

CÂNCER COLORRETAL: INFLUÊNCIA DO 5-FLUOROURACIL NO FENÓTIPO CELULAR E SEU IMPACTO NA SAÚDE COLETIVA

Carlos Eduardo Arruda Borges¹;

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

<http://lattes.cnpq.br/1623396639992611>

Antônio Felix da Silva Filho².

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

<http://lattes.cnpq.br/1082536271592926>

RESUMO: Nota-se que há uma deficiência na disponibilidade de informações e, conseqüentemente, na reprodutibilidade *in vitro* das metodologias de indução à resistência quimioterápica com células de CCR tratadas com 5-FU. Conseqüentemente, o método de estabelecimento de células de CCR resistentes deve possuir efeito sobre a resposta ao 5-FU em ensaios de viabilidade celular. O empreendimento científico, sendo a base da ação de políticas públicas que visam enfrentar os desafios da saúde coletiva, fica comprometido devido a essa heterogeneidade metodológica. Logo, a compreensão dos efeitos dessa diversidade de metodologias pode significar uma melhora coletiva na sobrevida geral dos pacientes.

PALAVRAS CHAVE: Saúde coletiva. Reprodutibilidade. Quimiorresistência.

COLORECTAL CANCER: INFLUENCE OF 5-FLUOROURACIL ON CELLULAR PHENOTYPE AND ITS IMPACT ON PUBLIC HEALTH

ABSTRACT: It is noted that there is a deficiency in the availability of information and, consequently, in the *in vitro* reproducibility of methodologies for inducing chemotherapy resistance with CRC cells treated with 5-FU. Consequently, the method for establishing resistant CRC cells must have an effect on the response to 5-FU in cell viability assays. The scientific enterprise, which is the basis for public policy action aimed at addressing collective health challenges, is compromised due to this methodological heterogeneity. Therefore, understanding the effects of this diversity of methodologies can mean a collective improvement in the overall survival of patients.

KEYWORDS: Public health. Reproducibility. Chemoresistance.

INTRODUÇÃO

A saúde coletiva é um campo do saber constituído para iluminar a complexidade do processo saúde-doença, considerando suas diferentes dimensões e implicações na realidade social (KABAD; PONTES; MONTEIRO, 2020). É a produção de conhecimentos voltados para a compreensão da saúde e a explicação de seus determinantes sociais, bem como o âmbito de práticas direcionadas prioritariamente para a sua promoção, prevenção e cuidados a agravos, tomando por objeto não apenas os indivíduos, mas sobretudo, os grupos sociais - a coletividade (SILVA; PAIM; SCHRAIBER, 2014). As doenças crônicas não transmissíveis se constituíram como um problema de saúde de grande magnitude, em razão da elevada carga econômica para os serviços de saúde e a sociedade na totalidade por conta das mortes e da invalidez precoce. Dentre essas doenças, destaca-se o câncer, que tem um impacto direto na qualidade de vida da população (CALÓ; *et al*, 2022).

O câncer colorretal (CCR) é um dos tipos de câncer que se tornou um problema de saúde coletiva, ocupando a terceira posição entre os tipos de câncer mais frequentes no Brasil (INCA, 2022). A denominação câncer colorretal engloba os tumores que se iniciam no intestino grosso, especificamente no cólon, reto e canal anal. De todos os pacientes diagnosticados com CCR metastático, aproximadamente 70% a 75% sobrevivem acima de 1 ano, 30% a 35% mais de 3 anos, e menos de 20% apresentam sobrevida global maior do que 5 anos após o diagnóstico (BILLER; SCHRAG, 2021).

