânglios linfáticos regionais ou locais distantes. Os fatores de risco apresentam elevada influência no câncer de bexiga. Assim, o tabagismo está envolvido em 65% dos casos nos homens e em 20 a 30% dos casos nas mulheres. Os fumantes apresentam risco aumentado de aproximadamente 2 a 3 vezes para desenvolver neoplasias de bexiga, quando comparados aos não fumantes. Isso ocorre devido às substâncias alfa e beta-naftilamina, que parecem ter relação com o desenvolvimento do câncer e, mais tarde, serão excretadas na urina dos tabagistas. A possibilidade de ter CaB reduz após o indivíduo deixar o hábito, no entanto nunca alcança os níveis de pessoas que nunca fumaram. Ainda em relação aos fatores de risco, é válido lembrar que a exposição ocupacional é causadora de 15 a 35% dos casos em homens e 1 a 6% em mulheres. Por

isso, trabalhadores das indústrias químicas, de corantes, de couro, de borracha, de petróleo e de impressão têm risco aumentado para a doença. Esse fato parece estar associado a carcinógenos ocupacionais específicos – benzydina, beta-naftilamina e 4-aminobifenila – e o período de latência entre a exposição e o desenvolvimento do câncer pode ser longo. O trauma físico ao urotélio também aumenta o risco de neoplasias malignas. Sabe-se que não existem eventos genéticos exatos que podem levar ao câncer de bexiga. Entretanto, a perda de material genético no cromossomo 9 parece ser um importante e recorrente fator em pacientes com a doença, sugerindo que pode ser um evento inicial para o desenvolvimento da neoplasia (MCANINCH; TANAGHO; SMITH, 2014, p. 309).

Em relação às alterações gênicas envolvidas no câncer vesical, ocorre um desequilíbrio de dois eventos fundamentais: inibição dos genes supressores de tumores p53, Rb e lesões no cromossomo 9. Além disso, ocorre ativação de oncogênes (c-erb-B2, HER-2/neu e H-ras). Vale lembrar que os eventos anteriores estão relacionados com as mutações induzidas pelos fatores de risco supracitados (AGHAALIKHANI et al., 2018). Durante a avaliação do paciente com suspeita de CaB, o sinal mais comum a ser investigado é a presença de hematúria. Após avaliação do paciente e suspeita de câncer, o diagnóstico deve ser feito por ressecção transuretral (RTU). É fundamental avaliar as neoplasias malignas de bexiga quanto à invasão ou não da camada muscular própria da parede vesical. Dessa maneira, no momento do diagnóstico, cerca de 70%-80% dos cânceres de bexiga são classificados como não músculo invasivos (CABNMI) e, entre esses, 20%-25% progridem para a doença invasiva do músculo. Essa classificação é fundamental para guiar a escolha terapêutica e para realizar o estadiamento do tumor. Outrossim, os tumores confinados ao epitélio e aqueles que invadiram a lâmina própria subjacente são classificados, respectivamente, como estágios Ta e T1, enquanto os tumores planos de alto grau são classificados como carcinoma in situ (TIS). Após a realização de RTU e biópsia, o CABNMI pode ser classificado de acordo com a probabilidade de recorrência e progressão para câncer invasivo (risco baixo, intermediário e alto). À face do exposto, os pacientes com alto risco apresentam a probabilidade aumentada de recorrência (até 80%) e progressão (até 50%) em 5 anos (VEERATTERAPILLAY et al., 2016).

As opções terapêuticas intravesicais para o CABNMI incluem a imunoterapia intravesical com Bacillus Calmette-Guerin (BCG), conhecida também como onco-BCG, ou quimioterapia intravesical com outras substâncias. A indicação do tratamento depende da estratificação de risco. Dessa maneira, a terapia intravesical permite administração de altas concentrações de um agente diretamente na bexiga por meio de um catéter. Geralmente esse tipo de tratamento é usado como adjuvante, buscando prevenir a recorrência e progressão da doença, visto que destrói as células tumorais que permanecem após RTU. Até o momento, o melhor tratamento adjuvante para profilaxia de recidiva do CABNMI é o onco-BCG. No entanto, essa terapia pode apresentar efeitos colaterais ou falha, justificando a importância de se acompanhar o paciente, por pelo menos 6 meses, após o tratamento. Outra barreira encontrada é a ineficácia de fornecimento do onco-BCG em alguns países (FERRO, 2015).

O objetivo desta pesquisa visa analisar o uso do Bacillus Calmette-Guérin (BCG) na prevenção de recidiva dos tumores superficiais de bexiga, bem como comparar seu uso com outras alternativas como profilaxia de recidiva nos tumores superficiais de bexiga.

2 DESENVOLVIMENTO

O presente estudo trata-se de uma revisão narrativa de literatura que analisa o uso de onco-BCG intravesical na recidiva do câncer superficial de bexiga. Foi realizada uma busca nas bases de dados PUBMED, COCHRANE e MEDLINE, além de matérias ou seções em publicações periódicas. Foram selecionadas apenas publicações em inglês e português entre os anos de 2015 a 2020. As publicações que não consideraram o onco-BCG como tratamento adjuvante foram excluídas, assim como as que não apresentavam seus riscos ou outras opções de tratamento. Todos os outros artigos que não obedeceram à linha de pesquisa e ao tempo de publicação delimitado foram excluídos. As palavras chaves para busca foram: diagnosis, treatment, bladder cancer, bexiga e câncer.

O câncer de bexiga (CaB) é considerado a quarta causa mais comum de neoplasias em homens e, nas mulheres, a nona causa (FERRO, 2015). É considerada uma doença do envelhecimento (MALATS; REAL, 2015). A maioria dos casos de CaB tem relação com exposição a carcinógenos ambientais. Quando o trato urinário está exposto aos carcinógenos, ocorre efeito de campo, por isso há elevada taxa de recorrência dessa neoplasia (MALATS; REAL, 2015).

