

Obesidade e Câncer de mama: Algumas evidências científicas e vias de interação
Obesity and Breast cancer: Some scientific evidence and ways of interaction
Obesidad y Cáncer de mama: Algunas pruebas científicas y formas de interacción

Recebido: 26/01/2020 | Revisado: 11/02/2020 | Aceito: 12/03/2020 | Publicado: 20/03/2020

Thaís Rodrigues Nogueira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2401-033X>

Universidade Federal do Piauí, UFPI, Brasil

E-mail: thaisnogueiranutri@gmail.com

Camila Guedes Borges de Araújo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5403-5258>

Universidade Federal do Piauí, UFPI, Brasil

E-mail: camilaguedes2@gmail.com

Daniele Rodrigues Carvalho Caldas

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8830-0283>

Universidade Federal do Piauí, UFPI, Brasil

E-mail: danielercaldastrabalho@gmail.com

Emilene Maciel e Maciel

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5743-6687>

Universidade Federal do Maranhão, UFMA, Brasil

E-mail: emi.maciел@gmail.com

Maria da Cruz Moura e Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9181-7838>

Universidade Federal do Piauí, UFPI, Brasil

E-mail: mariamoura.nut@gmail.com

Gilmara Péres Rodrigues

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2770-8191>

Universidade Federal do Piauí, UFPI, Brasil

E-mail: gilmaraperes@ufpi.edu.br

Resumo

O presente estudo objetivou investigar na literatura o conhecimento atual sobre a relação entre obesidade e neoplasia mamária. Trata-se de uma revisão integrativa realizada por meio da

busca de artigos originais que relacionavam obesidade e câncer de mama, publicados nos últimos cinco anos e indexados às bases de dados PubMed, Scopus e Web of Science. Do total recuperado, foram incluídos 5 artigos para leitura integral por corresponderem aos critérios de elegibilidade. Observou-se que 40% (n=2) dos estudos apontaram para a influência dos aspectos metabólicos característicos do obeso, sobre a etiologia do câncer de mama, como também, 20% (n=1) dos estudos demonstrou que níveis alterados de adiponectina e leptina estão associados a patogênese da neoplasia em questão. Apesar disso, uma citação não observou efeito da obesidade sobre o quadro de pacientes quimioterápicos. Concluiu-se que a literatura aponta para a relação entre obesidade e câncer de mama, embora os estudos sejam considerados ainda pouco elucidativos.

Palavras-chave: Adiposidade; Neoplasia Mamária; Estado Menopausal.

Abstract

The present study aimed to investigate in the literature the current knowledge about the relationship between obesity and breast cancer. This is an integrative review carried out by searching for original articles that related obesity and breast cancer, published in the last five years and indexed to the PubMed, Scopus and Web of Science databases. Of the total recovered, 5 articles were included for full reading because they correspond to the eligibility criteria. It was observed that 40% (n=2) of the studies pointed to the influence of the metabolic aspects characteristic of the obese, on the etiology of breast cancer, as well as, 20% (n=1) of the studies demonstrated that altered levels of adiponectin and leptin are associated with the pathogenesis of the neoplasia in question. Despite this, a quote did not observe the effect of obesity on the status of chemotherapy patients. It was concluded that the literature points to the relationship between obesity and breast cancer, although the studies are still considered to be poorly understood.

Keywords: Adiposity; Breast Neoplasm; Menopausal Status.

Resumen

El presente estudio tuvo como objetivo investigar en la literatura el conocimiento actual sobre la relación entre la obesidad y el cáncer de mama. Esta es una revisión integradora realizada mediante la búsqueda de artículos originales relacionados con la obesidad y el cáncer de seno, publicados en los últimos cinco años e indexados a las bases de datos PubMed, Scopus y Web

of Science. Del total recuperado, se incluyeron 5 artículos para lectura completa porque corresponden a los criterios de elegibilidad. Se observó que el 40% (n=2) de los estudios señalaron la influencia de los aspectos metabólicos característicos de las obesas, en la etiología del cáncer de mama, así como el 20% (n=1) de los estudios demostraron que los niveles alterados de adiponectina y leptina están asociados con la patogénesis de la neoplasia en cuestión. A pesar de esto, una cita no observó el efecto de la obesidad en el estado de los pacientes de quimioterapia. Se concluyó que la literatura señala la relación entre la obesidad y el cáncer de seno, aunque los estudios aún se consideran poco conocidos.

Palabras clave: Adiposidad; Neoplasia de Mama; Estado Menopausico.

1. Introdução

A obesidade tornou-se um grave problema de saúde pública tendo em vista o seu impacto considerável sobre a morbimortalidade de países desenvolvidos e subdesenvolvidos. No cenário mundial, 30% da população encontra-se com sobrepeso, e desse percentual, mais de 600.000, estão obesos (Rogerio & Calder, 2018). No Brasil, segundo a Pesquisa de Orçamentos Familiares realizada entre os anos de 2008 a 2009, a quantidade de indivíduos com sobrepeso aumenta desde a década de 1980, e na população feminina afeta quase metade, representando um fator de risco para o câncer de mama (Cristovão, et al., 2011; Dias, et al., 2017).

O câncer de mama é o de maior incidência na população feminina, com estimativa de 59.700 casos da neoplasia no Brasil para cada ano do biênio 2018-2019 (INCA, 2017). Estudos associam valores elevados do Índice de Massa Corporal (IMC) presente no indivíduo obeso, com o desenvolvimento de diversas doenças crônicas, dentre as quais o câncer de mama. De forma pontual, a obesidade é identificada como um fator de mau prognóstico na neoplasia mamária, gerando maior impacto em mulheres com idade pós-menopáusia (Iyengar, et al., 2013).

