

A INTERFERÊNCIA DA OBESIDADE NO SURGIMENTO DO CÂNCER DE MAMA

**Raquel Sena Pontes Grapiuna¹, Ana Carolina Dondoni Fávero², Rúbia Soares de Sousa Gomes³, Fernanda Caldeira Ferraz Batista⁴, Flávio Cunha de Faria⁵,
Ríudo de Paiva Ferreira⁶**

¹ Graduando em Medicina, FACIG, raquel_grapiuna@hotmail.com

² Graduando em Medicina, FACIG, carool_favero@hotmail.com

³ Graduando em Medicina, FACIG, rubiasousa.gomes@gmail.com

⁴ Graduada em Fonoaudiologia pela UCP; Graduando em Medicina, FACIG, fernandacaldeirafb@hotmail.com

⁵ Graduado em Nutrição pela UFVJM, Graduando em Medicina, FACIG, flaviocunhafaria@hotmail.com

⁶ Doutorado em Biologia Celular e Estrutural (UFV), Faculdade de Ciências Gerenciais de Manhuaçu FACIG, riudoferreira@sempre.facig.edu.br

Resumo- O câncer de mama é a segunda doença mais comum entre mulheres no Brasil e no mundo. Sua ocorrência está relacionada com fatores genéticos e ambientais, dentre eles a obesidade. A gordura corporal possui características pró-inflamatórias associadas à produção de hormônios relacionados à neoplasia. Assim, este estudo objetivou identificar se o excesso de tecido adiposo interfere no câncer de mama e de que forma isso ocorre. Trata-se de uma revisão sistemática da literatura científica, a partir da análise de estudos escritos nas línguas portuguesa e inglesa que utilizaram os métodos qualitativo e quantitativo. As análises revelaram que o excesso de tecido adiposo visceral desencadeia um estado de inflamação crônica sistêmica, com resistência à insulina e dismetabolismo associados, criando um ambiente pró-tumorigênico. Além disso, concluiu-se que ter um estilo de vida saudável tem sido associado à redução no risco de desenvolver câncer de mama.

Palavras-chave: Câncer de mama; Obesidade; Prevenção do câncer de mama.

Área do Conhecimento: Ciências da saúde.

1 INTRODUÇÃO

O desenvolvimento tecnológico e as evoluções terapêuticas e diagnósticas permitiram uma mudança demográfica na população mundial, acarretando em um prolongamento da vida, e, consequentemente na alta prevalência de doenças associadas ao envelhecimento, dentre elas o câncer. O câncer de mama ganha destaque dentre os tipos de neoplasias mais prevalentes, uma vez que a idade avançada e ser do sexo feminino são os principais fatores de risco associados ao seu acometimento. (BELLINI, SANTOS, OSELANE, 2013)

O câncer de mama é a neoplasia mais comum entre as mulheres no Brasil e no mundo, responsável por cerca de 28% dos casos novos a cada ano. Apesar da maior ocorrência em mulheres, os tumores mamários também acometem homens, porém é raro, representando somente 1% de todos os casos da doença. (INCA, 2017)

Estudos epidemiológicos têm sugerido que a obesidade geral está associada a um aumento do risco para câncer de mama; a Sociedade Americana do Câncer revelou que a mortalidade por tumores mamários na pós-menopausa aumenta continuamente com o aumento do IMC (Índice de Massa Corporal) (FELDEN, FIGUEIREDO, 2011).

