

CENTRO UNIVERSITÁRIO SAGRADO CORAÇÃO

MERIELLY BATISTUCI MARQUES

TERAPIA INTRAVESICAL COM BACILO *CALMETTE-GUÉRIN* NO
TRATAMENTO DE CÂNCER DE BEXIGA SUPERCIAL

BAURU

2021

MERIELLY BATISTUCI MARQUES

TERAPIA INTRAVESICAL COM BACILO *CALMETTE-GUÉRIN* NO
TRATAMENTO DE CÂNCER DE BEXIGA SUPERICIAL

Trabalho de Conclusão de Curso de
Graduação apresentado como parte
dos requisitos para obtenção do título
de Bacharel em Enfermagem –
Centro universitário Sagrado
Coração.

Orientadora: Prof.^a Dra. Márcia
Aparecida Nuevo Gatti

BAURU

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo
com ISBD

| | |
|-------|---|
| M357t | <p>Marques, Merielly Batistuci</p> <p>Terapia intravesical com bacilo calmette-guérin no tratamento de câncer de bexiga superficial / Merielly Batistuci Marques. -- 2021. 37f. : il.</p> <p>Orientador: Prof.^a Dra. Márcia Aparecida Nuevo Gatti</p> <p>Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Enfermagem) - Centro Universitário Sagrado Coração - UNISAGRADO - Bauru - SP</p> <p>1. Câncer de bexiga. 2. Vacina BCG. 3. Calmette-Guérin. 4. Terapia Intravesical. I. Gatti, Márcia Aparecida Nuevo. II.</p> |
|-------|---|

MERIELLY BATISTUCI MARQUES

TERAPIA INTRAVESICAL COM BACILO *CALMETTE-GUÉRIN* NO
TRATAMENTO DE CÂNCER DE BEXIGA SUPERCIAL

Trabalho de Conclusão de Curso de
Graduação apresentado como parte
dos requisitos para obtenção do título
de Bacharel em Enfermagem –
Centro Universitário Sagrado
Coração.

Aprovado em: 25/11/2021.

Banca examinadora:

Prof.^a Dra. Márcia Ap. Nuevo Gatti - orientadora
Centro Universitário Sagrado Coração.

Enf^a Esp. Isabela Pereira da Silva
Centro Universitário Sagrado Coração

Enf^a Esp. Viviani Maximino Baptista Bueno
Secretaria Municipal de Saúde – Bauru

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço à Deus, que me deu forças para alcançar minhas metas e conseguir ultrapassar os meus obstáculos nesse caminho que trilhei aos longos dos meus cinco anos de estudo.

À minha família, em especial à minha mãe e irmã, que nunca desistiram de mim e ficaram ao meu lado nos momentos que eu mais precisei, me apoiando, aconselhando nas melhores decisões a se tomar, nesse processo todo de formação pessoal e profissional, me mostrando a capacidade inquestionável que eles têm por querer sempre o melhor de mim.

À minha filha, que é a minha força diária, e que mesmo tão pequena, me mostra o seu amor e seu apoio incondicional, me ensinando a nunca desistir. Ela é o meu alicerce, que me demonstra que eu posso chegar onde eu nem consigo imaginar.

À minha segunda família, Silena, Ademar e Louisi Mariotto, que me acolheu como filha, que me fez sentir em momentos simples o quanto sou especial. Me acolheram, me ajudaram nos meus momentos de cansaço, me proporcionando momentos de gargalhadas e distrações. Gratidão à Deus por colocar pessoas como eles no meu caminho em momentos que eu mais precisei.

Aos meus amigos, Debora Luna e Lucas Mariano, que me apoiaram nesta jornada de estudos, me mostraram companheirismo, carinho, incentivo, divisão de problemas e auxílio no desenvolvimento deste trabalho, fazendo parte de mais uma etapa na minha vida.

Às minhas professoras, orientadoras e além de tudo amigas, que foram fundamentais na minha formação, que sempre estiveram ao meu lado em momentos desafiadores, me apoiando, inspirando e ensinando a ser forte e corajosa sempre. Obrigada, Márcia Nuevo Gatti, Rita de Cassia Altino e Maria Fernanda Leite por todo conhecimento compartilhado.

Por fim, aos meus colegas de classe, que convivi ao longo desses cinco anos, compartilhando momentos e experiências, em especial à Louisi Mariotto, que me acolheu novamente, me apoiou e me ajudou, e com a sua irmandade e cumplicidade, me ensinou o verdadeiro significado de amizade.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha mãe e irmã, que com tanto esforço me ajudaram nesta jornada para realização dos meus sonhos.

“Tudo tem o seu tempo determinado,
e há tempo para todo o propósito
debaixo do céu” (Eclesiastes 3:1)

RESUMO

Introdução: O câncer de bexiga é um dos tumores mais comuns do sistema urinário, além do nono câncer mais comum em todo o mundo, com uma incidência de aproximadamente 430.000 casos por ano. Vários fatores de risco têm sido relacionados ao desenvolvimento de câncer de bexiga, como a exposição a agentes cancerígenos químicos. O *Mycobacterium bovis* Bacilo *Calmette-Guérin*, conhecido como vacina BCG, tem sido amplamente usado como imunoterapia intravesical do câncer de bexiga no músculo invasivo, que tem como fator erradicar o tumor, tornar tardio a sua progressão, diminuir a necessidade de cistectomia e, sobretudo, aumentar a sobrevida. **Objetivos:** Avaliar o uso do bacilo *Calmette-Guérin* (BCG) na terapia intravesical no tratamento de câncer de bexiga superficial em pacientes adultos no estágio zero e um, como também entender a importância da profilaxia no tratamento. **Metodologia:** Estudo descritivo, caracterizado pelo envio de um questionário aberto para médicos urologistas, que adotam o uso do bacilo *Calmette-Guérin* (BCG) na terapia intravesical no tratamento de câncer de bexiga superficial em pacientes adultos no estágio zero e um. **Resultados:** Após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Unisagrado, foi enviado o *link* do questionário para 150 urologistas. Desses, três responderam que precisariam se aprofundar mais, 30 não poderiam responder, 114 ignoraram o convite para responder o questionário e apenas três responderam as questões. **Considerações finais:** O BCG mostrou-se, de maneira eficaz, um potencial no complemento do tratamento. Existem complicações autoimunes por decorrência do bacilo, mas estão sendo desenvolvidas estratégias visando a melhoria do tratamento de carcinomas superficiais de bexiga, como a diminuição da dose da vacina, a administração de citocinas inflamatórias em conjunto com BCG, identificação dos componentes responsável pela resposta imunológica, evitando assim, tantas complicações, reações, infecções e a utilização do bacilo vivo.

Palavras-chave: Câncer de bexiga. Vacina BCG. *Calmette-Guérin*. Terapia Intravesical.