A alternativa mais utilizada para lidar com essa doença são os quimioterápicos. O 5-Fluorouracil (5-FU) é um análogo de nucleotídeo utilizado no tratamento de tumores de mama, estômago e CCR, seu mecanismo de ação envolve a inibição da timidilato sintase, uma enzima importante para a replicação do DNA, e a integração na estrutura de moléculas de RNA (BLONDY; *et al*, 2020). Entretanto, o fenômeno da quimiorresistência, que se caracteriza pela ineficiência do fármaco, têm resultado em desfechos desfavoráveis para os portadores de CCR tratados com 5-FU. O câncer é uma doença heterogênea, portanto, o entendimento do fenótipo tumoral frente a tratamentos distintos possibilita o desenvolvimento de estratégias que culminarão na melhoria da sobrevida geral do paciente, impactando positivamente a saúde coletiva (HAFFNER; *et al*, 2021).

Além da deficiência na disponibilidade de informações e, conseqüentemente, na reprodutibilidade *in vitro* das metodologias de indução à resistência com células de CCR tratadas com 5-FU, o que deve possuir efeito sobre a resposta ao 5-FU em ensaios de viabilidade celular, questões relacionadas a saúde coletiva e estratégias de saúde pública deficientes são grandes obstáculos para o enfrentamento do CCR. Essa realidade também é resultado de fatores ambientais, principalmente relacionados ao estilo de vida (pouca atividade física, alimentação inadequada, obesidade, tabagismo) e envelhecimento da população (PIRES; *et al*, 2021). O conhecimento do funcionamento molecular, e

a reprodutibilidade das pesquisas relacionadas ao CCR e à quimiorresistência são fundamentais para melhorias no tratamento desta doença e para o preenchimento das lacunas epistemológicas relacionadas ao tema.

OBJETIVO

Este trabalho possui objetivo geral de levantar a discussão a respeito do efeito do fenótipo celular, metodologia de cultivo e protocolo de resistência sobre a resposta das células de CCR ao tratamento *in vitro* com 5-FU. Visando mais eficácia dos tratamentos baseados no quimioterápico 5-FU, o que pode gerar uma melhora na sobrevida geral dos pacientes. Além disso, este trabalho visa preencher lacunas epistemológicas referentes ao tema.

METODOLOGIA

Este estudo é uma revisão integrativa da literatura com análise reflexiva e qualitativa. Seu objetivo é descritivo e sua natureza bibliográfica. A revisão da literatura se deu a partir das referências selecionadas, sendo essas de amplitude nacional e internacional, priorizou-se por publicações atualizadas e artigos científicos nas bases de dados “PubMed/Medline”, “SCOPUS”, e “Web of Science”, com busca ampla. O mapeamento sistemático da literatura científica foi orientado por descritores relacionados ao 5-FU, resistência celular, reprodutibilidade e saúde coletiva, adaptados aos critérios de cada base. Foram excluídas da pesquisa os préprints, material editorial e blogs. Com base no grande número de publicações, optou-se pelos artigos com a problemática semelhante, palavras da busca no título e/ou em palavras-chave.

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

O CCR abrange os tumores que se iniciam na parte do intestino grosso chamada cólon, no reto, que corresponde ao final do intestino imediatamente antes do ânus, e no ânus. É uma doença heterogênea, que se desenvolve predominantemente a partir de mutações genéticas em lesões benignas, como pólipos adenomatosos e serrilhados (INCA, 2023a). Idade, fatores genéticos e ambientais são fatores de risco centrais no desenvolvimento do CCR. A presença de histórico familiar de câncer de cólon em parentes de primeiro grau, mesmo na ausência das síndromes de caráter hereditário, aumenta o risco de desenvolvimento de CCR em cerca de 20% dos casos. Outras associações bem conhecidas com câncer colorretal incluem etnia afro-americana, sexo masculino, doença inflamatória intestinal – colite ulcerativa mais frequentemente do que a doença de Crohn, obesidade, sedentarismo, consumo de carne vermelha e carnes processadas, tabagismo, etilismo, histórico de radiação abdominal, acromegalia, transplante renal com uso de medicações imunossupressoras, diabetes mellitus e resistência à insulina, terapia

de privação androgênica, colecistectomia, doença arterial coronariana e anastomose ureterocólica (THANIKACHALAM; KHAN, 2019).

