

Ulysses Vasconcellos de Andrade e Silva¹, Luciano de Souza Viana², Paulo de Tarso de Oliveira e Castro³, Rosana Ducatti Souza Almeida², Richard Sedric Pires da Silva²

Sepse fatal após instilação intravesical de BCG – relato de caso

Fatal sepsis after intravesical instillation of BCG – case report

1. Unidade de Terapia Intensiva da Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos – Barretos (SP), Brasil.
2. Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos – Barretos (SP), Brasil.
3. Comissão de Controle de Infecção Hospitalar da Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos – Barretos (SP), Brasil.

Recebido da Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos – Barretos (SP), Brasil.

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 16 de Junho de 2010

Aceito em 3 de Novembro de 2010

Autor correspondente:

Ulysses Vasconcellos de Andrade e Silva
Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos

Rua Antenor Duarte Villela, 1331 -
Bairro Paulo Prata
CEP: 14784 – 400 – Barretos (SP),
Brasil.

Fone: 55 (17) 3321-6000

E-mail: admuti@hcancerbarretos.com.br

RESUMO

A instilação intravesical do bacilo de Calmette-Guérin (BCG) é o tratamento de escolha para carcinoma de bexiga *in situ* ou tumores superficiais de bexiga de alto grau não invasivos. Este tratamento geralmente é bem tolerado, mas podem ocorrer complicações graves. Paciente idoso, coronariopata, portador de carcinoma superficial de bexiga de alto grau recidivado foi submetido à instilação intravesical de BCG, evoluindo

com choque séptico. Recebeu antibioticoterapia de amplo espectro, tuberculostáticos, corticóide, aminas vasoativas, suporte ventilatório e tratamento hemodialítico, sem melhora. Faleceu nove dias após a instilação intravesical de BCG por insuficiência de múltiplos órgãos.

Descritores: Neoplasias da bexiga urinária/terapia; Imunoterapia; *Mycobacterium bovis*; Vacina BCG/efeitos adversos; Sepsis; Relatos de casos

INTRODUÇÃO

Os intensivistas devem estar capacitados a prestar atendimento adequado aos pacientes com câncer, que vem se tornando cada vez mais presentes nas unidades de terapia intensiva (UTIs). Estudo nacional recente, mostrou que uma em cada cinco internações nas UTIs brasileiras se deve a pacientes com malignidade⁽¹⁾ observando-se taxas de sobrevivência encorajadoras para este grupo. Com relação ao câncer de bexiga, são diagnosticados no mundo mais de 300.000 novos casos por ano. No Brasil, o Instituto Nacional do Câncer estimou para 2009, a ocorrência de 13.110 casos novos.⁽²⁾ Em 2008, houve 2.821 óbitos devidos a esta neoplasia no Brasil, sendo 1.967 homens e 854 mulheres.⁽²⁾

Em aproximadamente 70 a 80% dos casos, a apresentação inicial do câncer de bexiga é na forma superficial,⁽³⁾ e destes casos, 5 a 10% são carcinoma *in situ*. Esta forma de neoplasia é muito agressiva e apresenta alto risco de progressão e óbito.⁽³⁾ Para o tratamento dos carcinomas *in situ* da bexiga, a imunoterapia com instilação intravesical do bacilo Calmette-Guérin (BCG intravesical) é considerada o tratamento inicial de escolha.⁽³⁾ Após a ressecção transuretral (RTU) de tumores superficiais de alto grau não invasivos, a imunoterapia com BCG intravesical é considerada o tratamento adjuvante de escolha, para redução do risco de recidiva e de progressão.⁽⁴⁾ Este tratamento geralmente é bem tolerado, mas podem ocorrer complicações graves.

A tradicional imagem do BCG como agente vacinal, benéfico, não deve iludir o intensivista e levá-lo a minimizar a possibilidade de ocorrência de complicações graves. A finalidade deste relato de caso é alertar os intensivistas para a possibilidade de choque séptico e óbito relacionados ao BCG intravesical.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 82 anos, portador de coronariopatia grave (ateromatose difusa, contraindicação para cistectomia), foi submetido à RTU de carcinoma urotelial superficial de bexiga de alto grau, seguida de imunoterapia com instilação de BCG intravesical por 6 semanas de indução e uma aplicação mensal por três meses para manutenção. Durante estas aplicações, o paciente apresentou episódios ocasionais de disúria. Apresentou recidivas do carcinoma de bexiga. A primeira, após nove meses, tratada com RTU. A segunda, após quinze meses, RTU seguida de quimioterapia intravesical com mitomicina. Após vinte e três meses, na 3ª recidiva de carcinoma urotelial de alto grau superficial, submeteu-se a nova RTU com remoção tumoral completa, sendo programada nova série de instilações de BCG intravesical para profilaxia de novas recidivas. Recebeu a instilação da primeira dose de BCG (Cepa Moreau – Rio de Janeiro), 80 mg, diluídos em 50 ml de soro fisiológico em duas horas, sem intercorrências.