ABSTRACT

Introduction: Bladder cancer is one of the most common tumors of the urinary system, in addition to be the ninth most common cancer worldwide, with an incidence of approximately 430,000 cases per year. Several risk factors have been linked to the development of bladder cancer, such as exposure to chemical carcinogens. The Mycobacterium bovis Bacille Calmette-Guérin, known as the BCG vaccine, has been widely used as intravesical immunotherapy of bladder cancer in the invasive muscle, which has the attribute of eradicating the tumor, delaying its progression, reducing the need for cystectomy and, above all, increasing survival. **Objectives:** Evaluate the use of Bacille Calmette-Guérin (BCG) in intravesical therapy in the treatment of superficial bladder cancer in adult patients in stage zero and one, as well as understand the importance of prophylaxis in the treatment. **Methodology:** Descriptive study, characterized by sending an open questionnaire to urologists, who adopt the use of the bacille Calmette-Guérin (BCG) in intravesical therapy in the treatment of superficial bladder cancer in adult patients in stage zero and one. **Results:** After approval by the Unisagrado Research Ethics Committee, the link to the questionnaire was sent to 150 urologists. Of these, three responded that they needed to go deeper, 30 could not respond, 114 ignored the invitation to respond to the questionnaire and only three responded to the questions. **Final Considerations:** BCG has shown effectively to be a potential complement to the treatment. There are autoimmune complications due to the bacille, but strategies are being developed to improve the treatment of superficial bladder carcinomas, such as reducing the dose of the vaccine, administering inflammatory cytokines in combination with BCG, identifying the responsible components for the immune response, thus avoiding so many complications, reactions, infections and the use of live bacille.

Keywords: Bladder cancer. BCG vaccine. Calmette-Guérin. Intravesical Therapy.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | |
|--|----|
| Figura 1 - Estadiamento do câncer de bexiga..... | 21 |
| Figura 2 - Representação da ressecção transuretral. | 22 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Quadro 1 - Classificação TMN do Câncer de bexiga..... | 17 |
| Quadro 2 - Tratamento adjuvante do câncer de bexiga com BCG de acordo com o grupo de risco..... | 23 |
| Tabela 1 - Comparação entre instilações ambulatoriais de doses de ataque e doses de manutenção | 26 |
| Tabela 2 - Indicações e contra-indicações do BCG | 27 |

SUMÁRIO

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | INTRODUÇÃO | 13 |
| 2 | OBJETIVOS | 15 |
| 2.1 | OBJETIVO GERAL | 15 |
| 2.2 | OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 15 |
| 3 | REVISÃO DE LITERATURA | 16 |
| 3.1 | CARCINOMAS DE BEXIGA | 16 |
| 3.2 | IMUNOTERAPIA | 18 |
| 3.3 | IMUNOTERAPIA INTRAVESICAL COM BCG NO CÂNCER DE BEXIGA | 19 |
| 4 | METODOLOGIA | 24 |
| 4.1 | TIPO DE PESQUISA | 24 |
| 4.2 | POPULAÇÃO E AMOSTRA | 24 |
| 4.3 | COLETAS DE DADOS | 24 |
| 4.4 | PROCEDIMENTOS DE ANÁLISE DOS DADOS | 25 |
| 4.5 | PROCEDIMENTOS ÉTICOS | 25 |
| 5 | RESULTADOS E DISCUSSÕES | 26 |
| 6 | CONSIDERAÇÕES FINAIS | 29 |
| | REFERÊNCIAS | 30 |
| | APÊNDICES | 34 |
| | ANEXOS | 37 |

1 INTRODUÇÃO

O câncer de bexiga é um dos tumores mais comuns do sistema urinário, além do nono câncer mais comum em todo o mundo, com uma incidência de aproximadamente 430.000 casos por ano (ANTONI *et al.*, 2017; JAHREISS *et al.*, 2020). Vários fatores de risco têm sido relacionados ao desenvolvimento de câncer de bexiga, como a exposição a agentes cancerígenos químicos. O tabaco e o cigarro são fatores de risco, sendo de duas a seis vezes mais agravantes entre os fumantes quando comparado aos não fumantes.

O *Mycobacterium bovis* Bacilo *Calmette-Guérin*, conhecido como vacina BCG, é um bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) não esporulado, do grande grupo das microbactérias (PARISH; STOKER, 1995). Atualmente, tem sido amplamente usado como imunoterapia intravesical do câncer de bexiga no músculo invasivo, que tem como fator erradicar o tumor, tornar tardio a sua progressão, diminuir a necessidade de cistectomia e sobretudo aumentar a sobrevida (MARTIN, 1993).

Os tumores superficiais são classificados em três estágios: Tis - carcinoma *in situ*; Ta - papilífero e T1 - tumor confinado à mucosa e submucosa da bexiga, ocorrendo em 10%, 70% e 20%, respectivamente (EPSTEIN *et al.*, 1998; RO *et al.*, 1992). Segundo Tobias-Machado *et al.* (2009), BCG intravesical se mostrou eficaz como terapia em casos de carcinoma *in situ*, e seu uso é indicado para tratamento adjuvante em tumores com alto risco de recidiva e progressão, além de tratamento primário para tumores papilares.

No entanto, com exceção dos tratamentos intravesicais, a maioria dessas primeiras formas de imunoterapia resultava em baixas taxas de resposta e toxicidades significativas, limitando sua aplicabilidade para a maioria dos pacientes (EIGENTLER *et al.*, 2003; SCHWARTZ *et al.*, 2002; WEI *et al.*, 2018).

Embora seja um tratamento eficaz, as complicações da aplicação intravesical podem ser agressivas, resultando em um resultado negativo. Contudo, sem a imunoterapia, os pacientes possuem alto risco de recidiva e progressão tumoral. Portanto, diante deste contexto, objetiva-se avaliar o uso do bacilo *Calmette-Guérin* (BCG) na terapia intravesical no tratamento de câncer de bexiga superficial em pacientes adultos no estágio zero e um, como também, entender a importância da profilaxia no tratamento.

É necessário estudar os diversos modos da vacina BCG, entendendo seu mecanismo de ação no câncer de bexiga, que é de extrema importância, por ser uma das principais causas de morte por neoplasia maligna.

O trabalho busca avaliar os benefícios em pacientes com maior risco de recidiva nos casos de carcinomas *in situ*, além dos efeitos colaterais e potenciais da vacina BCG no paciente.

Desta maneira, pretende-se contribuir como base para novos futuros estudos, podendo aumentar a eficácia do tratamento e expandir conhecimentos.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o uso do bacilo *Calmette-Guérin* (BCG) na terapia intravesical no tratamento de câncer de bexiga superficial em pacientes adultos no estágio zero e um, como também, entender a importância da profilaxia no tratamento.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever a eficácia da vacina BCG na prevenção do câncer de bexiga;
- Descrever os carcinomas de bexiga;
- Descrever o tratamento do câncer de bexiga com BCG e as complicações presentes e futuras.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 CARCINOMAS DE BEXIGA

O câncer de bexiga (CB) é o quarto tipo de tumor mais comum em homens e o 11º mais comuns em mulheres (SIEGEL *et al.*, 2011). Possui forte impacto econômico no sistema de saúde mundial e é responsável por aproximadamente 5% de todas as mortes por câncer (SIMONS *et al.*, 2007).

