



Centro Universitário de Brasília - UniCEUB
Faculdade de Ciências da Educação e Saúde – FACES
Curso de Medicina

CAROLINA MACEDO BRANDÃO

**RELAÇÃO OBESIDADE E CÂNCER DE MAMA NA PÓS-MENOPAUSA:
mecanismos envolvidos no desenvolvimento tumoral**

Brasília - DF,
2019

CAROLINA MACEDO BRANDÃO

**RELAÇÃO OBESIDADE E CÂNCER DE MAMA NA PÓS-MENOPAUSA:
mecanismos envolvidos no desenvolvimento tumoral**

Monografia apresentada como requisito parcial para obtenção do Bacharel em Medicina da Faculdade de Ciências da Educação e Saúde – FACES do Centro Universitário de Brasília – UniCEUB.

Orientadora: Prof^ª. Dra. Gabriela Resende Vieira de Sousa

Brasília - DF,

2019

BRANDÃO, Carolina Macedo.

Relação obesidade e câncer de mama na pós-menopausa: mecanismos envolvidos no desenvolvimento tumoral, 2019, 37 p.

Monografia (TCC) – Curso de Medicina do UniCEUB

Orientadora: Prof^ª. Dra. Gabriela Resende Vieira de Sousa

CAROLINA MACEDO BRANDÃO

**RELAÇÃO OBESIDADE E CÂNCER DE MAMA NA PÓS-MENOPAUSA:
mecanismos envolvidos no desenvolvimento tumoral**

Monografia apresentada como requisito parcial
para obtenção do Bacharel em Medicina da
Faculdade de Ciências da Educação e Saúde –
FACES do Centro Universitário de Brasília –
UniCEUB.

BRASÍLIA, 28 DE MAIO DE 2019.

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª. Dra. Gabriela Resende Vieira de Sousa

Prof. Me. Leandro Santos de Araújo Resende

Prof. Dr. Nivaldo Pereira Alves

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	i
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBULOS	iii
RESUMO.....	v
ABSTRACT	vi
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVOS	4
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	5
4. RESULTADOS	7
5. DISCUSSÃO	13
6. CONCLUSÃO.....	23
REFERÊNCIAS	24

AGRADECIMENTOS

Durante a minha graduação, diversas pessoas estiveram presentes e contribuíram de alguma maneira para que eu me tornasse a profissional que sou. Além dos professores que me apresentaram ao conteúdo teórico e prático, também contei com o apoio dos meus familiares e amigos para que concluísse essa etapa tão importante de minha vida. Este trabalho não ficaria completo sem os meus sinceros agradecimentos a todas essas pessoas.

Agradeço, primeiramente, à minha família, que sempre me apoiou, antes mesmo desse sonho começar e me proporcionou tudo o que foi necessário para que pudesse concluir esta graduação. Destaco o agradecimento aos meus pais, Demóstenes e Maria Inês, que sempre acreditaram em mim, estavam do meu lado e seguraram a minha mão nos momentos mais angustiantes. Eles foram exemplos de determinação, de profissionais, de seres humanos e principalmente, exemplos de cuidado e amor. Sem eles não teria chegado até aqui. Agradeço a minha irmã Juliana, com ela ao meu lado, a caminhada ficou mais suave. Em todos os momentos de desespero, ela esteve comigo, oferecendo conselhos, abraços e sua gostosa companhia. Quero ressaltar também o apoio dos meus avós, Simeão e Hilda, Maria José e Dorgival (em memória), pois me mostraram a importância da graduação e o orgulho que tinham de mim por estar na faculdade. Às minhas amigas de longa data, que estavam comigo desde o início dessa jornada, acompanharam minhas alegrias e também os momentos de dificuldade, me apoiando sempre, e compreendendo minhas ausências quando foi necessário. Agradeço a elas por serem essas amigas maravilhosas!

À minha orientadora, Prof^ª. Dra. Gabriela Resende Vieira de Sousa, que sempre me acolheu com carinho e fez com que a elaboração deste trabalho acontecesse de forma mais suave. Obrigada por me inspirar a ser uma profissional competente. Você se tornou uma referência de médica e um exemplo a ser seguido.

Por fim, gostaria de agradecer à Deus, por derramar tantas bênçãos em minha vida e por

iluminar o meu caminho para que eu conseguisse chegar até aqui.

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBULOS

AMPK: *AMP-activated protein kinase*

CCL2: *CC chemokine ligand 2*

CCL5: *CC chemokine ligand 5*

HER-2: *Human epidermal growth factor receptor 2*

HIF-1: Fator 1 induzível por hipóxia (*Hypoxia-Inducible Factor 1*)

IARC: Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (*International Agency for Research on Cancer*)

IFN- γ : Interferon gama

IGF-1: Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (*Insulin-like Growth Factor 1*)

IL-1: Interleucina 1

IL-1 β : Interleucina 1 beta

IL-4: Interleucina 4

IL-6: Interleucina 6

IL-8: Interleucina 8

IL-10: Interleucina 10

IL-13: Interleucina 13

IL-17 α : Interleucina 13 alfa

IMC: Índice de Massa Corporal

LKB1: *Liver kinase B1*

MeSH: *Medical Subject Headings*

MS: Ministério da Saúde

OMS: Organização Mundial de Saúde

RH: Receptores Hormonais

SHBG: Globulina ligadora de hormônios sexuais (*Sex Hormone-Binding Globulin*)

TAMs: Macrófagos associados ao tumor (*Tumor-Associated Macrophages*)

TGF- β 1 Fator de transformação do crescimento beta 1 (*Transforming growth factor beta 1*)

Th1: Linfócitos T *helper* tipo 1

Th2: Linfócitos T *helper* tipo 2

Th17: Linfócitos T *helper* tipo 17

Treg: Linfócitos T reguladores

TNF- α : Fator de necrose tumoral alfa (*Tumor Necrosis Factor –Alpha*)

VEGF: Fator de crescimento endotelial vascular (*Vascular endothelial growth factor*)

RESUMO

Introdução: Obesidade e sobrepeso são definidos, segundo a OMS, como o acúmulo anormal/excessivo de gordura corporal. A classificação de sobrepeso, obesidade e obesidade grave em adultos é feita, respectivamente, como IMC maior ou igual a 25 Kg/m², IMC maior ou igual a 30 Kg/m² e IMC maior ou igual a 40 Kg/m². A IARC relata 13 subtipos de câncer relacionados a obesidade, sendo que entre eles está o câncer de mama na pós-menopausa. Essa neoplasia tem um impacto muito grande na população brasileira e mundial, sendo a causa mais comum de mortalidade de câncer em mulheres. **Objetivo:** Revisar e analisar o impacto da obesidade na ocorrência global de câncer de mama na pós-menopausa, assim como a fisiopatologia envolvida em tal associação. **Materiais e Métodos:** Foi realizada uma pesquisa manual na base de dados do PubMed (Medline) de artigos científicos de revisão publicados no período de 01/04/2014 à 01/04/2019. Os estudos foram identificados através do filtro de dados seguindo os seguintes termos do MeSH: ("Breast Neoplasms") AND ("Obesity"). Foi também realizada uma pesquisa manual das referências citadas nos artigos adquiridos. **Resultados:** Foram identificados 94 artigos de revisão na base de dados. Dentre eles, foram selecionados 42 artigos baseados em seus resumos, sendo que 10 trabalhos foram excluídos após a checagem do texto completo pois não tratavam do tema de interesse. Dentre os artigos revisados, foram encontradas 12 referências relevantes à essa monografia. No total, foram incluídos 44 artigos que abordaram a relação entre obesidade e câncer de mama na pós-menopausa, elencados na elaboração da discussão do estudo. **Conclusão:** A obesidade já é reconhecida como o segundo fator de risco mais relevante para a evolução do câncer, perdendo somente para o tabagismo. Entender os mecanismos que relacionam obesidade e câncer de mama na pós-menopausa, torna-se crucial à visualização do risco de desenvolver câncer de mama, assim como o impacto na sobrevida dos pacientes com esse diagnóstico.

Palavras-chave: Obesidade; Neoplasias da Mama; Pós-Menopausa.