Existe uma tendência crescente do excesso de peso e obesidade abdominal nos países desenvolvidos e em desenvolvimento. No Brasil, dados da Pesquisa de Orçamentos Familiares de 2008 a 2009 evidenciaram aumento do excesso de peso em adultos desde a década de 1970, que na atualidade afeta quase metade das mulheres brasileiras. (CRISTÓVÃO, 2011). Esses dados alertam a atenção da saúde pública no Brasil, uma vez que ser mulher e estar acima do peso são fatores de risco para o desenvolvimento de câncer de mama, e este, além da alta incidência, possui alta mortalidade. (MOLINA, DALBEN, LUCA, 2003)

Fatores endócrinos, fatores comportamentais e ambientais, fatores genéticos, terapia de fatores hormonal (TRH), menarca precoce, nuliparidade, distribuição de gordura corporal, fatores alimentares e menopausa tardia estão relacionados ao aparecimento dessa patologia. (INCA, 2017; BELLINI, SANTOS, OSELANE, 2013). Em contra partida, prática regular de atividade física, amamentar e alimentação equilibrada e saudável são considerados fatores proteção para o câncer de mama(LAUTER *et al.*, 2014)

O presente artigo objetiva levantar, a partir de uma revisão bibliográfica, os principais fatores de risco que causam neoplasia de mama, em especial a obesidade, e justifica-se pela intensa presença de mulheres acima do peso diagnosticadas com neoplasia mamária na população brasileira.

2 METODOLOGIA

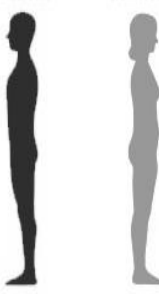
Trata-se de uma revisão sistemática de literatura. A pesquisa utilizou-se de trabalhos acadêmicos quantitativos e qualitativos – publicação de periódicos –, com data de publicação entre 2002 a 2017, em línguas portuguesa e inglesa nas bases de dados do Google Acadêmico e *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO). Foram utilizadas as palavras-chave “câncer de mama”; “obesidade” e “prevenção do câncer de mama”.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Quando uma mulher é diagnosticada com câncer de mama, há uma confrontação do indivíduo com sua finitude, ocasionada pela perda de sua saúde, aparecimento da sensação de vulnerabilidade e, conseqüentemente, a perda do domínio da vida (ROSSI, SANTOS, 2003). O câncer de mama pode estar relacionado a diversos fatores, tais como: sexo, idade, fatores genéticos, história reprodutiva, fatores comportamentais e fatores endócrinos.

A Figura 1 retrata a estimativa, realizada pelo INCA (Instituto Nacional do Câncer), para a incidência de diferentes tipos de câncer em homens e mulheres no ano de 2016, demonstrando a elevada probabilidade de ocorrência do câncer de mama em mulheres no Brasil, quando comparado com outros tipos de neoplasia.

Figura 1: Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2016 por sexo.

Localização primária	casos novos	%	Homens	Mulheres	Localização primária	casos novos	%
Próstata	61.200	28,6%			Mama Feminina	57.960	28,1%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	17.330	8,1%			Cólon e Reto	17.620	8,6%
Cólon e Reto	16.660	7,8%			Colo do Útero	16.340	7,9%
Estômago	12.920	6,0%			Traqueia, Brônquio e Pulmão	10.890	5,3%
Cavidade Oral	11.140	5,2%			Estômago	7.600	3,7%
Esôfago	7.950	3,7%			Corpo do Útero	6.950	3,4%
Bexiga	7.200	3,4%			Ovário	6.150	3,0%
Laringe	6.360	3,0%			Glândula Tireoide	5.870	2,9%
Leucemias	5.540	2,6%			Linfoma não Hodgkin	5.030	2,4%
Sistema Nervoso Central	5.440	2,5%			Sistema Nervoso Central	4.830	2,3%

Fonte: Instituto Nacional do Câncer

A idade é um dos principais fatores que aumentam o risco do desenvolvimento da doença, devido ao acúmulo de exposições ao longo da vida e as próprias alterações biológicas com o envelhecimento. Mulheres mais velhas, sobretudo a partir dos 50 anos, são mais propensas a desenvolver a doença (INCA, 2002). A incidência do carcinoma de mama com a elevação da idade varia de cerca de 10 casos por 100.000 mulheres na faixa etária de 20-30 anos até mais de 200 casos por 100.000 mulheres naquelas com mais de 60 anos. Quase 85% dos casos do câncer de mama ocorrem em mulheres acima de 50 anos, 10% em mulheres entre 40 e 49 anos e 5% em mulheres com menos de 40 anos. (STEIN, *et al.*, 2009)

