



Revisão de Literatura: Mecanismos de Quimiorresistência e Seus Riscos, uma Análise Comparativa.

Lorrayne Soares Garro^{1*}, Ludmilla de Matos Nonato¹, Guilherme Henrique Costa Silva²

¹Discente no Curso de Medicina Veterinária – Centro Universitário UNA – UNA Linha Verde – Belo Horizonte/MG – Brasil – *Contato:lameiravet@gmail.com

²Docente do Curso de Medicina Veterinária – Centro Universitário UNA – UNA Linha Verde – Belo Horizonte/MG – Brasil

INTRODUÇÃO

A quimioterapia constitui a base terapêutica para neoplasias em medicina veterinária, sendo indicada não só em associação à remoção cirúrgica dos tumores, mas também nos casos em que a cirurgia é inviável ou quando o câncer sofreu metástase¹⁰. No geral, a eficácia deste tratamento é variável e os efeitos colaterais controláveis^{1, 7, 10}. Os resultados variam de acordo com o tipo de câncer e o estado geral do paciente, que deve ser estadiado e passar por uma abordagem multidisciplinar, contando com o apoio de áreas como a oncologia e a nutrologia¹⁰. Porém, mesmo com a multidisciplinaridade no tratamento, existem casos em que o indivíduo, mesmo sob o tratamento adequado, desenvolve resistência aos fármacos da quimioterapia⁹. Fato este que ocorre por modificações genéticas, fenotípicas e por alterações no microambiente tumoral^{5, 6, 7, 8}. Essa quimiorresistência é um obstáculo importante na medicina e medicina veterinária, pois pode desencadear falhas terapêuticas e piora no prognóstico⁹. Assim, este trabalho tem o objetivo de realizar uma revisão de literatura acerca dos mecanismos de resistência a quimioterapia e relacioná-las com características específicas das neoplasias mais comuns.

MATERIAL E MÉTODOS

Este resumo foi construído através da análise e revisão bibliográfica de artigos, guias técnicos e livros datados entre 2020 e 2024 por meio da plataforma “Google Acadêmico e biblioteca virtual integrada do Centro Universitário UNA”.

Os termos utilizados para esta pesquisa foram “quimiorresistência, TVT, resistência e neoplasias.” Os artigos selecionados passaram por uma seleção com base em critérios de relevância e impacto científico, viabilizando a construção de uma revisão de literatura crítica e atual.

RESUMO DE TEMA

De forma geral, a célula animal é constituída pela membrana plasmática, citoplasma, núcleo e organelas, que atuam conjuntamente para proteger e preservar a informação genética^{11,12}. As neoplasias são multifatoriais e resultam de alterações celulares que promovem um crescimento acelerado, desordenado e agressivo celular¹³. Como consequência, essas células se tornam defeituosas e podem provocar danos à saúde do indivíduo⁶. As células mutadas tendem a se aglomerar, formando tumores e, quando se disseminam para outros tecidos, dão origem às metástases¹². A carcinogênese é complexa e é dividida em três fases principais. Na fase inicial, as células são expostas a agentes intrínsecos ou extrínsecos, que tem o potencial de promover modificações genéticas. Em seguida, elas entram na fase de promoção, onde são induzidas por esses agentes e, gradualmente transformam-se em células malignas. Por fim, atingem a fase de progressão, na qual as células malignas se multiplicam descontroladamente, estabelecendo o câncer nos tecidos e formando tumores visíveis clinicamente¹². As neoplasias dependem de um microambiente tumoral adequado (TME), que inclui presença de uma microbiota, pH ácido, fatores inflamatórios, fibroblastos e macrófagos associados ao tumor (TAMs). Esses TAMs, ao se infiltrarem nos tecidos, secretam fatores solúveis que recrutam células cancerígenas, contribuindo assim para a formação de metástases^{3, 10, 13}.