2.1 ANATOMIA E HISTOLOGIA

A bexiga é um órgão de paredes musculares localizado na pelve. A parede da bexiga é formada por urotélio encapsulado pela lâmina própria; a camada seguinte é formada pela muscular própria (músculo detrusor); a próxima camada é composta por tecido conjuntivo adiposo e separa a bexiga dos órgãos adjacentes, conhecida como serosa ou adventícia. As camadas da bexiga são fundamentais para o estadiamento do câncer, no que se refere ao grau de invasão (NCCN GUIDELINES FOR PATIENTS et al., 2019). O urotélio é um epitélio estratificado especializado, que funciona como revestimento da bexiga urinária. Esse epitélio é dividido em camada apical – parte mais interna que funciona como barreira entre o lúmen da bexiga e o tecido subjacente –, camada intermediária e camada basal. O urotélio tem de cinco a sete camadas de espessura quando a bexiga está relaxada, reorganizando-se em duas ou três camadas quando a bexiga se distende para armazenar urina, por isso é também chamado de epitélio de transição. A lâmina própria é a região suburotelial que separa o urotélio da camada muscular própria. Essa parte é separada do urotélio subjacente por uma membrana basal. Há, nessa região, células que agem como transdutores de sinais nervosos para as células musculares lisas localizadas na bexiga. O músculo detrusor forma a muscular própria, consistindo em três camadas: longitudinal interna, circular média e longitudinal externa. No colo da bexiga urinária, as três camadas são bem definidas. No entanto, no restante do órgão, as camadas aparecem de forma aleatória. A serosa e a adventícia compõem a camada mais externa da

bexiga. Assim, a serosa é uma região de tecido conjuntivo localizada sobre a cúpula do órgão e tem continuidade com o peritônio. Já a adventícia é uma frouxa camada de tecido conjuntivo que atua como a parte externa da bexiga onde não há serosa (BAUMEISTER et al., 2019).

2.2 CLASSIFICAÇÃO TNM

Os tumores de bexiga podem ser classificados em carcinoma urotelial ou de células de transição, representando 70%-80% dos casos; em carcinoma de células escamosas, sendo equivalente a 10%-15% dos casos; ou em adenocarcinoma, correspondendo a 10%-15% dos casos. Vale lembrar que 70% a 80% dos pacientes apresentam câncer de bexiga não músculo invasivo (CABNMI), poupando o músculo detrusor. De acordo com o padrão de crescimento e com a característica da profundidade de invasão, o CaB é classificado em Ta (carcinoma papilar não invasivo), T1 (tumor com invasão subepitelial) e TIS (tumor in situ). A maioria dos CABNMI são descobertos no estágio Ta (70%), e o restante em T1 ou em Tis (FERRO, 2015).

Tumores Ta não penetram a membrana basal, estando confinados apenas ao urotélio. São lesões de baixo grau que, após muitas recorrências, possuem potencial para se tornarem músculos invasivos. Os tumores TIS são severas displasias celulares e são muitas vezes encontrados em associação com a doença músculo invasiva. Regiões na mucosa adjacente aos tumores Ta ou T1 têm grau elevado para risco de progressão para doença invasiva. Já os tumores T1 são cânceres invasivos e com extensão para a lâmina própria, mas sem envolvimento da muscular própria. A maioria dos tumores T1 são de alto grau e, aproximadamente, metade se associa ao TIS. As taxas de recorrência de tumores T1 são de 50% para um ano, 70%-80% para 3 anos e 90% para 5 anos. Além disso, 20%-25% evoluem para a doença músculo invasiva (FERRO, 2015).

Tabela 1. Fonte: Elaborada pelos autores com base em SADI; COHEN, 2010, p.159.

CLASSIFICAÇÃO PARA TUMORES DE BEXIGA (TNM)	
T	Tumor se encontra em sítio primário
TIS	Não invasivo (in situ)
T1	O tecido conjuntivo subepitelial foi alcançado
T2	Pode ser dividido em 2, apresentando invasão da camada muscular própria: <ul style="list-style-type: none"> ● T2a – localizado na camada muscular superficial ● T2b – localizado na camada muscular profunda
T3	Pode ser dividido em 2, apresentando invasão do tecido perivesical: <ul style="list-style-type: none"> ● T3a – invasão a nível microscópico ● T3b – invasão a nível macroscópico
T4	Tumor invade pelo menos uma das estruturas: próstata, útero, vagina, parede pélvica, parede abdominal. <ul style="list-style-type: none"> ● T4a – próstata, útero ou vagina. ● T4b – parede pélvica ou abdominal
N	Linfonodos <ul style="list-style-type: none"> ● NX – os linfonodos não puderam ser avaliados ● N0 – não há presença de metástase em linfonodo regional ● N1 – metástase localizada em apenas um único linfonodo ● N2 – metástase em um único linfonodo com 2cm-5cm ou em múltiplos linfonodos, com nenhum maior que 5 cm ● N3 – metástase com linfonodo com mais de 5 cm
M	Metástase à distância <ul style="list-style-type: none"> ● MX - metástase à distância que não pode ser avaliada. ● M0 – nenhuma metástase à distância. ● M1 – presença de metástase à distância.