ABSTRACT

Introduction: Obesity and overweight are defined, according to WHO, as abnormal/excessive fat accumulation. The classification of overweight, obesity and severe obesity in adults is, respectively, a BMI greater than or equal to 25 Kg/m², BMI greater than or equal to 30 Kg/m² and BMI greater or equal to 40 Kg/m². The IARC correlated 13 obesity-related cancer subtypes, including postmenopausal breast cancer. This neoplasm has a very large impact on the Brazilian and World population, being the most common cause of cancer mortality in women. **Objective:** Review and analyze the impact of obesity on the overall incidence of breast cancer in postmenopausal women as well as the involved pathophysiology of such association. **Materials and methods:** A manual search was performed in the PubMed (Medline) database, analyzing review scientific articles published in the period from 04/01/2014 to 04/01/2019. The studies were identified through the data filter following the subsequent MeSH terms: ("Breast Neoplasms") AND ("Obesity"). It was also performed a manual search of references cited in the articles acquired. **Results:** A total of 94 review articles were identified in the database. Within these, 42 papers were selected based on their abstracts, and 10 papers were excluded after checking the full text. Among the articles reviewed, 12 relevant references to this monograph were found. In total, 44 articles were included that addressed the relationship between obesity and postmenopausal breast cancer, which were listed in the discussion of the study. **Conclusion:** Obesity is already recognized as the second most important risk factor for cancer progression, the first being smoking. Understanding the mechanisms that link obesity and breast cancer in the postmenopausal period, is crucial to the visualization of the risk of developing breast cancer, as well as the impact on the survival of patients with this diagnosis.

Keywords: Obesity; Breast Neoplasms; Postmenopause.

1. INTRODUÇÃO

Obesidade e sobrepeso são definidos, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS, 2018), como o acúmulo anormal/excessivo de gordura corporal o qual pode ocasionar repercussões na saúde do indivíduo. A OMS utiliza o cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC) como método para fazer o diagnóstico desses indivíduos, sendo considerado sobrepeso, obesidade e obesidade grave em adultos, respectivamente, IMC maior ou igual a 25 Kg/m², IMC maior ou igual a 30 Kg/m² e IMC maior ou igual a 40 Kg/m² (ABESO, 2016).

O IMC é calculado através do peso em kg dividido pela altura em metros elevada ao quadrado. Esse método é o mais utilizado para avaliar a adiposidade corporal a nível populacional, apresentando a mesma classificação para ambos os sexos e para todas as idades em adultos. Porém, ele não retrata o mesmo nível de gordura corporal para indivíduos diferentes, já que não diferencia a massa magra da massa gordurosa, não sendo, portanto, o método ideal para estimá-lo como fator de risco potencial para diversas doenças (ABESO, 2016; WHO, 2018).

Um grupo de pesquisadores conveniados à Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (*International Agency for Research on Cancer*, IARC) publicou em 2016 um informe sobre a associação de excesso de gordura corporal e câncer. Esse informe estimou que a obesidade seria responsável por 9% dos casos de cânceres em mulheres na América do Norte, Europa e no Oriente Médio. Nessa mesma pesquisa, foi descrita que a ausência de excesso de gordura corporal é fator protetor comprovado para os seguintes tipos de cânceres: adenocarcinoma de esôfago, câncer de cardia, câncer de cólon e reto, fígado, vesícula biliar, pâncreas, câncer de mama na pós-menopausa, corpo uterino (endométrio), ovário, rim, meningioma, tireoide e mieloma múltiplo. Além desses tipos de tumores, foram revisados diversos tipos de cânceres em outros sítios, apresentando evidência limitada ou inadequada

sobre a sua relação com a obesidade (LAUBY-SECRETAN *et al.*, 2016).

O câncer de mama é o segundo tipo de câncer mais comum em mulheres, sendo precedido somente pelo câncer de pele não melanoma. Das neoplasias malignas, é a causa de morte mais comum entre as mulheres, responsável por 23% de óbitos do total de novos casos e 14% dos óbitos de mortalidade geral decorrentes de doenças cancerígenas. Os fatores de risco mais importantes, além da obesidade em mulheres na pós-menopausa, são: predisposição genética, exposição endógena e/ou exógena à estrogênio, radiação ionizante, baixa paridade, história de hiperplasia mamária atípica e consumo de álcool (JEMAL *et al.*, 2011; SENKUS *et al.*, 2015).

Os subtipos tumorais de maior relevância na prática clínica são os tumores: receptor hormonal positivo para progesterona e/ou estrogênio, os com HER2 (human epidermal growth factor receptor) hiperexpresso e o triplo-negativo que não expressa nenhum dos receptores anteriormente descritos. Esses receptores podem ser detectados pelo método de imunohistoquímica ou por hibridização *in situ*, em cortes de tecidos do tumor (ANDRADE *et al.*, 2019; EISENBERG *et al.*, 2001).

Os Receptores Hormonais (RH) são proteínas presentes na membrana celular que, ao serem ligadas aos hormônios circulantes, mediam os seus efeitos sobre sua célula. Os receptores que podem ser expressos nos casos de câncer de mama são: o receptor de estrogênio e o receptor de progesterona, sendo que estes estão presentes em dois terços dos cânceres de mama. Esses receptores são significativamente mais positivos em mulheres na pós-menopausa. Os pacientes com positividade para esses receptores hormonais apresentam maior sobrevida livre de doença e maior sobrevida global. Em geral, esse tipo de tumor apresenta uma maior resposta à terapia hormonal (EISENBERG *et al.*, 2001).

O HER-2 é uma glicoproteína transmembrânica com atividade tirosina quinase, considerado um receptor de crescimento. A detecção aumentada desse marcador é encontrado

em 20% dos cânceres de mama, sendo julgado por vários autores como um indicador de pior prognóstico. Da mesma forma, o subtipo tumoral triplo-negativo também foi associado a um prognóstico mais desfavorável (ANDRADE *et al.*, 2019; SESHACHARYULU *et al.*, 2001).

Nas Diretrizes para a Detecção Precoce do Câncer de Mama no Brasil de 2015, assim como nas novas diretrizes publicadas por Migowski *et al.* (2018), o Ministério da Saúde (MS) propõe as estratégias para a detecção precoce, na qual visa identificar a doença em suas fases iniciais, bem como o seu rastreamento para a constatação da patologia em sua fase pré-clínica (assintomática). O MS recomenda a realização de mamografia bienal em mulheres entre 50 e 69 anos, porém não é recomendada a realização desse exame para rastreamento em mulheres fora dessa faixa etária, em virtude dos possíveis danos de sua realização superarem seus possíveis benefícios (MIGOWSKI, *et al.*, 2018; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

Considerando o impacto do câncer de mama na população brasileira e mundial, além da alarmante crescente quantidade de obesos presentes no mundo, essa monografia se propõe a revisar o impacto da obesidade sobre o câncer de mama nas mulheres no período da pós-menopausa e verificar as possíveis fisiopatologias dessa relação, bem como avaliar medidas de intervenção já presentes na literatura, servindo como uma fonte de referência para novos estudos a respeito de outras medidas possíveis de interferir nesse cenário.

2. OBJETIVOS

I. Objetivo geral

- a. Revisar as publicações existentes na literatura, nos últimos cinco anos, sobre o impacto da obesidade na ocorrência global de câncer de mama na pós-menopausa, assim como a fisiopatologia envolvida em tal associação.

II. Objetivos específicos

- a. Descrever a fisiopatologia já conhecida da obesidade e o câncer de mama na pós-menopausa;
- b. Discutir a fisiopatologia presente na associação de obesidade com o desenvolvimento de câncer de mama na pós-menopausa;
- c. Identificar os mecanismos pelos quais a obesidade pode influenciar no prognóstico e na mortalidade do câncer de mama na pós-menopausa.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Essa monografia é uma revisão de literatura, realizada seguindo as orientações do Manual do Orientador do TCC, divulgado pela Faculdade de Ciências da Educação e Saúde – FACES do UniCEUB (2018). Todas as análises desse estudo foram baseadas em artigos previamente publicados, não envolvendo direta ou indiretamente o ser humano, não necessitando, dessa forma, da apreciação de um Comitê de Ética em Pesquisa, segundo a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.

Foi realizada uma pesquisa manual na base de dados do PubMed (Medline), analisando artigos científicos de revisão publicados no período de 01/04/2014 à 01/04/2019. Os estudos foram identificados através do filtro de dados seguindo os seguintes termos e frases do MeSH (*Medical Subject Headings*): ("Breast Neoplasms") AND ("Obesity"). O MeSH é um sistema de metadados médicos em língua inglesa referente à nomenclatura e indexação de artigos no campo das ciências da saúde. Paralelamente, foi executada uma pesquisa manual das referências citadas nos artigos adquiridos.

