

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
Centro de Desenvolvimento Tecnológico
Curso de Biotecnologia

Trabalho de Conclusão de Curso



Reposicionamento de Fármacos para o Tratamento do Câncer de Bexiga

Alice Nunes Silva Itturriet

Alice Nunes Silva Itturriet
Pelotas, 2021

Reposicionamento de Fármacos para o Tratamento do Câncer de Bexiga

Trabalho acadêmico apresentado ao Curso de Biotecnologia da Universidade Federal de Pelotas, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Biotecnologia.

Orientador (a): Fabiana Kömmling Seixas

Alice Nunes Silva Itturriet
Pelotas, 2021

Universidade Federal de Pelotas / Sistema de Bibliotecas
Catalogação na Publicação

I91r Itturriet, Alice Nunes Silva

Reposicionamento de fármacos para o tratamento do
câncer de bexiga / Alice Nunes Silva Itturriet ; Fabiana
Kömmling Seixas, orientadora. — Pelotas, 2021.

61 f. : il.

Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em
Biotecnologia) — Centro de Desenvolvimento Tecnológico,
Universidade Federal de Pelotas, 2021.

1. Carcinoma. 2. Fármacos. 3. Reperfilamento. 4. Terapias.
5. Urotelial. I. Seixas, Fabiana Kömmling, orient. II. Título.

CDD : 616.99462

Elaborada por Ubirajara Buddin Cruz CRB: 10/901

Reposicionamento de Fármacos para o Tratamento do Câncer de Bexiga

Trabalho de Conclusão de Curso aprovado, como requisito parcial, para obtenção do grau de Bacharel em Biotecnologia, Centro de Desenvolvimento Tecnológico, Universidade Federal de Pelotas.

Data da Defesa: 11 de junho de 2021

Banca examinadora:

**Prof^a. Dr.^a Fabiana Kömmling Seixas (Orientadora)
Doutora em Biotecnologia pela Universidade Federal de Pelotas**

**Prof^a. Dr.^a Mariana Härter Remião
Doutora em Biotecnologia pela Universidade Federal de Pelotas**

**Mestra Mariana Gallho Fronza
Mestra em ciências pela Universidade Federal de Pelotas**

**Doutora Bruna Silveira Pacheco
Doutora em Biotecnologia pela Universidade Federal de Pelotas**

Dedico este trabalho aos meus pais e à minha filha.

Agradecimentos

Primeiramente, começo agradecendo aos meus pais, Carlos Eduardo e Claudete, por se dedicarem tanto a fim de me proporcionarem as melhores oportunidades e, também, pelo esforço em formarem meu caráter de forma digníssima. Palavras não seriam suficientes para demonstrar minha gratidão, obrigada! Agradeço também às minhas irmãs Andréa e Alessandra, que são e seguirão sendo meus alicerces em todas as etapas da minha vida. Sem elas, não teria vivenciado brigas, desentendimentos e implicâncias, bem como não teria compartilhado os momentos de mais intimidade e carinho durante minha trajetória até aqui, que carrego com tanto amor. Agradeço, também, ao meu irmão Pablo, por sempre arrancar sorrisos dos que ama.

À minha filha Sophia, luz da minha vida e razão de todas as minhas decisões, agradeço por todas as noites mal dormidas, todas as dificuldades encontradas e enfrentadas durante o caminho, todas as risadas e momentos que nos trouxeram, bem juntinhas, até aqui. Que continuemos como sempre fomos: unha e carne. Felicidade é o que me define por inteira quando penso no melhor presente que a vida poderia ter me dado, obrigada por tanto, meu anjinho azul!

À minha avó, Dionei, meus mais sinceros agradecimentos. Obrigada por ter me incentivado a estudar e jamais ter virado as costas quando precisei de ajuda. És a força que une toda uma família, o carisma em pessoa, que defende os que ama com unhas e dentes e não foge à luta. Sinto uma gratidão imensa quando penso em ti!

À minha dinda, Dayane, todo o meu amor e agradecimentos por ter se feito tão presente durante a minha infância e continuar fazendo de tudo para que esse laço não se quebre. Se cheguei aonde estou, devo grande parte a ela, que nunca mediu esforços para me amparar quando precisei.

À Fabiana, minha orientadora, e ao Tiago, que abriram portas para mim e me guiaram neste caminho acadêmico, fazendo com que me sentisse acolhida no laboratório que tanto me ensinou: meu muitíssimo obrigada! Gostaria de agradecer também à Fernanda, minha coorientadora, que sanou minhas dúvidas e sempre foi muito solícita quando precisei, fazendo com que me sentisse à vontade para fazer

questionamentos. Ao pessoal do GPO, meu muito obrigada pelos ensinamentos e por algumas amizades maravilhosas que terei o prazer de levar comigo por onde for.

Aos meus colegas, que me acolheram sem pestanejar quando entrei 1 semestre depois de todos, me fizeram rir até a barriga doer e me proporcionaram inúmeros momentos que guardarei com carinho. Espero poder reencontrar todos em um futuro próximo.

Aos meus amigos, esses que fizeram tanto por mim, me fizeram rir, chorar, estiveram comigo nos piores momentos da minha vida e vibraram comigo nos melhores, com certeza não teria segurado as pontas tão bem sem vocês. Serei eternamente grata pelas pessoas maravilhosas que fazem parte de mim! Ingrid, Giulia, Mariana e Theodora, pedacinhos do meu coração que me acompanham há tanto tempo, obrigada pelas palavras, pelas broncas, pelos sorrisos e risadas, pela irmandade e por todo amor que sempre me deram. Jenifer, minha irmã de alma, só tenho a agradecer pela nossa aproximação gigante nos últimos tempos, obrigada por fazer o processo de escrita deste trabalho ser menos maçante, pelas comilanças e conversas, pela confidencialidade, por toda a ajuda com o Word (que não foi pouca) e por fazer tão bem esse papel de amizade, sentirei a tua falta todos os dias em que não estiveres perto de mim. Ana Carolina, Ana Claudia, Luiza e Tiffany, meus tesouros da faculdade, as peças que faltavam no meu quebra-cabeça, agradeço pelas infinitas conversas, trabalhos em grupo e por serem verdadeiras amigas fora do ambiente acadêmico, levarei sempre comigo os ensinamentos que cada uma me proporcionou. Maria Luiza e Nicole, duas mulheres de força inimaginável, as primeiras a ganharem meu coração, obrigada por tanto! Por último, mas nem de longe menos importante, obrigada Camila e Maria Eduarda, não tenho palavras para agradecer o fato de terem me salvado de mim mesma neste último ano. Todos os momentos com vocês são preciosos e me fazem acreditar na beleza que é ter amizades que se tornam nossa família! Minha eterna gratidão a vocês e aos demais que não citei aqui, mas que igualmente moram no meu coração.

Termino agradecendo a mim mesma, que apesar dos percalços, insisti e não desisti.

*“No meio do caminho tinha uma pedra
tinha uma pedra no meio do caminho
tinha uma pedra
no meio do caminho tinha uma pedra.*

*Nunca me esquecerei desse acontecimento
na vida de minhas retinas tão fatigadas.
Nunca me esquecerei que no meio do caminho
tinha uma pedra
tinha uma pedra no meio do caminho
no meio do caminho tinha uma pedra.”*

Carlos Drummond de Andrade

Resumo

ITTURRIET, Alice Nunes Silva. **Reposicionamento de Fármacos para o Tratamento do Câncer de Bexiga**. 61f. 2021. Trabalho de Conclusão de Curso – Graduação de Biotecnologia, Centro de Desenvolvimento Tecnológico, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2021.

O câncer de bexiga é a nona neoplasia mais comumente diagnosticada em todo o mundo. Diante da necessidade de novas terapias para esse tipo de câncer, as pesquisas têm avançado em estudos de redescoberta de medicamentos. O reposicionamento de medicamentos não anticancerígenos tem se mostrado uma alternativa promissora no tratamento de diversos tipos de doenças neoplásicas. Essa estratégia de reutilização de medicamentos pode beneficiar os pacientes diminuindo o tempo de aprovação dos medicamentos e aumentando a variedade de terapias contra o câncer de bexiga. O uso de fármacos já conhecidos reduz os riscos no processo de desenvolvimento, pois os perfis de segurança, de farmacocinética e de farmacodinâmica já são conhecidos. Devido à alta incidência, agressividade e letalidade de diferentes tipos de neoplasias - como o câncer de bexiga - e ao desenvolvimento lento e caro de drogas anticâncer, um poderoso impulso para o reposicionamento de drogas na área oncológica é ilustrado como um caminho favorável para otimização de novos tratamentos. Com essas informações, o objetivo deste trabalho foi elaborar uma revisão sobre o reposicionamento de fármacos e seus principais pontos, enfatizando BCG, Nitroxolina, Metotrexato, Naproxeno, Metformina e Cloroquina: fármacos que foram ou estão sendo reposicionados para o tratamento do câncer de bexiga. Concluiu-se que os estudos sobre reposicionamento de fármacos no câncer de bexiga ainda precisam ser aprofundados, a fim de elucidar os mecanismos de ação dos fármacos já reposicionados e redescobrir mais fármacos.

Palavras-chave: Carcinoma; Fármacos; Reperfilamento; Terapias; Urotelial.

Abstract

ITTURRIET, Alice Nunes Silva. **Drug Repositioning for Bladder Cancer Treatment**. 61p. 2021. Graduation Conclusion Work – Biotechnology Graduation, Center of Technological Development, Federal University of Pelotas, Pelotas, 2021.

Bladder cancer is the ninth most commonly diagnosed neoplasm worldwide. Given a need for new therapies for this type of cancer, researches has advanced in the study of drug rediscovery. The repositioning of non-anticancer drugs has shown to be a promising alternative in the treatment of several types of neoplastic diseases. This drug reuse strategy can benefit patients by decreasing drug approval time and increasing the variety of therapies against bladder cancer. The use of already known drugs reduces risks in the development process, because the safety and pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles are already known. Due to the high incidence, aggressiveness and lethality of different types of neoplasms - such as bladder cancer - and the slow and expensive development of anticancer drugs, a powerful impulse for the repositioning of drugs in the oncologic area is illustrated as a favorable path for the optimization of new treatments. With this informations, the purpose of this work were elaborate a review about drug repositioning and its main points, emphasizing BCG, Nitroxoline, Methotrexate, Naproxen, Metformin and Chloroquine: drug therapies that have been or are being repositioned for bladder cancer treatment. It was concluded that studies on drug repositioning on bladder cancer still need to be deepened, in order to elucidate mechanisms of action of drugs that have already been repositioned and to rediscover more drugs.

Key-words: Carcinoma; Drug; Reprofilling; Therapies; Urothelial.

Lista de Figuras

Figura 1. Representação espacial das taxas ajustadas de incidência por 100 mil homens, estimadas para o ano de 2020, segundo Unidade da Federação (neoplasia maligna da bexiga) (Instituto Nacional do Câncer INCA).	22
Figura 2. Representação espacial das taxas ajustadas de incidência por 100 mil mulheres, estimadas para o ano de 2020, segundo Unidade da Federação (neoplasia maligna da bexiga) (Instituto Nacional do Câncer INCA).	23
Figura 3. Profundidade de invasão do câncer de bexiga. Ta/T1 (NMIBC) e T2/T3/T4 (MIBC) (Elaborado pela autora através do <i>BioRender.com</i>)	27
Figura 4. Provável mecanismo de ação da Nitroxolina para o tratamento do câncer de bexiga (Shim; Liu, 2014)	43
Figura 5. Provável mecanismo de ação do Metotrexato para o tratamento do câncer de bexiga (Elaborado pela autora através do <i>BioRender.com</i>)	44
Figura 6. Provável mecanismo de ação do Naproxeno para o tratamento do câncer de bexiga (Elaborado pela autora através do <i>BioRender.com</i>)	45
Figura 7. Provável mecanismo de ação do BCG para o tratamento do câncer de bexiga (Sidi; Glickman; Bochner, 2014)	47
Figura 8. Provável mecanismo de ação da Metformina para o tratamento do câncer de bexiga (Elaborado pela autora através do <i>BioRender.com</i>)	48
Figura 9. Mecanismo de ação da Cloroquina em combinação com a radioterapia, que causa radiosensibilização às células tumorais da bexiga (Elaborado pela autora através do <i>BioRender.com</i>)	49

Lista de Tabelas

Tabela 1. Diferenças entre as classificações da OMS no ano de 1973 e no ano de 2004, esta última que segue até hoje (Adaptada de Matheus, 2010)	25
Tabela 2. Estadiamento do câncer de bexiga baseado no Sistema Tumor, Nódulo e Metástase (Adaptada de Radiologia Brasileira, 2007)	26
Tabela 3. Reposicionamentos de drogas <i>off-label</i> para uso oncológico (Adaptada de Gupta et. al, 2013).....	40

Lista de Abreviaturas

- AIF – Fator Indutor de Apoptose (do inglês “*Apoptosis Inducing Factor*”)
- AINE – Anti-Inflamatório Não Esteroidal
- AKT (PKB) – Proteína Quinase B (do inglês “*Protein kinase B*”)
- AMPK – Proteína Quinase Ativada por Monofosfato de Adenosina (do inglês “*AMP-activated protein kinase*”)
- AP-1 – Proteína Ativadora 1 (do inglês “*Activated protein 1*”)
- BCG – *Bacillus Calmette-Guérin*
- Bcl-2 – Linfoma de células B2 (do inglês “*B-cell lymphoma 2*”)
- BTA – Antígeno de Tumor de Bexiga (do inglês “*Bladder Tumor Antigen*”)
- CaB – Câncer de Bexiga
- CCE – Carcinoma de Células Escamosas
- CD4+ - Grupamento de Diferenciação 4 (do inglês “*Cluster of differentiation 4*”)
- CD8+ - Grupamento de Diferenciação 8 (do inglês “*Cluster of differentiation 8*”)
- CDC42 - Homólogo da Proteína 42 de Controle da Divisão Celular (do inglês “*Cell Division Control 42*”)
- CIS – Carcinoma *in situ*
- COX-1 – Ciclooxigenase 1
- COX-2 – Ciclooxigenase 2
- DHFR – Diidrofolato Redutase (do inglês “*Dihydrofolate reductase*”)
- DHODH – Di-hidroorotato Desidrogenase (do inglês “*Dihydroorotate dehydrogenase*”)
- EGFR – Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico (do inglês “*Epidermal Growth Factor Receptor*”)
- ELISA – Ensaio de Imunoabsorção Enzimática (do inglês “*Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay*”)
- FDA – Administração de Alimentos e Medicamentos (do inglês “*Food and Drug Administration*”)
- FGFR – Receptor do Fator de Crescimento de Fibroblasto (do inglês “*Fibroblast Growth Factor Receptor*”)
- GABA – Ácido Gama-AminoButírico (do inglês “*Gamma-AminoButiric Acid*”)
- GM-CSF – Fator Estimulante de Colônia de Granulócitos-macrófagos (do inglês “*Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor*”)

GWAS – Estudos de Associação Genômica Ampla (do inglês “*Gene-Wide Association Study*”)

HDACI – Inibidor de Histona Deacetilase I (do inglês “*Histone Deacetylase Inhibitor I*”)

HDACII – Inibidor de Histona Deacetilase II (do inglês “*Histone Deacetylase Inhibitor II*”)