Nos últimos tempos, o número de mortes notificadas por CB no Brasil foi de 10.640, sendo 7.590 em homens e 3.050 em mulheres demonstrando um aumento significativo da prevalência deste tumor nos últimos anos (INCA, 2021). E possuem como principal fator de risco o tabagismo, podendo aumentar de 50-70% dos casos. Além disso, a exposição ocupacional a aminas aromáticas, fumo e poeira de metais, agrotóxico, óleos, petróleo, droga, infecções urinárias recorrentes e consumo excessivo de café também parecem ter associação positiva para esse tipo de câncer (INCA, 2021).

O estadiamento histológico do CB é determinado pela profundidade de invasão tumoral na parede vesical e dependerá da ressecção transuretral (RTU) do tumor para seu correto diagnóstico. Fragmentos de RTU superficiais e profundos devem ser analisados separadamente (EPSTEIN *et al.*, 1998; EPSTEIN, 2003). A classificação TNM 2009 (UICC - Union for Cancer Control) é utilizada para o estadiamento, conforme descrito no Quadro 1. Cerca de 80% dos tumores vesicais são do tipo carcinoma superficial de bexiga (carcinoma in situ). Este tipo de tumor se caracteriza por possuir altas taxas de recorrência (69-80%) e predisposição para progredir como tumor músculo invasivo (33-48%) (SYLVESTER *et al.*, 2005).

Quadro 1 - Classificação TMN do Câncer de bexiga

| CLASSIFICAÇÃO DO CÂNCER DE BEXIGA | |
|---|--|
| Tumor primário: T | |
| TX | Tumor primário não pode ser avaliado |
| T0 | Nenhuma evidência de Tumor primária |
| Ta | Carcinoma papilar não invasivo (restrito a mucosa) |
| Tis | Carcinoma in situ |
| T1 | Tumor com invasão subepitelial (invasão da lâmina própria) |
| T2: Tumor com invasão da musculatura própria | |
| pT2a | Superficial (metade interna) |
| pT2b | Profunda (metade externa) |
| T3: Tumor invade tecido perivesical | |
| pT3a | Microscopicamente |
| pT3b | Macroscopicamente (massa extravesical) |
| T4: Tumor invade qualquer órgão adjacente | |
| pT4a | Tumor invade próstata, útero ou vagina |
| pT4b | Tumor invade a parede pélvica-abdominal |
| Linfonodos Regionais (N) | |
| NX | Linfonodos regionais não podem ser avaliados |
| N0 | Nenhuma metástase para linfonodo regional |
| N1 | Metástase linfonodos ≤ 2cm |
| N2 | Metástase linfonodos ≤ 5cm |
| N3 | Metástase linfonodos ≥ 5cm |
| Metástases a Distância (M) | |
| MX | Metástases a distância não podem ser avaliadas |
| M0 | Nenhuma metástase a distância |
| M1 | Metástases a distância |

Fonte: UICC – Union for Cancer Control, 2009

O tratamento padrão para câncer bexiga vai depender do grau de evolução da doença. A cirurgia pode ser de três tipos: ressecção transuretral (quando o médico remove o tumor por via uretral), cistotectomia parcial (retirada de uma parte da bexiga) ou cistotectomia radical (remoção completa da bexiga, com a posterior construção de um novo órgão para armazenar a urina). Após a remoção total do tumor, o médico pode administrar a BCG dentro da bexiga para tentar evitar a recorrência da doença (INCA, 2021).

Outra alternativa é a radioterapia, que pode ser adotada nos tumores mais agressivos como técnica para tentar preservar a bexiga. A quimioterapia também pode ser sistêmica (ingerida na forma de medicamentos ou injetada na veia) ou intravesical (aplicada diretamente na bexiga através de um tubo introduzido pela uretra) (INCA, 2021).

As instilações vesicais de *Mycobacterium bovis* BCG representam o tratamento vesical de escolha para este tipo de tumor, visando à eliminação

residual da doença e reduzindo o risco de possíveis recidivas e progressões musculares (GONTERO *et al.*, 2010). Aprovada em 1990 pela Food and Drug Administration (FDA), a imunoterapia com instilação intravesical de BCG é considerada o tratamento padrão ouro para carcinomas *in situ* (AMIRKHAH *et al.*, 2009).

3.2 IMUNOTERAPIA

A imunoterapia é um método potencialmente eficaz para tratamento de câncer, de acordo com a necessidade do sistema imunológico e no seu limitado grau de carcinoma (ALDRICH *et al.*, 2010). O conceito de imunoterapia geralmente envolve o ato de uma resposta ativa contra antígenos associados a tumores (TAAs) (HUANG; SHENG, 2011).

O sistema imunológico é capaz de reconhecer e eliminar lesões pré-cancerosas e cancerosas (HUANG; SHENG, 2011). Esse reconhecimento é obtido principalmente através de vacinação com peptídeos antigênicos ou através de células dendríticas ativadas. A administração de imunomoduladores, como citocinas, também pode impulsionar a imunidade antitumoral existente e levar células efetoras da vigilância imunológica aos locais de crescimento do tumor (DRANOFF, 2004). Quando comparada com quimioterapia ou radioterapia, a utilização de tratamento imunoterapêutico apresenta duas vantagens potenciais:

- (a) especificidade para com a célula-alvo, reduzindo assim os efeitos adversos nos tecidos saudáveis;
- (b) menor interferência em outras terapias, tornando-se um tratamento adjuvante adequado às terapias convencionais (HUANG; SHENG, 2011).

É importante salientar que as condições observadas durante o desenvolvimento de uma resposta imune antitumoral diferenciam das circunstâncias prevalentes durante uma infecção por patógeno (GILBOA, 2004). Durante a replicação de um patógeno, a ativação de células T reativas é controlada, de maneira a causar pouco ou nenhum dano fisiológico; o que não ocorre no caso da imunoterapia contra tumores. A utilização de antígenos não específicos ao tumor e repetições sucessivas de doses vacinais podem ativar

células T autor reativas e gerar poderosas respostas autoimunes (AMOS *et al.*, 2011). Dessa forma, a escolha do antígeno pode estabelecer um fator chave no controle do desenvolvimento da imunidade e escolhas ideais priorizariam antígenos que são normalmente expressos em sítios imunoprivilegiados ou ainda aqueles que são específicos ao tumor (SCHREIBER *et al.*, 2011).

Em tumores de bexiga, a imunoterapia utilizando *M. bovis* BCG é o único agente conhecido capaz de reduzir as taxas de recorrência e de progressão muscular da doença, obtidas através da ativação do sistema imune (SYLVESTER *et al.*, 2002).

Vacinas anticâncer constituem foco importante na imunoterapia. Em termos de câncer, a vacinação se baseia em duas estratégias principais: a utilização de vacinas profiláticas, que imunizam o paciente contra infecções de vírus oncogênicos, como papiloma Vírus Humano (HPV), ou que previnem o desenvolvimento de tumores em indivíduos pertencentes a grupos de risco; ou a utilização de vacinas terapêuticas, focadas no combate a doenças já estabelecidas (MADAN *et al.*, 2010).