Os estudos que abordaram a relação entre câncer de mama e obesidade foram considerados elegíveis para serem incluídos nessa monografia, sendo excluídos os artigos que não estavam em língua inglesa. Foi acessada a relevância dos resumos dos artigos da base de dados, verificando se estavam de acordo com o critério de inclusão primário, sendo excluídos os artigos em que: a) o resumo não estava disponível; b) o artigo não era escrito em língua inglesa; c) o tema do estudo não abordava ou focava na relação câncer de mama e obesidade; d) o resumo não apresentava uma boa qualidade; e) ocorreu extrema dificuldade de acesso ao texto completo. Adquiriu-se, então, cópias completas dos artigos que correspondiam a esses critérios. Os artigos de revisão tiveram as suas referências pesquisadas para adquirir informações relevantes ao presente estudo. A presente pesquisadora, então, extraiu informação

detalhada e avaliou o conteúdo de de cada estudo individualmente, sendo então incorporados a essa monografia.

4. RESULTADOS

I. Identificação dos artigos

Foram identificados 94 artigos de revisão após a pesquisa na base de dados do PubMed (Medline), publicados no período de 01/04/2014 à 01/04/2019, utilizando os termos MeSH: ("Breast Neoplasms") AND ("Obesity").

II. Análise dos resumos

Após a análise dos resumos disponíveis, foram excluídos 52 artigos baseando-se nos critérios de exclusão.

III. Análise do texto completo

A avaliação do texto completo dos artigos pesquisados levou a exclusão de 10 artigos, pelo fato de não abordarem de forma direta o risco de câncer de mama na pós-menopausa em mulheres obesas.

Durante a análise dos artigos completos, foram identificados 12 referências relevantes para a elaboração dessa monografia.

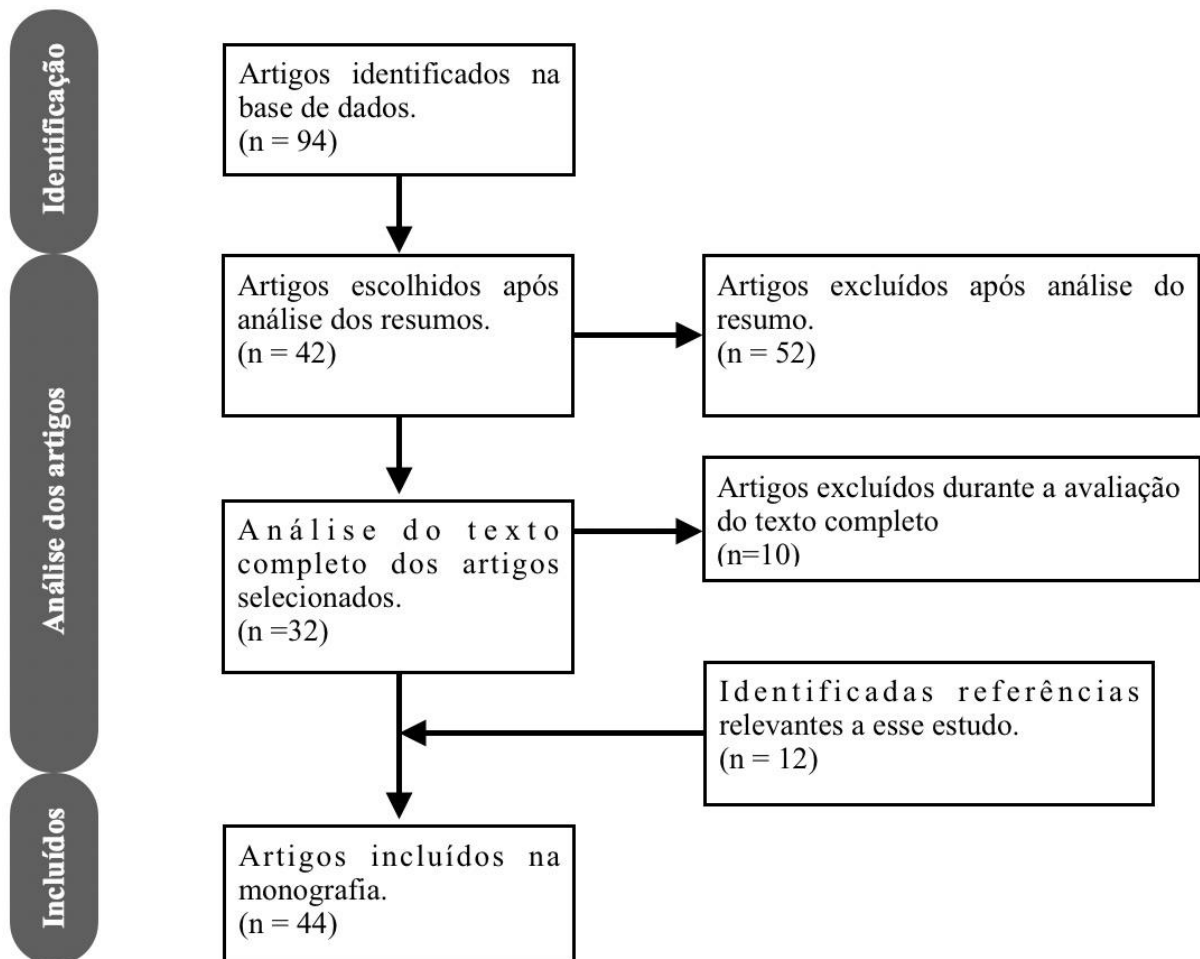
IV. Artigos incluídos

Foram incluídos 44 artigos que abordavam a relação entre obesidade e câncer de mama na pós-menopausa, elencados na elaboração da discussão dessa monografia. O processo de escolha dos estudos utilizados está representado na **Figura 1**: Diagrama do processo de seleção dos artigos.

V. Perfil dos artigos

O perfil dos artigos retirados da base de dados foi muito heterogêneo em relação os temas das revistas em que os artigos foram publicados e aos seus países de origem. Sobre o ano de publicação, 6 artigos pertencem ao ano de 2014, 6 ao ano de 2015, 10 ao ano de 2016, 7 ao ano de 2017 e 3 ao ano de 2018, não sendo incluídos artigos do ano de 2019. No que se refere ao método de revisão, 28 artigos eram artigos de revisão bibliográfica, 2 eram de revisão sistemática e 1 era uma metanálise. No que diz respeito aos temas das revistas, os artigos se encontravam em revistas de seguintes áreas: oncologia (11 artigos), farmacologia (5 artigos), endocrinologia (4 artigos), ciências nutricionais (3 artigos) e biologia molecular (3 artigos). Em relação aos países de origem das revistas, 13 eram do Estados Unidos, 11 da Inglaterra, 3 da Alemanha, 3 da Suíça, 1 da Itália e 1 da Holanda. Essas informações podem ser visualizadas na **Tabela 1**: Perfil dos artigos retirados da base de dados.

Em relação aos artigos retirados das referências, foi verificado que a maioria pertencia ao ano 2013 (6 artigos), e o restante pertencia aos anos: 2010 (1 artigo), 2012 (2 artigos), 2014 (1 artigo) e 2015 (2 artigos). No que diz respeito aos países de publicação, 5 eram do Estados Unidos, 2 da Inglaterra, 2 da Suíça, 1 da Alemanha, 1 da Índia e 1 da Coreia do Sul. Sobre o método da pesquisa, 10 eram revisões bibliográficas, 1 foi um estudo experimental laboratorial em humanos e 1 foi um estudo transversal. O caráter mais variado dos artigos, foi o tema à que as suas revistas pertenciam, sendo os mais prevalentes: Endocrinologia, Biologia Molecular e Ciências Nutricionais. Esse perfil está caracterizado na **Tabela 2**: Perfil dos artigos retirados das referências dos artigos da base de dados.

Figura 1: Diagrama do processo de seleção dos artigos

Fonte: Elaborado pela autora.

Tabela 1: Perfil dos artigos retirados da base de dados.

