

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

PLINIO RAMOS PINTO NETO

Análise da adesão ao tratamento de terapia intravesical em pacientes portadores de câncer de bexiga atendidos em centro de referência

Ribeirão Preto
2022

PLINIO RAMOS PINTO NETO

Análise da adesão ao tratamento de terapia intravesical em pacientes portadores de câncer de bexiga atendidos em centro de referência

Versão original

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do **Título de Mestre** em Ciências.

Área de Concentração: Medicina
Orientador: Prof. Dr. Rodolfo Borges dos Reis

Ribeirão Preto
2022

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo na publicação
Biblioteca

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo

Pinto Neto, Plínio Ramos

Análise da adesão ao tratamento de terapia intravesical em pacientes portadores de câncer de bexiga atendidos em centro de referência. / Plínio Ramos Pinto Neto; orientador Prof. Dr. Rodolfo Borges dos Reis – Ribeirão Preto, 2022.

50 f. : il.

Dissertação – Programa de Pós-graduação Mestrado Profissional em Medicina, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2022.

Versão Original

1. Câncer de bexiga. 2. Terapia intravesical. 3. BCG. 4. Epirrubicina.

Nome: Pinto Neto, Plinio Ramos

Título: Análise da adesão ao tratamento de terapia intravesical em pacientes portadores de câncer de bexiga atendidos em centro de referência.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Aprovada em:

Banca examinadora:

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

DEDICATÓRIA

A todos os pacientes portadores de câncer de bexiga, para que sejam sempre assistidos de forma respeitosa e carinhosa, antes da doença haverá sempre um ser humano.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Francisco Sálvio Cavalcante Pinto e Leyla Maria Joffily Bezerra Pinto, que sempre me apoiaram e incentivaram a continuar estudando e enfrentar este desafio.

À minha esposa, Isabela Carvalho de Barros Pinto, por toda paciência, apoio e torcida para a realização deste mestrado.

Aos meus irmãos Pedro Pinto e Sálvio Bezerra Pinto que mesmo sem saber sempre me estimularam a ir além e não desistir.

Ao Prof. Rodolfo Borges dos Reis, pela atenção, ensinamentos e exemplo durante o processo de definição e orientação desta tese, além de todo o período da residência médica em urologia.

Ao Dr. Antônio Antunes Rodrigues Junior e Dr. Rafael Neuppmann Feres por me ajudarem com dicas preciosas na elaboração da tese e fazer da divisão de Uro-oncologia do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto um local de aprendizado contínuo e em alto nível.

Ao Prof. Geraldo Cássio dos Reis pelo auxílio e contribuição na análise estatística desta tese.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001

This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Finance Code 001.

Resumo

PINTO NETO, Plinio Ramos. **Análise da adesão ao tratamento de terapia intravesical em pacientes portadores de câncer de bexiga atendidos em centro de referência.** Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo, 2022.

Introdução: O câncer de bexiga é a segunda neoplasia mais frequente no trato geniturinário e 80% dos pacientes apresentam-se com doença restrita à camada submucosa ao diagnóstico. Estes pacientes são classificados como portadores de câncer de bexiga não músculo invasivo. O tratamento destes pacientes se baseia na ressecção da lesão por via transuretral seguido de terapia intravesical por um período variável de tempo. Atualmente, podemos realizar instilações com o imunoterápico Bacillus de Calmette-Guérin (BCG) ou quimioterápicos. Os protocolos de terapia intravesical são longos, podem apresentar intervalos consideráveis entre as instilações e ainda há risco não desprezível de efeitos colaterais. Desta forma, supõe-se que vários fatores podem contribuir com a baixa aderência descrita na literatura a esta modalidade de tratamento. **Objetivo:** Avaliar o tratamento adjuvante com instilação intravesical de BCG ou Epirrubicina nos pacientes portadores de Câncer de Bexiga Não Músculo Invasivo no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. **Material e Métodos:** Foi realizada análise retrospectiva de dados prospectivamente coletados em base de dados padronizada para doentes portadores de Câncer de Bexiga Não Músculo Invasivo submetidos a terapia intravesical com BCG e/ou Epirrubicina no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto entre janeiro de 2014 e janeiro de 2021. Foram levantados dados demográficos, oncológicos, anatomopatológicos e efeitos colaterais relacionados às medicações. Um total de 109 pacientes foram analisados. Nenhum paciente foi excluído do estudo. **Resultados:** Dos 109 pacientes do estudo, 74 eram do sexo masculino e 35 do sexo feminino. A mediana de idade foi de 67 anos com o interquartil variando de 76 a 60 anos. Os pacientes eram majoritariamente originários do estado de São Paulo (97,2%). Em relação a renda média durante a terapia intravesical 10 pacientes (14,3%) relataram não ter renda, 43 (61,4%) recebiam 1 salário mínimo, 8 (11,4%) recebiam 2 salários mínimos e 7 (12,9%) recebiam 3 salários mínimos ou mais. Quanto ao estadiamento 7,3% apresentavam lesão Ta de baixo grau, 33,9% Ta de alto grau, 9,2% T1 de baixo grau, 49,5% T1 de alto grau. Dos 50 pacientes tratados exclusivamente com BCG, 47 (94,0%) concluíram o esquema de indução, enquanto apenas 6 (12,0%) realizaram o esquema de manutenção de forma completa e 31 (62,0%) de forma incompleta. Outros 59 pacientes foram tratados exclusivamente com Epirrubicina, 48 (84,2%) realizaram o esquema de indução completo e 11 (18,6%) o fizeram de maneira incompleta. No esquema de manutenção 32 (54,2%) o fizeram de forma completa, 21 (35,6%) de forma incompleta e 6 (10,2%) não fizeram nenhuma aplicação do protocolo de manutenção. Os pacientes do estudo relataram ter apresentado disúria, dor pélvica e hematúria ao longo do tratamento em 45,6%, 19,1% e 17,9% das vezes. Após análise estatística identificamos que houve diferença significativa nos pacientes menores de 60 anos de idade que completaram o esquema de manutenção da Epirrubicina (p: 0,03), pacientes menores de 60 anos de idade que fizeram o esquema de manutenção do BCG de forma incompleta ou não realizaram (p: 0,008) e nível de escolaridade e o esquema de manutenção com Epirrubicina, especificamente no grupo sem escolaridade que realizou o esquema de forma incompleta (p: 0,03). **Conclusão:** O presente estudo evidenciou que a TI com BCG e Epirrubicina na população estudada apresentou altas taxas de aderência para os protocolos de indução e taxas compatíveis com as relatadas na literatura para os protocolos de manutenção.

Palavras-chave: Câncer de bexiga. Terapia intravesical. BCG. Epirrubicina.

Abstract*

PINTO NETO, Plinio Ramos. **Analysis of adherence to intravesical therapy in patients with bladder cancer treated at a referral center.** Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo, 2022.

Introduction: Bladder Cancer is the second most frequent neoplasm in the genitourinary tract and 80% of patients present with disease restricted to submucosal layer at diagnosis. These patients are classified as non-muscle invasive bladder cancer. The treatment of these patients is based on transurethral resection of the lesion followed by intravesical therapy for a variable period of time. Currently, we can perform instillations with the immunotherapy Bacillus of Calmette-Guerin or chemotherapy. Intravesical Chemoterapy protocols are long, may have considerable intervals between instilations and there is still a non-negligible risk of side effects. Thus, it is assumed that several factors may contribute to the low adherence described in the literature to this treatment modality. **Objective:** To evaluate adjuvant treatment with intravesical instillation of BCG or Epirubicin in patients with Non-muscle Invasive Bladder Cancer at Hospial da Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. **Material and Methods:** We performed a retrospective analysis of data prospectively collected in a standardized database for patients with non-muscle invasive bladder cancer undergoing intravesical therapy with BCG and/or Epirubicin at Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto between January 2014 and January 2021. Demographic, oncological, anatomopathological, and medication-related side effects data were surveyed. A total of 109 patients were analyzed. No patient was excluded from the study. **Results:** Of the 109 patients in the study, 74 were male and 35 were female. The median age was 67 years with the interquartile range from 76 to 60 years. Most patients were from São Paulo state (97.2%). Regarding average income during intravesical therapy 10 patients (14.3%) reported having no income, 43 (61.4%) received 1 minimum wage, 8 (11.4%) received 2 minimum wages, and 7 (12.9%) received 3 minimum wages or more. As for staging, 7.3% had low-grade Ta, 33.9% had high-grade Ta, 9.2% had low-grade T1, and 49.5% had high-grade T1. Of the 50 patients treated exclusively with BCG, 47 (94.0%) completed the induction regimen, while only 6 (12.0%) completed the maintenance regimen completely and 31 (62.0%) incompletely. Another 59 patients were treated exclusively with Epirubicin, 48 (84.2%) completed the induction regimen and 11 (18.6%) completed it incompletely. For the maintenance regimen 32 (54.2%) did it completely, 21 (35.6%) did it incompletely, and 6 (10.2%) did not do any application of the maintenance protocol. The study patients reported dysuria, pelvic pain, and hematuria throughout the treatment 45.6%, 19.1%, and 17.9% of the time. After statistical analysis we identified that there was a significant difference in patients under 60 years of age who completed the Epirubicin maintenance regimen (p: 0.03), patients under 60 years of age who did the BCG maintenance regimen incompletely or not at all (p: 0.008) and level of education and the Epirubicin maintenance regimen, specifically in the group with no education who did the regimen incompletely (p: 0.03). **Conclusion:** The present study evidenced that IT with BCG and Epirubicin in the study population showed high adherence rates for the induction protocols and rates consistent with those reported in the literature for the maintenance protocols in the study population.