2.3 AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA E CLASSIFICAÇÃO DE RISCO

O principal sinal no CaB é a hematúria. Diante desse quadro, é necessário iniciar investigação, sendo que o exame mais barato para avaliar a causa é a ultrassonografia (USG). No entanto, esse exame só tem boa acurácia para lesões maiores que 5 mm. Por isso, um resultado de USG normal não exclui a presença de CaB (KAMAT et al., 2015). A tomografia computadorizada (TC) é utilizada para detecção de tumores papilares. Sendo assim, é necessário realizar o exame com contraste iodado, observando-se principalmente a fase excretora. Em pacientes com CaB pode ocorrer falha no enchimento na fase excretora e dilatação ureteropielocalicial. Também é possível observar acometimento linfonodal ou de órgãos vizinhos. Já a ressonância nuclear magnética (RNM) tem função de estadiamento e pode ser realizada em pacientes com alergia ao contraste iodado ou em pacientes que por algum outro motivo não podem realizar TC (De Castro et al. 2020).

A cistoscopia com o RTU sempre deve ser feita para confirmação diagnóstica em todos os pacientes que apresentarem lesões suspeitas nos exames de imagem. A cistoscopia permite visualização do interior da bexiga por meio de um cistoscópio – aparelho fino com micro câmera em sua extremidade - inserido pela uretra, enquanto a RTU é usada para corte e remoção do tumor. Os tumores de alto grau e o carcinoma in situ podem ser identificados com citologia urinária, visto que o exame chega a uma especificidade de aproximadamente 90% (NCCN GUIDELINES FOR PATIENTES et al., 2019).

Em relação à estratificação de risco dos tumores existem 3 grupos: tumores de baixo risco, tumores de risco intermediário e tumores de alto risco. Essa classificação é feita por meio de avaliação diagnóstica e é utilizada para manejo do câncer (De Castro et al. 2020).

Tabela 2. Fonte: Elaborada pelos autores com base em De Castro et al. (2020)

ESTRATIFICAÇÃO – GRUPOS DE RISCO	
Baixo risco	<ul style="list-style-type: none"> ● Tumor primário ou solitário ● Ta baixo grau (<3cm) ● Ausência de CIS
Risco intermediário	<ul style="list-style-type: none"> ● Todos os tumores que não se encaixarem nos critérios de baixo risco ou alto risco.
Alto risco	<ul style="list-style-type: none"> ● T1 ● Alto grau ● CIS ● Múltiplos tumores de baixo grau, recorrentes e >3cm (todas essas características devem estar presentes)

2.4 TERAPIA INTRAVESICAL

Diante de uma lesão suspeita em um exame de imagem a cistoscopia com ressecção transuretral (RTU) deve ser realizada, já que é o método padrão-ouro para diagnóstico e remoção do tecido canceroso em CABNMI. Após RTU, a terapia intravesical será realizada. A imunoterapia com onco-BCG e a quimioterapia intravesical são os tratamentos mais utilizados, sendo que a primeira é mais usada nos casos de risco intermediário ou alto risco (BABJUK et al., 2016).

Para os pacientes classificados em baixo risco, a instilação pós RTU deve ser realizada até 24h após o procedimento, sendo que a droga de escolha deve ter uma permanência intravesical de 1-2 horas. A mitomicina C (MMC), a Epirrubicina e a Doxorubicina demonstraram os mesmos resultados em relação à eficácia. Esse processo demonstra redução de até 13% de recorrência quando comparado a RTU sem terapia adjuvante (CHEN et al., 2018).

A MMC é a droga mais utilizada imediatamente após o RTU. A permanência intravesical ideal varia de 30 a 60 minutos, em dose de 40 mg com 40 ml de água esterilizada ou salina. Apesar de obter benefício terapêutico em até 24 horas pós RTU, é desejável que a instilação seja feita nas primeiras 2 a 6 horas. É possível verificar uma redução de 50% na taxa de recidiva do câncer com esse tratamento (DI STASI et al., 2016).

Os guidelines da European Association of Urology (EAU) indicam instilação única após RTU de um agente quimioterápico adjuvante intravesical, nos casos de tumores de baixo risco. Para tumores de risco intermediário ou alto risco, a EAU indica quimioterapia adjuvante (BABJUK et al., 2016).

2.5 QUIMIOTERAPIA INTRAVESICAL ADJUVANTE

O tratamento intravesical adjuvante depende do prognóstico do paciente. Assim, para os casos de baixo risco, como citado anteriormente, o tratamento pode ser feito com uma única instilação de MMC ou GEN pós RTU. Esse protocolo tem mostrado bons efeitos durante o primeiro e segundo ano após o tratamento. No entanto, alguns pacientes continuam apresentando alto risco de recidiva após esse processo. Por isso, CaB de risco intermediário ou de alto risco necessitam de quimioterapia adjuvante (BABJUK et al., 2016).

2.6 MITOMICINA C (MMC)

Essa droga é um agente alquilante com baixa absorção sistêmica. Pode ser usada em uma instilação vesical única pós RTU, em instilações semanais ou até mesmo em terapias de manutenção. É considerado agente de primeira linha para tumores de baixo risco. A dose mais utilizada é de 40 mg em 40 ml de água esterilizada, com permanência intravesical de 1 a 2 horas. Se, após esse processo, a cistoscopia vier negativa, as instilações passam a ser mensais durante 1 ano, para cumprir a fase de manutenção. (CHEN et al., 2018).

2.7 ANTRACICLINAS

Essa classe de medicamentos inclui a Epirrubicina e a Doxorubicina. Possuem baixa toxicidade e absorção sistêmica. Uma dose única de 80 mg de epirrubicina, quando administrada antes de 6 horas após a RTU, reduz as taxas de recidiva. No entanto, esse efeito limita-se aos CaB de baixo risco (PRASANNA et al., 2017).

2.8 GENCITABINA (GEN)

Por possuir um peso molecular mais baixo do que os demais fármacos utilizados para terapia intravesical, a GEN pode penetrar na mucosa da bexiga, sendo útil no tratamento do CABNMI. Alguns autores relatam a administração de 2 g de GEN, com permanência intravesical de 1-2 horas, 1 vez por semana durante 6 semanas (PRASANNA et al., 2017).