(continua)

Autor	Ano	Título	Método	Revista	País de publicação	Tema(s) da Revista
Barone <i>et al.</i>	2016	Leptin, obesity and breast cancer: progress to understanding the molecular connections	Revisão bibliográfica	Current opinion in pharmacology	Inglaterra	Farmacologia
Bertolini <i>et al.</i>	2014	Obesity, proinflammatory mediators, adipose tissue progenitors, and breast cancer	Revisão bibliográfica	Current opinion in oncology	Estados Unidos	Oncologia
Boonyaratanakornkit <i>et al.</i>	2014	The Role of Ovarian Sex Steroids in Metabolic Homeostasis, Obesity, and Postmenopausal Breast Cancer: Molecular Mechanisms and Therapeutic Implications	Revisão bibliográfica	Biomed research international	Estados Unidos	Biotecnologia e Medicina
Brown	2014	Impact of obesity on mammary gland inflammation and local estrogen production	Revisão bibliográfica	Journal of mammary gland biology and neoplasia	Estados Unidos	Oncologia
Chan <i>et al.</i>	2014	Body mass index and survival in women with breast cancer: systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies	Revisão sistemática	Annals of oncology	Inglaterra	Oncologia
Chan <i>et al.</i>	2015	Obesity and Breast Cancer: Not Only a Risk Factor of the Disease	Revisão bibliográfica	Current treatment options in oncology	Estados Unidos	Oncologia
Chlebowski <i>et al.</i>	2016	Weight Loss Randomized Intervention Trials in Female Cancer Survivors	Revisão sistemática	Journal of clinical oncology	Estados Unidos	Oncologia
Coleman <i>et al.</i>	2016	Obesity and the breast cancer methylome	Revisão bibliográfica	Current opinion in pharmacology	Inglaterra	Farmacologia
Crespi <i>et al.</i>	2016	Role of inflammation in obesity-related breast cancer	Revisão bibliográfica	Current opinion in pharmacology	Inglaterra	Farmacologia
Feola <i>et al.</i>	2016	Multifaceted breast cancer: the molecular connection with obesity	Revisão bibliográfica	Journal of cellular physiology	Estados Unidos	Biologia celular e Fisiologia
Ford <i>et al.</i>	2017	Disparities in Obesity, Physical Activity Rates, and Breast Cancer Survival	Revisão bibliográfica	Advances in cancer research	Estados Unidos	Oncologia
Goday <i>et al.</i>	2015	Obesity as a risk factor in cancer: A national consensus of the Spanish Society for the Study of Obesity and the Spanish Society of Medical Oncology	Revisão bibliográfica	Clinical and translational oncology	Itália	Oncologia
Heetun <i>et al.</i>	2018	Early breast cancer: why does obesity affect prognosis?	Revisão bibliográfica	Proceedings of the Nutrition Society	Inglaterra	Ciências Nutricionais
Jiralerspong <i>et al.</i>	2016	Obesity and Breast Cancer Prognosis: Evidence, Challenges, and Opportunities	Revisão bibliográfica	Journal of clinical oncology	Estados Unidos	Oncologia
Kasiappan <i>et al.</i>	2017	Role of MicroRNA Regulation in Obesity-Associated Breast Cancer: Nutritional Perspectives	Revisão bibliográfica	Advances in nutrition	Estados Unidos	Ciências Nutricionais
Lapeire <i>et al.</i>	2015	When fat becomes an ally of the enemy: adipose tissue as collaborator in human breast cancer	Revisão bibliográfica	Hormone molecular biology and clinical investigation	Alemanha	Endocrinologia
Lope <i>et al.</i>	2017	Tumour–adipose tissue crosstalk: fuelling tumour metastasis by extracellular vesicles	Revisão bibliográfica	Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B	Inglaterra	Biologia
Manni <i>et al.</i>	2017	Docosahexaenoic Acid in Combination with Dietary Energy Restriction for Reducing the Risk of Obesity Related Breast Cancer	Revisão bibliográfica	International journal of molecular sciences	Suíça	Bioquímica, Química e Biologia Molecular

Fonte: Elaborado pela autora.

Tabela 1: Perfil dos artigos retirados da base de dados.

(conclusão)

Autor	Ano	Título	Método	Revista	País de publicação	Tema(s) da Revista
Matthews <i>et al.</i>	2016	The Obesity-Breast Cancer Conundrum: An Analysis of the Issues	Revisão bibliográfica	International journal of molecular sciences.	Suíça	Bioquímica, Química e Biologia Molecular
Monk <i>et al.</i>	2014	<i>N</i> -3 Polyunsaturated Fatty Acids and Mechanisms to Mitigate Inflammatory Paracrine Signaling in Obesity-Associated Breast Cancer	Revisão bibliográfica	Nutrients	Suíça	Ciências Nutricionais
Pan <i>et al.</i>	2018	Association between serum leptin levels and breast cancer risk	Metanálise	Medicine	Estados Unidos	Medicina
Panno <i>et al.</i>	2016	Different molecular signaling sustaining adiponectin action in breast cancer	Revisão bibliográfica	Current opinion in pharmacology	Inglaterra	Farmacologia
Park <i>et al.</i>	2014	Obesity and cancer: mechanisms underlying tumour progression and recurrence	Revisão bibliográfica	Nature reviews endocrinology	Inglaterra	Endocrinologia
Picon-Ruiz <i>et al.</i>	2017	Obesity and Adverse Breast Cancer Risk and Outcome: Mechanistic Insights and Strategies for Intervention	Revisão bibliográfica	CA: a cancer journal for clinicians	Estados Unidos	Oncologia
Ray	2017	Tumor-linked HER2 expression: association with obesity and lipid-related microenvironment	Revisão bibliográfica	Hormone molecular biology and clinical investigation	Alemanha	Endocrinologia
Schmidt <i>et al.</i>	2015	The integrative role of leptin, oestrogen and the insulin family in obesity-associated breast cancer: potential effects of exercise	Revisão bibliográfica	Obesity reviews	Inglaterra	Metabolismo
Trestini <i>et al.</i>	2018	Clinical implication of changes in body composition and weight in patients with early-stage and metastatic breast cancer	Revisão bibliográfica	Critical reviews in oncology/ hematology	Holanda	Hematologia e Oncologia
Vicennati <i>et al.</i>	2015	Obesity-related proliferative diseases: the interaction between adipose tissue and estrogens in post-menopausal women	Revisão bibliográfica	Hormone molecular biology and clinical investigation	Alemanha	Endocrinologia
Wang <i>et al.</i>	2015	Aromatase overexpression in dysfunctional adipose tissue links obesity to postmenopausal breast cancer	Revisão bibliográfica	The Journal of steroid biochemistry and molecular biology	Inglaterra	Bioquímica e Biologia Molecular
Winder <i>et al.</i>	2017	Does bariatric surgery affect the incidence of breast cancer development? A systematic review	Revisão sistemática	Obesity surgery	Estados Unidos	Cirurgia Geral e Metabolismo
Yung <i>et al.</i>	2016	Obesity and Breast Cancer: Risk, Outcomes, and Future Considerations	Revisão bibliográfica	Clinical advances in hematology and oncology	Estados Unidos	Hematologia e Oncologia
Zahid <i>et al.</i>	2016	Inflammation, dysregulated metabolism and aromatase in obesity and breast cancer	Revisão bibliográfica	Current opinion in pharmacology.	Inglaterra	Farmacologia

Fonte: Elaborado pela autora.

Tabela 2: Perfil dos artigos retirados das referências dos artigos da base de dados.

Autor	Ano	Título	Método	Revista	País de publicação	Tema(s) da Revista
Apostolopoulos <i>et al.</i>	2015	The complex immunological and inflammatory network of adipose tissue in obesity	Revisão bibliográfica	Molecular nutrition & food research	Alemanha	Ciências Nutricionais
Bandaru <i>et al.</i>	2013	The Impact of Obesity on Immune Response to Infection and Vaccine: An Insight into Plausible Mechanisms	Revisão bibliográfica	Endocrinology & metabolic syndrome	Estados Unidos	Endocrinologia
Catalan <i>et al.</i>	2013	Adipose tissue immunity and cancer	Revisão bibliográfica	Frontiers in physiology	Suíça	Biologia
Gilbert <i>et al.</i>	2013	Cytokines, Obesity, and Cancer: New Insights on Mechanisms Linking Obesity to Cancer Risk and Progression	Revisão bibliográfica	Annual review of medicine	Estados Unidos	Medicina
Huh <i>et al.</i>	2014	Crosstalk between Adipocytes and Immune Cells in Adipose Tissue Inflammation and Metabolic Dysregulation in Obesity	Revisão bibliográfica	Molecules and cells	Coréia do Sul	Biologia Celular e Biologia Molecular
Laue <i>et al.</i>	2015	Altered NK cell function in obese healthy humans	Estudo Experimental Laboratorial em Humanos	BMC obesity	Inglaterra	Obesidade
Liedtke <i>et al.</i>	2012	Postmenopausal Sex Hormones in Relation to Body Fat Distribution	Estudo transversal	Obesity	Estados Unidos	Metabolismo, Ciências Nutricionais e Fisiologia
McArdle <i>et al.</i>	2013	Mechanisms of obesity-induced inflammation and insulin resistance: insights into the emerging role of nutritional strategies	Revisão bibliográfica	Frontiers in endocrinology	Suíça	Endocrinologia
Ray	2012	Adipokine leptin in obesity-related pathology of breast cancer	Revisão bibliográfica	Journal of biosciences	Índia	Bioquímica e Biologia
Schaffler <i>et al.</i>	2010	Innate immunity and adipose tissue biology	Revisão bibliográfica	Trends in immunology	Inglaterra	Alergia e Imunologia
Simpson <i>et al.</i>	2013	Minireview: Obesity and Breast Cancer	Revisão bibliográfica	Molecular endocrinology	Estados Unidos	Endocrinologia e Biologia Molecular
Trayhurn	2013	Hypoxia and adipose tissue function and dysfunction in obesity	Revisão bibliográfica	Physiological reviews	Estados Unidos	Fisiologia

Fonte: Elaborado pela autora.

