Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação — REASE

doi.org/10.51891/rease.v12i11.32147

TERAPIAS INTRAVESICAIS EMERGENTES NO CÂNCER DE BEXIGA NÃO MÚSCULO-INVASIVO REFRATÁRIO AO BCG: REVISÃO SISTEMÁTICA

EMERGING INTRAVESICAL THERAPIES FOR BCG-UNRESPONSIVE NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER: A SYSTEMATIC REVIEW

TERAPIAS INTRAVESICALES EMERGENTES EN EL CÁNCER DE VEJIGA NO MÚSCULO-INVASIVO REFRACTARIO AL BCG: REVISIÓN SISTEMÁTICA

Ana Caroline Carvalho Bezerra[1]
Josemar Pereira Bezerra Filho[2]
Lucas Eduardo de Carvalho Bezerra[3]
Camile Bezerra de Oliveira[4]

RESUMO: Esse artigo buscou analisar a eficácia e a segurança das terapias intravesicais emergentes no câncer de bexiga não músculo-invasivo refratário ao Bacilo Calmette-Guérin (BCG), considerando seu potencial como alternativa à cistectomia radical. Trata-se de uma revisão sistemática conduzida conforme o PRISMA 2020, com busca nas bases PubMed, BVS, LILACS e SciELO e inclusão de estudos primários publicados entre 2018 e 2026, disponíveis na íntegra e de forma gratuita. A qualidade metodológica foi avaliada pelas ferramentas do Joanna Briggs Institute. Doze estudos compuseram a amostra. O sistema de liberação prolongada de gencitabina TAR-200 obteve resposta completa de 82,4% no carcinoma *in situ*, com duração mediana de 25,8 meses. O nadofaragene firadenovec alcançou 53,4% de resposta aos três meses, mas apenas 24,3% dos pacientes a mantinham em um ano. A gencitabina intravesical manteve 68% dos pacientes livres de recorrência em um ano, a baixo custo, enquanto a quimio-hipertermia apresentou resultados inferiores e alta taxa de doença extravesical. Conclui-se que essas terapias oferecem preservação vesical segura a pacientes selecionados, sem substituir a cistectomia em candidatos cirúrgicos com doença agressiva.

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

ABSTRACT: This article aimed to analyze the efficacy and safety of emerging intravesical therapies for non-muscle-invasive bladder cancer unresponsive to Bacillus Calmette-Guérin (BCG), considering their potential as an alternative to radical cystectomy. This is a systematic review conducted according to PRISMA 2020, with searches in PubMed, BVS, LILACS and SciELO, including primary studies published between 2018 and 2026 with free full-text access. Methodological quality was appraised with the Joanna Briggs Institute tools. Twelve studies made up the sample. The sustained-release gemcitabine system TAR-200 achieved a complete response rate of 82.4% in carcinoma *in situ*, with a median duration of 25.8 months. Nadofaragene firadenovec reached 53.4% response at three months, but only 24.3% of patients maintained it at one year. Intravesical gemcitabine kept 68% of patients recurrence-free at one year at low cost, whereas chemohyperthermia showed inferior results and a high rate of extravesical disease. These therapies offer safe bladder preservation to selected patients, without replacing cystectomy in surgical candidates with aggressive disease.

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

[1]médica CRM :32400.
[2]Estudante de medicina.
[3]Estudante de medicina.
[4]Estudante de medicina.

RESUMEN: Este artículo buscó analizar la eficacia y la seguridad de las terapias intravesicales emergentes en el cáncer de vejiga no músculo-invasivo refractario al Bacilo Calmette-Guérin (BCG), considerando su potencial como alternativa a la cistectomía radical. Se trata de una revisión sistemática realizada según PRISMA 2020, con búsqueda en PubMed, BVS, LILACS y SciELO e inclusión de estudios primarios publicados entre 2018 y 2026, disponibles en texto completo y de forma gratuita. La calidad metodológica se evaluó con las herramientas del Joanna Briggs Institute. Doce estudios conformaron la muestra. El sistema de liberación prolongada de gemcitabina TAR-200 obtuvo una respuesta completa del 82,4% en el carcinoma *in situ*, con una duración mediana de 25,8 meses. El nadofaragene firadenovec alcanzó un 53,4% de respuesta a los tres meses, pero solo el 24,3% de los pacientes la mantenía al año. La gemcitabina intravesical mantuvo al 68% de los pacientes libres de recurrencia al año, a bajo costo, mientras que la quimiohipertermia presentó resultados inferiores y una alta tasa de enfermedad extravesical. Estas terapias ofrecen preservación vesical segura a pacientes seleccionados, sin sustituir la cistectomía en candidatos quirúrgicos con enfermedad agresiva.

Palabras clave: Neoplasias de la Vejiga Urinaria. Vacuna BCG. Administración Intravesical.

1 INTRODUÇÃO

O câncer de bexiga vem ganhando espaço nas estatísticas oncológicas. Em 2022, foram estimados cerca de 614 mil casos novos e 220 mil óbitos pela doença no mundo, com predomínio claro no sexo masculino (Bray *et al.*, 2024). No Brasil, a estimativa do Instituto Nacional de Câncer (INCA) para o triênio 2023-2025 é de 11.370 casos novos por ano, dos quais 7.870 em homens (Santos *et al.*, 2023).