A produção de vacinas profiláticas para câncer tem se mostrado incapaz principalmente devido ao fato de que antígenos tumorais são normalmente variações de proteínas próprias do organismo, que podem ocasionar em complicações autoimunes (AMOS *et al.*, 2011). Durante décadas a vacinação terapêutica não foi considerada uma terapia padrão para câncer. No entanto, a aprovação no ano de 2010, pela FDA, de uma vacina de células dendríticas (DC) para tratamento de câncer de próstata ressaltou o sucesso da utilização do sistema imune no combate à doença e tem incentivado o desenvolvimento de pesquisa visando a utilização combinada destes componentes imunológicos com a quimioterapia padrão (ANASSI; NDEFO, 2011).

3.3 IMUNOTERAPIA INTRAVESICAL COM BCG NO CÂNCER DE BEXIGA

O bacilo Calmette-Guérin (BCG) como alternativa terapêutica em Oncologia foi descrito pela primeira vez em 1930. Apesar de provocar remissão em vários tipos de tumores, a toxicidade elevada observada na ocasião com BCG injetável não foi um fator de estímulo para o progresso dessa terapia (TOBIAS-MACHADO *et al.*, 2009).

Embora utilizada há mais de 30 anos, não há estudos de equivalência entre as sete cepas existentes no mundo, e a dose ideal a ser utilizada não é consensual. Os prováveis mecanismos de ação do BCG foram determinados em pesquisa experimental. Nesse cenário, o tratamento continua sendo empírico (TOBIAS-MACHADO *et al.*, 2009).

O tempo ensinou também que a terapia adjuvante com BCG em câncer de bexiga demonstrou seu benefício em pacientes com maior risco de recidiva e particularmente nos casos de carcinoma *in situ* (CIS). Uma recente meta-análise mostrou que o tratamento com BCG tem potencial para reduzir tanto o risco de recorrência quanto de progressão em pacientes com câncer de bexiga superficial (TOBIAS-MACHADO *et al.*, 2009).

Com o início do uso da BCG como vacina para a tuberculose, foi observado um maior número de sobreviventes de câncer de bexiga em indivíduos portadores de tuberculose. Através de testes laboratoriais, foi comprovado que a BCG age em células de câncer superficial de bexiga ativando o sistema imune para a destruição do tumor. A utilização da BCG no tratamento de tais tumores é amplamente utilizada nos dias de hoje.

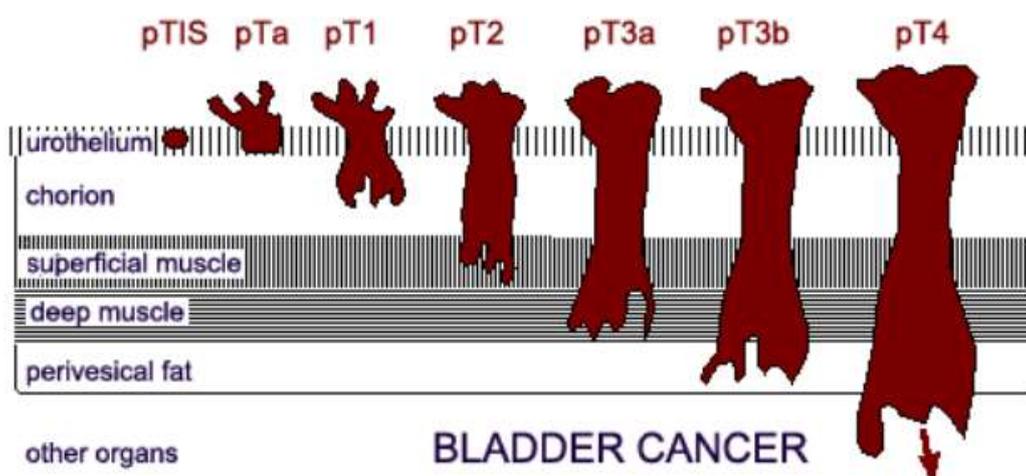
A imunoterapia com BCG resulta em resposta imune massiva caracterizada pela indução da expressão de citocinas tanto na urina quanto na bexiga e influxo de células inflamatórias na parede vesical. Citocinas como TNF- α , fator estimulante de colônias de macrófagos (GMCSF), interferon (IFN) e ILs induzem resposta de linfócitos T-helper e das células NK na bexiga (BOHLE; BRANDAU, 2003).

De acordo com Schamhart *et al.* (2000), após a instilação de BCG, a parede vesical apresenta infiltrado celular granulomatoso, envolto por linfócitos e granulócitos com indução de resposta imune de longa duração, a qual pode persistir por mais de um ano. Contudo, tal resposta varia amplamente nos pacientes e a possível correlação entre expressão de citocinas e resultado da terapia é alvo de intensa investigação (SCHAMHART *et al.*, 2000).

O uso de organismos vivos e atenuados pode causar efeitos colaterais e dificuldade em prever resposta. Os efeitos colaterais estão presentes em mais de 90% dos pacientes tratados com BCG, sendo que esses vão desde sintomas irritativos leves a moderados do sistema urinário até óbito,

passando por complicações graves como instabilidade hemodinâmica, febre persistente ou reações alérgicas, comprometendo sua utilização (SYLVESTER *et al.*, 2002; BOHLE; BRANDAU, 2003). Existe uma elevada taxa de recidiva local da neoplasia após a ressecção transuretral, mesmo quando todas as recomendações descritas são adequadamente respeitadas. São fatores associados a maior risco: tumores multifocais maiores que 3,0 cm, de alto grau histológico, estádios pTis ou pT1 (Figura 1) e antecedente de recorrência prévia. Em qualquer dessas situações, há indicação de terapia intravesical adjuvante após a RTU, objetivando a redução do risco de recorrência e progressão local da neoplasia.

Figura 1 - Estadiamento do câncer de bexiga.