5. DISCUSSÃO

I. Fisiopatologia da Relação Obesidade e Câncer de Mama

a. Diferenças entre o tecido adiposo do obeso e do não-obeso

A gordura corporal do ser humano consiste em dois subtipos de tecido adiposo, o branco e o marrom. O tecido adiposo branco é o predominante nos adultos e o tecido adiposo marrom tem o seu desenvolvimento restrito ao período pré-natal. Os adipócitos são células endócrinas que produzem mais de 50 diferentes citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento, chamadas de adipocinas. No tecido adiposo de pessoas com peso normal, os adipócitos maduros secretam principalmente hormônios anti-mitogênicos, adiponectina e níveis reduzidos de leptina pró-angiogênica e pró-mitogênica. Já no obeso, ocorre uma diminuição da maturação dos pré-adipócitos em adipócitos. Esse efeito acaba gerando mais células precursoras que produzem uma maior quantidade de mediadores pró-inflamatórios e leptina. A maior parte do tecido adiposo da mama é representado pelos adipócitos, as células epiteliais compreendem somente 10% do volume celular mamário (GILBERT *et al.*, 2013; MCARDLA *et al.*, 2013; MONK *et al.*, 2014; PICON-RUIZ *et al.*, 2017).

Trayhurn (2013), chegou a conclusão de que a medida que o tecido adiposo se expande no indivíduo obeso, a demanda por oxigênio supera a oferta, gerando hipóxia. Nesse cenário, são induzidas mudanças na expressão de genes nos adipócitos. Isso incluiu as adipocinas relacionadas à inflamação e angiogênese. O fator 1 induzível por hipóxia (*Hypoxia-Inducible Factor 1*, HIF-1) é um fator de transcrição recrutado em condições em que o nível de oxigênio está diminuído. Esse fator age alterando a expressão de genes envolvidos em várias funções celulares, incluindo utilização de glicose, angiogênese, apoptose, remodelamento da matriz extracelular e inflamação. Esse fator estimula uma maior produção de leptina e fator de

crescimento endotelial vascular (*Vascular endothelial growth factor*, VEGF), além de inibir a expressão de adiponectina (BOONYARATANAKORNKIT *et al.*, 2015).

b. Citocinas e linhagens de células imunes na obesidade

O tecido adiposo é composto de vários tipos celulares, incluindo adipócitos, fibroblastos, células endoteliais e células imunes. Os componentes imunes desse tecido, em indivíduos não obesos, são macrófagos M2, eosinófilos, linfócitos T helper tipo 2 (Th2), e os linfócitos T reguladores (Treg). Essas células produzem citocinas anti-inflamatórias como a interleucina 4 (IL-4), IL-10, IL-13 e o fator de transformação do crescimento beta 1 (*Transforming growth factor beta 1*, TGF- β 1). Esse ambiente anti-inflamatório se transforma no obeso, que muda do fenótipo dos macrófagos de M2 para M1. Enquanto o subtipo M2 secreta citocinas anti-inflamatórias (IL-4, IL10, antagonista do receptor IL-1 e TGF- β 1), o subtipo M1 secreta altos níveis de citocinas pró-inflamatórias [IL-1 β , IL-6, IL-12 e fator de necrose tumoral alfa (*Tumor Necrosis Factor-Alpha* , TNF- α)] e geram espécies reativas do oxigênio (APOSTOLOPOULOS *et al.*, 2015; BERTOLINI *et al.*, 2014; CATALAN *et al.*, 2013; HUH *et al.*, 2014; ZAHID *et al.*, 2016).

A população de outras células imunes também se altera na obesidade. Ocorre infiltração do tecido por neutrófilos, mastócitos, linfócitos B e células dendríticas imaturas. Elas produzem fatores pró-inflamatórios como o TNF- α , IL-6 e IL-8. Os linfócitos T pró-inflamatórios CD8, CD4, Th1 e Th17 estão aumentados, produzindo interferon gama (IFN- γ) e IL-17 α . Ocorre também a redução de células com funções anti-inflamatória no tecido adiposo, incluindo linfócitos CD4 Th2, Treg e eosinófilos (APOSTOLOPOULOS *et al.*, 2015; LAPEIRE *et al.*, 2015; HUH *et al.*, 2014).

c. Via NF- κ B e câncer de mama

O aumento das citocinas inflamatórias na gordura do obeso induz à lipólise, havendo liberação de ácidos graxos livres que estimulam os receptores toll-like nos adipócitos e nos macrófagos para ativar a via NK- κ B. Essa via induz a expressão de genes que codificam citocinas inflamatórias, entre elas o TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 e *CC chemokine ligand 2* (CCL2), que agem fazendo um *feedback* positivo sobre essa via. A ativação crônica da via NF- κ B no tecido adiposo também acaba estimulando genes anti-apoptóticos e a proliferação, invasão, angiogênese e metástase no câncer de mama (BOONYARATANAKORNKIT *et al.*, 2015; KASIAPPAN *et al.*, 2017; PICON-RUIZ *et al.*, 2017; SCHAFFLER *et al.*, 2010; VICENNATI *et al.*, 2015).

d. Síntese de Estrogênio em Mulheres Obesas

O local de maior síntese de estrogênio em mulheres após a menopausa, deixa de ser o tecido ovariano e passa a ser o tecido adiposo, nesse local ocorre a conversão de andrógenos em estrógenos pela enzima aromatase. Na obesidade, como descrito anteriormente, ocorre aumento da expressão de NK- κ B, e esse evento se correlaciona com um aumento na expressão e atividade da aromatase nos adipócitos da mama das mulheres. As citocinas pró-inflamatórias TNF- α e IL-6, que estão aumentadas na obesidade, também estimulam a atividade da aromatase, conseqüentemente ocorrendo maior conversão de estrógenos. Nas mulheres na pós-menopausa, o aumento do IMC diminui significativamente o nível de globulina ligadora de hormônios sexuais (*Sex Hormone-Binding Globulin*, SHBG), ocasionando uma elevação da biodisponibilidade total de estrogênio (COLEMAN, 2016; LIEDTKE *et al.*, 2012; SIMPSON *et al.*, 2013; ZAHID *et al.*, 2016).

Os níveis de estrogênio no tecido mamário são maiores do que os presentes na circulação, e são mais elevados no tecido cancerígeno mamário do que no tecido mamário benigno, sugerindo que a ação da aromatase local seria um fator chave no desenvolvimento do

câncer de mama. O estrogênio gera os seus efeitos através dos receptores hormonais. No subtipo de câncer de mama RH positivo, o tamanho do tumor está relacionado ao nível de estradiol do tecido. Existe também uma maior ativação de aromatase nas células do câncer de mama e em seus fibroblastos e adipócitos, o que pode aumentar o nível de estrogênio local e circulante (BROWN, 2014; FORD *et al.*, 2017; FEOLA *et al.*, 2016; GODAY *et al.*, 2015; PICON-RUIZ *et al.*, 2017; YUNG *et al.*, 2016).

e. Insulina e IGF-1

A obesidade tem uma íntima relação com a Síndrome Metabólica. Em paciente com essa síndrome, há um aumento dos níveis circulantes de insulina e fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (*Insulin-like Growth Factor 1*, IGF-1). Esses hormônios estão associados a um maior risco de câncer de mama. Ademais, a hiperinsulinemia reduz os níveis de SHBG e eleva a biodisponibilidade do estrogênio, contribuindo ainda mais para o risco desse câncer (CRESPI *et al.*, 2016; FORD *et al.*, 2017; PICON-RUIZ *et al.*, 2017; WANG *et al.*, 2015).