Keywords: Bladder Cancer. Intravesical Therapy. BCG. Epirubicin

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Distribuição dos pacientes por faixa etária.....	22
Figura 2 - Porcentagem de pacientes segundo o número de comorbidades associadas	24
Figura 3 - Percepção dos efeitos colaterais	26

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dados demográficos	23
Tabela 2 - Hábitos e comorbidades	24
Tabela 3 - Dados oncológicos	25
Tabela 4 - Adesão a terapia intravesical	26
Tabela 5 - Efeitos colaterais - BCG	28
Tabela 6 - Efeitos colaterais - Epirrubicina	28

LISTA DE SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AUA	<i>American Urology Association</i>
BCG	Bacilo de <i>Calmette-Guérin</i>
CB	Câncer de Bexiga
CBNMI	Câncer de Bexiga Não Músculo Invasivo
CBMI	Câncer de Bexiga Músculo Invasivo
EAU	<i>European Association of Urology</i>
HC - FMRP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HCRP	Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto
INCA	Instituto Nacional do Câncer
ISUP	<i>International Society of Uro-Pathology</i>
MMC	Mitomicina C
SWOG	<i>SouthWest Oncology Group</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TI	Terapia Intravesical
TNM	Classificação de Tumor, Nódulo e Metástase
USP	Universidade de São Paulo

SUMÁRIO

1. Introdução -----	13
- 1.1 Fatores de risco -----	14
- 1.2 Apresentação clínica e diagnóstico -----	14
- 1.3 Classificação de risco do tumor urotelial -----	15
- 1.4 Terapia intravesical -----	15
- 1.5 Desabastecimento global e nacional do BCG -----	16
- 1.6 Hipótese -----	17
2. Objetivos -----	18
3. Pacientes e Métodos -----	20
- 3.1 Seleção de pacientes -----	21
- 3.2 Dados coletados -----	22
- 3.3 Critérios de exclusão -----	22
- 3.4 Análise estatística -----	22
4. Resultados -----	23
- 4.1 Caracterização da amostra -----	24
- 4.2 Dados oncológicos -----	27
- 4.3 Tipos de terapia intravesical e status do paciente -----	27
- 4.4 Aderência ao tratamento -----	28
- 4.5 Variáveis estudadas X associação c/ os protocolos -----	28
- 4.6 Efeitos colaterais -----	29
5. Discussão -----	31
- 5.1 Características demográficas e clínicas da população -----	32
- 5.2 Dados oncológicos -----	32
- 5.3 Efeitos colaterais -----	33
- 5.4 Adesão a terapia proposta -----	34
- 5.5 Fatores correlacionados -----	34
- 5.6 Paralelo com outras patologias -----	35
- 5.7 Estratégias para uma melhor adesão a terapia intravesical -----	35
6. Limitações -----	36
7. Pontos relevantes -----	38
8. Conclusão -----	40
Referências -----	42
Apêndice -----	46

1 – Introdução

1. Introdução

O câncer de bexiga (CB) é a segunda neoplasia mais frequente no trato geniturinário, atrás somente do câncer de próstata. Em 2020 o número estimado de casos novos no Brasil foi de 7.590 em homens e 3.050 em mulheres, correspondendo a um risco estimado de 7,23 casos novos por 100 mil homens e de 2,8 para cada 100 mil mulheres. O CB é o sétimo tumor mais frequente em homens no Brasil, o que representa 3,4% de todos as neoplasias nesta população, excluindo os tumores de pele não melanoma. Em 2019, a taxa de mortalidade por CB no Brasil foi de 3,09 a cada 100 mil homens e 1,35 a cada 100 mil mulheres (Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA); 2020).

No mundo, em 2020, foram diagnosticados 573.278 novos casos de CB, respondendo por 3,0% de todos os cânceres diagnosticados. Em relação a mortalidade, em 2020, estimou-se um total de 212.536 óbitos, correspondendo a 2,1% de todas as mortes por neoplasia. (SAGINALA et al., 2020). As elevadas taxas de incidência e mortalidade do CB explanam o desafio que ela representa para a saúde pública no Brasil e no mundo.

1.1 Fatores de Risco

Há diversos fatores de risco relacionados ao CB. Estima-se que o tabagismo, principal fator de risco, seja responsável por 50 a 65% dos casos novos (FREEDMAN et al., 2011). Substâncias carcinogênicas como a Beta-Naftilamina e Hidrocarbonetos Policíclicos Aromáticos são encontrados na fumaça do tabaco, estas substâncias quando metabolizadas tem a propriedade de formar adutos de DNA (fragmento de DNA ligado a uma substância cancerígena) e induzir mutações genéticas, culminando no processo de carcinogênese (SAGINALA et al., 2020).

A exposição ocupacional a substâncias carcinogênicas, como Hidrocarbonetos Policíclicos Aromáticos, Aminas Aromáticas e Hidrocarbonetos Clorados, são relacionados a aproximadamente 18% casos de CB. Esses compostos são encontrados em maior escala na produção industrial de tintas, borracha, metal e derivados do petróleo (BURGER et al., 2013). Quanto a relação entre o tempo de exposição e o desenvolvimento do CB, acredita-se que a partir de dois anos de exposição já são suficientes para o aumento do risco (CHEN et al., 2005). Outros fatores como sexo masculino, idade avançada, obesidade, infecção urinária de repetição, infecção pelo *Schistosoma Haematobium* e uso de ciclofosfamida, também têm sido imputados ao aparecimento do CB.

1.2 Apresentação Clínica e diagnóstico

A hematúria indolor, presente em até 80,0% dos casos, é o principal sinal referido por pacientes portadores de CB. Outras manifestações menos frequentes são irritabilidade vesical, frequência, urgência ou dor lombar quando secundária a obstrução ureteral. O diagnóstico incidental, cada vez mais frequente, ocorre quando exames de imagem são realizados devido a outras indicações. A avaliação dos pacientes com suspeita de CB deve ser realizada através exames laboratoriais (urina rotina e urocultura), exames de imagem (ultrassonografia de vias urinárias ou tomografia computadorizada de abdome) e uretrocistoscopia (PASHOS et al., 2002). A biópsia, em caso de lesão ou área suspeita, faz o diagnóstico de certeza.

Em relação ao tumor urotelial, anatomicamente podemos dividir os tumores de bexiga em dois grandes grupos: Câncer de Bexiga Músculo-Invasivo (CBMI) e Câncer de Bexiga Não Músculo-Invasivo (CBNMI). Esta estratificação obtida após ressecção transuretral da lesão (RTU) vesical suspeita, tem implicações prognósticas e terapêuticas

sendo utilizada pela a *American Urological Association* (AUA) e a *European Association of Urology* (EAU).

No CBMI, o tumor invade a camada muscular própria da parede vesical (estádio T2; T3, e T4), segundo a classificação de tumor, nódulo e metástase (TNM) (apêndice B) (BRIERLEY; GOSPODAROWICZ; WITTEKIND, 2016). Estes tumores possuem um pior prognóstico e o tratamento padrão é a cistectomia radical. Uma alternativa menos eficaz, geralmente utilizada em pacientes nos quais a cirurgia é contraindicada, são os protocolos de preservação vesical que utilizam radioterapia associada a quimioterapia (STEIN et al., 2001).

O CBNMI é representado pelo carcinoma *in situ* (Tis), e pelas lesões que se estendem desde a mucosa até a submucosa da parede vesical (Ta - T1, TNM). Este grupo, que responde por 75% das lesões ao diagnóstico, apresenta melhores taxas de sobrevida global e câncer específica quando comparado aos tumores músculos invasivos (COMPÉRAT et al., 2015).

1.3 Classificação de risco tumor urotelial não músculo invasivo

O tumor urotelial não músculo invasivo apresenta alta taxa de recorrência e baixa taxa de progressão. Vários fatores como o grau tumoral, o número de lesões, o tamanho das lesões, a invasão ou não da lâmina própria, e a presença do carcinoma *in situ* são utilizados para estratificar estes tumores em relação ao risco de recidiva e progressão (apêndice C). Vários autores desenvolveram calculadoras tentando prever o risco de recorrência e progressão tumoral, entretanto todas as tentativas de validação em outras populações falharam, tal fato pode ser resultado das alterações posteriores realizadas pela *International Society of Uro-pathology* (ISUP) e a heterogeneidade das populações estudadas. Atualmente nenhum desses instrumentos têm uso recomendado.

Os principais *guidelines* recomendam que os CBNMI de risco intermediário e alto para recidiva e progressão recebam, além da ressecção transuretral da lesão, terapia intravesical (TI) com o objetivo de espaçar e reduzir a recorrência tumoral (CHANG et al., 2016; COMPÉRAT et al., 2019).

1.4 Terapia intravesical

A TI consiste em instilar uma substância dentro da bexiga através de um cateter uretral em regime ambulatorial. A substância permanece em contato com a mucosa vesical, por um período pré determinado sendo eliminada posteriormente misturada a urina. Os objetivos da TI são erradicar células tumorais remanescentes, inibir a recorrência, prevenir a progressão e prolongar a sobrevida (WHELAN, 2004). Atualmente, dispomos de duas classes de substância que podem ser utilizadas no tratamento: imunoterápicos, que tem como representante o Bacilo Calmette-Guérin (BCG), e quimioterápicos, representados pela Epirrubicina, Mitomicina C, Gencitabina e Doxorubicina.