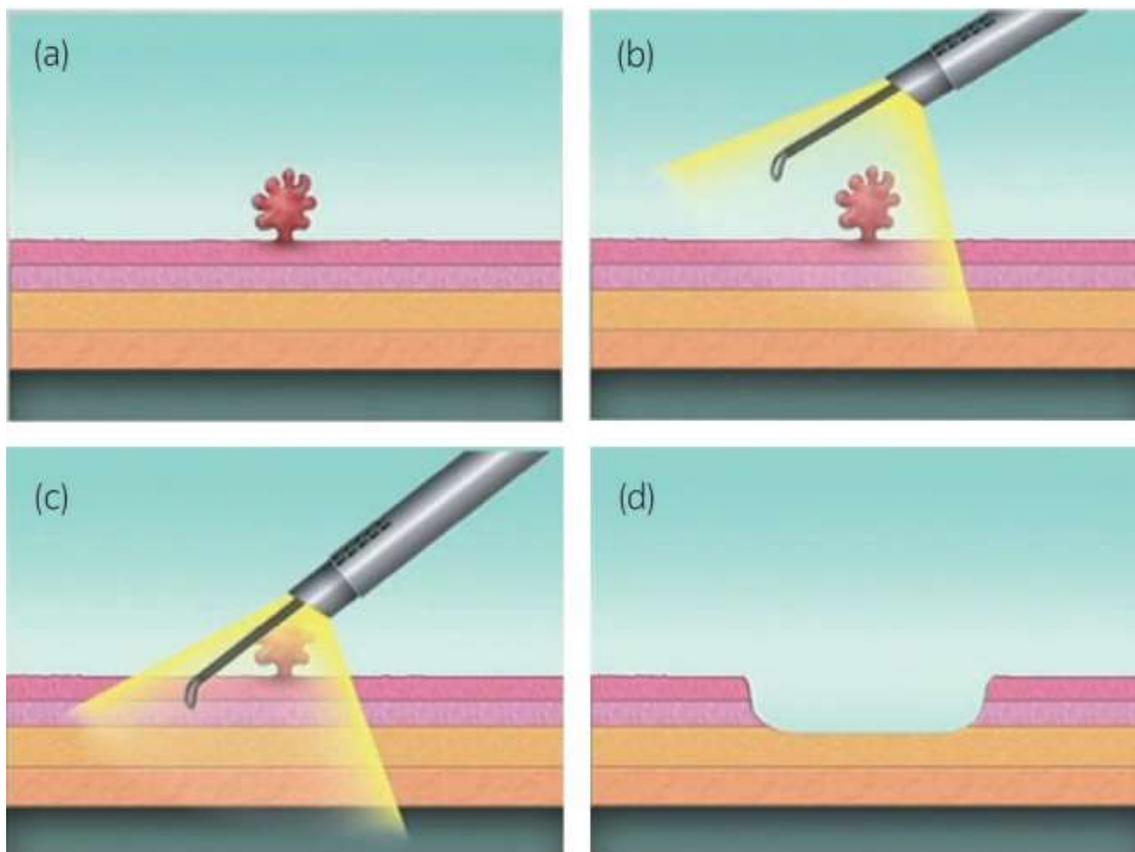


Fonte: TMN classification system

O tratamento primário do CBNMI baseia-se na utilização de técnica cirúrgica por meio da ressecção transuretral (RTU), conforme mostrado na Figura 2, seguida de imunoterapia intravesical com bacilos Calmette-Guerin (BCG), a fim de diminuir recidiva e prevenir a progressão tumoral. Entretanto, o câncer vesical, é caracterizado por lesões superficiais (CBNMI) e apresenta elevada taxa de recidiva e progressão após ressecção endoscópica (ASKELAND *et al.*, 2012). Contudo, 20% - 30% desses tumores apresentam progressão e 70% recorrência pós tratamento exclusivo com RTU (ASKELAND *et al.*, 2012; KEMP *et al.*, 2005). Por outro lado, sabe-se que a terapia adjuvante com BCG diminuiu esses índices para 30% (ASKELAND *et*

al., 2012; HALL *et al.*, 2007). Desde então, BCG é o tratamento de escolha para o CBNMI de alto risco, sendo considerada atualmente a imunoterapia que apresenta melhores resultados, superior inclusive à quimioterapia intravesical com relação às taxas de recorrência e progressão do tumor (BOHLE; BRANDAU, 2003; ASKELAND *et al.*, 2012; HALL *et al.*, 2007).

Figura 2 - Representação da ressecção transuretral.



Fonte: FURUSE, H.; OSONO, S. (2010 apud FERRARI, K., 2017).

O tratamento adjuvante com BCG deve ser indicado de acordo com o binômio custo-benefício. Nem todos os pacientes com câncer superficial de bexiga devem fazer o tratamento com BCG. O risco de recorrência tumoral define a escolha ou não do tratamento, conforme descrito no Quadro 2.

Quadro 2 - Tratamento adjuvante do câncer de bexiga com BCG de acordo com o grupo de risco.

| Grupo de risco | Tratamento adjuvante após ressecção transuretral |
|-----------------------|---|
| Baixo risco | Uma instilação imediata de quimioterapia |
| Risco médio | Quimioterapia ou BCG intravesical |
| Alto risco | BCG intravesical |

Fonte: Tobias-Machado (2009)

O BCG é administrado por meio de uma instilação de bacilos de tuberculose atenuados, misturado em 50 ml solução salina na bexiga por cateter uretral. O paciente deve reter o fluido na bexiga pelo período de uma a duas horas. É importante verificar que a bexiga esteja vazia antes da instilação e que o cateterismo da uretra tenha ocorrido sem traumatismo. Alguns autores preconizam que, durante esse período, o paciente alterne a posição a cada 15 minutos em prona, supina e deitado em decúbito lateral. O método descrito por Morales consiste em instilações uma vez por semana por seis semanas, o que se convencionou chamar de ciclo de indução (MORALES, 1976 apud MEYER *et al.*, 2002).

4 METODOLOGIA

4.1 TIPO DE PESQUISA

Tratou-se de um estudo descritivo, caracterizado pelo envio de um questionário aberto para médicos urologistas, que utilizam o uso do bacilo *Calmette-Guérin* (BCG) na terapia intravesical no tratamento de câncer de bexiga superficial em pacientes adultos no estágio zero e um.

4.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA

Médicos urologistas, que utilizam o uso do bacilo *Calmette-Guérin* (BCG) na terapia intravesical no tratamento de câncer de bexiga superficial em pacientes adultos no estágio zero e um.

4.3 COLETAS DE DADOS

Inicialmente, o projeto de pesquisa foi encaminhado para apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) para avaliação. Após parecer favorável do mesmo foi solicitado aos participantes do estudo a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE (Apêndice 1) de acordo com a Resolução 466/2012 do Ministério da Saúde (2013). Neste termo, foi assegurado o sigilo e a privacidade, resguardando-lhes o direito, de se recusarem ou interromperem a participação, não acarretando em qualquer penalidade de acordo com a Lei Geral de Proteção de Dados Pessoais – LGPD (BRASIL, 2018).

Para atender o objetivo proposto no estudo foi elaborado um questionário para caracterização da amostra com questões abertas sobre os interesses do estudo, como: qual a função do BCG no tratamento do câncer de bexiga; qual o tempo de tratamento, quais as indicações e contra indicações para a terapia intravesical para o câncer de bexiga, como são feitas as aplicações de BCG na bexiga; e quantas são feitas; quais os efeitos colaterais após a instilação intravesical do bacilo de *Calmette-Guérin*; quais os cuidados após a aplicação; quais os impactos percebidos na qualidade de vida dos mesmo; existe a prevalência a idade, sexo, raça, para o câncer de bexiga? (Apêndice 2)

A coleta de dados ocorreu no mês de julho de 2021 por meio de uma ferramenta remota gratuita denominada *Google Forms*, que consiste em um sistema de formulários *on-line* para produção de pesquisas com questionários de múltipla escolha ou de formato discursivo, compatível com qualquer navegador e sistema operacional.

4.4 PROCEDIMENTOS DE ANÁLISE DOS DADOS

Os dados foram pontuados de acordo com o critério normativo do instrumento utilizado na pesquisa. Os resultados foram descritos e organizados por meio de quadros e tabelas.

4.5 PROCEDIMENTOS ÉTICOS

A pesquisa foi realizada após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário Sagrado Coração.