Durante a instilação da segunda dose, o paciente apresentou intensa reação pirogênica, com calafrios, dispnéia, e hipertensão arterial. Suspeitou-se de bacteremia por bacilo *gram* negativo ou cistite por BCG. O paciente foi internado, sendo iniciada antibioticoterapia com ciprofloxacina pela suspeita de infecção urinária, porém não houve comprovação por cultura. Na seqüência, persistiu a dispnéia, e em poucas horas, ocorreu hipotensão, sendo transferido para UTI. À admissão na unidade, o paciente apresentou-se taquicárdico, taquipneico, hipotenso e oligúrico. Houve resposta pressórica inicial a volume, mas instalou-se choque, com necessidade de uso de noradrenalina. Desenvolveu insuficiência respiratória, sendo indicada e instituída ventilação mecânica.

A análise de eletrocardiograma não revelou sinais de isquemia coronariana ou infarto agudo do miocárdio. A investigação laboratorial evidenciou as seguintes alterações: leucocitose, com desvio à esquerda; elevação de uréia, creatinina, bilirrubinas; atividade de protrombina com *international normalized ratio* (INR) alargado e acidoze metabólica. Apresentava score APACHE II igual a 19. O esquema antibiótico foi alterado para cefepima e vancomicina e foram iniciados rifampicina, isoniazida e prednisona, com a suspeita de choque séptico por BCG. Colheram-se culturas, de sangue e urina, porém não houve crescimento bacteriano. O paciente evoluiu com falência de múltiplos órgãos, falecendo nove dias após a instilação intravesical de BCG.

DISCUSSÃO

A história do BCG começa em 1902, quando Edmond Nocard, veterinário e microbiologista francês, isolou uma cepa do bacilo *Mycobacterium bovis*, muito virulento, a partir de uma novilha com mastite tuberculosa.⁽⁵⁾ Deste material, forneceu amostra a Albert Calmette, que obteve uma mutação acidental desta cepa. Seu assistente, Camille Guérin manteve repetidas culturas da mesma ao longo de 13 anos, observando diminuição gradual da virulência do bacilo, com manutenção da imunogenicidade. Esta cepa foi batizada BCG – Bacilo Calmette-Guérin, e foi utilizada para vacinação de vacas, que não desenvolveram a doença tuberculosa. A seguir, tentou-se a vacinação em humanos, com sucesso. Em 1924, o Instituto Pasteur de Lille, na França, começou a fazer a produção em massa da vacina oral BCG e a distribuí-la a numerosos laboratórios através do mundo. Várias subcepas foram encaminhadas a diversos países, de maneiras diferentes, dando origem a variantes com diferenças bioquímicas, morfológicas e imunológicas. Uma dessas amostras chegou ao Brasil em 1925 através do médico uruguaio Dr. Julio E. Moreau, que a entregou ao Dr. Arlindo de Assis, no Rio de Janeiro, que a nomeou BCG Moreau Rio de Janeiro.⁽⁵⁾

As observações a respeito de efeitos antitumorais do BCG vêm de longa data.⁽⁶⁾ Em 1929, Pearl em uma série de autópsias, notou menor incidência de câncer em pacientes com tuberculose, concluindo que havia um antagonismo entre estas entidades.⁽⁶⁾ Old et al., em 1959, demonstraram que ratos infectados com BCG apresentavam resistência a tumores transplantáveis, através do aumento da reatividade imunológica.⁽⁷⁾ Em 1971, Zbar et al. observaram a inibição de crescimento tumoral com a injeção de BCG vivo, atribuindo este resultado a uma reação imunológica de hipersensibilidade do tipo tardio.⁽⁸⁾ A evolução de estudos na área, clínicos e experimentais, levou em 1975, deKernion a tratar com sucesso melanoma isolado na bexiga com injeção de vacina BCG por cistoscopia.⁽⁹⁾ Em 1976, Morales et al. publicaram estudo relatando a primeira aplicação de BCG intravesical contra o câncer superficial de bexiga.⁽¹⁰⁾ Desde então, repetidos estudos vêm confirmando que o BCG intravesical elimina o carcinoma *in situ* da bexiga, retarda a progressão de doença, melhora a sobrevida nos pacientes com câncer superficial de alto grau, sendo mais eficaz que a quimioterapia intravesical.⁽¹¹⁾ Existem diversas cepas de BCG no mundo, mas as tendências genéticas e as alterações na imunogenicidade das bactérias, após tantos anos de subculturas, em laboratórios e outras instituições de países diferentes não tem representado problemas significantes, dado que os resultados de estudos têm sido persistentemente favoráveis por todo o mundo.⁽¹¹⁾