A imunoterapia intravesical com BCG foi utilizada pela primeira vez em 1976 por Morales (MORALES; EIDINGER; BRUCE, 1976). O mecanismo de ação ainda é pouco compreendido e o tratamento continua sendo empírico, entretanto supõe-se que o BCG ative macrófagos, linfócitos T, linfócitos B e células natural killer, otimizando a resposta do hospedeiro a vigilância tumoral (MITSUMORI et al., 2004; POPERT et al., 1994). Em relação a quimioterapia intravesical, em nosso meio, temos experiência com a Epirrubicina. Esta substância pertence à família das antraciclinas e foi desenvolvida com o objetivo de apresentar menor toxicidade e efeito antitumoral similar aos da Doxorubicina e Mitomicina

C. Tem em seu principal mecanismo de ação a interferência na síntese e função do DNA (CERSOSIMO; HONG, 1986).

Quanto as drogas utilizadas na TI, a literatura vigente favorece o uso de BCG sempre que possível e disponível. Essa recomendação é embasada no fato de a BCG ter sido superior a Epirrubicina e Mitomicina C em comparação direta na prevenção da recorrência, tempo para o desenvolvimento de metástases, sobrevida livre de doença e sobrevida global (MALMSTRÖM et al., 2009; SYLVESTER et al., 2010).

Nas últimas décadas, várias doses e regimes de tratamentos foram testados nesse grupo de pacientes (LAMM et al., 2000; SYLVESTER; OOSTERLINCK; WITJES, 2008). Atualmente, em pacientes com CBNMI de baixo risco uma única dose de quimioterápico, após a RTU é suficiente para reduzir as chances de recorrência e progressão. Os pacientes classificados com doença de risco intermediário e alto devem receber uma terapia mais prolongada constituída por um ciclo de indução com doses semanais e ciclo de manutenção com doses semanais espaçadas que podem durar de 1 a 3 anos com imunoterápico ou quimioterápicos (BABJUK et al., 2012; CHANG et al., 2020). Desta forma o esquema de indução com o BCG é composto por 1 dose semanal por 6 semanas, seguido do esquema de manutenção que consiste em 3 doses semanais aos 3, 6, 12 para os tumores de risco intermediário e aos 3, 6, 12, 18, 24, 30 e 36 meses para os tumores de alto risco, totalizando 1 ou 3 anos de terapia. No esquema utilizando a Epirrubicina, é realizada a indução com 1 dose semanal por 8 semanas, seguido do esquema de manutenção com 1 dose mensal por 10 meses, totalizando 1 ano de tratamento.

Infelizmente, poucos pacientes completam os esquemas propostos com dados na literatura evidenciando uma taxa de conclusão do tratamento de 16 a 35% nos protocolos de 3 anos de duração (ODDENS et al., 2013). Em um estudo publicado em 2018 que avaliou a aderência de pacientes submetidos a terapia intravesical, os autores descreveram os achados em 729 pacientes com indicação de terapia adjuvante. Um total de 729 pacientes iniciou 861 ciclos de indução, 63% com bacilo Calmette-Guèrin (BCG) e 37% com mitomicina C (MMC). A taxa de conclusão da terapia de indução de 6 semanas com BCG e MMC foi semelhante (86% e 87%, respectivamente). Na coorte BCG, 161 (35%) pacientes iniciaram o protocolo de manutenção do *Southwest Oncology Group* (SWOG) após a indução e 16 (10%) concluíram todos os 21 tratamentos. Um protocolo mensal para BCG foi iniciado por 87 pacientes (19%) e 48 (55%) completaram todos os 9 tratamentos. A terapia MMC foi iniciada em 270 pacientes, 97 dos quais (36%) iniciaram o tratamento de manutenção mensal e 46 (47%) concluíram os tratamentos. (TAPIERO et al., 2018). Efeitos colaterais, tratamento por longo período de tempo e fatores sociais/demográficos relacionados à população influenciam a conclusão da terapia intravesical, entretanto estratificar a parcela de influência de cada um desses fatores ainda é tarefa desafiadora.

1.5 Desabastecimento global e nacional do BCG

A BCG, imunoterapia utilizada no tratamento da neoplasia de bexiga sofreu grave desabastecimento no Brasil e no mundo. De matéria prima comum com a Vacina BCG, aplicada em grande escala a nível nacional devido ao programa nacional de imunização, o Brasil é um dos principais consumidores deste bacilo. Entretanto a taxa de crescimento lento, a necessidade de manter-se estéril durante sua incubação, a ausência de patente e a baixa rentabilidade são barreiras a uma maior oferta e disponibilidade deste insumo (AUA, 2020).

Os Estados Unidos contam com apenas um produtor de BCG atualmente (Merck & Co., Inc), e desde 2020 apresentam períodos de restrição ou falta do imunoterápico. No Brasil, os medicamentos à base de BCG são produzidos exclusivamente

pela Fundação Ataulpho de Paiva desde 1900 e também sofre com períodos de desabastecimento devido aos fatores acima citados e interdição sanitária (apêndice A), como o ocorrido em 2016 pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

1.6 Hipótese

Pacientes portadores de CBNMI submetidos a tratamentos crônicos com efeitos colaterais apresentam redução da adesão a terapia.

2– Objetivos

2. Objetivos

2.1 Objetivo geral

Avaliar o tratamento adjuvante com instilação intravesical de BCG ou Epirrubicina nos pacientes portadores de Câncer de Bexiga Não Músculo Invasivo no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.

2.2 - Objetivos específicos

1. Avaliar a taxa de adesão ao protocolo de instilação intravesical de BCG e Epirrubicina dos pacientes portadores de CBNMI no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto;
2. Identificar causas de má adesão aos protocolos de tratamento intravesical com BCG e Epirrubicina;
3. Descrever a incidência dos efeitos colaterais reportado pelos pacientes em tratamento com instilação intravesical com BCG e Epirrubicina.

3- Pacientes e Métodos

3. Pacientes e Métodos

O estudo consistiu na análise retrospectiva de dados prospectivamente coletados em uma base de dados padronizada na plataforma *Redcap* (apêndice D) para doentes portadores de CBNMI submetidos a TI com BCG ou Epirrubicina no Hospital da Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HC-FMRP). Os dados foram coletados por médicos residentes do serviço de Urologia não envolvidos diretamente nos cuidados dos pacientes em estudo através de consulta ao prontuário eletrônico institucional e/ou busca ativa (contato com o paciente ou familiar de primeiro grau/cônjuge) para complementação de dados demográficos e/ou na eventualidade de os dados estarem incompletos, após aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa da instituição – Parecer consubstanciado do CEP número 4.604.359 aprovado em 22 de Março de 2021.

Os procedimentos de TI foram realizados por residentes do primeiro ano do serviço de Urologia do HC-FMRP supervisionados por médico assistente do serviço de Urologia vinculado ao Centro de Endoscopia do Hospital da Clínicas de Ribeirão Preto onde esses procedimentos são rotineiramente realizados.

Os pacientes após receberem explicação sobre a terapia intravesical e a necessidade desta modalidade terapêutica em consulta ambulatorial recebiam documento impresso com as datas das instilações. O esquema de indução preconizado para BCG foi constituído por dose semanal durante 6 semanas (totalizando 6 doses de indução), seguido do esquema de manutenção que é constituído de 1 dose semanal por 3 semanas aos 3, 6, 12, 18, 24, 30 e 36 meses com a variação de interromper o tratamento aos 12 meses (totalizando 6 ou 21 dose de manutenção a depender do período selecionado). Alternativamente, durante o período de falta do BCG ou intolerância á medicação foi utilizada a Epirrubicina. O esquema de indução preconizado para Epirrubicina é constituído por dose semanal de 50 mg/dose durante 8 semanas (totalizando 8 doses de indução), seguido esquema de manutenção com dose mensal de 50 mg/dose durante 10 meses (totalizando 10 doses de manutenção). (Jorg Oddeans., 2012; Bechun Liu., 2006; J Liu et al., 2006; ODDENS et al., 2013).

O procedimento foi realizado utilizando técnica asséptica e cuidados necessários para a manipulação dos fármacos. Inicialmente, drenava-se o conteúdo vesical através de cateter uretral e, em seguida, instilava-se BCG (80 mg) cepa Moreau Rio de Janeiro ou Epirrubicina (50 mg) diluído em 50 ml de soro fisiológico a 0.9%. Os pacientes eram então orientados a permanecer em posição supina e não esvaziar a bexiga por um período mínimo de duas horas. Caso o paciente apresentasse sintomas suspeitos para infecção urinária no dia da aplicação, automaticamente o procedimento era postergado. Consideramos o esquema de indução completo quando os pacientes receberam o número de doses preconizadas nos protocolos acima, aceitando-se a redução de uma dose. Qualquer outra variação do número de doses recebidas foi definida como tratamento incompleto.

Em relação a terapia de manutenção foi definido como tratamento completo a realização de todos os ciclos de instilação previstos aceitando-se a redução de um ciclo. Caso nenhuma instilação fosse aplicada, o paciente era classificado como tratamento não realizado, porém este critério só foi avaliado para os esquemas de manutenção.