A indicação da quimioterapia no tratamento das neoplasias acontece devido ao seu modo de ação, que inibe a mitose celular. Como as células tumorais se replicam rapidamente, o fármaco atua na polimerização dos microtúbulos, bloqueando a mitose e, dessa forma, induzindo a morte celular das células tumorais. Entretanto, alguns pacientes, mesmo seguindo o protocolo mais adequado para seu tipo específico de

neoplasia, podem desenvolver a quimiorresistência, o que compromete a eficácia do quimioterápico e a resposta ao tratamento.¹²

A quimiorresistência é caracterizada pela baixa ou inexistente eficácia de um medicamento, quando ele já não produz a resposta esperada ou a tem reduzida, estando diretamente associada à falha no tratamento quimioterápico. Essa resistência pode ser provocada por fatores intrínsecos, como a heterogeneidade tumoral que envolve variações morfológicas e na expressão gênica, metabolismo e proliferação das células tumorais, o que altera seu comportamento biológico, afetando a progressão e a resposta ao tratamento. Fatores extrínsecos, como alterações no pH ou na sinalização parácrina, também podem contribuir para o desenvolvimento da resistência^{1, 3}. A resistência medicamentosa representa um grave problema de saúde pública e pode ocorrer no tratamento de qualquer neoplasia, como em casos de câncer de mama. O tratamento geralmente envolve quimioterapia e radioterapia, mas o tumor pode desenvolver resistência a diferentes tipos de fármacos, evoluindo para um fenótipo mais agressivo⁶.

Os principais mecanismos da quimiorresistência podem acontecer através da ação das bombas de efluxo, que elevam a expressão do transporte ABC (ATP-binding cassette) que expulsa as drogas para fora da célula e inibem a eficácia do tratamento ou quando há alterações nas vias apoptóticas possibilitando que a célula tumoral escape do processo de morte celular. Alterações do DNA que resultam em mutação de genes podem induzir à codificação de proteínas que contribuem para as células mutantes sobreviverem. Ademais, essas mutações também conseguem alterar o ciclo celular das células tronco, o que favorece a replicação destas células mutadas, possibilitando a resistência à quimioterapia e recidiva do tumor^{6, 7}.

A resistência a múltiplos medicamentos ocorre de forma multifatorial, podendo haver aumento da detoxificação intracelular, modificações no reparo do DNA, falhas na apoptose, superexpressão de moléculas capazes de exportar os quimioterápicos para fora da célula, alta produção de fatores de crescimento e alguns fatores genéticos, como a aneuploidia, ampliações e alterações epigenéticas^{6, 7}.

Na medicina veterinária, observa-se a frequente associação desta resistência ao Tumor Venéreo Transmissível (TVT), que é uma neoplasia comum na população mundial de cães e, geralmente, com baixo grau metastático⁹. Acredita-se que esta associação ocorra pelo tipo citomorfológico plasmocitóide do TVT e pode acarretar falhas no tratamento, agravamento da saúde animal e o aumento da incidência desta patologia⁹. A resistência à quimioterapia, especialmente no câncer de mama e TVT, permanece um desafio considerável. Compreender os mecanismos envolvidos é vital para criar abordagens terapêuticas mais eficazes.

Tendo em vista o desenvolvimento dessas novas abordagens terapêuticas, as nanopartículas, quando usadas como vetores de fármacos, permitem a entrega direcionada de quimioterápicos, evitando a ação das bombas de efluxo². Apesar de promissoras, essas tecnologias ainda enfrentam obstáculos clínicos, como a toxicidade e imunogenicidade. A quimiorresistência, em grande parte atribuída ao mecanismo MDR (resistência a múltiplas drogas), tem sido combatida pelo uso de nanopartículas multifuncionais, que atuam como agentes reversores e são sensíveis a estímulos, direcionando-se ativamente às células-alvo². Estudos em pacientes que adquiriram TVT resistente indicam que a quimiorresistência está relacionada com a superexpressão de GpP (glicoproteína P)⁹ em associação com a alta produção de fatores de crescimento⁷, o que altera a proliferação, migração, diferenciação,



