



A CORRELAÇÃO ENTRE OBESIDADE E CÂNCER DE MAMA E O POSSÍVEL IMPACTO DA PANDEMIA DA COVID-19 NESSAS COMORBIDADES

Líria Gomes Trabaquini¹, Vitória Baridoti Manzan¹, Fabiana Rodrigues Silva Gasparin²

¹Acadêmicas do curso de medicina da Universidade Cesumar (UNICESUMAR).

²Professora Adjunta do curso de medicina da Universidade Cesumar (UNICESUMAR).

E-mail: liria.trabaquini@hotmail.com

Recebido em: 15/05/2022 – Aprovado em: 15/06/2022 – Publicado em: 30/06/2022

DOI: 10.18677/EnciBio_2022B1

trabalho licenciado sob licença [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

RESUMO

O câncer de mama se configura como um dos tipos mais frequentes no sexo feminino e destaca-se pela estreita relação com a obesidade. A atual pandemia da COVID-19 acarretou acentuadas alterações nos hábitos de vida da população, promovendo aumento da prevalência da obesidade. Somado a isso, os protocolos de distanciamento social impostos pela pandemia, proporcionaram menor procura pelos métodos de rastreamento de diferentes patologias, como o câncer de mama, o que levou a déficits diagnósticos nos estágios iniciais da doença, resultando em pior prognóstico do câncer de mama. Nesse sentido, o presente trabalho objetivou avaliar a relação entre obesidade e câncer de mama, além de analisar a influência da pandemia da COVID-19 frente a ambas as comorbidades. Posto isso, a metodologia aplicada é descrita como uma pesquisa exploratória embasada em um levantamento bibliográfico a respeito do tema abordado. Diversos artigos foram selecionados sobre o assunto para que a fundamentação teórica fosse elaborada a partir de suas informações mais relevantes. Portanto, as autoras deste trabalho ampliaram os conhecimentos sobre a correlação entre obesidade e câncer de mama e estabeleceram a interferência da pandemia sobre este cenário, construindo, desta forma, uma fonte de dados para futuras pesquisas.

PALAVRAS-CHAVE: Neoplasia; Sobrepeso; SARS-CoV-2.

THE CORRELATION BETWEEN OBESITY AND BREAST CANCER AND THE POSSIBLE IMPACT OF THE COVID-19 PANDEMIC ON THESE COMORBIDITIES

ABSTRACT

Breast cancer is one of the most frequent types of cancer in the feminine sex, and stands out for its strict relation with obesity. The COVID-19 pandemic brought serious changes in people's life habits, promoting an increase in the prevalence of obesity. In addition, the protocols of social distancing imposed by the pandemic, provided less demand for methods of screening for different pathologies, such as breast cancer, which led to diagnostic deficits in the early stages of the disease, resulting in a worse prognosis of breast cancer. In this sense, the present study aimed to evaluate the relationship between obesity and breast cancer, in addition to analyzing the influence of the COVID-19 pandemic in relation to both comorbidities. Having said that, the applied methodology is described as exploratory research based on a bibliographic survey on the subject addressed. Several articles were selected on the subject so that the theoretical foundation could be elaborated from its most relevant information. Therefore, the authors of this study expanded the knowledge about the correlation between obesity and breast cancer and established the interference of the pandemic on this scenario, thus building a data source for future research.

KEYWORDS: Cancer; Obesity; SARS-CoV-2.

INTRODUÇÃO

A obesidade tem ganhado destaque no cenário mundial devido a morbimortalidade, já que é capaz de afetar indivíduos de todas as faixas etárias, independentemente da classe social. Nesse sentido, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que em 2025, 2,3 bilhões de adultos estarão acima do peso, sendo que desse total, pelo menos cerca de 700 milhões estarão em estado de obesidade. No Brasil, houve um aumento da prevalência da obesidade, de forma que os índices se alteraram de 11% da população em 2006 para 18,9% em 2016 (BRASIL, 2020; MALVEIRA *et al.*, 2021).

A obesidade está relacionada com diversas comorbidades, dentre elas o câncer de mama. Esse tipo de câncer afeta majoritariamente a população feminina, com aproximadamente 2,3 milhões de casos mundiais em 2020, sendo a causa mais frequente de morte por câncer nessa população. No Brasil, a estimativa para 2021 encontra-se em torno de 66.280 novos casos da doença, afetando predominantemente mulheres a partir dos 40 anos, com maior incidência na perimenopausa e pós-menopausa. Fatores genéticos e ambientais, como o estilo de vida e a alimentação podem influenciar o desenvolvimento e o prognóstico do câncer de mama (INCA, 2021a).

Mulheres obesas no estado menopausal possuem prognósticos mais desfavoráveis para o câncer de mama após a menopausa, em função da alteração na fonte de secreção primária de estrogênio, visto que na pré-menopausa predominam os ovários e na pós menopausa, os adipócitos. A obesidade promove hiperplasia e hipertrofia dos adipócitos e, portanto, determina a relação com o maior risco de câncer de mama (BHARDWAJ *et al.*, 2019).

O atual cenário imposto pela pandemia da COVID-19 afetou a esfera clínico-diagnóstica e os hábitos de vida da população. Houve aumento da prevalência da obesidade devido à instalação de hábitos alimentares inadequados e a menor prática de exercícios físicos, além do declínio nos índices de rastreamento para o câncer de mama, culminando em um diagnóstico tardio, aumentando as

complicações e o índice de mortalidade das pacientes (MAIO *et al.*, 2021; SMETHERMAN, 2021).

Este trabalho é uma revisão de literatura acerca da correlação da obesidade com o câncer de mama e aborda também uma análise do possível impacto que a pandemia determinará para a população nessas esferas. O estudo justifica-se, visto que essas enfermidades são cada vez mais prevalentes na população, acarretando aumento da morbimortalidade em geral e, mais especificamente, nas mulheres, causando grandes prejuízos pessoais, sociais e no sistema de saúde. Portanto, o objetivo desta pesquisa é colaborar com mais informações a respeito deste tema para o mundo científico, de forma que sirva como base para futuras pesquisas e contribua para a conscientização da população sobre a importância do rastreamento do câncer de mama e do emprego de hábitos de vida saudáveis.