Diante dos agentes terapêuticos citados, sabe-se que, até o momento, não foi identificado o de maior eficácia. Em casos de suspeita de perfuração da bexiga pós RTU, é contraindicada a administração de quimioterápicos, podendo ocorrer extravasamento e complicações graves. Para os cânceres de risco intermediário e alto risco um dos quimioterápicos citados anteriormente deve ser usado e o seguimento deve ser feito com instilações de onco-BCG (DETTLAFF et al., 2017).

Tabela 3. Fonte: Elaborada pelos autores com base em Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (2016).

TERAPIA INTRAVESICAL DE ACORDO COM RISCO	
Baixo risco	Uma instilação intravesical de quimioterápico após RTU.
Risco intermediário	Uma instilação intravesical de quimioterápico após RTU. Seguir com instilações de onco-bcg por 1 ano.
Alto risco	Uma instilação de quimioterápico após RTU. Seguir com instilações de onco-bcg por 1-3 anos (a duração dependerá dos custos do tratamento e da disponibilidade do BCG).

2.9 IMUNOTERAPIA COM BCG

O BCG é uma cepa atenuada de *Mycobacterium bovis* usada como vacina para a tuberculose. Anos depois de descobrirem efeitos do BCG para a doença tuberculosa, alguns pesquisadores relacionaram taxas mais baixas de câncer maligno em pacientes portadores de tuberculose. Há relatos de que, durante algum tempo, ocorreram vislumbres em relação às perspectivas voltadas ao uso do BCG no tratamento de cânceres

com diferentes localizações. No entanto, mais tarde foram descobertas terapias mais eficazes. Características anatômicas e histológicas da bexiga permitiram que o uso do bacilo não fosse abandonado nas neoplasias do órgão. De toda sorte, o acesso a bexiga é facilmente feito pela uretra e o urotélio funciona como uma barreira que impede a absorção sistêmica de uma eventual substância aplicada em terapia intravesical (PACKIAM et al., 2016).

O bacilo utilizado para tratamento do CaB é também chamado de onco-BCG e pouco se sabe sobre o seu mecanismo de ação, apesar de seu relevante uso clínico. Os registros disponíveis até o presente momento relatam que o onco-BCG induz reação de resposta imune local na bexiga. Assim, a substância seria responsável por induzir células cancerosas na bexiga a secretar citocinas e quimiocinas, atraindo células do sistema imune. Subsequentemente, as células cancerosas seriam mortas pelas citotóxicas recrutadas para o local da inflamação. As interleucinas 6 e 8 (IL-6 e IL-8) aparecem rapidamente na urina de pacientes que passam por instilação de onco-BCG e supõe-se que elas iniciem a resposta imune (IBARRA et al., 2017).

O onco-BCG é preferencialmente utilizado nos tumores de risco intermediário e alto risco, visto que a instilação de quimioterápicos pós RTU é suficiente nos de baixo risco. A instilação do onco-BCG tem contraindicação absoluta nas duas primeiras semanas após RTU, visando melhor cicatrização do urotélio e diminuição dos efeitos sistêmicos da terapia. Essa terapia também não pode ser usada em pacientes com hematúria macroscópica, após cateterização uretral traumática ou em pacientes com infecção do trato urinário. O tratamento pode ser realizado em pacientes que já fizeram uso de quimioterápico após RTU ou em pacientes que vão fazer apenas o uso do onco- bcg isolado (De Castro et al. 2020). Assim, a aplicação é dividida em duas fases:

- Indução (fase de ataque): iniciar após 4 semanas da RTU 40 mg de onco-bcg diluídos em 100 ml de soro fisiológico, via intravesical, semanalmente, por 6 semanas consecutivas (De Castro et al. 2020).
- Manutenção: a partir do 6º mês da última dose de onco-bcg de indução fazer 40 mg diluídos em 100 ml de soro fisiológico, via intravesical, mensalmente durante o primeiro ano, trimestralmente por mais um ano e semestralmente até completar o terceiro ano (De Castro et al. 2020).

Para a realização da instilação o paciente deve realizar restrição hídrica desde a véspera do tratamento, com finalidade de esvaziamento da bexiga. O procedimento é realizado em condições assépticas e por meio de um cateter uretral. Em seguida, o cateter deve ser retirado seguindo o procedimento de biossegurança. No decorrer da primeira hora após a instilação, o paciente precisa, durante 15 minutos, alternar as posições de decúbito ventral, lateral e dorsal, além de reter a urina por 2 horas (PACKIAM et al., 2016). Também é fundamental que o tratamento com onco-BCG leve em conta a biossegurança dos profissionais da saúde. Por isso, por se tratar de um agente biológico, o BCG é classificado em classe de risco grau 2, ou seja, oferece moderado risco individual e limitado risco para a comunidade. Essa classificação tem relação direta com o nível de biossegurança empregado durante a manipulação da

substância. No Instituto Nacional do Câncer, que é referência oncológica para o Ministério da Saúde, os farmacêuticos adotam, para manipulação, sala limpa (negativamente pressurizada) e cabine de segurança biológica, além de vestiário de barreira negativamente pressurizado. Ademais, na bula dos imunoterápicos que contém BCG, há recomendação de manuseio do produto como potencialmente infectante (DEPARTAMENTO DO COMPLEXO INDUSTRIAL E INOVAÇÃO EM SAÚDE, 2017).