3.1 Seleção de pacientes

Foram incluídos no estudo os pacientes maiores de 18 anos portadores de CBNMI submetidos a RTU como tratamento primário em nossa instituição que realizaram terapia intravesical entre janeiro de 2015 a janeiro de 2021. Todos os pacientes do estudo faziam seguimento com a equipe de Uro-Oncologia do HC-FMRP e foram estadiados na

classificação do TNM (apêndice B) e risco de recorrência e progressão (apêndice C). As terapias intravesicais foram indicadas pelos urologistas assistentes da equipe de Uro-Oncologia do HC-FMRP após revisão de dados clínicos-cirúrgicos em consulta ambulatorial.

3.2 Dados coletados

1. Demográficos: idade ao diagnóstico, sexo do paciente, estado de origem, distância em quilômetros da cidade de origem, escolaridade, renda mensal, meio de transporte utilizado, comorbidades, tabagismo, etilismo;
2. Patológicos: estadiamento (TNM), presença de CIS associado, resultado da citologia oncológica;
3. Relacionados a terapia: fármaco utilizado, número total de aplicações, número de doses indução, número de doses manutenção, duração de cada etapa;
4. Efeitos colaterais: percepção dos efeitos colaterais com escala analógica, presença de disúria, presença de dor pélvica, presença de hematúria.

3.3 Critérios de exclusão

- Pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos em outro hospital;
- Pacientes ≤ 18 anos;
- Pacientes com incontinência urinária grave;
- Pacientes que fizeram uso das duas medicações (BCG e Epirrubicina).

Foi obtida dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido por tratar-se de estudo retrospectivo de análise de prontuário médico de grande número de pacientes, com possível dificuldade em relação ao deslocamento dos mesmos por maior parte deles residir em outros municípios.

3.4 Análise Estatística

Realizada por equipe especializada da instituição. Para as estatísticas descritivas fornecemos a frequência e percentual de cada categoria das variáveis. Quanto a análise inferencial, para verificarmos a associação entre as variáveis, aplicamos o teste do qui-quadrado de Pearson (X^2) e o teste exato do X^2 . As análises foram realizadas no *software* SPSS V.22.0. Adotamos como nível de significância $P \leq 0,05$.

4- Resultados

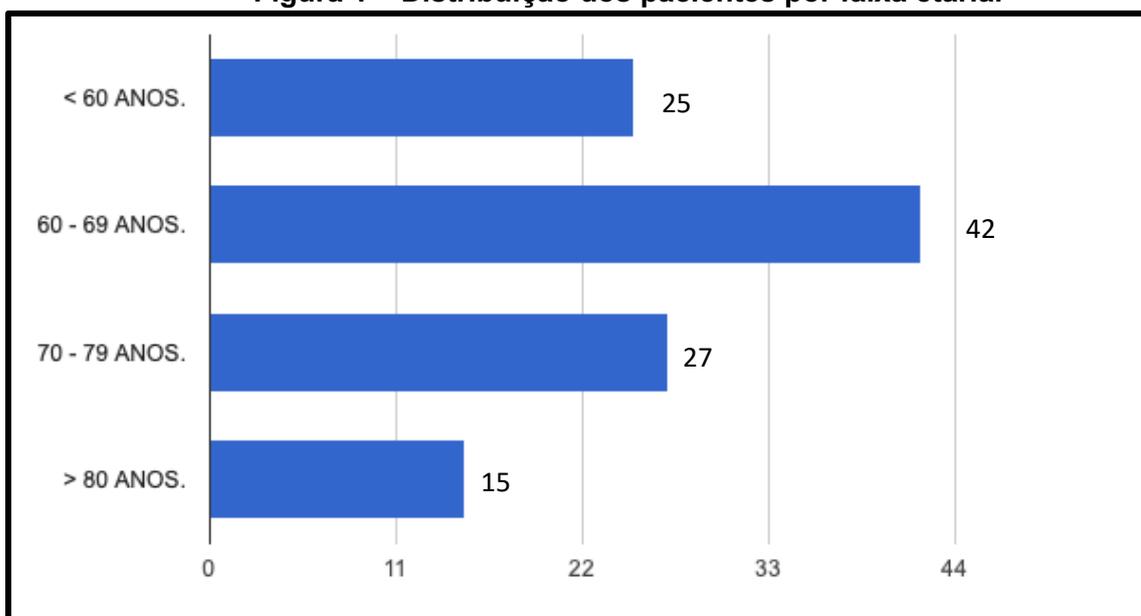
4. Resultados

Entre janeiro de 2014 e janeiro de 2021, período avaliado neste estudo, foram realizadas mais de 1200 aplicações de BCG ou Epirrubicina no HC-FMRP, totalizando 109 pacientes tratados. Ressalta-se que desde 2014 houve desabastecimento global do BCG. A normalização da distribuição só ocorreu no segundo semestre de 2020.

4.1 Caracterização da amostra

Dos 109 pacientes estudados 74 (67,9%) eram do sexo masculino e 35 (32,1%) do sexo feminino, grupo de 70 pacientes escolhidos aleatoriamente foram contatados para amostragem sobre meio de transporte utilizado, renda, escolaridade e efeitos colaterais. A mediana global de idade foi 67,0 anos (variação IQR, 60,0 – 76,0) (figura 1). A maior parte dos pacientes eram residentes do estado de São Paulo (97,2%). Quanto à escolaridade obtivemos a seguinte distribuição: 6 (8,6%) não estudaram, 47 (67,1%) ensino fundamental incompleto, 7 (10,0%) ensino fundamental completo, 2 (2,9%) ensino médio completo e 6 (8,6%) ensino superior. Em se tratando da renda mensal observamos que aproximadamente três quartos dos pacientes (75,7%) recebiam até um salário mínimo. A avaliação da distância do município de origem ao HC-FMRP revelou os seguintes resultados: 25 (22,9%) eram residentes de Ribeirão Preto, 43 (39,4%) estavam em um raio até 50 km do hospital; 27 (24,8%) distantes entre 50 e 100 km; 9 (8,3%) entre 100 e 150 km, e apenas 5 (4,6%) residiam a mais de 150 km de distância (tabela 1).

Figura 1 – Distribuição dos pacientes por faixa etária.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Tabela 1. Dados demográficos.

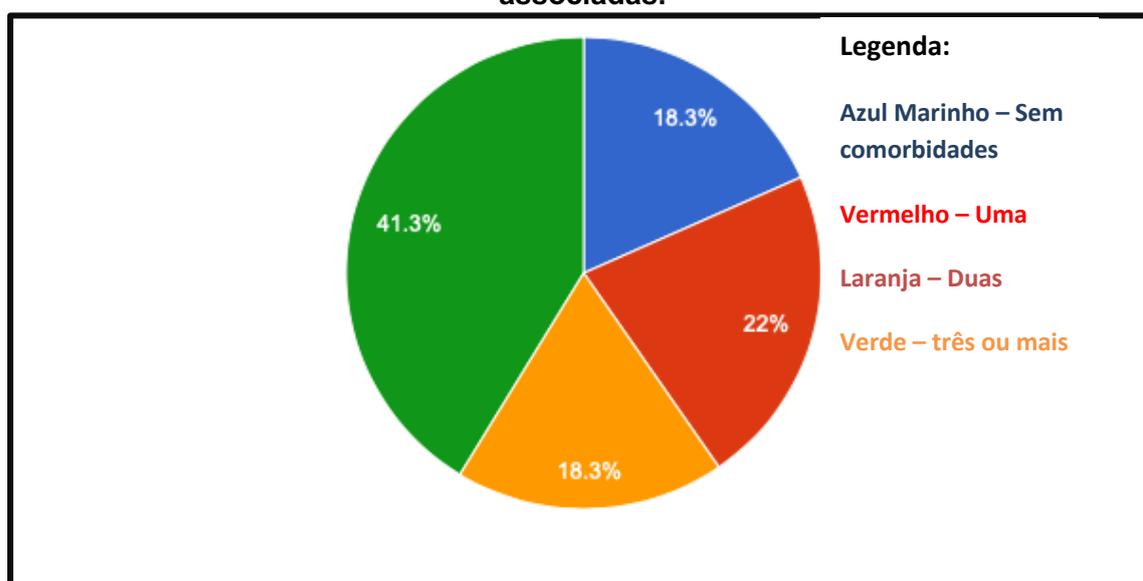
Variáveis	N	%
Masculino	74	67.9%
Feminino	35	31.1%
Idade		
Mediana	67	-
Interquartil	76 - 60	-
Estado (109)		
São Paulo	106	97.2%
Minas Gerais	2	1.8%
Outros	1	0.9%
Escolaridade (70)		
Sem estudo / Não informado	06 / 02	8.6% / 2.9%
EF Incompleto	47	67.1%
EF Completo	07	10.0%
EM Completo	02	2.9%
Ens. Superior	06	8.6%
Renda (70)		
Sem Renda	10	14.3%
1 SM	43	61.4%
2 SM	08	11.4%
3+ SM	07	8.6%
Não Informado	02	2.9%
Distância HC-FMRP (109)		
10 km	25	22.9%
Até 50 km	43	39.4%
Até 100 km	27	24.8%
Até 150 km	9	8.3%
+ 150 km	5	4.6%

Em relação ao tabagismo e ao etilismo, 22,9% dos pacientes referiram continuar fumando durante o tratamento, 48,6% revelaram já ter tido o hábito de fumar, mas haviam interrompido há pelo menos 1 ano antes do tratamento e 21,1% diziam ser etilistas durante o tratamento (tabela 2). As comorbidades mais frequentes foram hipertensão arterial, dislipidemia e diabetes, somente 18,3% não apresentava comorbidades associadas.