O presente estudo é pautado sob a vertente exploratória, a qual tem por finalidade o aprimoramento de hipóteses, de forma que seja alcançada maior familiaridade com o tema a ser abordado. Isso permite que o pesquisador amplie seus conhecimentos a respeito do campo de estudo, além de gerar informações capazes de contribuir não somente para a presente pesquisa, mas também para futuras análises sobre o assunto (DANTAS; AMORIM, 2017; OLIVEIRA, 2011).

Este estudo também engloba aspectos bibliográficos, visto que diversas fontes de dados secundárias foram utilizadas para a elaboração da fundamentação teórica do tema abordado. Nesse aspecto, a pesquisa bibliográfica busca o levantamento de diversas referências de forma a serem comparadas e diferenciadas frente a seus pontos mais relevantes, de maneira que os pesquisadores disponham de embasamentos teóricos prévios suficientes para a elaboração do trabalho (LIMA; MIOTO, 2007).

Nesse contexto, para a elaboração deste trabalho, foram utilizadas as seguintes bases de dados: *Scielo, Up to Date, PubMed, National Library of Medicine e Wiley Online Library*. Os artigos selecionados foram provenientes tanto da língua inglesa quanto da língua portuguesa, com data de publicação nos bancos de dados previamente mencionados nos últimos seis anos. Para a busca desses artigos foram utilizados descritores em inglês e português, sendo: “*Obesity and breast cancer*”; “*breast cancer and hormones*”; “*breast cancer*” e “*Pandemia COVID-19 e o rastreamento do câncer de mama*”.

Em síntese, os dados obtidos foram agrupados em subtemas de forma que a análise do material pudesse ser feita de maneira adequada, englobando os aspectos mais relevantes de cada artigo selecionado, a fim de ampliar e reunir o conhecimento adquirido frente ao tema explorado.

EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DE MAMA E DA OBESIDADE ASSOCIADAS À PANDEMIA

A obesidade consiste em uma alteração do estado nutricional, definida pela Organização Mundial da Saúde como excesso de gordura corporal em quantidade capaz de determinar prejuízos à saúde. O peso corporal e a distribuição de gordura podem ser utilizadas na aferição da obesidade, no entanto, atualmente, o índice de massa corporal (IMC) é a maneira mais utilizada para se quantificar o excesso de gordura, embora apresente baixa sensibilidade diagnóstica, visto que tende a supervalorizar a quantidade de massa adiposa em indivíduos ativos quanto a prática de atividades físicas e subestimá-la em pessoas sarcopênicas como os idosos. De acordo com a escala do IMC, calculada pela relação entre peso corporal frente à altura, de 18,5 a 24,9 o indivíduo é considerado eutrófico, 25 a 29,9 é considerado

sobrepeso e maior que 30 é classificado obeso (ABESO, 2016; GERSHUNI *et al.* 2016).

Nesse sentido, a obesidade tornou-se um fator de extrema preocupação, tomando proporções globais devido a sua prevalência crescente e fatores etiológicos determinantes, dentre estes, um perfil alimentar inadequado e a baixa realização de exercícios físicos (DIAS *et al.*, 2017). Nesse contexto, a obesidade está associada ao aumento no risco do desenvolvimento de diversas doenças crônicas, sendo fatores contribuintes para o desdobramento da síndrome metabólica (LINK; REUE, 2017).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, o sobrepeso e a obesidade já afetam mais de dois bilhões de indivíduos em todo o mundo. Além disso, como Malveira *et al.*, (2021) trouxeram em sua obra ao abordarem a pesquisa realizada pela Associação Brasileira para Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica, a população adulta pode aumentar consideravelmente até 2025, atingindo a marca de 2,3 milhões de indivíduos com sobrepeso e mais de 700 milhões de pessoas com obesidade. A última década, no Brasil, marcou um salto na prevalência da obesidade, sofrendo um acréscimo de 11% em 2006 para 18,9% em 2016. Neste ano, grande parte da população maior de idade, aproximadamente 1,9 bilhão, encontrava-se relativamente acima do peso, sendo que dentre eles, a obesidade prevaleceu em mais de 650 milhões (BRASIL, 2020; MALVEIRA *et al.*, 2021).

Diversos fatores, como mudanças ambientais e sociais podem colaborar para a criação de ambientes favoráveis para o desenvolvimento da obesidade, já que podem alterar hábitos alimentares e atividades físicas que antes eram praticadas de forma ativa e adequada. Nesse contexto, cita-se a pandemia da COVID-19, iniciada em meados de março de 2020, que modificou drasticamente a rotina de milhares de pessoas por todo o mundo. A imposição de normas sociais na pandemia levou ao confinamento das pessoas em suas casas, a fim de evitar o possível contato com a doença. Observou-se, ainda, um declínio geral na prática de exercícios físicos, atingindo um acréscimo de 28,6% no comportamento sedentário (ROMERO-BLANCO *et al.*, 2020).

Em relação ao quesito nutricional, houve um aumento considerável no consumo de alimentos ultra processados, os quais geralmente contêm altos índices glicêmicos (ZUPO *et al.*, 2020). Além disso, observa-se que a pandemia ocasionou diversas mudanças nos protocolos de abastecimento alimentar, como uma maior rigidez frente às inspeções dos produtos e atrasos no transporte dos alimentos. Todos esses elementos contribuíram para uma restrição alimentar aos consumidores, de maneira que ficaram sem acesso à alimentos frescos, favorecendo ainda mais a escolha de alimentos ultraprocessados e *fast-foods* em detrimento de comidas saudáveis (PAREKH; DEIERLEIN, 2020; RUIZ-ROSO *et al.*, 2020). Como consequência, a obesidade, que já era extremamente preocupante no Brasil, apresentou números cada vez maiores desde o início da pandemia, uma vez que a população encontrou dificuldades não só relacionadas à prática de exercícios físicos, mas também, à alimentação saudável (MARTINEZ-FERRAN *et al.*, 2020).