HIF-1 α – Fator Indutor de Hipóxia 1 (do inglês “*Hypoxia-inducible Factor 1-alpha*”)

HMG-CoA redutase – 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA Redutase

HTS – Triagem de Alto Desempenho/Rendimento (do inglês “*High Throughput Screening*”)

ICAM-1 – Molécula de Adesão Intracelular 1 (do inglês “*Intercellular Adhesion Molecule 1*”)

I FN- γ – Interferon Gama

IGF-1 – Fator de Crescimento Semelhante à Insulina Tipo 1 (do inglês “*Insuline-like Growth Factor 1*”)

IKK – Quinase I κ B (do inglês “*Kinase I κ B*”)

IL-1- Interleucina 1

IL-2- Interleucina 2

IL-5- Interleucina 5

IL-6- Interleucina 6

IL-8- Interleucina 8

IL-12 - Interleucina 12

IL-18 - Interleucina 18

ITU – Infecções do Trato Urinário

JNK – Quinase C-Jun N-terminal (do inglês “*c-Jun N-terminal kinase*”)

MCP-1 – Proteína Quimioatraente de Monócitos 1 (do inglês “*Monocyte Chemoattractant Protein-1*”)

MetAP2 - Metionina-aminopeptidase-2

MHC – Complexo Principal de Histocompatibilidade (do inglês “*Major Histocompatibility Complex*”)

MMPs – Metaloproteinases de Matriz (do inglês “*Matrix Metalloproteinases*”)

mTOR – Proteína Alvo da Rapamicina (do inglês “*Mammalian Target of Rapamycin*”)

MIBC – Câncer de Bexiga Músculo- Invasivo (do inglês “*Muscle-Invasive Bladder Cancer*”)

MTX - Metotrexato

NK – Células Exterminadoras Naturais (do inglês “*Natural Killer Cell*”)

NF-κB – Fator Nuclear Kappa B (do inglês “*Nuclear Factor kappa B*”)

NMIBC – Câncer de Bexiga Não-Músculo Invasivo (do inglês “*Non-Muscle Invasive Bladder Cancer*”)

NPM22 – Proteína de Matriz Nuclear 22 (do inglês “*Nuclear Matrix Protein 22*”)

p21 – Proteína 21

p38 – Proteína 38 p53 – Proteína 53

PAK1- Proteína Quinase 1 (do inglês “*Serine/Threonine-protein Kinase*”)

PI3K - Fosfatidilinositol 3-Quinase (do inglês “*Phosphoinositide 3-kinase*”)

PTEN – Fosfatase Homóloga à Tensina (do inglês “*Phosphate and Tensin Homologue*”)

RAC1 – *Rac Family Small GTPase 1*

RAS – Vírus do Sarcoma de Rato (do inglês “*Rat Sarcoma Virus*”)

RC – Cistectomia Radical (do inglês “*Radical Cistectomy*”)

ReDO – Reaproveitamento de Medicamentos em Oncologia (do inglês “*Repurposing Drugs in Oncology*”)

SCLC – Câncer de Pulmão de Pequenas Células (do inglês “*Small Cell Lung Cancer*”)

TNF – Fator de Necrose Tumoral (do inglês “*Tumoral Necrosis Factor*”)

TNF-α – Fator de Necrose Tumoral Alfa (do inglês “*Tumoral Necrosis Factor Alpha*”)

TNM – Tumor, Nódulo e Metástase

TRAIL – Ligante Indutor de Apoptose Relacionada ao Fator de Necrose Tumoral (do inglês “*TNF-related apoptosis-inducing*”)

TS – Timidilato Sintase

TURBT – Ressecção Transuretral de Tumor de Bexiga (do inglês “*Trans Urethral Resection of Bladder Tumor*”)

VEGF – Fator de Crescimento Endotelial Vascular (do inglês “*Vascular Endothelial Growth Factor*”)

Sumário

1. Introdução	18
2. Objetivos	20
2.1 Objetivo geral.....	20
2.2 Objetivos específicos	20
3. Metodologia.....	21
4. Revisão Bibliográfica.....	22
4.1 Epidemiologia	22
4.2 Anatomia da Bexiga.....	23
4.3 Classificação dos tumores uroteliais.....	24
4.3.1 Carcinoma Urotelial.....	24
4.3.2 Carcinoma de Células Escamosas.....	24
4.3.3 Adenocarcinoma	24
4.4 Histologia do Câncer de Bexiga.....	25
4.5 Estadiamento	25
4.5.1 Câncer de bexiga não músculo invasivo	27
4.5.2 Câncer de bexiga músculo invasivo	27
4.6 Fatores de risco	28
4.6.1 Tabagismo	28
4.6.2 Idade.....	28
4.6.3 Gênero.....	28
4.6.4 Exposição Ambiental e Ocupacional	29
4.6.5 Fatores Hereditários	29
4.6.6 Obesidade	30
4.6.7 Consumo de Carnes	30
4.6.8 Patógenos	31
4.7 Sintomatologia	31

4.8 Diagnóstico.....	31
4.8.1 Citologia.....	32
4.8.2 Cistoscopia.....	32
4.8.3 Marcadores tumorais.....	32
4.8.4 Ressecção transuretral de tumor de bexiga (TURBT).....	34
4.9 Tratamento para o Câncer de bexiga	34
4.9.1 Quimioterapia e imunoterapia intravesical	35
4.10 Reposicionamento de fármacos	35
4.10.1 Tipos de reposicionamento de drogas	37
4.10.2 Identificação de estratégias para reaproveitamento de fármacos	37
4.10.3 Reposicionamento de fármacos e a biotecnologia.....	39
4.10.4 Reposicionamento de fármacos em oncologia.....	40
4.11 Fármacos reposicionados para o câncer de bexiga	41
4.11.1 Nitroxolina	42
4.11.2 Metotrexato	43
4.11.3 Naproxeno.....	44
4.11.4 Bacillus Calmette-Guérin.....	46
4.11.5 Metformina	47
4.11.6 Cloroquina.....	49
4.12 Vantagens e desafios do reposicionamento de fármacos.....	50
5. Conclusão	51
6. Referências	52

1. Introdução

Segundo a *World Health Organization* (Organização Mundial da Saúde), o câncer é um extenso grupo de doenças que se caracteriza pelo crescimento anormal e incontrolável de células que ultrapassam seus limites habituais, podendo atingir órgãos e tecidos. Quando estas células se espalham para órgãos ou tecidos adjacentes ocorre a metástase, a qual é uma das principais causas de morte por câncer. Neste sentido, o câncer é o principal problema de saúde pública e a segunda principal causa de morte mundial - chegando a representar cerca de 10 milhões de mortes pela estimativa do ano de 2020 (SUNG et al., 2021).

O câncer de bexiga (CaB), especificamente, é um carcinoma de células uroteliais que revestem o lúmen da bexiga urinária, sendo responsável por aproximadamente 90% a 95% dos carcinomas uroteliais (LENIS; LEC; CHAMIE, 2020). Ele é o nono câncer mais comumente diagnosticado no mundo. Possui maior incidência em homens do que em mulheres, sendo o sexto tipo de câncer mais frequente entre o gênero e o décimo nono mais frequente em mulheres (SUNG et al., 2021). No Brasil, estima-se que sejam diagnosticados cerca de 11 mil novos casos de CaB a cada ano do triênio 2020-2022 (INCA, 2020).

Dentre os fatores de risco relacionados ao câncer de bexiga estão listados o tabagismo, a idade e sexo dos pacientes, a exposição a diversos compostos químicos, fatores hereditários, obesidade, consumo de carne vermelha e processada e alguns tipos de patógenos (SAGINALA et al., 2020). Os sintomas mais comuns são hematúria macroscópica ou microscópica. Alguns outros, como irritação do trato urinário, frequência urinária e disúria afetam cerca de 30% dos pacientes (FARLING, 2017). O diagnóstico pode ser feito por exames de urina e imagem, onde a cistoscopia é o exame padrão ouro para a identificação de tumores vesicais (CASTRO et al., 2020). O tratamento dependerá do grau de evolução da doença, podendo incluir cirurgia, imunoterapia, quimioterapia e radioterapia (INCA, 2021).

A descoberta de novos medicamentos é um processo bastante lento e que, cada vez mais, demanda investimentos arriscados e de alto valor (XUE et al., 2018). Neste sentido, as pesquisas têm avançado no estudo de reposicionamento de drogas não anticancerígenas, sendo esta uma alternativa promissora e inovadora no tratamento de diversos tipos de câncer, pois pode beneficiar pacientes diminuindo o tempo de aprovação dos medicamentos e aumentando a variedade de terapias contra

estas neoplasias. Assim sendo, a utilização de um fármaco já conhecido reduz as etapas do processo de desenvolvimento devido aos dados de segurança, farmacocinética e farmacodinâmica das drogas já serem bem elucidados (MEHNDIRATTA et al., 2016; SERAFIN; HÖRNER, 2018).

O fato de que diferentes tipos de neoplasias, como o câncer de bexiga, apresentam alta incidência, agressividade e letalidade, e que o desenvolvimento de drogas para o tratamento de tais doenças é particularmente lento e caro, ilustra um impulso poderoso para o reposicionamento de fármacos na área oncológica como um caminho promissor para a otimização de novos tratamentos (WÜRTH et al., 2016). Alguns medicamentos reposicionados com sucesso ou que estão em andamento para tal no âmbito de tumores de bexiga são BCG, Nitroxolina, Metotrexato, Naproxeno, Metformina e Cloroquina.

Com as informações supracitadas, o objetivo deste trabalho foi elaborar uma revisão bibliográfica abordando sobre reposicionamentos de fármacos, com ênfase no tratamento do câncer de bexiga.

2. Objetivos

2.1 Objetivo geral

O objetivo deste trabalho de conclusão de curso foi elaborar uma revisão literária sobre o reposicionamento de fármacos com ênfase no câncer de bexiga, a fim de fornecer informações acerca dos tratamentos já existentes que foram ou estão sendo reposicionados.

2.2 Objetivos específicos

- Elucidar dados e informações atuais sobre o câncer de bexiga;
- Esclarecer o que é reposicionamento de fármacos;
- Exemplificar fármacos já reposicionados no mercado;
- Pesquisar quais fármacos estão sendo reposicionados para o câncer de bexiga;
- Avaliar as principais vantagens e desafios do reposicionamento de fármacos.

3. Metodologia

O presente trabalho foi realizado como uma revisão de literatura. Para isto, informações e dados pertinentes sobre o tema Reposicionamento de Fármacos para o Tratamento do Câncer de Bexiga foram coletados de artigos científicos e revisões de relevância a fim de criar embasamento. A busca principal foi realizada em artigos datados entre 2017 e 2021. Os bancos de dados utilizados nesta busca foram o *PubMed (NCBI)*, o Google Acadêmico e o *Science Direct*. As palavras-chave utilizadas foram: *bladder cancer, bladder cancer epidemiology, bladder cancer treatments, bladder cancer, non muscle invasive bladder cancer, muscle invasive bladder cancer, new therapies bladder cancer, bladder cancer biomarkers, drug repurposing, drug repurposing bladder cancer, drug repositioning*.

Após a procura, os artigos selecionados foram armazenados em uma pasta no computador denominada TCC. Cada artigo continha partes importantes para o desenvolvimento deste trabalho, fazendo com que a estrutura do mesmo se fizesse completa.

4. Revisão Bibliográfica

4.1 Epidemiologia

O câncer de bexiga ocupa a nona posição no ranking dos cânceres mais comumente diagnosticados no mundo todo. Ele é aproximadamente quatro vezes mais ocorrente em homens do que em mulheres, sendo o sexto câncer mais comum entre o gênero, com taxas de incidência e mortalidade, respectivamente, de 9.5 e 3.3 a cada 100 mil homens.

No Brasil, a estimativa para cada ano do triênio 2020-2022 aponta que serão diagnosticados aproximadamente 625 mil novos casos de câncer e, destes 625 mil, cerca de 11 mil – entre os anos de 2020, 2021 e 2022, de acordo com o Instituto Nacional de Câncer, serão câncer de bexiga. Esses valores equivalem a um risco estimado de 7,23 mil novos casos a cada 100 mil homens e de 2,80 mil para cada 100 mil mulheres. No Rio Grande do Sul, a estimativa de câncer de bexiga em homens no ano de 2020 foi em torno de 5,58 a cada 100 mil homens e de 1,54 a cada 100 mil mulheres. (INCA, 2021).

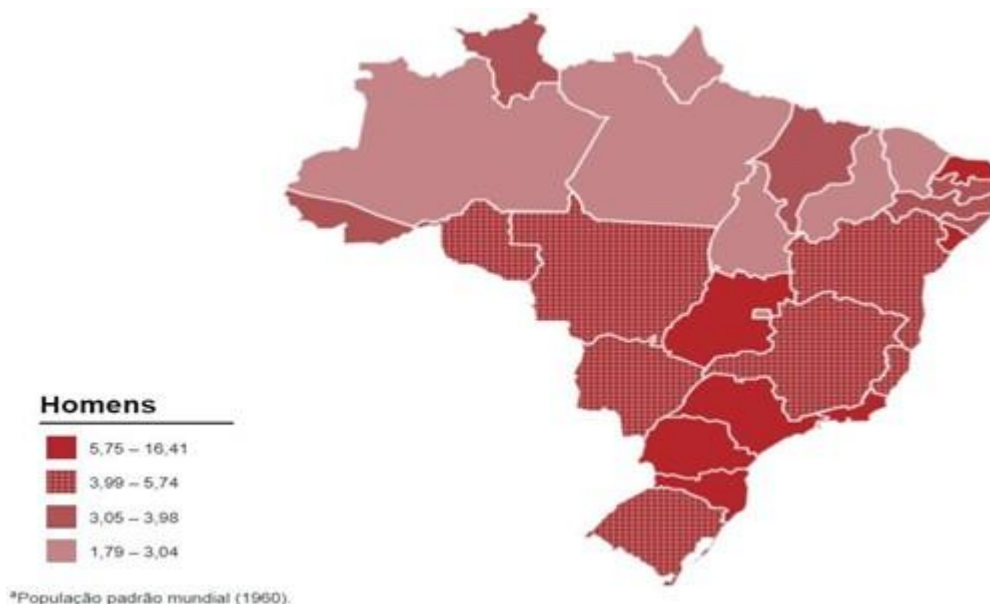


Figura 1. Representação espacial das taxas ajustadas de incidência por 100 mil homens, estimadas para o ano de 2020, segundo Unidade da Federação (neoplasia maligna da bexiga) (Instituto Nacional do Câncer | INCA).



Figura 2. Representação espacial das taxas ajustadas de incidência por 100 mil mulheres, estimadas para o ano de 2020, segundo Unidade da Federação (neoplasia maligna da bexiga) (Instituto Nacional do Câncer | INCA).

De acordo com o *Global Cancer Observatory*, foram notificadas 212.536 mil mortes por câncer de bexiga em ambos os sexos em todo o mundo, ocupando o 13º lugar no ranking de mortalidade por câncer (GLOBAL CANCER OBSERVATORY, 2021).

4.2 Anatomia da Bexiga

É necessária uma compreensão detalhada da anatomia da bexiga para entender o estadiamento do câncer de bexiga. Ela é um órgão muscular liso, oco e elástico cujo objetivo é de armazenamento temporário de urina, com capacidade volumétrica de aproximadamente 500 ml. Quando vazia, apresenta epitélio pragueado (JÚNIOR, 2020), exceto pelo trígono – área onde infecções costumam persistir – que é sempre lisa, não exibindo rugas (FUNDAÇÃO ONCOCENTRO DE SÃO PAULO, 2008). É composta por quatro camadas: epitélio transicional (1), submucosa/lâmina própria (2), muscularis (3) e serosa/adventícia (4).

