

Câncer de mama: resistência no tratamento aos quimioterápicos

Breast cancer: resistance in the treatment of chemotherapy

Milena Brito de Vasconcelos¹, Gyzelle Pereira Vilhena¹, Alberto de Andrade Reis Mota^{1*}

RESUMO

O câncer de mama é considerado o câncer mais frequente e prevalente em mulheres de todo o mundo, formado pelo desenvolvimento desordenado de células na mama, que se multiplicam rapidamente. É muito provável que dentro de uma patologia neoplásica ocorra o processo de resistência celular tumoral contra os agentes anticancerígenos no decorrer do tratamento, e por consequência, torna-se uma dentre as principais causas de falha terapêutica. **Objetivos:** Realizar uma revisão de literatura, baseando-se em artigos científicos referência no assunto e buscar uma melhor compreensão dos fatores que podem ocasionar a resistência no tratamento do câncer de mama. **Métodos:** Trata-se de uma pesquisa bibliográfica, tendo como base de dados artigos extraídos do Google Acadêmico, PubMed e SciELO. **Resultados:** Com base nos estudos e pesquisas obtidas, analisou-se que a doença que acomete o câncer de mama, abrange uma extensa complexidade de tratamentos, sendo a quimioterapia um dos métodos mais abordados. Apesar de apresentar uma relevante eficácia, o câncer ainda poderá resistir ao tratamento com quimioterápicos e desencadear mutação cancerígena. **Considerações finais:** É de importante relevância, a necessidade de introdução e expansão de estudos nesta área de pesquisa, com a expectativa de que pesquisadores e estudiosos progridem no desenvolvimento de fármacos que possuem uma maior especificidade em alvos moleculares, para que desta forma, aumente a eficácia terapêutica da quimioterapia.

Palavras-chave: Câncer de Mama; Resistência; Quimioterapia;

ABSTRACT

Breast cancer is considered the most frequently and prevalent cancer in women around the world, formed by the development of breast cells, which multiply rapidly. It is very likely that within a neoplastic pathology occurs the process of tumor cell resistance against anticancer agents during treatment, and consequently, it becomes one of the main causes of failed therapy. **Objectives:** To conduct a literature review, based on scientific articles reference in the subject and seek a better understanding of the factors that can cause resistance in the treatment of breast cancer. **Methods:** This is a bibliographical search, based on articles extracted from Google Scholar, PubMed and SciELO. **Results:** Based on the studies and research obtained, it was analyzed that the disease that affects breast cancer, covers an extensive complexity of treatments, and chemotherapy is one of the most approached methods. Despite having a relevant efficacy, cancer can still resist chemotherapy treatment and trigger carcinogenic mutation. **Final considerations:** It is important to introduce and expand studies in this area of research, with the expectation that researchers and scholars will progress in the development of drugs that have a higher specificity in molecular targets, so that this way, increase the therapy of efficacy.

Keywords: Breast Cancer; Resistance; Chemotherapy;

¹ Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos.

*E-mail: alberto.mota@uniceplac.edu.br

INTRODUÇÃO

O câncer de mama trata-se de um tumor maligno, formado pelo desenvolvimento anormal de células na mama que se multiplicam rapidamente e de maneira desordenada (MS, 2007). De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), é considerado o câncer mais frequente e prevalente em mulheres de todo o mundo, com números significativos de óbitos por ano. No Brasil, o câncer de mama costuma ter maior incidência em mulheres acima de 45 anos, tendo estimativa de 66.280 novos casos entre 2020-2022, o que corresponde uma taxa bruta de 61,61 casos a cada 100 mil mulheres (INCA, 2020). Quando em estágio avançado é uma doença sistêmica, progressiva e incurável onde o foco do tratamento é paliativo, buscando aumentar a sobrevida e qualidade de vida do paciente. Já o câncer de mama em estágio inicial ou localmente avançado, é uma doença cujo objetivo do tratamento é a cura (REINERT, 2019).

Recentemente, o Ministério da Saúde atualizou os sinais de alerta para a doença e em 90% das manifestações clínicas o câncer se apresenta como um nódulo palpável na mama. Os sintomas podem variar e, algumas mulheres com o câncer podem não apresentá-los. Os principais sintomas que indicam a presença da doença, geralmente são os sinais inflamatórios, sendo os mais comuns: retrações de pele e do mamilo que deixam um aspecto de casca de laranja na mama; secreção aquosa ou sanguinolenta saindo pelo mamilo; vermelhidão e irritação na pele; dor na mama ou no mamilo; inchaço da mama e inversão do mamilo. É de grande importância que a mulher conheça o seu corpo, para que possa reconhecer e identificar alterações na mama e prosseguir com ajuda médica (MS, 2021).

O tratamento para o câncer de mama pode ser realizado de diversas maneiras, dependendo do perfil de cada paciente. Os tratamentos mais comuns são: intervenção cirúrgica para retirada da mama, conhecido como o procedimento de mastectomia sendo realizada de acordo com a gravidade do comprometimento do tecido mamário; radioterapia, na qual se utiliza radiações ionizantes para destruir um tumor ou para impedir que as células se multipliquem; tratamento farmacológico, por meio de quimioterapia sistêmica (BARROS et al., 2001), e a hormonioterapia utilizada no tratamento paliativo do câncer de mama avançado, onde o tumor é sensível à terapia antiestrogênica (bloqueio da produção de estrógeno e progesterona), (LEAL; CUBERO; GIGLIO, 2010).

No entanto, é muito comum dentro de uma patologia neoplásica o desenvolvimento do processo de resistência celular tumoral na presença de agentes anticancerígenos, e como consequência esse processo torna-se uma das causas principais na falha do tratamento em pacientes portadores de câncer (ABAAN, 2009).