Sob esse ponto de vista, além de fatores ambientais, como os hábitos de vida, predisposições genéticas também podem estar associadas ao desenvolvimento da obesidade, visto que a herdabilidade da obesidade encontra-se em 50-70% dos casos. Recentemente, pesquisas genômicas identificaram loci relacionados ao acúmulo e distribuição de gordura, os quais identificaram associações estatísticas significativas frente ao sexo feminino em detrimento do masculino (LINK; REUE, 2017).

Dessa forma, ainda que as mulheres apresentem maiores quantidades do tecido adiposo benigno (gluteofemoral), o qual contém baixas taxas de lipólise, elas sofrem interferência de outros fatores, sendo o principal o hormonal, representado pelo estrogênio (LEENERS *et al.*, 2017). A obesidade e o ganho de peso tendem a estar associados à positividade dos receptores de estrogênio, especialmente em mulheres na pós-menopausa, as quais já tiveram contato com esse hormônio por muitos anos. Dessa forma, quanto mais prolongado for o tempo de exposição, maior a probabilidade de se desenvolver doenças de caráter maligno, como o câncer (BHARDWAJ *et al.*, 2019).

De acordo com a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS, 2021), o câncer ocupa a segunda posição entre as principais causas de morte no mundo. Dessa maneira, o câncer de mama é o segundo tipo mais comum (2,09 milhões de casos), e ocupa o quinto lugar entre os de maior mortalidade (627 mil mortes por ano). O câncer de mama é originado pela multiplicação descontrolada de células mamárias anormais, formando um tumor com capacidade de invadir outros órgãos (INCA, 2021b). Esse tipo de câncer possui ampla classificação histológica, entretanto, apresenta heterogeneidade estrutural, sendo tumores prevalentemente epiteliais. O tipo histológico mais frequente é o câncer ductal invasor, 47 a 75% dos casos (SANTOS JUNIOR; SOARES, 2012).

A neoplasia mamária é a que possui a maior incidência mundial em mulheres, apresentando mais de 1,5 milhão de diagnósticos por ano (SUN *et al.*, 2017). Apesar de raro, esse câncer também atinge os homens, determinando somente 1% do total dos casos da doença (INCA, 2021b). A taxa de mortalidade nacional por câncer de mama, em 2019, foi de 14,23 óbitos/100.000 mulheres, com os maiores índices nas regiões Sul e Sudeste (INCA, 2021c). Diante disso, além do sexo (maior frequência em mulheres), o envelhecimento é um dos principais fatores de risco para o câncer de mama (SUN *et al.*, 2017). Segundo Kaminska *et al.* (2015), essa neoplasia é mais comum de acometer mulheres próximas da menopausa, tendo menor ocorrência em mulheres com menos de 45 anos.

Frente a atual pandemia de Covid-19, a esfera clínico-diagnóstica foi afetada. Observou-se que, com as medidas restritivas, houve adiamento de diversas consultas médicas, incluindo, a realização de exames tradicionais e de rastreo, como a mamografia e o ultrassom. Com isso, o rastreo de cânceres foi prejudicado, dentre estes o de mama, esse fato pode culminar em um diagnóstico tardio, aumentando as complicações e o índice de mortalidade das pacientes (MAIO *et al.*, 2021; SMETHERMAN, 2021).

A redução da morbimortalidade por câncer poderia ser obtida através da melhoria no estilo de vida, evitando esses fatores de risco, associada a conscientização da população e aos serviços de saúde acessíveis e aperfeiçoados, que possibilitem o diagnóstico e o tratamento precoce da doença (OPAS, 2021).

PATOGENIA DA OBESIDADE

A obesidade origina-se da associação entre fatores genéticos e ambientais. Indivíduos obesos apresentam um perfil de desbalanço energético, de forma que há maior armazenamento de energia em detrimento do gasto da mesma (BRASILEIRO FILHO, 2016; FARIAS, 2020).

Sabe-se que o sistema nervoso central está sujeito à interferências periféricas, capazes de auxiliar na tomada de decisão quanto à ingestão ou não de determinado alimento. A ingestão alimentar e o balanço energético estão sujeitos ao controle de diversos neuropeptídeos, os quais são divididos em orexígenos,

estimuladores do apetite, e anorexígenos, os quais exercem efeito antagonista, inibindo o apetite. Dentre os primeiros, estão o neuropeptídeo Y (NPY) e o peptídeo agouti (AgRP), já em relação aos últimos, estão o hormônio estimulador de melanócito alfa, o qual é liberado pela pró-opiomelanocortina (POMC), e o transcrito relacionado com a cocaína e a anfetamina (CART). Nesse sentido, tanto os neuropeptídeos orexígenos quanto os anorexígenos são sensíveis aos sinais periféricos proporcionados por hormônios como a leptina, a grelina e a insulina. Dessa forma, esses sinais são enviados ao sistema nervoso central (SNC), seja por nervo vago (X) ou pelo tronco cerebral, atingindo o hipotálamo e seus núcleos, sendo os principais relacionados ao balanço energético o núcleo arqueado (ARC); o núcleo paraventricular (PVN); o núcleo ventromedial (VMN) e a área hipotalâmica lateral (AHL) (BRASILEIRO FILHO, 2016; FARIAS, 2020).

Dentre os hormônios citados, a leptina é um dos mais importantes, sendo responsável por promover a saciedade e manter a homeostase energética. Sabe-se que a leptina possui um receptor próprio, denominado LERP ou ORB, e, ao se ligar a esse receptor no núcleo arqueado, estimula a expressão de POMC/CART, gerando uma cascata de inibição de NPY e AgRP, o que conseqüentemente gera o aumento do gasto energético. Nota-se que indivíduos obesos tendem a apresentar níveis séricos mais elevados de leptina, fato esse que pode vir a determinar um estado de resistência a esse hormônio, já que a exposição exacerbada a esse pode tornar seus respectivos receptores menos sensíveis, levando ao aumento sustentado de leptina. Outra hipótese seria a de um possível defeito no receptor da leptina (ORB) proveniente de uma mutação no gene OB, codificador do hormônio (KLOK *et al.*, 2007; BRASILEIRO FILHO, 2016; FARIAS, 2020).