Cerca de três em cada quatro diagnósticos correspondem a tumores não músculo-invasivos, categoria que reúne lesões papilares Ta, tumores T1 e o carcinoma *in situ* (CIS). Nos casos de alto risco, o tratamento padrão é a ressecção transuretral seguida de instilações de Bacilo Calmette-Guérin (BCG), com indução e manutenção (Gontero *et al.*, 2024; Holzbeierlein *et al.*, 2024). O problema é que uma parte considerável desses pacientes recidiva ou não chega a responder.

A falha ao BCG, porém, não é um fenômeno único. A doença refratária é aquela que persiste ou progride durante o tratamento; a recidivante reaparece depois de uma resposta inicial; e a intolerância impede que o paciente complete o esquema por causa dos efeitos adversos (Roumiguié *et al.*, 2022). A distinção tem peso clínico, porque pacientes com recidiva tardia costumam responder melhor a novas terapias do que os refratários. Somam-se a isso as

sucessivas faltas de BCG no mercado mundial, que levaram a reduções de dose e a esquemas encurtados, com aumento das taxas de falha (Lee *et al.*, 2026).

Para organizar esse cenário, o International Bladder Cancer Group (IBCG) e a Food and Drug Administration (FDA) consolidaram o conceito de doença não responsiva ao BCG. Ele inclui o CIS persistente ou recorrente em até 12 meses após BCG adequado, a recidiva papilar de alto grau em até seis meses e o tumor T1 de alto grau na primeira avaliação após a indução (Roumiguié *et al.*, 2022). Esses pacientes dificilmente se beneficiam de novas doses de BCG, e as diretrizes indicam a cistectomia radical como conduta de referência (Gontero *et al.*, 2024; Holzbeierlein *et al.*, 2024).

Na prática, a recomendação esbarra no próprio procedimento. A cistectomia radical tem taxas elevadas de complicações precoces e mortalidade em 90 dias que não pode ser ignorada, sobretudo em idosos (Maibom *et al.*, 2021). O ensaio BRAVO mostrou como é difícil convencer pacientes com doença de alto risco a aceitar a randomização para a retirada da bexiga (Catto *et al.*, 2021), e dados de mundo real confirmam que a cistectomia é realizada em uma minoria dos casos elegíveis (Musat *et al.*, 2022).

Esse vazio abriu espaço para alternativas de preservação vesical. O pembrolizumabe sistêmico foi aprovado com base em resposta completa de 41% aos três meses no CIS não responsivo ao BCG, mas carrega o risco de eventos imunomediados (Balar *et al.*, 2021). Pela via intravesical, surgiram a terapia gênica com nadofaragene firadenovec, o superagonista de interleucina-15 N-803 associado ao BCG, com resposta completa em torno de 71% (Chamie *et al.*, 2023), os sistemas de liberação prolongada de gencitabina, os esquemas de quimioterapia combinada e a quimio-hipertermia.

Cada uma dessas estratégias parte de um raciocínio biológico diferente. O nadofaragene firadenovec é um adenovírus não replicante que leva ao urotélio o gene do interferon alfa-2b, fazendo a própria parede vesical produzir a citocina, com aplicação a cada três meses (Boorjian *et al.*, 2021). O TAR-200 é um dispositivo inserido na bexiga em procedimento ambulatorial, que libera gencitabina de forma contínua e contorna o curto tempo de contato das instilações convencionais (Daneshmand *et al.*, 2025).

Os esquemas quimioterápicos seguem outra lógica. A gencitabina isolada ou associada ao docetaxel usa fármacos baratos e amplamente disponíveis, o que a torna atraente em sistemas

com orçamento restrito (Lee *et al.*, 2026). Já a quimio-hipertermia aquece a solução de mitomicina C ou epirrubicina a cerca de 43 °C, o que aumenta a permeabilidade das células tumorais ao quimioterápico e estimula uma resposta imune local (Anastay *et al.*, 2023). São propostas distintas em custo, logística e maturidade de evidência, e esse contraste precisa ser considerado na escolha do tratamento.

Diante disso, este estudo justifica-se por reunir e analisar criticamente uma evidência dispersa e de qualidade variável sobre as terapias intravesicais após falha ao BCG. Assim, contribui para orientar decisões clínicas e pesquisas futuras e amplia a discussão sobre alternativas seguras à cistectomia radical. O tema tem relevância especial para pacientes idosos e para o Sistema Único de Saúde (SUS), onde custo e acesso definem o tratamento.

Este estudo teve como objetivo analisar, a eficácia e a segurança das terapias intravesicais emergentes no tratamento do câncer de bexiga não músculo-invasivo refratário ao BCG, considerando seu potencial como alternativa à cistectomia radical.

2 MÉTODOS

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, conduzida e relatada conforme as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA 2020). A pergunta norteadora foi estruturada pela estratégia PICO: em adultos com câncer de bexiga não músculo-invasivo de alto risco refratário ou não responsivo ao BCG (P), quais são a eficácia e a segurança das terapias intravesicais emergentes (I), comparadas à cistectomia, a outras terapias ou sem comparador (C), em termos de resposta completa, sobrevida livre de recorrência, progressão, preservação vesical e eventos adversos (O)?

A busca foi realizada nas bases PubMed/MEDLINE, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), LILACS e SciELO. Foram combinados descritores do DeCS e do MeSH conforme apresentado no quadro 1.

Quadro 1 – Estruturação da pergunta de pesquisa pela estratégia PICO e estratégias de busca aplicadas em cada base de dados.