O seguimento do tratamento deverá ser feito por cistoscopia de rotina. Assim, pacientes com baixo risco devem realizar cistoscopia após 3 meses da terapia intravesical. Se negativa, uma nova deve ser feita após 9 meses e depois passa a ser anual por 5 anos. Pacientes que apresentam classificação de alto risco devem realizar cistoscopia e citologia urinária aos 3 meses. Se negativo, podem passar a realizar a cada 3 meses por 2 anos e, posteriormente, a cada 6 meses até os 5 anos (De Castro et al. 2020).

Em casos de recidiva, o tratamento deve ser reiniciado após nova ressecção. Se ocorrer uma segunda recidiva, a imunoterapia deve ser suspensa e o tratamento rediscutido, sendo a cistectomia radical o tratamento padrão para esses casos. Vale lembrar que existem vários calendários com dose, número ideal de instilações, frequência e duração da manutenção do tratamento. Portanto, nota-se que, apesar de ser efetivo, não há consenso em relação ao protocolo de tratamento. Os diferentes calendários de manutenção variam de 10 instilações no período de 18 semanas a 30 instilações durante 3 anos (YOUNG; ENDE; EPSTEIN, 2018). Instilações realizadas por períodos menores que 3 semanas não demonstraram eficácia no tratamento (KAMAT et al., 2015).

Embora o uso de onco-BCG esteja associado a bons resultados, podem ocorrer complicações. Entre os efeitos colaterais, os mais comuns são cistite química, cistite bacteriana, frequência urinária, hematúria macroscópica e incontinência. Os efeitos gerais sistêmicos mais comuns são mal-estar, febre e até mesmo sepse. Muitos pacientes precisam descontinuar o tratamento devido aos efeitos colaterais (TSE et al., 2019).

É importante ficar atento em relação à febre nos pacientes que recebem tratamento. Nem sempre a febre será indicativa de infecção sistêmica por BCG, já que não excede um período de 24 horas na maioria dos casos. Casos com febre por mais de 24 horas são sugestivos de infecção sistêmica. Nessas situações, deve-se internar o paciente e administrar o agente antituberculoso e, por vezes, complementar o tratamento com fluorquinolonas por curto período de tempo. Devido ao potencial de infecção sistêmica, o tratamento é contraindicado para pacientes imunocomprometidos. Alguns estudos testaram a teoria de que a redução da dose de onco-bcg para 1/3 da dose habitual diminuiria a toxicidade da substância. Essa redução não causaria danos ao efeito terapêutico e parece ser eficaz. A síndrome hematúrica pode ocorrer e, quando acontecer, precisa ser tratada e pode ser feito diagnóstico diferencial com infecção do trato urinário ou tumor residual. Ainda podem ocorrer infecções extra vesicais, como pneumonite, nefrite ou hepatite, sendo a rifampicina o fármaco ideal para tratamento. A duração do tratamento vai depender dos sintomas do paciente (DETTLAFF et al., 2017).

Quatro meta-análises confirmaram a eficácia do onco-BCG pós RTU. No entanto, entre os pacientes tratados, aproximadamente 45% apresentam tumor residual após a terapia inicial, sendo que 20% destes

são refratários (PRASANNA et al., 2017). O insucesso da terapia com onco-BCG ocorre sempre que se verifica um tumor músculo invasivo durante o período de vigilância, quando há tumor refratário à substância ou quando ocorre reaparecimento de um tumor de alto grau após terapia de manutenção. Tumor refratário é aquele não músculo invasivo que aparece 3 meses após tratamento com onco-BCG. Também pode ocorrer a doença recidiva, que é quando ela retorna 6 meses após o paciente estar livre da doença, podendo ter as mesmas características ou piores (TSE et al., 2019).

Quando o paciente não responde ao tratamento e sofre uma segunda recidiva ou apresenta tumor refratário, a cistectomia radical passa a ser o tratamento de primeira- linha. No entanto, alguns pacientes escolhem não fazer a cirurgia devido à perda da qualidade de vida ou, em alguns casos, a cirurgia pode ser contraindicada devido à presença de comorbidades. Por isso, mesmo não constando nos protocolos, outros quimioterápicos têm sido empregados (PRASANNA et al., 2017).

A disponibilidade do onco-bcg também é uma importante barreira discutida acerca do seu uso. Assim sendo, existem fatores relacionados à regulação da produção, aos problemas financeiros e aos entraves de fabricação. O onco-BCG é um medicamento biológico e, por isso, necessita de regulação. Uma característica importante é a de que o onco-BCG para instilação vesical possui dosagem diferente da vacina BCG com finalidade de imunização padrão. Uma vez que a onco-BCG é derivada do Mycobacterium bovis, é importante que os fabricantes considerem diferenças biológicas inatas relacionadas ao substrato inicial. Por isso, os processos devem controlar a qualidade, a potência e a pureza de cada vacina. Os equipamentos utilizados na produção da vacina são caros e necessitam de altos níveis de especialização, visando a produção de qualidade para evitar, por exemplo, uma possível contaminação bacteriana. Nesse cenário, ocorre uma escassez mundial de onco-BCG (BANDARI et al., 2018).

Tabela 4. Fonte: Elaborada pelos autores com base em Bandari et al. (2018).

FATORES QUE INFLUENCIAM A FALTA DO BCG		
Reguladores	Financeiros	Fabricação
Centros de avaliação e pesquisa	Instalações muito caras	Variabilidade biológica do M. Bovis
Licença biológica	Nível de especialização dos locais de produção	Qualidade e pureza da vacina
Restrição de importação	Qualidade do medicamento genérico	Potência da vacina BCG

Ante o exposto, o onco-BCG intravesical é usado no CABNMI há mais de 30 anos e tem sua eficácia demonstrada em ensaios clínicos randomizados. Contudo, há um dilema relacionado à gestão, toxicidade da substância e recorrência da neoplasia. Por isso, vários estudos têm investigado outras terapias intravesicais isoladas, incluindo a MMC e GEN (PRASANNA et al., 2017).