Os níveis aumentados de TNF- α e IL-6 ocasionam um decréscimo no transporte de glicose e no metabolismo de gorduras, através da resistência à insulina e do aumento dos níveis circulantes de IGF-1. Nas células do câncer de mama, o receptor de IGF-1 está frequentemente super-expressado. Esse hormônio, um potente mitógeno, pode apresentar uma importante contribuição para o aumento do risco de câncer de mama e de sua mortalidade na população obesa (PICON-RUIZ *et al.*, 2017).

f. Leptina e Adiponectina

A Leptina é um hormônio que em condições normais tem um papel importante na

supressão do apetite, reprodução, resposta imune, desenvolvimento do tecido ósseo e na homeostasia de energia. Esse hormônio tem efeitos em diferentes tecidos, incluindo a liberação de grelina, resposta aos estrógenos e sensibilidade à insulina (BARONE *et al.*, 2016; PAN *et al.*, 2018; RAY, 2012; RAY, 2017).

A adiponectina é outro hormônio produzido majoritariamente no tecido adiposo, também é fabricado em pequenas quantidades no músculo esquelético, cardiomiócitos, fígado, medula óssea e no fluído cerebrospinal. Seus níveis estão consideravelmente reduzidos na obesidade. Essa molécula aparentemente tem efeitos anti-inflamatórios, anti-aterogênicos, anti-tumorais e agem na sensibilização à insulina. Seus níveis são inversamente proporcionais à resistência à insulina e a *diabetes mellitus* tipo 2. Ela influencia no metabolismo da glicose, aumentando a sensibilidade à insulina no fígado e no músculo esquelético, além de suprimir a liberação hepática de glicose. (HEETUN *et al.*, 2018; MANNI *et al.*, 2017; PANNO *et al.*, 2016; RAY, 2012).

A leptina exerce efeitos neoplásicos no câncer de mama, agindo diretamente no crescimento tumoral e nas vias de migração e invasão. Atua também na diminuição da sensibilidade tecidual à insulina, resposta imunológica e na angiogênese do tumor. Frequentemente no câncer de mama, a leptina e seus receptores estão aumentados. Elevados níveis de leptina sérica e intra-tumorais estão relacionadas a um pior desfecho nessa doença (BARONE *et al.*, 2016; PAN *et al.*, 2018; PICON-RUIZ *et al.*, 2017; SCHMIDT *et al.*, 2015).

A adiponectina é um elemento chave do *AMP-activated protein kinase* (AMPK), que ativa diversas vias de sinalização, entre elas está o *liver kinase B1* (LKB1). Muitos estudos observaram o papel do LKB1 como um supressor tumoral no câncer de mama. A expressão aumentada dessa via inibe o crescimento tumoral, angiogênese e metástase, podendo ser a explicação do aumento do risco de câncer de mama quando os níveis de adiponectina estão reduzidos (KASIAPPAN *et al.*, 2017; PANNO *et al.*, 2016).

g. Ambiente inflamatório do tumor

Trabalhos recentes mostraram que o contato entre as células cancerígenas da mama e os adipócitos, induz essas células a secretarem IL-6, IL-8, CCL2 e CCL5. Essa interação também promove a invasão tumoral e metástase. O CCL2 e CCL5 também mediam a comunicação entre as células do câncer e o microambiente tecidual. Ambas as quimiocinas, também, são expressas pelas células-tronco mesenquimais infiltrantes, fibroblastos e adipócitos ligados ao câncer, dirigindo a motilidade e metástase das células cancerígenas. O CCL5, no tecido adiposo circundante ao câncer de mama triplo-negativo, está relacionado com metástases para o linfonodo e à distância, além de diminuir o tempo de sobrevivência desses pacientes. No microambiente tumoral do obeso, TNF- α e IL-1 também exacerbam o crescimento e a migração do câncer de mama. Outra substância relevante, que está aumentada nas células tumorais, é o IL-8. Ela promove a angiogênese, crescimento tumoral, metástase e resistência à quimioterapia. O tecido adiposo dentro do microambiente tumoral contribui para o crescimento e metástase, funcionando como um substrato para a secreção de moléculas sinalizadoras e agindo como um reservatório de energia para as células cancerígenas (LOPE *et al.*, 2017; PARK *et al.*, 2014; PICON-RUIZ *et al.*, 2017).

Os macrófagos associados ao tumor (*Tumor-Associated Macrophages*, TAMs) promovem a iniciação tumoral e seu desenvolvimento. Esse subtipo celular é derivado dos monócitos circulantes, que migram para o tecido em resposta às quimiocinas produzidas pelas células tumorais, particularmente o CCL2. Na obesidade, como relatado acima, os níveis de CCL2 circulante estão elevados, associando-se a uma maior quantidade de TAMs e a um pior prognóstico no câncer de mama (PICON-RUIZ *et al.*, 2017).

h. Diminuição da atividade anti-tumoral

Indivíduos obesos têm um número diminuído de linfócitos T CD8 no sangue periférico, apresentam uma proliferação linfocítica diminuída em relação a mitógenos e uma expressão desregulada de citocinas. As células *natural killer* têm um papel importante na resposta imune inata contra o câncer. Essa célula apresenta as suas funções imunes diminuídas após a exposição prolongada à leptina que ocorre em pacientes obesos (BANDARU *et al.*, 2013; LAUE *et al.*, 2015).

i. Angiogênese, Obesidade e Câncer de Mama

Na obesidade, a angiogênese é dirigida pela ativação do HIF-1 e pela indução do VEGF. O VEGF é um fator de crescimento pró-angiogênico, essencial para o crescimento tumoral. Seus níveis aumentados se correlacionam com a agressividade do câncer e à um pior prognóstico. A leptina, IL-1 β , IL-6, IL-8 e TNF- α elevam o VEGF, impulsionando a angiogênese no tumor. Além disso, o TNF- α e a IL-1 β também estimulam a produção de leptina pelos pré-adipócitos, perpetuando a angiogênese local (BARONE *et al.*, 2016; BERTOLINI *et al.*, 2014; PICON-RUIZ *et al.*, 2017).

II. Câncer de Mama e Obesidade

Nos estudos de caso-controle e os de coorte prospectivos observou-se que o tipo de câncer mais fortemente relacionado com a obesidade na pós-menopausa foi o receptor hormonal positivo (HEETUN *et al.*, 2018; MANNI *et al.*, 2017; PICON-RUIZ *et al.*, 2017).

a. Relação perda de peso e diminuição do risco para câncer

Estudos de coorte prospectivos mostram que a perda de peso após os 18 anos ou após a menopausa são associados a diminuição de risco de desenvolvimento de câncer de mama,

havendo uma diminuição mais significativa nas mulheres que nunca fizeram terapia hormonal. Porém, o grande desafio desse estudos é manter a motivação e o compromisso com a manutenção da perda de peso . Isso foi evidenciado na metanálise realizada por Chlebowski *et al.* (2016), que identificou ensaios em desenvolvimento e ainda em planejamento (JIRALERSPONG *et al.*, 2016; PICON-RUIZ *et al.*, 2017).

A cirurgia bariátrica tem demonstrado uma perda de peso maior e mais sustentada, comparado com a perda de peso intencional sozinha, o que condiz com os dois estudos de coorte prospectivos que avaliaram o risco de câncer e obesidade após a realização de cirurgia bariátrica, mostrando uma redução global do risco de câncer em mulheres, porém sem diferença estatística em homens. A meta-análise realizada por Winder *et al.* (2017), analisou se essa cirurgia reduziria significativamente o risco de desenvolver câncer de mama na população feminina, mostrando a diminuição de risco, porém ao incluir um modelo de efeito randomizador não obteve diferença estatisticamente significativa (WINDER *et al.*, 2017; PICON-RUIZ *et al.*, 2017).

b. Aumento da mortalidade do câncer de mama em obesos

Ensaio clínicos observaram que a obesidade está associada a uma alta taxa de recorrência da doença e maior mortalidade entre os pacientes com câncer de mama, tanto na pré-menopausa quanto na pós-menopausa. Uma metanálise conduzida por Chan *et al.* (2014), mostrou que entre pacientes com câncer de mama, o IMC está associado a uma menor sobrevida, independente se o IMC alto é identificado antes, durante ou após o diagnóstico. Além disso, outros estudos apontaram que a obesidade está relacionada a um tamanho maior do tumor, status de linfonodos positivos, menor intervalo sem doença, assim como maior incidência de tumor subtipo triplo negativo (JIRALERSPONG *et al.*, 2016; MANNI *et al.*, 2017; MATTHEWS *et al.*, 2016; PICON-RUIZ *et al.*, 2017; TRESTINI *et al.*, 2018;

VICENNATI *et al.*, 2015).