Base de dados	Estratégia de busca	Resultados
PubMed/MEDLINE	*("Non-Muscle Invasive Bladder Neoplasms"[MeSH] OR "Urinary Bladder Neoplasms"[MeSH] OR "non-muscle invasive bladder cancer"[tiab] OR "non-muscle-invasive bladder cancer"[tiab] OR NMIBC[tiab]) AND ("BCG Vaccine"[MeSH] OR "BCG-unresponsive"[tiab] OR "BCG unresponsive"[tiab] OR "BCG failure"[tiab] OR "BCG refractory"[tiab] OR "BCG-refractory"[tiab]) AND ("Administration, Intravesical"[MeSH] OR intravesical[tiab] OR "bladder-sparing"[tiab] OR "bladder preservation"[tiab] OR nadofaragene[tiab] OR "TAR-200"[tiab] OR gemcitabine[tiab] OR docetaxel[tiab] OR cretostimogene[tiab] OR "N-803"[tiab] OR "hyperthermic intravesical chemotherapy"[tiab] OR HIVEC[tiab]) NOT (review[pt] OR "systematic review"[pt] OR "meta-analysis"[pt] OR "case reports"[pt])*	1,849
BVS/LILACS	(mh:"Neoplasias da Bexiga Urinária" OR "câncer de bexiga não músculo-invasivo" OR "non-muscle invasive bladder cancer" OR "cáncer de vejiga no músculo invasivo") AND (mh:"Vacina BCG" OR "falha ao BCG" OR "BCG-unresponsive" OR "BCG failure" OR "refratário ao BCG" OR "refractario al BCG") AND (mh:"Administração Intravesical" OR intravesical OR "preservação vesical" OR "bladder-sparing" OR nadofaragene OR "TAR-200" OR gencitabina OR gemcitabine OR docetaxel OR "quimioterapia intravesical hipertérmica" OR HIVEC)	3.036
SciELO	(("bladder cancer" OR "câncer de bexiga" OR "cáncer de vejiga" OR "bladder neoplasms") AND (BCG) AND (intravesical OR gemcitabine OR gencitabina OR "bladder-sparing" OR "preservação vesical"))	09

Fonte: Elaborado pelos autores, 2026.

Foram incluídos estudos primários (ensaios clínicos e coortes prospectivas ou retrospectivas) publicados entre janeiro de 2018 e outubro de 2026, em português, inglês ou espanhol, com pacientes adultos após falha ao BCG submetidos a terapia de administração

intravesical, disponíveis na íntegra e de forma gratuita. Foram excluídos revisões de qualquer natureza, metanálises, editoriais, cartas, resumos de congresso, relatos de caso, estudos restritos a pacientes virgens de BCG, estudos com terapias exclusivamente sistêmicas e artigos de acesso pago.

A seleção ocorreu em três etapas: remoção de duplicatas, leitura de títulos e resumos e leitura integral dos textos elegíveis. A busca inicial recuperou [n] registros, dos quais [n] eram duplicatas. Após a triagem de títulos e resumos, [n] artigos seguiram para leitura integral, e 12 compuseram a amostra final. Nas bases LILACS e SciELO, os registros recuperados correspondiam a revisões ou relatos de caso, e nenhum atendeu aos critérios de inclusão. O processo foi registrado em fluxograma PRISMA.

Os dados foram extraídos em instrumento próprio, contendo código do estudo, autoria e ano, periódico, base de dados, delineamento, terapia avaliada e principais resultados. Sempre que disponíveis, foram registrados o número de pacientes, a proporção com CIS, o tempo de seguimento, a taxa de resposta completa, a sobrevida livre de recorrência, a progressão para doença músculo-invasiva, a necessidade de cistectomia e os eventos adversos de grau 3 ou superior.

A qualidade metodológica foi avaliada com as listas de verificação do *Joanna Briggs Institute* (JBI). Para os ensaios de braço único, aplicou-se o instrumento para estudos quase-experimentais, com nove itens; para as coortes, o instrumento para estudos de coorte, com 11 itens. Cada item foi respondido como sim, não, incerto ou não aplicável. Considerou-se qualidade alta quando o estudo atendia 70% ou mais dos itens, moderada entre 50% e 69% e baixa abaixo de 50%. A avaliação não serviu para excluir estudos, e sim para ponderar o peso de cada achado na discussão.

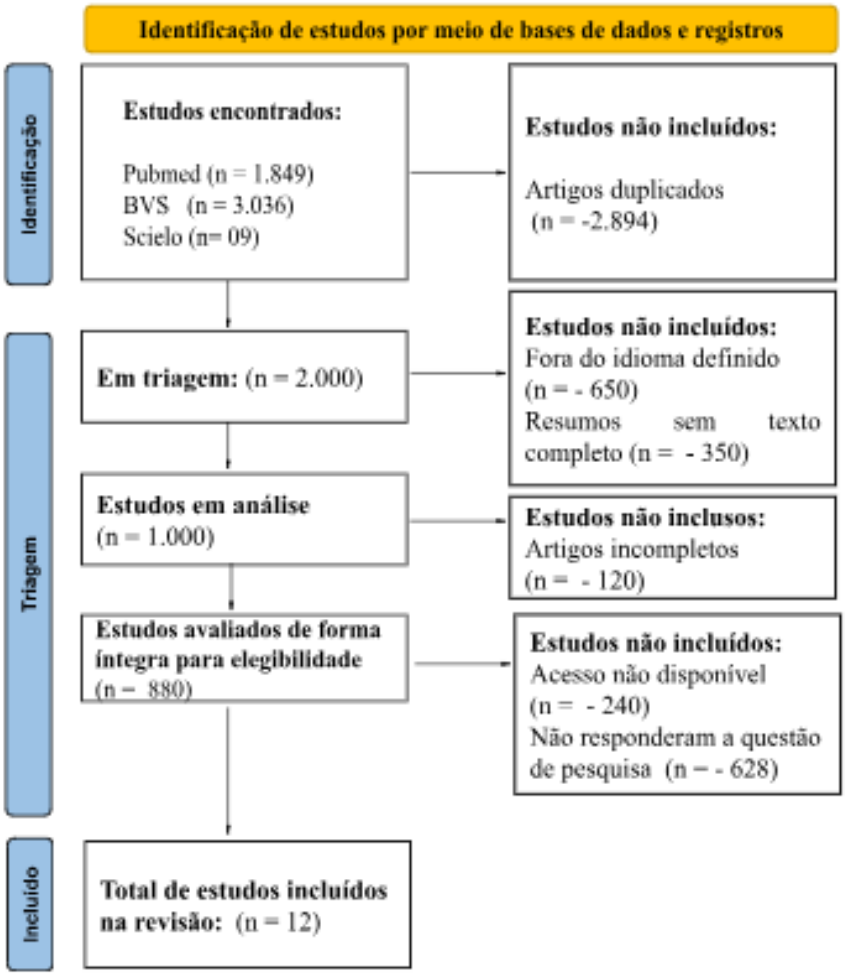
Por utilizar apenas dados públicos, a pesquisa dispensou apreciação pelo Comitê de Ética em Pesquisa. Assim, o processo de seleção dos estudos da amostra foi detalhado no fluxograma PRISMA.