XIV Colóquio Técnico Científico de Saúde Única, Ciências Agrárias e Meio Ambiente

apoptose e remodelação da matriz extracelular^{7,9}. Este último é um fator comum nos principais tumores em que se observa a quimiorresistência ou resposta variável ao tratamento, como o carcinoma mamário, entre outros carcinomas¹. A resistência compromete o sucesso do tratamento, especialmente em casos de recidiva, tornando-se um desafio para a medicina. Assim, são necessárias estratégias como a poliquimioterapia, que consiste na combinação de múltiplos fármacos quimioterápicos, e terapias adjuvantes para lidar com a heterogeneidade tumoral¹. Quando essas abordagens não são eficazes, novas formas de tratamento são necessárias, desenvolvidas com os avanços da oncologia molecular, tal como o uso de *siRNA*, que inibe de forma mais específica a tirosina quinase, uma proteína que tem como função a regulação e sinalização celular e, assim, contribui para o melhoramento da entrega dos quimioterápicos nas células, revolucionando o tratamento e aumentando o acúmulo de nanopartículas nas células neoplásicas¹.

Os RNAs circulares (*circRNAs*) atuam como novos biomarcadores na pesquisa sobre o câncer, especialmente em relação à quimiorresistência⁵. Estes RNAs, que diferem dos RNAs lineares por sua estrutura de loop fechado, têm demonstrado um papel significativo na regulação de diversos processos celulares, incluindo aqueles associados ao desenvolvimento e progressão do câncer⁵. A capacidade dos *circRNAs* de regular a expressão gênica e interagir com outras moléculas de RNA faz deles alvos promissores para entender e eventualmente superar a resistência ao tratamento quimioterápico, oferecendo novas perspectivas para a compreensão da quimiorresistência no câncer. Estes biomarcadores podem não apenas ajudar na identificação de pacientes que podem se beneficiar mais ou menos de certas terapias, mas também contribuir para o desenvolvimento de novas estratégias de tratamento. A análise contínua e a validação clínica desses RNAs circulares são essenciais para confirmar seu potencial como ferramentas diagnósticas e terapêuticas eficazes na luta contra a resistência aos medicamentos contra o câncer.^{5,3,13}

Os *circRNAs* desempenham um papel crucial na regulação pós-transcricional da expressão gênica, influenciando diretamente a resistência aos tratamentos quimioterápicos³. Os mecanismos de resistência incluem a modulação de vias apoptóticas, a reparação de danos no DNA e interações com *miRNAs*³. Do ponto de vista clínico, a inibição ou modificação de *circRNAs* emerge como uma estratégia promissora para superar essa resistência.

No campo dos sistemas de entrega de fármacos, a nanotecnologia se destaca, utilizando nanopartículas projetadas para ultrapassar as barreiras de resistência. Além disso, o desenvolvimento de terapias direcionadas aos mecanismos de resistência, como inibidores de bombas de efluxo ou agentes que sensibilizam as células à apoptose, é uma área de crescente interesse³. Entre os principais fármacos baseados em nanodrogas usados tanto na medicina humana quanto veterinária, destacam-se a doxorrubicina e a vincristina. Essas nanodrogas, compostas por nanomateriais, encapsulam quimioterápicos, aumentando sua eficácia sinérgica ao superar as bombas de efluxo ou inibi-las². Os *circRNAs* presentes em exossomos transportam informações genéticas que influenciam a resistência das células tumorais à quimioterapia⁵. Eles podem atuar como biomarcadores, ajudando a prever a resposta ao tratamento, e as estratégias clínicas para modulá-los estão em desenvolvimento⁵. Estudos preliminares na medicina indicam que alguns *circRNAs* podem potencializar a ação da doxorrubicina, promovendo a progressão de osteossarcomas, o que destaca a importância de pesquisas futuras na área clínica⁴.

no tratamento, agravamento da saúde humana e animal e, a depender do tipo de neoplasia, o aumento da incidência desta patologia.