2.10 ALTERNATIVAS CONSERVADORAS ALÉM DO BCG

A falha da terapia com onco-BCG em CABNMI é um fenômeno clínico enigmático e um significativo problema terapêutico. Além disso, existe uma escassez mundial da substância com dosagens adequadas para a realização da imunoterapia após RTU. A necessidade de terapias adjuvantes de segunda linha em cenários de falha ou indisponibilidade do onco-BCG causou avanço nas pesquisas por potenciais agentes intravesicais alternativos no tratamento do CABNMI (PACKIAM et al., 2016).

Em casos de indisponibilidade do onco-BCG, a MMC é o tratamento de primeira linha. Há relatos de que a instilação intravesical de MMC com hipertermia pode ser uma alternativa interessante de tratamento para CABNMI. O uso da hipertermia precisa alcançar temperaturas de aproximadamente 40-44°C. Esse tratamento combinado mostra resultados mais eficazes do que o uso de MMC isolada ou hipertermia isolada. Com o aumento da temperatura, o calor causa alteração no metabolismo intracelular, resultando em danos ao DNA da célula e induzindo a apoptose das células tumorais. O aumento da temperatura também melhora a perfusão sanguínea e gera aumento da permeabilidade capilar. Tal fato corrobora para uma maior captação de MMC com temperaturas mais altas. Também é sugerido que a hipertermia ativa resposta imunológica, simulando febre. Assim, as proteínas de choque térmico ativam células dendríticas, células T e células natural killers, levando a resposta antitumoral. Mas a droga também pode ser usada isoladamente após RTU. Um esquema terapêutico com uso de MMC sugere instilações semanais de 40 mg por 6 semanas. Se, após esse processo, a cistoscopia vier negativa, as instilações passam a ser mensais durante 1 ano, para cumprir a fase de manutenção. As infusões de MMC mostram uma taxa de resposta entre 40-50% (LIEM et al., 2016). No entanto, essa substância apresenta mais chances de causar cistite química e reações alérgicas. O uso de MMC ainda não entra em uso isolado nos protocolos devido à ausência de estudos suficientes demonstrando sua eficácia nos casos de riscos intermediário e alto (PACKIAM; WERNTZ; STEINBERG, 2019).

A gencitabina (GEN) é um agente quimioterápico que inibe a síntese de DNA de células em divisão. Atualmente é uma das estratégias utilizadas em casos de falência da terapia com onco-BCG. Assim, o tratamento com GEN intravesical é feito com instilação da dose de 2 g diluídas em 100 ml de soro semanalmente por 6 semanas, sendo essa a fase de indução. Na fase de manutenção, devem ser feitas aplicações mensais na mesma dose por pelo menos 1 ano. É importante que a permanência intravesical seja de 1-2 horas. As últimas evidências sugerem que a GEN pode ter semelhança de eficácia no tratamento inicial de CABNMI ou no paciente que foi tratado previamente com onco-BCG. Essa droga só não é utilizada como terapia adjuvante de primeira linha devido à falta de evidências de ensaios clínicos comparando-a com o onco-BCG. Em 2010, uma escassez de onco-BCG intravesical, na Austrália, resultou no uso generalizado de GEN. Os médicos observaram tolerância aceitável e benefício clínico potencial do fármaco. A GEN também pode ser considerada um tratamento de primeira linha para idosos, visto que possui melhor tolerabilidade e incidência reduzida de efeitos colaterais. Também pode ser usada em

pacientes com alto risco de infecção sistêmica por onco-BCG, imunocomprometidos ou naqueles que apresentarem hematúria recorrente (PRASANNA et al., 2017).

O docetaxel (DOCE) é um inibidor da despolimerização de microtúbulos e demonstrou eficácia antitumoral em cânceres de mama, de próstata e urotelial. Alguns estudos mostram eficácia da gencitabina com docetaxel (GEN/DOCE) como terapia de resgate em pacientes portadores de CABNMI que falharam na terapia inicial com onco-BCG. A instilação de GEN/DOCE é feita por via intravesical uma vez por semana durante 6 semanas consecutivas. Primeiramente, 1 g de GEN em 50 ml de água estéril é lentamente instilado na bexiga, fazendo com que a substância permaneça no órgão por 60 minutos. Em seguida, a bexiga é drenada e são instilados 37,5 g de DOCE em 50 ml de solução salina. Então, a permanência intravesical dura 60 minutos novamente. Por fim, o DOCE é drenado e o procedimento é finalizado. Essa terapia ainda está em discussão e, por isso, não há recomendação de doses de manutenção (MILBAR et al., 2017).

3 CONCLUSÃO

Todos os artigos científicos analisados concluíram que, em relação à segurança e à eficácia, a melhor terapia adjuvante para prevenção de recorrência do câncer de bexiga de riscos intermediário e alto é a instilação vesical de onco-BCG. Na impossibilidade de uso do onco-BCG por intolerância aos efeitos adversos, contraindicações ou indisponibilidade do produto, podem ser utilizados Mitomicina C ou Gencitabina, entre outros quimioterápicos intravesicais. A segunda falha no tratamento do onco-BCG demonstra que a doença é refratária, sendo indicada a cistectomia radical. No entanto, em pacientes que não podem ou não desejam realizar a cirurgia, pode-se usar quimioterapia sistêmica com Mitomicina C associada à radioterapia, após RTU de bexiga. Essa substância já é empregada em CABNMI de baixo risco e apresenta excelentes resultados, necessitando de mais estudos relacionados aos casos de riscos intermediário e alto. A gencitabina também passou a ser usada principalmente em casos de indisponibilidade ou contraindicação de onco-BCG, por isso há importância de mais estudos para comprovar se a substância tem eficácia parecida com a terapia padrão.