3 RESULTADOS

A busca inicial recuperou 4.894 estudos, sendo 1.849 no PubMed, 3.036 na BVS e 9 na SciELO. Após a exclusão de 2.894 duplicados, 2.000 registros seguiram para triagem, dos quais

650 foram excluídos por estarem fora do idioma definido e 350 por não apresentarem texto completo. Dos 1.000 estudos restantes, 120 foram removidos por estarem incompletos, e 880 foram avaliados na íntegra quanto à elegibilidade. Nessa etapa, 240 foram excluídos por acesso indisponível e 628 por não responderem à questão de pesquisa, resultando em 12 estudos incluídos na revisão (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma PRISMA.



Fonte: Elaborado pelos autores, 2026.

A amostra reuniu 12 estudos publicados entre 2018 e 2026. Quanto ao delineamento, houve um ensaio clínico de fase 3 e seu seguimento de cinco anos, um estudo de fase IIb com

coortes paralelas, um estudo aberto de braço único e oito coortes retrospectivas. As pesquisas foram conduzidas nos Estados Unidos, Holanda, Itália, França, Suíça e Coreia do Sul, além de um estudo multinacional. A Tabela 1 sintetiza as características e os achados de cada estudo.

Tabela 1 – Estudos incluídos na amostra, segundo autoria, periódico, base, delineamento, terapia avaliada e principais resultados.

Código	Autor/Ano	Periódico	Base	Tipo de estudo	Terapia avaliada	Principais resultados
E1	De Jong *et al.* (2018)	Bladder Cancer	PubMed	Coorte retrospectiva	Quimioterapia intravesical hipertérmica (HIVEC)	55 pacientes não responsivos ao BCG; sobrevida livre de doença mediana de 17,7 meses; progressão em quatro e eventos adversos graves em dois
E2	Hurle *et al.* (2020)	BJUI Compass	PubMed	Estudo aberto de braço único	Gencitabina intravesical	Sobrevida livre de doença de 50%, 44,4% e 31,7% aos 6, 12 e 24 meses; sobrevida livre de progressão de 80,1% e 69,6% aos 12 e 24 meses
E3	Boorjian *et al.* (2021)	Lancet Oncology	PubMed	Ensaio fase 3, multicêntrico, aberto	Nadofaragene firadenovec	157 pacientes em 33 centros; resposta completa de 53,4% aos 3 meses no CIS, caindo para 24,3% aos 12 meses; eventos grau 3 raros e nenhum óbito relacionado
E4	Chiancone *et al.* (2021)	Arab Journal of Urology	PubMed	Coorte retrospectiva	HIVEC com mitomicina C	72 pacientes; tumores múltiplos e mais de uma recidiva por ano associaram-se à falha; menor relação neutrófilo-linfócito associou-se à resposta
E5	Anastay *et al.* (2023)	Cancers	PubMed	Coorte retrospectiva multicêntrica	HIVEC com mitomicina C	116 pacientes, 36 com CIS; sobrevida livre de recorrência de 36,8% em 2 anos; progressão em 12,9%; sem eventos grau 3 ou 4