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Após aprovação do CEP do Unisagrado, foi enviado o *link* do questionário para 150 urologistas. Desses, três responderam que precisariam se aprofundar mais, 30 não poderiam responder, falaram que se tratava de um assunto muito específico, 114 ignoraram o convite para responder o questionário e apenas três responderam as questões.

Quando questionados sobre qual a função do BCG no tratamento do câncer de bexiga, as respostas foram diminuir a recidiva e atrair as células de defesa para que as células tumorais sejam destruídas. Na literatura, há uma concordância com as respostas obtidas, onde o BCG age nas células do câncer superficial da bexiga ativando o sistema imune para a destruição do tumor.

Na Tabela 1, o tempo de tratamento é apresentado, onde as respostas foram divididas por etapas e cada etapa tem seu determinado tempo. Os médicos urologistas consultados relataram que as instilações ambulatoriais de bacilos da tuberculose sejam administradas em doses de ataque, com 6 aplicações semanais e doses de manutenção, com 3 aplicações semanais nos meses 3, 6, 12, 18, 24 e 36. As instilações são feitas no período entre 30 minutos a 2 horas. Acontece também o período de indução, que segundo Morales (1976 apud MEYER *et al.*, 2002), consiste uma vez por semana em um período de seis meses.

Tabela 1 - Comparação entre instilações ambulatoriais de doses de ataque e doses de manutenção

| Comparação entre instilações ambulatoriais de doses de ataque e doses de manutenção | | | |
|--|---|----------------------------|---|
| Doses de ataque | | Doses de manutenção | |
| Aplicações semanais | 6 | Aplicações semanais | 3 |
| Frequência (meses) | 3 ^o , 6 ^o , 12 ^o , 18 ^o , 24 ^o e 36 ^o | Frequência (meses) | 3 ^o , 6 ^o , 12 ^o , 18 ^o , 24 ^o e 36 ^o |
| Duração das instilações | 30 minutos a 2 horas | Duração das instilações | 30 minutos a 2 horas |

Fonte: Elaborado pela autora.

Na Tabela 2, foi discutido sobre as indicações e contra-indicações do BCG usado em terapia intravesical para o tratamento do câncer de bexiga, as respostas foram como descrito na literatura, as seguintes:

Tabela 2 - Indicações e contra-indicações do BCG

| | Indicação | Contra-indicação |
|----------|--|--|
| Médico 1 | Ta ou T1 de baixo grau após ressecção completa | Tumores de alto grau e profundidade e para portadores de tuberculose ativa |
| Médico 2 | Pós cirurgia de câncer de bexiga superficial | Estádios mais avançados com invasão |
| Médico 3 | Neoplasia não-musculo invasivo de risco intermediário e alto | Pacientes com imunossupressão |

Fonte: Elaborado pela autora.

Já quando foi tratado sobre como são feitas as aplicações de BCG na bexiga, as respostas não foram como descrito na bibliografia, no qual houve uma dessemelhança referente a quantidade de diluente. Segundo Meyer *et al.* (2002), a instilação de bacilos acontece em apenas 50ml de solução salina. As respostas escritas pelos médicos foram unânimes quanto a quantidade de doses, ou seja, aplicação em 3 seções de 5 sachês de 30g diluídos em 200 ml de soro fisiológico. E após esse processo, a colocação do produto através de cateter pela uretra.

Os efeitos colaterais descritos por escritores, estão presentes em 90% dos pacientes tratados com BCG, além disso, as complicações são em decorrência da utilização de uma bactéria viva. Então, os sintomas podem aparecer como febre, cistite, pneumonites, e em casos mais raros e graves, sepse por BCG (SUTTMANN *et al.*, 2006). Quando os urologistas foram questionados sobre os efeitos colaterais após a instilação intravesical intravesical do bacilo de Calmette-Guérin, foram descritos disúria, dor local, febre, e em casos raros pode acontecer, infecção pela bactéria da tuberculose onde necessitam de tratamento prolongado.

Sobre os cuidados após as aplicações, foi ressaltado o quanto é importante orientar os pacientes, sobre a hidratação vigorosa, não urinar por no mínimo 30 minutos após a administração intravesical e quando realizar a micção, usar o banheiro em um local separado e fazer a higiene ampla do sanitário. E assim, é preconizado por autores, como forma de complementação, a mudança de posição em prona, supina e deitado em decúbito lateral para a promover a eficácia do tratamento (TOBIAS-MACHADO *et al.*, 2009).

Foi questionado sobre os impactos percebidos na qualidade de vida dos mesmo e as respostas foram homologas, onde poucos pacientes evoluem com disúria crônica e ocorre a redução de hematúria.

A imunoterapia é estatisticamente significativa onde a comodidade é elevada, promovendo taxas de resposta patológicas, aumento na sobrevida e no tempo de estadiamento da recidivas após 24 meses. E tem um alto potencial para reduzir o risco de recorrência quanto de progressão (TOBIAS-MACHADO *et al.*, 2009).

Quanto a prevalência sobre a idade, sexo e raça para o câncer de bexiga, todos os médicos responderam que a idade é relacionada a sétima década de vida, sexo masculino, tabagistas. Não houve resposta sobre a raça. E segundo Inca *et al.* (2021), acomete mais homens do que mulheres, a severidade deste tipo de neoplasia é mais evidente no sexo feminino, já a idade e raça, homens brancos e de idade avançada são o grupo com maior probabilidade de desenvolver esse tipo de câncer. O tabagismo pode aumentar o risco de uma pessoa ter câncer de bexiga e está associado à doença em 50-70% dos casos.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Quanto ao uso do bacilo *Calmette-Guérin* (BCG) na terapia intravesical no tratamento de câncer de bexiga superficial em pacientes adultos no estágio zero e um, mostrou-se efetivo para que não aconteça recorrência, controle de progressão, diminuição de recidiva e em casos de *in situ*.

A pesquisa revelou que a eficácia da vacina BCG na prevenção da tuberculose pulmonar e no câncer de bexiga, é tao significativa, mesmo ressaltando a intensidade de seus efeitos colaterais, identificamos a importância de realizar a imunoterapia, pois foi mostrado um maior número de sobreviventes de câncer de bexiga em indivíduos portadores de tuberculose.

O BCG mostrou-se um potencial no complemento do tratamento, e com a eficácia, infelizmente existe as complicações autoimunes por decorrência do bacilo, mas estão sendo desenvolvidas estratégias visando a melhoria do tratamento de carcinomas superficiais de bexiga, como a diminuição da dose da vacina, a administração de citocinas inflamatórias em conjunto com BCG, identificação dos componentes responsável pela resposta imunológica, evitando assim, tantas complicações, reações, infecções e a utilização do bacilo vivo.

REFERÊNCIAS

ALDRICH, J. et al. Vaccines and immunotherapeutics for the treatment of malignant disease. **Clinical and Developmental Immunology**, [S.l.], 2010.

Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20936120/>>. Acesso em: 14 jun. 2021.

AMIRKHAH, R. et al. Improvement of bladder cancer immunotherapy by creating a recombinant Bacille Calmette-Gu'erin which secretes p53 protein.

