

Clinical Oncology Letters

METILNITROSOUREIA NA CARCINOGENESE DE BEXIGA: O QUE TEMOS PARA APRENDER EM UMA REVISÃO NARRATIVA

TMETHYLNITROSUREA IN BLADDER CARCINOGENESIS: WHAT CAN BE LEARNED FROM A NARRATIVE REVIEW

Esmeraldo Cristino Nobre Traquino¹; Conceição Aparecida Dornelas²; Jhonas Nathnael Menezes Ferreira³; Felipe Dias Gonsalves³; Esau Lima Brasilino de Freitas⁴

Como citar: Traquino ECN, Dornelas CA, Ferreira JNM, Gonsalves FD, Freitas ELB. Metilnitrosourea na carcinogênese de bexiga: o que temos para aprender em uma revisão narrativa. Clin Onc Let. 2026;6:e2026002. <https://doi.org/10.4322/col.2026.002>

RESUMO

INTRODUÇÃO: N-metil-N-nitrosourea (MNU) um agente cancerígeno, atua diretamente no urotélio para indução de câncer experimental de bexiga e em outros órgãos. O objetivo é uma revisão narrativa de diferentes protocolos de uso do N-metil-N-nitrosourea na carcinogênese da bexiga em roedores. **MÉTODO:** As bases pesquisadas foram Scientific Eletronic Library Online; PUBMED e GOOGLE ACADÊMICO, foram selecionados 22 artigos publicados nos intervalos dos anos 1972 a 2026. A revisão foi mediada pelos descritores, metilnitrosourea, câncer experimental de bexiga, ratos e camundongos. **RESULTADOS:** O N-metil-N-nitrosourea não é um carcinógeno específico para bexiga, e desta forma precisa ser inoculado na via vesical. O fracionamento das doses de modo semanal mostra uma tendência a uma melhor indução de câncer de bexiga, evidenciado. **CONCLUSÃO:** As vantagens gerais são de N-metil-N-nitrosourea ser um carcinógeno que tem menor custo e que pode produzir tumores vesicais em ratos Wistar em menos tempo que os demais carcinógenos vesicais disponíveis e maior desvantagem em relação a dose é a necessidade de longos períodos de observação para desenvolvimento tumoral. A pielonefrite e a perfuração uretral/vesical constituem as principais complicações pela via de inoculação intravesical.

Palavras-chave: Metilnitrosourea, carcinogênese, bexiga urinária, ratos

ABSTRACT

INTRODUCTION: N-methyl-N-nitrosourea (MNU), a carcinogenic agent, acts directly on the urothelium to induce experimental bladder cancer and cancer in other organs. The objective is a narrative review of different protocols for the use of N-methyl-N-nitrosourea in bladder carcinogenesis in rodents. **METHOD:** The databases searched were Scientific Electronic Library Online; PUBMED and GOOGLE SCHOLAR; 22 articles published between 1972 and 2026 were selected. The review was mediated by the descriptors: methylnitrosourea, experimental bladder cancer, rats, and mice. **RESULTS:** N-methyl-N-nitrosourea is not a bladder-specific carcinogen and therefore needs to be inoculated via the bladder. Fractionating the doses weekly shows a tendency towards better induction of bladder cancer, as evidenced. **CONCLUSION:** The general advantages of N-methyl-N-nitrosourea are that it is a lower-cost carcinogen that can produce bladder tumors in Wistar rats in less time than other available bladder carcinogens, and the major disadvantage regarding dosage is the need for long observation periods for tumor development. Pyelonephritis and urethral/bladder perforation are the main complications of intravesical inoculation.

Keywords: Methylnitrosourea, carcinogenesis, urinary bladder, rats

¹ Aluno de Doutorado do Programa de Pós-graduação Stricto Sensu em Patologia-UFC.

² Pesquisadora e Docente Permanente do PPGPatologia e PPGC Médico-Cirúrgicas-UFC.

³ Médico recém formado FAMED-UFC.

⁴ Aluno do curso de medicina FAMED/ UFC - bolsista de Iniciação Científica.

Financiamento: os autores declaram não ter suporte financeiro em organização específica ou agências de fomento para realização da pesquisa.

Conflito de interesses: os autores tomaram responsabilidades ao conteúdo e refutam qualquer conflito de interesses que possam ter influenciado nos resultados desta presente pesquisa.



Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Attribution, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.

INTRODUÇÃO

O câncer é um dos problemas de saúde pública em todos os continentes, figurando como uma das principais causas de morte e consequentemente uma das barreiras para o aumento da expectativa de vida.¹

Estimativas do presente ano de 2026 nos Estados Unidos da América, o número de casos novos de câncer de bexiga é de 84.530, e de morte é de 17.870 casos.²

Para o Brasil as estimativas para o câncer de bexiga na população geral são crescentes. As estimativas do câncer de bexiga em mulheres no Brasil no ano de 2022 foram de 4.938 casos e para 2030 serão de 6.083 casos.¹ A região sudeste do Brasil estatisticamente é a de maior incidência de câncer.^{3,4}

Recentemente Turcatto et al.,³ constataram que a incidência de internação por câncer geniturinário em homens aumentou de forma importante, na região sudeste nos últimos anos entretanto enquanto a faixa etária está entre a 5ª e 6ª década, o aumento ocorreu tanto para homens quanto para mulheres.

O câncer não apenas eleva a morbimortalidade mas ele tem um custo emocional, social e econômico. Se considera também o impacto quanto aos custos para países em desenvolvimento. Zaremba et al.⁵ em 2026 destacaram o ônus substancial dos custos não cobertos pelos diversos sistemas de saúde pública e privados que impactam nas famílias que muitas vezes são proporcionalmente muito mais elevados que os financiados pelos sistemas públicos ou privados considerando o nível sócio econômico da população em geral e as curvas de crescimento ascendentes da incidência de câncer previstas para os próximos anos.

