



## **ANÁLISE DO EFEITO DO 5-FLUOROURACIL EM METODOLOGIAS *IN VITRO* DE PROLIFERAÇÃO CELULAR DO CÂNCER COLORRETAL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Wliana Lara Moreira Menezes<sup>1</sup>  
*wliana.lmmenezes@upe.br*  
Diego de Oliveira Valença<sup>1</sup>  
*diego.valenca@outlook.com*  
Antônio Felix da Silva Filho<sup>1</sup>  
*antonio.felix@upe.br*

<sup>1</sup> Núcleo de Estudos em Oncologia Intestinal - NEOI, Universidade de Pernambuco (UPE) - *Campus* Garanhuns, Brasil.

### **INTRODUÇÃO**

O câncer colorretal (CRC) é o segundo tipo de câncer mais comum em mulheres e o terceiro em homens no mundo, sendo considerado um problema de saúde grave (Parra-Priego, *et al.*, 2024). Um dos fármacos mais empregados na rotina terapêutica do CRC é o 5-Fluorouracil (5-FU), um análogo de nucleotídeo capaz de impedir a proliferação celular devido aos danos ao genoma (González *et al.*, 2020).

A falta de padronização nos ensaios de proliferação celular utilizando o 5-FU gera uma variação nos resultados, desencadeada por diversos fatores, como o tipo de linhagem celular utilizada ou a forma de cultivo, dificultando a obtenção de uma conclusão confiável sobre a influência do medicamento (Jin *et al.*, 2016). Nesse contexto, revisões sistemáticas são fundamentais para a síntese e organização de informações a partir de diversos estudos independentes (Sampaio; Mancini, 2007).

Por isso, apresentamos os resultados parciais de uma pesquisa que tem como finalidade avaliar o efeito da metodologia de avaliação da proliferação e do cultivo celular sobre a resposta das células de CRC frente ao tratamento *in vitro* com 5-FU, a fim de resolver os problemas das reproduções de estudos que utilizam desta metodologia.

### **MATERIAIS E MÉTODOS**

A execução desta revisão sistemática seguiu as diretrizes do Statement of Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA). Foi desenvolvida uma estratégia de pesquisa abrangente e alinhada à questão de investigação para a seleção dos artigos. Para tal, foram consultadas as bases Mesh do NCBI (National Center for Biotechnology Information - [www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/)) e DeCS ([decs.bvsalud.org/](http://decs.bvsalud.org/)) para identificar sinônimos de cada termo utilizado. A pesquisa foi realizada nas bases de dados PubMed, Embase e Web of Science, abrangendo um período de 10 anos, de 2013 a 2023.

A seleção dos estudos com base em seus resumos foi realizada por meio da inserção destes na plataforma Rayyan ([www.rayyan.ai/](http://www.rayyan.ai/)). Foi criado um protocolo minucioso no qual foram estabelecidos os seguintes critérios de exclusão: I. Artigos redigidos em língua não inglesa; II. Artigos com formato ou tipo inadequados para esta pesquisa; III. Artigos que não abordaram células de CRC; IV. Artigos sem administração *in vitro* de 5-FU e VI. Artigos sem ensaios de proliferação celular. A análise foi conduzida de forma duplo cego e os conflitos foram avaliados e resolvidos por um terceiro avaliador independente. Os artigos que não apresentaram nenhum dos critérios de exclusão foram adicionados.

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  $p < 0,05$ .