Código	Autor/Ano	Periódico	Base	Tipo de estudo	Terapia avaliada	Principais resultados
E6	Tan *et al.* (2023)	European Urology Open Science	PubMed	Coorte retrospectiva comparativa	Preservação vesical versus cistectomia precoce	114 pacientes, 76 em preservação vesical; aos 60 meses, 37% livres de recorrência de alto grau, 83% livres de progressão e 58% sem cistectomia; sobrevida global sem diferença
E7	Narayan *et al.* (2024)	Journal of Urology	PubMed	Seguimento de 5 anos de ensaio fase 3	Nadofaragene firadenovec	5 pacientes progrediram para doença músculo-invasiva; preservação vesical em quase metade do grupo CIS aos 60 meses; livre de recorrência de alto grau aos 57 meses em 5,8% no CIS
E8	Blanc *et al.* (2024)	Cancers	PubMed	Coorte retrospectiva bicêntrica	HIVEC com epirrubicina	39 pacientes; sobrevida livre de recorrência intravesical de 94,8% e 80% em 12 e 24 meses; recorrência extravesical em 36%
E9	McElree *et al.* (2024)	Cancers	PubMed	Coorte retrospectiva	Gencitabina e cabazitaxel intravesicais com pembrolizumabe sistêmico	26 pacientes multitratados; sobrevida livre de recorrência de 77% e 52% em 1 e 2 anos; sobrevida câncer-específica de 96% em 2 anos
E10	Daneshmand *et al.* (2025)	Journal of Clinical Oncology	PubMed	Fase IIb, coortes paralelas (SunRISe-1)	TAR-200 (liberação prolongada de gencitabina)	Resposta completa de 82,4% no CIS, com duração mediana de 25,8 meses; eventos grau 3 ou mais em 12,9%
E11	Lee *et al.* (2026)	Cancer Research and Treatment	PubMed	Coorte retrospectiva multicêntrica	Gencitabina intravesical	131 pacientes; sobrevida livre de recorrência de 68% e 42% em 1 e 2 anos; 5,3% não completaram a indução
E12	Reichard *et al.* (2026)	Translational Andrology and Urology	PubMed	Coorte observacional retrospectiva	Reindução com nadofaragene firadenovec	13 pacientes reinduzidos; 30,8% alcançaram resposta completa após a primeira dose de reindução

Fonte: Elaborado pelos autores, 2026.

As terapias se distribuíram em quatro grupos. A terapia gênica com nadofaragene firadenovec apareceu em três estudos (E3, E7 e E12), sendo que E3 e E7 analisam a mesma população em momentos diferentes. O sistema de liberação prolongada TAR-200 foi avaliado em um estudo (E10). A quimioterapia intravesical, isolada ou combinada, esteve presente em três estudos (E2, E9 e E11), e a quimio-hipertermia em quatro (E1, E4, E5 e E8). O estudo E6 comparou as estratégias de preservação vesical como conjunto à cistectomia precoce.

No ensaio de fase 3 com nadofaragene, 53,4% dos pacientes com CIS atingiram resposta completa aos três meses, mas apenas 24,3% a mantinham aos 12 meses (Boorjian *et al.*, 2021). No seguimento de cinco anos, a proporção livre de recorrência de alto grau aos 57 meses foi de 5,8% no grupo CIS e 15% no grupo papilar, embora quase metade dos pacientes com CIS ainda preservasse a bexiga aos 60 meses (Narayan *et al.*, 2024). Em cenário de vida real, a reindução após falha inicial resgatou 4 de 13 pacientes (Reichard *et al.*, 2026).

O TAR-200 produziu a maior taxa de resposta da amostra. Na coorte de CIS do SunRISe-1, 82,4% dos 85 pacientes tiveram resposta completa confirmada centralmente, com 45,9% mantendo a resposta aos 12 meses e duração mediana de 25,8 meses. Na coorte papilar, a sobrevida livre de doença em 12 meses foi de 70,2%. Eventos grau 3 ou mais relacionados ao tratamento ocorreram em 12,9% da coorte de CIS, e 8,2% dos pacientes progrediram para T2 ou mais (Daneshmand *et al.*, 2025).

Entre os esquemas quimioterápicos, a gencitabina isolada alcançou sobrevida livre de recorrência de 68% em um ano em 131 pacientes coreanos, com apenas 5,3% de abandono da indução (Lee *et al.*, 2026), e sobrevida livre de doença de 44,4% em 12 meses no estudo italiano de braço único (Hurle *et al.*, 2020). Em pacientes já refratários ao docetaxel, com mediana de quatro induções prévias, a combinação de gencitabina e cabazitaxel com pembrolizumabe manteve 52% livres de recorrência em dois anos (McElree *et al.*, 2024).

Na avaliação da qualidade metodológica, seis estudos foram classificados como de qualidade alta, cinco como moderada e um como baixa. Os ensaios clínicos com nadofaragene e TAR-200 tiveram o melhor desempenho, favorecidos por critérios de inclusão padronizados, avaliação protocolada da resposta e seguimento sistemático. As principais fragilidades das coortes foram a ausência de grupo comparador, o controle insuficiente de fatores de confusão e

o seguimento curto. O estudo sobre reindução com nadofaragene ficou com a pior pontuação, pela amostra de 13 pacientes, pelo desenho retrospectivo e pela falta de análise ajustada.

Tabela 2 – Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos, segundo as ferramentas do Joanna Briggs Institute.

Código	Delineamento	Instrumento JBI	Itens atendidos	Principais limitações	Qualidade
E1	Coorte retrospectiva	Estudos de coorte (11 itens)	7/11 (64%)	Sem grupo comparador; fatores de confusão não ajustados	Moderada
E2	Estudo aberto de braço único	Quase-experimental (9 itens)	5/9 (56%)	Sem controle; inclusão de pacientes intolerantes ao BCG; amostra pequena	Moderada
E3	Ensaio fase 3 de braço único	Quase-experimental (9 itens)	7/9 (78%)	Ausência de grupo controle; ausência de medida basal comparativa	Alta
E4	Coorte retrospectiva	Estudos de coorte (11 itens)	7/11 (64%)	Unicêntrico; inclusão de intolerantes; desfecho principal voltado a marcadores	Moderada
E5	Coorte retrospectiva multicêntrica	Estudos de coorte (11 itens)	8/11 (73%)	Subgrupo com CIS pequeno; sem biópsias sistemáticas após o tratamento	Alta
E6	Coorte retrospectiva comparativa	Estudos de coorte (11 itens)	9/11 (82%)	Viés de seleção entre grupos; registro de um único centro	Alta
E7	Seguimento de ensaio fase 3	Quase-experimental (9 itens)	7/9 (78%)	Perdas ao longo de cinco anos; sem grupo controle	Alta
E8	Coorte retrospectiva bicêntrica	Estudos de coorte (11 itens)	6/11 (55%)	39 pacientes; população mista de recidivantes e não responsivos	Moderada
E9	Coorte retrospectiva	Estudos de coorte (11 itens)	6/11 (55%)	Unicêntrico; trato superior e inferior analisados juntos; via sistêmica associada	Moderada
E10	Fase IIb de coortes paralelas	Quase-experimental (9 itens)	8/9 (89%)	Sem grupo controle; patrocínio integral da indústria	Alta
E11	Coorte retrospectiva multicêntrica	Estudos de coorte (11 itens)	8/11 (73%)	Eventos adversos sem graduação padronizada; sem grupo comparador	Alta
E12	Coorte observacional retrospectiva	Estudos de coorte (11 itens)	4/11 (36%)	13 pacientes; prática privada única; sem análise ajustada	Baixa