Em razão da incidência em contínuo aumento do câncer, e em especial o de bexiga, se faz necessário uma atualização contínua de modelos experimentais de câncer de bexiga para que possamos compreender melhor a natureza da doença e testar novas terapias objetivando a prevenção e o controle da doença. Entre os carcinógenos atualmente disponíveis para estudo experimental escolhemos estudar o MNU (N-metil-N-nitrosourea).

O MNU (N-metil-N-nitrosourea) ou metilnitrosourea é um agente cancerígeno conhecido por atuar diretamente no urotélio após decomposição espontânea dependente do Potencial Hidrogeniônico (pH), sem necessidade de ativação metabólica, com propriedades de indução e promoção do câncer de bexiga em animais tanto em dose única quanto em doses fracionadas.⁶ O mesmo possui características físicas de um pó cristalino fino amarelo, estabilizado pela adição de 5% de ácido acético.⁶ É intrinsecamente instável, podem surgir variações na potência carcinogênica, a menos que se tome cuidado durante seu armazenamento, preparação e uso. Como promotor causa metilação persistente do Ácido Desoxirribonucleico (DNA).⁶

As bexigas submetidas à instilação de metilnitrosourea intravesical desenvolvem alterações neoplásicas progressivas e os tumores tornam-se progressivamente menos diferenciados com o tempo. Essas lesões progridem de hiperplasia, atipia, carcinoma in situ (CIS) e carcinoma papilar para grandes tumores invasivos musculares volumosos que preenchem completamente o lúmen da bexiga, causando obstrução dos ureteres e culminando com a morte dos ratos.

O metilnitrosourea têm um potencial de metástase relativamente baixo, com depósitos encontrados nos linfonodos abdominais e na cavidade abdominal. O metilnitrosourea também causa inflamação local maciça da mucosa e submucosa da bexiga e infiltração da parede da bexiga com células inflamatórias agudas e exsudatos. O modelo animal com uso de metilnitrosourea para indução de câncer de bexiga é direto e consequentemente a taxa de ocorrência do tumor pode ser manipulada, portanto a formação de tumor dependerá da dose instilada. Considerando por sua vez que o metilnitrosourea é tóxico e a sua administração direta por meio de instilação pela uretra na bexiga pode levar a lesões uretrais, infecções do trato urinário e um estágio secundário de cálculos de bexiga.⁷

Por outro lado deve-se considerar que os protocolos de carcinogênese completa envolvem a administração de uma dose única ou de aplicações de doses menores fracionadas de carcinógeno em um experimento animal. O modelo multiestágio envolve os processos definidos operacionais e mecanicamente, como iniciação, promoção e a progressão.⁸ Por isso consideram-se compostos de metilnitrosourea carcinógenos completos por possuir componentes que atuam nos três estágios da carcinogênese.⁶

A dose total de metilnitrosourea é considerada ter um efeito maior quando a mesma for administrada em diversas frações, porém o efeito das frações é sinérgico e não aditivo, visto que o grau de atipia celular e a extensão da invasão aumentam na proporção em que a dose do carcinógeno também for aumentada, no entanto, necessitando que o período experimental seja extensamente alargado.⁶ No relativo a uma dose única intravesical de metilnitrosourea há uma contrariedade de ideias, pois considera-se que ela produz danos tóxicos e hiperplasia do epitélio, por sua vez ela não é cancerígena.⁹ Em outro argumento, a dose única de metilnitrosourea tem um potencial cancerígeno, mas a incidência

de tumores permanece abaixo de 35%.¹⁰ O metilnitrosoureia para além da bexiga induz câncer em vários órgãos e glândulas, como estômago, mamas, próstata e mais, dependendo da via de sua administração.

O objetivo do presente artigo é realizar uma revisão narrativa de diferentes protocolos de uso do metilnitrosoureia na carcinogênese da bexiga em roedores.

As pontencialidades de metilnitrosoureia para indução da carcinogênese aliam-se ao tempo de administração, doses únicas ou fracionadas e seleção de um modelo animal apropriado e adequado.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa cujas bases pesquisadas foram Scientific Eletronic Library Online (SCIELO), PUBMED e GOOGLE ACADÊMICO.

Foram selecionados artigos publicados no intervalo entre os anos de 1972 a 2026. Para a essência da revisão foi mediada pelos descritores: "Metilnitrosoureia", "câncer experimental de bexiga", "ratos" e "camundongos". Como critérios de inclusão foram selecionados artigos completos que retratam a carcinogênese da bexiga induzida por metilnitrosoureia em roedores (ratos e camundongos) apresentados em qualquer idioma disponível. Foram considerados critérios de exclusão: artigos completos que abordavam sobre a carcinogênese de bexiga em roedores (ratos e camundongos) não induzida por "metilnitrosoureia", e artigos que abordavam sobre a carcinogênese induzida por "metilnitrosoureia" em outros órgãos.

A seleção dos artigos para a revisão seguiu recomendações do checklist Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), realizado por duas avaliadoras independentes que também extraíram os dados e avaliaram a qualidade metodológica. Inicialmente a busca nas bases de dados resultou em 102 artigos da base SciELO, da PUBMED e da GOOGLE ACADÊMICO. Foram aplicados os critérios de inclusão e exclusão para análise e compreensão do conteúdo dos artigos. No segundo momento foram excluídos 68 artigos que atendiam aos critérios de exclusão. Por fim, foram selecionados 34 artigos, e após remoção de duplicatas foram contabilizados 17 artigos, além de 5 artigos adicionais, resultando em um total de 22 artigos (Figura 1).