Tabela 2. Hábitos e comorbidades.

Variáveis	N	%
Tabagismo	(109)	
Sim	25	22,9%
Prévio	53	48,6%
Não	31	28,4%
Etilismo		
Sim	23	21,1%
Não	86	78,9%
Comorbidades		
Hipertensão arterial	69	63,3%
Dislipidemia	22	20,1%
Diabetes	21	19,2%
DPOC	06	5,5%
Demência	03	2,7%
Outras neoplasias	09	8,2%
Outras	57	52,2%

Figura 2 – Porcentagem de pacientes segundo o número de comorbidades associadas.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

4.2 Dados oncológicos

Em relação aos dados anatomopatológicos, 54 (49,5%) pacientes apresentaram tumores T1 de alto grau, 37 (33,9%) Ta de alto grau, 10 (9,2%) T1 de baixo grau e 8 (7,3%) Ta de baixo grau. Não observamos dentro de nossa população CIS isolado, porém um paciente apresentou CIS associado ao T1 de alto grau. Todos os pacientes submetidos a RTU ou biópsia de bexiga colheram amostras de citologia urinária, destes 46 (42,2%) apresentaram citologia positiva para carcinoma urotelial de bexiga. Três (2,8%) pacientes foram submetidos a cistectomia durante o acompanhamento (tabela 3).

Tabela 3. Dados oncológicos.

Variáveis	N	%
Estágio patológico e Grau		
Ta baixo grau	8	7.3%
Ta alto grau	37	33.9%
T1 baixo grau	10	9.2%
T1 alto grau	54	49.5%
CIS*	1	-
Citologia		
Positiva	46	42.2%
Negativa	63	57.8%
Cistectomia		
Sim	3	2.8%
Não	106	97.2%

**Obs: CIS diagnosticado em conjunto com T1.*

4.3 Tipo de terapia intravesical e status do paciente ao fim do período estudado

Durante o período estudado, 50 (45,9%) pacientes fizeram esquema isolado de BCG, 59 (54,1%) de Epirrubicina. Pacientes que fizeram uso de ambas as medicações foram excluídos do estudo.

Ao fim do nosso período estipulado observamos que:

- 74 pacientes (67,9%) estavam em seguimento regular em nosso serviço;
- 16 pacientes (14,7%) haviam perdido seguimento;

- 16 pacientes evoluíram á óbito - 12 (11,0%) por causas não câncer de bexiga / 4 (3,7%) por complicações do câncer de bexiga;
- 3 pacientes (2,8%) - transferidos para outro serviço.

4.4 Aderência ao tratamento

Dos pacientes submetidos ao protocolo com BCG, 47 (94,0%) completaram o esquema de indução em um período médio de 53,7 dias. Deste grupo de pacientes, 06 (12,0%) receberam o esquema de manutenção de forma completa, 31 (62,0%) de forma incompleta e os outros 13 (26,0%) não receberam nenhuma dose.

Dos pacientes submetidos ao protocolo com Epirrubicina, 48 (81,4%) receberam ao menos 7 doses de um total de 8 (proposto no esquema de indução) em um período médio de 77,2 dias. Quanto ao protocolo de manutenção observamos que 32 (54,2%) completaram o esquema com 9 ou mais doses, 21 (35,6%) de forma incompleta e 6 (10,2%) não receberam nenhuma dose (tabela 4).

Tabela 4. Adesão a terapia intravesical.

Variáveis	N	%
	109	
Droga utilizada		
BCG	50	45.9%
Epirrubicina	59	54.1%
BCG indução		
Completo	47	94.0%
Incompleto	3	6.0%
BCG manutenção		
Completo	06	12.0%
Incompleto	31	62.0%
Não Realizado	13	26.0%
Epirrubicina indução		
Completo	48	81.4%
Incompleto	11	18.6%
Epirrubicina manutenção		
Completo	32	54.2%
Incompleto	21	35.6%
Não realizado	6	10.2%

4.5 Variáveis estudadas X associação com os protocolos de manutenção

Em relação ao protocolo da Epirrubicina, a estratificação pela idade, revelou diferença significativa nos pacientes menores de 60 anos que tiveram maior aderência ao esquema de manutenção quando comparado aos pacientes mais velhos (Teste do qui-quadrado de Pearson, p: 0,03).

Em relação ao protocolo do BCG, os pacientes com menos de 60 anos de idade apresentaram aderência ao esquema de manutenção inferior aos pacientes com mais de 60 anos (Teste do qui-quadrado de Pearson, $p: 0,008$).

Em relação ao nível de escolaridade, houve correlação positiva entre a realização do esquema de manutenção completo com Epirrubicina e o maior nível de educação escolar (Teste do qui-quadrado de Pearson, $p: 0,03$), este achado não foi reproduzido no grupo de protocolo de manutenção com BCG.

As demais variáveis foram submetidas a análise estatística, porém não foram observadas relações significativas.

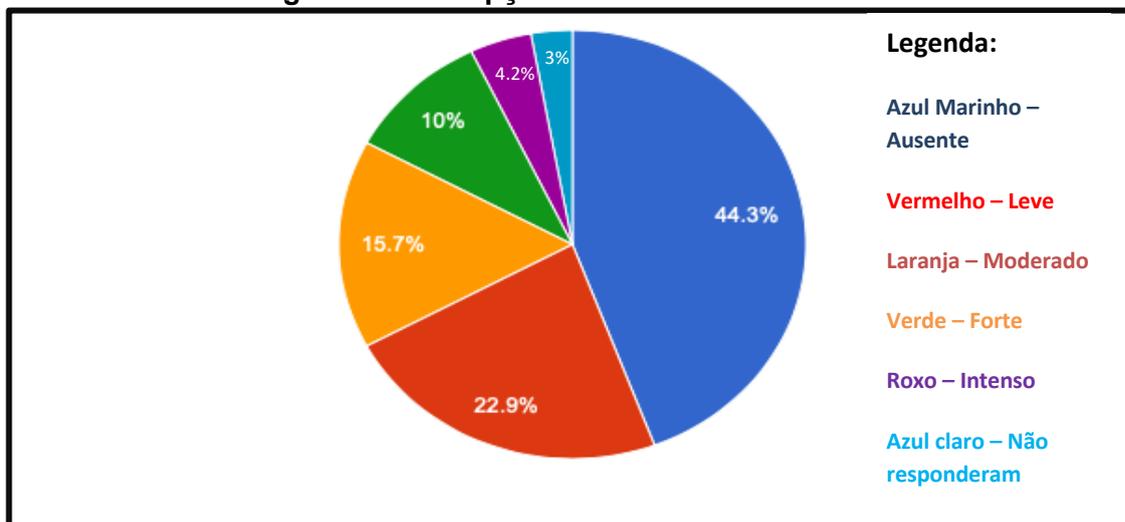
4.6 Efeitos colaterais

Selecionamos 70 pacientes aleatoriamente (64,2% da amostra total) para amostragem de dados referente a efeitos colaterais referidos ao longo do tratamento. Os sintomas escolhidos optamos por discriminar os três mais frequentes que foram disúria, dor pélvica e hematúria. Caso os sintomas pesquisados (disúria, dor pélvica e hematuria) estivessem incópletos no prontuário médico, foi realizado o contato via telefônico com paciente e, caso não fosse possível o contato com o mesmo, parentes de primeiro grau e/ou cônjuges, que acompanharam o paciente durante o tratamento de maneira regular, para questionar sobre efeitos colaterais relacionados à TI.

Os efeitos colaterais foram classificados em uma escala de 1 a 5. Sendo 1, sem efeitos colaterais e 5 efeitos colaterais intensos. A grande maioria dos pacientes relatou efeitos colaterais leves (22,9%) ou ausentes (44,3%) (figura 3). Sobre os sintomas questionados, o mais frequente descrito foi a sensação de disúria entre as instilações, presente em 44,2% dos pacientes avaliados. As tabelas 4 e 5 estratificam os efeitos colaterais segundo a droga utilizada. Não foram observadas descontinuações aos esquemas de tratamento (indução e manutenção) devido aos efeitos colaterais.

Na análise estatística com a realização do teste de Qui-Quadrado de Pearson não observamos correlação estatística entre os efeitos colaterais e a adesão ao tratamento.

Figura 3 – Percepção dos efeitos colaterais.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Tabela 5. Efeitos colaterais - BCG.

Variáveis	N (17)	%
Disúria		
Presente	08	53,3%
Ausente	07	46,7%
Não informado	02	-
Dor Pélvica		
Presente	04	26,7%
Ausente	11	73,3%
Não informado	02	-
Hematúria		
Presente	02	14,3%
Ausente	12	85,7%
Não informado	03	-
Intensidade dos efeitos colaterais.		
Sem efeitos colaterais.	07	46,7%
Leve	03	20,0%
Moderado	03	20,0%
Severo	02	13,3%
Insuportável	0	0%
Não informado	02	-

Variáveis	N (53)	%
Disúria		
Presente	23	43,4%
Ausente	30	56,6%
Dor Pélvica		
Presente	09	17,7%
Ausente	44	83,0%
Hematúria		
Presente	10	18,9%
Ausente	43	81,1%
Intensidade dos efeitos colaterais.		
Sem efeitos colaterais.	24	45,3%
Leve	13	24,5%
Moderado	08	15,1%
Severo	05	9,4%
Insuportável	03	5,7%

**Tab
ela
6.**
Efeit
os
colat
erais
-
Epirr
ubici
na.

5 – Discussão

5. Discussão

Ao nosso conhecimento, este estudo é o primeiro a descrever dados da adesão a terapia intravesical no câncer de bexiga no Brasil. Este tema ainda é pouco explorado na literatura internacional e em muitos aspectos carece de dados quantitativos nos trabalhos publicados, como número de aplicações da TI que os pacientes foram submetidos, número de aplicações necessárias para obter os melhores resultados e tempo de tratamento total estipulado/realizado.