Além disso, fatores ambientais, genéticos, hormonais e clínicos, tais como: estilo de vida, alimentação, menopausa, nuliparidade, menarca e gordura visceral, estão positivamente associados ao surgimento da neoplasia mamária maligna. Estudos sugerem ainda que o efeito da obesidade sobre este câncer específico pode diferir, a depender do subtipo molecular do tumor, com maior evidência para o triplo negativo e o positivo para receptores de estrogênio (Nattenmüller, et al., 2018).

Os possíveis mecanismos que explicam a associação entre obesidade e câncer fundamentam-se na secreção irregular dos níveis circulantes do hormônio estrogênio e no aumento dos marcadores inflamatórios. Contudo, o envolvimento de outras condições como alterações no microbioma, sinalização modulada pela insulina e modificações nas concentrações de adipocinas (leptina e adiponectina), podem ter sua contribuição, ainda que superficialmente esclarecida (Argolo, et al., 2018).

Considerando a globalização da obesidade e a importância que as neoplasias malignas ganharam no perfil de mortalidade mundial, este estudo objetiva revisar a relação entre obesidade e câncer de mama, por meio de uma breve discussão acerca dos estudos incluídos no quadro de resultados, e considerações acerca das possíveis vias de interação, fundamentadas na literatura.

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura conduzida utilizando as seguintes etapas: escolha do tema, definição dos critérios de elegibilidade, seleção dos estudos, análise dos resultados, apresentação e discussão dos achados da revisão (Mowbray, et al., 2014), que responderam à pergunta norteadora da busca: “Como a obesidade se relaciona com o câncer de mama?”.

A identificação dos artigos foi realizada nos meses de junho a julho de 2018, por meio de consultas às bases de dados PubMed, Scopus e Web of Science, pelas quais selecionou-se estudos publicados entre os anos de 2013 a 2018, nos idiomas: português, inglês e espanhol. Para a busca, foram consultados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), as seguintes palavras-chave com sinônimos, e respectivos termos em inglês: Câncer de mama ou neoplasia mamária (“breast cancer” OR “breast neoplasms”), obesidade ou adiposidade (“obesity” OR “adiposity”). Utilizaram-se os operadores booleanos AND e OR para busca cruzada dos termos.

Como critérios de elegibilidade, foram considerados: a) Estudos originais, sendo que apenas coortes e do tipo caso-controle; b) Pesquisas em humanos; c) Amostras constituídas por indivíduos com idade igual ou superior a 25 anos. Foram definidos inelegíveis relatos de caso, artigos de revisão, indisponíveis na íntegra, meta-análises, pesquisas de delineamento experimental *in vitro* ou *in vivo*, ensaios clínicos, dissertações, teses, bem como, estudos que tangenciaram à temática proposta (relação entre câncer de mama e obesidade).

De maneira independente, dois revisores (TRN e GPR) realizaram a busca dos artigos, com base nos critérios de inclusão estabelecidos. A primeira etapa de seleção foi realizada mediante a leitura prévia e a análise dos títulos dos estudos identificados. A segunda etapa, procedeu-se com a leitura integral daqueles artigos considerados, e exclusão dos que não atenderam à proposta da revisão. Por último, as principais informações foram sintetizadas em uma planilha Excel para que pudessem orientar as análises descritivas e críticas dos artigos selecionados. A veracidade dos achados no banco de dados, as possíveis discordâncias na seleção, e a decisão de incluir ou excluir, foram expostas, discutidas e sanadas por consenso e/ou respeitando a decisão do pesquisador mais experiente (GPR).

A Figura 1 apresenta o diagrama que detalha o quantitativo obtido nas etapas de identificação, seleção e inclusão dos estudos.