Medical Hypotheses, [S.l.], v. 72, 2009. Disponível em:

<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19264423/>>. Acesso em: 14 jun. 2021.

AMOS, S. et al. Autoimmunity associated with immunotherapy of cancer.

Blood, [S.l.], v. 118, n. 3, p. 499-509, 2011. Disponível em:

<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21531979/>>. Acesso em: 14 jun. 2021.

ANASSI, E.; NDEFO, U. Sipuleucel-T (provenge) injection: the first immunotherapy agent (vaccine) for hormone-refractory prostate cancer. **P&T: a**

peer-reviewed journal for formulary management, [S.l.], v. 36, n. 4, p. 197-202, 2011. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21572775/>>.

Acesso em: 14 jun. 2021.

BOHLE, B.; BRANDAU, S. Immune Mechanisms In Bacillus Calmette Guerin Immunotherapy For Superficial Bladder Cancer. **The Journal of Urology**, [S.l.], v.170, n. 3, p. 964–969, 2003. Disponível em:

<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12913751/>>. Acesso em: 14 de jun. de 2021.

ANTONI, S. et al. Bladder cancer incidence and mortality: a global overview and recent trends. **European Urology**, [S.l.], v. 71, n. 1, p. 96-108, 2017.

Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27370177/>>. Acesso em: 14 jun. 2021.

ASKELAND, E et al. Bladder Cancer Immunotherapy: BCG and Beyond.

Advances in Urology, Iowa, v. 2012, 2012. Disponível em:

<<https://www.hindawi.com/journals/au/2012/181987/>>. Acesso em: 14 jun. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Publicada resolução 466 do CNS que trata de pesquisas em seres humanos e atualiza a resolução 196**. Brasília, DF:

Conselho Nacional de saúde, dez. 2013. Disponível em:

<https://conselho.saude.gov.br/ultimas_noticias/2013/06_jun_14_publicada_resolucao.html>. Acesso em: 14 jun. 2021.

BRASIL. Presidência da República. **LEI Nº 13.709, DE 14 DE AGOSTO DE 2018**. Brasília, DF: Presidência da República, 2018. Disponível em:

http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2015-2018/2018/lei/l13709.htm.

Acesso em: 18 nov. 2021.

- DRANOFF, G. Cytokines in cancer pathogenesis and cancer therapy. **Nature Reviews Cancer**, [S.l.], v. 4, p. 11-22, 2004. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nrc1252#citeas>>. Acesso em: 14 jun. 2021.
- EIGENTLER, T. et al. Palliative therapy of disseminated malignant melanoma: a systematic review of 41 randomised clinical trials. **The Lancet. Oncology**, [S.l.], v. 4, n. 12, p. 748-759, 2003. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14662431/>>. Acesso em: 14 de jun. de 2021.
- EPSTEIN, J. The new World Health Organization/International Society of Urological Pathology (WHO/ISUP) classification for TA, T1 bladder tumors: is it an improvement? **Critical Reviews of Oncology/Hematology**, [S.l.], v. 47, n. 2, p. 83-89, 2003. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12900003/>>. Acesso em: 14 jun. 2021.
- EPSTEIN, J. et al. The World Health Organization / International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. **The American Journal of Surgical Pathology**, [S.l.], v. 22, n. 12, p. 1435-1448, 1998. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9850170/>>. Acesso em: 25 out. 2021.
- GILBOA, E. The promise of cancer vaccines. **Nature Reviews Cancer**, [S.l.], v. 4, p. 401-411, 2004. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nrc1359>>. Acesso em: 25 out. 2021.
- GONTERO, P. et al. The role of bacillus in the treatment of non-muscle-invasive bladder cancer. **European Urology**, [S.l.], v. 57, n. 3, p. 410-429, 2010. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19969411/>>. Acesso em: 14 jun. 2021.
- HALL, M. et al. Guideline for the management of non muscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, and Tis): 2007 update. **Journal of Urology**, [S.l.], v.178, n. 6, p.2314-2330, 2007. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17993339/>>. Acesso em: 14 jun. 2021.
- HUANG, L.; SHENG, W. Cancer immunotherapy and nanomedicine. **Pharmaceutical Research**, [S.l.], v. 28, n. 2, p. 200-214, 2011. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20821040/>>. Acesso em: 14 abr. 2021.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Câncer de bexiga**. Brasília, DF: INCA, 2021. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-bexiga>>. Acesso em: 14 abr. 2021.
- JAHREISS, V. et al. Catalog of exogenous risk factors for bladder carcinogenesis. **Current Opinion in Urology**, [S.l.], v. 30, n. 3, p. 449-456, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32235283/>>. Acesso em: 14 de jun. de 2021.
- KEMP, T. et al. Neutrophil Stimulation with Mycobacterium Bovis Bacillus Calmette-Guerin (Bcg) Results in the Release of Functional Soluble Trail/Apo-

2l. **Blood**, [S.I.], v.106, n. 10, p.3474-3482, 2005. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16037389/>>. Acesso em: 14 jun. 2021.

MADAN, R. et al. Therapeutic vaccines in metastatic castration-resistant prostate cancer: principles in clinical trial design. **Expert Opinion in Biological Therapy**, [S.I.], v. 10, n. 1, p. 19-28, 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6628898/>>. Acesso em: 14 jun. 2021.

MARTIN, L. et al. Generalized BCG infection after intravesical instillations of Calmette-Guérin bacillus. **Presse Medicale**, Paris, v. 22, n. 29, p. 1352-1356, 1993. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8248067/>>. Acesso em: 14 jun. 2021.

MEYER, J. et al. Use of bacille Calmette-Guérin in superficial bladder cancer. **Postgraduate Medical Journal**, [S.I.], v. 78, n. 922, p. 449-54, 2002. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12185215/>>. Acesso em: 14 jun. 2021.

PARISH, T.; STOKER, N. Electroporation of mycobacteria. **Methods in Molecular Biology**, Clifton, v.47, p. 237-252, 1995. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7550740/>>. Acesso em: 14 jun. 2021.

RO, J. et al. Cytologic And Histologic Features Of Superficial Bladder cancer. **The Urology Clinic of North America**, [S.I.], v. 19, n. 3, p. 435-453, 1992. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1636229/>>. Acesso em: 14 jun. 2021.

SCHAMHART, D. et al. Urinary cytokines reflecting the immunological response in the urinary bladder to biological response modifiers: their practical use. **European Oncology**, [S.I.], v. 37, n. 3, p. 16-23, 2000. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10828683/>>. Acesso em: 14 jun. 2021.

SCHREIBER, R. et al. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. **Science**, [S.I.], v. 331, n. 6024, p. 1565-1570, 2011. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21436444/>>. Acesso em: 25 out. 2021.

SCHWARTZ, R. et al. Managing toxicities of high-dose interleukin-2. **Oncology**, New York, v. 16, n. 13, p. 11-20, 2002. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12469935/>>. Acesso em: 14 jun. 2021.

SIEGEL, R. et al. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. **CA: a cancer journal for clinicians**, [S.I.], v. 61, n. 4, p. 212-236, 2011. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21685461/>>. Acesso em: 14 abr. 2021.