Embora o onco-BCG intravesical atrase com sucesso a recorrência e a progressão em muitos pacientes com CABNMI, uma proporção significativa ainda experimenta doenças recorrentes e/ou progressão, apesar de receber a terapia com onco-BCG de forma ideal, além de ocorrerem problemas de disponibilidade da substância. Atualmente não existe uma terapia de segunda linha estabelecida e eficaz nos protocolos – para CABNMI de riscos intermediário e alto - que não seja a cistectomia radical e, portanto, há a necessidade de identificar novas opções terapêuticas. Há uma forte lógica biológica e clínica para avaliar terapias baseadas em imunoterapias neste cenário. Dados promissores de estudos iniciais com novos imunoterápicos voltados para múltiplas vias imunológicas estão atualmente disponíveis, estimulando testes clínicos adicionais para avaliar especificamente os benefícios dessas terapias em pacientes com CABNMI sem resposta ao onco-BCG. Os diferentes mecanismos de ação das novas imunoterapias sugerem

um potencial para abordagens sequenciais ou combinatórias que poderiam melhorar a apresentação de antígenos e atingir múltiplas vias moleculares. Biomarcadores exploratórios são importantes para ajudar a identificar quais subpopulações de pacientes podem se beneficiar mais de terapias ou mecanismos de ação específicos.

Perspectivas futuras incluem melhores terapias visando preservação vesical, possibilitando que a cistectomia radical seja limitada aos casos extremos. Além da prática diária, os médicos devem estar preparados para tomar decisões de tratamento que considerem o acesso do paciente, taxas de resposta e custos da terapia. Serão necessárias análises de risco-benefício de opções terapêuticas que pesam os desfechos de eficácia versus toxicidade, medidas de qualidade de vida e dados de modelos econômicos para determinar o valor global das novas abordagens baseadas em imunoterapia e otimizar o atendimento aos pacientes com CABNMI sem resposta ao tratamento com onco-BC.

REFERÊNCIAS

- AGHAALIKHANI, Nazi et al. Cancer stem cells as a therapeutic target in bladder cancer. *Journal of Cellular Physiology, Iran*, ano 2018, p. 3197 - 3206, 13 jun. 2018. DOI 10.1002/jcp.26916. Disponível em: wileyonlinelibrary.com/journal/jcp. Acesso em: 21 set. 2020.
- BABJUK, Marko et al. EAU Guidelines on Non–Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016. *European Urology*, [s. l.], v. 71, p. 447-461, 2016. Disponível em: www.europeanurology.com. Acesso em: 23 set. 2020.
- BANDARI, Jathin et al. Manufacturing and the Market: Rationalizing the Shortage of Bacillus Calmette-Guérin. *European Association of Urology, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, PA, USA*, ano 2018, p. 481 – 484, 29 jun. 2018. DOI 10.1016/j.euf.2018.06.018. Disponível em: <http://www.europeanurology.com/eufocus>. Acesso em: 30 set. 2020.
- BAUMEISTER, Philipp et al. Histological variants in non-muscle invasive bladder cancer. *Transl Androl Urol.*, [S. l.], v. 8, n. 2019, p. 34-38, 21 jan. 2019. DOI 10.21037/tau.2019.01.09. Disponível em: <https://tau.amegroups.com/>. Acesso em: 8 set. 2020.
- CHEN, Hong-Ray et al. Comparison of Different Treatment Schedules of Mitomycin C Intravesical Instillation in High-Risk Superficial Bladder Cancer Patients. *Aktuelle Urol.*, [S. l.], ano 2019, v. 3, n. 50, p. 292-297, 23 out. 2018. DOI 10.1055/a-0750-5595. Disponível em: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/a-0750-5595>. Acesso em: 30 set. 2020.
- CUMBERBATCH MG, Rota M, Catto JWF, La Vecchia C. The Role of Tobacco Smoke in Bladder and Kidney Carcinogenesis: A Comparison of Exposures and Meta-analysis of Incidence and Mortality Risks. *Eur Urol.* 2016 Sep;70(3):458–66.
- DE CASTRO, Eduardo Vitor et al. Abordagem do Câncer Urotelial de Bexiga Não Músculo Invasivo com Risco Intermediário ou Alto Risco de Recorrência e Progressão: Protocolo Institucional do Hospital das Clínicas da UFMG. *Revista Urominas*, [s. l.], ano 2020, v. VIII, p. 22-28, Fev 2020. Disponível em: www.urominas.com. Acesso em: 27 out. 2020.
- DEPARTAMENTO DO COMPLEXO INDUSTRIAL E INOVAÇÃO EM SAÚDE (Brasil). Ministério da Saúde. *Classificação de Risco dos Agentes Biológicos*. 3. ed. Brasília: [s. n.], 2017. 50 p. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/classificacao_risco_agentes_biologicos_3ed.pdf. Acesso em: 30 set. 2020.
- DETTLAFF, KATARZYNA et al. Formulation and characterization of EGCG for the treatment of superficial bladder cancer. *INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR MEDICINE*, [s. l.], 2017.
- DI STASI, Savino M. et al. Intravesical Electro-Osmotic Administration of Mitomycin C. *Urologia Journal*, Itália, v. 83, p. 18-23, 10 jan. 2016. DOI 10.5301/uro.5000202. Disponível em: <https://journals.sagepub.com>. Acesso em: 29 set. 2020.
- FANTINI, Damiano; MEEKS, Joshua J. Genomic classification and risk stratification of bladder cancer. *World Journal of Urology*, [S. l.], ano 2019, n. 37, p. 1751–1757, 12 nov. 2018. DOI 10.1007/s00345-018-2558-2. Disponível em: Springer. Acesso em: 30 set. 2020.
- FERRO, Ricardo. O câncer de bexiga e a vacina BCG. *Revista onco&*, [s. l.], ano 2015, ed. 29ª, p. 24 - 29, 2015.