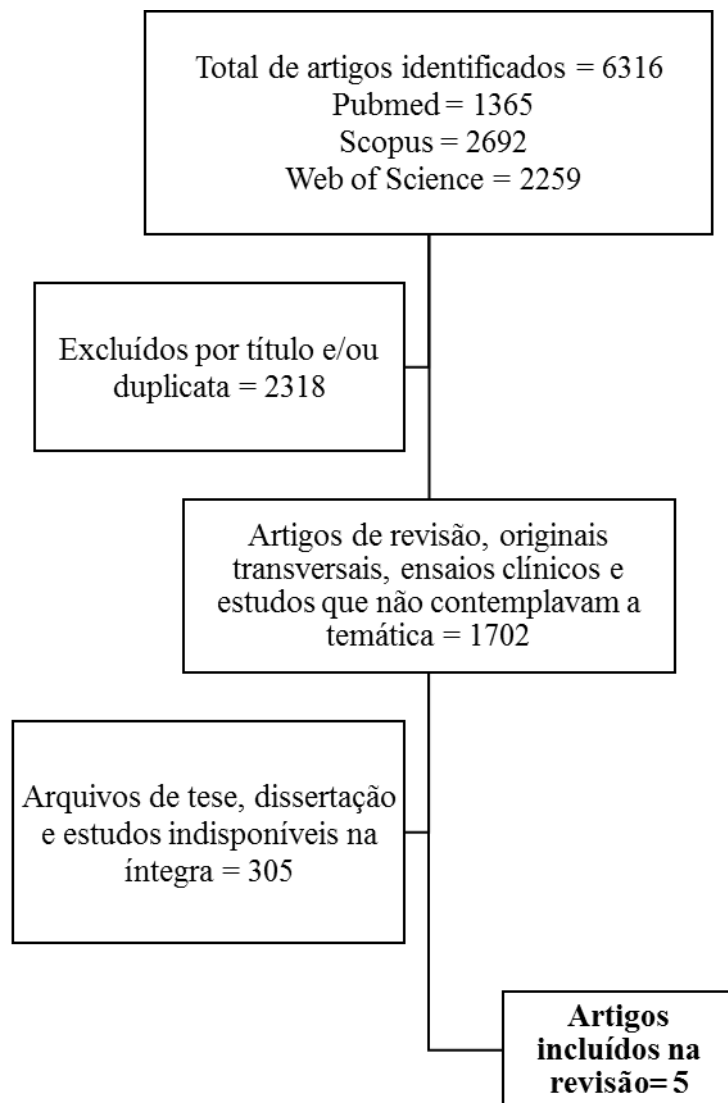


Figura 1. Fluxograma da seleção dos artigos. Teresina, 2018.

3. Resultados

Foram encontrados um total de 6316 artigos, sendo que destes, 1365 foram obtidos na base de dados Pubmed, 2692 na Scopus (Elsevier) e na Web of Science 2259 contabilizados. Do total foram selecionados 5 para leitura integral por corresponderem aos critérios de inclusão (Figura 1).

Quadro 1. Principais conclusões de artigos originais publicados relatando o efeito da obesidade e/ou seus mecanismos sobre o câncer de mama.

Autor/Ano	Desenho de Estudo	Tamanho da Amostra	Idade (anos)	Variáveis Estudadas	Principais Resultados
Maskarinec, et al. (2017)	Coorte	103.721	45 – 75	IMC, paridade, raça ou etnia, atividade física, consumo alimentar, nível educacional, idade menopausal, etilismo, tabagismo, história reprodutiva, história familiar de câncer de mama.	O papel da obesidade na etiologia do câncer de mama pode diferir por etnia, sugerindo diferenças metabólicas relacionadas à obesidade.
Kabat, et al. (2017)	Coorte prospectiva	161.808	50 – 79	IMC, SM, história reprodutiva, atividade física, consumo alimentar, idade menopausal, etilismo, tabagismo, história familiar de câncer de mama.	Os achados sugerem que tanto a obesidade quanto a desregulação metabólica estão associados ao risco de câncer de mama.

Danthala, et al. (2018)	Caso-controle prospectivo	80	25 – 75	IMC, raça ou etnia, atividade física, suplementação de vitaminas, consumo alimentar, nível educacional, etilismo, idade da menarca, paridade, tabagismo, idade menopausal, história familiar de câncer de mama.	Os resultados sugerem que baixos níveis séricos de adiponectina, RAL e altos níveis séricos de leptina estão associados ao câncer de mama.
Elwood, et al. (2018)	Coorte	1049	30 – 65	IMC, raça ou etnia, estado residencial, status socioeconômico, atividade física, consumo alimentar, nível educacional, tabagismo, história familiar de câncer de mama.	A obesidade avaliada após o diagnóstico não teve efeito sobre a sobrevida ou recorrência, de 1049 pacientes com tratamento quimioterápico com seguimento até 14 anos.
Nattenmüller, et al. (2018)	Coorte prospectiva	27.012	35 – 65	IMC, raça ou etnia, história reprodutiva, atividade física, consumo alimentar, status socioeconômico, nível educacional, uso de medicamentos, etilismo, tabagismo, história familiar de câncer de mama.	A obesidade está relacionada ao risco de tumores de mama com menor agressividade, uma descoberta que requer replicação em análises de maior escala de dados prospectivos agrupados.

Legenda: IMC: Índice de Massa Corporal; SM: Síndrome Metabólica; RAL: Razão adiponectina-leptinina; **FONTE:** Dados da Pesquisa. Teresina, 2018.

O quadro acima é composto por 3 (três) estudos publicados em 2018 e, 2 (dois) em 2017. Majoritariamente possuem delineamento metodológico de coorte, destacando-se apenas um estudo do tipo caso-controle. O tamanho amostral de todas as coortes foi superior a mil, considerando indivíduos adultos e idosos, com idades a partir de 25 anos e inferiores a 80. Além disso, todos os estudos contemplaram variáveis em comum, como as antropométricas, de estilo de vida, socioeconômicas, e história familiar de câncer de mama.

4. Discussão

Como observado, todos os autores determinaram o IMC na caracterização clínica da amostra, mas além disso, incluíram outras variáveis que pudessem aumentar a força do dado. Especialmente o estudo de Kabat, et al. (2017), a maior coorte incluída no corpus de análise, considerou além de dados antropométricos, a presença de Síndrome Metabólica nos participantes, por ser uma condição geralmente constatada em mulheres na pré e pós-menopausa, e induzida por quadros de sobrepeso e obesidade (Maharlouei, et al., 2013). Logo, foi possível comprovar que os valores elevados de IMC, alterações no metabolismo, e vias obesogênicas associaram-se ao maior risco de câncer de mama.

Semelhantemente, outras coortes, como de Bhaskaran, et al., (2014), confirmaram que mulheres com IMC superior a 35,0 kg/m² estão ligeiramente mais propensas não somente ao desenvolvimento do câncer de mama, como também ao agravamento da doença, pelo crescimento do tumor e piora do prognóstico. De modo complementar, o estudo de Neuhouser, et al., (2015) reforçou ainda que mulheres obesas na pós-menopausa apresentam maior risco para a neoplasia mamária.