Epidemiologia do Câncer Colorretal

O CCR é o terceiro câncer mais comum e a segunda principal causa de mortes relacionadas ao câncer no mundo, com um número estimado de 1,8 milhão de novos casos e cerca de 881.000 mortes em todo o mundo em 2018 (BAIDOUN; *et al*, 2021). Além disso, projeta-se que os números do CCR aumentem para 3,2 milhões de novos casos e 1,6 milhão de mortes até 2040, com a maioria dos casos prevista para ocorrer em países com IDH alto ou muito alto (MORGAN; *et al*, 2023). Isso acontece, em parte, porque o câncer é uma doença relacionada com a idade, quanto mais velho se fica, maiores são as chances de se desenvolver câncer. Também há relação com o nível de escolarização da população, que impacta no rastreamento do CCR. No Brasil, comumente o diagnóstico de CCR é feito já nas fases avançadas da doença, em cerca de 55% a 70% dos pacientes. Assim, quanto mais tarde for feito o diagnóstico, maior é a probabilidade de complicações e chances de um prognóstico reservado, com abordagens terapêuticas mais agressivas ou apenas paliativas (GASHTI; *et al*, 2021). Esse dado evidencia o descaso com a saúde coletiva, pois sem informação e estímulo ao cuidado e prevenção de doenças como o CCR a saúde coletiva é prejudicada de forma direta e indireta.

Consequentemente, no Brasil, o número estimado de casos novos de câncer de cólon e reto para cada ano do triênio de 2023 a 2025, é de 45.630 casos, correspondendo a um risco estimado de 21,10 casos por 100 mil habitantes. Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer de cólon e reto ocupam a terceira posição entre os tipos de câncer mais frequentes no Brasil (INCA, 2023b). Em termos de mortalidade no Brasil, em 2020, ocorreram 20.245 óbitos por câncer de cólon e reto (9,56 por 100 mil). Essa neoplasia é considerada uma “doença silenciosa”, seu diagnóstico precoce é um dos principais fatores que influenciam a sobrevida (ALRAHAWY; *et al*, 2022). Se o diagnóstico for feito precocemente, a sobrevida será maior; no entanto, menos da metade dos casos são diagnosticados nesta fase (FELISBERTO; *et al*, 2021).

Tratamento do CCR e Quimiorresistência

O 5-FU é um componente essencial da quimioterapia sistêmica em pacientes diagnosticados com CCR, nos contextos paliativo e adjuvante. Trata-se de um dos quimioterápicos de primeira linha mais usados nos tratamentos de neoplasias, melhorando significativamente a sobrevida dos pacientes (MACEDO; *et al*, 2009). Este fármaco age como um antimetabólito para impedir a proliferação celular, inibindo principalmente a enzima timidilato sintase, bloqueando assim a formação de timidina necessária para a síntese de DNA durante a fase de síntese (S) do ciclo celular (VODENKOVA; *et al*, 2019). A quimioterapia

é o principal tratamento associado à cirurgia para pacientes com CCR, entretanto, a maioria dos casos é marcada pelo desenvolvimento de resistência à quimioterapia, o que resulta em falha terapêutica e prejuízo à sobrevida dos pacientes. (WANG; *et al*, 2018).

Diferenças interindividuais na resposta ao tratamento em pacientes com CCR podem ter origem na composição genética e epigenética única de cada indivíduo. A maioria dos pacientes pode se beneficiar da quimioterapia, enquanto outros não, podendo estes últimos sofrer com ciclos quimioterápicos ineficazes e até morrer por efeitos colaterais. Já a resistência aos tratamentos químicos apresentada pelos tumores, é decorrente, em sua maioria, da presença de células-tronco cancerosas (CSCs) capazes de contornar os insultos terapêuticos e promover a recorrência da doença (HUANG; *et al*, 2022). As CSCs são uma classe de células pluripotentes envolvidas no desenvolvimento tumoral, proliferação celular e disseminação metastática, ao mesmo tempo em que possuem uma capacidade de auto-renovação sustentada (ARAMINI; *et al*, 2022). A aquisição das características de células tronco envolve a transição epitélio-mesenquimal (EMT), onde as células epiteliais adquirem um fenótipo mesenquimal que se caracteriza por um aumento das capacidades de migração, invasividade e resistência à apoptose, isto é, essas células sofrem desdiferenciação (MITTAL, 2018).