Estudos mostram que o câncer de mama abrange um grupo heterogêneo de tumores com comportamentos biológicos distintos, e com características moleculares diferentes (RAZZAK; LIN; WINER, 2008). A heterogeneidade tumoral é um dos fatores que influencia na falha do tratamento do câncer. Devido aos fatores biológicos responsáveis pela falta de resposta ou resposta ineficaz ao tratamento, se faz necessária uma melhor seleção aos esquemas de quimioterapia, e o desenvolvimento de terapias com alvos específicos que potencializam o resultado e redução da mortalidade da doença (SICCHIERI, 2013).

O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão de literatura, baseando-se em artigos publicados em periódicos referência no assunto e assim buscar uma melhor compreensão dos fatores que podem ocasionar a resistência no tratamento do câncer de mama.

REVISÃO DE LITERATURA

Uma célula normal torna-se cancerígena como resultado de uma ou mais mutações no DNA, que podem ser herdadas ou adquiridas, através da exposição a um vírus ou substâncias cancerígenas (RANG et al., 2016). O número de linfonodos envolvidos, o tamanho do tumor, o grau histológico e a expressão de receptores para hormônios específicos são os principais fatores prognósticos associados ao câncer de mama e auxiliam a equipe clínica a prever a ocorrência da doença (GONZALEZ-ANGULO; MORALES-VASQUEZ; HORTOBAGYI, 2007).

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de mama incluem idade avançada, características de reprodução, influência genética, hábitos de vida e condições ambientais como por exemplo a exposição prévia às radiações ionizantes (CANTINELLI et al., 2006). O controle dessa doença é feito pela detecção precoce, em que as lesões se limitam ao parênquima mamário, com tamanho máximo de três centímetros, permitindo a utilização de recursos terapêuticos menos mutilantes e maior probabilidade de cura (INCA, 2004).

A doença que acomete o câncer procede da multiplicação celular, o que causa o rápido crescimento descontrolado de células que foge dos mecanismos de controle normal do próprio organismo. Antes de evoluir para um tumor, a carcinogênese mamária passa por vários estágios: estágio inicial, durante a qual as células começam a sofrer os efeitos dos agentes cancerígenos ou genes carcinógenos que provocam alterações em alguns de seus genes específicos; estágio de promoção, quando uma célula alterada se transforma de maneira lenta e gradual em uma célula maligna; e o estágio de progressão, quando as células alteradas se multiplicam de forma incontrolável e irreversível, e nesse estágio, o câncer já se espalhou na região. Por consequência, as células modificadas podem adquirir características invasivas que se infiltram nos tecidos e obtêm acesso aos vasos linfáticos e sanguíneos, e transportando-se para outras áreas do corpo, designando a ocorrência de metástase (PEREIRA; LIPPI, 2009).

O tratamento para o câncer de mama tem como funções principais: aumentar a estimativa de vida, e se possível, alcançar a cura e melhorar a qualidade de vida da mulher. A cirurgia e a radioterapia reduzem o risco da recorrência do câncer de mama, previnem a disseminação do câncer em alguns casos e podem reduzir a mortalidade. O tratamento sistêmico, feito através da quimioterapia e da hormonioterapia, visam à diminuição da recorrência sistêmica da doença. Sendo assim, o tratamento mais ideal deve abranger a combinação de quatro métodos terapêuticos, sendo eles a cirurgia, radioterapia, hormonioterapia e a quimioterapia (GOZZO, 2008). A este último método será dado uma maior ênfase por se tratar do principal assunto do estudo.

- **Cirurgia:** Por muito tempo, o tratamento cirúrgico considerado o padrão para o câncer de mama era a mastectomia radical modificada e, após diversos estudos, foi observado que a cirurgia conservadora da mama, combinada com radioterapia apresentavam resultados oncológicos parecidos na sobrevida do paciente, se comparado à cirurgia de mastectomia radical no câncer de mama inicial (estágio I e II) e promovendo o controle local da doença (HAQUE et al., 2016; JOHNS et al., 2016). A avaliação para que ocorra a cirurgia deve ser criteriosa, com precisão e extensão da doença para a seleção de um tratamento conservador (RICCI et al., 2003).

- **Radioterapia:** É um tratamento que utiliza determinadas frequências de radiações eletromagnéticas, como Raios-X e Gama e os elétrons destas radiações, produzidos através de aceleradores lineares de alta energia, atingem as células cancerígenas. Esta terapia é administrada em período e dosagem variados, em toda a

região da mama ou sobre a área onde o tumor está localizado, não podendo ser isolada apenas para células específicas, e por consequência as células saudáveis também podem ser afetadas. De acordo com o American Cancer Society (ACS, 2021), a radioterapia pode ser realizada após uma cirurgia conservadora da mama (para diminuir as chances de recidivas), após uma mastectomia simples ou radical e se o tumor estiver disseminado em outros órgãos (como ossos, medula espinhal ou cérebro), com a proposta curativa e no aumento da sobrevida, também sendo paliativa, com foco no alívio de sintomas e melhora na qualidade de vida (MOTTA; OBST; MOTTA, 2006; BARLETTA, 2006).

- **Hormonioterapia:** Possui ação sistêmica e, atualmente, se tem o conhecimento de que os tumores na mama contam com dependência hormonal determinada pela dosagem dos receptores hormonais de estrógeno e progesterona. Aos pacientes com receptores positivos se utiliza mais comumente o medicamento Tamoxifeno (SOUZA; AGUIAR; HEGG, 2000; PINOTTI, 2000).

QUIMIOTERAPIA

A quimioterapia tem como objetivo utilizar medicamentos que matam as células tumorais devido a sua toxicidade, atingindo especificamente, as células com multiplicação rápida. Os tumores, em sua maioria se dividem de maneira acelerada e dessa forma, os quimioterápicos tendem a impedir sua evolução. Porém um problema enfrentado através deste método é que no corpo humano, também existem outros tipos de células que possuem um desenvolvimento rápido, como: cabelo, unhas, células de defesa do organismo, entre outras, e por isso estas também se tornam suscetíveis a presença de agentes quimioterápicos, sendo desta maneira, atingidas neste método de tratamento.