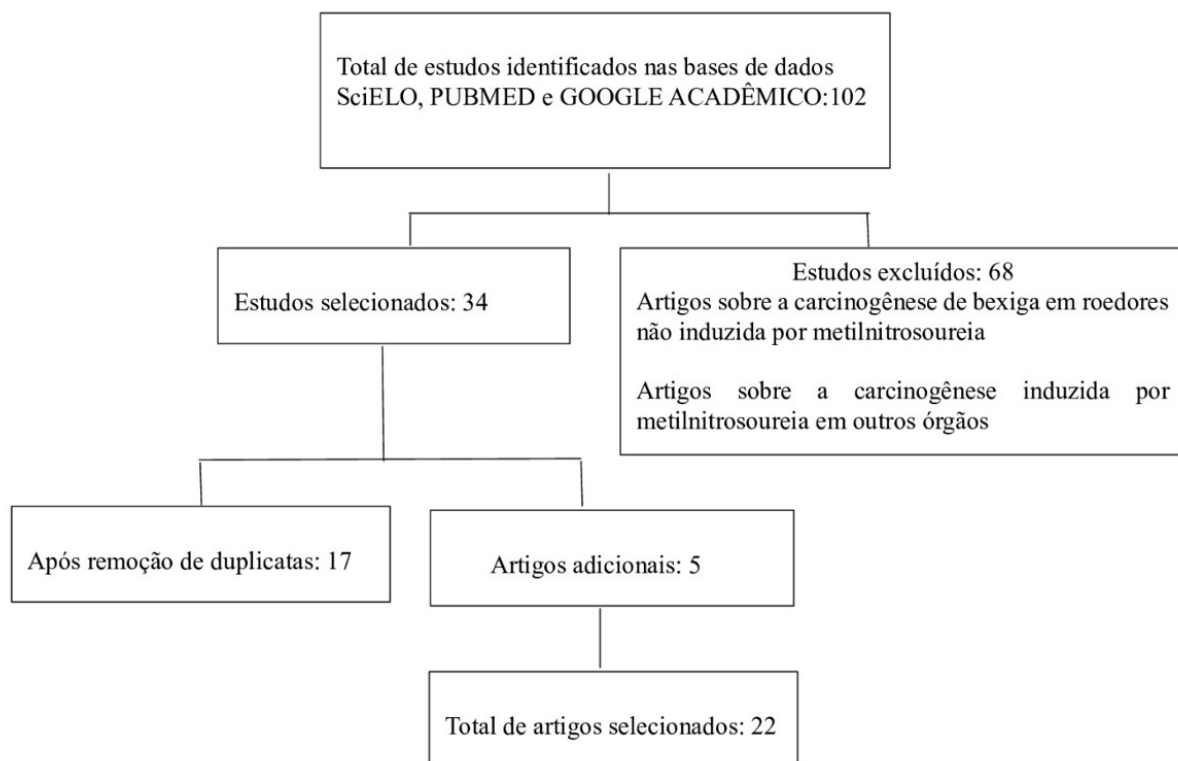


Figura 1. Método de seleção de estudos.

RESULTADOS

Toda a revisão se concentrou em valor de dose, número de doses e tempo de observação experimental com taxa de sucesso. O trabalho mais antigo dentro dos critérios selecionados data de 1972, onde o autor utilizou fêmeas e machos.⁹

O efeito de uma dose única de 2 miligramas (mg) de Metilnitrosoureia em 50 ratos wistar machos em período experimental de 50 semanas com inoculação direta na bexiga exposta cirurgicamente, danificou o epitélio da bexiga, e gerou ulceração da mucosa uretral. A infecção do meato uretral externo foi comum, cinco animais morreram dentro de 2 semanas após a infecção aguda, que ascendeu através do trato urinário até aos rins.⁹

O efeito de uma dose única de 3 mg metilnitrosoureia inoculada de modo intravesical por cateter uretral em ratos wistar fêmeas, houve evolução em 2 semanas para a morte por hemorragia, irritação da parede da bexiga, perfuração da bexiga ou infecção do trato urinário.⁹

Já uma administração de 6 mg de metilnitrosoureia em 4 doses fracionadas (1.5 mg cada) inoculada intravesicalmente em 100 ratas wistar fêmeas em período experimental de 50 semanas, os animais sobreviveram o tempo programado para o estudo. Durante as 6 semanas nas quais o metilnitrosoureia foi inoculado, elas desenvolveram uma uretra ulcerada que persistiu durante as primeiros 8 semanas, com necrose e hemorragia vesical, mas em contraparte a mortalidade foi baixa, deveu-se aos problemas urinários, contudo as ratas mantidas por mais de 30 semanas apresentavam incidência de 40% de carcinoma de bexiga, por sua vez hiperplasia e formação de papilomas, desenvolvimento de metaplasia escamosa e carcinoma invasivo.⁹

A indução do câncer de bexiga com dose de 0.5 mg de metilnitrosoureia em ratas wistars fêmeas, em um período experimental de 75 semanas, demonstra que com uma dose única de 0.5 mg de metilnitrosoureia inoculada intravesicalmente é capaz de induzir câncer de bexiga, a dose de 0.5 mg de MNU inoculada em 2 semanas seguidas, totalizando em 1,0 mg de metilnitrosoureia, produz uma incidência de 7% de câncer de bexiga ; a dose de 0.5 mg de metilnitrosoureia inoculada em 3 semanas seguidas totalizando 1.5 mg produziu incidências de 50% de câncer de bexiga. Nas doses de 0.5 mg de metilnitrosoureia por 4 semanas seguidas totalizando 2mg produziu incidências de 67% de câncer de bexiga; na dose de 0.5 mg de metilnitrosoureia por 8 semanas seguidas consecutivas totalizando 4mg produziu incidências de 89% de câncer de bexiga; na dose de 0.5mg de metilnitrosoureia por 12 semanas seguidas consecutivas totalizando 6 mg de metilnitrosoureia produziu incidências de 88% de câncer de bexiga. Na maioria das incidências tumorais eram carcinomas de células transitórias de Grau I ou II, Estágio 0 ou A, carcinomas de células transitórias (Grau II ou III, Estágio A) e carcinomas de células transitórias mais avançados (Grau II ou III, Estágio B ou C) e também apresentaram algum carcinoma de células escamosas, e 1 papiloma. Foram notificados tumores em ratos do grupo controle que receberam o solvente, considerou-se a possibilidade que repetidas cateterizações uretrais causaram o surgimento de tumores.¹¹