A camada mais interna, que reveste o trato urinário na pelve renal, ureteres, bexiga e uretra proximal, é também conhecida como urotélio. A segunda camada – submucosa -, contém vasos sanguíneos e nervos (WONG et al., 2021). A muscular própria, terceira camada, é o músculo detrusor. O detrusor é um músculo liso que consiste em 3 camadas: longitudinal interna e externa e uma camada circular, ele

relaxa para permitir que a bexiga encha e depois contrai para esvaziá-la. (TULLINGTON; BLECKER, 2021). A camada externa da bexiga é coberta por serosa, que faz parte do peritônio visceral. As demais áreas que não possuem serosa, apresentam uma camada externa adventícia composta por tecido conjuntivo (WONG et al., 2021).

4.3 Classificação dos tumores uroteliais

4.3.1 Carcinoma Urotelial

Mais de 90% dos tumores de bexiga são carcinomas uroteliais. A forma de apresentação macroscópica do carcinoma urotelial pode ser papilífero (mais frequente), séssil, infiltrativo (característica maligna), nodular, misto e carcinoma in situ (MATHEUS, 2010).

4.3.2 Carcinoma de Células Escamosas

A prevalência de Carcinoma de Células Escamosas (CCE) varia conforme as regiões de ocorrência, chegando a corresponder cerca de 3 a 7% dos casos de tumores de bexiga nos Estados Unidos e 80% no Egito. Sua alta prevalência em países mediterrâneos pode ser elucidada pela infecção crônica da bexiga por *S. haematobium*, endêmico nessas regiões. Nesses casos, os ovos do *Schistosoma* podem atingir a parede vesical, causando um processo inflamatório crônico seguido de metaplasia escamosa e, por último, CCE. Casos não relacionados ao *S. haematobium*, que são mais comuns em nosso meio, ocorrem principalmente por irritação da parede vesical provocada por cálculos, infecção urinária e cateter vesical de demora. CCEs geralmente ocorrem entre 50 a 60 anos de idade, com maior parte dos prognósticos ruins, frequentemente com doença avançada no momento do diagnóstico (MATHEUS, 2010).

4.3.3 Adenocarcinoma

De acordo com Matheus (2010), adenocarcinoma de bexiga representa menos de 2% dos tumores vesicais e pode ser classificado em primário, de úraco ou não úraco, e secundário ou metastático com etiologia de: reto, estômago, endométrio,

mama, próstata e ovário. Geralmente, adenocarcinomas ocorrem na cúpula vesical, são tumores pouco diferenciados e são mais frequentes em pacientes com extrofia vesical. Normalmente, são diagnosticados em estágio avançado, com pior prognóstico e sobrevida de 11 a 55% em cinco anos. Carcinomas de úraco são muito raros. Em alguns casos, quando o tumor invade a parede vesical, pode ocorrer hematúria e eliminação de muco na urina. Adenocarcinomas de úraco tem pior prognóstico do que o não-úraco, podendo apresentar metástase precoce.

4.4 Histologia do Câncer de Bexiga

A histologia do câncer de bexiga compreende cerca de 75% de carcinoma urotelial puro e 25% de histologia “variante”, adicionando complexidade no curso de condução da doença. O câncer de bexiga pode ser categorizado de diferentes maneiras. O estágio do tumor é definido pela profundidade de invasão da parede da bexiga (LOBO et al., 2020).

Tabela 1. Diferenças entre as classificações da OMS no ano de 1973 e no ano de 2004, esta última que segue até hoje (Adaptada de Matheus 2010).

Classificação de 1973 (OMS)	Classificação de 2004 (OMS)
Grau 1: bem diferenciado	Carcinoma urotelial papilífero de baixo grau
Grau 2: moderadamente diferenciado	Carcinoma urotelial papilífero de alto grau
Grau 3: pouco diferenciado	Carcinoma urotelial papilífero de alto grau

4.5 Estadiamento

O estadiamento descreve aspectos do câncer como localização, se as células cancerígenas se disseminaram e, ainda, o câncer está afetando as funções de outros órgãos do corpo. O sistema de estadiamento utilizado para o câncer de bexiga é o TNM, da *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*. Utiliza-se três critérios para fazer a avaliação do estadiamento: a) T: que indica o tamanho do tumor e até onde se disseminou; b) N: descreve o acometimento linfonodal; e c) M: Indica se há presença

de metástases (ONCOGUIA, 2020). Os números ou letras dispostas na tabela e na figura abaixo (tabela 2/Figura 3) fornecem mais detalhes sobre cada um destes fatores.

Tabela 2. Estadiamento do câncer de bexiga baseado no Sistema Tumor, Nódulo e Metástase (Adaptada de Radiologia Brasileira, 2007).

CLASSIFICAÇÃO TUMOR, NÓDULO E METÁSTASE CÂNCER DE BEXIGA
Tumor primário (T)
TX: Tumor primário sem possibilidade de avaliação
T0: Nenhuma evidência de tumor primário
Ta: Carcinoma papilar não invasivo (restrito à mucosa)
Tis: Carcinoma <i>in situ</i>
T1: Tumor com invasão subepitelial (invasão da lâmina própria)
T2: Tumor com invasão da muscular
pT2a: Superficial (metade interna)
pT2b: Profunda (metade externa)
T3: Tumor invade o tecido perivesical
pT3a: Microscopicamente
pT3b: Macroscopicamente (massa extravesical)
T4: Tumor invade qualquer dos órgãos adjacentes
pT4a: Tumor invade a próstata, útero ou vagina
pT4b: Tumor invade a parede pélvica-abdominal
Linfonodos regionais (N)
NX: Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0: Nenhuma metástase para linfonodo regional
N1: Metástase linfonodos ≤ 2cm
N2: Metástase linfonodos ≤ 5cm
N3: Metástase linfonodos > 5cm
Metástase à distancia (M)
MX: Metástases à distância não podem ser avaliadas

M0: Nenhuma metástase à distância

M1: Metástases à distância

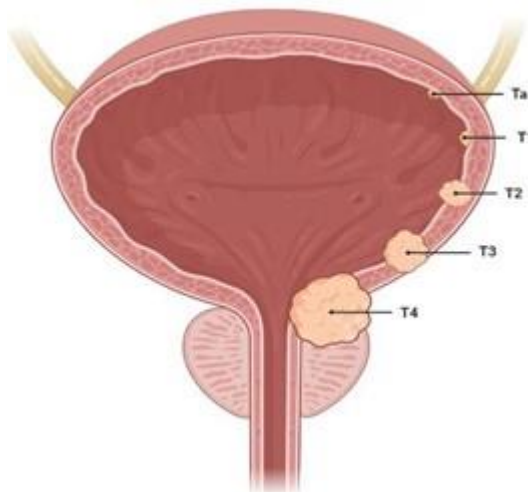


Figura 3. Profundidade de invasão do câncer de bexiga. Ta/T1 (NMIBC) e T2/T3/T4 (MIBC) (Elaborado pela autora através do *BioRender.com*).

4.5.1 Câncer de bexiga não músculo invasivo

É a forma mais comum de câncer de bexiga, acometendo cerca de 70% dos casos. Têm grandes riscos de progressão e recorrências frequentes e se atém apenas às células transicionais da bexiga (D’COSTA et al., 2016; TAYLOR; BECHER; STEINBERG, 2020). Os tumores dos estágios Ta e T1 são considerados não-músculo invasivos (NMIBC). Este tipo de câncer de bexiga conta com diversas opções de tratamento e permite aos pacientes opções de preservação da bexiga (FARLING, 2017; LENIS; LEC; CHAMIE, 2020).

4.5.2 Câncer de bexiga músculo invasivo

Os tumores dos estágios T2, T3 e T4 são considerados músculo- invasivos (MIBC), ou seja, invadem o músculo. Compreende cerca de 30% dos casos, tendo maior probabilidade de formar metástases e maior risco de morte. Alguns pacientes podem progredir de NMIBC para MIBC (FARLING, 2017; TRAPP; MATTIELLO; NETO, 2018).

4.6 Fatores de risco

4.6.1 Tabagismo

O tabagismo é o maior fator de risco no câncer de bexiga. Cerca de 50 a 65% dos casos diagnosticados por ano são consequentes do tabagismo. Foi comprovado que fumar aumenta de 3 a 4 vezes as chances de acabar contraindo este tipo de câncer. O risco é tão grande que, em questão de mortalidade devido ao tabaco, o câncer de bexiga perde apenas para o câncer de pulmão (FREEDMAN et al., 2011). A fumaça do tabaco contém substâncias carcinogênicas, tais como os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e a beta-naftilamina, que juntas promovem inflamação. Seu metabolismo, no corpo todo e, especificamente, na bexiga, acaba formando o aduto de DNA e culminando em mutações genéticas permanentes. Essas mutações podem acarretar na ativação de oncogenes ou suprimir genes supressores de tumor, promovendo, assim, a carcinogênese (SAGINALA et al., 2020).

4.6.2 Idade

A idade é um fator de risco forte e independente. O câncer de bexiga acomete principalmente adultos mais velhos. Cerca de 90% dos diagnósticos são feitos na faixa etária dos 65 anos. O pico para diagnóstico de câncer de bexiga nos Estados Unidos é de 85 anos, sendo facilmente observado que são necessárias décadas de exposição a agentes mutagênicos para superar os mecanismos supressores de tumor celular e culminar na carcinogênese (SHARIAT et al., 2010).

4.6.3 Gênero

No mundo inteiro, o câncer de bexiga tem cerca de quatro vezes mais chances de ser diagnosticado em homens do que em mulheres. A mortalidade também segue este padrão, sendo cerca de quatro vezes maior entre os homens do que entre as mulheres (SUNG et al., 2021).

As maiores explicações para esses índices são de que a prevalência de tabagismo em âmbito mundial cresce mais entre os homens do que entre as mulheres, e sabe-se que este é o maior fator de risco para o câncer de bexiga e de que os homens ocupam cargos de maior exposição ocupacional, como áreas industriais e

metalúrgicas (INCA, 2021). Além disso, as mulheres são encaminhadas ao urologista com menos frequência e após um intervalo de tempo mais longo desde o primeiro episódio de hematúria do que os homens, pois outras infecções são consideradas e testadas antes (GARG et al., 2014).

4.6.4 Exposição Ambiental e Ocupacional

De acordo com Freedman e colaboradores (2011), a exposição ocupacional a carcinógenos há bastante tempo vem sendo associada ao risco de câncer de bexiga. Segundo análises, o maior risco de desenvolvimento de câncer de bexiga ocorre em áreas industriais que processam borracha, tintas, derivados de petróleo e corantes, enquanto o maior risco de mortalidade específica por câncer de bexiga dá-se em trabalhadores de processos elétricos e químicos.

Um grande estudo observacional sugeriu que a exposição ao arsênico – metalóide que ocorre naturalmente no solo, ar e água, também aumentou o risco de câncer de bexiga (MARSHALL et al., 2007). Outros carcinógenos no abastecimento de água, tais como subprodutos da desinfecção ou nitratos também podem alterar o risco de desenvolvimento de câncer de bexiga (MELIKER; NRIAGU, 2007).

Além do mais, número de dias expostos ao ozônio da poluição do ar, proporção de casas com água proveniente de poços e emprego na indústria de mineração também estão ligados à mortalidade por câncer de bexiga (HASHIM; BOFFETTA, 2014).

4.6.5 Fatores Hereditários

Embora estudos não tenham conseguido desvendar os principais fatores genéticos subjacentes ao câncer de bexiga, muitos loci genéticos foram encontrados por meio de pesquisas associando estudos do genoma ao aumento da suscetibilidade ao câncer de bexiga (GU; WU, 2011). Entre estes, encontram-se o oncogene c-MYC, que é conhecido como uma molécula de sinalização celular e oncogene comum; o N-acetiltransferase 2 (NAT2), um acetilador lento que funciona para desintoxicar aminas aromáticas; e a Glutathione S-transferase M1 (GSTM1), que é uma enzima envolvida na desintoxicação de alguns carcinógenos ambientais (MCGRATH; MICHAUD; DE VIVO, 2006; ZHUANG et al., 2019). Os dois últimos (NAT2 e GSTM1) também

parecem ter uma interação carcinogênica sinérgica com o tabagismo (ROTHMAN et al., 2010).

Apesar do câncer de bexiga normalmente não ser considerado hereditário, algumas condições genéticas do câncer predisõem o risco para esta neoplasia. Como exemplo temos dois tipos de síndrome: a síndrome de Cowden, um defeito hereditário no gene supressor de tumor fosfatase homólogo à tensina (PTEN) que predis põe a uma ampla variedade de neoplasias, incluindo câncer urotelial de células escamosas e transicional. O gene PTEN regula negativamente a via Fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K)/Proteína Quinase B (AKT), estimulando a apoptose e bloqueando a proliferação celular (LOPES et al., 2017), e a síndrome de Lynch, uma doença hereditária bem conhecida onde há um defeito no reparo de incompatibilidade de DNA que aumenta o risco de uma variedade de cânceres, incluindo o câncer de bexiga (PHELAN et al., 2018; ROTHMAN et al., 2010). Como em muitas neoplasias, as mutações do gene p53 estão implicadas na carcinogênese do câncer de bexiga e podem até ter valor prognóstico (GUPTA et al., 2019).

4.6.6 Obesidade

É sabido que a obesidade é porta de entrada para, além de vários tipos de câncer, outros tipos de doenças. Ela aumenta a produção de insulina e do fator de crescimento tipo-insulina 1 (IFG-I), que modifica a angiogênese, a apoptose e a proliferação celular (LEWITT; DENT; HALL, 2014). A obesidade promove, também, uma inflamação crônica ao alterar os níveis de citocinas, fazendo com que se inicie uma cascata imunológica que, em última instância, pode levar à carcinogênese (MURATA, 2018).

4.6.7 Consumo de Carnes

Pesquisas foram feitas acerca da possibilidade de consumo de carnes estar ligada ao desenvolvimento de câncer de bexiga. Uma meta-análise constatou que a alta ingestão de carne vermelha e carne processada aumentou o risco deste tipo de câncer em 17% e 10%, respectivamente (WANG; JIANG, 2012). Por outro lado, outra revisão sobre o assunto mostrou um aumento de 22% para carnes processadas e nenhum aumento significativo para carnes vermelhas (GUO; WEI; ZHAN, 2015).

Carnes vermelhas e processadas estão fortemente ligadas com incidência de câncer colorretal, fazendo com que a Agência Internacional de Pesquisa do Câncer designasse a carne processada como um cancerígeno do Grupo 1, e a carne vermelha como um provável cancerígeno. Entretanto, o consumo de suínos e aves não demonstrou aumentar o risco de câncer de bexiga (ADEYEYE, 2020; LIPPI; MATTIUZZI; CERVELLIN, 2016).

4.6.8 Patógenos

O protozoário esquistossomose infecta milhões de humanos em todo o mundo por meio da exposição em água doce. Este protozoário perde apenas para a malária no desastre causado por um patógeno tropical (ROSS et al., 2014).