A insulina, juntamente com a leptina, são sinalizadores hormonais periféricos de adiposidade. No entanto, indivíduos obesos tendem a expressar resistência à ação da insulina, além de um aumento de seus fatores de crescimento associados como IGF-1 (KOLB; ZHANG, 2020; FARIAS, 2020). Além disso, a insulina é capaz de inibir a lipólise em situações fisiológicas normais, função que encontra-se comprometida em obesos. Com isso, há maior liberação de ácidos graxos livres, ocasionando um depósito difuso de lipídios em diversos órgãos, o que conseqüentemente pode gerar uma alça positiva sobre a resistência à insulina, agravando-a e aumentando ainda mais as chances do desenvolvimento da síndrome metabólica (IYENGAR *et al.*, 2015).

Outro hormônio com ação periférica capaz de interferir no processamento central do apetite é a grelina, estimulando a fome rapidamente, uma vez que ativa os neuropeptídeos NPY e AgRP enquanto inibe os neurônios POMC. Dessa forma, os níveis de grelina aumentam antes das refeições e diminuem após as mesmas. No entanto, em obesos, nota-se que os valores pós-prandiais de grelina são ainda menores, o que pode resultar em um maior aporte de alimentos e na conseqüente manutenção da obesidade, já que não existe um controle inibitório frente a fome (KLOK *et al.*, 2007; BRASILEIRO FILHO, 2016; FARIAS, 2020).

O tecido adiposo também é capaz de secretar a adiponectina, substância com propriedades anti-inflamatórias que age desde a modulação do mecanismo lipídico, por meio da oxidação de ácidos graxos, até a inibição da expressão de neurônios codificadores de NPY e AgRP, o que contribui para o aumento da resistência à insulina. Nesse sentido, seus níveis encontram-se reduzidos em indivíduos obesos (GERSHUNI *et al.*, 2016; BRASILEIRO FILHO, 2016; FARIAS, 2020).

A obesidade é também caracterizada por um estado inflamatório contínuo, ocasionado pela disfunção do tecido adiposo, de forma que há uma mudança no

subtipo dos macrófagos de M2 para M1, estado pró-inflamatório que estimula a liberação de diversas citocinas pró-inflamatórias, como TNF alfa e IL-6 (FALLONE *et al.*, 2018). Nesse sentido, no estado obeso, pode-se observar uma hipertrofia e hiperplasia dos adipócitos maduros. Na primeira situação (hipertrofia), ocorre uma alteração significativa na composição do secretoma desta célula, ocasionada pelo estresse mecânico da expansão juntamente com a redução do suprimento de oxigênio, fato que corrobora para o aumento dos níveis de citocinas, quimiocinas pró-inflamatórias e lipólise, favorecendo a liberação de ácidos graxos livres (KOLB; ZHANG, 2020).

Além disso, os adipócitos ficam mais suscetíveis à morte celular, de maneira que ocorre a liberação de padrões moleculares associados ao perigo (DAMP'S), fato que determina a ativação ainda maior de macrófagos e linfócitos. Com isso, esses macrófagos atraídos passam a ocupar os entornos do adipócito morto, dando origem a uma estrutura histológica que se parece com uma coroa (CLS) (KOLB; ZHANG, 2020). Essa estrutura também está relacionada com a liberação de ácidos graxos livres, os quais potencializam ainda mais o estado inflamatório por meio da interação com receptor *toll-like* 4, aumento de citocinas (IL-1B, IL-6, TNF- α , PGE-2) e sinalização NF- κ B, fatores que induzem a atividade de elementos contribuintes para o desenvolvimento do processo tumoral, além de implicar em hiperinsulinemia e ao estímulo aumentado da enzima aromatase, favorecendo especificamente a gênese de cânceres mamários (GERSHUNI *et al.*, 2016).

MECANISMOS ENVOLVIDOS NA CARCINOGENESE DA MAMA

As mamas passam por diferentes estágios evolutivos. O processo se inicia, majoritariamente, na puberdade, momento em que ocorre o início da secreção de estrogênio e progesterona pelos ovários, e “termina” na menopausa, estágio esse em que acontece a involução estromal juntamente com a substituição do tecido fibroso mamário por tecido adiposo, o qual passa a converter os androgênios provenientes da adrenal em estrogênio por meio da ação da enzima aromatase, encontrada nos adipócitos (BHARDWAJ *et al.*, 2019).

Os andrógenos mais importantes em vigor nas mulheres são testosterona, diidrotestosterona (DHT), androstenediona, deidroepiandrosterona (DHEA) e sulfato de DHEA. A testosterona livre é transformada em DHT pela 5 α -redutase ou convertida em estradiol pela aromatase ao adentrar nas células alvo, contribuindo para a gênese de uma possível neoplasia mamária. Outros androgênios também podem contribuir para essa patogênese ao estimular a síntese do fator de crescimento epidérmico (EGF) e, eventualmente, outros fatores de crescimento no interior do epitélio mamário (BHARDWAJ *et al.*, 2019; SOMMER; FUQUA, 2001).

Sabe-se que dentre os fatores de risco para o desenvolvimento de uma neoplasia mamária estão a idade, sendo as mulheres mais vulneráveis aquelas que estão na faixa dos 50 anos, e, as influências hormonais, já que grande parte dos cânceres de mama estão relacionados à exposição hormonal crônica associada ao tecido geneticamente vulnerável, muitas vezes proveniente de uma menarca antecipada, menopausa tardia ou até mesmo de uma gravidez em idade avançada (após 35 anos) (BRASILEIRO FILHO, 2016; BHARDWAJ *et al.*, 2019).