Para indução de câncer de bexiga em ratas wistar fêmeas por metilnitrosoureia em doses intravesicais únicas e fracionadas de 0.1 mg, 0.5 mg, 1mg ou 1.5 mg de metilnitrosoureia em período de estudo de 25 semanas. A incidência de câncer de bexiga na dose única de 0.1 mg foi de 2%; dose de 0.5 mg foi de 6%, 1 mg foi de 16% e dose de 1.5 mg foi de 19% de câncer de bexiga. Realizados com 4 doses fracionadas em semanas intercaladas de 0.5mg tiveram incidência de 75% de câncer de bexiga e 3 doses fracionadas de 1.5 mg tiveram incidência de 100% de câncer de bexiga.¹⁰ Destes, 32% das bexigas com tumores continham cálculos, danos tóxicos, edema intracelular e remoção de células superficiais, necrose epitelial, invasão tecidual pequenos tumores na superfície peritoneal. Lesões classificadas como carcinoma de células transitórias com padrão de crescimento nodular em conjunto com o grau de atipia celular resultou na classificação deste tipo de lesão como carcinoma in situ. Em tumores papilares foram encontrados ninhos de células uroteliais no estroma abaixo do pedúnculo tumoral. A maioria das lesões papilares eram tumores de células transitórias bem diferenciados e frequentemente apresentavam áreas de metaplasia escamosa.¹⁰

Para testar a atividade promotora do metanossulfonato de metila na carcinogênese da bexiga em Ratas Fischer (F344) fêmeas, foram divididos em 4 grupos, e o grupo apenas de metilnitrosoureia para a carcinogênese da bexiga foi selecionada dose única de 0.3 mg de metilnitrosoureia, a qual foi inoculada intravesicalmente, tendo um período de estudo experimental de 2 anos, como resultado houve uma incidência de 24% de câncer de bexiga. Algumas complicações encontradas incluíram danos uroteliais, hiperplasia, displasia, e cálculos urinários livres ocasionais. Quanto às incidências tumorais, a prevalência foi maior de hiperplasias uroteliais com padrão de crescimento nodular e papilar.¹²

Em um estudo de modificação da carcinogênese da bexiga induzida por metilnitrosoureia em ratas wistars fêmeas, estas foram divididas aleatoriamente em 3 grupos, o estudo teve a duração de 15 meses. Grupo de

inoculação apenas com metilnitrosoureia receberam exclusivamente uma dose única intravesical de 5 miligramas por quilogramas (mg/kg) de peso corporal, a incidência tumoral foi de 32.6%, quase todas as ratas desenvolveram adicionalmente hiperplasia difusa moderada à grave do urotélio com formação de até 8 camadas de células, bem como hiperplasias focais simples, papilares e/ou nodulares. As incidências tumorais eram de papilomas exófitos, carcinomas papilares de células transicionais não invasivo grau 1, carcinoma papilar de células transicionais não invasivo grau 2, carcinoma invasivo com padrão histológico misto de células transicionais (bexiga inteira), também se desenvolveram durante as inoculações em ratas infecções como a pielonefrite crônica e aguda, e cálculos na bexiga.¹³

Em modelo utilizando ratas fischer fêmeas, estas receberam 1.5 mg de metilnitrosoureia intravesical a cada duas semanas (0, 2, 4 e 6), totalizando quatro doses, em período de estudo experimental de 25 semanas. Na semana 13, todas as ratas apresentavam atipias planas e/ou tumores de células transicionais papilares, e 67% das lesões eram moderadamente (grau II) ou pouco diferenciadas (grau III). Na semana 20, 83% tiveram como resultado tumores invasivos musculares que mataram o hospedeiro. Todas as bexigas das ratas inoculadas com metilnitrosoureia desenvolveram alterações neoplásicas na incidência de 100% de tumor de bexiga. As lesões progrediram de hiperplasia, atipia, carcinoma in situ, e carcinoma de células transicionais (TCC) papilar aos tipos músculo invasivo e tumores volumosos que preencheram completamente o lúmen da bexiga, ureteres e causando a morte no animal.¹⁴

A pesquisa sobre a influência do gengibre dietético sobre danos ao DNA, a frequência de micronúcleos e desenvolvimento de lesões uroteliais da bexiga em camundongos suíços machos expostos cronicamente à N-butil-N-(4-hidroxibutil) nitrosamina (BBN- um outro carcinógeno de bexiga) associado a doses de metilnitrosoureia 30 mg/kg de peso corporal em injeções intraperitoneais de metilnitrosoureia nas semanas 1; 3; 10 e 18, em um período experimental de 18 semanas no qual o grupo inoculado que recebeu somente metilnitrosoureia, desenvolveram 100% de hiperplasia simples e 80% de hiperplasia nodular, e 80% de carcinomas de células transicionais.¹⁵

Foi examinado o efeito da nicotina na expressão mutante mt-p53 em ratas wistar fêmeas com câncer de bexiga. O metilnitrosoureia foi inoculado nas bexigas de 54 ratas para estabelecer modelos de câncer de bexiga em um período de 18 semanas, o metilnitrosoureia foi administrado 10 mg/kg uma vez a cada 2 semanas durante 8 semanas. Seleccionadas aleatoriamente a cada duas ratas e sacrificados nas 6ª, 8ª e 10ª semanas do experimento, e um exame anatomopatológico foi realizado nas bexigas, pulmões e fígados para observar o desenvolvimento do tumor. Na 10ª semana, desenvolveram-se neoplasias papilares no trígono vesical em todas as ratas, confirmados como carcinoma de células transicionais por meio anatomopatológico, deste modo sugeriu-se que os modelos de câncer de bexiga foram estabelecidos com sucesso após 10 semanas de infusão de metilnitrosoureia, na 14ª semana a incidência foi de 33,33% de tumor de bexiga, também algumas ratas desenvolveram necrose hemorrágica.¹⁶