A quimioterapia é administrada principalmente por via sistêmica (endovenosa), e classificada de acordo com a sua finalidade: quimioterapia adjuvante, quimioterapia neoadjuvante, quimioterapia primária, quimioterapia paliativa, monoquimioterapia e poliquimioterapia, mais comumente dada em ciclos, com um período de tratamento e de descanso para que o organismo possa se recuperar. O tratamento é frequentemente administrado em regime ambulatorial não sendo necessário internação hospitalar (KOMEN, 2020; SPENCE; JOHNSTON, 2003).

Para o câncer de mama avançado, a quimioterapia é administrada às pacientes com tumores do tipo:

- Receptor para hormônio negativo;
- Receptor para hormônio positivo, não correspondente à hormonioterapia;
- HER2+ combinado com tratamento anti-HER2 ou no caso da falha do mesmo.

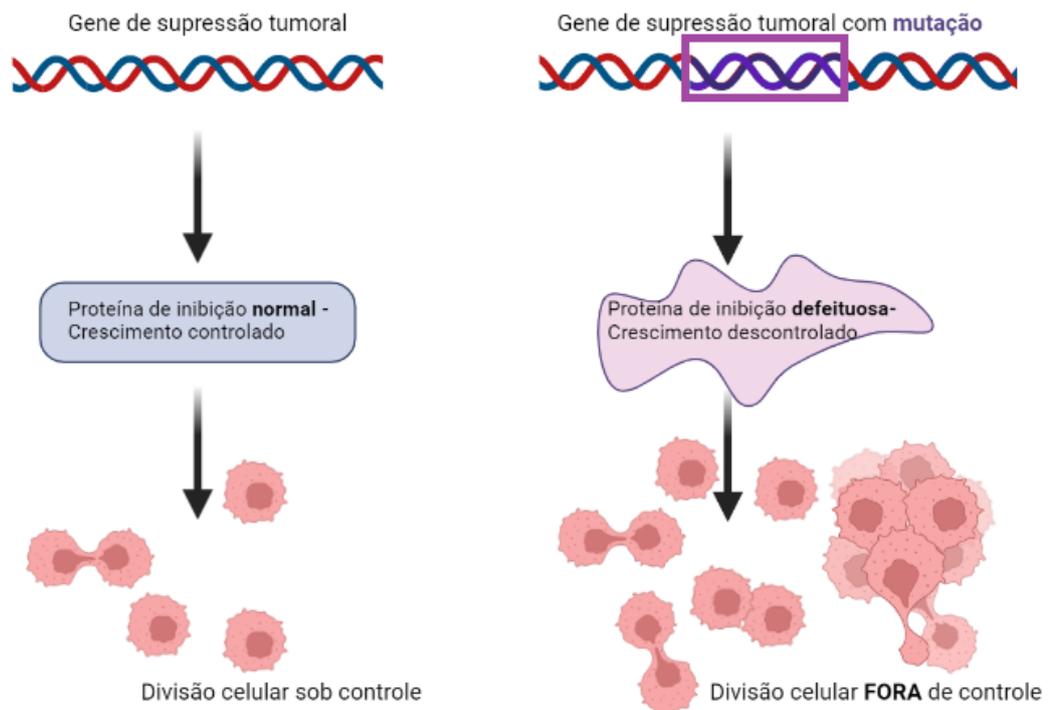
Um benefício da quimioterapia é o seu tempo de resposta no tratamento, tendendo a reduzir tumores de uma forma mais ágil. A combinação com outras formas de terapia pode potencializar seu efeito e eficácia. Se o tumor começar a se desenvolver novamente, o que pode acontecer muitas vezes ao longo do tempo, o médico oncologista pode prescrever outros esquemas de tratamento. Assim como em terapias hormonais, se a paciente não responder ao processo da quimioterapia ou a combinação de medicamentos administrados e a doença continuar evoluindo, outras drogas podem ser gerenciadas. No entanto, a cada nova substância é menos provável que o tumor diminua o tamanho e mais probabilidade de que aconteça a resistência aos quimioterápicos. (KOMEN, 2020).

Diversas substâncias podem ser utilizadas no tratamento do câncer. Atualmente, para o tratamento oncológico são empregados cerca de 50 agentes quimioterápicos. Entretanto, pesquisadores e estudiosos estão frequentemente buscando por novas substâncias e, principalmente, esquemas de planejamento mais eficientes e com efeitos com menor toxicidade dos compostos já conhecidos. Como por exemplo, pode-se citar a quimioterapia antineoplásica, isolada ou em combinação para tratar tumores malignos, sendo esta, uma das principais opções terapêuticas para a doença. A cinética tumoral é um aspecto relevante, pois permite um maior entendimento acerca do processo de proliferação celular do tumor, para determinar a sensibilidade à terapêutica (GOZZO, 2008).

A carcinogênese é um segmento de múltiplas etapas. Os genes se encontram no núcleo celular e participam do processo de divisão celular, compostos por moléculas de DNA que determinam as ligações de aminoácidos que desenvolvem uma proteína responsável por realizar efeitos biológicos no gene (BRENNAN; SYRJANEN, 2003). Duas classes de genes são responsáveis pela proliferação celular desordenada dos tumores. Estes genes em sua função normal conduzem o ciclo celular para que as células possam amadurecer e se dividirem (CHEN; HUNTER, 2005). A diferença na divisão entre esses dois grupos de células está nas circunstâncias das células normais se multiplicarem para suprir as necessidades do organismo, e dessa forma, havendo um equilíbrio de células que nascem e as que morrem (GOZZO, 2008).