De acordo com fatores genéticos, cerca de 10% das mulheres com câncer de mama relatam ter um familiar de primeiro grau que apresentou esta patologia, mostrando um risco maior comparado a mulheres que não possuem histórico familiar. Em geral, quanto maior a quantidade de familiares

acometidos e mais próximo o grau de parentesco, maior é o risco de desenvolvimento da doença. (STEIN, *et al.*, 2009)

Tabela 1: Taxa de mortalidade por câncer de mama, brutas e ajustadas por idade, pelas populações mundial e brasileira de 2010, por 100.000 homens e mulheres, Brasil, entre 2010 e 2014.

Faixa Etária	Homens		Mulheres		Todos	
	Número de Obito	Taxa Específica	Número de Obito	Taxa Específica	Número de Obito	Taxa Específica
00 a 04	0	0	3	0,01	3	0
05 a 09	0	0	0	0	0	0
10 a 14	0	0	0	0	0	0
15 a 19	0	0	12	0,03	12	0,01
20 a 29	1	0	519	0,59	520	0,3
30 a 39	23	0,03	4.458	5,82	4.481	2,99
40 a 49	57	0,09	11.762	18,13	11.820	9,41
50 a 59	160	0,36	16.704	34,14	16.864	18,11
60 a 69	197	0,74	14.714	47,87	14.911	26
70 a 79	169	1,21	10.862	60,64	11.034	34,66
80 ou mais	156	2,73	9.309	102,3	9.467	63,88
Idade ignorada	0	0	6	0	6	0
Total	763	-	68.349	-	69.118	-
Taxa Bruta	-	0,16	-	13,88	-	7,16
Tx Padr. Mundial	-	0,16	-	12,24	-	6,67
Tx Padr. Brasil	-	0,18	-	13,1	-	7,17

Fonte: Instituto Nacional do Câncer

Dentro da história reprodutiva da mulher, situações como ausência de gravidez, menarca precoce e menopausa tardia elevam o risco de neoplasia mamária, uma vez que há maior exposição a estrógenos, responsáveis por promover o crescimento das células tumorais. (STEIN, *et al.*, 2009)

O desenvolvimento dos tumores malignos está relacionado, também, aos hábitos de vida da pessoa, como uso crônico de álcool; à exposição a fatores considerados de risco, como radiação e a mutações gênicas, que no caso do câncer de mama acometem genes *brc1* e *brc2*. (SEDIYAMA, 2011).

Compreendendo que alguns elementos presentes nos alimentos podem proteger (fibras, ômega 3, carboidratos complexos) ou acarretar risco de desenvolvimento de câncer em mulheres (como o caso da gordura animal), entende-se que a exposição desde a infância e adolescência poderia diminuir ou elevar as chances de mulheres serem acometidas por câncer de mama, uma vez que nessa fase há mitose de células mamárias. (BELLINI, SANTOS, OSELANE, 2013)

A alteração dos hábitos alimentares, com alta ingestão de gorduras e açúcares, somados ao sedentarismo e estilo estressante de vida moderno, são responsáveis pelo aumento da prevalência das doenças crônicas na população mundial. Segundo Lottenberg, Fran, Buonacorso (2010), doenças crônicas como obesidade, diabetes e doenças cardiovasculares apresentam como consequência uma elevação de marcadores inflamatórios como TNF-alfa, IL-6 e proteína C-reativa decorrente dos processos inflamatórios associados a essas patologias.