Para a avaliação do papel da fosfolipase C épsilon na diminuição ou não da tumorigênese da bexiga de ratos Sprague Dawley machos normais submetidas a inoculação intravesical de metilnitrosoureia por um período de 14 semanas. Divididos em três grupos: o grupo de inoculação de metilnitrosoureia, receberam metilnitrosoureia na dose de 2 mg duas vezes ao mês, durante dois meses. No final de 12 semanas, ratas foram sacrificadas e as bexigas colhidas para análise patológica e histológica, que evidenciou 35 ratas no grupo de inoculação que desenvolveram tumorigênese com uma taxa de incidência tumoral de 87.5%.¹⁷

Na implementação do modelo de carcinogênese de bexiga em ratas wistar fêmeas, com 1 grama de metilnitrosoureia dissolvida em 100 ml de solução salina normal, no qual o grupo que recebeu metilnitrosoureia (n = 20) recebeu tratamento por via intravesical da metilnitrosoureia a cada duas semanas (0, 2, 4, 6 e 8), os animais receberam esta solução na via intravesical durante 2 horas após a cateterização sem urinar. O desenvolvimento de tumor de bexiga foi confirmado por exame histopatológico. Ao final das 18 semanas de estudo, a ocorrência de tumor no grupo induzido por metilnitrosoureia teve incidência de 70.6% e por seguinte, as bexigas tratadas com metilnitrosoureia desenvolveram alterações neoplásicas que incluíam hiperplasia, alterações papilares, e carcinoma invasivo da bexiga, e como complicação algumas ratas desenvolveram hematúria, ulceração da bexiga, e hidronefrose.¹⁸

O uso de 2 mg de metilnitrosoureia dissolvidos em 0.2 ml de cloreto de sódio (NaCl 0.9%) e inoculado intravesicalmente em ratos wistar albinos machos para indução de câncer em um período de estudo de 15 semanas, tendo sido realizada a inoculação de metilnitrosoureia a cada duas semanas (0, 2, 4, 6, 8 e 10), como resultado do experimento foi observada a hiperplasia e as alterações displásicas que começaram na semana 6, e o carcinoma urotelial foi encontrado na semana 10. Todos os ratos que receberam apenas metilnitrosoureia apresentavam lesões

pré-neoplásicas ou neoplásicas, e o carcinoma urotelial, incidência de 100% de lesão. Houve mortalidade de 20-26%, além de dificuldade anatômica na drenagem da bexiga dos ratos machos, lesões de alto grau.¹⁹

Em um estudo sobre o papel da hidropenia na progressão do câncer de bexiga, e a relação com a expressão de aquaporina (AQP1, AQP3 e AQP4) em tecidos de bexiga hidropênicos, o uso de metilnitrosoureia em ratos Sprague Dawley fêmeas foi feito por um período de estudo de 8 semanas. O processo de hidropenia consistiu em submissão a pouca ingestão de água aos ratos dos grupos hidropenia e metilnitrosoureia + hidropenia, tais grupos receberam 2/3 da quantidade de água dada ao grupo controle. Metilnitrosoureia na dose de 1.5 mg/kg foi inoculado intravesicalmente uma vez por semana durante 4 semanas. Na avaliação patológica para os ratos tratados com metilnitrosoureia, a incidência de tumores foi de 100% de cânceres de bexiga. Dos tumores, 5 eram de grande diâmetro, 0.5–1.0 cm (centímetros), 10 eram médios (diâmetro, 0.2–0.5 cm) e 5 eram de pequeno diâmetro (<0.2 cm). Os tumores eram nodulares e em forma de couve-flor, com múltiplos focos satélites, e foram acompanhados de hematuria, úlceras, cálculos e urina residual.²⁰

Em outro estudo procurou-se identificar perfis moleculares do modelo de carcinoma urotelial induzidos por metilnitrosoureia e fornecer informações adicionais sobre como os modelos pré-clínicos experimentais poderiam ser paralelos ao câncer de bexiga não invasivo muscular humano (NMIBC). Foram realizadas inoculações intravesicais de metilnitrosoureia em 16 ratas Fisher fêmeas, inoculadas a cada duas semanas, totalizando 4 inoculações intravesicais em um período de 30 semanas do estudo. As ratas foram sacrificadas 16ª e 30ª semanas após a inoculação inicial e as bexigas foram colhidas para análises. Resultados conclusivos foram de que metilnitrosoureia induziu o desenvolvimento de tumores não invasivos na incidência de 100% e progrediram para doença invasiva muscular na semana 30.²¹ Resumo dos modelos na Tabela 1.

Tabela 1 Resumo dos modelos animais com as doses utilizadas de metilnitrosoureia.