Os carcinomas mamários podem ser hereditários ou espontâneos. Nota-se que os primeiros estão associados as mutações nos genes BRCA1 e BRCA2, sendo ambos considerados genes supressores tumorais, responsáveis pelo controle do ciclo celular e prevenção da possível multiplicação de DNA defeituoso. No entanto, ainda que a mutação nesses genes seja mais comum, outros genes também podem

ser afetados, sendo: o p53, CHECK2 e PTEN. Nesse contexto, os carcinomas associados as mutações no BRCA1 caracterizam-se por serem, em geral, pouco diferenciados, com margens de crescimento infiltrativas, terem acometimento linfocitário e serem negativos para receptores de estrogênio e HER2/neu. Em contrapartida, os tumores ocasionados por mutações em BRCA2 costumam ser positivos para receptores de estrogênio, além de expressarem ciclina D1 e p27 (BRASILEIRO FILHO, 2016).

Os tumores espontâneos são aqueles mais relacionados a exposição hormonal prolongada, sendo extremamente rara a mutação nos genes previamente mencionados (<5%). Nesse sentido, esses tumores podem ser classificados em tumores RE-positivos (receptor de estrógeno) e HER2/neu-negativos; tumores RE-negativos e HER2/neu-negativos; tumores positivos para HER2/neu e negativos para RE e tumores positivos tanto para HER2/neu quanto para RE (BRASILEIRO FILHO, 2016; KUMAR *et al.*, 2013). Geralmente, os tumores que apresentam superexpressão do proto-oncogene HER2/neu apresentam baixas expectativas quanto ao prognóstico, já que pelo menos 30% desses casos estão relacionados a metástases (KUMAR *et al.*, 2013).

O tecido mamário é vulnerável a ação hormonal e está repleto de receptores, principalmente de estrogênio, o qual, quando estimulado, apresenta alta capacidade mitogênica, sendo capaz de aumentar o número de células G0 / G1 que entram no ciclo celular, resultando, portanto, em maior proliferação. Sob esse ponto de vista, foi demonstrado que existem dois tipos de receptor de estrogênio, o ER α e o ER β . O ER α está presente em aproximadamente 50-80% das neoplasias mamárias, e sua expressão sugere um bom prognóstico juntamente com menor probabilidade de recorrência. Em contrapartida, o ER β também foi encontrado em cânceres de mama e pressupõe-se uma determinada interferência tanto na sensibilidade quanto na resistência hormonal (BHARDWAJ *et al.*, 2019). Existe, ainda, um terceiro tipo de receptor, o GPER (receptor de estrogênio acoplado a proteína G), o qual está presente em quase todos os tipos de câncer de mama além de estar associado a prognósticos ruins, tumorigênese e resistência terapêutica (RASHA *et al.*, 2019).

A ação dos receptores de estrogênio está associada ao aumento da interação com proteínas co-ativadoras do DNA, de forma que quando superestimuladas podem facilitar e induzir à transcrição e proliferação celular. No entanto, o estrogênio também pode contribuir para a ativação por vias que não necessariamente são dependentes da interação RE-ligante, dessa forma, a proliferação torna-se desenfreada e independente (BHARDWAJ *et al.*, 2019).

No climatério o hormônio acima citado apresenta um papel fundamental, contribuindo para a proliferação e morfogênese ductal. No entanto, a exposição prolongada a este pode acarretar em um estímulo proliferativo excessivo, culminando em erros de replicação e mutações cruciais para o desenvolvimento de uma neoplasia. Dessa forma, justifica-se a maior vulnerabilidade de mulheres na pós-menopausa, além do fato de essas mulheres apresentarem maior adiposidade nas mamas devido a substituição fisiológica do tecido fibroso por adiposo após a menopausa (IYENGAR *et al.*, 2015 ; BHARDWAJ *et al.*, 2019).

Nessa perspectiva, além da interferência hormonal, observa-se, ainda, que duas vias metabólicas principais podem estar superestimuladas na patogênese dos carcinomas mamários, a via P13K/ AKT e a via JUN/ MAPK, ambas envolvidas no controle do ciclo celular, de forma que, quando estimuladas de maneira desenfreada, resultam na proliferação excessiva e mutações novas, fatores preponderantes na instalação de um processo tumoral. Além disso, a amplificação

de genes como o RAS e MYC também foram relatados em alguns cânceres de mama (KUMAR *et al.*, 2013; RASHA *et al.*, 2019).

Dessa forma, a ativação dessas vias pode gerar outros sinais e acabar por impulsionar outras vias efetoras a jusante, como a via do NF- κ B, a qual promove proliferação, controle negativo frente a apoptose, criação de novos vasos sanguíneos, quimiorresistência e favorece a disseminação do tumor (RASHA *et al.*, 2019).

CORRELAÇÃO FISIOPATOLÓGICA ENTRE OBESIDADE E CÂNCER DE MAMA

De acordo com Menezes *et al.* (2021), existem três mecanismos principais associados à fisiopatologia entre câncer e obesidade: adipocinas, hormônios sexuais e via da insulina IGF-1. Sob esse ponto de vista, na obesidade o tecido adiposo sofre disfunção, ocorrendo a diminuição nos macrófagos M2 (anti-inflamatórios) e o aumento do subtipo M1 (pró-inflamatório), de forma que os adipócitos passam a secretar ampla variedade de citocinas pró-inflamatórias, contribuindo para a instalação do processo de inflamação crônico, o qual estabelece condições favoráveis para o desenvolvimento de um microambiente tóxico propício a proliferação e metástase de células cancerígenas mamárias (MENEZES *et al.*, 2021). Nesse contexto, as principais citocinas envolvidas são a interleucina 6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), sendo que a primeira pode ser ativada por vias a jusante, como por meio da interleucina 8 (IL-8) (RASHA *et al.*, 2019).

Dessa forma, a IL-6 ativa diversas vias de sinalização, dentre elas a proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK), quinase janus (JAK2) e transdutor de sinal e ativador de transcrição 3 (STAT3). Essas vias regulam o metabolismo e a proliferação celular, e quando hiper estimuladas induzem a migração e invasão de células do câncer de mama. A IL-6 também atua sobre o controle da proliferação e sobrevivência de células cancerosas e sobre a formação de novos vasos sanguíneos através da síntese de prostaglandina E2 (PGE2) e cicloxigenase 2 (COX2) (RASHA *et al.*, 2019).