Fonte: Elaborado pelos autores, 2026.

4 DISCUSSÃO

Os resultados desta revisão indicam que, no câncer de bexiga não músculo-invasivo refratário ao BCG, alcançar a resposta é mais fácil do que mantê-la. O nadofaragene firadenovec mostra bem esse padrão: a resposta completa de 53,4% aos três meses caiu para 24,3% em um ano (Boorjian *et al.*, 2021), abaixo do patamar de 30% em 12 meses que se costuma exigir de terapias para essa população. Ainda assim, quase metade dos pacientes com CIS preservava a bexiga após cinco anos, embora apenas 5,8% estivessem livres de recorrência de alto grau (Narayan *et al.*, 2024). Essa diferença sugere que a preservação vesical, nesse grupo, dependeu menos da resposta inicial ao agente e mais de tratamentos sucessivos ao longo do seguimento.

O TAR-200 é o agente com o melhor desempenho de curto prazo na amostra. A resposta de 82,4% e a manutenção de 45,9% aos 12 meses superam o pembrolizumabe sistêmico, cuja resposta aos três meses foi de 41% (Balar *et al.*, 2021), e ficam acima do nadofaragene no mesmo intervalo. Há, porém, razões para cautela. O estudo não teve grupo controle, o seguimento mediano dos respondedores foi de 20,2 meses e o patrocínio foi integralmente da indústria. Em contrapartida, a exigência de confirmação central da resposta e a suspensão obrigatória do tratamento nos não respondedores tornam o resultado mais robusto do que o de estudos que permitiam reindução (Daneshmand *et al.*, 2025).

Os ensaios pivotais do nadofaragene interrompiam o tratamento na ausência de resposta aos três meses. Reichard *et al.* (2026) mostraram que uma nova dose resgatou cerca de 30% dos não respondedores. A amostra é pequena e retrospectiva, mas sugere que os protocolos de registro podem subestimar o que o agente entrega na prática, e que comparar taxas de resposta entre estudos com e sem reindução é comparar coisas diferentes.

A amostra também sugere que CIS e doença papilar isolada não devem ser analisados como um bloco só. No ensaio do nadofaragene, os pacientes sem CIS tiveram 72,9% livres de recorrência de alto grau aos três meses e mantiveram a bexiga com mais frequência aos cinco anos do que o grupo com CIS (Boorjian *et al.*, 2021; Narayan *et al.*, 2024). Com TAR-200, a coorte papilar teve 70,2% livres de doença em 12 meses, resultado que os próprios autores apontam como o mais alto já descrito nesse cenário (Daneshmand *et al.*, 2025). Na quimio-hipertermia, a curva do CIS ficou claramente abaixo da curva papilar (Anastay *et al.*, 2023).

Esse padrão tem implicação prática. O CIS é a forma mais agressiva e a que mais pesa na indicação de cistectomia, e é justamente nela que as diferenças entre agentes ficam mais evidentes. Na doença papilar ressecada por completo, opções mais simples, como a gencitabina, parecem entregar controle aceitável. Já no CIS, a escolha do agente faz mais diferença, e os dados disponíveis favorecem o TAR-200.

A quimioterapia intravesical convencional ocupa um lugar curioso. Os números de Lee *et al.* (2026), com 68% livres de recorrência em um ano, se aproximam dos obtidos com agentes novos e muito mais caros, e a tolerância foi excelente. Hurle *et al.* (2020) encontraram resultados menos favoráveis, com 44,4% livres de doença em 12 meses, o que reflete diferenças de população, já que o estudo italiano incluiu também pacientes intolerantes ao BCG. Em ambos, o desfecho foi sobrevida livre de recorrência, e não resposta completa em CIS, o que impede colocar esses resultados lado a lado com os do TAR-200. Ainda assim, para sistemas de saúde com orçamento restrito, como o brasileiro, a gencitabina é a alternativa mais factível, e essa realidade raramente aparece nos ensaios patrocinados.

O estudo de McElree *et al.* (2024) acrescenta um dado relevante para a prática: mesmo após múltiplas falhas, inclusive ao docetaxel, metade dos pacientes ainda estava livre de recorrência em dois anos com gencitabina, cabazitaxel e pembrolizumabe. O esquema, porém, mistura uma via intravesical e uma sistêmica, o que dificulta saber quanto do efeito vem de cada componente. Também transfere ao paciente a toxicidade imunomediada que a via intravesical pretendia evitar.