O BCG Moreau Rio de Janeiro vem sendo fabricado em

forma liofilizada desde 1973. Segundo a Fundação Ataulpho de Paiva, fabricante do ImunoBCG, a ampola para uso intravesical contém 40 mg de bacilos liofilizados, correspondendo a um número de bacilos vivos superior a 2×10^6 unidades formadoras de colônias, quantidade esta que pode ser fatal se aplicada por via endovenosa.⁽¹²⁾ A viabilidade das micobactérias é essencial para o efeito terapêutico.⁽¹³⁾ Após a instilação intravesical, ocorre intenso estímulo do sistema reticuloendotelial, com desenvolvimento da imunidade celular contra tuberculose e neoplasias.⁽¹⁴⁾ A terapia com BCG intravesical continua o padrão de tratamento do câncer de bexiga não invasivo de alto grau.⁽¹¹⁾ Devido à já mencionada alta incidência do câncer de bexiga, junto aos resultados positivos deste tratamento na literatura oncoulógica, o BCG continua em ampla utilização, e o intensivista deve estar ciente dos riscos e complicações da imunoterapia intravesical.

Quando é feita a instilação intravesical do BCG, uma parte da grande quantidade de bacilos injetada na bexiga adere à parede vesical,⁽¹⁵⁾ produzindo intensa resposta imune, com infiltração de células inflamatórias, inicialmente leucócitos polimorfonucleares, que produzem grandes quantidades de citocinas, eliminadas na urina. Após novas instilações, os polimorfonucleares são substituídos por mononucleares: monócitos, macrófagos, linfócitos T CD4 e CD8 e células natural killer, que levam à destruição tumoral. Biópsias realizadas após instilação do BCG mostraram reação granulomatosa intensa caracterizada por células gigantes multinucleadas, células mononucleares e histiócitos e áreas de necrose.⁽¹¹⁾

Vários regimes terapêuticos com instilação intravesical de BCG foram testados, sendo que o esquema mais utilizado atualmente, devido a melhores resultados, contém fase de indução e de manutenção. A terapia de manutenção demonstrou melhora de sobrevida estatisticamente significativa, quando comparada aos pacientes que só fizeram fase de indução.⁽⁴⁾

A administração de BCG intravesical é bem tolerada, de maneira geral.^(12,16) A ocorrência de febre baixa e cistite após a instilação intravesical são comuns, e até consideradas como sinal de bom resultado do tratamento.⁽¹⁶⁾ Podem ocorrer, entretanto diversas complicações como febre alta, prostatite granulomatosa, orquiepididimite granulomatosa, hepatite granulomatosa, pneumonite, reações alérgicas, obstrução ureteral, bexiga contraída, e outras menos comuns. Contudo, a mais grave é a sepse por BCG.^(12,16) Os prováveis mecanismos fisiopatológicos para o desenvolvimento da sepse são a absorção e disseminação hematogênica das micobactérias^(12,16) e a presença de reação de hipersensibilidade.^(12,16) As condições de risco para a sepse por BCG estão relacionadas às seguintes contra-indicações para a instilação de BCG intravesical: 1) RTU prévia há menos que 30 dias; 2) sondagem vesical trau-

mática; 3) presença de hematuria macroscópica; 4) infecções urinárias; 5) uso concomitante de imunossupressor.^(16,17) Estas seriam condições predisponentes para a absorção de micobactérias. A ocorrência de febre alta, calafrios e sinais de sepse após as sessões de BCG intravesical indicam complicação grave.^(12,16)