REFERÊNCIA	DOSE	RATOS	DOSES	PERÍODO EXPERIMENTAL	EFICIÊNCIA CARCINO-GÊNESE	COMPLICAÇÕES
Hicks e Wakefield ⁹	3 mg	Wistar fêmea	Dose única	50 semanas	0%	Mortalidades, perfuração, infecção e pielonefrite
	2 mg	Wistar machos	Dose única intraperitoneal	50 semanas	0%	Danos epiteliais da bexiga, Infecção e pielonefrite
Irving et al. ¹¹	1.5 mg	Wistar fêmea	4 doses, uma a cada 2 semanas	50 semanas	40%	Pielonefrite e hemorragia
	0.5 mg	Wistar fêmea	Dose única	75 semanas	0%	Desenvolvimento de tumores em
	0.5mg	Wistar fêmea	2 doses, uma a cada 1 semana	75 semanas	7%	
	0.5mg	Wistar fêmea	3 doses, uma a cada 1 semana	75 semanas	50%	
	0.5 mg	Wistar fêmea	4 doses, uma a cada 1 semana	75 semanas	66%	
	0.5 mg	Wistar fêmea	8 doses, uma a cada 1 semana	75 semanas	89%	
Severs et al. ¹⁰	0.5 mg	Wistar fêmea	12 doses, uma a cada 1 semana	75 semanas	88%	
	0.1 mg	Wistar fêmea	Dose única	25 semanas	3%	Cálculos, danos tóxicos, edema
	0.1 mg	Wistar fêmea	2 doses, uma a cada 2 semanas	25 semanas	5%	
	0.1 mg	Wistar fêmea	3 doses, uma a cada 2semanas	25 semanas	16%	
	0.1 mg	Wistar fêmea	4 doses, uma a cada 2semanas	25 semanas	18%	
	0.5 mg	Wistar fêmea	Dose única	25 semanas	6%	
	0.5 mg	Wistar fêmea	2 doses, uma a cada 2semanas	25 semanas	35%	
	0.5 mg	Wistar fêmea	3 doses, uma a cada 2semanas	25 semanas	45%	
	0.5 mg	Wistar fêmea	4 doses, uma a cada 2semanas	25 semanas	75%	
	1 mg	Wistar fêmea	Dose única	25 semanas	17%	
	1.5 mg	Wistar fêmea	Dose única	25 semanas	19%	
	1.5 mg	Wistar fêmea	2 doses, uma a cada 2semanas	25 semanas	77%	
	1.5 mg	Wistar fêmea	3 doses, uma a cada 2semanas	25 semanas	100%	
	0.3 mg	Fischer fêmeas	Dose única	2 anos	24%	Danos uroteliais, hiperplasia, displasia, cálculos urinários livres ocasionais
Kunze e Gassner ¹³	5 mg/kg	Wistar fêmea	Dose única	15 semanas	32.6%	Pielonefrite crônica e aguda, grave e cálculos na bexiga
Steinberg et al. ¹⁴	1.5 mg	Fisher fêmea	4 doses, uma a cada 2semanas	25 semanas	100%	Obstrução dos ureteres, Hidronefrose
Bidinotto et al. ¹⁵	30 mg	Camundongos suíço macho	4 doses intraperitoneais dividas nas semanas 1, 3, 10 e 18	18 semanas	80%	Mortalidades de alguns camundongos
Liu et al. ¹⁶	10 mg/kg	Wistar fêmea	8 doses, uma a cada 2 semanas	18 semanas	33.33%	Necrose hemorrágica

Tabela 1 Continuação...

REFERÊNCIA	DOSE	RATOS	DOSES	PERÍODO EXPERIMENTAL	EFICIÊNCIA CARCINO-GÊNESE	COMPLICAÇÕES
Chen et al. ¹⁷	2 mg	Sprague Dawley machos	4 doses, uma a cada 2 semanas	14 semanas	87.5%,	Não foi citada a complicação
Li et al. ¹⁸	1g	Wistar fêmea	5 doses, uma a cada 2 semanas	18 semanas	70.6%	Hematúria, formação de cálculos, úlceras e resíduo urinário na bexiga/hidronefrose obstrução urinária
Teke et al. ¹⁹	2 mg	Wistar albinos macho	6 doses, uma a cada 2semanas	15 semanas	100%	Mortalidade de 20-26%, dificuldade anatômica na drenagem da bexiga dos ratos machos, lesões de alto grau
Pan et al. ²⁰	1.5 mg/kg	Sprague Dawley Machos	4 doses, uma a cada semana	8 semanas	100%	Hematúria, úlceras, cálculos vesicais
Lombardo et al. ²¹	Não mencionada	Fisher Fêmea	4 doses, uma a cada 2 semanas	30 semanas	100%	Não foi citada a complicação

DISCUSSÃO

A metilnitrosoureia foi usada para pesquisas do câncer de bexiga em experimentos com ratos e camundongos. Porém os primeiros modelos de carcinogênese química de bexiga foram induzidos em ratos e posteriormente em outros animais, como camundongos, cães e cobaias.²²

Para a indução de carcinogênese de bexiga usando metilnitrosoureia é necessário reunir uma diversidade de requisitos para proporcionar um modelo animal de câncer de bexiga, pois o modelo deverá ter uma relação de semelhança com a bexiga humana, tais como características histopatológicas; o curso de crescimento e progressão do tumor; alta reprodutibilidade de tumor, traduzíveis para permitirem um adequado estudo. Por outro lado, esses modelos são de preferência aplicados em animais de pequeno porte especificamente em ratos e camundongos, pois trazem consigo inúmeras vantagens entre elas: possuem um trato urinário inferior muito semelhante aos humanos, são vertebrados iguais aos humanos, são mamíferos, são de fácil manipulação e alojamento, o que facilita a dinâmica do estudo e do modelo experimental.

No processo de indução da carcinogênese pelo metilnitrosoureia a finalidade é obter maior incidência do tumor, sendo necessário alguns elementos, tais como: a idade do rato preferencialmente jovem com seis a oito semanas de vida; o tempo do experimento considerando a idade adulta ou a velhice; a raça do rato a ser usada no estudo ; e por último o processo de inoculação da dose que pode ser única ou fracionada. Estes pormenores têm grande impacto e condicionam no melhor rendimento do tumor no modelo de câncer. Por outro lado os modelos de câncer de bexiga induzidos por metilnitrosoureia compreendem uma boa aplicabilidade, sobretudo no que concerne a sua contenção para a avaliação de crescimento tumoral, são de fácil manuseio para a inspeção do estado geral, observação do meato urinário e ulcerações, compressão da bexiga para visualização de hematúria que constitui um sinal relevante de tumor, secreções, peso e emagrecimento que são indicadores de câncer, palpação abdominal, presença dos nódulo e o seu tamanho, sua consistência, sua relação e invasão para com os outros órgãos, sinais de dor e apatia também fazem parte do leque dos critérios para a avaliação da presença tumoral.