Os denominados proto-oncogenes são estimuladores da divisão celular, enquanto os genes supressores inibem este processo. Havendo mutações no gene que pode descender alterações na célula, tanto em sua quantidade de proteínas, quanto em seu funcionamento normal, isto pode inativar os genes supressores e logo levar ao desenvolvimento de um câncer pois, a célula se encontra fora do seu estado fundamental para a inibição de um crescimento acelerado e inadequado, Figura 01. Logo, as mutações levam os proto-oncogenes a modificar-se em oncogenes, que são carcinogênicos e posteriormente levam a célula a multiplicar-se descontroladamente. (RIVOIRE et al., 2006).

Figura 01 - Diferença da multiplicação celular com um gene de supressão tumoral normal e um gene de supressão tumoral que sofreu mutação



Fonte: Dos autores. Adaptado de (Kleinsmith, 2006)

Devido à capacidade da célula tumoral de sofrer mutações que podem ocasionar uma resistência aos quimioterápicos, são combinados esquemas poliquimioterápicos, ou seja, a combinação de mais de um composto citostático, com diferentes mecanismos de ação, pois dessa forma, com a exposição da célula a mais de um composto, pode retardar o desenvolvimento de resistência tumoral. Podem ser utilizados em doses menores para

que os efeitos tóxicos e colaterais sejam menos intensos e proporcionam melhores resultados no tratamento (BONASSA, 2005).

Os tratamentos e esquemas de quimioterapia são classificados de acordo com a necessidade de cada paciente, sendo mais destacados quimioterapia neoadjuvante, quimioterapia adjuvante e paliativa:

- **Quimioterapia adjuvante:** reduz significativamente a mortalidade por câncer de mama, sua indicação varia de acordo com as características da paciente e do tumor, incluindo idade, menopausa, tamanho do tumor, comprometimento dos linfonodos, grau de diferenciação, expressão de receptores de estrógeno e HER2 (proteína das células mamárias que promovem o seu crescimento), (FOLGUEIRA et al., 2011).

- **Quimioterapia neoadjuvante:** é oportuna para estudos de biomarcadores, a resposta patológica completa possui correlação com aumento de sobrevida e com bom prognóstico. É uma opção no tratamento de doenças localmente avançadas, carcinoma inflamatório da mama e em estágio inicial (BEAR et al., 2006).

- **Quimioterapia paliativa:** É mais utilizada para tumores incuráveis, trazendo na maioria dos casos alívio de sintomas a paciente, porém com efeitos colaterais intensos, pois de certo modo afeta não somente as células cancerígenas, mas também as células saudáveis, fazendo com que o tratamento se torne muitas vezes, mais prejudicial do que benéfico em grande parte dos casos (NAPPA et al., 2011). É necessária uma avaliação individualizada de cada paciente, equilibrando os possíveis riscos e benefícios para se obter um bom resultado ao tratamento (NAKAJIMA; ABE, 2016).

No entanto, esse método terapêutico está relacionado a efeitos colaterais agressivos que conduzem a paciente na perda ou alteração da autoestima e em questões emocionais e sociais (BONASSA, 2012). Um estudo realizado em 2013 com a finalidade de entrevistar mulheres vítimas do câncer de mama e abordar os sentimentos e sintomas durante o tratamento quimioterápico, obtiveram os seguintes resultados: Dor, algo marcante e presente em quase todas as entrevistadas; Apatia, sonolência e fadiga, descrito como sendo o estado constante de fraqueza, cansaço, indisposição e falta de energia; Dificuldade de autoaceitação, devido às reações da quimioterapia como mal-estar, queda de cabelo, ganho de peso, dentre outros que contribuem na dificuldade de aceitação de imagem; Náuseas e vômitos que envolvem complicações metabólicas e implicação na adesão do tratamento. Muitas vezes, diante dos efeitos colaterais, as pacientes podem

abandonar o tratamento e ocasionando a resistência neoplásica (MATOSO; ROSÁRIO; MATOSO, 2015).

QUIMIOTERÁPICOS E MECANISMO DE RESISTÊNCIA

A maior parte dos quimioterápicos relevantes usados clinicamente para combater o câncer tem como principal alvo biológico uma molécula de DNA. Essas drogas isoladas ou combinadas causam uma abundância de lesões no DNA e que se não forem reparadas rapidamente podem induzir a morte da célula tumoral. Em outros termos, um dos principais mecanismos de citotoxicidade de drogas antitumorais é por meio do dano ao DNA (ROCHA, 2015). Em primeira instância, a quimioterapia se iniciou com os estudos de Paul Ehrlich no século XX, para o tratamento da sífilis. Ele desenvolveu o primeiro quimioterápico que ficou conhecido como Salvarsan, um procedente de arsênico (DEVITA; CHU, 2008).

O desenvolvimento de novos agentes antitumorais é fundamentado em células cancerosas que possuem uma taxa de replicação superior às células não malignas e por isso, surtirão com mais intensidade os efeitos tóxicos da quimioterapia. Estudos e abordagens procuram diferenciar os mecanismos moleculares presentes em células tumorais e as células normais. Além do mais, atualmente, já foram criadas drogas que inibem a síntese de DNA e que lesionam especificamente a molécula (como a temozolomida), como também substâncias que agem inibindo o fuso mitótico (como docetaxel ou a vincristina), ou ainda na inibição da topoisomerase (como a doxorrubicina). Dessa forma, procura-se pesquisas de quimioterapia que tenham como objetivo central o câncer, e com a máxima redução de efeitos colaterais para a paciente (ROCHA, 2015).

Apesar da quimioterapia ser um dos principais métodos de tratamento para o câncer, a sua eficácia pode ser bastante limitada devido ao processo de resistência às drogas. Foi comprovado já com o Salvarsan o aparecimento de pacientes portadores de sífilis resistentes à quimioterapia, e este processo não se alterou em relação à terapêutica contra o câncer (ZAFFIRI et al., 2012).