Secretado por macrófagos que envolvem os adipócitos obesos, o TNF- α está relacionado com a ativação das vias MAPK 1 e 2 e PI3K/AKT, modulando a proliferação de células cancerosas, além de desviar as células da fase dormente G0/G1 do ciclo celular, favorecendo o alcance e a eficácia da quimio e radioterapia. Assim, evidencia-se a ambiguidade na ação do TNF- α ao atuar tanto no estímulo quanto na inibição do crescimento de células do câncer de mama (RASHA *et al.*, 2019).

O excesso de citocinas juntamente com a PGE2 favorece a ampla transcrição do gene da aromatase do citocromo P450 19 (CYP19), o qual codifica a aromatase, enzima responsável pela produção de estrogênio nos adipócitos, fato esse que contribui ainda mais para a proliferação celular, já que o estrogênio é considerado um hormônio mitogênico. Nesse contexto, como discutido anteriormente, mulheres obesas e na pós-menopausa são ainda mais vulneráveis ao desenvolvimento do câncer de mama devido ao tempo de exposição prolongado a esse hormônio e a quantidade acentuada de tecido adiposo nas mamas, o que gera a liberação excessiva de estrogênio (RASHA *et al.*, 2019).

Existem duas adipocinas com ações antagonistas envolvidas no processo acima mencionado, a leptina e a adiponectina. Nesse contexto, sabe-se que a leptina encontra-se em excesso nos indivíduos obesos, já que os mesmos tendem a apresentar resistência a esse hormônio. Nesse cenário, a leptina é capaz de interferir no processo de carcinogênese mamária, visto que ao interagir com o

receptor ativa diversas vias de sinalização, entre estas: Janus quinase / transdutor de sinal e ativador de sinalização de transcrição (Stat), MAPK / ERK, PI3K / Akt e inibe vias de sinalização de citocinas, culminando na sobrevivência das células cancerosas, proliferação e metástase (KANG *et al.*, 2018). A leptina também interfere na via do estrogênio, já que é capaz de estimular a aromatase e ativar os receptores de estrogênio alfa em células cancerosas (KASIAPPAN; RAJARAJAN, 2017).

A adiponectina apresenta ações anti-inflamatórias e sensibilizantes à insulina, além de estimular a proteína quinase ativada por AMP e inativar as vias MAPK, exercendo propriedade anticâncer ao induzir apoptose e inibir a angiogênese e metástase no câncer de mama associado à obesidade (KASIAPPAN; RAJARAJAN, 2017). No entanto, em indivíduos obesos essa adipocina encontra-se em baixas concentrações, conseqüentemente, essa parcela da população torna-se mais suscetível à instalação do câncer de mama, visto que todos os mecanismos previamente citados encontram-se prejudicados (KOLB; ZHANG, 2020).

Além desses mecanismos, existe ainda a influência da insulina e do fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1). Nesse sentido, por consequência da resistência à insulina apresentada por indivíduos obesos, esses manifestam hiperinsulinemia. Essa situação está associada a um mau prognóstico para o câncer de mama, visto que o excesso desse hormônio diminui a taxa circulante de globulina de ligação ao hormônio sexual (SHBG) por meio da inibição da produção hepática mediada pela insulina, a qual também intensifica a produção do IGF-1 que aumenta os níveis de estrogênio através da superestimulação da aromatase. Tanto a insulina quanto o IGF-1 terão ação mitogênica intensa sobre as células tumorais, pois ao interagirem com seus respectivos receptores estimulam as vias PI3K / Akt / mTOR e Ras / Raf / MAPK (IYENGAR *et al.*, 2015; PICON-RUIZ *et al.*, 2017).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em síntese, todos esses mecanismos discutidos atuam em conjunto na fisiopatologia da obesidade e do câncer de mama, favorecendo a proliferação, sobrevivência e metástase das células cancerígenas. Destaca-se a maior vulnerabilidade de pacientes obesos ao desenvolvimento do câncer de mama e também pior prognóstico do mesmo.

Tendo em vista os aspectos observados, conclui-se que a obesidade apresenta interferência preponderante sobre o câncer de mama, situação comprovada pela maior taxa de mulheres obesas que desenvolvem tal neoplasia comparado com mulheres não obesas. Somado a isso, em 2020, as alterações dos hábitos de vida da população e as medidas de isolamento social impostas pela pandemia da COVID-19, resultaram em maior propensão ao desenvolvimento da obesidade e prejuízo no rastreamento e diagnóstico do câncer de mama, retardando o início do tratamento.

Após a pesquisa destaca-se a importância de aprofundar os estudos acerca dessa correlação entre o câncer de mama e a obesidade. E ainda, introduzir novas vertentes de pesquisa associadas a outras síndromes metabólicas, como o diabetes, já que é notável as crescentes taxas desses distúrbios na população, podendo interferir no desenvolvimento de neoplasias mamárias. Além disso, salienta-se a continuidade dos estudos acerca da interferência da pandemia na saúde da população, visando avaliar as consequências nos hábitos de vida e desenvolvimento de patologias.

REFERÊNCIAS

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA. **Diretrizes brasileiras de obesidade**. 4. ed. São Paulo: ABESO, 2016. Disponível em: <https://abeso.org.br/wp-content/uploads/2019/12/Diretrizes-Download-Diretrizes-Brasileiras-de-Obesidade-2016.pdf>. Acesso em: 21 jul. 2021.

BHARDWAJ, P.; AU, C.M.C.; MARTIN, A.B.; LADUMOR, H.; OSHCHEPKOVA, S.; *et al.*; Estrogens and breast cancer: Mechanisms involved in obesity-related development, growth and progression. **The Journal of steroid biochemistry and molecular biology**, v. 189, p. 161-170, 2019. Doi: 10.1016/j.jsbmb.2019.03.002.

BRASILEIRO FILHO, G. B.; patologia. In: **Bogliolo, patologia**, p. 369-373.2016.
BRASIL, Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Sobrepeso e Obesidade em Adultos**. Brasília, DF, 2020. Disponível em: https://www.cfn.org.br/wp-content/uploads/2020/11/20201113_Relatorio_PCDT_567_Sobrepeso_e_Obesidade_em_adultos.pdf. Acesso em 21 jul. 2021.