Foi verificado, também, que mulheres obesas têm um risco relativo de 41% na mortalidade total e 35% maior para mortalidade relacionada ao câncer de mama, quando comparadas às mulheres com IMC normal (CHAN *et al.*, 2015; TRESTINI *et al.*, 2018).

Um estudo conduzido na Dinamarca, sugeriu que a obesidade seria um fator prognóstico independente para a ocorrência de metástase em pacientes com câncer de mama. Os investigadores descobriram que esse risco só foi clinicamente significativo após 5-10 anos do diagnóstico, apresentado risco relativo maior em mulheres de 42% no sobrepeso e de 46% em obesas (TRESTINI *et al.*, 2018).

c. Influência da obesidade na resposta à quimioterapia e radioterapia

Em relação ao tratamento quimioterápico, um levantamento de dados de serviços de oncologia, verificou que pacientes obesos constantemente realizam subdose de quimioterapia, assim como dose reduzida de radiação. Essa prática estaria relacionada a diminuição da eficácia do tratamento, além de um pior desfecho. A obesidade também pode mediar o desenvolvimento de resistência à terapia endócrina. Um dos mecanismos envolvidos seria a desregulação da via de sinalização celular, gerando uma anormal regulação do ciclo celular e da sinalização para a apoptose (FEOLA *et al.*, 2016; PICON-RUIZ *et al.*, 2017).

d. Obesidade e quimioterapia

A obesidade e a composição corporal podem ter relação com o desenvolvimento de toxicidade à quimioterapia. Essa relação foi observada em dois estudos de pacientes com sobrepeso ou obesos, nos quais, apresentavam 2,37 vezes mais chance de desenvolver neuropatia periférica em 24 meses após a realização da terapia com taxane (TRESTINI *et al.*,

2018).

Na prática clínica, as doses dos quimioterápicos são frequentemente reduzidas, utilizando-se da superfície corporal de 2,0 m² ou considerando o peso ideal dos pacientes obesos, na intenção de reduzir a toxicidade, o que pode interferir na mortalidade desses pacientes (TRESTINI *et al.*, 2018).

Estudos mostraram que não há diferença significativa na toxicidade medicamentosa entre mulheres obesas que receberam a dose completa do quimioterápico ou a dose reduzida (TRESTINI *et al.*, 2018).

Baseado nesse estudos, as diretrizes da *American Society of Clinical Oncology*, orientaram a aplicação de doses de quimioterápicos em pacientes obesos, devendo-se utilizar o peso corporal desses indivíduos como parâmetro, particularmente quando o objetivo é a cura do doente (HEETUN *et al.*, 2018; TRESTINI *et al.*, 2018).

6. CONCLUSÃO

Ao longo desse estudo, verificou-se um considerável número de estudos e pesquisas, nos últimos 5 anos, abordando a correlação entre o câncer de mama na pós-menopausa e a obesidade. Isso mostra um crescente interesse da comunidade científica acerca do tema que compõe essa monografia. Os artigos publicados revelaram que além de ser um fator de risco, a obesidade aumenta a mortalidade e a gravidade dos casos de paciente que desenvolvem essa neoplasia, influenciando, de igual forma, na ocorrência de metástase para os linfonodos e à distância. Tais artigos também mostraram que o IMC elevado não influencia somente na ocorrência desse tumor, ele, paralelamente, piora o prognóstico dos pacientes que o desenvolvem.

Existem diversas explicações fisiopatológicas para o aumento do risco de câncer de mama entre os obesos. Elas envolvem o aumento do número e atividade de várias células imunes, além da maior liberação de citocinas pró-inflamatórias. Da mesma forma, ocorre uma maior conversão global e local de estrogênio pela aromatase, influenciada por múltiplos fatores como o aumento da secreção de leptina. Acresce-se ainda que, a obesidade age influenciando na maior secreção de fatores de crescimento tumoral, como insulina e IGF-1, além de elevar a eliminação de VEGF que estimula a angiogênese local.

As propostas de intervenção pesquisadas neste trabalho para modificação dessa relação ainda não mostram dados consistentes que comprovadamente diminuam esse risco, sendo necessária a realização de novos estudos por parte da comunidade científica e a elaboração de novas propostas de intervenção na tentativa de eliminar ou minimizar a correlação da obesidade com o aparecimento e o desenvolvimento dessa enfermidade, o câncer de mama, proporcionando aos pacientes o prologamento da expectativa de vida.

REFERÊNCIAS

- ANDRADE, A. M. G. *et al.* Câncer de mama metastático. *In: SANTOS, M. et al. Diretrizes oncológicas.* São Paulo : Doctor Press Ed. Científica, 2019. v. 2, p. 117-135.
- APOSTOLOPOULOS, V. *et al.* The complex immunological and inflammatory network of adipose tissue in obesity. **Molecular Nutrition & Food Research.** Alemanha, v. 60, n. 1, p.43-57, 22 Set. 2015.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA (ABESO). **Diretrizes brasileiras de obesidade.** 4. ed. São Paulo: ABESO, 2016.
- BANDARU, P.; RAJKUMAR, H.; NEPPANVEETIL, G. The impact of obesity on immune response to infection and vaccine: an insight into plausible mechanisms. **Endocrinology & Metabolic Syndrome.** Estados Unidos, v. 2, n. 2, p. 1-9. 2013.
- BARONE, I. *et al.* Leptin, obesity and breast cancer: progress to understanding the molecular connections. **Current Opinion In Pharmacology.** Inglaterra, v. 31, p. 83-89, Dez. 2016.
- BERTOLINI, F. *et al.* Obesity, proinflammatory mediators, adipose tissue progenitors, and breast cancer. **Current Opinion In Oncology.** Estados Unidos, v. 26, n. 6, p. 545-550, Nov. 2014.
- BOONYARATANAKORNKIT, V.; PATEETIN, P. The role of ovarian sex steroids in metabolic homeostasis, obesity, and postmenopausal breast cancer: molecular mechanisms and therapeutic implications. **Biomed Research International.** Estados Unidos, v. 2015, p. 1-13, 2015.
- BROWN, K. A. Impact of obesity on mammary gland inflammation and local estrogen production. **Journal Of Mammary Gland Biology And Neoplasia.** Estados Unidos, v. 19, n. 2, p. 183-189, 17 Jun. 2014.
- CATALAN, V. *et al.* Adipose tissue immunity and cancer. **Frontiers In Physiology.** Suíça, v. 4, p. 1-13, 2013.
- CHAN, D. S. M. *et al.* Body mass index and survival in women with breast cancer: systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies. **Annals Of Oncology.** Inglaterra, v. 25, n. 10, p. 1901-1914, 27 Abr. 2014.
- CHAN, D. S. M.; NORAT, T. Obesity and breast cancer: not only a risk factor of the disease. **Current Treatment Options In Oncology.** Estados Unidos, v. 16, n. 5, p. 1-17, 23 Abr. 2015.
- CHLEBOWSKI, R. T.; REEVES, M. M. Weight loss randomized intervention trials in female cancer survivors. **Journal Of Clinical Oncology.** Estados Unidos, v. 34, n. 35, p. 4238-4248, 10 Dez. 2016.
- COLEMAN, W. B. Obesity and the breast cancer methylome. **Current Opinion In Pharmacology.** Inglaterra, v. 31, p. 104-113, Dez. 2016.

CRESPI, E.; BOTTAI, G.; SANTARPIA, L. Role of inflammation in obesity-related breast cancer. **Current Opinion In Pharmacology**. Inglaterra, v. 31, p. 114-122, Dez. 2016.

EISENBERG, A. L. A.; KOIFMAN, S. Câncer de mama: marcadores tumorais: revisão de literatura. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Brasil, v. 47 n. 4, p. 377-388. 2001.

FEOLA, A. *et al.* Multifaceted breast cancer: the molecular connection with obesity. **Journal Of Cellular Physiology**. Estados Unidos, v. 232, n. 1, p. 69-77, 21 Jul. 2016.

FORD, M.E. *et al.* Disparities in obesity, physical activity rates, and breast cancer survival. **Advances In Cancer Research**. Estados Unidos, p. 23-50, 2017.