A quimio-hipertermia foi o grupo com resultados menos convincentes. A sobrevida livre de recorrência de 36,8% em dois anos (Anastay *et al.*, 2023) e a mediana de 17,7 meses (De Jong *et al.*, 2018) ficam aquém do observado com TAR-200 ou gencitabina em coortes recentes. Anastay *et al.* (2023) concluíram que o CIS não contraindica o método, já que a diferença entre 19,9% e 43,7% não foi significativa. Com apenas 36 pacientes com CIS, porém, o estudo não tinha poder para detectar essa diferença, e a ausência de significância não equivale a equivalência. A leitura mais prudente é que o CIS continua sendo um sinal de pior resposta à hipertermia.

O achado mais preocupante da amostra veio de Blanc *et al.* (2024). O controle intravesical com epirrubicina aquecida foi de 80% em dois anos, mas mais de um terço dos pacientes

desenvolveu doença fora da bexiga, e quase todos os que evoluíram com metástases já tinham apresentado doença extravesical. Desfechos restritos à bexiga podem passar uma impressão falsa de controle oncológico. Qualquer estratégia de preservação vesical precisa incluir vigilância do trato urinário superior e da uretra prostática, independentemente do agente utilizado.

Quanto à segurança, os agentes intravesicais mantiveram um perfil favorável. Os eventos foram, em sua maioria, sintomas urinários leves e transitórios, com eventos grau 3 raros no nadofaragene (Boorjian *et al.*, 2021) e ausentes nas coortes de hipertermia (Anastay *et al.*, 2023; Blanc *et al.*, 2024). O TAR-200 teve 12,9% de eventos grau 3 ou mais, quase todos urinários (Daneshmand *et al.*, 2025). O contraste com as terapias sistêmicas é evidente: quando cetrelimabe foi associado ao TAR-200 no mesmo estudo, a taxa de eventos graves subiu para 37,7%, sem ganho de resposta. O benefício da via intravesical, portanto, não é apenas de conveniência.

As taxas de progressão para doença músculo-invasiva na amostra variaram de cerca de 3% no seguimento longo do nadofaragene (Narayan *et al.*, 2024) a 12,9% na hipertermia (Anastay *et al.*, 2023), e o tumor T1 e o tamanho acima de 3 cm surgiram como preditores de progressão. Os dados apontam que a preservação vesical é razoável para pacientes selecionados, mas não autorizam oferecê-la de forma indiscriminada a quem tem condições cirúrgicas e doença de comportamento agressivo.

A logística de cada terapia também entra na decisão, embora raramente apareça nos estudos como desfecho. O nadofaragene exige uma única instilação a cada três meses (Boorjian *et al.*, 2021). O TAR-200 demanda trocas a cada três semanas nos primeiros seis meses, em procedimento rápido no consultório, mas o dispositivo permanece na bexiga e causou interrupções de dose em 31,8% dos pacientes (Daneshmand *et al.*, 2025).

A gencitabina segue o esquema clássico de seis instilações semanais e manutenção mensal (Lee *et al.*, 2026), e a quimio-hipertermia depende de equipamento específico e de sessões mais longas. Para um paciente idoso, que mora longe do centro de referência, essas diferenças podem pesar tanto quanto alguns pontos percentuais de resposta. O custo, por sua vez, separa os agentes de forma ainda mais nítida. As terapias com maior volume de evidência prospectiva, como nadofaragene e TAR-200, são também as mais caras e as de acesso mais limitado fora dos

Estados Unidos e da Europa. A gencitabina, com evidência de menor qualidade, é a única realmente disponível na maior parte dos serviços públicos. Esse descompasso entre força da evidência e acesso real é um dos achados mais relevantes desta revisão para a realidade brasileira.

5 CONCLUSÃO

As terapias intravesicais emergentes têm eficácia clinicamente relevante no câncer de bexiga não músculo-invasivo refratário ao BCG, com perfil de segurança superior ao das alternativas sistêmicas. O TAR-200 reúne a evidência mais forte de resposta inicial e de durabilidade em curto prazo. O nadofaragene responde bem no início, mas perde efeito ao longo do primeiro ano, e a reindução surge como estratégia promissora para recuperar parte dos não respondedores. A gencitabina, isolada ou combinada, oferece resultados competitivos a custo menor, ainda que apoiados em evidência de menor qualidade. A quimio-hipertermia mostrou resultados inferiores e exige cautela no CIS e vigilância rigorosa de doença extravesical.

Nenhuma dessas opções substitui a cistectomia radical em pacientes aptos com doença de alto risco. Seu papel atual é oferecer preservação vesical segura a pacientes selecionados que não podem ou não desejam a cirurgia. Ensaios comparativos entre agentes, com definições padronizadas de falha ao BCG e seguimento longo, são necessários para orientar a escolha. Também fazem falta estudos em países de média renda, onde custo e disponibilidade definem, na prática, qual terapia o paciente vai receber.

REFERÊNCIAS

ANASTAY, V. *et al.* Is CIS a contraindication to hyperthermic intravesical chemotherapy (HIVEC) after BCG-failure? **Cancers**, Basel, v. 15, n. 5, p. 1455, 2023. DOI: 10.3390/cancers15051455.

BALAR, A. V. *et al.* Pembrolizumab monotherapy for the treatment of high-risk non-muscle-invasive bladder cancer unresponsive to BCG (KEYNOTE-057): an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 study. **The Lancet Oncology**, London, v. 22, n. 7, p. 919-930, 2021. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00147-9.