O estudo de Danthala, et al. (2018), o único modelo de caso-controle dentre o compilado, apontou para os efeitos que os níveis de leptina e adiponectina geraram sobre a tumorigênese mamária. Os autores verificaram que elevados níveis séricos de leptina mobilizam a replicação de células tumorais da mama, e modificam vias fisiológicas do ciclo celular, que por sua vez, aumentam a progressão do câncer. Do mesmo modo, baixos níveis de adiponectina, antagonista da leptina, representam potenciais para complicações. Discute-se muito sobre a importância de níveis ideais de adiponectina, haja vista o seu papel no bloqueio do NF- κ B (fator nuclear kappa β) e redução da angiogênese.

O estudo sistemático de Macis, et al. (2014), o qual analisou 15 estudos observacionais pertencentes ao intervalo de entre 2003 a 2013, relatou que níveis elevados de adiponectina

foram determinantes para reduzir em 34% o risco de câncer de mama para um total de 4249 casos.

O estudo de Nattenmüller, et al. (2018), demonstrou, por sua vez, que o risco de câncer de mama condicionado pela obesidade, aponta para tipos específicos de tumores, especialmente os de menor agressividade, embora os mecanismos propostos estejam pouco elucidados. Contrariamente, os achados de Elwood, et al. (2018) constataram que a patofisiologia da obesidade não interferiu na sobrevida ou recorrência de câncer em pacientes submetidos a longo tempo de tratamento quimioterápico. Apesar disso, segundo Horowitz & Wright (2015), é importante considerar que a intensidade da dose quimioterápica, os efeitos de toxicidade e as variáveis do quadro obeso quando não monitorados, contribuem para desfechos negativos ao câncer.

4.1 Obesidade

Há 4 décadas, e mais fortemente, nos últimos 15 anos, a obesidade tem sido enfoque para políticas públicas principalmente devido a quantidade de estudos populacionais que evidenciam o aumento da sua prevalência e sua contribuição para o desenvolvimento de Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) (Argolo, et al, 2018).

No aspecto socioeconômico, até a década de 60, a obesidade era observada em indivíduos com maior poder aquisitivo, no entanto, atualmente é facilmente associada a condições de pobreza e de vulnerabilidade nutricional. Isso se justifica pelo aumento do consumo de industrializados de baixo custo, e por sua vez, mais calóricos e pelos chamados desertos alimentares (acesso limitado a alimentos saudáveis). A nível mundial é uma realidade presente nas áreas urbanas e em indivíduos com baixa renda e pouca instrução (Macis, et al, 2014).

Como definição, a obesidade é uma condição fisiopatológica originada pelo acúmulo de tecido adiposo desencadeando as mais diversas alterações metabólicas. O diagnóstico vem sendo realizado pelo Índice de Massa Corporal (IMC) $\geq 30\text{kg/m}^2$, embora dados de estudos demonstrem alta especificidade, mas baixa sensibilidade do IMC como parâmetro de medida da gordura (Flegal, et al, 2013).

Além deste, a Relação Cintura-Quadril (RCQ) e a Circunferência da Cintura (CC), são empregadas comumente como medidas para obesidade ou má saúde metabólica. Como estratégia de tornar o diagnóstico mais fidedigno, a Vigilância Alimentar e Nutricional dentro do Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil adotou os critérios diagnósticos preconizados

pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (Argolo, et al, 2018).

Apesar disso, o enfrentamento da obesidade permanece desafiador no contexto da saúde pública, principalmente por sua etiologia estar condicionada a complexos multifatores que sofrem forte influência de aspectos psicológicos, culturais e ambientais, intensos e contínuos, como estilo de vida e dieta. Além disso, as características fisiológicas e/ou metabólicas, exemplificadas pelo tamanho dos adipócitos, distribuição da gordura e taxa metabólica basal, também podem modular a exposição do perfil genético do indivíduo (Mahan & Escott-Stump, 2011).

Sendo comprovada a contribuição significativa da obesidade geral para muitos desfechos negativos à saúde, é importante considerar também o impacto adverso da obesidade abdominal na condição metabólica, e portanto, promoção de doenças crônicas, processos tumorigênicos, e complicações fatais (Bowers, et al, 2015).

4.2 Câncer de Mama

O crescimento desordenado das células com capacidade para diferenciação e invasão de tecidos e órgãos, vizinhos ou distantes, é a definição científica de câncer. Constituída como uma enfermidade multicausal crônica, o câncer de mama é também uma doença genética e de maior incidência na população feminina (Chen & Hsieh, 2018).

Os principais fatores de risco dessa patologia participam de diferentes ambientes e concentram-se em características adquiridas ou genéticas. As variáveis adquiridas ou também chamadas de ambientais abrangem desde o estilo de vida e/ou aspectos socio-culturais, até a exposição à radiação e propriamente o fator genético. Vale ressaltar que a história familiar, idade superior a 45 anos, características hormonais, menopausa tardia, etilismo, tabagismo, podem precipitar essa neoplasia (Oliveira, et al, 2009).

A inflamação subclínica também tem sido utilizada como explicação causal da fisiopatologia do câncer de mama e base comum a outras Doenças Crônicas Não Transmissíveis, dentre as quais, a obesidade, as doenças cardiovasculares e o diabetes (Gonçalves, et al, 2015).