Nosso estudo apresenta uma casuística de cento e nove pacientes tratados no HC-FMRP, sendo 50 pacientes tratados com BCG e 59 pacientes tratados com Epirrubicina. Demonstraremos abaixo uma série de pontos relevantes referentes as características da nossa amostra, fatores correlacionados á adesão e estratégias para melhorar nossos indicadores.

5.1 Características demográficas e clínicas da população

A nossa população foi composta majoritariamente por indivíduos do sexo masculino (67,9%) com a idade mediana de 67 anos. Este dado está de acordo com outras séries mundiais do CB que também trazem o homem idoso com principal acometido por esta neoplasia (SAGINALA et al., 2020). Constatamos ainda que oitenta e um vírgula seis por cento dos pacientes possuíam pelo menos uma comorbidade e devemos ressaltar que as comorbidades podem influenciar negativamente no tratamento do CB (TAYLOR; KUCHEL, 2009), apesar de este dado ainda carecer de estudos mais robustos para confirmação.

Nossa pesquisa, que foi desenvolvida no âmbito da saúde pública, constatou que apenas 2,8% da amostra não residia no estado de São Paulo, acreditamos que isso se deve ao fato da extensa área de cobertura territorial dentro do estado de São Paulo aliado ao princípio da regionalização do Sistema Único de Saúde (SUS). Ressaltamos também que 62,3% da nossa amostra morava dentro de um raio de até 50 km do hospital.

Pudemos também identificar que a maioria da população que fez o tratamento em nossa instituição era pobre e de baixo nível de instrução formal. Oitenta e sete vírgula um por cento de nossa amostra recebia até 2 salários mínimos, destes mais de 10% não tinham renda durante o tratamento e eram sustentados por terceiros. Em relação a escolaridade, constatamos que mais de setenta por cento não havia completado o Ensino Fundamental. Não dispomos de dados nacionais, relacionados a populações tratadas com TI, para fazer um paralelo sobre estes indicadores.

O tabagismo como sabemos é o principal fator de risco relacionado ao câncer de bexiga conforme explanado no corpo desta tese. Constatamos que 71,5% das pessoas do estudo haviam sido expostos ao hábito de fumar ou ainda estavam fumando durante o tratamento do câncer de bexiga. Este dado está de acordo com outras séries descritas na literatura mundial (BURGER et al., 2013).

5.2 Dados oncológicos

Nossos resultados identificaram que 92,7% dos pacientes se enquadravam em tumores não músculo invasivo de alto risco, sendo 33,9% exclusivamente por apresentarem alto grau na avaliação histológica e o restante por apresentar acometimento da camada submucosa, o que caracteriza o estágio T1 na classificação de tumores, nódulos e metástases. Em comparação com estudos que trataram pacientes do mesmo grupo observamos em nossa coorte uma porcentagem bem maior de doença de alto risco.

Tapierro e colaboradores, identificaram 80% de pacientes com neoplasia de alto risco, já Oddens e colaboradores em seu estudo com múltiplos grupos de análise não ultrapassavam os 50% da amostra com doentes de alto risco (ODDENS et al., 2013; TAPIERO et al., 2018).

Acreditamos que o perfil dos pacientes da nossa amostra favorece a presença de pacientes portadores de CBNMI de alto risco devido a baixa escolaridade, que muitas vezes retarda o diagnóstico e a maior dificuldade de serem atendidos em centro de referência em uro-oncologia (linha de cuidado).

Apesar de nosso estudo não ter sido desenhado para avaliar controle ou progressão de doença, observamos que três pacientes foram submetidos a cistectomia radical e são um indício de progressão de doença em vigência de TI.

5.3 Efeitos colaterais

Desde o início do uso da TI observou-se que uma parcela dos pacientes pode desenvolver efeitos colaterais locais e a distância. Os mais comuns são disúria, hematúria, dor pélvica, cistite e obstrução uretral. Os efeitos colaterais locais são comuns tanto para os pacientes que fazem uso do BCG como de quimioterápicos e podem causar atraso e até interrupção definitiva do tratamento, entretanto a maior parte destes eventos podem ser tratados sem grandes prejuízos ao paciente (VAN DER MEIJDEN et al., 2003).

Entre os efeitos colaterais descritos, a cistite é o mais comum relacionado ao BCG, podendo ocorrer em até 80% dos pacientes submetidos a terapia, além disso é conhecidamente a principal causa em postergar as instilações (MORALES, 1996). Nos pacientes submetidos ao tratamento com Epirrubicina a literatura descreve que até um terço dos pacientes podem apresentar cistite (VAN DER MEIJDEN et al., 2001). A hematúria é outro efeito que causa grande incômodo e ansiedade durante o tratamento, podendo ocorrer em até 90% dos pacientes submetidos a terapia com BCG e 40% com quimioterápicos. Este sintoma pode ocorrer em conjunto com a cistite e aparentemente está relacionado com extensão da área de ressecção da RTU (WITJES et al., 2008).

Em nosso trabalho observamos que 53,3% e 43,4% dos pacientes submetidos ao tratamento com, respectivamente, BCG e Epirrubicina apresentaram disúria, o que pode ser um dado indireto dos pacientes com cistite. Caso esta relação esteja correta, podemos inferir que nossa taxa de cistite em pacientes tratados com BCG é bem inferior ao descrito na literatura. A hematúria foi encontrada em 14,3% dos pacientes submetidos ao BCG e 18,9% dos pacientes tratados com Epirrubicina. Devemos ressaltar que apesar da alta frequência descrita na literatura, os efeitos colaterais respondem por menos de 10% das interrupções na terapia intravesical nas séries mais atuais (SERRETTA et al., 2016).

Esta discrepância entre os dados da literatura e nossos achados podem ser explicada pela falta de relato de comunicação dos pacientes com o serviço médico, visto que a maioria dos sintomas não são intensos e apresentam resolução espontânea, logo quando os pacientes retornam muitas vezes já não apresentam esta queixa. Tal fato, pode ser confirmado pela ausência de descontinuação do tratamento devido efeitos colaterais.

5.4 Adesão a terapia proposta

Em relação ao BCG, observamos que 94% completaram o esquema de indução de forma completa e 12% o esquema de manutenção de forma completa. Quanto aos pacientes que fizeram o tratamento com Epirrubicina, identificamos que 81,4% completaram

o esquema de indução de forma completa e 54,2% o esquema de manutenção de forma completa.

Esses resultados são equiparáveis aos escassos dados que temos na literatura em relação a adesão ao tratamento. Tapiero e colaboradores identificaram que 86-87% dos pacientes completaram o esquema de indução, enquanto que apenas 10% do grupo que recebeu BCG por 3 anos completou o esquema de manutenção e 47% do grupo que recebeu Mitomicina C no esquema de manutenção mensal (TAPIERO et al., 2018). Serretta e colaboradores descreveram em sua coorte de 411 pacientes que 92,5% concluíram o esquema de indução e 52,3% o esquema de manutenção, vale ressaltar que neste estudo só foi utilizado BCG e o esquema de manutenção durou apenas 1 ano. Interessantemente, neste estudo 59,1% dos pacientes refutaram o tratamento com BCG devido desconforto moderado e deterioração na qualidade de vida, fato esse não observado em nossa coorte de pacientes e por outros autores (SERRETTA et al., 2016). Mori e colaboradores em revisão sistemática conclui que a aderência a TI é baixa ao redor do mundo e reforça a necessidade de uma melhor compreensão e adesão as recomendações dos *guidelines* (MORI et al., 2020).

Nossos achados estão em consonância com a literatura mundial, destacamos a importância de termos dados nacionais, gerados de uma população atendida em serviço de referência terciário do SUS.

5.5 Fatores correlacionados a adesão

As duas medicações utilizadas em nosso estudo (BCG e Epirrubicina) em suas duas fases de tratamento (indução e manutenção) foram relacionadas separadamente com 16 variáveis em nossa análise estatística com o intuito de identificar relações com a adesão. Ao nosso conhecimento, o único trabalho que avaliou fatores relacionados com a adesão á TI, identificou, após análise multivariada, a recorrência após tratamento prévio como único fator com significância estatística (razão de chances de 3,7, 95% intervalo de confiança 2,3 – 5,8) (TAPIERO et al., 2018). Apesar de não descrever fatores de adesão, outra publicação de 2015 identificou que aproximadamente 60% das das interrupções da TI são causadas por efeitos adversos leves quando não manejados de maneira correta (SERRETTA et al., 2016).