Foi comprovado que a infecção da bexiga pela esquistossomose pode causar uma infecção por bactérias que geram carcinógenos, como os compostos N-nitrosos. A infecção também pode ocasionar inflamação, acarretando na síntese endógena de N-nitrosaminas, tal qual de radicais livres de oxigênio que podem danificar o DNA (ZAGHLOUL, 2012).

4.7 Sintomatologia

A hematúria microscópica é o sinal de apresentação mais comum do câncer de bexiga. Cerca de 1,3% dos pacientes com este sintoma terão esta neoplasia, com estimativas variando de 0,4% a 6,5%. A hematúria macroscópica está associada a uma taxa maior de malignidade (estimada em 20%). Sintomas miccionais irritativos estão frequentemente presentes (por exemplo: frequência urinária, urgência, noctúria e disúria). Sintomas obstrutivos, como redução ou jato de urina intermitente, esforço ou sensação de micção incompleta podem estar presentes se o tumor estiver próximo ao colo da bexiga ou uretra. Na doença avançada, o paciente pode apresentar dor no flanco provocada por obstrução ureteral ou dor abdominal, pélvica ou óssea de metástases à distância (DEGEORGE; HOLT; HODGES, 2017).

4.8 Diagnóstico

A avaliação de pacientes com suspeita de câncer de bexiga é realizada por meio de cistoscopia, exame padrão ouro, que é um procedimento endoscópico

ambulatorial realizado com um escopo flexível e com anestesia local. Qualquer anormalidade, como lesões planas avermelhadas, papilares ou sólidas, requer verificação histológica pois condições benignas, como doenças inflamatórias, podem assemelhar-se ao câncer de bexiga (SANLI et al., 2017).

4.8.1 Citologia

A citologia urinária é um complemento importante na avaliação de pacientes com alto risco de tumores uroteliais devido ao seu valor preditivo positivo nesses pacientes. Todavia, não é recomendada como parte da avaliação de rotina para pacientes que apresentam hematúria microscópica assintomática, pois cálculos renais e infecções do trato urinário podem levar a resultados falso-positivos (DAVIS et al., 2012; WITJES et al., 2014).

4.8.2 Cistoscopia

A cistoscopia ainda é considerada o procedimento padrão ouro para a identificação de tumores vesicais, apesar de sua sensibilidade ser limitada a 94% na identificação de tumores, podendo se reduzir a cerca de 60% na identificação de CIS (CHOU et al., 2015; ISFOSS, 2011). É realizada em consultório médico e utiliza uma câmera flexível, denominada cistoscópio. Esta câmera é inserida através da uretra. Quando o cistoscópio atinge a bexiga, é injetado soro fisiológico para expandi-la e, assim, tornar possível a visualização do interior da mesma (ONCOGUIA, 2020).

4.8.3 Marcadores tumorais

Marcadores tumorais são macromoléculas proteicas presentes em tumores, no sangue e em outros líquidos biológicos. O aparecimento dos marcadores ou aumento na concentração destes pode ser indício de formação de células cancerosas no organismo avaliado. Estes são úteis no manejo clínico de pacientes com câncer, auxiliam no diagnóstico, no estadiamento, na avaliação da resposta terapêutica e na detecção de recidivas. Os biomarcadores podem ser de diagnóstico, de prognóstico e de predição (OLIVEIRA; FONSECA, 2011; PROCTOR; STOEBER; WILLIAMS, 2010).

As dificuldades encontradas nos testes diagnósticos atuais para câncer de bexiga, como alto custo, levaram a uma busca por novos marcadores para o câncer

de bexiga. O uso destes marcadores para adaptação do tratamento ao paciente é econômico e faz parte do que podemos chamar de medicina personalizada. Alguns dos biomarcadores são usados para o diagnóstico de CaB são o *Bladder Tumor Antigen* (BTA), o *Nuclear Matrix Protein 22* (NPM22), o *ImmunoCyt* e o *UroVysion* (PROCTOR; STOEBER; WILLIAMS, 2010).

4.8.3.1 BTA

Mede níveis de proteína relacionada ao fator H do complemento na urina excretada. Há 2 tipos, o BTA-Stat TM, que é um ensaio imunocromatográfico qualitativo que utiliza apenas 5 gotas de urina, disponibilizando resultados de 5 a 30 minutos, e o BTA-TRAK TM, que é um teste ELISA e, ao contrário do Stat, é quantitativo (VILLICANA et al., 2009).

4.8.3.2 NPM22

A NPM22 é uma proteína do aparelho mitótico nuclear. Após a apoptose, esta proteína é excretada pela urina e, em pacientes com câncer de bexiga, observa-se um aumento de expressão significativo, podendo chegar a 25x o valor da concentração normal. A concentração de NPM22 pode ser medida por um imunoenensaio quantitativo ou por um teste qualitativo (NPM22 BladderCheck), utilizando anticorpos monoclonais (BUDMAN; KASSOUF; STEINBERG, 2008).

4.8.3.3 ImnunoCyt

Este teste utiliza uma junção de 3 anticorpos monoclonais ligados a fluoróforos, que são previamente corados com corantes fluorescentes, ligados a dois antígenos: uma glicoproteína mucina e um antígeno carcinoembrionário, este expresso por células uroteliais neoplásicas em amostras de urina (MOWATT et al., 2010).

4.8.3.4 UroVysion

Ensaio de hibridização *in situ* fluorescente (FISH) desenvolvido para a detecção de câncer de bexiga em amostras de urina. Ele detecta células urinárias que

apresentam anormalidades cromossômicas consistentes com o diagnóstico de CaB (HALLING; KIPP, 2008).

4.8.4 Ressecção transuretral de tumor de bexiga (TURBT)

A TURBT é um procedimento cirúrgico essencial no diagnóstico e no tratamento de tumores de bexiga superficiais primários e recorrentes. É realizado para permitir uma visualização total da bexiga. A ressecção apropriada é a que inclui o músculo, a fim de fornecer informações precisas sobre o tumor. Este procedimento inicial tem três objetivos principais: o fornecimento de material patológico para determinação do tipo histológico e o grau dos tumores de bexiga; determinar a presença, a profundidade e o tipo de invasão tumoral; e remover todas as superfícies visíveis e microscópicas, bem como os tumores invasivos.

Após a realização da TURBT, os resultados darão direção às condutas sobre terapias, acompanhamento e indicação de prognóstico. (DANESHMAND, 2012; HERR; DONAT, 2008). No entanto, quando a TURBT é performada sozinha, taxas de recorrência podem ser tão altas quanto 70% com 30% de chance de progressão para MIBC, sendo necessário o emprego de quimio e/ou radioterapia (ASKELAND et al., 2012).

4.9 Tratamento para o Câncer de bexiga

O tratamento para o câncer de bexiga dependerá de aspectos como classificação histológica e estadiamento. Assim que uma lesão suspeita é identificada, a avaliação de um médico urologista se faz obrigatória. O procedimento de TURBT completo é o tratamento de escolha para qualquer tumor inicial da bexiga, seguido por instilações de acordo com a estratificação de risco em NMIBC. Um segundo TURBT é uma opção razoável em tumores NMIBC de alto risco, antes ou depois da terapia intravesical. Apresentações com recursos de risco muito alto, como por exemplo, múltiplos tumores T1 de grau 3 com TIS ou maior profundidade de invasão podem ser considerados para realização de cistectomia. Em caso de TIS ou T1 de alto grau com falha de Bacillus Calmette-Guérin (BCG), a cistectomia deve ser considerada devido ao alto risco de progressão da doença. A cistectomia radical (RC) com linfadenectomia estendida é geralmente considerado o tratamento padrão de MIBC (STIMSON et al., 2010). A linfadenectomia estendida tem se mostrado benéfica e pode ser curativa em

pacientes com metástases ou micro- metástases para alguns nódulos. A sobrevida livre de progressão (PFS) e a sobrevida global (OS) foram correlacionadas com o número de linfonodos removidos durante a cirurgia. A reconstrução pode ser realizada por conduto ileal ou reposição vesical, dependendo das características do tumor e da escolha do paciente. A idade não é mais um fator limitante para a cirurgia, embora a morbidade pós-operatória aumente com a idade (PALOU et al., 2013). A radioterapia por feixe externo pode ser considerada uma opção terapêutica como parte de uma abordagem de preservação da bexiga multimodal. Quando o paciente não está apto para a cistectomia, a radioterapia também pode ser oferecida para tratamento paliativo (BELLMUNT et al., 2014).

4.9.1 Quimioterapia e imunoterapia intravesical

A quimioterapia à base de cisplatina é o padrão de tratamento para o câncer de bexiga (neo) adjuvante e metastático, com um benefício de sobrevida absoluta de 6% para o primeiro e uma sobrevida global mediana de aproximadamente 12 a 15 meses no último. Infelizmente, metade de todos os pacientes metastáticos são inelegíveis para receber este tratamento devido ao baixo desempenho, insuficiência renal ou comorbidades e acabam assim, tendo que receber quimioterapia à base de carboplatina sem melhora significativa na sobrevida geral ou livre de progressão. Pacientes que apresentam recidiva da doença após quimioterapia à base de cisplatina têm opções de tratamento limitadas e uma sobrevida média de 7 meses (SUNDAHL et al., 2018). Os principais quimioterápicos são gemcitabina, cisplatina, metotrexato, vimblastina, doxorubicina e paclitaxel (ONCOGUIA, 2018). Já os imunoterápicos são as instilações de BCG, não recomendado para MIBC, inibidores de check-point, recomendados para câncer de bexiga avançado (estágio VI) e os medicamentos atezolizumabe, durvalumabe, avelumabe, nivolumabe e pembrolizumabe, estes recomendados para pacientes com doença avançada, da qual seguiu em progressão após quimioterapia (ONCOGUIA, 2020).

4.10 Reposicionamento de fármacos

O que se sabe sobre o desenvolvimento de novos medicamentos é que este é um processo bastante lento e oneroso, podendo demorar cerca de 13 anos para concretizar a parte da pesquisa. Além da produção, é necessário avaliar alguns

aspectos como toxicidade e perfis farmacocinético e farmacodinâmico para atestar a eficácia do medicamento. Para que a segurança e a eficácia de um novo fármaco sejam comprovadas, ele deve passar por fases clínicas, as três principais são: a fase I, onde um pequeno grupo não-randomizado de pessoas participa com os objetivos de observar os efeitos colaterais da droga, elucidar sua janela terapêutica, verificar de que maneira o corpo metaboliza e excreta a droga e se, de fato, o tratamento é efetivo contra aquela doença; a fase II abrange um grupo maior, geralmente não-randomizado e observa a fundo os efeitos colaterais e se eles são manejáveis, se o tratamento é qualificado o suficiente para ir à fase III e a melhor dosagem a ser utilizada; e a última – fase III, que abrange um grupo enorme e randomizado de pessoas, é destinada à comparação entre o fármaco que está sendo testado e o tratamento padrão ouro disponível atualmente. Os testes desta fase objetivam desvendar como o tratamento afeta a qualidade de vida do paciente, qual tipo de tratamento tem melhores resultados e seguir pesquisando a respeito dos efeitos colaterais. Via de regra, se o medicamento é considerado eficaz nos testes da fase III, é aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA). Porém, apenas 1 a cada 5 ou 10 mil fármacos anticâncer recebe aprovação deste órgão, além de que somente 5% destes agentes oncológicos que entram nos ensaios clínicos de fase I são aprovados (ZHANG et al., 2020; CANCER RESEARCH UK, 2019).

Levando em consideração os pontos negativos da produção de novos fármacos, surge a estratégia de reposicionamento de fármacos, que é a identificação de novas utilizações fora do âmbito da indicação médica original de um medicamento aprovado ou pré-aprovado ou, ainda, que por alguma razão, tivera sua pesquisa descontinuada (MARUSINA et al., 2011). É uma tática vantajosa pois oferece menor risco de fracasso, visto que, o fármaco reaproveitado já foi considerado seguro em testes pré-clínicos. O tempo de desenvolvimento pode ser reduzido porque a maioria das avaliações já foi realizada e, em alguns casos, o desenvolvimento da formulação já foi totalmente concluído. Além do mais, a economia é grande caso o candidato ao reaproveitamento já tenha passado pela regulação e pela fase III, senão, os custos podem ser praticamente os mesmos tanto em fármacos reposicionados quanto para os inteiramente novos. O potencial dessas vantagens, quando combinadas, é imenso, uma vez que se torna um investimento menos arriscado e pode apresentar novos alvos a serem pesquisados (LI; JONES, 2012).

Até então, os medicamentos reposicionados com êxito foram, em sua maioria, identificados por observações clínicas. Porém, estratégias já estabelecidas e padronizadas também podem acarretar oportunidades de descoberta de reposicionamentos. A triagem de alto rendimento detecta compostos com atividade biológica, como inibição de alvo ou fenótipo de doença. Os medicamentos existentes que exercem atividade desejada são potenciais candidatos ao reposicionamento. O reposicionamento de fármacos também pode ocorrer quando um novo papel é descoberto para uma proteína alvo já existente (MARUSINA et al., 2011; NOVAC, 2013).

4.10.1 Tipos de reposicionamento de drogas

Existem dois principais tipos de reposicionamento de drogas, são eles:

1) Quando o composto é conhecido e se procura por novos alvos: Alguns medicamentos têm ação em vários alvos, resultando em múltiplas ações. Desta forma, busca-se uma nova indicação onde o alvo secundário é relevante (SLEIGH; BARTON, 2010).

2) Quando o mecanismo é conhecido e se procura por nova indicação: Um processo biológico pode se mostrar eficiente para mais de uma doença, permitindo assim, o estabelecimento da relevância de um medicamento conhecido para uma nova enfermidade (SLEIGH; BARTON, 2010).

4.10.2 Identificação de estratégias para reaproveitamento de fármacos

4.10.2.1 Mineração do conhecimento

Mineração de conhecimento é uma junção de conhecimentos farmacológicos, biológicos e sobre a elucidação do mecanismo de ação do composto ou fármaco em potencial. Um reposicionamento bem-sucedido requer forte fundamentação científica capaz de ligar fatores causadores de doenças e mecanismos de ação dos fármacos. Existem algumas plataformas computacionais que podem ser utilizadas para identificação de novas oportunidades para o uso de fármacos antigos (JIN; WONG, 2014).

Bons exemplos da boa prática dessa estratégia são a identificação de antidepressivos tricíclicos para o tratamento do câncer de pulmão de pequenas células (SCLC) ou o agente antiparasitário pentamidina, reposicionado para o tratamento de carcinoma de células renais (JAHCHAN et al., 2013; ZERBINI et al., 2014).

4.10.2.2 Abordagens *in silico*

As abordagens *in silico* geralmente combinam mineração de conhecimento com métodos de modelagem molecular para a identificação de novas potenciais interações droga-alvo. Estes métodos utilizam algoritmos para o rastreamento de uma extensa gama de moléculas a fim de observar se e de que maneira elas interagem com as proteínas-alvo. Após uma lista de candidatos ser constituída, segue às etapas de validação que podem ser realizadas *in vitro* e *in vivo*. As abordagens *in silico* podem promover uma triagem sistemática de vários candidatos, as tornando vantajosas (TALELE; KHEDKAR; RIGBY, 2010). A triagem virtual levou à descoberta de fármacos que interagem com alvos relevantes no câncer, como a primaquina, que interage com a indoleamina 2,3-dioxigenase e a sinvastatina, que interage com os receptores de estrogênio (CHENG et al., 2012).