A resistência aos quimioterápicos pode ser intrínseca ou adquirida. No caso intrínseco, é possível que os fatores que conferem a resistência estejam entre as células do tumor o que tornaria a terapia ineficaz. Na resistência adquirida, o tumor durante o

tratamento inicial que era sensível à droga, poderia sofrer mutações em algumas das células tumorais ativando as vias de sinalização compensatórias e possibilitando que estas células parem de responder ao tratamento e conseqüentemente, dando a elas vantagem de proliferação correlacionado com a massa tumoral total (HOLOHAN et al., 2013).

É estimado que a resistência à quimioterapia é o motivo de 90% da inefetividade terapêutica em câncer metastático, o que causa um grande impacto na sobrevivência dos pacientes (LONGLEY; JOHNSTON, 2005). Diversos estudos foram abordados na tentativa de descobrir quais eram os mecanismos responsáveis pela progressão da doença, e verificou-se alguns dos fatores que atingem a sensibilidade celular a determinadas drogas. Dentre esses fatores, são observados os mecanismos que limitam a quantidade de fármaco que entra na célula chamado de influxo da droga e com um maior efluxo para fora da célula; inativação da droga; alterações que adulteram os alvos celulares (HOLOHAN et al., 2013).

Os tumores comumente possuem heterogeneidade celular e molecular habituais, o que poderia explicar a persistência à drogas em células já existentes no tumor original. Assim, ocorre uma resposta inicial ao tratamento, mas inalteravelmente sucede uma recidiva da doença, já adepta com o tratamento quimioterápico (SWANTON, 2012). Outra considerável proteção à ação dos quimioterápicos é a sua anulação do meio intracelular. Para isso, as células transportadoras de membrana funcionam fazendo o efluxo da substância para fora da célula. As proteínas encarregadas de transportar membranas celulares são do tipo ABC que regulamentam o transporte de vários quimioterápicos. A proteína MDR1 conhecida como glicoproteína- P está relacionada à resistência de múltiplos agentes quimioterápicos e também pela eliminação dos mesmos como a enzima topoisomerase e antimetabólitos (BAO et al., 2012).

A MDR1 está sendo correlacionada à ineficácia do processo terapêutico em muitos tipos de câncer. Como o câncer de mama que possui resistência a antraciclinas, como exemplo a doxorrubicina (LEE et al., 2004). Devido a complexa heterogeneidade tumoral, da extensa quantidade de tumores e dos mais variados mecanismos de resistência à quimioterapia, metodologias consistentes em apenas um tipo de tratamento se mostraram ineficientes. Ainda procura-se entender as características específicas para cada tumor para posteriormente traçar um plano terapêutico mais eficaz (ROCHA, 2015). A seguir é apresentado na Tabela 1 os quimioterápicos mais utilizados no câncer de mama e suas classes terapêuticas:

Tabela 1 - Medicamentos quimioterápicos utilizados para o tratamento do câncer de mama.

Medicamento	Classe terapêutica	Administração
Cisplatina	Agente alquilante	Injetável
Carboplatina	Agente alquilante	Injetável
Ciclofosfamida	Agente alquilante	Oral e injetável
Docetaxel	Agente antimitótico	Injetável
Paclitaxel	Agente antimicrotúbulo	Injetável
Doxorrubicina	Antracíclico	Injetável
Epirrubicina	Antracíclico	Injetável
Eribulina	Haliacondrinas	Injetável
5-Fluorouracil	Antimetabólito	Injetável
Gemcitabina	Antimetabólito	Injetável
Ixabepilona	Antibiótico citotóxico	Injetável
Metotrexato	Antimetabólito	Oral e injetável
Vincristina	Alcaloide da Vinca	Injetável

Fonte: Dos Autores, 2022.

A combinação de diferentes quimioterápicos é uma boa alternativa, utilizada em ambientes clínicos visando reforçar o efeito terapêutico citotóxico das drogas, administrando-se em dosagem menores com a expectativa de se obter melhores resultados e diminuindo os efeitos colaterais associados (ROCHA, 2015).