Nosso trabalho identificou apenas uma correlação positiva com a adesão aos esquemas propostos. Entre os pacientes menores de 60 anos de idade e a adesão completa ao esquema de manutenção com Epirrubicina ($p: 0,03$). Identificamos também duas correlações negativas, sendo a primeira dos pacientes menores de 60 anos e a baixa adesão ao esquema de manutenção com BCG ($p: 0,008$) e a segunda dos pacientes com baixa escolaridade e baixa adesão ao esquema de manutenção com Epirrubicina ($p: 0,03$). Foi observada também uma tendencia ($p: 0,06$) de pacientes do sexo feminino a completarem o esquema de manutenção com BCG. As demais correlações não demonstraram associação com significância estatística.

Nossos achados carecem de confirmação necessitando serem validados em uma coorte maior de pacientes, visto que apenas 25 indivíduos apresentavam idade inferior a 60 anos, 8 no grupo tratado com Epirrubicina e 17 no grupo tratado com BCG. Caso os achados se confirmem uma possível explicação seria o fato de pacientes mais jovens serem mais propensos a tolerarem menos tratamentos com maior toxicidade.

5.6 Paralelo com outras patologias

O que a literatura nos alerta, comparando com outras patologias que exigem um tempo longo de tratamento, como o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e a tuberculose é de que a adesão é um fator primordial para se obter a cura ou controle da doença (WHO, 2013). A organização mundial de saúde em livro voltado para esse tema afirma que apenas um terço dos pacientes com HIV fazem uso da terapia retroviral conforme a prescrição e trás como principais obstáculos o regime complicado, os efeitos colaterais e o baixo nível socioeconômico de parte dos pacientes (WHO, 2013).

No caso da tuberculose, doença ainda presente na nossa realidade, temos como similaridade um tempo de tratamento relativamente longo, de no mínimo 6 meses, e assim como a terapia intravesical do CB, também apresenta uma fase de ataque e outra de manutenção. Nessa patologia, também não temos um ponto de corte para definir a aderência ao tratamento, ainda que a baixa aderência seja a principal barreira para o controle mundial (WHO, 2013). Em trabalho recente de 2020, definiu-se para fins de pesquisa uma boa aderência como sendo a administração de 94% da medicação prescrita e observaram que 100% dos pacientes do grupo que obteve a cura haviam tido uma boa aderência a terapia (KOO et al., 2020). Na tentativa de contornar tal problema, algumas estratégias foram desenvolvidas pelo Ministério da Saúde a fim de minimizar a baixa adesão como o tratamento diretamente observado e o projeto terapêutico singular (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE DEPARTAMENTO DE AÇÕES PROGRAMÁTICAS ESTRATÉGICAS, 2019).

Atualmente ainda não dispomos de estratégias assim implementadas para os pacientes com CB. Porém, buscar alternativas para melhorar os índices de aderência na TI é um objetivo deste estudo, principalmente nos esquemas de manutenção.

5.7 Estratégias para uma melhor adesão a terapia intravesical

Adotando conceitos bem estabelecidos de *Cancer Centers*, idealizaríamos a implementação de grupos de enfermeiros navegadores que fariam um acompanhamento ativo, constante e personalizado de grupos de riscos relacionados a má aderência ou abandono da TI. O enfermeiro navegador neste cenário, atuaria perante o serviço de saúde de forma a personalizar o cuidado prestado, levando em conta as particularidades pessoais e clínicas de cada indivíduo, para traçar um plano de cuidado único (BORCHARTT; SANGOI, 2022). Através de nossos resultados, estes grupos de risco poderiam ser formados por pessoas com baixa renda e baixa escolaridade. Com essa medida conseguiríamos identificar vulnerabilidades nesta população e prevenir abandonos do tratamento.

6 - Limitações

6. Limitações

Algumas limitações de nosso estudo precisam ser levadas em consideração, são elas:

- Estudo retrospectivo;
- Amostra limitada;
- Avaliação subjetiva dos sintomas.

7- Pontos Relevantes

7. Pontos relevantes

Os seguintes pontos relevantes foram alcançados com nosso estudo:

- Estudo nacional com dados de aderência a terapia intravesical;
- Comparação entre duas terapias com maior e menor toxicidade;
- Gerador de hipótese (Idade X adesão ao tratamento).

8- Conclusão

8. Conclusão

O presente estudo, inédito na literatura nacional, evidenciou que a TI com BCG e Epirrubicina apresentaram altas taxas de aderência na população estudada, tanto ao esquema de indução como no esquema de manutenção.

A maioria dos pacientes não reportaram efeitos colaterais com a terapia com BCG, quando presente a disuria foi o sintoma mais frequente, presente em 53,3% dos casos, seguido da dor pélvica presente em 26,7% dos casos. Já nos pacientes submetidos ao protocolo com Epirrubicina a distrai também foi o sintoma mais frequente, presente 43,4% dos casos, seguida pela hematúria, referida em 18,9% dos casos.

Ressaltamos que a terapia intravesical é parte integral no tratamento do câncer de bexiga não músculo invasivo e ainda há muito o que ser estudado e desenvolvido neste campo.

Referências

Referências

- BABJUK, M. et al. Guidelines on Bladder Cancer (TaT1 and CIS). **European urology**, v. 31, p. 1–36, 2012.
- BORCHARTT, D. B.; SANGOI, K. C. M. A importância do enfermeiro navegador na assistência ao paciente oncológico: uma revisão integrativa da literatura. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 5, p. e25511528024, 2022.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE DEPARTAMENTO DE AÇÕES PROGRAMÁTICAS ESTRATÉGICAS, B. **Manual de para o Controle da Tuberculose**. [s.l.: s.n.].
- BRIERLEY, J. D.; GOSPODAROWICZ, M. K.; WITTEKIND, C. **TNM Classification of Malignant Tumours**. 8th. ed. [s.l.: s.n.].
- BURGER, M. et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. **European Urology**, v. 63, n. 2, p. 234–241, 2013.
- CERSOSIMO, R. J.; HONG, W. K. Epirubicin: A review of the pharmacology, clinical activity, and adverse effects of an adriamycin analogue. **Journal of Clinical Oncology**, v. 4, n. 3, p. 425–439, 1986.
- CHANG, S. S. et al. American Urological Association (AUA)/ Society of Urologic Oncology (SUO) Guideline DIAGNOSIS AND TREATMENT OF NON-MUSCLE INVASIVE BLADDER CANCER : AUA / SUO GUIDELINE 2016, Amended 2020. n. May, p. 1–45, 2020.
- CHANG, S. S. et al. Diagnosis and Treatment of Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: AUA/SUO Guideline. **Journal of Urology**, v. 196, n. 4, p. 1021–1029, 2016.
- CHEN, H. I. et al. Bladder cancer screening and monitoring of 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) exposure among workers in Taiwan. **Urology**, v. 66, n. 2, p. 305–310, 2005.
- COMPÉRAT, E. et al. Clinicopathological characteristics of urothelial bladder cancer in patients less than 40 years old. **Virchows Archiv**, v. 466, n. 5, p. 589–594, 2015.
- COMPÉRAT, E. et al. Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS) EAU Guidelines. **European Urology**, v. 31, p. 1–48, 2019.
- FERLAY J, ERVIK M, LAM F, COLOMBET M, MERY L, PIÑEROS M, ZNAOR A, SOERJOMATARAM I, B. F. . International Agency for Research on Cancer 2020. **Global Cancer Observatory: Cancer Today**., v. 419, p. 1–2, 2020.
- FREEDMAN, N. D. et al. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 306, n. 7, p. 737–745, 2011.
- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA)**. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/estimativa/taxas-brutas/neoplasia-maligna-da-bexiga>>. Acesso em: 10 maio. 2021.
- KOO, H.-K. et al. Clinical Profiles and Prediction of Treatment Failure in Patients with Tuberculosis. **BMC infectious diseases**, v. 20, p. 1–7, 2020.
- LAMM, D. L. et al. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent

Ta, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: A randomized Southwest Oncology Group study. **Journal of Urology**, v. 163, n. 4, p. 1124–1129, 2000.

LIU, B. et al. Randomized study of single instillation of epirubicin for superficial bladder carcinoma: Long-term clinical outcomes. **Cancer Investigation**, v. 24, n. 2, p. 160–163, 2006.

MITSUMORI, K. et al. Early and large-dose intravesical instillation of epirubicin to prevent superficial bladder carcinoma recurrence after transurethral resection. **BJU International**, v. 94, n. 3, p. 317–321, 2004.

MORALES, A.; EIDINGER, D.; BRUCE, A. W. Intracavitary Bacillus Calmette Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. **Journal of Urology**, v. 116, n. 2, p. 180–182, 1976.

MORI, K. et al. Low compliance to guidelines in nonmuscle-invasive bladder carcinoma: A systematic review. **Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations**, v. 38, n. 10, p. 774–782, 2020.

ODDENS, J. et al. Final results of an EORTC-GU cancers group randomized study of maintenance bacillus Calmette-Guérin in intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the urinary bladder.pdf. v. 63, p. 462–472, 2013.

PASHOS, C. L. et al. Bladder cancer: Epidemiology, diagnosis, and management. **Cancer Practice**, v. 10, n. 6, p. 311–322, 2002.

POPERT, R. J. M. et al. Superficial bladder cancer: the response of a marker tumour to a single intravesical instillation of epirubicin. **British Journal of Urology**, v. 74, n. 2, p. 195–199, 1994.

SAGINALA, K. et al. medical sciences Epidemiology of Bladder Cancer. **Medical Sciences**, v. 8, n. 15, p. 1–12, 2020.