No câncer, a inflamação de baixo grau (ou subclínica) é desencadeada em resposta aos agravos de ambientes, a exemplo do chamado microambiente inflamatório, caracterizado pela atuação de agentes sinalizadores (quimiocinas, citocinas) responsáveis pela progressão do tumor, desde a etapa de iniciação até a invasão de tecidos (Geraldo & Alfenas, 2008; Santos & Gonzaga, 2018).

Atualmente as manifestações do câncer são abordadas como consequência da sinergia de fatores endógenos e ambientais, resultando na exposição esporádica ou intensa a carcinogênicos, estados inflamatórios crônicos (induzidos por microrganismos), estilo de vida e padrão da dieta. O perfil alimentar como fator externo, por sua vez, representa um modulador dos aspectos fisiopatológicos de doenças crônicas e de fatores de risco, como fenômenos oxidativos, endoteliais e da inflamação, e conseqüentemente, atua como modificador do cenário etiológico da neoplasia mamária (Santos, et al, 2013).

A elevada prevalência do câncer de mama e a sua importância no perfil de mortalidade mundial fortaleceram as razões para o desenvolvimento de estratégias de intervenção e controle do câncer no Brasil, priorizando a determinação e o diagnóstico clínico precoce, bem como do tratamento, para o alcance de um prognóstico mais fidedigno (Siegel, et al, 2014).

4.3 Obesidade, Câncer de Mama e Estado Menopausal

Diversos estudos, principalmente epidemiológicos, têm evidenciado o papel do ambiente obesogênico e, portanto, da obesidade na promoção da neoplasia, e permitido que ao longo do tempo sejam elucidados os detalhes da relação ganho de peso e aumento do risco de câncer de mama principalmente na idade pós-menopáusia, embora a sua influência seja independente da menopausa (Denis & Palmer, 2017; Druso & Fischbach, 2018; Hao, et al, 2018).

Pischon & Nimptsch (2015), em estudo realizado com obesos e eutróficos, observaram que os indivíduos classificados com obesidade apresentaram um risco de 1,5 a 3,5 vezes maior para o desenvolvimento de câncer, quando comparados ao outro grupo. Em concordância, os achados de estudos realizados com europeus, identificaram que 15 a 45% das neoplasias estavam relacionadas com o excesso de peso.

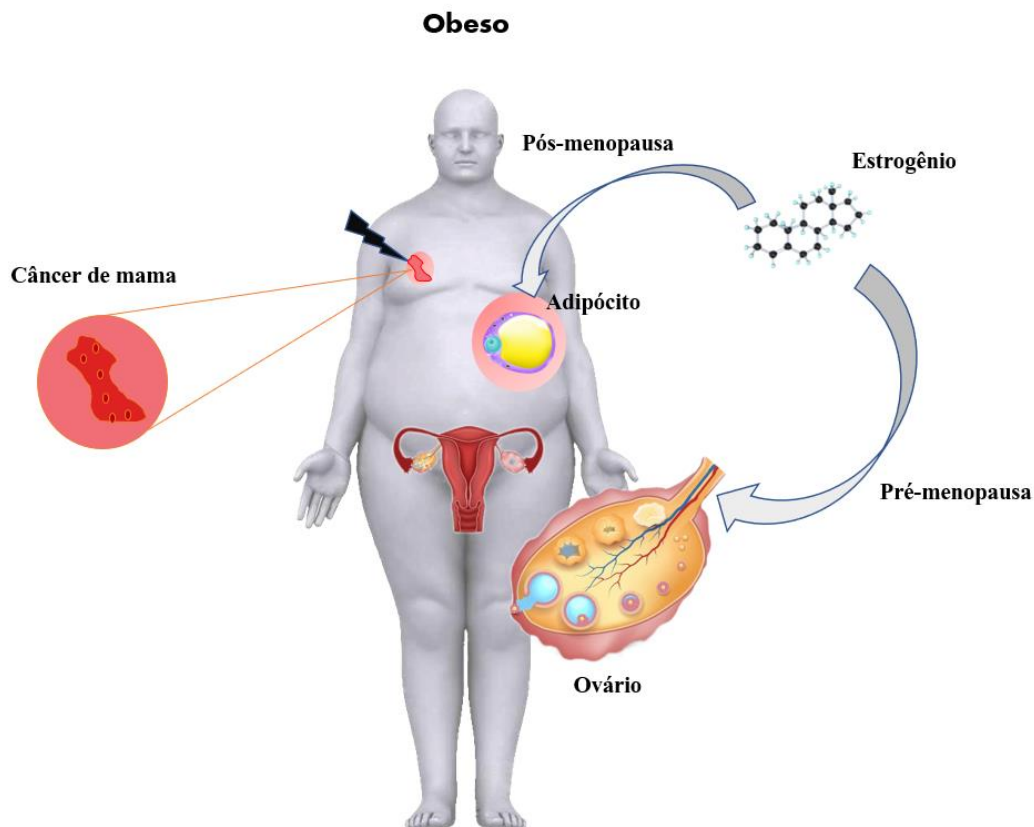
Não obstante, o estado menopausal também tem sido relacionado com a obesidade, principalmente por determinar desfechos desfavoráveis para o câncer de mama na idade pós-menopáusia, o que é possivelmente justificado pelo papel que o tecido adiposo desempenha como secretor de proteínas específicas de caráter pró-carcinogênico (Sebastiani, 2016).