Como as quimioterapias convencionais têm como finalidade principal as células cancerosas maduras e de alta proliferação, a população quiescente e pouco diferenciada de CSCs contorna os insultos terapêuticos e sobrevive para restabelecer seus números levando à reincidência do câncer (SETHY; KUNDU, 2021). O problema da resistência das CSCs às terapias convencionais contra o câncer não é simplesmente uma questão de incapacidade da quimioterapia e da radiação para destruir as CSCs, mas sim que o próprio tratamento demonstrou aumentar as características das CSCs em células cancerosas não estaminais, e pode até converter células cancerosas não estaminais em CSCs (KIM; *et al*, 2013). Assim, os mecanismos pelos quais as células tumorais sobrevivem ao tratamento quimioterápico são uma área ativa de investigação.

Com o objetivo de identificar os mecanismos da resistência celular tumoral e aprimorar a ação dos fármacos, a resistência a quimioterápicos como o 5-FU têm sido induzida em cultivos de células imortalizadas *in vitro*. Contudo, os achados das pesquisas com tais células variam significativamente, devido a diversos fatores, como o tipo de célula utilizada, os reagentes usados e a falta de padronização nos protocolos e metodologias experimentais. Esta variação impossibilita o acesso a um efeito definitivo da ação dos fármacos de rotina clínica sobre a viabilidade destas células e a compreensão completa do comportamento destas células diante do tratamento (JIN; *et al*, 2016).

A Cultura de Células de CCR

A cultura celular tem como objetivo o estudo das células fora do organismo, em um ambiente controlado, acabando por se tornar uma ferramenta crucial de pesquisa nos laboratórios de todo o mundo. Este modelo de estudo possibilita a análise de diferentes doenças, teste de novas drogas ou cosméticos, entre outros. As células utilizadas podem ser primárias, vindas de um fragmento de tecido que conseguem sobreviver aos processos de desagregação e aderem à garrafa de cultivo para formar a primeira monocamada de células daquele tecido. Células primárias conseguem manter suas características genótípicas e fenotípicas originais, mas possuem um tempo de vida curto. Contudo, à medida que a cultura é replicada, as células com maior capacidade de proliferação predominam na garrafa. Essas células altamente proliferativas ainda não perderam suas características originais e são denominadas de linhagem celular contínua (ALVES, 2010a)

A cultura com células imortalizadas é frequentemente usada em experimentos *in vitro*. No momento em que as características genéticas das células são alteradas, elas deixam de ser semelhantes morfológica e geneticamente ao tecido original e são denominadas de células transformadas (ALVES, 2010b). Esse processo pode ocorrer por vírus ou agentes físicos como a luz ultravioleta. A transformação celular, ou carcinogênese, permite mutações em genes responsáveis pelo controle do ciclo celular (proto-oncogenes e genes supressores de tumor). Essas mutações podem resultar na superexpressão desses proto-oncogenes e genes supressores de tumor. O principal reflexo dessa mutação é a telomerase ativa em células carcinogênicas. Telômeros são complexos proteína-DNA que protegem as extremidades cromossômicas da ligadura e ressecção ilícitas. A cada divisão celular, ocorre o encurtamento dos telômeros gerando instabilidade no genoma e apressando o limite de divisão celular da célula. A telomerase é uma enzima ribonucleoproteica que sintetiza o DNA telomérico para combater o encurtamento dos telômeros (SMITH; PENDLEBURY; NANDAKUMAR, 2020). Isto é, a telomerase ativa significa que não há limite de divisão celular. Alguns outros reflexos dessas mutações relacionados à carcinogênese são a superexpressão de genes anti-apoptóticos e pró-angiogênicos (NGUYEN; GOEL; CHUNG, 2020).