4.10.2.3 Ensaios *in vitro*

A triagem de alto rendimento (HTS) identifica medicamentos existentes ativos contra o câncer. Ensaios como o da citotoxicidade e aqueles baseados no alvo são usados na descoberta de drogas. Acredita-se que o uso de combinação de HTS - que permite o teste de milhares de combinações -, em doenças multifatoriais, como o câncer, têm vantagens sobre as abordagens de um único fármaco. Porém, apesar da disponibilidade de HTS de combinação, a maioria das abordagens de HTS para reaproveitamentos na área oncológica envolvem triagem singular dos medicamentos (KEITH; BORISY; STOCKWELL, 2005; BROWN, 2007).

4.10.2.4 Observações clínicas

Observações clínicas sobre relatos de pacientes onde há efeitos colaterais inesperados de alguns medicamentos, como a ereção no caso do sildenafil ou o alívio

de sintomas de eritema nodoso hansênico pela talidomida, também oferecem oportunidades de reaproveitamento (GHOFRANI; OSTERLOH; GRIMMINGER, 2006; REHMAN; ARFONS; LAZARUS, 2011). Outros exemplos marcantes são as respostas induzidas do antibiótico claritromicina em pacientes com leucemia mieloide crônica e a melhora de hemangiomas infantis com propranolol. Observações do uso off-label de medicamentos podem demonstrar sinais preliminares de atividade (BURTON, 2010; CARELLA et al., 2012).

4.10.3 Reposicionamento de fármacos e a biotecnologia

Na década de 2000, com os reposicionamentos de sucesso dos medicamentos sildenafil e talidomida, reposicionados, respectivamente, da angina para a disfunção erétil e do enjoo matinal para o mieloma múltiplo, nasceu um grande interesse em torno do reposicionamento de fármacos nas áreas farmacêutica e biotecnológica, resultando no investimento em pesquisas e estudos e na criação de startups com este foco (NOVAC, 2013).

Sanseau e colaboradores (2012) propuseram estudos relacionando o genoma completo (GWAS) com o reposicionamento de fármacos. Essa tática consiste no conceito de que genes de doenças humanas são passíveis de uso de drogas e a indicação de reposicionamento de fármacos frequentemente corresponde a traços de doenças genéticas. Estas podem se dar devido a perda ou ao ganho de função de genes mutados, e os ligantes podem se portar como agonistas ou antagonistas de alvos. Desta maneira, o reposicionamento de fármacos baseado na genética pode ser aprimorado com dados e informações sobre a patogênese de doenças genéticas (SANSEAU et al., 2012).

Outra abordagem interessante é ligar o reposicionamento de fármacos à ideia da medicina personalizada. Esta leva em consideração o fato de que cerca de 30% dos fármacos investigados falham por falta de eficácia e sua premissa é que separar pacientes e doenças em subtipos moleculares e tratá-las com medicamentos específicos do subtipo, melhorará a eficácia do medicamento. Um exemplo de sucesso da ligação entre essas duas estratégias foi a aprovação do crizotibine para o câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC), originalmente indicado para o tratamento de linfoma anaplásico de células grandes. O crizotibine juntamente com

um teste diagnóstico, que é capaz de identificar o subconjunto de NSCLC, se torna eficaz (KOLA; LANDIS, 2004; SHAW; YASOTHAN; KIRKPATRICK, 2011).

4.10.4 Reposicionamento de fármacos em oncologia

Apesar do investimento pesado na descoberta de novos medicamentos antineoplásicos, o número de novos fármacos que de fato chegam ao mercado não vem sendo significativo. O método alternativo ao desenvolvimento de drogas é o reposicionamento de moléculas já conhecidas e aprovadas que são atualmente usadas em situações clínicas não oncológicas.

Os estudos sobre o reperfilamento de medicamentos na área oncológica vêm crescendo. Um bom exemplo a ser usado acerca desta afirmativa é o projeto Repurposing Drugs in Oncology (ReDO), iniciado por pesquisadores e médicos sem fins lucrativos (PANTZIARKA et al., 2018; SHIM; LIU, 2014). Na tabela abaixo estão citados exemplos de vários fármacos reposicionados com sucesso para finalidade antineoplásica.

Tabela 3. Reposicionamentos de drogas off-label para uso oncológico (Adaptada de Gupta et. al 2013).

Droga	Indicação original (e mecanismos)	Nova indicação anticâncer (e mecanismos)
Aspirina	Analgésico/antipirético (COX-1 ↓, COX-2 ↓)	Câncer colorretal (COX-2 ↓, NF-kB ↓, AP-1 ↓)
Ácido Valpróico	Antiepilético (GABA ↑)	Tumores sólidos de Leucemia (HDACI ↓, HDACII ↓, NF-Kb ↓, IL-6 ↓)
Celecoxibe	Osteoartrite/artrite reumatóide (COX-2 ↓)	Câncer colorretal e cancer de pulmão (COX-2 ↓, NF-kB ↓)
Leflunomida	Artrite reumatóide (DHODH ↓)	Câncer de próstata (PDGFR ↓, EGFR ↓, FGFR ↓, NF-kB ↓)
Metformina	Diabetes mellitus (AMPK ↑ ^a)	Câncer de mama, adenocarcinoma, de próstata e colorretal (AMPK ↑ ^a , NF-kB ↓, TNF ↓, MCP-1 ↓)

Metotrexato	Leucemia aguda (DHFR ↓)	Osteosarcoma, câncer de mama, linfoma de Hodgkin (NF-kB ↓, TNF-α ↓)
Minociclina	Acne	Câncer de ovário, glioma (MMPs ↓)
Noscapina	Antitussígeno/antipirético (bradykinin ↓)	Múltiplos tipos de câncer (NF-kB ↓, HIF 1α ↓, Bcl-2 ↓, p21 ↑, p53 ↑, AIF ↑)
Rapamicina	Imunossupressor (mTOR ↓)	Câncer colorretal, linfoma, leucemia (NF-kB ↓, IL-6 ↓, IKK ↓)
Estatina	Ataque cardíaco (HMG-CoA redutase ↓)	Câncer de próstata, leucemia (NF-kB ↓, HMG-CoA redutase ↓)
Tiocolchicosídeo	Relaxante muscular (GABA ↓)	Leucemia, mieloma múltiplo (NF-kB ↓)
Vesnarirona	Agente cardiotônico	Câncer oral, leucemia, linfoma (NF-kB ↓, IL-8 ↓, VEGF ↓, AP-1 ↓)
Wortmanina	Antifúngico	Leucemia (NF-kB ↓, AP-1 ↓)

*Abreviações: AIF – Fator Indutor de Apoptose; AMPK – Proteína Quinase Ativada por Monofosfato de Adenosina; AP-1 – Proteína Ativadora 1 (fator de transcrição); Bcl-2 – Linfoma de células B2; COX-1 e COX-2 – Cicloxigenases 1 e 2; DHFR – Diidrofolato Redutase; DHODH – Di-hidroorotato Desidrogenase; EGFR – Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico; FGFR – Receptor do Fator de Crescimento de Fibroblasto; GABA – Ácido Gama-AminoButírico; HDACI e HDACII – Inibidores de Histona Deacetilase I e II; HIF-1α – Fator Indutor de Hipóxia 1; HMG-CoA redutase – 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA Redutase; IKK – Quinase IκB; IL-6 – Interleucina 6; IL-8 – Interleucina 8; MCP-1 – Proteína Quimioatraente de Monócitos 1; MMPs – Metaloproteinases de Matriz; mTOR – Proteína Alvo da Rapamicina; NF-kB – Fator Nuclear Kappa B; p21 – Proteína 21; p53 – Proteína 53; TNF – Fator de Necrose Tumoral; TNF-α – Fator de Necrose Tumoral Alfa; VEGF – Fator de Crescimento Endotelial Vascular; ↑ - regulação positiva; ↓ - desregulação; ↑^a – ativação.

4.11 Fármacos reposicionados para o câncer de bexiga

A descoberta de novos agentes anticâncer é um procedimento cansativo devido à grande duração e ao enorme custo, com uma pequena probabilidade de qualificar

os ensaios clínicos de fase III. Na maioria das vezes, os agentes quimioterápicos apresentam toxicidade significativa e impactam negativamente a qualidade de vida dos pacientes com câncer. O reposicionamento/reaproveitamento de medicamentos pertence a um novo conceito de uso dos medicamentos existentes aprovados pela FDA para distúrbios diferentes do seu uso inicial (AMINZADEH-GOHARI et al., 2020; VERBAANDERD et al., 2017)

4.11.1 Nitroxolina

A Nitroxolina é um antibiótico amplamente utilizado em países europeus, asiáticos e africanos que é particularmente eficaz para o tratamento de infecções do trato urinário (ITU), devido à sua propriedade farmacocinética única. A Nitroxolina apresenta uma rápida absorção plasmática e excreção urinária. Além disso, é capaz de quelar íons de metais divalentes, tais como Mg^{2+} e Mn^{2+} , sendo um possível mecanismo para a sua atividade antibacteriana. Vários estudos *in vitro* e *in vivo* indicaram que a nitroxolina possui atividade antitumoral por inibição da metionina-aminopeptidase-2 (MetAP2) que está envolvida na angiogênese. Sendo considerado que a nitroxolina tem um tempo de retenção longo na urina, acredita-se que o fármaco pode ser particularmente eficaz em cânceres urológicos, tais como câncer da bexiga. Assim sendo, há evidência também de que a nitroxolina inibe a atividade da catepsina B. Este efeito anti-catepsina B contribui para a sua atividade anticâncer *in vivo* por suprimir a migração e invasão de células tumorais. Não há toxicidade relatada com o uso de nitroxilina para o regime de dosagem atual, o que é um bom indicativo de sua segurança para realizar estudos clínicos (SHIM; LIU, 2014).

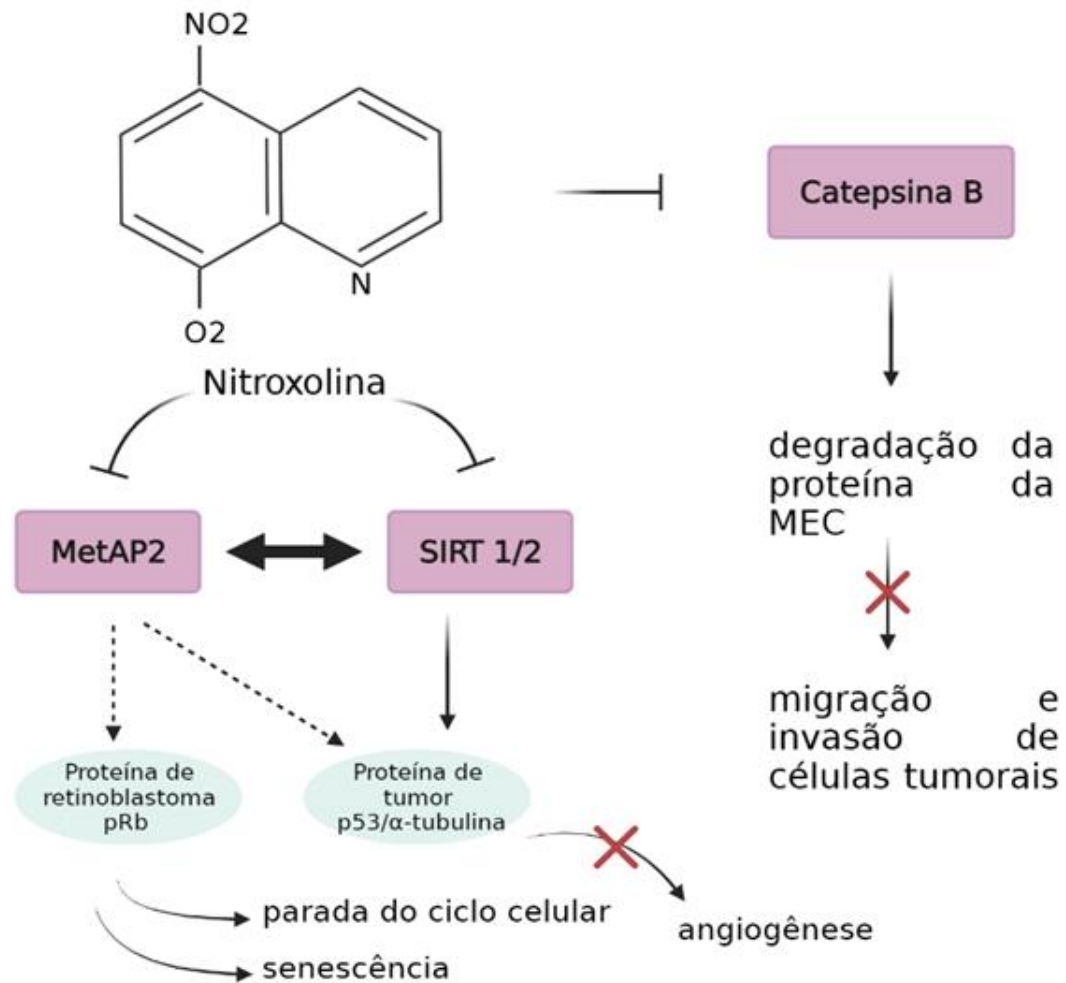


Figura 4. Provável mecanismo de ação da Nitroxolina para o tratamento do câncer de bexiga (Shim; Liu, 2014).

4.11.2 Metotrexato

O Metotrexato é um análogo do ácido fólico que inibe a diidrofolato redutase (DHRF), uma enzima necessária para a síntese, reparo e replicação celular do DNA. O Metotrexato (MTX) também demonstrou ser um inibidor da timidilato sintase (TS), que catalisa a metilação do uracil em timina. Os antifolatos, devido às suas semelhanças estruturais com o folato, podem aproveitar as mesmas vias de distribuição do folato *in vivo*. No início dos anos 1950, quando o metotrexato foi proposto pela primeira vez como um tratamento para a leucemia, seus efeitos inibitórios da diidrofolato redutase mostraram contribuir para suas atividades antitumorais. Estudos nos anos subsequentes provaram a eficácia anticâncer desta droga em uma ampla gama de doenças neoplásicas, incluindo câncer de mama, ovário, bexiga e cabeça e pescoço. Em 1988, o medicamento foi aprovado pela FDA para o tratamento de osteossarcoma, câncer de mama, leucemia linfoblástica aguda

e linfoma de *Hodgkin*. O metotrexato também foi encontrado para atingir as vias inflamatórias. A droga suprimiu a ativação do fator nuclear kappa B (NF- κ B) por meio da liberação de adenosina nas células cancerosas, diminuiu a produção de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e quimiocinas e exibiu propriedades antiangiogênicas que também podem contribuir para seu perfil anti-inflamatório (GUPTA et al., 2013; VORTHERMS; DANG; DOYLE, 2009).