Para o metilnitrosoureia ser eficaz mesmo utilizando uma única dose, é necessário que se observe um tempo prolongado do estudo em média 30 semanas ou mais objetivando uma incidência maior de tumores. Para que o tempo de observação seja reduzido para 12 semanas, as inoculações intravesicais devem ser fracionadas.

Portanto, a maior desvantagem relacionada à dose única é a necessidade de longos períodos de estudo experimental para desenvolvimento tumoral.

Uma outra consideração que deve ser levada em conta é a da toxicidade do metilnitrosoureia e a sua letalidade. A dose única de 3 mg de metilnitrosoureia causa mortalidade imediata nos ratos e alta morbidade, foram descritas várias complicações, tais como infecções e obstrução no trato urogenital, razões pelas quais é necessário manter a dose ideal inferior ou igual a 2 mg de metilnitrosoureia para inoculação intravesical.

Em relação à dose única apesar de tantos anos de estudos experimentais utilizando o metilnitrosoureia, a probabilidade de obter incidências tumorais acima de 50% são inesperadas.

Porém, na justificativa de se potencializar maior rendimento da incidência tumoral na inoculação intravesical de metilnitrosoureia de forma fracionada, pode-se optar por extensão do tempo de estudo experimental para um período de 30 semanas ou mais, possibilitando deste modo alcançar 100% de incidência tumoral.

Complicações decorrentes do uso de metilnitrosoureia são frequentes após a terceira semana de inoculação considerando que, durante a inoculação na via intravesical, este processo é precedido de diversidades de eventos, tais como a anestesia na via intraperitoneal com a finalidade de facilitar a contenção do rato de modo a se realizar a cateterização vesical eficaz e a inoculação intravesical do metilnitrosoureia, este procedimento por sua vez em mãos inexperientes podem levar ao aumento da morbidade e mortalidade do procedimento.

No ato da cateterização uretral considera-se o cateter ser um corpo estranho que por sua vez ao atravessar o canal da uretra até a bexiga pode causar irritação, pressão e micro lesões na mucosa da uretra e da bexiga, essas lesões podem evoluir para infecções no trato urinário que até certo ponto agravam o estado de saúde do animal até a morte. O próprio metilnitrosoureia causa toxicidades na sua inoculação direta na uretra e na bexiga, podendo levar a lesões uretrais, que podem ascender para o trato urinário superior, além de cálculos no trato urinário que podem culminar em obstrução e hidronefrose.

A pielonefrite e a perfuração uretral ou vesical, como mencionamos anteriormente, constituem as principais complicações desta via de administração, já que se trata de um procedimento invasivo (cateterização vesical), portanto é necessário material estéril e cuidados no procedimento considerando que a cada inoculação vesical, o animal deverá ser anestesiado e desta forma a morbidade e mortalidade poderá ser elevada caso não seja observado todos estes cuidados, bem como a questão técnica devido a inexistência de cateteres adequados em termos de espessura e tamanho que possam acessar a bexiga de ratos machos.

Há também de se considerar que sua anatomia segmentada com estreitamentos dificulta a passagem do cateter sem causar trauma. O risco se dá pelo procedimento de cateterização que exige extrema cautela para se evitar lesões traumáticas. Além da uretra dos machos ser muito longa, também apresenta curvaturas passando pela próstata e pênis, tornando difícil a cateterização e em comparação com a das fêmeas que é curta, estas não possuem curvaturas o que torna facilmente explorável, permitindo a fácil cateterização.

CONCLUSÃO

Concluindo, aprendemos que os modelos de carcinogênese urotelial de bexiga são ferramentas muito úteis, permitindo o reconhecimento de lesões pré-neoplásicas e fornecendo perspectivas para um diagnóstico preventivo em populações de alto risco e seu diagnóstico precoce. O uso do metilnitrosoureia para estudos da carcinogênese vesical nesta revisão evidencia do ponto de vista técnico e de morbimortalidade mais desvantagens do que vantagens. O metilnitrosoureia não é um carcinógeno específico para a bexiga, mas trata-se de carcinógeno direto e desta forma precisa ser instilado via vesical. A maior desvantagem em relação à dose é a necessidade de longos períodos de observação para desenvolvimento tumoral, além de não replicar a exposição crônica a carcinógenos observada em humanos. Contudo, o fracionamento das doses de modo semanal mostra uma tendência a uma melhor indução de câncer de bexiga. Com relação às vantagens gerais, trata-se de um carcinógeno que tem menor custo e que podem produzir tumores vesicais em ratos Wistar em menos tempo que os demais carcinógenos vesicais disponíveis. Porém, ressalta-se que a inoculação intravesical é um procedimento cirúrgico que requer anestesia e habilidade técnica, portanto, erros na administração podem causar lesões locais graves ou toxicidade sistêmica no animal. Desta forma, há de se considerar o custo benefício para enveredar na utilização do metilnitrosoureia no estudo da carcinogênese vesical experimental.

REFERÊNCIAS

1. International Agency for Research on Cancer. Cancer Today [Internet]. Lyon: IARC; 2026 [citado 2026 jan 22]. <https://gco.iarc.fr/today>
2. Siegel RL, Kratzer TB, Wagle NS, Sung H, Jemal A. Cancer statistics, 2026. CA Cancer J Clin. 2026;76(1):e70043. <https://doi.org/10.3322/caac.70043>. PMID:41528114.