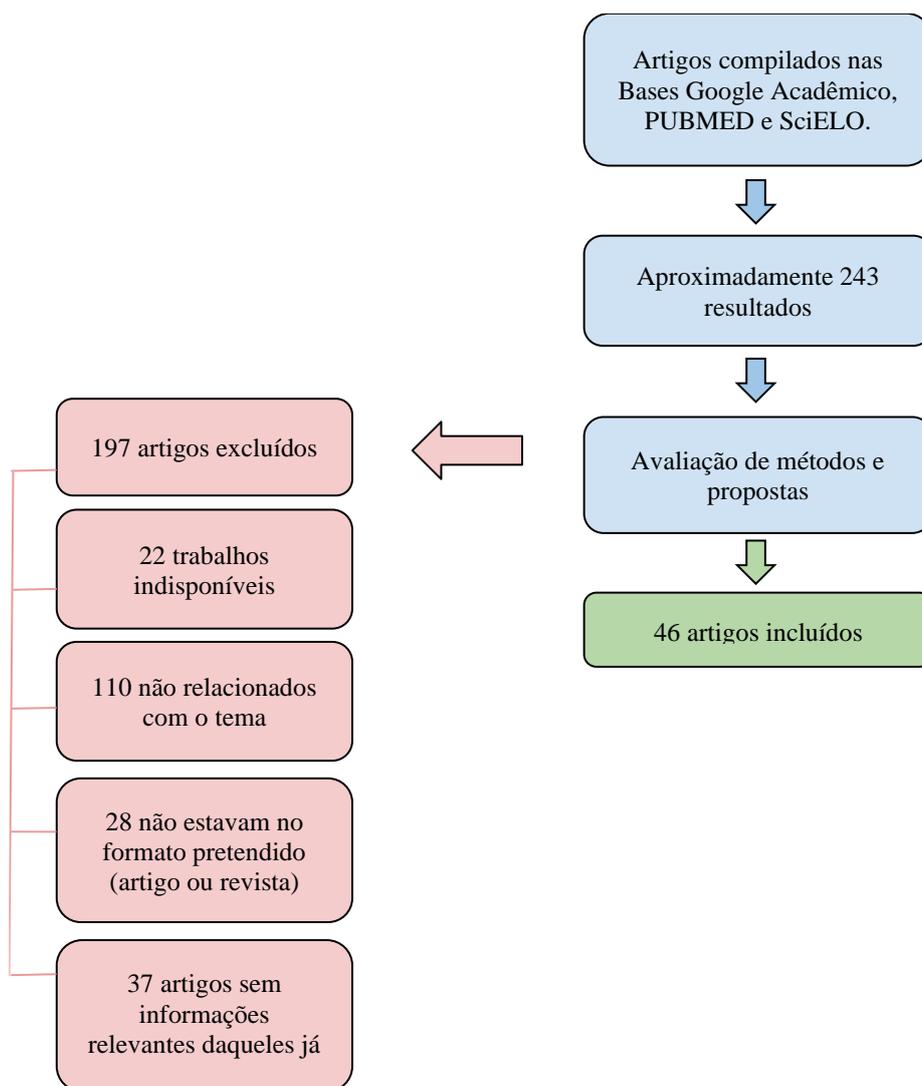
PROCEDIMENTO METODOLÓGICO

O presente artigo baseou-se em pesquisas bibliográficas, por meio de busca em diferentes bases de dados como o Google Acadêmico, PUBMED e SciELO, tendo sido utilizado como palavras-chave os descritores: “Câncer de mama”, “Tratamento”, “Quimioterapia”, “Resistência do câncer”, “Resistência do câncer de mama aos quimioterápicos” e seus correspondentes na língua inglesa. Na pesquisa foram

considerados artigos completos, em língua portuguesa, inglesa e espanhola publicados no período entre 2000 a 2022.

A pesquisa resultou em um total de 243 artigos, como fontes que forneceram um fundamento técnico-científico, os quais foram dispostos de acordo com os seus resumos e propostas, por meio de estudos que compilaram informações relevantes acerca do assunto em forma de revisões. Foram excluídos da pesquisa os artigos que não estavam disponíveis para acesso na íntegra e/ou que não abordavam a metodologia necessária para a obtenção dos resultados de uma forma objetiva (Figura 2). O compêndio dos artigos obtidos foi analisado e classificado à parte como “fora do propósito” ou “dentro do propósito”. Posteriormente à leitura detalhada de cada artigo, foram selecionados e utilizados 46 como base teórica para a elaboração deste trabalho.

Figura 2 – Processo de seleção dos artigos utilizados para a revisão



Fonte: Dos Autores, 2022

APRESENTAÇÃO E ANÁLISE DOS DADOS

Com base em estudos e nas pesquisas obtidas, analisou-se que o câncer de mama abrange uma complexidade de tratamentos, dentre eles a quimioterapia, um dos métodos mais abordados neste processo por médicos oncologistas e pacientes.

Apesar da terapia com quimioterápicos apresentar uma relevante eficácia na remissão da doença, em muitos dos casos o câncer pode resistir ao tratamento e, a depender da circunstância, desenvolver mutações que lhe confere proteção às substâncias anticancerígenas das drogas. Observou-se que diversos fatores podem desencadear resistência tumoral, o que conseqüentemente acarreta a falha no tratamento, ocasionando também aumento na mortalidade. Depreende-se que cada quimioterápico possui benefícios quanto ao tratamento, de acordo com seus princípios ativos e mecanismos de ação farmacológica. Em contrapartida, detém efeitos colaterais agressivos no organismo, que podem piorar progressivamente sem os cuidados necessários, conforme sintetizado na Tabela 2, a seguir.

Tabela 2 – Toxicidade dos quimioterápicos utilizados para o tratamento do câncer de mama

Quimioterápico	Toxicidade
Paclitaxel	Neurotoxicidade
Cisplatina	Nefrotoxicidade
Metotrexato	Mucosite, insuficiência renal
Docetaxel	Edema
5-Fluoracil	Neurotoxicidade
Tamoxifeno	Câncer cervical secundário
Ciclofosfamida	Cistite hemorrágica, esterilidade
Vincristina	Neurotoxicidade, íleo paralítico

Fonte: REIS, 2006

Por meio da análise de estudos científicos, a quimioterapia tradicional não possui seletividade na proliferação celular, portanto eles podem atuar tanto em células cancerígenas quanto em células não tumorais.

Quanto à proteína transportadora MDR1 (*Multidrug resistance 1*), glicoproteína-P geralmente interligada como influência na terapia do câncer, expressa em tecidos não-tumorais como intestino, fígado e rim. A expressão é onde os genes são submetidos no estudo de interações específicas de proteínas. Muitos tumores possuem baixa expressão à MDR1, que poderá aumentar após a condução de fármacos que sejam seus substratos. Com o aumento da expressão, está caracterizado o aumento da resistência de quimioterápicos como vincristina, cisplatina e antraciclinas. Observa-se de forma clínica, que a superexpressão da MDR1 está associada com a redução da taxa de remissão e da sobrevida (LAUPEZE et al., 2002).

A cisplatina, um quimioterápico comumente utilizado em muitos tipos de câncer (ovário, bexiga, garganta, esôfago) causando danos em seu DNA, não possui grande efetividade para o câncer de mama. Pesquisadores do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (ICB-USP) analisaram que, a partir de um DNA danificado pela cisplatina, o câncer poderá ser capaz de ativar uma enzima sinalizadora a qual resulta em tolerância celular possibilitando o crescimento do tumor. Um inibidor enzimático associado à quimioterapia ocasionou morte celular em células cancerosas (GOMES, 2019).