Apesar dos fortes indícios evidenciarem a idade pós-menopáusia como mais propícia para o desenvolvimento da neoplasia mamária, é importante considerar as diferentes formas pelas quais os fatores hormonais podem atuar na fisiologia celular do tecido da mama.

Na idade pré-menopáusia, por exemplo, a secreção de estrogênio acontece pelos ovários, enquanto que na pós, essa produção é realizada pelos adipócitos como fonte primária,

que somado ao excesso de tecido adiposo pela presença da obesidade, fortalece então a correlação com o risco aumentado de câncer de mama, como ilustrado na Figura 2 (Druso & Fischbach, 2018; Papa, 2013; Pinheiro, et al, 2014).

Figura 2. Secreção de Estrogênio modulada pelo Estado Menopausal precipitando o Câncer de Mama na condição de obeso.



FONTE: Elaborado pela autora. Teresina, 2018.

Além disso, a inflamação crônica que é objeto da fisiopatologia e bastante característica no indivíduo obeso, desempenha papel de regulador do processo da carcinogênese, por meio do qual contribui para a promoção da apoptose, aceleração da proliferação celular e atua em mecanismos importantes para a sobrevivência tumoral, como metástase e angiogênese (Flores, et al, 2012)

Em contrapartida, não se exige a necessidade de um número maior de investigações objetivando explorar a associação da obesidade com o estado menopausal no câncer de mama, na perspectiva de esclarecer os mecanismos deletérios característicos.

4.4 Obesidade e Subtipos Moleculares do Câncer de Mama

Segundo a literatura, as duas linhas que podem explicar a expressão de um fenótipo específico a subtipos moleculares do câncer de mama na presença da obesidade, estão voltadas principalmente para a tipificação inflamatória do padrão dietético e para a mobilização estrogênica.

O perfil alimentar presente na patogênese da obesidade tem estabelecido conexões com o progresso da neoplasia mamária. Os níveis elevados de gorduras trans e saturada, majoritariamente encontrados na dieta de indivíduos obesos, intensificam a atuação de marcadores inflamatórios (com ênfase na IL-6) envolvidos na via da STAT3 (Shivappa, et al, 2017).

A proteína STAT3 tem a sua atividade desenvolvida a partir da fosforilação no sítio específico de tirosina e por meio de receptores localizados na superfície da célula, que ligam-se a citocinas inflamatórias. Dessa forma, justifica-se a participação da STAT3 na ativação dos processos de expansão de células malignas e de atividade tumorigênica na mama, pela relação com mediadores característicos da inflamação (Brantley & Benveniste, 2008).

Os achados, portanto, sugerem que quanto maior o potencial inflamatório da dieta, maior a vulnerabilidade do indivíduo para a instalação da neoplasia. Tabung, et al., (2017) realizaram estudo com mulheres que superexpressaram o subtipo molecular HER 2, ou seja, negativo para receptores de estrogênio (ER -) e progesterona (PR -), e positivo para receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2+), devido a adoção de um perfil alimentar pró-inflamatório, estabelecendo um risco maior que 100% nesses casos.

Do mesmo modo, observou-se a expressão do fenótipo no subtipo molecular triplo negativo (ER -, PR - e HER 2 -) em mulheres que ingeriam componentes dietéticos que contribuíram para a inflamação, viabilizando o aumento do risco para desenvolvimento da neoplasia mamária (Tabung et al., 2017).

Não obstante, segundo a outra linha de explicação, existem evidências que sustentam o risco maior principalmente para o subtipo molecular positivo para os receptores de estrogênio (RE+), que fisiologicamente são promotores do crescimento normal das células do tecido mamário (Cheraghi, et al, 2012; Pinheiro, et al, 2014).

No entanto, considerando o indivíduo obeso, as razões que explicam esse fenômeno estão atreladas ao aumento da disponibilidade de tecido adiposo que participa como o principal sítio para o fenômeno de conversão periférica de hormônio estrogênio, e este, por

sua vez, em níveis elevados, opera como indicador de risco para a neoplasia mamária (Caldon, 2014; Pinheiro et al, 2014).

5. Conclusão

Apesar do pequeno número de estudos incluídos no quadro final de análise, esta revisão contribuiu para fortalecer discussões acerca da obesidade e do câncer de mama, à luz de investigações observacionais e com plano amostral expressivo. A maioria dos achados sugeriu que os fatores metabólicos e hormonais, sobretudo níveis elevados de leptina, no obeso, podem tanto promover vias tumorigênicas, como apresentar diferentes comportamentos frente ao tratamento quimioterápico.

Além disso, os estudos demonstram que somados a fisiologia e ao estado nutricional característico do obeso, outros aspectos parecem também contribuir para a etiologia do câncer de mama, curiosamente exemplificado pela influência da etnia.

Paralelamente, alguns artigos enfatizaram a participação da obesidade também na superexpressão de fenótipos específicos do câncer de mama, embora ainda pouco elucidada no que se refere ao subtipo molecular e agressividade do tumor.

Por fim, concluiu-se que a obesidade é representativamente fator de risco para a neoplasia mamária, o que evidencia a necessidade da realização de mais estudos que explorem objetivamente essa temática nos seus pontos mais enigmáticos (obesidade, subtipo molecular do câncer de mama e estado menopausal).

6. Conflito de Interesses

Os autores declaram que não existem conflitos de interesses.

Referências

Afshin, A., Forouzanfar, M.H., Reitsma, M.B., Sur, P., Estep, K., Lee, A., Marczak L., Mokdad, A.H. et al. (2017). Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25years. *N Engl JMed*, 377(1), 13-27.