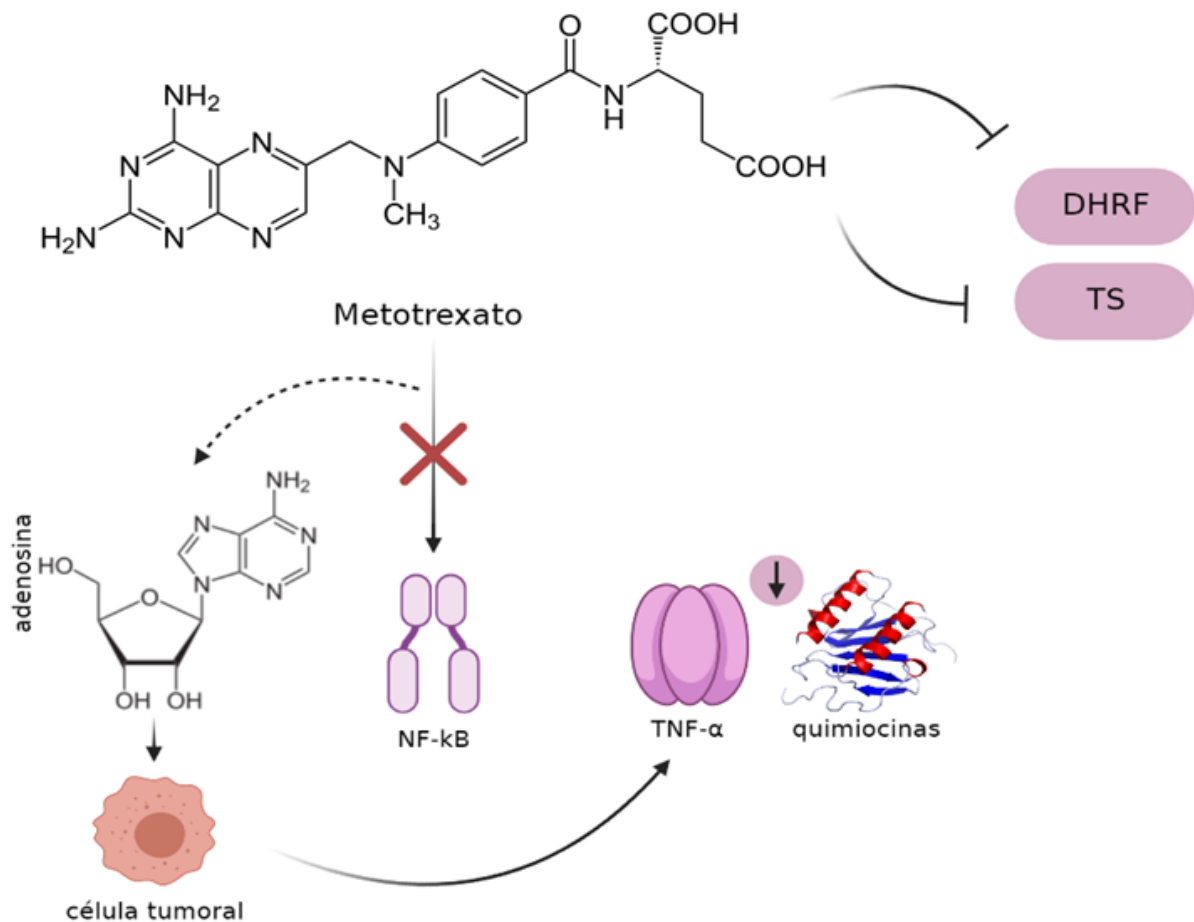


Figura 5. Provável mecanismo de ação do Metotrexato para o tratamento do câncer de bexiga (Elaborado pela autora através do *BioRender.com*).

4.11.3 Naproxeno

O Naproxeno é um anti-inflamatório não esteroidal (AINE) derivado do ácido propiônico. Possui atividade analgésica e anti-inflamatória e é amplamente utilizado no tratamento de doenças reumáticas. Os efeitos colaterais mais graves associados aos anti-inflamatórios não esteroidais incluem aumento de eventos cardiovasculares e ulceração gastrointestinal, porém o naproxeno, que é um AINE bem conhecido, possui toxicidade cardiovascular mais baixa do que qualquer outro da mesma classe.

Alguns estudos propuseram que este medicamento tem feitos anticâncer de bexiga urinária in vivo. Kim et. al apresentaram a identificação da via Fosfatidilinositol 3-Quinase (PI3K) como um potencial alvo molecular para naproxeno. PI3K é uma via de sinalização que desempenha papel fundamental no crescimento de células cancerígenas, sobrevivência, motilidade e metabolismo e é ativada em uma vasta gama de cânceres. PI3K é pertencente de uma família de quinases lipídicas que fosforilam a posição 30-hidroxi do anel Inositol dos fosfatidilinosítídeos, formando produtos, onde o mais bem caracterizado é o fosfatidilinositol trisfosfato (PIP3) – segundo mensageiro que recruta a proteína quinase B (Akt) para a membrana celular, ativando a mesma. A ativação da Akt está ligada a vários sinais downstream que estão envolvidos na carcinogênese. Os inibidores da via PI3K estão em desenvolvimento ativo como agentes anticâncer. Foi provado que o naproxeno diminui a viabilidade e inibe o crescimento independente de ancoragem de células neoplásicas da bexiga urinária por ligação e supressão da atividade da PI3K e sinalização a jusante. A inibição dessas vias de sinalização resultou na parada do ciclo celular, e, posteriormente, em apoptose (KIM et al., 2014).

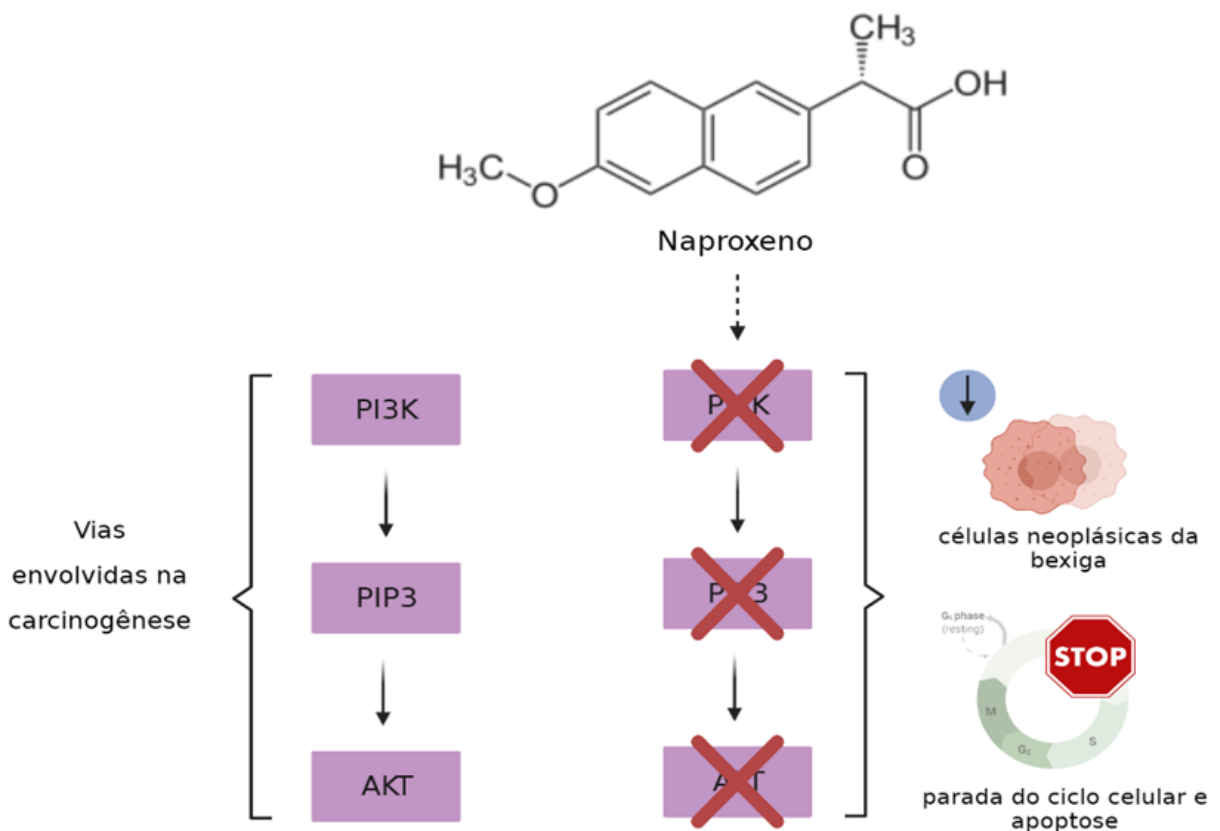
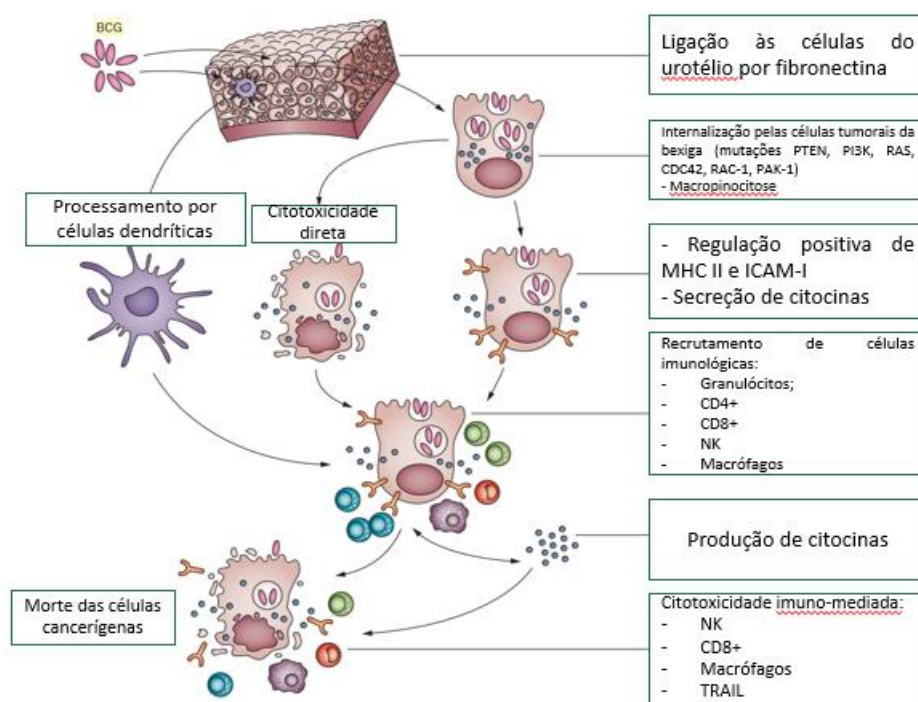


Figura 6. Provável mecanismo de ação do Naproxeno para o tratamento do câncer de bexiga (Elaborado pela autora através do *BioRender.com*).

4.11.4 Bacillus Calmette-Guérin

A BCG é um grande sucesso na área de reposicionamentos. Albert Calmette e Camille Guérin deram início às pesquisas para uma vacina antituberculose em 1900 no Instituto Pasteur, França. Mais tarde, em 1908, cultivaram uma cepa bovina virulenta de bacilo da tuberculose em meio de bile, glicerina e batata e, posteriormente, procederam à subcultura. Em 1913 o teste de vacinação em bovinos, que estava pronto para começar, foi interrompido pela eclosão da Primeira Guerra Mundial. A subcultura continuou, apesar da dificuldade de obter bÍlis de boi e do elevado custo das batatas. Em 1919, 11 anos após o início das subculturas e após cerca de 230 subculturas realizadas, “nasceu” *Mycobacterium bovis Bacillus Calmette-Guérin* – conhecido como BCG, uma espécie do patógeno *M. bovis* originalmente patogênico. Em 1921, demonstraram que o bacilo obtido não era apenas não patogênico em modelos animais, mas também protegia contra a tuberculose em animais vacinados. Posteriormente, iniciou-se a produção em massa de BCG, única vacina disponível contra a tuberculose em humanos (LUCA; MIHAESCU, 2013; S.; E., 2020). Experimentos com BCG como terapia tumoral começaram com Mathé e colaboradores, em 1969, que combinaram BCG com quimioterapia para tratamento sistêmico da leucemia linfoblástica (MATHÉ et al., 1969). Embora grandes estudos não tenham elucidado os resultados promissores do BCG para terapia de câncer, Zbar e colaboradores (1971) descreveram algumas regras para o sucesso da atividade antitumoral de BCG com base em carcinoma hepatocelular de cobaia, são elas: que os tumores devem ser localizados, minúsculos e estar em contato direto com o BCG (ZBAR; BERNSTEIN; RAPP, 1971). Com base nos estudos anteriores sobre o assunto, Morales e colaboradores (2002) desenvolveram um cronograma para tratamento auxiliar intravesical eficaz de tumores de bexiga não-músculo invasivo com alto risco de progressão (tumores em estágio T1, Ta e CIS) após ressecção transuretral com BCG (MORALES; EIDINGER; BRUCE, 2002). Desde então, a imunoterapia com BCG tornou-se o tratamento padrão-ouro para o câncer superficial de bexiga, tendo aprovação da FDA na década de 90. (KEMP et al., 2005). Apesar de ser usado clinicamente há bastante tempo, não se sabe qual o mecanismo de ação exato do BCG, o que se sabe é que o efeito antitumoral é mediado pela ativação do sistema imunológico seguido de resposta inflamatória. Estudos feitos com camundongos retrataram que o BCG se liga ao urotélio via

fibronectina (REDELMAN-SIDI; GLICKMAN; BOCHNER, 2014) e, logo após, é internalizado devido a mutações nas vias PTEN- PI3K, RAS e CDC42 RAC1-PAK1, onde a expressão de PTEN diminuiu e a ativação oncogênica das vias RAS e PAK1 aumentou a captação de BCG pelas células tumorais de bexiga, ativando a macropinocitose. Tanto a fixação quanto a internalização de BCG nas células de CaB são dependentes da opsonização por fibronectina e são inibidas por anticorpos de subunidade anti- $\beta 1$ integrina e anti- $\alpha 5$ integrina. Outros estudos propuseram que células normais de bexiga não internalizam BCG. Teppema e colaboradores (1992) descreveram a internalização de BCG por mecanismo fagocítico na linha celular tumoral de bexiga humana T24 (KURODA et al., 1993; TEPPEMA et al., 1992). Ressalta-se que a grande maioria dos estudos é realizado em animais e/ou in vitro (PETTENATI; INGERSOLL, 2018). Após a internalização, as células do câncer de bexiga regulam positivamente a expressão de MHC classe II e ICAM-1 e secretam citocinas (IL-1, IL-2, IL-5, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, GM-CSF, IFN- γ e TNF- α) que, juntamente das células dendríticas, recrutam células imunes (granulócitos, linfócitos CD4+ e CD8+, NK e macrófagos) para o local, resultando em citotoxicidade (por NK, linfócitos CD8+ e TRAIL) para as células do câncer de bexiga, procedendo através de vários mecanismos imunológicos (REDELMAN-SIDI; GLICKMAN; BOCHNER, 2014).



4.11.5 Metformina

Figura 7. Provável mecanismo de ação do BCG para o tratamento do câncer de bexiga (Sidi; Glickman; Bochner, 2014).

Metformina é um hipoglicêmico oral de uso comum. Ele tem ganhado cada vez mais atenção em relação ao seu papel potencial na prevenção e tratamento do câncer. Evidências *in vitro* e meta-análises de registros clínicos têm se mostrado promissoras no uso de metformina como uma boa opção de tratamento para várias neoplasias, incluindo o câncer de bexiga (SUISSA; AZOULAY, 2014). Até o momento, os mecanismos moleculares de sua atividade anticâncer foram investigados indiretamente no metabolismo da glicose (como inibição da gliconeogênese hepática e melhora da sensibilidade periférica à insulina) ou diretamente no crescimento de células tumorais (por exemplo, inibição da sinalização mTOR, inibição de sinalização de fator de crescimento tipo-insulina 1/IGF-1, inibição da via NF-κB, ativação de JNK/p38, via MAPK). As funções gerais destes mecanismos moleculares são a inibição da angiogênese e a indução da parada do ciclo celular e apoptose (LI et al., 2018).