A cultura de células *in vitro* apresenta vantagens em relação ao modelo *in vivo*, tais como a limitação do número de variáveis experimentais, a obtenção de dados significativos com maior facilidade, além do período de teste ser, em muitos casos, mais curto (ROGERO; *et al*, 2003). Contudo, não é uma técnica perfeita, pois a proliferação *in vitro* difere muito da *in vivo* e características como a heterogeneidade e arquitetura tridimensional são perdidas na cultura em monocamada 2D. Sendo assim, por mais próximo que a cultura *in vitro* esteja da realidade, o desenvolvimento celular *in vitro* ainda estará a passos largos do desenvolvimento *in vivo*. Apesar disso, as vantagens da cultura celular como modelo experimental se mantêm e são uma alternativa real e eficaz em muitas pesquisas científicas. Com os avanços tecnológicos, algumas das deficiências da cultura 2D vão sendo gradualmente amenizadas por modelos alternativos e aprimorados, como na cultura

tridimensional - 3D. No mais, o cultivo *in vitro* de células também representa um avanço ético notável na história científica, pois é uma alternativa ao uso de animais em pesquisas.

Indução da Resistência e Reprodutibilidade *In Vitro*

A indução da resistência celular *in vitro* é crucial no desenvolvimento e aprimoramento de quimioterápicos, pois possibilita a seleção de fármacos mais eficazes. O modelo mais comumente utilizado no estudo dos mecanismos de resistência à quimioterapia são linhagens celulares imortalizadas derivadas de neoplasias humanas. Elas podem ser desafiadas *in vitro* com doses controladas e crescentes de quimioterápicos para produzir variantes resistentes. A análise dessas novas linhagens celulares resistentes à quimioterapia pode então permitir a identificação de alterações genéticas e proteômicas associadas ao fenótipo resistente. Para tornar estes estudos *in vitro* clinicamente relevantes, é, no entanto, necessário duplicar, tanto quanto possível, as condições de tratamento utilizadas *in vivo*. As considerações devem incluir concentrações clinicamente relevantes do medicamento, como aquelas derivadas dos valores plasmáticos de pico, e o tipo de esquema de tratamento a ser empregado (WATSON; LIND; CAWKWELL, 2007). Alguns métodos incluem adquirir resistência ao 5-FU após o tratamento intermitente com a dose da droga IC50 ou o tratamento contínuo com doses crescentes da droga (FRANCIPANE; BULANIN; LAGASSE, 2019). Cada método gera respostas diferentes nas células, principalmente pela falta de padronização entre eles.

Consequentemente, a preocupação com a reprodutibilidade das observações na pesquisa em ciências da vida tem surgido nos últimos anos, particularmente diante de experiências desfavoráveis com pesquisas pré-clínicas *in vivo* (HIRSCH; SCHILDKNECHT, 2019). Atribui-se a irreprodutibilidade às diferenças no manuseio de compostos, pipetagem e contagem de células que não foram harmonizadas devido ao custo de adquirir a instrumentação necessária e a uma crença – desmentida pela análise final – de que a contagem de células é um procedimento tão simples que diferentes ensaios podem ser substituídos uns pelos outros sem consequências (NIEPEL, 2020). Essa crença pode se estender a outros processos metodológicos, como por exemplo nos ensaios de resistência celular. Os resultados *in vitro* da aplicação dos métodos de resistência são muito discrepantes, devido à falta de padronização. Alguns autores tornam as células resistentes em algumas semanas, outros em meses e até anos. Essa heterogeneidade metodológica deve gerar efeitos diversos na resistência quimioterápica, prejudicando a ação das drogas. Esse déficit metodológico tem suas consequências elevadas quando, por exemplo, terapias potenciais baseadas em achados *in vitro* transitam de testes pré-clínicos para condições muito mais rigorosas de ensaios clínicos (COLLINS; TABAK, 2014).