Para que a doença do câncer de mama possa não progredir e desenvolver resistências e mutações em seu material genético, é relevante avaliar a conciliação de quimioterápicos para serem administrados em conjunto, na tentativa de diminuir a tendência do tumor a crescer e se espalhar para outras regiões do corpo.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através desta pesquisa e baseando-se nos dados obtidos, foi possível compreender de um modo mais específico alguns dos diversos fatores desencadeantes da resistência tumoral aos quimioterápicos, entendendo-se o mecanismo de ação pelo qual são fundamentados. Observou-se ainda que, a quimioterapia pode apresentar efeitos tóxicos ao organismo assim como efeitos colaterais agressivos, levando as pacientes a desistir do tratamento e sendo uma das causas principais de falha neste método terapêutico.

A expectativa para alcançar o sucesso no tratamento, é que pesquisadores e estudiosos possam continuar no processo de desenvolver fármacos que apresentem uma

maior especificidade em alvos moleculares, aumentando dessa forma, a eficácia terapêutica simultaneamente com a redução de efeitos adversos.

Atualmente, já existem ações sociais para prevenir o câncer de mama, bem como no tratamento e no controle da doença, contando com uma gama de serviços integrados e profissionais competentes, realizando também busca ativa no rastreamento e detecção precoce da doença. Além disso, o Ministério da Saúde por meio do Sistema Único de Saúde (SUS) proporciona atendimentos e assistência para portadores do câncer de mama. O movimento conhecido como “Outubro Rosa” é uma campanha com o objetivo de conscientização para que a sociedade, e principalmente as mulheres, atentem-se sobre a importância da prevenção e diagnóstico tardio do câncer de mama.

Por fim, há a necessidade de introduzir estudos mais abrangentes nesta área de pesquisa para que se possa suceder melhorias e promoções na saúde e na prevenção de doenças agravantes, recomendando-se também a avaliação individual da população para averiguar a necessidade de mudanças nos hábitos de vida.

REFERÊNCIAS

ABAAN, O. D. *et al.* Multidrug resistance mediated by MRP1 gene overexpression in breast cancer patients. **Cancer Investigation**, v. 27, n. 2, p. 201-205, 2009.

ACS, American Cancer Society. **Radiation for Breast Cancer**. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/treatment/radiation-for-breast-cancer.html>
Visitada em: 12/08/2022.

BARLETTA, D. V. Radioterapia no Câncer de Mama. In: BOFF, R. A.; WISINTAINER, F. **Mastologia Moderna: abordagem multidisciplinar**. 1ª ed. Caxias do Sul: Editora Mesa Redonda, p. 165-179, 2006.

BAO, L. *et al.* Increased Expression of P-Glycoprotein and Doxorubicin Chemoresistance of Metastatic Breast Cancer is Regulated by miR-298. **The American Journal of Pathology**, v. 180, n. 6, p. 2490-2503, 2012.

BARROS, A. C. S. D.; BARBOSA, E. M.; GEBRIM, L. H. Diagnóstico e Tratamento do Câncer de Mama. Ed: 6; São Paulo. **Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina**, n. 47, p. 1-15, 2001.

BEAR, H. D. *et al.* Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. **Journal Clinic Oncologic**, v. 24, n. 13, p. 2019-2027, 2006.

- BRASIL. Ministério da Saúde. **Biblioteca Virtual em Saúde**. Câncer de Mama, 2007.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. **Controle de câncer de mama: documento de consenso**. Rio de Janeiro; INCA, 2004.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Saúde e Vigilância Sanitária**. Câncer de mama: saiba como reconhecer os 5 sinais de alerta, 2021.
- BRENNAN, S. M e SYRJANEN, K. L. Regulation of cell cycles is of key importance in human papillomavirus (HPV) - associated cervical carcinogenesis. **São Paulo Medicin Journal**, v. 121, p. 128-132, 2003.
- BONASSA, E. M. A. **Enfermagem em terapêutica oncológica**. 3ª ed. São Paulo: Atheneu, p. 538, 2005.
- BONASSA, E. M. A. **Enfermagem em terapêutica oncológica**. 4ª ed. São Paulo (SP): Editora Atheneu, 2012.
- CANTINELLI, F. S.; CAMACHO, R. S.; SMALETZ, O., *et al.* A oncopsiquiatria no câncer de mama: considerações a respeito de questões do feminino. **Revista Psiquiatria Clínica**, v. 33, n. 3, p. 124-33, 2006.
- CHEN, Y. C e HUNTER, D. J. Molecular epidemiology of cancer. **Cancer Journal of Clinic**, v. 55, p. 45-54, 2005.
- DEVITA, V. T e CHU, E. A History of Cancer Chemotherapy. **Cancer research**, v. 68, n. 21, p. 8643-8653, 2008.
- FOLGUEIRA, M. A. A. K. *et al.* Perfil transcricional e resposta à quimioterapia neoadjuvante em câncer de mama. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 57, n. 3, p. 353-358, 2011.
- GOMES, L. R. *et al.* ATR Mediates cisplatin resistance in 3D - Cultured breast cancer cells via translesion DNA synthesis modulation. **Cell Death and Disease**, v. 10, n. 6, p. 1-15, 2019.
- GÓNZALEZ-ANGULO, A.M.; MORALES-VASQUEZ, F.; HORTOBAGYI, G. N. Overview of resistance to systemic therapy in patients with breast cancer. **Breast Cancer Chemosensitivity**, p. 1-22, 2007.
- GOZZO, T. O. Toxicidade ao tratamento quimioterápico em mulheres com câncer de mama. **Dissertação (Tese de Doutorado)**. Universidade de São Paulo, 2008.
- HAQUE, R. *et al.* Tamoxifen and antidepressant drug interaction among a cohort of 16.887 breast cancer survivors. **Journal of the National Cancer Institute Oxford**, v. 108, n. 3, p. 337, 2016.