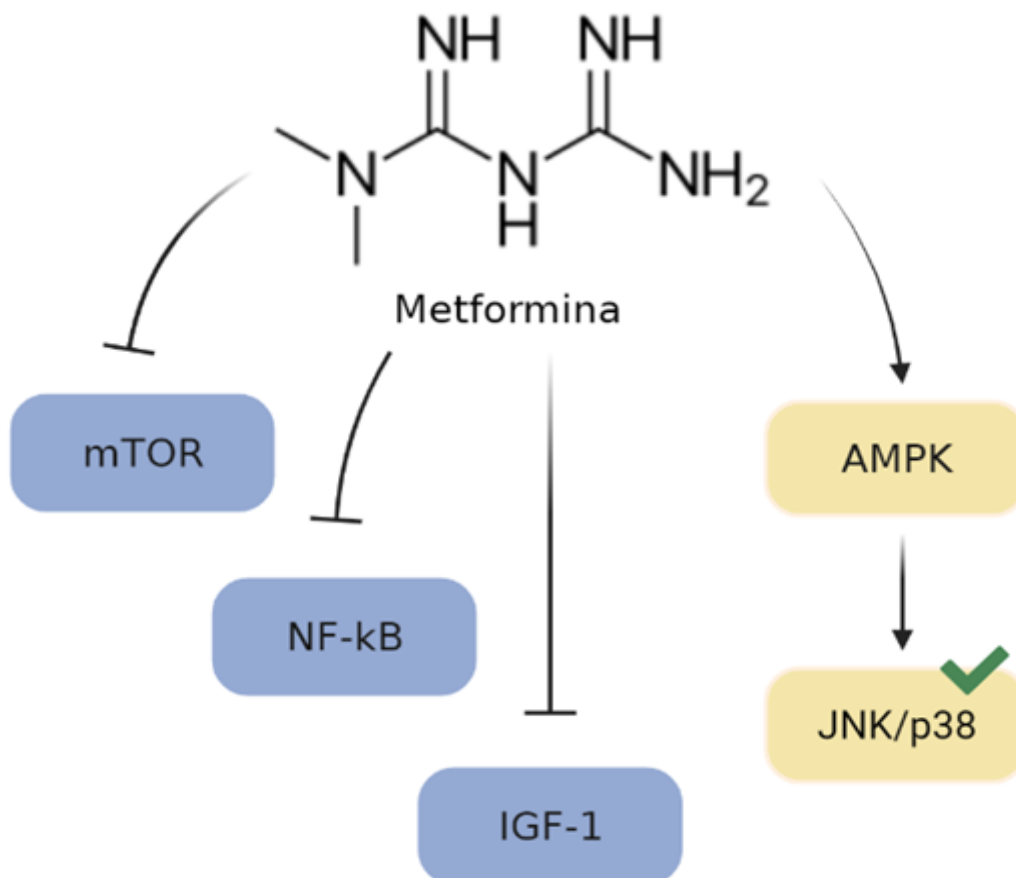


Figura 8. Provável mecanismo de ação da Metformina para o tratamento do câncer de bexiga (Elaborado pela autora através do *BioRender.com*).

4.11.6 Cloroquina

Cloroquina é um agente antimalárico. Atualmente, chama atenção como inibidor de autofagia. Wang e colaboradores (2018) propuseram um estudo sobre cloroquina na radiosensibilização de células de câncer de bexiga pela inibição da autofagia e ativação de apoptose. Este estudo foi realizado *in vivo* e *in vitro* e os resultados mostraram que a cloroquina em combinação com a irradiação atrasou o reparo do dano ao DNA induzido pela radiação, e resultou em um efeito significativo de radiosensibilização no câncer de bexiga. Em comparação com a irradiação sozinha, o nível de expressão de LC3 II e p62, o número de LC3 II por imunofluorescência e o número de vacúolos autofágicos aumentaram no tratamento combinado. Portanto, os resultados mostraram que a cloroquina aumentou a radiosensibilidade no câncer de bexiga ao inibir a autofagia induzida pela irradiação (WANG et al., 2018).

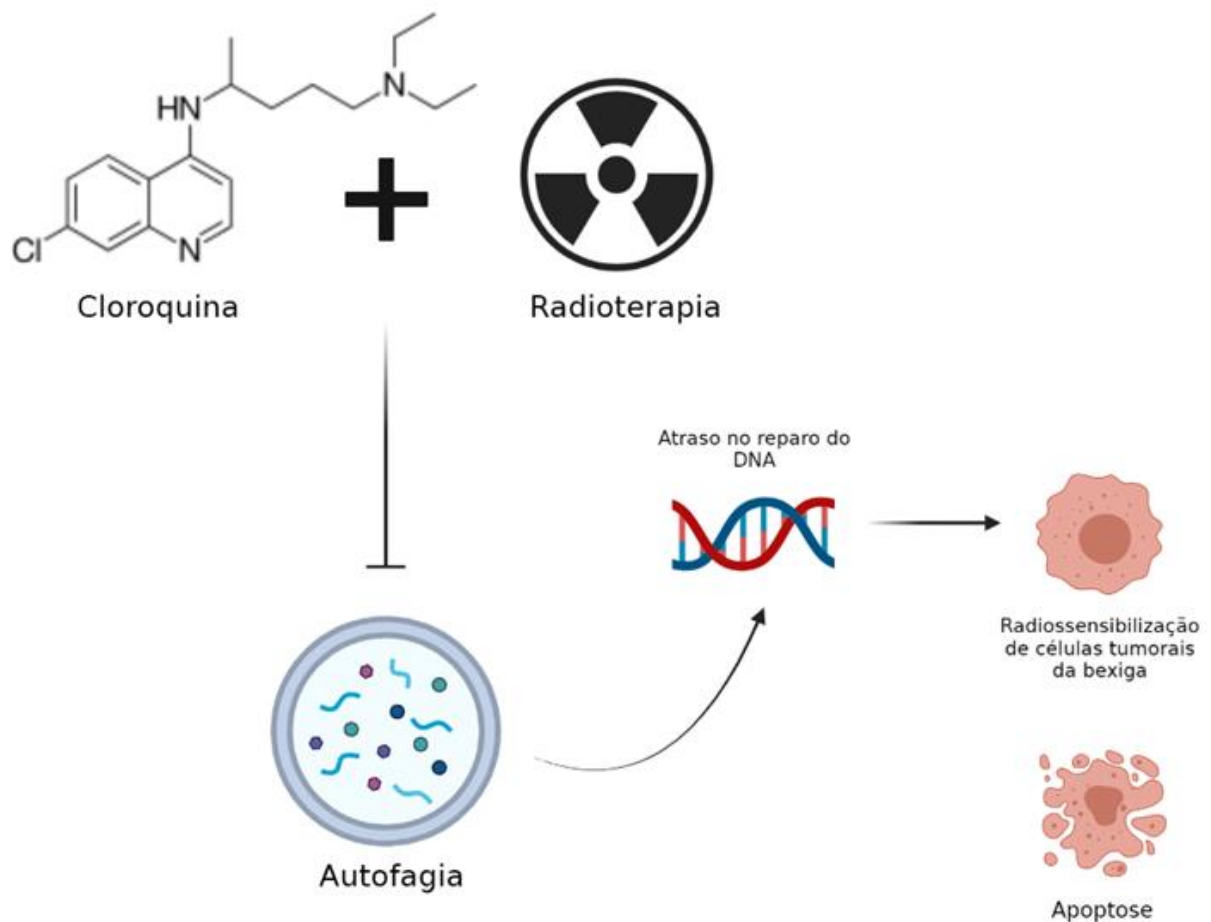


Figura 9. Mecanismo de ação da Cloroquina em combinação com a radioterapia, que causa radiosensibilização às células tumorais da bexiga (Elaborado pela autora através do *BioRender.com*).

4.12 Vantagens e desafios do reposicionamento de fármacos

A reformulação do perfil do medicamento tem uma vantagem extra sobre o medicamento convencional, pois reduz o custo de desenvolvimento, visto que já passaram por testes de citotoxicidade e outros testes clínicos. O custo para reintroduzir um medicamento reaproveitado custa em média 8,4 milhões de dólares, ao passo que relançar uma nova formulação de um medicamento de indicação original custa, em média, 40 milhões (MEHNDIRATTA et al., 2016). Eles têm maior taxa de sucesso do que os medicamentos originais, devido às informações abrangentes sobre sua farmacologia, formulação, potencial toxicidade, segurança e problemas de reação adversa a medicamentos, diminuindo assim sua taxa de atrito. Uma vez que o reaproveitamento é baseado em anteriores esforços de pesquisa e desenvolvimento, um novo candidato pode ser definido para ensaios clínicos rapidamente, acelerando seu processo de revisão pela FDA e, se aprovado, sua incorporação nos cuidados de saúde, fazendo com que todo o seu tempo de processamento seja menor (AGRAWAL, 2015).

Por outro lado, as limitações do reposicionamento de medicamentos também devem ser consideradas, tais como: a) direitos de propriedade intelectual, podendo dificultar o processo; b) problemas no desenvolvimento de microrganismos resistentes por conta do consumo de um medicamento para uma variedade de doenças; c) devido à seletividade do alvo, a identificação de um medicamento que possa curar ou tratar duas doenças diferentes sozinho se faz mais onerosa (PILLAIYAR et al., 2020).

5. Conclusão

A explosão contínua no custo de novos medicamentos oncológicos não é mais sustentável pelos orçamentos exorbitantes da maioria dos sistemas de saúde. Conforme consta nesta revisão, alguns medicamentos foram e estão sendo reposicionados para o tratamento do câncer de bexiga, uma neoplasia constante e mortal. Para pacientes com câncer, o reaproveitamento tem várias vantagens relevantes: por exemplo, os protocolos de validação clínica são geralmente mais baratos, rápidos e seguros. Apesar disso, ainda existem barreiras no caminho do reposicionamento, tais como problemas com burocracia e microrganismos resistentes. Os reposicionamentos de medicamentos em oncologia têm sido limitados e até agora proporcionaram poucos sucessos. Se fazem necessários mais estudos e experimentos sobre a temática para elucidação completa dos mecanismos de ação dos medicamentos já reposicionados e para o redescobrimto de mais drogas não anticancerígenas para o tratamento do câncer de bexiga.

6. Referências

ADEYEYE, S. A. O. Heterocyclic Amines and Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in Cooked Meat Products: A Review. **Polycyclic Aromatic Compounds**, v. 40, n. 5, p. 1557–1567, 2020.

AGRAWAL, P. Advantages and Challenges in Drug Re-Profiling. **Journal of Pharmacovigilance**, v. s2, n. January, 2015.

AMINZADEH-GOHARI, S. et al. From old to new — Repurposing drugs to target mitochondrial energy metabolism in cancer. **Seminars in Cell and Developmental Biology**, v. 98, n. March, p. 211–223, 2020.

ASKELAND, E. J. et al. Bladder Cancer Immunotherapy: BCG and Beyond. **Advances in Urology**, v. 2012, n. II, 2012.

BELLMUNT, J. et al. Bladder cancer: ESMO practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Annals of Oncology**, v. 25, n. June, p. iii40–iii48, 2014.

Bladder Cancer | Global Cancer Observatory. Disponível em:

<<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/30-Bladder-fact-sheet.pdf>>. Acesso em: 31 abril de 2021.

Brasil - estimativa dos casos novos | INCA - Instituto Nacional do Câncer. Disponível em: < <https://www.inca.gov.br/estimativa/estado-capital/brasil>>. Acesso em: 05 maio de 2021.

BROWN, D. Unfinished Business: Target-Based Drug Discovery. **Drug Discovery Today**, v. 12, n. 23–24, p. 1007–1012, 2007.

BUDMAN, L. I.; KASSOUF, W.; STEINBERG, J. R. Biomarkers for Detection and Surveillance of Bladder Cancer. **Journal of the Canadian Urological Association**, v. 2, n. 3, p. 212–221, 2008.

BURTON, K. Propranolol for Hemangiomas of Infancy. **Journal of the Dermatology Nurses' Association**, v. 2, n. 4, p. 154–155, 2010.

Câncer de Bexiga | INCA - Instituto Nacional do Câncer. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-bexiga>>. Acesso em: 05 maio de 2021.

CARELLA, A. M. et al. Clarithromycin Potentiates Tyrosine Kinase Inhibitor Treatment in Patients With Resistant Chronic Myeloid Leukemia. **Leukemia and Lymphoma**, v. 53, n. 7, p. 1409–1411, 2012.

CASTRO, E. V. DE et al. Abordagem do Câncer Urotelial de Bexiga Não Músculo Invasivo com Risco Intermediário ou Alto Risco de Recorrência e Progressão – **Protocolo Institucional do Hospital das Clínicas da UFMG**. n. 4, p. 23–29, 2020.

CHENG, F. et al. Prediction of Drug-Target Interactions and Drug Repositioning Via Network-Based Inference. **PLoS Computational Biology**, v. 8, n. 5, 2012.

CHOU, R. et al. Urinary Biomarkers for Diagnosis of Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. **Annals of Internal Medicine**, v. 163, n. 12, p. 922–931, 2015.

Cistoscopia para Diagnóstico de Câncer de Bexiga - Instituto Oncoguia. Disponível em: <Cistoscopia para Diagnóstico de Câncer de Bexiga - Instituto Oncoguia>. Acesso em: 29 abril. 2021.

D’COSTA, J. J. et al. A Systematic Review of the Diagnostic and Prognostic Value of Urinary Protein Biomarkers in Urothelial Bladder Cancer. **Bladder Cancer**, v. 2, n. 3, p. 301–317, 2016.

DANESHMAND, S. The Value of Extended Transurethral Resection of Bladder Tumour (TURBT) in the Treatment of Bladder Cancer. **BJU International**, v. 110, p. 1–4, 2012.

DAVIS, R. et al. Diagnosis, Evaluation and Follow-up of Asymptomatic Microhematuria (AMH) in Adults: AUA guideline. **Journal of Urology**, v. 188, n. 6 SUPPL., p. 2473–2481, 2012.

DEGEORGE, K. C.; HOLT, H. R.; HODGES, S. C. Bladder Cancer: Diagnosis and Treatment. 2017.

FARLING, K. B. Bladder cancer: Risk factors, Diagnosis, and Management.

Nurse Practitioner, v. 42, n. 3, p. 26–33, 2017.

FREEDMAN, N. D. et al. Association Between Smoking and Risk of Bladder Cancer Among Men and Women. **NIH**, v. 306, n. 7, p. 87–106, 2011.

FUNDAÇÃO ONCOCENTRO DE SÃO PAULO. Trato Urinário: Câncer da Bexiga. **Fundação Oncocentro de São Paulo**, v. 38, p. 2–5, 2008.

GARG, T. et al. Gender Disparities in Hematuria Evaluation and Bladder Cancer Diagnosis: A Population Based Analysis. **Journal of Urology**, v. 192, n. 4, p. 1072–1077, 2014.

