



BCGite: Uma complicação rara da terapia intravesical com BCG

Maria João Oliveira¹, Daniel Vaz¹, Aurora Carvalho^{1,2}, Rosário Braga³, Raquel Duarte^{1,2,4,5}

AO EDITOR:

Na maioria dos casos, o carcinoma de bexiga situa-se superficialmente, e a abordagem terapêutica é geralmente a ressecção transuretral seguida de terapia intravesical (quimioterapia ou imunoterapia).^(1,2) Inicialmente produzido como uma vacina contra a tuberculose, o BCG — uma cepa atenuada de *Mycobacterium bovis* — tem sido amplamente usado na imunoterapia nas últimas décadas.^(1,3) Embora o uso do BCG na imunoterapia não tenha produzido os melhores resultados em muitos cânceres, tem-se obtido êxito clínico com o uso do BCG no tratamento intravesical de carcinomas superficiais de bexiga.⁽⁴⁾ A imunoterapia com BCG intravesical erradica o tumor residual, retarda a progressão da doença, reduz a necessidade de cistectomia e prolonga a sobrevida.⁽⁴⁾ O tratamento com BCG é bem tolerado por mais de 95% dos pacientes. Os efeitos colaterais mais comuns são locais (inflamação, febre e adenopatia pélvica). No entanto, há relatos de complicações sistêmicas, embora sejam raras.^(1,3-6) A disseminação sistêmica do bacilo *M. bovis* atenuado é conhecida como BCGite. É mais comum em indivíduos com imunodeficiência primária ou secundária subjacente, mas pode ocorrer em pacientes imunocompetentes.^(1,6) Há apenas alguns relatos de casos de BCGite respiratória.^(1,2,6) Relatamos aqui o caso de um paciente que recebeu imunoterapia local com BCG para o tratamento de carcinoma urotelial de bexiga e apresentou grave infecção respiratória por *M. bovis*.

Em março de 2013, um homem de 72 anos apresentou hematúria. O paciente apresentava também hipertensão, dislipidemia, doença cerebrovascular (acidente vascular cerebral anterior), insuficiência renal crônica e depressão. Estava sendo tratado com perindopril, indapamida, atorvastatina, ácido acetilsalicílico, furosemida e escitalopram. Não tinha alergias medicamentosas conhecidas. A ultrassonografia revelou um pólipó de 2,5 cm na bexiga. O paciente foi submetido a ressecção transuretral do

tumor da bexiga. O exame histológico revelou carcinoma de células uroteliais (grau 2), sem invasão vascular ou muscular. O paciente passou a receber quimioterapia e imunoterapia com instilação intravesical de BCG, que prosseguiram até dezembro de 2013. Em fevereiro de 2014, o paciente foi ao pronto-socorro; apresentava dispneia e tosse produtiva (escarro mucopurulento) havia uma semana. O paciente não referiu febre, dor torácica, hemoptise, sudorese ou outros sintomas. O exame físico revelou que o paciente estava afebril, com frequência respiratória aumentada, estabilidade hemodinâmica e SpO₂ de 89% em ar ambiente. A auscultação revelou murmúrio vesicular bilateral, com estertores crepitantes em ambas as bases pulmonares. Não havia nenhuma outra alteração significativa. Os resultados de testes complementares revelaram um nível de proteína C reativa de 10 mg/dl, sem leucocitose, com função hepática e renal normal, sobrepondo-se a estudos anteriores do paciente. A gasometria (com FiO₂ de 24%) revelou pH de 7,43, PaO₂ de 66 mmHg, PaCO₂ de 45 mmHg e HCO₃ de 29,9 mEq/l. A radiografia de tórax revelou infiltrado reticulonodular difuso bilateral. A TC de tórax revelou micronódulos distribuídos aleatoriamente nos pulmões, além de linfonodomegalia hilar e mediastinal (Figura 1). Após a coleta de escarro para análise, o paciente passou a receber antibioticoterapia empírica (amoxicilina e ácido clavulânico). Em virtude de insuficiência respiratória e suspeita de tuberculose miliar ou metástase pulmonar difusa, o paciente foi internado na enfermaria de pneumologia do hospital.

Durante a internação, os resultados das culturas microbiológicas e micobacteriológicas de amostras de escarro foram negativos. A broncoscopia revelou secreções mucopurulentas bilaterais, edema e congestão difusa da mucosa. Os resultados das culturas microbiológicas de amostras de lavado brônquico e lavado broncoalveolar



Figura 1. TC de tórax mostrando micronódulos distribuídos aleatoriamente nos pulmões, além de linfonodomegalia hilar e mediastinal.

1. Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, Vila Nova de Gaia, Portugal.
2. Centro de Diagnóstico Pneumológico, Vila Nova de Gaia, Portugal.
3. Serviço de Patologia Clínica, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, Vila Nova de Gaia, Portugal.
4. Unidade de Investigação em Epidemiologia – EPIUnit – Instituto de Saúde Pública, Universidade do Porto, Porto, Portugal.
5. Departamento de Epidemiologia Clínica, Medicina Preditiva e Saúde Pública, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal.

foram negativos. A baciloscopia do lavado broncoalveolar foi negativa para *M. tuberculosis*, mas o teste de DNA do complexo *M. tuberculosis* e a cultura para *M. bovis* foram positivos. A citologia do lavado broncoalveolar foi negativa para células malignas. Além disso, os testes dos marcadores virais de infecção por HIV, HCV e HBV foram negativos. Como o resultado do teste de amplificação dos ácidos nucleicos do lavado broncoalveolar foi positivo, o paciente passou a receber tratamento para tuberculose com isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol. Apesar da melhora nos resultados dos testes e da resolução clínica da insuficiência respiratória, o paciente apresentou um ligeiro aumento das enzimas hepáticas (para menos que o dobro dos valores normais). O paciente foi submetido a ultrassonografia abdominal superior, que revelou esteatose hepática sem outras anormalidades. Como a cultura do lavado broncoalveolar fora positiva para *M. bovis* (que é naturalmente resistente à pirazinamida), a pirazinamida foi suspensa, e os valores das enzimas hepáticas então voltaram ao normal.

O paciente recebeu alta hospitalar e passou a ser tratado em regime ambulatorial. As instilações de BCG que já haviam sido programadas foram suspensas. Na fase inicial do tratamento, foi usada a associação medicamentosa de isoniazida, rifampicina e etambutol, ao passo que na fase de manutenção foi usada a associação de isoniazida e rifampicina. Após um total de 6 meses de tratamento, o paciente apresentou boa

resposta. No momento, o paciente está recebendo acompanhamento para a avaliação de sua bexiga, e não há sinais de recidiva. O paciente assinou um termo de consentimento livre e esclarecido por meio do qual autorizou o relato de seu caso.

Vários estudos recentes têm analisado os desfechos de pacientes com carcinoma de bexiga submetidos a instilação intravesical terapêutica de BCG. O estudo de Lamm et al. mostrou que a BCGite disseminada é extremamente rara.⁽²⁾ Alguns estudos mostraram que, em pacientes com câncer de bexiga, há uma relação entre as complicações da instilação de BCG e um diagnóstico prévio de tuberculose; essas complicações não ocorrem em pacientes sem história de tuberculose e sem evidências de sequelas na radiografia de tórax.⁽¹⁾

Neste relato, apresentamos o caso de um paciente do sexo masculino sem história de tuberculose que apresentou infecção respiratória logo após o tratamento com instilação intravesical de BCG. As hipóteses diagnósticas iniciais incluíram doença maligna. No entanto, após cuidadosa investigação, o paciente recebeu diagnóstico de BCGite, sem nenhuma dúvida de que a doença pulmonar ocorrera em virtude da disseminação do BCG usado no tratamento de seu carcinoma de bexiga. Apesar da raridade dessa complicação, nosso relato de caso ressalta a necessidade de atenção à possibilidade de disseminação do BCG, já que o bacilo é amplamente usado em pacientes com carcinoma de bexiga.

REFERÊNCIAS

1. Manfredi R, Dentale N, Piergentili B, Pultrone C, Brunocilla E. Tubercular disease caused by bacillus of Calmette-Guérin administered as a local adjuvant treatment of relapsing bladder carcinoma. Pathogenetic, diagnostic and therapeutic issues, and literature review. AVFT [serial on the Internet]. 2009 Jul [cited 2015 Jun 15];28(2):54-60. Available from: <http://www.revistaavft.com/avft%202%202009/hoja4.html>
2. Lamm DL, van der Meijden PM, Morales A, Brosman SA, Catalona WJ, Herr HW, et al. Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guérin intravesical therapy in superficial bladder cancer. J Urol. 1992;147(3):596-600.
3. Harbjerg JL, Bjerre CC, Lillebæk T, Weinreich UM. Pulmonal bacillus Calmette-Guérin infection two years after intravesical bacillus Calmette-Guérin installation [Article in Danish]. Ugeskr Laeger. 2014;176(25A): pii: V07120381.
4. de Saint Martin L, Boiron C, Poveda JD, Herreman G. Generalized BCG infection after intravesical instillations of Calmette-Guérin bacillus [Article in French]. Presse Med. 1993;22(29):1352-6.
5. Sicard D, Steg A, Leleu C, Boccaccio F, Abadia R, Tulliez M, et al. "BCGitis", a systemic complication of intravesical BCG therapy of bladder tumor [Article in French]. Ann Med Interne (Paris). 1987;138(7):555-6.
6. Deeks SL, Clark M, Scheifele DW, Law BJ, Dawar M, Ahmandipour N, et al. Serious adverse events associated with bacille Calmette-Guérin vaccine in Canada. Pediatr Infect Dis J. 2005;24(6):538-41. <http://dx.doi.org/10.1097/01.inf.0000164769.22033.2c>