HOLOHAN, C. *et al.* Cancer drug resistance: an evolving paradigm. **Nature Reviews Cancer**, v. 13, n. 10, p. 714-726, 2013.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Estimativa 2020: A incidência do câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2019.

JOHNS, C. *et al.* Informing hot flash treatment decisions for breast cancer survivors: a systematic review of randomized trials comparing active interventions. **Breast cancer research and treatment**, v. 156, n. 3, p. 415-426, 2016.

KLEINSMITH, L. J. **Principles of Cancer Biology**, 1st Edition, University of Michigan, Pearson, 2006

KOMEN, S. G. **Metastatic Breast Cancer**. Disponível em: <https://www.komen.org/breast-cancer/metastatic/> Visitada em: 02/08/2022.

LAUPEZE, B. *et al.* High multidrug resistance protein activity in acute myeloid leukaemias is associated with poor response to chemotherapy and reduced patient survival. **British Journal of Haematology**, v. 116, n. 4, p. 834-838, 2002.

LEAL, J. H. S.; CUBERO, D.; GIGLIO, A. D. Hormonioterapia paliativa em câncer de mama: aspectos práticos e revisão de literatura. **Revista Brasileira de Clínica Médica**, v. 8, n. 4, p. 338-343, 2010.

LEE, J. T.; McCUBREY, J. A.; STEELMAN, L.S. Phosphatidylinositol 3'-Kinase Activation Leads to Multidrug Resistance Protein - 1 Expression and Subsequent Chemoresistance in Advanced Prostate Cancer Cells. **Cancer Research**, v. 64, n. 22, p. 8397-8404, 2004.

LONGLEY, O. B.; JOHSTON, P. G. Molecular Mechanisms of drug resistance. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*, v. 205, n. 2, p. 275-292, 2005.

MATOSO, L. M. L.; DE ROSÁRIO, S. S. D.; MATOSO, M. B. L. As estratégias de cuidados para o alívio dos efeitos colaterais da quimioterapia em mulheres. **Saúde (Santa Maria)**, p. 251-260, 2015.

MOTTA, N. W.; OBST, F. M.; MOTTA, E. R. Radioterapia no câncer de mama: equipamentos e técnicas. In: BOFF, R.A; WISINTAINER, F. **Mastologia Moderna: abordagem multidisciplinar**. 1ª ed. Caxias do Sul: Editora Mesa Redonda, p. 165-179, 2006.

NAKAJIMA, N e ABE, Y. Concurrent specialized palliative care upon initiation of first-line chemotherapy for cancer progression; is it early enough? **American Journal of Hospice and Palliative Medicine**, v. 33, n. 4, p. 340-345, 2016.

NAPPA, U *et al.* Palliative chemotherapy during the last month of live. **Annals of oncology**, v. 22, n. 11, p. 2375-2380, 2011.

PEREIRA, G. P. G e LIPPI, U. G. Avaliação da dor oncológica no câncer de mama metastático. Programa de Pós - Graduação do Instituto de Ciências da Saúde do IAMSPE/SP, Hospital do Servidor Público Estadual (FMO), São Paulo, **Rev Dor**. v. 10, n. 4, p. 301-306, 2009.

PINOTTI, J. A. Câncer de mama: tratamento conservador. In: HALBE, H. W. **Tratado de ginecologia**. 3ª ed. São Paulo: Roca, p. 2055-2064, 2000.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M. *et al.* Farmacologia, Ed. 6; Rio de Janeiro. **Elsevier**, 2007; p. 723-730.

RAZZAK, A. R.; LIN, N. U.; WINER, E. P. Heterogeneity of breast cancer and implications of adjuvant chemotherapy. **Breast cancer**, v. 15, n. 1, p. 31-4, 2008.

REINERT, T. Prevalência da mutação do gene ESR1 em pacientes com câncer de mama receptor hormonal positivo resistentes à terapia endócrina neoadjuvante. Programa de Pós-Graduação em Medicina: **Ciências Médicas (Tese de Doutorado)**. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2019.

REIS, M. FARMACOGÉNÉTICA APLICADA AO CÂNCER. QUIMIOTERAPIA INDIVIDUALIZADA E ESPECIFICIDADE MOLECULAR. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 39, n. 4, p. 577-586, 2006.

RICCI, M, D. *et al.* Influência da preservação de pele em cirurgia conservadora por câncer de mama sobre as taxas de recorrência local e a distância. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 25, n. 6, p. 403-409, 2003.

RIVOIRE, W. A. *et al.* Biologia Molecular do Câncer Cervical. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 6, n. 4, p. 447-451, 2006.

ROCHA, C. R. R. Mecanismos de resistência à quimioterápicos em células tumorais. **(Doctoral dissertation)** Universidade de São Paulo, 2015.

SICCHIERI, R. D. Marcadores de células tronco tumorais no câncer de mama localmente avançado. **Dissertação (Tese de Doutorado)**. Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2013.

SOUZA, A. Z.; AGUIAR, L. F.; HEGG, R. Câncer de mama: tratamento radical e prognóstico. In: HALBE, H. W. **Tratado de ginecologia**. 3ª ed. São Paulo: Roca, p. 2065-2067, 2000.

SPENCE, R. A. J e JOHNSTON, P. G. **Oncologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.

SWANTON, C. Intratumor Heterogeneity: Evolution through Space and Time. **Cancer Research**, v. 72, n. 19, p. 4875-4882, 2012.

ZAFFIRI, L.; GARDNER, J.; TOLEDO-PEREYRA, L. H. History of Antibiotics. From Salvarsan to Cephalosporins. **Journal of Investigative Surgery**, v. 25, n. 2, p. 67-77, 2012.

Recebido em: 01/10/2022

Aprovado em: 03/11/2022

Publicado em: 06/11/2022