BLANC, J. *et al.* Hyperthermic intravesical chemotherapy (HIVEC) using epirubicin in an optimized setting in patients with NMIBC recurrence after failed BCG therapy. **Cancers**, Basel, v. 16, n. 7, p. 1398, 2024. DOI: 10.3390/cancers16071398.

BOORJIAN, S. A. *et al.* Intravesical nadofaragene firadenovec gene therapy for BCG-unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer: a single-arm, open-label, repeat-dose clinical trial. **The Lancet Oncology**, London, v. 22, n. 1, p. 107-117, 2021. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30540-4.

BRAY, F. *et al.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, Hoboken, v. 74, n. 3, p. 229-263, 2024. DOI: 10.3322/caac.21834.

CATTO, J. W. F. *et al.* Radical cystectomy against intravesical BCG for high-risk high-grade nonmuscle invasive bladder cancer: results from the randomized controlled BRAVO-feasibility study. **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 39, n. 3, p. 202-214, 2021. DOI: 10.1200/JCO.20.01665.

CHAMIE, K. *et al.* IL-15 superagonist NAI in BCG-unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer. **NEJM Evidence**, Boston, v. 2, n. 1, EVIDoa2200167, 2023. DOI: 10.1056/EVIDoa2200167.

CHIANCONE, F. *et al.* Impact of systemic inflammatory markers on the response to hyperthermic intravesical chemotherapy (HIVEC) in patients with non-muscle-invasive bladder cancer after bacillus Calmette-Guérin failure. **Arab Journal of Urology**, Abingdon, 2021. DOI: 10.1080/2090598X.2021.1874627.

DANESHMAND, S. *et al.* TAR-200 for bacillus Calmette-Guérin-unresponsive high-risk non-muscle-invasive bladder cancer: results from the phase IIb SunRISe-1 study. **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 43, n. 33, p. 3578-3588, 2025. DOI: 10.1200/JCO-25-01651.

DE JONG, J. J. *et al.* Hyperthermic intravesical chemotherapy for BCG unresponsive non-muscle invasive bladder cancer patients. **Bladder Cancer**, Amsterdam, v. 4, n. 4, p. 395-401, 2018. DOI: 10.3233/BLC-180191.

GONTERO, P. *et al.* European Association of Urology guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer (TaT1 and carcinoma *in situ*): a summary of the 2024 guidelines update. **European Urology**, Amsterdam, v. 86, n. 6, p. 531-549, 2024.

HOLZBEIERLEIN, J. M. *et al.* Diagnosis and treatment of non-muscle invasive bladder cancer: AUA/SUO guideline: 2024 amendment. **The Journal of Urology**, Philadelphia, v. 211, n. 4, p. 533-538, 2024. DOI: 10.1097/JU.0000000000003846.

HURLE, R. *et al.* Intravesical gemcitabine as bladder-preserving treatment for BCG unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer: results from a single-arm, open-label study. **BJUI Compass**, Hoboken, v. 1, n. 4, p. 126-132, 2020. DOI: 10.1002/bco2.28.

LEE, H. W. *et al.* Real-world efficacy of intravesical gemcitabine for BCG-unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer. **Cancer Research and Treatment**, Seoul, v. 58, n. 2, p. 591-602, 2026. DOI: 10.4143/crt.2025.100.

MAIBOM, S. L. *et al.* Short-term morbidity and mortality following radical cystectomy: a systematic review. **BMJ Open**, London, v. 11, n. 4, e043266, 2021. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-043266.

McELREE, I. M. *et al.* Sequential endoluminal gemcitabine and cabazitaxel with intravenous pembrolizumab as a bladder-preserving strategy for docetaxel-unresponsive non-muscle invasive urothelial carcinoma following transurethral resection of bladder tumor. **Cancers**, Basel, v. 16, n. 14, p. 2561, 2024. DOI: 10.3390/cancers16142561.

MUSAT, M. G. *et al.* Treatment outcomes of high-risk non-muscle invasive bladder cancer (HR-NMIBC) in real-world evidence (RWE) studies: systematic literature review (SLR). **ClinicoEconomics and Outcomes Research**, Auckland, v. 14, p. 35-48, 2022. DOI: 10.2147/CEOR.S341896.

NARAYAN, V. M. *et al.* Efficacy of intravesical nadofaragene firadenovec for patients with bacillus Calmette-Guérin-unresponsive nonmuscle-invasive bladder cancer: 5-year follow-up from a phase 3 trial. **The Journal of Urology**, Philadelphia, v. 212, n. 1, p. 74-86, 2024. DOI: 10.1097/JU.0000000000004020.

REICHARD, C. *et al.* Analysis of real-world re-induction outcomes with nadofaragene firadenovec in patients with bacillus Calmette-Guérin (BCG)-unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer. **Translational Andrology and Urology**, Hong Kong, v. 15, n. 5, 2026. Disponível em: https://tau.amegroups.org/article/view/154397. Acesso em: 25 out. 2026.

ROUMIGUIÉ, M. *et al.* International Bladder Cancer Group consensus statement on clinical trial design for patients with bacillus Calmette-Guérin-exposed high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. **European Urology**, Amsterdam, v. 82, n. 1, p. 34-46, 2022. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.12.005.

SANTOS, M. O. *et al.* Estimativa de incidência de câncer no Brasil, 2023-2025. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Rio de Janeiro, v. 69, n. 1, e-213700, 2023.

TAN, W. S. *et al.* Bladder-sparing treatment in patients with bacillus Calmette-Guerin-unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer: an analysis of long-term survival outcomes. **European Urology Open Science**, Amsterdam, v. 53, p. 16-22, 2023. DOI: 10.1016/j.euros.2023.04.013