Argolo, D.F., Hudis, C.A., Iyengar, N.M. (2018). The Impact of Obesity on Breast Cancer. *Curr Oncol Rep*, 20(6), 47.

- Bhaskaran, K., Douglas, I., Forbes, H., dos-Santos-Silva, I., Leon, D.A., Smeeth, L. (2014). Body-mass index and risk of 22 specific cancers: A population-based cohort study of 5.24 million uk adults. *Lancet*, 384(9945), 755-65.
- Bowers, L.W., Rossi, E.L., O'flanagan, C.H., De Graffenried, L.A., Hursting, S.D. (2015). The role of the insulin/IGF system in cancer: lessons learned from clinical trials and the energy balance-cancer link. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 15(6), 77.
- Brantley, E.C., & Benveniste, E.N. (2008). Signal transducer and activator of transcription3:a molecular hub for signaling pathways in gliomas. *Mol Cancer Res*, (6), 675-684.
- Caldon, C.E. (2014). Estrogen signaling and the DNA damage response in hormone dependent breast cancers. *Front Oncol*, 14(4), 106.
- Cheraghi, Z., Poorolajal, J., Hashem, T., Esmailnasab, N., Doosti Irani, A. (2012). Effect of body mass index on breast cancer during premenopausal and postmenopausal periods: a meta-analysis. *Plos One*, 7(12), 514-546.
- Chen, S-I., & Hsieh, C-C (2018). Why are women with obesity more likely to develop breast cancer. *Future Oncol*, 14(16), 1523-1526.
- Cristovão, M.F., Sato, A.P.S., Fujimori, E. (2011). Excesso de peso e obesidade abdominal em mulheres atendidas em Unidade da Estratégia Saúde da Família. *Rev. Esc. Enferm.* 45(2), 1667-1672.
- Danthala, M., Rajesh, G.R., Gundeti, S., Raju, G.S., Chandran, P., Srinivas, M.L. (2018). Obesity and Breast Cancer: Association of Serum Adiponectin, Leptin, and Adiponectin–Leptin Ratio as Risk Biomarkers. *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology*, 39(3), 292-296.
- Denis, G.V., & Palmer, J.R. (2017). "Obesity-Associated" Breast Cancer in Lean Women: Metabolism and Inflammation as Critical Modifiers of Risk. *Cancer Prev Res*, 10(5), 267-269.
- Dias, P.C., Henriques, P., Anjos, L.A., Burlandy, L. (2017). Obesidade e políticas públicas: concepções e estratégias adotadas pelo governo brasileiro. *Cad. Saúde Pública*, 33(7).
- Druso, J.E., & Fischbach, C. (2018). Biophysical properties of extracellular matrix: linking obesity and cancer. *Cell Press*, 4(4), 271-273.
- Elwood, J.M., Sandar, T.T., Kuper-Hommel, M., Lawrenson, R., Campbell, I. (2018). Obesity and breast cancer outcomes in chemotherapy patients in New Zealand – a population-based cohort study. *BMC Cancer*, 18(76), 1-13.
- Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. – Rio de Janeiro: INCA, 2017.
- Flegal, K.M., Kit, B.K., Orpana, H., Graubard, B.I. (2013). Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 309, 71-82.

Flores, M.B.S., Rocha, G.Z., Damas-Souza, D.M., Osório-Costa, F., Dias, M.M., Ropelle, E.R., Camargo, J.A., Carvalho, R.B., Carvalho, H.F., Saad, M.J.A., Carvalheira, J.B.C. (2012). Obesity-induced increase in tumor necrosis factor- α leads to development of colon cancer in mice. *Gastroenterology*, 143(3), 741-753.

Geraldo, J.M., & Alfenas, R.C.G. (2008). Papel da Dieta na Prevenção e no Controle da Inflamação Crônica: Evidências Atuais. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 52(6), 951-967.

Gonçalves, C.S., Vale, I.A.V., Bergmann, R.B., Pretto, A.D.B., Abib, R.T. (2015). Consumo de ácidos graxos por pacientes oncológicos com câncer de mama em tratamento quimioterápico. *Revista Brasileira de Oncologia Clínica*, 11(40), 78-83.

Hao, J., Zhang, Y., Yan, X., Yan, F., Sun, Y., Zeng, J., Waigel, S., Yin, Y., Fraig, M.M., Eglimez, N.K., Suttles, J., Kong, M., Liu, S., Cleary, MP., Sauter, E., Li, B. (2018). Circulating adipose fatty binding protein is a new link underlying obesity-associated breast/mammary tumor development. *Cell Metabolism*, 28, 1-17.

Horowitz, N.S., & Wright, A.A (2015). Impact of obesity on chemotherapy management and outcomes in women with gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol*, 138(1), 201-206.

Iyengar, N.M., Hudis, C.A., Dannenberg, A.J. (2013). Obesity and Inflammation: New Insights into Breast Cancer Development and Progression. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, (33), 46-51.

Kabat, G.C., Kim, M.Y., Lee, J.S., Ho, G.Y., Going, S.B., Beebe-Dimer, J., Manson, J.E., Chlebowski, R.T., Rohan, T.E. (2017). Metabolic Obesity Phenotypes and Risk of Breast Cancer in Postmenopausal Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 26(12), 1730-1735.

Macis, D., Guerrieri-Gonzaga, A., Gandini, S. (2014). Circulating adiponectin and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol*, 43(4), 1226-1236.