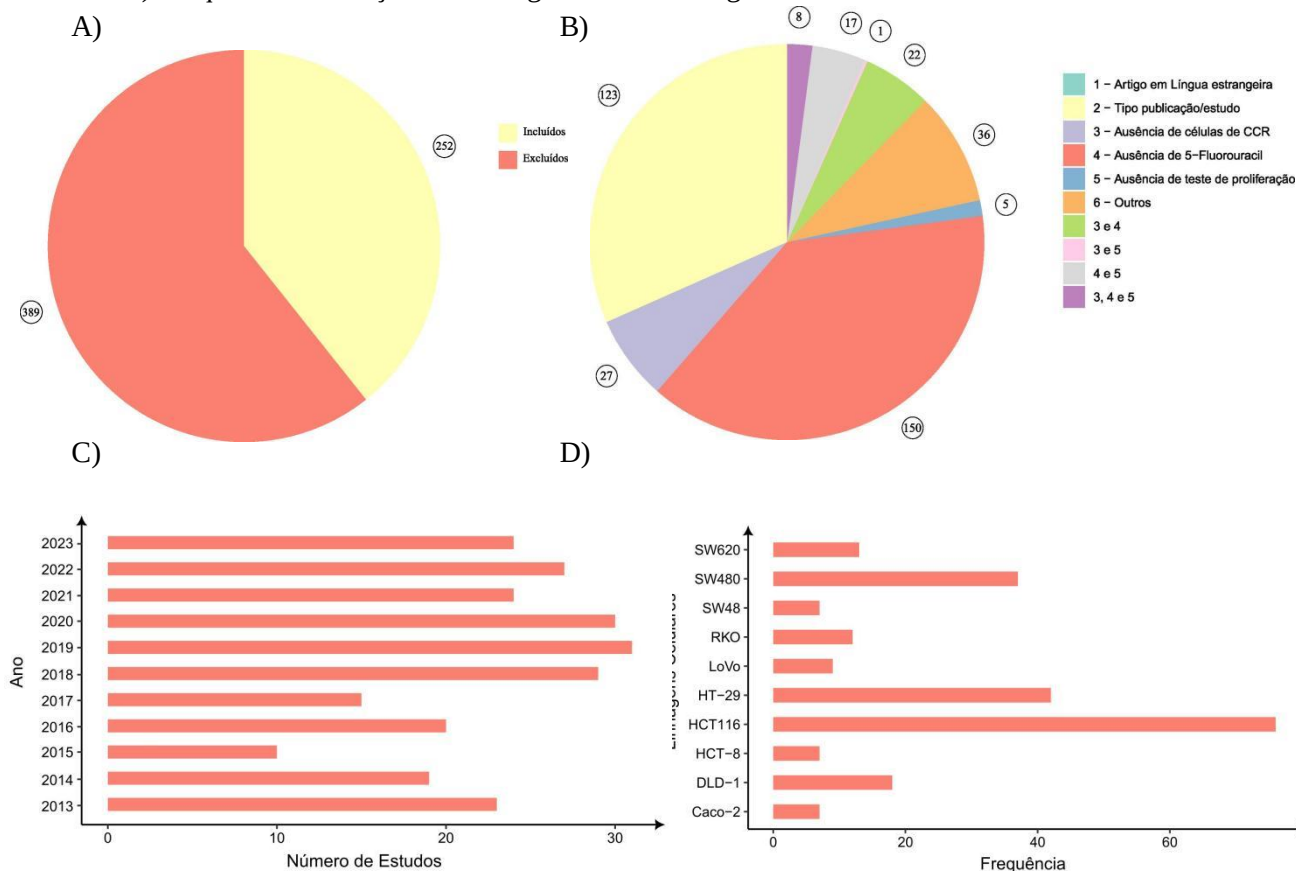


## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca resultou em 701 artigos sendo 277 (39,52%) da Medline, 273 (38,94%) da Web of Science e 151 (21,54%) da Embase, 64 duplicatas foram identificadas e deletadas sequencialmente, restando 641 artigos para análise. Análise de concordância e confiabilidade realizada a partir dos pilotos da seleção por resumos resultou num Kappa de Cohen maior que 0,80, indicando um nível forte de concordância, segundo a classificação proposta por Mchugh (2012). Esse parâmetro sugeriu a viabilidade de prosseguir com a análise dos resumos e quaisquer discrepâncias foram discutidas e resolvidas pelo terceiro revisor.

Do total de artigos analisados, 252 (39,3%) estudos foram incluídos e 389 (60,7%) foram excluídos (Figura 1A). Os estudos incluídos serão avaliados de acordo com seu texto completo posteriormente. A respeito dos estudos excluídos, a frequência por critério de exclusão se apresenta na figura 1B, tendo a maioria (150, 38,56%) dos artigos sendo excluída por não fazerem uso do 5-FU. A distribuição dos estudos incluídos ao longo de cada ano é visualizada na figura 1C, os anos nos quais houveram maior número de publicações incluídas foram 2018, 2019 e 2020, com 29 (11,51%), 31 (12,30%) e 30 (11,91%) respectivamente, mostrando um crescimento no número de pesquisas com finalidades semelhantes, a partir de 2018. A utilização das linhagens celulares de câncer colorretal também foi quantificada e verificou-se que as linhagens HCT116 (76, 33,33%), HT-29 (42, 18,42%) e SW480 (37, 16,22%) foram as mais empregadas entre as 10 linhagens celulares encontradas nos estudos (Figura 1D).

**Figura 1.** Dados quantitativos dos estudos analisados. A) Quantitativo da inclusão e exclusão dos artigos após a seleção por resumo. B) Frequência de exclusão por critério. C) Frequência dos artigos por ano. D) Frequência de citação das linhagens entre os artigos coletados.





### CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por fim, a análise dos estudos revelou certas discrepâncias significativas nos resultados, sugerindo que as variações na replicação desses estudos estejam relacionadas a diferenças metodológicas aplicadas nos experimentos. Este estudo tem o intuito de apresentar os resultados parciais da pesquisa em desenvolvimento. Se a hipótese for confirmada ao término do estudo, esse achado contribuirá para a padronização dos métodos utilizados e, consequentemente, para avanços no entendimento da resposta das células de CRC frente ao tratamento com 5-FU.

**PALAVRAS-CHAVE:** Cultura celular. 5-Fluorouracil. Neoplasia.

### AGRADECIMENTOS

Agradecemos à UPE e ao Programa Institucional de Iniciação Científica - PIBIC UPE pelo apoio no desenvolvimento desta pesquisa.

### Referências

- GONZÁLEZ, J. *et al.* Ferramentas metodológicas *in vitro* para o estudo do câncer e seleção de novas substâncias antitumorais. **ScientiaTec: Revista de Educação, Ciência e Tecnologia do IFRS**, v. 7, n. 3, Edição Especial Biotecnologia, p. 22-40, 2020.
- JIN, W. *et al.* A reprodutibilidade dos ensaios de raspagem é afetada pelo grau inicial de confluência: experimentos, modelagem e seleção de modelo. **Journal of Theoretical Biology**, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26646767/>. Acesso em: 25 de dezembro de 2024.
- MCHUGH, M. L. Confiabilidade entre avaliadores: a estatística kappa. **Biochem Med**, 22, p. 276-282, 2012.
- PARRA-PRIEGO, B. A. *et al.* **Revista de Gastroenterología do México**, v. 89, 3. ed, p. 354-361, 2024.
- RINKER, T. W.; KURKIEWICZ, D. pacman: Package Management for R. version 0.5.0. Buffalo, New York, 2017.
- SAMPAIO, R. F.; MANCINI, M. C. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, n. 11, p. 83-89, 2007.
- WICKHAM, H. ggplot2. Cham: Springer International Publishing, 2016.