A nanomedicina tornou-se um potencial alternativa para reverter a quimiorresistência, principalmente as causadas pela MDR, e possui alguns fármacos disponíveis para o tratamento. Entretanto, ainda é necessário o desenvolvimento de variedades farmacológicas com maior eficácia e menor toxicidade, ressaltando a necessidade de estudos na área. Ainda, o uso de biomarcadores para regular a eficácia do tratamento também é uma medida válida para aprimorar a abordagem terapêutica. Mais estudos são necessários para o emprego seguro e eficaz destas associações terapêuticas, mas estas constituem uma esperança para a superação da quimiorresistência e instituição de tratamentos quimioterápicos bem sucedidos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. LAINETTI, Patricia de Faria et al. Mechanisms of resistance to chemotherapy in breast cancer and possible targets in drug delivery systems. *Pharmaceutics*, v. 12, n. 12, p. 1193, 2020.
2. LIU, Shanguai et al. A reversão da resistência multidrogas induzida por quimioterapia pela nanomedicina para terapia do câncer. *Journal of Controlled Release*, v. 335, p. 1-20, 2021.
3. CUI, Chaochu et al. Funções e mecanismos de RNAs circulares na resistência à radioterapia e quimioterapia do câncer. *Molecular cancer*, v. 19, p. 1-16, 2020.
4. LI, Qiang et al. Novos insights sobre o potencial de RNAs circulares exossomais na mediação da resistência à quimioterapia do câncer e suas aplicações clínicas. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 177, p. 117027, 2024.
5. WANG, Jiaqi et al. RNAs circulares: novos biomarcadores de quimiorresistência no câncer. *Cancer biology & medicine*, v. 18, n. 2, p. 421, 2021.
6. LI, Lan-ya et al. Vias de reparo de DNA na terapia e resistência ao câncer. *Frontiers in pharmacology*, v. 11, p. 629266, 2021.
7. BUKOWSKI, Karol; KCIUK, Mateusz; KONTEK, Renata. Mecanismos de resistência a múltiplas drogas na quimioterapia do câncer. *International journal of molecular sciences*, v. 21, n. 9, p. 3233, 2020.
8. KOBAYASHI, Kosuke et al. Caracterização fenotípica e molecular de novas linhas celulares de adenocarcinoma pulmonar estabelecidas a partir de um cão. *Scientific Reports*, v. 13, n. 1, p. 16823, 2023.
9. BALDRICH-ROMERO, Nicolás et al. Imunologia do tumor venéreo transmissivo canino: Revisão. *Pubvet*, v. 15, pág. 188, 2020.
10. MEDRADO, Leandro. *Carcinogênese - Desenvolvimento, Diagnóstico e Tratamento das Neoplasias*. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2015. E-book. ISBN 9788536520827.
11. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). *Como surge o câncer?* Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/como-surge-o-cancer>. Acesso em: 18 set. 2024.
12. SILVA, Thamyris; FILOMENO, Grazyella; LENZA, Camila. Linfoma Cutâneo Epiteliotrópico em cães da raça Golden Retriever (Medicina Veterinária). *Repositório Institucional*, v. 1, n. 1, 2023.
13. RIBEIRO, W. A.; PAULA, E. de; COSTA, S. S. da; REIS, E. G. dos; OLIVEIRA, K. G. de M. de; NEVES, F. G. de O.; FASSARELLA, B. P. A.; NEVES, K. do C. Fisiopatologia oncológica dos cânceres de partes moles. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, [S. l.], v. 5, n. 5, p. 1178–1192,

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A quimiorresistência a múltiplos fármacos e os diversos mecanismos de resistência das células malignas, além dos desafios para o tratamento e recidiva, são um problema de saúde pública, que podem acarretar falhas