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. Sendo assim, faz-se necessário uma padronização dos métodos de estabelecimento de células resistentes, para garantir a reprodutibilidade e efeito integral dos fármacos, que serão usados para atingir uma maior sobrevida global dos pacientes com CCR, melhorando a saúde coletiva da população que sofre com essa doença.

REFERÊNCIAS

ALRAHAWY, Mahmoud, *et al.* Microbioma e Manejo do Câncer Colorretal. **Cureus**, 2022. Disponível em: Microbioma e Manejo do Câncer Colorretal - PMC (nih.gov). Acesso em: 12 de fevereiro de 2024.

ALVES, Emanuele; *et al.* Cultivo celular. 2010. Disponível em: Conceitos e Metodos V2_Cultivo Celular.pdf;jsessionid=F49231E1334F64FA64B480B9EE6B336A (fiocruz.br). Acesso em: 13 de fevereiro de 2024.

ARAMINI *et al.* Células-tronco cancerígenas (CSCs), células tumorais circulantes (CTCs) e sua interação com fibroblastos associados ao câncer (CAFs): um novo mundo de alvos e tratamentos. **Cancers**, 2022. Disponível em: Células-tronco cancerígenas (CSCs), células tumorais circulantes (CTCs) e sua interação com fibroblastos associados ao câncer (CAFs): um novo mundo de alvos e tratamentos - PMC (nih.gov). Acesso em: 24 de setembro de 2024.

BAIDOUN, Firas, *et al.* Epidemiologia do Câncer Colorretal: Tendências Recentes e Impacto nos Resultados. **Current drug targets**, 2021. Disponível em: Epidemiologia do Câncer Colorretal: Tendências Recentes e Impacto nos Resultados - PubMed (nih.gov). Acesso em: 12 de fevereiro de 2024.

BILLER, Leah H; SCHRAG, Deborah. Diagnóstico e Tratamento do Câncer Colorretal Metastático: Uma Revisão. **JAMA**, 2021. Disponível em: Diagnóstico e Tratamento do Câncer Colorretal Metastático: Uma Revisão | | de Câncer Colorretal | JAMA Rede JAMA (jamanetwork.com). Acesso em: 23 de outubro de 2022.

BLONDY, Sabrina, *et al.* Mecanismos de resistência ao 5-Fluorouracil no câncer colorretal: das vias clássicas aos processos promissores. **Cancer Science, Wiley**, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32536012/>. Acesso em: 12 de abril de 2023.

CALÓ, Romero; *et al.* Trends in the incidence of colorectal cancer in Greater Cuiabá, Mato Grosso (Brazil), from 2000 to 2016. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, 2022. Disponível em: SciELO - Brasil - Trends in the incidence of colorectal cancer in Greater Cuiabá, Mato

Grosso (Brazil), from 2000 to 2016 Trends in the incidence of colorectal cancer in Greater Cuiabá, Mato Grosso (Brazil), from 2000 to 2016. Acesso em: 24 de setembro de 2024.

COLLINS, Francis S; TABAK, Lawrence A. Política: NIH planeja melhorar a reprodutibilidade. **Nature**, 2014. Disponível em: NIH plans to enhance reproducibility - PMC. Acesso em: 24 de setembro de 2024.

FRANCIPANE, Maria Giovanna; BULANIN, Denis; LAGASSE, Eric. Estabelecimento e Caracterização de Células-Tronco Semelhantes ao Câncer Colorretal Humano Resistentes ao 5-Fluorouracil: Dinâmica Tumoral sob Pressão de Seleção. **International Journal of Molecular Sciences**, 2019. Disponível em: Estabelecimento e Caracterização de Células-Tronco Semelhantes ao Câncer Colorretal Humano Resistente ao 5-Fluorouracil: Dinâmica Tumoral sob Pressão de Seleção - PMC (nih.gov). Acesso em: 14 de fevereiro de 2024.