GILBERT, C. A.; SLINGERLAND, J. M. Cytokines, obesity, and cancer: new insights on mechanisms linking obesity to cancer risk and progression. **Annual Review Of Medicine**. Estados Unidos, v. 64, n. 1, p. 45-57, 14 Jan. 2013.

GODAY, A. *et al.* Obesity as a risk factor in cancer: a national consensus of the Spanish Society for the Study of Obesity and the Spanish Society of Medical Oncology. **Clinical And Translational Oncology**. Itália, v. 17, n. 10, p. 763-771, 3 Jun. 2015.

HEETUN, A.; CUTRESS, R. I.; COPSON, E. R. Early breast cancer: why does obesity affect prognosis?. **Proceedings Of The Nutrition Society**. Inglaterra, v. 77, n. 4, p. 369-381, Jun. 2018.

HUH, J. Y. *et al.* Crosstalk between adipocytes and immune cells in adipose tissue inflammation and metabolic dysregulation in obesity. **Molecules And Cells**. Coréia dos Sul, v. 37, n. 5, p. 365-371, 30 Abr. 2014.

JEMAL, A. *et al.* Global cancer statistics. **Ca: A Cancer Journal for Clinicians**, [S.l.], v. 61, n. 2, p. 69-90, 4 Fev. 2011.

JIRALERSPONG, S.; GOODWIN, P. J. Obesity and breast cancer prognosis: evidence, challenges, and opportunities. **Journal Of Clinical Oncology**. Estados Unidos, v. 34, n. 35, p. 4203-4216, Dez. 2016.

KASIAPPAN, R.; RAJARAJAN, D. Role of microRNA regulation in obesity-associated breast cancer: nutritional perspectives. **Advances In Nutrition: An International Review Journal**. Estados Unidos, v. 8, n. 6, p. 868-888, Nov. 2017.

LAPEIRE, L. *et al.* When fat becomes an ally of the enemy: adipose tissue as collaborator in human breast cancer. **Hormone Molecular Biology And Clinical Investigation**. Alemanha, v. 23, n. 1, p. 1-18, 1 Jan. 2015.

LAUBY-SECRETAN, B. *et al.* Body fatness and cancer: viewpoint of the IARC working group. **The New England Journal of Medicine**, [S.l.], v. 375, n. 8, p. 794-798, Ago. 2016.

LAUE, T. *et al.* Altered NK cell function in obese healthy humans. **BMC Obesity**. Inglaterra, v. 2, n. 1, p. 1-10, 24 Jan. 2015.

LIEDTKE, S. *et al.* Postmenopausal sex hormones in relation to body fat distribution. **Obesity**. Estados Unidos, v. 20, n. 5, p. 1088-1095, 12 Jan. 2012.

LOPE, L. R. *et al.* Tumour–adipose tissue crosstalk: fuelling tumour metastasis by extracellular vesicles. **Philosophical Transactions Of The Royal Society B: Biological Sciences**. Inglaterra, v. 373, n. 1737, p. 1-10, 20 Nov. 2017.

MANNI, A.; EL-BAYOUMY, K.; THOMPSON, H. Docosahexaenoic acid in combination with dietary energy restriction for reducing the risk of obesity related breast cancer. **International Journal Of Molecular Sciences**. Suíça, v. 19, n. 28, p. 1-12, Dez. 2017.

MATTHEWS, S.; THOMPSON, H. The obesity-breast cancer conundrum: an analysis of the issues. **International Journal Of Molecular Sciences**. Suíça, v. 17, n. 6, p. 1-19, 22 Jun. 2016.

MCARDLE, M. A. *et al.* Mechanisms of obesity-induced inflammation and insulin resistance: insights into the emerging role of nutritional strategies. **Frontiers In Endocrinology**. Suíça, v. 4, p. 1-23, 2013.

MIGOWSKI, A. *et al.* Diretrizes para detecção precoce do câncer de mama no Brasil. II: Novas recomendações nacionais, principais evidências e controvérsias. **Cadernos de Saúde Pública**. Rio de Janeiro, v. 34, n. 6, p.1-16, Jun. 2018.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Diretrizes para a detecção precoce do câncer de mama no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2015.

MONK, J. *et al.* N-3 polyunsaturated fatty acids and mechanisms to mitigate inflammatory paracrine signaling in obesity-associated breast cancer. **Nutrients**. Suíça, v. 6, n. 11, p. 4760-4793, 30 Out. 2014.

PAN, H. *et al.* Association between serum leptin levels and breast cancer risk. **Medicine**. Estados Unidos, v. 97, n. 27, p. 1-11, Jul. 2018.

PANNO, M. L. *et al.* Different molecular signaling sustaining adiponectin action in breast cancer. **Current Opinion In Pharmacology**. Inglaterra, v. 31, p. 1-7, Dez. 2016.

PARK, J. *et al.* Obesity and cancer: mechanisms underlying tumour progression and recurrence. **Nature Reviews Endocrinology**. Inglaterra, v. 10, n. 8, p. 455-465, 17 Jun. 2014.

PICON-RUIZ, M. *et al.* Obesity and adverse breast cancer risk and outcome: mechanistic insights and strategies for intervention. **Ca: A Cancer Journal for Clinicians**. Miami, v. 67, n. 5, p. 378-397. 2017.

RAY, A. Tumor-linked HER2 expression: association with obesity and lipid-related microenvironment. **Hormone Molecular Biology And Clinical Investigation**. Alemanha, v. 32, n. 3, p. 1-18, 31 Out. 2017.

RAY, A. Adipokine leptin in obesity-related pathology of breast cancer. **Journal Of**

Biosciences. Índia, v. 37, n. 2, p. 289-294, 3 Abr. 2012.

SCHAFFLER, A.; SCHOLMERICH, J. Innate immunity and adipose tissue biology. **Trends In Immunology.** Inglaterra, v. 31, n. 6, p. 228-235, Jun. 2010.

SCHMIDT, S. *et al.* The integrative role of leptin, oestrogen and the insulin family in obesity-associated breast cancer: potential effects of exercise. **Obesity Reviews.** Inglaterra, v. 16, n. 6, p. 473-487, 15 Abr. 2015.

SENKUS, E. *et al.* Primary breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Annals Of Oncology,** [S.l.], v. 26, n. 5, p. 8-30, 26 Ago. 2015.

SESHACHARYULU, P. *et al.* Targeting the EGFR signaling pathway in cancer therapy. **Expert Opinion On Therapeutic Targets,** [S.l.], v. 16, n. 1, p. 15-31, Jan. 2012.

SIMPSON, E. R.; BROWN, K. A. Minireview: obesity and breast cancer. **Molecular Endocrinology.** Estados Unidos, v. 27, n. 5, p. 715-725, Maio 2013.

TRAYHURN, P. Hypoxia and adipose tissue function and dysfunction in obesity. **Physiological Reviews.** Estados Unidos, v. 93, n. 1, p. 1-21, Jan. 2013.

TRESTINI, I. *et al.* Clinical implication of changes in body composition and weight in patients with early-stage and metastatic breast cancer. **Critical Reviews In Oncology/hematology.** Holanda, v. 129, p. 54-66. 2018.

VICENNATI, V. *et al.* Obesity-related proliferative diseases: the interaction between adipose tissue and estrogens in post-menopausal women. **Hormone Molecular Biology And Clinical Investigation.** Alemanha, v. 21, n. 1, p. 75-87, 1 Jan. 2015.

WANG, X.; SIMPSON, E. R.; BROWN, K. A. Aromatase overexpression in dysfunctional adipose tissue links obesity to postmenopausal breast cancer. **The Journal Of Steroid Biochemistry And Molecular Biology.** Inglaterra, v. 153, p. 35-44, Set. 2015.

WINDER, A. A.; KULARATNA, M.; MACCORMICK, A. D. Does bariatric surgery affect the incidence of breast cancer development? a systematic review. **Obesity Surgery.** Estados Unidos, v. 27, n. 11, p. 3014-3020, 24 Ago. 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Obesity and overweight.** 2018. Disponível em: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Acesso em: 6 Jul. 2018.

YUNG, R.L.; LIGIBEL, J.A. Obesity and breast cancer: risk, outcomes, and future considerations. **Clinical advances in hematology and oncology.** Estados Unidos, v. 12, n. 10, p. 790-797, 2016.

ZAHID, H.; SIMPSON, E. R.; A BROWN, K. Inflammation, dysregulated metabolism and aromatase in obesity and breast cancer. **Current Opinion In Pharmacology.** Inglaterra, v. 31, p. 90-96, Dez. 2016.