



INDUÇÃO DE RESISTÊNCIA E A VIABILIDADE DO CÂNCER COLORRETAL FRENTE AO TRATAMENTO COM 5-FLUOROURACIL

Carlos Eduardo Arruda Borges¹
Jailana Martins da Paz¹
Lilia Vieira Galdino¹
Antônio Felix da Silva Filho¹
antonio.felix@upe.br

¹Núcleo de Estudos em Oncologia Intestinal - NEOI - Universidade de Pernambuco/Campus Garanhuns, Brasil.

INTRODUÇÃO

Estimativas do Instituto Nacional do Câncer (INCA) para o triênio de 2023 a 2025, apontam que o câncer colorretal (CRC) é a neoplasia maligna mais incidente entre homens e mulheres, excluindo os casos de câncer de pele do tipo não-melanoma (INCA, 2022). Quando susceptíveis a quimioterapia, é frequente que os pacientes diagnosticados com CRC sejam tratados com o análogo de nucleotídeo 5-fluorouracil (5-FU). A maioria dos pacientes pode se beneficiar da quimioterapia, enquanto outros não, podendo sofrer quimioterapia ineficaz por vários ciclos até o óbito. A razão pela qual esses pacientes apresentam uma não resposta à quimioterapia é a resistência do tumor aos medicamentos (HUANG et al, 2022).

Sendo assim, a resistência a quimioterápicos como o 5-FU têm sido induzida em células imortalizadas *in vitro* visando identificar os mecanismos deste fenômeno e aprimorar a ação das drogas. No entanto, os resultados das pesquisas com tais células podem variar significativamente, provavelmente devido à heterogeneidade dos protocolos de indução de resistência nas células usadas nessas pesquisas. Neste contexto, a revisão sistemática com metanálise se torna uma ferramenta essencial para a análise da variabilidade desses resultados em estudos *in vitro*, pois permite uma análise crítica e a síntese dos resultados provenientes de vários estudos primários (SCHEIDT et al, 2019). O objetivo deste resumo é apresentar os resultados parciais de uma revisão sistemática que, por sua vez, visa estudar a ação do quimioterápico 5-FU sobre a viabilidade de células de CRC resistentes e avaliar a influência do fenótipo celular, metodologia de cultivo e protocolo de resistência sobre a resposta ao tratamento.

MATERIAIS E MÉTODOS

Esta revisão sistemática foi realizada seguindo as diretrizes do *Statement of Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses* (PRISMA). Uma estratégia de busca completa e compatível com a pergunta da pesquisa foi desenvolvida para a seleção dos artigos. Os sinônimos de cada termo da estratégia foram determinados utilizando as bases Mesh do NCBI (*National Center for Biotechnology Information* - www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/) e DeCS (Descritores em Ciências da Saúde - decs.bvsalud.org/). A busca foi realizada nas bases de dados Embase e Web of Science nos últimos cinco anos (2019 - 2023). A seleção dos artigos a partir do resumo, foi realizada na plataforma Rayyan (www.rayyan.ai/). A análise foi feita com duplo cegamento, aplicando os seguintes critérios de exclusão: I. Artigo escrito em língua não inglesa; II. Artigos de formato ou tipo inadequado para esta pesquisa; III. Artigos que não mencionam células de CRC imortalizadas; IV. Artigos que não mencionam administração *in vitro* de 5-FU; V. Artigos que não fazem menção à resistência ou a sensibilidade celular; e VI. Outros. Toda a análise estatística foi realizada com R studio (versão 4.3.1 16/06/2023). A análise de concordância e confiabilidade foi realizada utilizando-se o pacote pacman (Rinker & Kurkiewicz, 2017). Os gráficos foram elaborados utilizando-se o pacote ggplot2 (Wickham, 2016) e o valor de p foi considerado significativo quando $p < 0,05$.

RESULTADOS E DISCUSSÃO



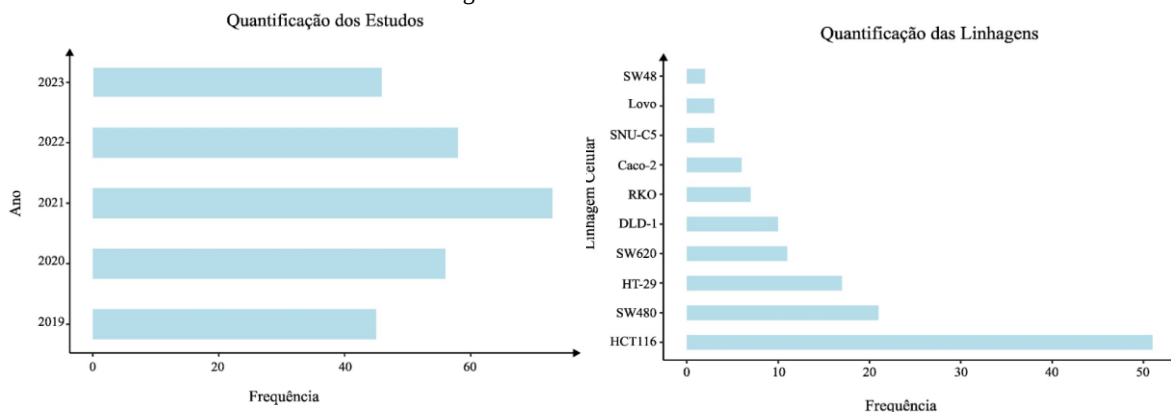
Análise de Concordância e Confiabilidade