FELISBERTO, Yasmin; *et al.* Câncer colorretal: a importância de um rastreio precoce. Revista eletrônica acervo saúde, 2021. Disponível em: Câncer colorretal: a importância de um rastreio precoce | Revista Eletrônica Acervo Saúde (acervomais.com.br). Acesso em: 27 de setembro de 2024.

GASHTI, Sarah; *et al.* Câncer colorretal: principais complicações e a importância do diagnóstico precoce. **Revista eletrônica acervo saúde**, 2021. Disponível em: Câncer colorretal: principais complicações e a importância do diagnóstico precoce | Revista Eletrônica Acervo Saúde (acervomais.com.br). Acesso em: 25 de setembro de 2024.

HAFFNER, Michael; *et al.* Heterogeneidade genômica e fenotípica no câncer de próstata. **Nat Rev Urol**, 2021. Disponível em: Heterogeneidade genômica e fenotípica no câncer de próstata - PMC (nih.gov). Acesso em: 27 de setembro de 2024.

HIRSCH, Córdula; SCHILDKNECHT, Stefan. Reprodutibilidade de Pesquisa *In Vitro*: Mantendo Altos Padrões. **Frontiers in pharmacology**, 2019. Disponível em: Fronteiras | Reprodutibilidade de Pesquisa *In Vitro*: Mantendo Altos Padrões (frontiersin.org). Acesso em: 04 de março de 2024.

HUANG, Xingxing, *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.

INCA - Instituto nacional de câncer. Síntese de resultados e comentários. Câncer de cólon e reto, 2023. Disponível em: Síntese de Resultados e Comentários — Instituto Nacional de Câncer - INCA (www.gov.br). Acesso em: 12 de fevereiro de 2024.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER - INCA. 2022. Disponível em: Introdução — Instituto Nacional de Câncer - INCA (www.gov.br).

JIN, Wang, *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: 12 de abril de 2023.

KABAD, Juliana Fernandes; PONTES, Ana Lúcia de Moura; MONTEIRO, Simone. Relações entre produção científica e políticas públicas: o caso da área da saúde dos povos indígenas no campo da saúde coletiva. **Ciência & Saúde Coletiva** [online], 2020. Disponível em: SciELO - Saúde Pública - Relações entre produção científica e políticas públicas: o caso da área da saúde dos povos indígenas no campo da saúde coletiva Relações entre produção científica e políticas públicas: o caso da área da saúde dos povos indígenas no campo da saúde coletiva (scielosp.org). Acesso em: 24 de setembro de 2024.

KIM, Seong-Young; *et al.* Papel da via IL-6-JAK1-STAT3-Oct-4 na conversão de células cancerígenas não estaminais em células-tronco cancerígenas. **Cellular signalling**, 2013. Disponível em: Papel da via IL-6-JAK1-STAT3-Oct-4 na conversão de células cancerígenas não estaminais em células-tronco cancerígenas - PubMed (nih.gov). Acesso em: 24 de setembro de 2024.

MACEDO, Ana, *et al.* Avaliação económica da utilização de capecitabina como tratamento de primeira linha em doentes com carcinoma gástrico avançado em Portugal. **Acta Médica Portuguesa**, v. 22, n. 6, p. 827-32, 2009.

MITTAL, Vivek. Transição mesenquimal epitelial na metástase tumoral. **Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease**, 2018. Disponível em: Transição mesenquimal epitelial na metástase tumoral - PubMed (nih.gov). Acesso em: 27 de setembro de 2024.

MORGAN, Eileen, *et al.* Carga global do câncer colorretal em 2020 e 2040: estimativas de incidência e mortalidade do GLOBOCAN. **Gut**, 2023. Disponível em: Carga global do câncer colorretal em 2020 e 2040: estimativas de incidência e mortalidade do GLOBOCAN - PubMed (nih.gov). Acesso em: 13 de fevereiro de 2024.