IBARRA, Cristián et al. BCG -induced cytokine release in bladder cancer cells is regulated by Ca²⁺ signaling: BCG induces Ca²⁺ signaling. FEBS Press and John Wiley & Sons Ltd, Karolinska University Hospital Ethical Committee, 13 jan. 2017.

KAMAT, Ashish M et al. Consensus statement on best practice management regarding the use of intravesical immunotherapy with BCG for bladder cancer. *Nature Reviews Urology*, [S. l.], ano 2015, v. 12, p. 225–235, 24 mar. 2015. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrurol.2015.58>. Acesso em: 1 out. 2020.

LIEM, Esmee I.M.L. et al. Chemohyperthermia in non-muscle-invasive bladder cancer: An overview of the literature and recommendations. *International Journal of Hyperthermia*, [S. l.], ano 2016, v. 32, p. 363-373, 7 abr. 2016. DOI 10.3109/02656736.2016.1155760. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/02656736.2016.1155760>. Acesso em: 22 set. 2020.

MALATS, Núria; REAL, Francisco X. Epidemiology of Bladder Cancer. *Hematol Oncol Clin*, [s. l.], ano 2015, p. 177–189, 2015. Disponível em: <https://www.hemonc.theclinics.com/>. Acesso em: 24 set. 2020.

MCANINCH, Jack W.; TANAGHO, Emil A.; SMITH, James F. Urologia Geral de Smith. In: KONETY, Badrinath R.; CARROLL, Peter R. *Carcinoma urotelial: cânceres da bexiga, do ureter e da pelve renal*. 18o. ed. EUA: Lange, 2014. cap. 21.

MILBAR, Niv et al. Oncological Outcomes of Sequential Intravesical Gemcitabine and Docetaxel in Patients with Non-Muscle Invasive Bladder Cancer. *Bladder Cancer*, Amsterdam, ano 2017, v. 3, n. 4, p. 293-303, 27 out. 2017. DOI 10.3233/BLC-170126. Disponível em: <https://www.iospress.nl/>. Acesso em: 16 set. 2020.

MIYATA, Yasuyoshi; SAKAI, Hideki. Predictive Markers for the Recurrence of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer Treated with Intravesical Therapy. *Disease Markers*, Nagasaki, Japão, ano 2015, p. 1-10, 10 nov. 2015. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/dm/2015/857416/>. Acesso em: 22 set. 2020.

NCCN GUIDELINES FOR PATIENTES et al. Bladder Cancer: Urothelial Carcinoma. In: *NCCN Guidelines for Patients: Bladder Cancer*. 2019. ed. rev. [S. l.: s. n.], 2019. cap. Non-muscle-invasive bladder cancer, p. 31-39. Disponível em:

<https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/bladder-patient.pdf>. Acesso em: 1 out. 2020.

PACKIAM, Vignesh T. et al. Non–muscle-invasive bladder cancer: Intravesical treatments beyond Bacille Calmette-Guérin. *Cancer*, University of Chicago Medical Center, Chicago, v. 123, 2 nov. 2016. *Cancer*, p. 390-400. DOI 10.1002/cncr.30392. Disponível em: (wileyonlinelibrary.com. Acesso em: 9 out. 2020.

PACKIAM, Vignesh T.; WERNTZ, Ryan P.; STEINBERG, Gary D. Current Clinical Trials in Non-muscle-Invasive Bladder Cancer: Heightened Need in an Era of Chronic BCG Shortage. *Current Urology Reports*, [S. l.], ano 2019, p. 1-12, 28 nov. 2019. DOI 10.1007 / s11934-019-0952-y. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11934-019-0952-y>. Acesso em: 14 set. 2020.

PRASANNA, Thiru et al. Intravesical Gemcitabine versus Intravesical Bacillus Calmette–Guérin for the Treatment of Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: An Evaluation of Efficacy and Toxicity. *Frontiers in oncology*, Australia, v. 7, n. 260, p. 1- 5, 2 nov. 2017. DOI 10.3389/fonc.2017.00260. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2017.00260/full>. Acesso em: 23 set. 2020.

SADI, Marcus Vinícius; COHEN, David Jacques. Câncer de bexiga. In: SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA. Urologia Fundamental. São Paulo: Planmark, 2010. v. 1, cap. 17, p. 155 - 170.

TSE, Jennifer et al. Current advances in BCG-unresponsive nonmuscle invasive bladder cancer. EXPERT OPINION ON INVESTIGATIONAL DRUGS, Department of Urology, University of Texas Southwestern Medical Center, USA, ano 2019, p. 1-15, 15 ago. 2019. DOI 10.1080/13543784.2019.1655730. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/loi/ieid20>. Acesso em: 15 set. 2020.

VEERATTERAPILLAY, Rajan et al. High-Risk Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: Therapy Options During Intravesical BCG Shortage. Curr Urol Rep, [S. l.], ano 2016, p. 67-68, 4 ago. 2016. DOI 10.1007/s11934-016-0625-z. Disponível em: Springerlink.com. Acesso em: 22 set. 2020.

YOUNG, Francis P; ENDE, David; EPSTEIN, Richard J. Beyond BCG: the approaching era of personalised bladder-sparing therapies for non-muscle-invasive urothelial cancers. Future oncology, [s. l.], ano 2019, v. 15, n. 4, p. 409-420, 10 out. 2018. DOI 10.2217/fon-2018-0565. Disponível em: <https://www.futuremedicine.com>. Acesso em: 14 set. 2020.