DANTAS, O.F. AMORIM, M.V. Pesquisa exploratória: aplicando instrumentos de geração de dados-observação, questionário e entrevista. In: **Educere-Congresso Nacional de Educação**. 2017.

DIAS, P. C.; HENRIQUES, P.; ANJOS, L.A.; LUCIENE, B. Obesidade e políticas públicas: concepções e estratégias adotadas pelo governo brasileiro. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 33, p. e00006016, 2017. Disponível em: <SciELO - Brasil - Obesidade e políticas públicas: concepções e estratégias adotadas pelo governo brasileiro>. Acesso em: 24 abr. 2022. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00006016>

FALLONE, F.; DEUDON, R.; MULLER, C.; VAYSSE, C. Cancer du sein, obésité et tissu adipeux-Un trio à haut risque. **médecine/sciences**, v. 34, n. 12, p. 1079-1086, 2018. Disponível em: <Cancer du sein, obésité et tissu adipeux - Un trio à haut risque | médecine/sciences (medecinesciences.org)>. Acesso em: 24 abr. 2022. <https://doi.org/10.1051/medsci/2018298>

FARIAS, G. **Fisiopatologia da obesidade**. 1ª edição. Editora: Contentus, 2020.

GERSHUNI, V.; AHIMA, R.S.; TCHOU, J.; Obesity and breast cancer: a complex relationship. *Current surgery reports*, v. 4, n. 4, p. 14, 2016. <https://doi.org/10.1007/s40137-016-0134-5>.

INCA - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Controle do câncer de mama**: conceito e magnitude. Conceito e magnitude. 2021a. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/controle-do-cancer-de-mama/conceito-e-magnitude>. Acesso em: 21 jul. 2021a.

INCA - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Tipos de câncer**: câncer de mama. Câncer de mama. 2021b. Disponível em:

<https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-mama>. Acesso em: 21 jul. 2021b.

INCA - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva **Atlas da mortalidade**. Rio de Janeiro: INCA, 2021c. Base de dados. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/app/mortalidade> Acesso em: 18 jan 2021c.

IYENGAR, N.M; HUDIS, C.A.; DANNENBERG, A.J.; Obesity and cancer: local and systemic mechanisms. **Annual review of medicine**, v. 66, p. 297-309, 2015. Disponível em: <Obesity and cancer: local and systemic mechanisms - PubMed (nih.gov)>. Acesso em: 24 abr. 2022. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-050913-022228>

KAMIŃSKA, M.; CISZEWSKI, T.; ŁOPACKA-SZATAN, K.; MIOT ŁA, P.; STAROS ŁAWSKA, E. Breast cancer risk factors. **Menopausal Review**, v. 3, p. 196–202, 2015. <https://dx.doi.org/10.5114%2Fpm.2015.54346>.

KANG, C.; LEROITH, D.; GALLAGHER, E. J. Diabetes, Obesity, and Breast Cancer. **Endocrinology**, v. 159, n. 11, p. 3801–3812, 2018. <https://doi.org/10.1210/en.2018-00574>.

KASIAPPAN, R.; RAJARAJAN, D.; Role of MicroRNA Regulation in Obesity-Associated Breast Cancer: Nutritional Perspectives. **Advances in Nutrition: An International Review Journal**, v. 8, n. 6, p. 868–888, nov/2017. Disponível em: <Role of MicroRNA regulation in ob... preview & related info | Mendeley>. Acesso em: 24 abr. 2022. doi: <https://dx.doi.org/10.3945/an.117.015800>.

KLOK, M.D.; JAKOBSDOTTIR, S.; DRENT, M. L.; The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. **Obesity reviews**, v. 8, n. 1, p. 21-34, 2007. Disponível em: <The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review - PubMed (nih.gov)>. Acesso em: 24 abr. 2022. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1467-789x.2006.00270.x>

KOLB, R.; ZHANG, W.; Obesity and breast cancer: A case of inflamed adipose tissue. **Cancers**, v. 12, n. 6, p. 1686, 2020. Disponível em: <Obesity and Breast Cancer: A Case of Inflamed Adipose Tissue - PMC (nih.gov)>. Acesso em: 24 abr. 2022. Doi: <https://dx.doi.org/10.3390%2Fcancers12061686>.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; ASTER, J. C. **Robbins: patologia básica**. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, Cap. 5. p. 178-231, 2013.

LEENERS, B.; GEARY, N.; TOBLER, P.; ASARIAN, L. Ovarian hormones and obesity. **Human reproduction update**, v. 23, n. 3, p. 300-321, 2017. Disponível em: <Ovarian hormones and obesity - PMC (nih.gov)>. Acesso em: 24 abr. 2022. Doi: <https://dx.doi.org/10.1093%2Fhumupd%2Fdmw045>.

Lifestyle-related Breast Cancer Risk Factors. Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/risk-and-prevention/lifestyle-related-breast-cancer-risk-factors.html>>. Acesso em: 29 jan. 2022.

LIMA, T.C.S.; MIOTO, R.C.T.; Procedimentos metodológicos na construção do conhecimento científico: a pesquisa bibliográfica. **Revista Katálysis**, v. 10, p. 37-45, 2007.

LINK, J.C.; REUE, K.; Genetic basis for sex differences in obesity and lipid metabolism. **Annual review of nutrition**, v. 37, p. 225-245, 2017. Disponível em: <Genetic Basis for Sex Differences in Obesity and Lipid Metabolism - PubMed (nih.gov)>. Acesso em: 24 abr. 2022. Doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071816-064827>.

MAIO, F.; TARI, D. U.; GRANATA, V.; FUSCO, R.; GRASSI, R.; *et al.* Breast cancer screening during covid-19 emergency: Patients and department management in a local experience. **Journal of Personalized Medicine**, v. 11, n. 5, p. 380, 2021. Disponível em: <Breast Cancer Screening during COVID-19 Emergency: Patients and Department Management in a Local Experience. - Abstract - Europe PMC>. Acesso em: 24 abr. 2022. Doi: <https://doi.org/10.3390/jpm11050380>.