3. Turcatto IM, Ferreira PMP, Takahashi AAR, Alcantara SSA, Paiva LS, Sousa LVA. Análise Epidemiológica de Câncer de Trato Geniturinário na Região do ABC Paulista. *Clin Onc Let.* 2020;4(1):1-8. <https://doi.org/10.4322/col.2019.002>.
4. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2022 [citado 2026 jan 21]. <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2023-incidencia-de-cancer-no-brasil>
5. Zaremba G, Pispico BC, Assis WB, et al. Out-of-pocket costs for cancer patients treated at the Brazilian public health system (SUS) and for their caregivers: A pilot study. *Clin Onc Let.* 2016;2(1):23-30.
6. Oliveira PA, Colaco A, De la Cruz PLF, Lopes C. Experimental bladder carcinogenesis-rodent models. *Exp Oncol.* 2006;28(1):2-11. PMID:16614700.
7. Yang Z, Shen Z, Zhang N, et al. Spontaneous and chemically-induced bladder cancer animal model. *CA Plus.* 2020;2(1):11-20. <https://doi.org/10.18063/cp.v2i1.272>.
8. Hanausek M, Ganesh P, Walaszek Z, Arntzen CJ, Slaga TJ, Gutterman JU. Avicins, a family of triterpenoid saponins from *Acacia victoriae* (Benth), suppress H-ras mutations and aneuploidy in a murine skin carcinogenesis model. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001;98(20):11551-6. <https://doi.org/10.1073/pnas.191363198>. PMID:11572997.
9. Hicks RM, Wakefield JS. Rapid induction of bladder cancer in rats with N-methyl-N-nitrosourea I. *Histology. Chem Biol Interact.* 1972;5(2):139-52. [https://doi.org/10.1016/0009-2797\(72\)90040-3](https://doi.org/10.1016/0009-2797(72)90040-3). PMID:5041565.
10. Severs NJ, Barnes SH, Wright R, Hicks RM. Induction of bladder cancer in rats by fractionated intravesicular doses of N-methyl-N-nitrosourea. *Br J Cancer.* 1982;45(3):337-51. <https://doi.org/10.1038/bjc.1982.60>. PMID:7073931.
11. Irving CC, Cox R, Murphy WM. Influence of dose of N-methyl-N-nitrosourea on the induction of urinary bladder cancer in rats. *Cancer Lett.* 1979;8(1):3-7. [https://doi.org/10.1016/0304-3835\(79\)90016-8](https://doi.org/10.1016/0304-3835(79)90016-8). PMID:574419.
12. Severs NJ, Tudor RJ, Hicks RM. The “promoting” activity of methyl methanesulphonate in rat bladder carcinogenesis. *Br J Cancer.* 1984;50(1):63-75. <https://doi.org/10.1038/bjc.1984.140>. PMID:6743515.
13. Kunze E, Gassner G. Modification of N-methyl-N-nitrosourea-induced urinary bladder carcinogenesis in rats following stimulation of urothelial proliferation by a partial cystectomy. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1986;112(1):11-8. <https://doi.org/10.1007/BF00394932>. PMID:3733862.
14. Steinberg GD, Brendler CB, Squire RA, Isaacs JT. Experimental intravesical therapy for superficial transitional cell carcinoma in a rat bladder tumor model. *J Urol.* 1991;145(3):647-53. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)38413-6](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)38413-6). PMID:1997724.
15. Bidinotto LT, Spinardi-Barbisan ALT, Rocha NS, Salvadori DMF, Barbisan LF. Effects of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) on DNA damage and development of urothelial tumors in a mouse bladder carcinogenesis model. *Environ Mol Mutagen.* 2006;47(8):624-30. <https://doi.org/10.1002/em.20248>. PMID:16878317.
16. Liu D, Pan F, Li B, et al. Intervention of nicotine on MNU-induced bladder cancer in rats. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2011;31(1):103-6. <https://doi.org/10.1007/s11596-011-0159-z>. PMID:21336733.
17. Chen G, Zhang Y, Luo C, Cheng H, Jing P, Wu X. PLC ϵ knockdown decrease the MNU induced rat bladder tumorigenesis through a H-ras pathway. *Afr J Microbiol Res.* 2012;6(7):1430-6. <https://doi.org/10.5897/AJMR11.1164>.
18. Li J, Qu W, Cheng Y, et al. The inhibitory effect of intravesical fisetin against bladder cancer by induction of p53 and down-regulation of NF-kappa B pathways in a rat bladder carcinogenesis model. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2014;115(4):321-9. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12229>. PMID:24646039.
19. Teke K, Ozkan TA, Cebeci OO, et al. Preventive effect of intravesical ozone supplementation on n-methyl-n-nitrosourea-induced non-muscle invasive bladder cancer in male rats. *Exp Anim.* 2017;66(3):191-8. <https://doi.org/10.1538/expanim.16-0093>. PMID:28228618.
20. Pan JW, Zhang X, Jin XW, et al. Hydropenia may accelerates the progression of orthotopic bladder cancer induced by N-methyl-N-nitrosourea by increasing the expression levels of AQP1, AQP3, and AQP4. *Transl Androl Urol.* 2021;10(6):2447-53. <https://doi.org/10.21037/tau-21-273>. PMID:34295731.

21. Lombardo K, Yoshida T, Fitzgerald K, et al. PD53-01 Molecular subtyping of N-methyl-N-nitrosourea (MNU) rat model of urothelial carcinoma reveals both luminal and basal signatures. *J Urol*. 2022;207(Suppl 5):e910. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000002630.01>.
22. John BA, Said N. Insights from animal models of bladder cancer: recent advances, challenges, and opportunities. *Oncotarget*. 2017;8(34):57766-81. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17714>. PMID:28915710.

Autor correspondente:

Esmeraldo Cristino Nobre Traquino
esmtrack@gmail.com