SIMONS, M. et al. Neutrophils and TRAIL: insights into BCG immunotherapy for bladder cancer. **Immunologic Research**, [S.I.], v. 39, n. 1-3, p. 79-93,

2007. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17917057/>>. Acesso em: 14 abr. 2021.

SUTTMANN, H. et al. Is there a place for surveillance in the management of small renal tumors? **Nature Clinical Practice. Urology**, [S.l.], v. 37, n. 12, p. 626-627, 2006. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17149376/>>. Acesso em: 14 jun. 2021.

SYLVESTER, R. et al. Highgrade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. **Urology**, [S.l.], v. 66, n. 1, p. 90-107, 2005. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16399418/>>. Acesso em: 14 jun. 2021.

SYLVESTER, R. et al. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. **The Journal of Urology**, [S.l.], v. 168, n. 5, p. 1964-1970, 2002. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12394686/>>. Acesso em: 14 jun. 2021.

TOBIAS-MACHADO et al. What have we learned after 30 years of BCG intravesical therapy for superficial bladder cancer? **Einstein (São Paulo)**, São Paulo, v. 7, n.4, p. 515-519, 2009. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-541629?src=similardocs>>. Acesso em: 25 out. 2021.

WEI, S. et al. **Fundamental mechanisms of immune checkpoint blockade therapy**. *Cancer Discovery*, [S.l.], v. 8, n. 9, p. 1069-1086, 2018. Disponível em: <<https://cancerdiscovery.aacrjournals.org/content/8/9/1069>>. Acesso em: 14 jun. 2021.

APÊNDICES

APÊNDICE 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O Sr.(a) está sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar da pesquisa “TERAPIA INTRAVESICAL COM BACILO *CALMETTE-GUÉRIN* NO TRATAMENTO DE CÂNCER DE BEXIGA SUPERICIAL”. Nesta pesquisa pretendemos Avaliar o uso do bacilo *calmette-guérin* (BCG) na terapia intravesical no tratamento de câncer de bexiga superficial em pacientes adultos no estágio zero e um, como também, entender a importância da profilaxia no tratamento. O motivo que nos leva a estudar esse tema é a relevância de estudos sobre o tratamento do câncer de bexiga superficial em pacientes adultos no estágio zero e um e os impactos percebidos na qualidade de vida dos mesmos. A sua participação nesta pesquisa se fará de forma anônima e consistirá em responder um questionário *on-line* (*Google Forms*) com cerca de 15 minutos de duração relacionado aos dados de interesse da pesquisa. Os riscos são mínimos e estão relacionados por algum grau de constrangimento, nas respostas. Em relação aos benefícios, com a identificação da descrição dessa terapia intravesical no tratamento de câncer de bexiga superficial em pacientes adultos poderá haver mais uma possibilidade de tratamento para o câncer. Para participar deste estudo o Sr.(a) não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. O Sr.(a) terá o esclarecimento sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar. Poderá retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. O(A) Sr.(a) não será identificado(a) em nenhuma publicação que possa resultar e os resultados da pesquisa estarão à sua disposição quando finalizada.

Declaro que me foi dada à oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas por meio do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido *on-line* e que concordo em participar desta pesquisa.

Atesto recebimento de uma via em arquivo digital deste termo, conforme recomendações da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

Bauru, 18 de Junho de 2021

Márcia Ap. Nuevo Gatti
Pesquisadora Responsável

Em caso de dúvidas, com respeito aos aspectos éticos desta pesquisa, você poderá consultar:

Nome do Pesquisador Responsável: Márcia Ap. Nuevo Gatti e Merielly Batistuci Marques

- **Email:** marcia.gatti@unisagrado.edu.br

- **Fone:** (14) 99711-0086

- **CEP:** Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do UNISAGRADO

- **Endereço:** Rua Irmã Arminda 10-70 - Fone: (14) 2107-7340

- **Horário de funcionamento:** 2ª a 6ª. feira das 8:00 às 17:00

- **E-mail:** cep@unisagrado.edu.br

APÊNDICE 2 – QUESTIONÁRIO PARA CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

1. O que é e qual a função do BCG no tratamento do câncer de bexiga?
2. Qual o tempo de tratamento?
3. Qual as indicações do BCG em câncer de bexiga? E quais as contra-indicações para a terapia intravesical para o câncer de bexiga?
4. Como são feitas as aplicações de BCG na bexiga? E quantas são feitas?
5. Quais os efeitos colaterais após a instilação intravesical do bacilo de Calmette- Guérin?
6. Quais os Cuidados após a aplicação?
7. Quais os impactos percebidos na qualidade de vida dos mesmo?
8. Existe uma Prevalência a idade, sexo, raça, para o câncer de bexiga?

ANEXOS

ANEXO A - Parecer do comitê



Contribuição do Parecer: 4.814.276

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Título da Pesquisa: TERAPIA INTRAVESICAL COM BACILO CALMETTE-GUÉRIN NO TRATAMENTO DE CÂNCER DE BEXIGA SUPERFICIAL

Pesquisador: Márcia Aparecida Nuevo Gatti

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 48253821.3.0000.5502

Instituição Proponente: Universidade do Sagrado Coração - Bauri - SP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.814.276

Apresentação do Projeto:

"Trata-se de um estudo descritivo, caracterizado pelo envio de um questionário aberto para médicos urologistas, que utilizam o uso do bacilo calmette-guérin (BCG) na terapia intravesical no tratamento de câncer de bexiga superficial em pacientes adultos no estágio zero e um."

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo do Projeto é "Avaliar o uso do bacilo calmette-guérin (BCG) na terapia intravesical no tratamento de câncer de bexiga superficial em pacientes adultos no estágio zero e um, como também, entender a importância da profilaxia no tratamento."

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O estudo apresenta risco mínimo devido a possibilidade de constrangimento durante a aplicação do questionário.

Como benefício os autores relatam que "com a identificação da descrição dessa terapia intravesical no tratamento de câncer de bexiga superficial em pacientes adultos poderá haver mais uma possibilidade de tratamento para o câncer".

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa abordará médicos urologistas (total: cinco) que utilizam o do bacilo calmette-guérin (BCG) na terapia intravesical para o tratamento de câncer de bexiga superficial em pacientes adultos no estágio zero e um. Para coleta de dados será realizado um questionário virtual por meio da plataforma do Google Forms.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados.

Recomendações:

Sugiro que os pesquisadores analisem os seguintes pontos:

Rever os objetivos específicos apresentados no Projeto, pois com as perguntas inseridas no questionário do Google Forms não será possível alcançar os objetivos específicos. Por exemplo, "Descrever a eficácia da vacina BCG na prevenção da tuberculose pulmonar e no câncer de bexiga", esta informação não consta no questionário.

- 1) Sugiro analisar a possibilidade de aumentar o número de participantes (médicos urologistas).
- 2) Sugiro retirar a palavra vacina da primeira pergunta do questionário.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: Projeto aprovado.

Situação do Parecer: Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP: Não

BAURLI, 29 de Junho de 2021

Assinado por: Bruno Martinelli(Coordenador(a))