As pesquisas nas bases de dados possibilitaram a coleta inicial de 320 estudos, sendo 186 (58,13%) obtidos a partir da Embase e 134 (41,87%) a partir da Web of Science, publicados entre 2019 e 2023. Foram detectadas 42 (13,12%) duplicatas, as quais foram excluídas, restando 278 estudos. Inicialmente, os revisores foram treinados seguindo protocolos específicos para reduzir possíveis discordâncias na fase de seleção dos artigos a partir dos resumos. Foram realizados dois pilotos duplos cegos e as discordâncias foram debatidas e resolvidas pelo terceiro revisor e orientador deste trabalho. Após os dois pilotos, atingiu-se o Kappa de Cohen 0,845 e concordância geral de 92,3%, indicando uma confiabilidade forte ou substancial nas decisões entre revisores.

Características dos Estudos Incluídos

A distribuição dos 278 artigos analisados ao longo dos anos pode ser visualizada na figura 1A. Verifica-se que 2021 foi o ano com o maior número de publicações, 73 no total. A utilização das linhagens celulares de câncer colorretal foi quantificada, revelando que as linhagens HCT116 (51 estudos), SW480 (21 estudos) e HT-29 (17 estudos) foram as mais utilizadas nesses trabalhos (Figura 1B).

Figura 1. Características dos Estudos Incluídos. A) Frequência dos artigos coletados por ano de publicação. B) Linhagens celulares de CRC citadas nos resumos destes artigos.

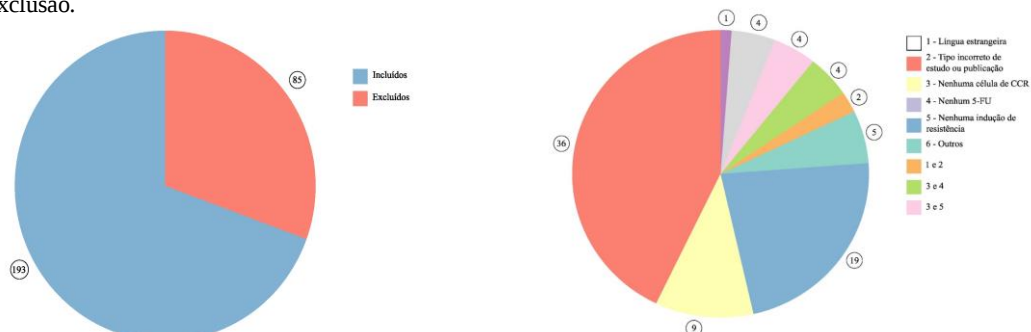


Fonte: Autoria própria.

Seleção dos Estudos

Este trabalho apresenta resultados parciais da seleção dos estudos com base em seus resumos. Dos resumos analisados, (69,42%) dos estudos foram incluídos e (30,58%) foram excluídos (Figura 2A). A respeito dos estudos excluídos, grande parte foi excluída por ser do tipo incorreto de publicação (Figura 2B). Após a finalização da seleção dos estudos a partir de seus resumos, aqueles incluídos serão avaliados de acordo com o seu texto completo.

Figura 2. Seleção dos Estudos por Resumo. A) Taxa de inclusão e exclusão dos estudos. B) Frequência de exclusão dos estudos por critério de exclusão.



Fonte: Autoria própria.



CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em suma, considerando a carência na reprodutibilidade *in vitro* das metodologias de resistência com células de CRC tratadas com 5-FU, e os resultados obtidos com esta revisão, é provável que o método heterogêneo de estabelecimento de células de CRC resistentes possua diferentes efeitos sobre a resposta ao 5-FU em ensaios de viabilidade celular. Considerando que os resultados parciais são promissores, se esta hipótese for confirmada ao final da aplicação da metanálise, este achado será de grande utilidade para uma padronização dos métodos de estabelecimento de células resistentes.

PALAVRAS-CHAVE: Quimiorresistência. Tumor intestinal. Cultura Celular. Reprodutibilidade.

Referências

- HUANG *et al.* Identification of Genes Related to 5-Fluorouracil Based Chemotherapy for Colorectal Cancer. **Frontiers in Immunology**, 2022. Disponível em: Identification of Genes Related to 5-Fluorouracil Based Chemotherapy for Colorectal Cancer - PMC (nih.gov). Acesso em: 16 de dezembro de 2023.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER - INCA. 2022. Disponível em: Introdução — Instituto Nacional de Câncer - INCA (www.gov.br).
- LANDIS, J. R.; KOCH, G. G. The measurement of observer agreement for categorical data. **Biometrics**, v. 33, n. 1, p. 159–174, 1 mar. 1977.
- RINKER, T. W., KURKIEWICZ, D. pacman: Package Management for R. version 0.5.0. Buffalo, New York, 2017.
- SCHEIDT, Sebastian, *et al.* Revisões Sistemáticas e Meta-análises. **Orthopadie und Unfallchirurgie**, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30399626/>. Acesso em: 12 de abril de 2023.
- WICKHAM, H. ggplot2. **Cham: Springer International Publishing**, 2016.