SERRETTA, V. et al. Does the compliance to intravesical BCG differ between common clinical practice and international multicentric trials? **Urologia Internationalis**, v. 96, n. 1, p. 20–24, 2016.

SETODJI, C. M.; KONETY, B. R.; LITWIN, M. S. Bladder Cancer : Variation in the Delivery of Care. v. 117, n. 23, p. 5392–5401, 2012.

STEIN, J. P. et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: Long-term results in 1,054 patients. **Journal of Clinical Oncology**, v. 19, n. 3, p. 666–675, 2001.

SYLVESTER, R. J. et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: A combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. **European Urology**, v. 49, n. 3, p. 466–477, 2006.

SYLVESTER, R. J. et al. European Association of Urology (EAU) Prognostic Factor Risk Groups for Non–muscle-invasive Bladder Cancer (NMIBC) Incorporating the WHO 2004/2016 and WHO 1973 Classification Systems for Grade: An Update from the EAU NMIBC Guidelines Panel[Formula present. **European Urology**, v. 79, n. 4, p. 480–488, 2021.

SYLVESTER, R. J.; OOSTERLINCK, W.; WITJES, J. A. The Schedule and Duration of

Intravesical Chemotherapy in Patients with Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review of the Published Results of Randomized Clinical Trials. **European Urology**, v. 53, n. 4, p. 709–719, 2008.

WHO. **Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for action.** [s.l.: s.n.]. v. 30

TAPIERO, S. et al. Patient Compliance With Maintenance Intravesical Therapy for Nonmuscle Invasive Bladder Cancer. **Urology**, v. 118, p. 107–113, 2018.

WHELAN, P. Treatment of superficial bladder cancer: A discussion on intravesical immunotherapy and intravesical chemotherapy. **European Urology, Supplements**, v. 3, n. 3, p. 70–72, 2004.

Apêndice

Apêndice

Apêndice A – Documento Fundação Ataulpho de Paiva



FUNDAÇÃO ATAULPHO DE PAIVA
Liga Brasileira Contra a Tuberculose
AGOSTO DE 2019 - 119 ANOS

Declarada de Utilidade Pública:
Federal – Decreto 4.608 – 29/06/1939
Estadual – Decreto 6.901 – 30/12/1940
Detentora do Certificado de Entidade
Beneficente e Assistência Social,
concedido pelo CNAS desde 04/08/1964

Rio de Janeiro, 07 de outubro de 2019.

Prezados senhores,

Após inspeção e análise das exigências contidas no relatório da ANVISA, a Fundação Ataulpho de Paiva, estima que somente poderá regularizar o fornecimento de seus produtos "Imunc BCG 40mg e Vacina BCG", a partir do 1º trimestre de 2020. Desta forma, vemos-nos na inevitável contingência de descontinuar temporariamente o fornecimento e produção dos referidos produtos.

Atenciosamente,



José Luís Gutierrez

Apêndice B – Classificação TNM Câncer de Bexiga

Classificação TNM – Câncer de Bexiga	
T – Tumor primário	
TX	Não pode ser mensurado
T0	Sem evidência de tumor
Ta	Carcinoma papilar não invasivo (não invade lâmina própria)
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor invade lâmina própria
T2a	Tumor invade musculatura superficial
T2b	Tumor invade musculatura profunda
T3a	Tumor invade gordura perivesical microscopicamente
T3b	Tumor invade gordura perivesical macroscopicamente
T4a	Tumor invade estroma prostático, vesícula seminal, útero ou vagina
T4b	Tumor invade parede pélvica ou abdominal
N – Linfonodos	
NX	Não se pode avaliar presença de linfonodos
N0	Sem linfonodos regionais acometidos
N1	Presença de 1 linfonodo acometido na pelve (cadeia hipogástrica, obturadora, ilíaca externa ou sacral)
N2	Presença de mais de 1 linfonodo acometido na pelve (cadeia hipogástrica, obturadora, ilíaca externa ou sacral)
N3	Presença de linfonodos acometidos na cadeia ilíaca comum
M – Metástases	
M0	Ausência de metástases
M1a	Metástases em linfonodos não regionais

Apêndice C – Estratificação de risco CBNMI

Estratificação de Risco – Câncer de Bexiga		
Baixo Risco	Risco intermediário	Alto Risco
<p>pTa de baixo grau \leq 3cm</p> <p>Neoplasia papilar urotelial de baixo potencial de malignidade</p>	<p>pTa de baixo grau com recorrência dentro de 1 ano</p> <p>Lesão única pTa de baixo grau $>$ 3cm</p> <p>pTa de baixo grau multifocal</p> <p>pTa de alto grau \leq 3cm</p> <p>pT1 de baixo grau</p>	<p>pT1 de alto grau</p> <p>Qualquer recorrência de Ta de alto grau</p> <p>pTa de alto grau $>$3cm (ou multifocal)</p> <p>Carcinoma in situ (CIS)</p> <p>Falha de BCG em tumor de alto grau</p> <p>Qualquer variante histológica</p> <p>Qualquer invasão linfovascular</p> <p>Qualquer envolvimento de uretra prostática de alto grau</p>

Apêndice D – Instrumento para coleta de dados

Confidential RESTRITO (DADOS OFICIAIS - VERSÃO 2) Page 1

Formulário versão 2

Registro HCRP: _____ (Número) (1 letra.)

Sexo: Masculino Feminino

Idade (anos): _____ (idade ao diagnóstico)

FAIXA ETÁRIA: < 60 ANOS. 60 - 69 ANOS. 70 - 79 ANOS. > 80 ANOS. (ao diagnóstico)

DROGA UTILIZADA: BCG Epirrubicina (Drogas Utilizadas:)

BCG - INDUÇÃO (NÚMERO DE APLICAÇÕES): Até 4 doses 5-6 doses.

BCG - INDUÇÃO (STATUS): Completa Incompleta

DATA INÍCIO INDUÇÃO (BCG): _____

DATA FIM INDUÇÃO (BCG): _____

DURAÇÃO INDUÇÃO BCG (DIAS): _____

BCG - MANUTENÇÃO (NÚMERO DE APLICAÇÕES): _____ (Devido aos 3 esquemas observados: 5 SWOG 1 ano (9) / 5wog 3 anos (21) / 5wog 2 anos 1dose 3/3m (8).)

BCG - MANUTENÇÃO (STATUS): Completo Incompleto. Não realizado.

DATA INÍCIO MANUTENÇÃO (BCG): _____

DATA FIM MANUTENÇÃO (BCG): _____

DURAÇÃO MANUTENÇÃO BCG (DIAS): _____

EPIRRUBICINA - INDUÇÃO (NÚMERO DE APLICAÇÕES): Até 6 doses 7-8 doses.

EPIRRUBICINA - INDUÇÃO (STATUS): Completa Incompleta

21-08-2021 14:50 projectredcap.org REDCap

Confidential Page 2

DATA INÍCIO INDUÇÃO (EPIRRUBICINA): _____

DATA FIM INDUÇÃO (EPIRRUBICINA): _____

DURAÇÃO INDUÇÃO EPIRRUBICINA (DIAS): _____

EPIRRUBICINA - MANUTENÇÃO (NÚMERO DE APLICAÇÕES): Até 8 doses 9 ou mais doses Não fez

EPIRRUBICINA - MANUTENÇÃO (STATUS): Completo Incompleto. Não realizado.

DATA INÍCIO MANUTENÇÃO (EPIRRUBICINA): _____

DATA FIM MANUTENÇÃO (EPIRRUBICINA): _____

DURAÇÃO MANUTENÇÃO EPIRRUBICINA (DIAS): _____

Status Final: EM SEGUIMENTO PERDA DE SEGUIMENTO MORTE CAB MORTE OUTROS TRANSFERÊNCIA DE SERVIÇO (AO FIM DO PERÍODO ESTUDADO)

BIÓPSIA: TA BCG TA AG T1 BCG T1 AG G5 T2 (RESULTADO BIÓPSIA)

CIS ASSOADO ? Yes No

Citologia positiva para neoplasia (PAPS) Yes No (CITOLOGIA POSITIVA PARA CANCER DE BEXIGA)

CISTECTOMIA Yes No (CISTECTOMIA)

TABAGISTA ATUAL PREVIO NUNCA (TBG DURANTE TTO)

ETILISMO Yes No (ETL DURANTE TTO)

COMORBIDADES: SEM COMORBIDADES UMA DUAS TRES OU MAIS

21-08-2021 14:50 projectredcap.org REDCap

Confidential Page 3

COMORBIDADES: HAS DM DLP DEMENCIA CANCER HPI DPOC OUTRAS

DISTÂNCIA ORIGEM - HCRP: 10 KM < 50 KM < 100 KM < 150 KM > 150 KM

ESTADO DE ORIGEM: SP MG OUTRO

CONTATO TELEFÔNICO: Yes No

Meio de transporte: Meios Próprios Transporte Público Ambrós

Renda: SEM RENDA 1 SM 2 SM 3 SM 4+ SM NÃO INFORMADO

ESCOLARIDADE: NÃO ESTUDOU EF INCOMPLETO EF COMPLETO EM COMPLETO ENSINO SUPERIOR NÃO INFORMADO

PERCEPÇÃO DOS EFEITOS COLATERAIS: AUSENTE LEVE MODERADO GRAVE INSUPORTÁVEL NÃO INFORMADO. (1 a 5)

Sintomas	Sim	Não
Disúria	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Dor	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hematuria	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

21-08-2021 14:50 projectredcap.org REDCap