Em 1992, Lamm et al. relataram 0,4 % de ocorrência deste evento em um grupo maior que 2.400 pacientes.^(12,16) Esta é a maior estatística referente a complicações do BCG presente na literatura e serve de referência para outras publicações.⁽¹⁶⁾ Considera-se que ocorra um óbito para cada 15.000 pacientes em tratamento com BCG intravesical.⁽¹⁶⁾ No Brasil, existe relato de um caso descrito por Barbosa et al., de hepatite granulomatosa, com evolução fatal, ocorrido em 1999.⁽¹⁷⁾ No caso descrito acima, o quadro foi de instalação rápida de choque séptico. As culturas obtidas não apresentaram crescimento bacteriano, como aconteceu nos casos semelhantes relatados em literatura.⁽¹²⁾ Poder-se-ia especular a hipótese de septicemia a partir de foco urinário por bactéria *Gram* negativa. Contudo, a suspeita de sepse por BCG deve ser aventada em virtude da associação temporal com a aplicação de BCG intravesical e a ausência de outro foco infeccioso evidente.⁽¹²⁾ Trata-se, portanto, de um diagnóstico de exclusão.

Entre os casos descritos de sepse por BCG intravesical, o quadro não se manifesta ao primeiro contato, mas após várias instilações.⁽¹⁸⁾ Além disso, estudo experimental em ratos mostrou que os quadros graves ocorriam numa re-exposição ao BCG (*rechallenge toxicity*), o que sugeriu a presença de hipersensibilidade⁽¹⁸⁾. No mesmo experimento, a melhor sobrevida dos animais foi observada naqueles tratados com rifampicina, isoniazida e prednisona.⁽¹⁸⁾

Ante a suspeita clínica, além do suporte intensivo habitual, os estudos recomendam o início imediato de fluoroquinolonas⁽¹⁹⁾ para tratamento de possível sepse por foco urinário por bactérias *Gram* negativas, além de serem efetivas também sobre BCG.⁽¹³⁾ Deve-se iniciar a administração de tuberculostáticos (Rifampicina – 600 mg/dia, Isoniazida-300 mg/dia, Etambutol-1.200 mg / dia)^(19,20) cujo efeito sobre BCG é de início mais demorado que das quinolonas e também associar Prednisona (40 mg/dia) ao tratamento.⁽¹²⁾ Cabe lembrar que o BCG é resistente à Pirazinamida. A utilização de corticóide se deve a possível reação de hipersensibilidade, desenvolvida após o início da terapia com BCG.^(12,18-20)

Em resumo, a sepse por BCG é uma complicação rara, porém grave da imunoterapia intravesical. Existem vários casos de sepse por BCG na literatura médica mundial, nem sempre com evolução fatal.⁽²¹⁻²⁴⁾ É fundamental observar a associação temporal entre a instilação intravesical e o quadro séptico, para fazer o diagnóstico e iniciar o tratamento adequado o mais precocemente possível.⁽¹²⁾

ABSTRACT

Intravesical instillation of bacillus Calmette-Guérin (BCG) is the treatment of choice for carcinoma in situ and non-invasive high-grade superficial tumors of the urinary bladder. This treatment is well tolerated overall, but serious complications can occur. An elderly man with coronary disease and recurrent high-grade superficial carcinoma of the bladder underwent intravesical instillation of BCG and developed septic shock.

He received wide range antibiotics, tuberculostatic and vasoactive drugs, corticosteroids, mechanical ventilation and renal replacement therapy without improvement. He died nine days after the intravesical instillation of BCG because of multiple organ failure.

Keywords: Urinary bladder neoplasm/therapy; Immunotherapy; *Mycobacterium bovis*; BCG vaccine/adverse effects; Sepsis; Case reports