GHOFRANI, H. A.; OSTERLOH, I. H.; GRIMMINGER, F. Sildenafil: From Angina to Erectile Dysfunction to Pulmonary Hypertension and Beyond. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 5, n. 8, p. 689–702, 2006.

GU, J.; WU, X. Genetic Susceptibility to Bladder Cancer Risk and Outcome. **Personalized Medicine**, v. 8, n. 3, p. 365–374, 2011.

GUO, J.; WEI, W.; ZHAN, L. Red and Processed Meat Intake and Risk of Breast Cancer: a meta-analysis of prospective studies. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 151, n. 1, p. 191–198, 2015.

GUPTA, A. et al. Reactivation of p53 Gene by MDM2 Inhibitors: A Novel Therapy for Cancer Treatment. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 109, n. October 2018, p. 484–492, 2019.

GUPTA, S. C. et al. Cancer drug discovery by repurposing: Teaching new tricks to old dogs. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 34, n. 9, p. 508– 517, 2013.

HALLING, K. C.; KIPP, B. R. Bladder Cancer Detection Using FISH (UroVysion Assay). **Advances in Anatomic Pathology**, v. 15, n. 5, p. 279–286, 2008.

HASHIM, D.; BOFFETTA, P. Occupational and Environmental Exposures and Cancers in Developing Countries. **Annals of Global Health**, v. 80, n. 5, p. 393–411, 2014.

HERR, H. W.; DONAT, S. M. Quality Control in Transurethral Resection of Bladder Tumours. **BJU International**, v. 102, n. 9B, p. 1242–1246, 2008.

ISFOSS, B. L. The Sensitivity of Fluorescent-light Cystoscopy for the Detection of Carcinoma in situ (CIS) of the Bladder: A Meta-analysis With Comments on Gold Standard. **BJU International**, v. 108, n. 11, p. 1703–1707, 2011.

JAHCHAN, N. S. et al. A drug repositioning approach identifies tricyclic antidepressants as inhibitors of small cell lung cancer and other neuroendocrine tumors. **Cancer Discovery**, v. 3, n. 12, p. 1364–1377, 2013.

JIN, G.; WONG, S. T. C. Toward Better Drug Repositioning: Prioritizing and Integrating Existing Methods Into Efficient Pipelines. **Drug Discovery Today**, v. 19, n. 5, p. 637–644, 2014.

JÚNIOR, B. J. DO N. Anatomia Humana Sistemática Básica. [s.l.: s.n.]. v. 1 KEITH, C. T.; BORISY, A. A.; STOCKWELL, B. R. Multicomponent

Therapeutics for Networked Systems. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 4, n. 1, p. 71–78, 2005.

KEMP, T. J. et al. Neutrophil stimulation with Mycobacterium bovis bacillus Calmette-Guérin (BCG) results in the release of functional soluble TRAIL/Apo- 2L. **Blood**, v. 106, n. 10, p. 3474–3482, 2005.

KIM, M. S. et al. Naproxen Induces Cell-Cycle Arrest and Apoptosis in Human Urinary Bladder Cancer Cell Lines and Chemically Induced Cancers by

Targeting PI3K. **Cancer Prevention Research**, v. 7, n. 2, p. 236–245, 2014.

KOLA, I.; LANDIS, J. Can the Pharmaceutical Industry Reduce Attrition Rates? **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 3, n. 8, p. 711–716, 2004.

KURODA, K. et al. Characterization of the internalization of Bacillus Calmette-Guerin by human bladder tumor cells. **Journal of Clinical Investigation**, v. 91, n. 1, p. 69–76, 1993.

LENIS, A. T.; LEC, P. M.; CHAMIE, K. Bladder cancer: a Review. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 324, n. 19, p. 1980–1991, 2020.

LEWITT, M.; DENT, M.; HALL, K. The Insulin-Like Growth Factor System in Obesity, Insulin Resistance and Type 2 Diabetes Mellitus. **Journal of Clinical Medicine**, v. 3, n. 4, p. 1561–1574, 2014.

LI, M. et al. Molecular Mechanisms of Metformin for Diabetes and Cancer Treatment. **Frontiers in Physiology**, v. 9, n. July, p. 1–7, 2018.

LI, Y. Y.; JONES, S. J. M. Drug Repositioning for Personalized Medicine. **Genome Medicine**, v. 4, n. 3, p. 1–14, 2012.

LINN, J. F. et al. The Molecular Characteristics of Bladder Cancer in Young Patients. **Journal of Urology**, v. 159, n. 5, p. 1493–1496, 1998.

LIPPI, G.; MATTIUZZI, C.; CERVELLIN, G. Meat consumption and cancer risk: A critical review of published meta-analyses. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 97, p. 1–14, 2016.

LOBO, N. et al. What Is the Significance of Variant Histology in Urothelial Carcinoma? **European Urology Focus**, v. 6, n. 4, p. 653–663, 2020.

LOPES, S. et al. Cowden Syndrome: Clinical case and a brief review. **Dermatology Online Journal**, v. 23, n. 8, p. 0–5, 2017.

LUCA, S.; MIHAESCU, T. History of BCG Vaccine. **Maedica**, v. 8, n. 1, p. 53–8, 2013.

MARSHALL, G. et al. Fifty-Year Study of Lung and Bladder Cancer Mortality in Chile Related to Arsenic in Drinking Water. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 99, n. 12, p. 920–928, 2007.

MARUSINA, K. et al. The CTSA Pharmaceutical Assets Portal - A Public- Private Partnership Model for Drug Repositioning. **Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies**, v. 8, n. 3–4, p. 77–83, 2011.

MATHÉ, G. et al. Active immunotherapy for acute lymphoblastic leukaemia. **Lancet**, v. 1, n. 7597, p. 697–699, 1969.

MATHEUS, W. E. Câncer da Bexiga - Pta, Ptis e Pt1. In: Urologia Fundamental. [s.l: s.n.]. p. 158–161.

MCGRATH, M.; MICHAUD, D.; DE VIVO, I. Polymorphisms in GSTT1, GSTM1, NAT1 and NAT2 Genes and Bladder Cancer Risk in Men and Women. **BMC Cancer**, v. 6, p. 2–9, 2006.

MEHNDIRATTA, M. M. et al. Drug Repositioning. **International Journal of Epilepsy**, v. 3, n. 2, p. 91–94, 2016.

MELIKER, J.; NRIAGU, J. Arsenic in drinking water and bladder cancer: review of epidemiological evidence. Arsenic in Soil and Groundwater Environment - Biogeochemical Interactions, **Health Effects and Remediation**, v. 9, n. 06, p. 551–584, 2007.

MORALES, A.; EIDINGER, D.; BRUCE, A. W. Intracavitary Bacillus Calmette- Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. 1976. **The Journal of urology**, v. 167, n. 2 Pt 2, 2002.

MOWATT, G. et al. Systematic Review of the Clinical Effectiveness and Cost-Effectiveness of Photodynamic Diagnosis and Urine Biomarkers (FISH, ImmunoCyt, NMP22) and Cytology for the Detection and Follow-up of Bladder Cancer. **Health Technology Assessment**, v. 14, n. 4, p. 1–331, 2010.

MURATA, M. Inflammation and Cancer. **Environmental Health and Preventive Medicine**, v. 23, n. 1, p. 1–8, 2018.

NOVAC, N. Challenges and Opportunities of Drug Repositioning. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 34, n. 5, p. 267–272, 2013.

OLIVEIRA, G. G. DE; FONSECA, C. A. DA. Uso de Marcadores Tumoriais no Diagnóstico e Acompanhamento do Tratamento do Câncer. **Revista eletrônica de farmácia**, v. VIII, n. 2, p. 60–74, 2011.

PALOU, J. et al. ICUD-EAU international consultation on bladder cancer 2012: Urothelial carcinoma of the prostate. **European Urology**, v. 63, n. 1, p. 81–87, 2013.

PANTZIARKA, P. et al. Redo DB: The repurposing Drugs in Oncology Database. **Ecancermedalscience**, v. 12, p. 1–19, 2018.

PETTENATI, C.; INGERSOLL, M. A. Mechanisms of BCG immunotherapy and its outlook for bladder cancer. **Nature Reviews Urology**, v. 15, n. 10, p. 615– 625, 2018.

PHELAN, A. et al. Inherited Forms of Bladder Cancer: A Review of Lynch Syndrome and Other Inherited Conditions. **Future Oncology**, v. 14, n. 3, p. 277–290, 2018.

PILLAIYAR, T. et al. A medicinal chemistry perspective of drug repositioning: Recent advances and challenges in drug discovery. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 195, p. 112275, 2020.

PROCTOR, I.; STOEBER, K.; WILLIAMS, G. H. Biomarkers in Bladder Cancer. *Histopathology*, v. 57, n. 1, p. 1–13, 2010.

REDELMAN-SIDI, G.; GLICKMAN, M. S.; BOCHNER, B. H. The Mechanism of Action of BCG Therapy for Bladder Cancer-A Current Perspective. **Nature Reviews Urology**, v. 11, n. 3, p. 153–162, 2014.

REHMAN, W.; ARFONS, L. M.; LAZARUS, H. M. The Rise, Fall and Subsequent Triumph of Thalidomide: Lessons Learned in Drug Development. **Therapeutic Advances in Hematology**, v. 2, n. 5, p. 291–308, 2011.

ROSS, A. et al. Prevention and Control of Schistosomiasis: a Current Perspective. *Research and Reports in Tropical Medicine*, p. 65, 2014.

ROTHMAN, N. et al. A Multi-Stage Genome-Wide Association Study of Bladder Cancer Identifies Multiple Susceptibility Loci. **Nature Genetics**, v. 42, n. 11, p. 978–984, 2010.

S., G.-G.; E., J. Bacillus calmette-guérin (BCG) therapy for bladder cancer: An update. **ImmunoTargets and Therapy**, v. 9, p. 1–11, 2020.

SAGINALA, K. et al. Epidemiology of bladder cancer. **Progress in clinical and biological research**, v. 162 A, p. 11–25, 2020.

SANLI, O. et al. Bladder Cancer. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 3, p. 1–19, 2017.

SANSEAU, P. et al. Use of Genome-Wide Association Studies for Drug Repositioning. **Nature Biotechnology**, v. 30, n. 4, p. 317–320, 2012.

SERAFIN, M. B.; HÖRNER, R. Drug Repositioning, a New Alternative in Infectious Diseases. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 22, n. 3, p. 252–256, 2018.

SHAW, A. T.; YASOTHAN, U.; KIRKPATRICK, P. Crizotinib. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 10, n. 12, p. 897–898, 2011.

SHIM, J. S.; LIU, J. O. Recent Advances in Drug Repositioning for the Discovery of New Anticancer Drugs. **International Journal of Biological Sciences**, v. 10, n. 7, p. 654–663, 2014.

SLEIGH, S. H.; BARTON, C. L. Repurposing Strategies for Therapeutics. **Pharmaceutical Medicine**, v. 24, n. 3, p. 151–159, 2010.

STIMSON, C. J. et al. Early and late perioperative outcomes following radical cystectomy: 90-day readmissions, morbidity and mortality in a contemporary series. **Journal of Urology**, v. 184, n. 4, p. 1296–1300, 2010.

SUISSA, S.; AZOULAY, L. Metformin and cancer: Mounting evidence against an association. **Diabetes Care**, v. 37, n. 7, p. 1786–1788, 2014.

SUNDAHL, N. et al. Pembrolizumab for the treatment of bladder cancer. **Expert Review of Anticancer Therapy**, v. 18, n. 2, p. 107–114, 2018.

SUNG, H. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 0, n. 0, p. 1–41, 2021.

TALELE, T.; KHEDKAR, S.; RIGBY, A. Successful Applications of Computer Aided Drug Discovery: Moving Drugs from Concept to the Clinic. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 10, n. 1, p. 127–141, 2010.

TAYLOR, J.; BECHER, E.; STEINBERG, G. D. Update on the Guideline of Guidelines: Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. **BJU International**, v. 125, n. 2, p. 197–205, 2020.

TEPPEMA, J. S. et al. Morphological Aspects of the Interaction of Bacillus Calmette-Guérin With Urothelial Bladder Cells in vivo and in vitro: Relevance for Antitumor Activity? **Urological Research**, v. 20, n. 3, p. 219–228, 1992.

TRAPP, A. G.; MATTIELLO, I. C.; NETO, E. J. D. Cancer Urotelial de Bexiga: Estadiamento e Tratamento. **Acta Medica**, v. 39, n. 2, 2018.

TULLINGTON, J. E.; BLECKER, N. Lower Genitourinary Trauma. VILLICANA, P. et al. Urine-based Assays for the Detection of Bladder Cancer. **Biomarkers in Medicine**, v. 3, n. 3, 2009.

VERBAANDERD, C. et al. Repurposing Drugs in Oncology: Next Steps. **Trends in Cancer**, v. 3, n. 8, p. 543–546, 2017.

VORTHERMS, A. R.; DANG, H. N.; DOYLE, R. P. Anticancer conjugates and cocktails based on methotrexate and nucleoside synergism. **Clinical Medicine: Oncology**, v. 2009, n. 3, p. 19–26, 2009.

WANG, C.; JIANG, H. Meat Intake and Risk of Bladder Cancer: A Meta- analysis. **Medical Oncology**, v. 29, n. 2, p. 848–855, 2012.

WANG, F. et al. Chloroquine Enhances the Radiosensitivity of Bladder Cancer Cells by Inhibiting Autophagy and Activating Apoptosis. **Cellular Physiology and Biochemistry**, v. 45, n. 1, p. 54–66, 2018.

What Clinical Trials Are | Cancer Research UK. Disponível em: <<https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/find-a-clinical-trial/what-clinical-trials-are>>. Acesso em: 10 maio de 2021.

WITJES, J. A. et al. EAU Guidelines on Muscle-Invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2013 Guidelines. **European Urology**, v. 65, n. 4, p. 778–792, 2014.

WONG, V. K. et al. Imaging and Management of Bladder Cancer. **Cancers (Basel)**, v. 13, n. 6, 2021.

WÜRTH, R. et al. Drug-repositioning opportunities for cancer therapy: Novel molecular targets for known compounds. **Drug Discovery Today**, v. 21, n. 1, p. 190–199, 2016.

XUE, H. et al. Review of Drug Repositioning Approaches and Resources. **International Journal of Biological Sciences**, v. 14, n. 10, p. 1232–1244, 2018.

ZAGHLOUL, M. S. Bladder Cancer and Schistosomiasis. **Journal of the Egyptian National Cancer Institute**, v. 24, n. 4, p. 151–159, 2012.

ZBAR, B.; BERNSTEIN, I. D.; RAPP, H. J. Suppression of Tumor Growth at the Site of Infection With Living Bacillus Calmette-Guérin. **JNCI: Journal of the National Cancer Institute**, v. 46, n. 4, p. 831, 1971.

ZERBINI, L. F. et al. Computational repositioning and preclinical validation of pentamidine for renal cell cancer. **Molecular Cancer Therapeutics**, v. 13, n. 7, p. 1929–1941, 2014.

ZHANG, Z. et al. Overcoming Cancer Therapeutic Bottleneck by Drug Repurposing. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 5, n. 1, 2020.

ZHUANG, C. et al. LncRNA GCInc1 Promotes Proliferation and Invasion of Bladder Cancer Through Activation of MYC. **FASEB Journal**, v. 33, n. 10, p. 11045–11059, 2019.