NGUYEN, Longo H; GOEL, Ajay; CHUNG, Daniel C. Vias de carcinogênese colorretal. **Gastroenterology**, 2020. Disponível em: Pathways of Colorectal Carcinogenesis - PMC (nih.gov). Acesso em: 27 de setembro de 2024.

NIEPEL, Mário; *et al.* Estudo Multicêntrico da Reprodutibilidade de Ensaios de Resposta a Fármacos em Linhagens Celulares de Mamíferos. **Cell System**, 2020. Disponível em: A Multi-center Study on the Reproducibility of Drug-Response Assays in Mammalian Cell Lines - PMC (nih.gov). Acesso em: 04 de março de 2024.

PIRES, Maria; *et al.* Rastreamento do Câncer Colorretal: Revisão de literatura / Colorectal Cancer Screening: Literature Review. **Brazilian Journal of Health Review**, 2021. Disponível em: Rastreamento do Câncer Colorretal: Revisão de literatura / Colorectal Cancer Screening: Literature Review | Brazilian Journal of Health Review (brazilianjournals.com.br). Acesso em: 24 de setembro de 2024.

ROGERO, Sizue, *et al.* Teste *in vitro* de citotoxicidade: estudo comparativo entre duas metodologias. **Materials research**, 2003. Disponível em: SciELO - Brasil - Teste *in vitro* de

citotoxicidade: estudo comparativo entre duas metodologias Teste *in vitro* de citotoxicidade: estudo comparativo entre duas metodologias. Acesso em: 13 de fevereiro de 2024.

SETHY, Chinmayee; KUNDU, Chanakya. Resistência ao 5-fluorouracil (5-FU) e a nova estratégia para aumentar a sensibilidade contra o câncer: Implicação da inibição do reparo do DNA. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, 2021. Disponível em: 5-Fluorouracil (5-FU) resistance and the new strategy to enhance the sensitivity against cancer: Implication of DNA repair inhibition - ScienceDirect. Acesso em: 24 de setembro de 2024.

SILVA, Lígia Maria Vieira da; PAIM, Jairnilson S.; SCHRAIBER, Lilia Blima. O que é Saúde Coletiva. Saúde coletiva: teoria e prática. **MedBook**, 2014. Disponível em: Scanned Document (unirv.edu.br). Acesso em: 24 de setembro de 2024.

SMITH, Eric M; PENDLEBURY, Devon F; NANDAKUMAR, Jayakrishnan. Biologia estrutural de telômeros e telomerase. **Cellular and molecular life science**, 2020. Disponível em: Structural biology of telomeres and telomerase | Cellular and Molecular Life Sciences (springer.com). Acesso em 04 de março de 2024.

THANIKACHALAM, Kannan; KHAN, Gazala. Câncer colorretal e nutrição. **Nutrients**, 2019. Disponível em: Câncer Colorretal e Nutrição - PMC (nih.gov). Acesso em: 12 de fevereiro de 2024.

VODENKOVA, Sona *et al.* 5-fluorouracil and other fluoropyrimidines in colorectal cancer: Past, present and future. **Pharmacology & therapeutics**, 2020. Disponível em: 5-fluorouracil and other fluoropyrimidines in colorectal cancer: Past, present and future - PubMed (nih.gov). Acesso em: 16 de dezembro de 2023.

WANG, Teng, *et al.* A glicólise é essencial para a quimiorresistência induzida pelo receptor transiente do canal potencial C5 no câncer colorretal. **BMC Cancer**, 2018. Disponível em: A glicólise é essencial para a quimiorresistência induzida pelo receptor transiente do canal potencial C5 no câncer colorretal - PubMed (nih.gov). Acesso em: 13 de fevereiro de 2024.

WATSON, Mark; LIND, Michael J; CAWKWELL, Lynn. Estabelecimento de modelos *in vitro* de resistência à quimioterapia. **Drogas anticâncer**, 2007. Disponível em: Establishment of *in-vitro* models of chemotherapy resistance - PubMed (nih.gov). Acesso em: 07 de março de 2024.