REFERÊNCIAS

- Soares M., Caruso P, Silva E, Teles JM, Lobo SM, Friedman G, Dal Pizzol F, Mello PV, Bozza FA, Silva UV, Torelly AP, Knibel MF, Rezende E, Netto JJ, Piras C, Castro A, Ferreira BS, Réa-Neto A, Olmedo PB, Salluh JI; Brazilian Research in Intensive Care Network (BRICNet). Characteristics and outcomes of patients with cancer requiring admission to intensive care units: a prospective multicenter study. *Crit.Care Med.* 2010;38(1):9-15
- Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer 2010 [Internet]. Tipos de câncer. Bexiga. [citado 2010 Abr 23] Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/bexiga>
- Sylvester RJ, van der Meijden AP, Witjes JA, Kurth K. Bacillus calmette-guerin versus chemotherapy for the intravesical treatment of patients with carcinoma in situ of the bladder: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol.* 2005;174(1):86-91; discussion 91-2.
- Hussain MH, Wood DP, Bajorin DF, Bchner BH, Dreicer R, Lamm DL, et al. Bladder cancer: narrowing the gap between evidence and practice. *J Clin Oncol.* 2009;27(34):5680-4.
- Benévolo-de-Andrade TC, Monteiro-Maia R, Cosgrove C, Castello-Branco LR. BCG Moreau Rio de Janeiro: an oral vaccine against tuberculosis--review. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2005;100(5):459-65.
- Pearl R. Cancer and tuberculosis. *Am J Hyg* 1929; 9:97-159.
- Old LJ, Clarke DA, Benacerraf B. Effect of Bacillus Calmette-Guerin infection on transplanted tumours in the mouse. *Nature.* 1959 25;184(Suppl 5):291-2.
- Zbar B, Bernstein ID, Rapp HJ. Suppression of tumor growth at the site of infection with living Bacillus Calmette-Guérin. *J Natl Cancer Inst.* 1971;46(4):831-9.
- deKernion JB, Golub SH, Gupta RK, Silverstein M, Morton DL. Successful transurethral intralesional BCG therapy of a bladder melanoma. *Cancer.* 1975;36(5):1662-7.
- Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary Bacillus Calmette-uerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol.* 1976;116(2):180-3.
- Herr HW, Morales A. History of bacillus Calmette-Guerin and bladder cancer: an immunotherapy success story. *J Urol.* 2008;179(1):53-6.
- Lamm DL. Complications of bacillus Calmette-Guérin immunotherapy. *Urol Clin North Am.* 1992;19(3):565-72. Review.
- Durek C, Rüsck-Gerdes S, Jocham D, Böhle A. Interference of modern antibacterials with bacillus Calmette-Guerin viability. *J Urol.* 1999;162(6):1959-62.
- Sher NA, Chaparas SD, Pearson J, Chirigos M. Virulence of six strains of *Mycobacterium bovis* (BCG) in mice. *Infect Immun.* 1973;8(5):736-42.
- Suttman H, Riemensberger J, Bentien G, Schmaltz D, Stöckle M, Jocham D, et al. Neutrophil granulocytes are required for effective Bacillus Calmette-Guérin immunotherapy of bladder cancer and orchestrate local immune responses. *Cancer Res.* 2006;66(16):8250-7.
- Lamm DL. Efficacy and safety of bacille Calmette-Guérin immunotherapy in superficial bladder cancer. *Clin Infect Dis.* 2000;31 Suppl 3:S86-90.
- Barbosa FP, Mendonça SB, Sá RVP, Pessanha RP. Hepatite granulomatosa após uso do BCG para tratamento de tumor de bexiga: relato de caso com evolução fatal. *RSBC.* 2009;22:33-7.
- DeHaven JI, Traynellis C, Riggs DR, Ting E, Lamm DL. Antibiotic and steroid therapy of massive systemic bacillus Calmette-Guerin toxicity. *J Urol.* 1992;147(3):738-42.
- Durek C, Jurczok A, Werner H, Jocham D, Bohle A. Optimal treatment of systemic Bacillus Calmette-Guerin infection : investigations in an animal model. *J Urol.* 2002;168(2):826-31.
- Rischmann P, Desgrandchamps F, Malavaud B, Chopin DK. BCG intravesical instillations: recommendations for side-effects management. *Eur Urol.* 2000;37 Suppl 1:33-6. Review.
- Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 29-1998. A 57-year-old man with fever and jaundice after intravesical instillation of bacille Calmette-Guérin for bladder cancer. *N Engl J Med.* 1998;339(12):831-7.
- Griggs H, Cammarata SK. Acute mental changes in a 68-year-old man with bladder cancer. *Chest.* 1998;114(2):621-3.
- Andrès E, Gaunard A, Blicklé JF, Kuhnert C, Goichot B, Schlienger JL, Brogard JM. Systemic reactions after intravesical BCG instillation for bladder cancer. *QJM.* 2001;94(12):719.
- Gonzalez OY, Musher DM, Brar I, Furgeson S, Boktour MR, Septimus EJ, et al. Spectrum of bacille Calmette-Guérin (BCG) infection after intravesical BCG immunotherapy. *Clin Infect Dis.* 2003;36(2):140-8.