Mahan, L.K., & Escott-Stump, S (2011). Krause: Alimentação, Nutrição e Dietoterapia. Rio de Janeiro: Elsevier.

Maharlouei, N., Bellissimo, N., Ahmadi, S.M., Lankarani, K.B. (2013). Prevalence of metabolic syndrome in pre-and postmenopausal iranian women. *Diabetes*, 16(5), 561-567.

Mann, J., Truswell, A.S. (2011). Nutrição Humana. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.

Maskarinec, G., Jacobs, S., Park, SY., Haiman, C.A., Setiawan, V.W., Wilkens, L.R., Le Marchand, L. (2017). Type II Diabetes, Obesity, and Breast Cancer Risk: The Multiethnic Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 26(6), 854-861.

Mauro, L., Pellegrino, M., De Amicis, F., Ricchio, E., Giordano, F., Rizza, P., Catalano, S., Bonofiglio, D., Sisci, D., Panno, M.L., Ando, S. (2014). Evidences that estrogen receptor alpha interferes with adiponectin effects on breast cancer cell growth. *Cell Cycle*, 13(4), 553-564.

- Miyoshi Y., Funahashi T., Kihara S., Taguchi T., Tamaki Y., Matsuzawa Y., Noguchi S. Association of serum adiponectin levels with breast cancer risk. *Clin. Cancer Res.* 2003;9(15), 5699–5704.
- Mowbray, P.K., Wilkinson, A., Tse, H.H.M. (2014). An integrative review of employee voice: identifying a common conceptualization and research agenda. *Int J Manage Rev*, 16(3), 1-19.
- Nattenmüller, C.J., Kriegsmann, M., Sookthai, D., Fortner, R.T., Steffen, A., Walter, B., Johnson, T., Kneisel, J., Katzke, V., Bergmann, M. et al. (2018). Obesity as risk factor for subtypes of breast cancer: results from a prospective cohort study. *BMC Cancer*, 18(1), 616.
- Neuhouser, M.L., Aragaki, A.K., Prentice, R.L., Manson, J.E., Chlebowski, R., Carty, C.L., Ochs-Balcom, H.M., Thomson, C.A., Caan, B.J., Tinker L.F., Urrutia, R.P., Knudtson, J., Anderson, G.L. (2015). Overweight, obesity, and postmenopausal invasive breast cancer risk: A secondary analysis of the women’s health initiative randomized clinical trials. *JAMA Oncol*, 1(5), 611–621.
- Papa, A.M., Pirfo, C.B.L., Murad, A.M., Ribeiro, G.M.Q., Fagundes, T.C. (2013). Impacto da obesidade no prognóstico do câncer de mama. *Revista Brasileira de Oncologia Clínica*, 9(31), 25-30.
- Pinheiro, A.B., Barreto-Neto, N.J.S., Rio, J.A., Crusoé, N.S.D.R., Pinto, R.M.O., Santos, I.O., Pithon, C., Machado, C.A.C., Correia, L.C.L. (2014). Associação entre índice de massa corpórea e câncer de mama em pacientes de Salvador, Bahia. *Rev Bras Mastologia*, 24(3), 76-81.
- Pischon, T., & Nimptsch, K. (2015). Obesity and cancer. Cham: Springer.
- Rogero, M.M., & Calder, P.C. (2018). Obesity, Inflammation, Toll-Like Receptor 4 and Fatty Acids. *Nutrients*, 10(4), 1-19.
- Santos, C.M.C., Pimenta, C.A.M., Nobre, M.R.C. (2007). A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. *Rev Latino-am Enfermagem*, 15(3), 508-511.
- Santos R.D., Gagliardi A.C.M., Xavier H.T., Magnoni C.D., Cassani R., Lottenberg A.M. et al. (2013). Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz sobre o consumo de Gorduras e Saúde Cardiovascular. *Arq Bras Cardiol*, 100(3), 1-40.
- Santos, TA., & Gonzaga, MFN (2018). Fisiopatologia do câncer de mama e os fatores relacionados. *Revista Saúde em Foco*, (10), 355-366.
- Sebastiani, F., Cortesi L., Sant, M., Lucarini, V., Cirilli, C., De Matteis, E., Marchi, I., Negri, R., Gallo, E., Federico, M. (2016). Increased Incidence of Breast Cancer in Postmenopausal Women with High Body Mass Index at the Modena Screening Program. *Journal of Breast Cancer*, 19(3), 283-291.

Shivappa, N., Hébert, J.R., Rosato, V., Montella, M., Serraino, D., La Vecchia, C. (2017). Association between the dietary inflammatory index and breast cancer in a large Italian case-control study. *Mol Nutr Food Res.*, 61 (3), 1-15.

Siegel, R., Ma, J., Zou, Z., Jemal, A (2014). Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 64(1), 9-29.

Tabung, F.K., Steck, S.E., Liese, A.D. Zhang J., Ma, Y., Johnson, K.C., Lane, D.S., Qi, L., Snetselaar, L., Vitolins, M.Z., Ockene, J.K., Hebert, J.R. (2017). Patterns of change over time and history of the inflammatory potential of diet and risk of breast cancer among postmenopausal women. *Breast Cancer Research and Treatment*, 159(1), 139–149.

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Thaís Rodrigues Nogueira - 30%

Camila Guedes Borges de Araújo – 10%

Daniele Rodrigues Carvalho Caldas – 10%

Emilene Maciel e Maciel – 10%

Maria da Cruz Moura e Silva – 10%

Gilmara Péres Rodrigues – 30%