MARTINEZ-FERRAN, M.; GUÍA-GALIPIENSO, F.; SANCHIS-GOMAR, F.; PAREJA-GALEANO, H. Metabolic impacts of confinement during the COVID-19 pandemic due to modified diet and physical activity habits. **Nutrients**, v. 12, n. 6, p. 1549, 2020. Disponível em: <Metabolic Impacts of Confinement during the COVID-19 Pandemic Due to Modified Diet and Physical Activity Habits - PubMed (nih.gov)>. Acesso em: 24 abr. 2022. Doi: [10.3390/nu12061549](https://doi.org/10.3390/nu12061549).

MALVEIRA, A. S.; SANTOS, R. D.; MESQUITA, J. L. S.; RODRIGUES, E. L.; GUEDINE, C. R. C. Revalência de obesidade nas regiões Brasileiras. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 2, p. 4164-4173, 2021. <http://dx.doi.org/10.34119/bjhrv4n2-016>.

MENEZES, C. A.; OLIVEIRA, V. S.; BARRETO, R. F.; Estudo da correlação entre obesidade e câncer de mama no período pré e pós-menopausa / Study of the correlation between obesity and breast cancer in the pre and post-menopause period. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 1, p. 1487–1501, 2021. Doi: <https://doi.org/10.34119/BJHRV4N1-125>.

OLIVEIRA, M.F.; **Metodologia científica: um manual para a realização de pesquisas em Administração**. Universidade Federal de Goiás. Catalão–GO, 2011.

OPAS - Organização Pan-Americana da Saúde. **Câncer**. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/cancer>. Acesso em: 21 jul. 2021.

PAREKH, N.; DEIERLEIN, A. L. Health behaviours during the coronavirus disease 2019 pandemic: implications for obesity. **Public Health Nutrition**, v. 23, n. 17, p. 3121-3125, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1017/S1368980020003031>

PICON-RUIZ, M.; MORATA-TARIFA, C.; VALLE-GOFFIN, J.; FRIEDMAN, E.; SLINGERLAND, J. Obesity and adverse breast cancer risk and outcome: Mechanistic insights and strategies for intervention. **CA: A Cancer Journal for**

Clinicians, v. 67, n. 5, p. 378–397, 2017. Disponível em: <Obesity and adverse breast cancer risk and outcome: Mechanistic insights and strategies for intervention - PubMed (nih.gov)>. Acesso em: 24 abr. 2022. Doi: <https://doi.org/10.3322/caac.21405>.

RASHA, F.; RAMALINGAM, L.; GOLLAHON, L.; RAHMAN, R.; RAHMAN, S.; *et al.* Mechanisms linking the renin-angiotensin system, obesity, and breast cancer. **Endocrine-related cancer**, v. 26, n. 12, p. R653-R672, 2019. Disponível em: <Mechanisms linking the renin-angiotensin system, obesity, and breast cancer - PubMed (nih.gov)>. Acesso em: 24 abr. 2022. Doi: <https://doi.org/10.1530/erc-19-0314>.

ROMERO-BLANCO, C.; RODRÍGUEZ-ALMAGRO, J.; ONIEVA-ZAFRA, M.; PARRA- FERNÁNDEZ, M.; PRADO-LAGUNA, M.; *et al.* Physical activity and sedentary lifestyle in university students: changes during confinement due to the COVID-19 pandemic. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 17, n. 18, p. 6567, 2020. Disponível em: <Physical Activity and Sedentary Lifestyle in University Students: Changes during Confinement Due to the COVID-19 Pandemic - PMC (nih.gov)>. Acesso em: 24 abr. 2022. Doi: <https://dx.doi.org/10.3390%2Fijerph17186567>.

RUIZ-ROSO, M.; PADILHA, P.; MANTILLA-ESCALANTE, D.; ULLOA N., BRUN, P, *et al.* Covid-19 confinement and changes of adolescent's dietary trends in Italy, Spain, Chile, Colombia and Brazil. **Nutrients**, v. 12, n. 6, p. 1807, 2020.

SANTOS JUNIOR, J.C.; SOARES, L.F.M.; Câncer de mama. In: VIEIRA, Sabas Carlos *et al.* Oncologia Básica. Teresina: Fundação Quixote, 2012. Cap. 3. p. 42-61.

SMETHERMAN, D.H.; Breast cancer screening and the COVID-19 pandemic. **Journal of Breast Imaging**, v. 3, n. 1, p. 3-11, 2021. Disponível em: <Breast Cancer Screening and the C... preview & related info | Mendeley>. Acesso em: 24 abr. 2022. Doi: <https://dx.doi.org/10.1093/jbi/wbaa106>.

SOMMER, S.; FUQUA, S.A.W.; Estrogen receptor and breast cancer. In: Seminars in cancer biology. Academic Press, 2001. p. 339-352. Disponível em: <Estrogen Receptor and Breast Cancer | Semantic Scholar>. Acesso em: 24 abr. 2022 Doi: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-99350-8>.

SUN, Y.S.; ZHAO, Z.; YANG, Z.N.; XU, F.; LU, H.J.; *et al.* Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. **International Journal of Biological Sciences**, v. 13, n. 11, p. 1387–1397, 2017. Disponível em: <Risk Factors and Preventions of Breast Cancer - PubMed (nih.gov)>. Acesso em: 24 abr. 2022. Doi: <https://doi.org/10.7150/ijbs.21635>.

ZUPO, R.; CASTELLANA, F.; SARDONE, R.; SILA, A.; GIAGULLI, V.; *et al.* Preliminary trajectories in dietary behaviors during the COVID-19 pandemic: a public health call to action to face obesity. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 17, n. 19, p. 7073, 2020. Disponível em: <Preliminary Trajectories in Dietary Behaviors during the COVID-19 Pandemic: A

Public Health Call to Action to Face Obesity - PMC (nih.gov)>. Acesso em: 24 abr. 2022. Doi: <https://dx.doi.org/10.3390%2Fijerph17197073>.