Segundo FELDEN (2011), a obesidade é uma condição de importante relevância, uma vez que o excesso de peso corporal desencadeia alterações endócrino-metabólicas significativas, levando ao aumento da incidência de tumores mamários, principalmente quando analisado em mulheres obesas na pós-menopausa. Em consequência do aumento de células de gordura há um aumento da concentração sérica de insulina e maior produção de citocinas inflamatórias, fatores associados ao aparecimento do câncer de mama. (PINHEIRO, *et al.*, 2014)

Sant'Ana *et al.* (2016), ao estudar fatores que estavam associados a alterações mamográficas no rastreio do câncer de mama, observou excesso de peso em 78% de sua amostra de 600 mulheres analisadas, de idades entre 40 a 69 anos. O autor relata que esse fato é encontrado em outros estudos, reafirmando que o excesso de peso corporal é um risco aumentado para o câncer de mama, principalmente para mulheres na pós-menopausa. Seu estudo aponta o aumento dos níveis do hormônio estrogênio como estimulador da divisão celular epitelial da mama, o que, sabidamente, aumenta o risco de uma metaplasia e indução de um tumor.

Pinheiro *et al.* (2014), ao estudar a associação entre o IMC e a ocorrência de câncer de mama em pacientes com diagnóstico anátomo-patológico de carcinoma invasivo, na cidade de Salvador, Brasil, encontrou significância da relação da obesidade ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) com o câncer de mama, sendo a chance de uma mulher que apresenta essa patologia ser obesa 2,57 vezes maior que uma mulher desprovida dessa doença.

A gordura corporal pode ser dividida em adiposidade central ou androide, que consiste em gordura distribuída no tronco ou parte superior do corpo; e adiposidade periférica ou ginoide, que é a

gordura em torno do quadril e parte inferior do corpo. A adiposidade central possui características pró-inflamatórias relacionadas à produção de hormônios ligados a neoplasias, representando elevado risco para o desenvolvimento do câncer de mama. Diferentemente, a adiposidade periférica exerce papel protetor ao surgimento de tumores (JAMES et al., 2015). Dessa forma, pode-se compreender que, além do excesso de gordura, a distribuição dessa gordura pelo corpo influencia de forma direta o desenvolvimento de neoplasias.

Por ser metabolicamente ativo, o excesso de tecido adiposo visceral pode desencadear um estado de inflamação crônica, com resistência à insulina e dismetabolismo associados. Os mecanismos de interferência do excesso de peso, durante a pós-menopausa, no desenvolvimento de neoplasias mamárias incluem maior conversão de andostrediona em estrona no tecido adiposo, responsável por elevar a quantidade de estrógenos livre; níveis menores de globulina ligadora de hormônios sexuais, aumentando a disponibilidade de estrona e elevados níveis de IGH-I (fator de crescimento semelhante a insulina) livre, estimulando proliferação celular, regulando processos anabólicos e atuando na apoptose celular. A associação desses fatores criam um ambiente pró-tumorigênico (FELDEN, FIGUEIREDO, 2011).

Além disso, o aumento do nível de progestágenos livre interfere na atuação de enzimas presentes em tecidos mamários normal e neoplásico, dentre elas a sulfatase, aromatase, 17- β -HSD1 (17- β -hidroxiesteroide dehidrogenase tipo 1) e a sulfotransferase. Estas enzimas participam da biotransformação metabólica dos estrógenos, andrógenos e progesterona de diferentes formas (SCAPINELLI, 2010).

A sulfatase atua no tecido mamário transformando estrona inativa em ativa, já a 17 β -HSD1 converte estrona em estradiol na célula mamária. Isso faz com que tumores que ativam essas enzimas possuam pior prognóstico. A enzima aromatase é responsável pela transformação de androgênios em estrogênios e a sulfatransferase age inibindo a ação da estrona e do estríol, assim, no câncer de mama, a ação da aromatase está aumentada enquanto a ação da sulfatransferase esta diminuída (SCAPINELLI et al., 2010).

A progesterona natural e os progestágenos agem inibindo a ação da sulfatase e 17 β -HSD 1 e elevam a ação da sulfatransferase. A progesterona é transformada na mama no tecido normal, onde apresenta maior concentração que no tecido neoplásico mamário, sugerindo que o câncer de mama está relacionado, também, com mudanças na concentração dos metabólitos da progesterona (SCAPINELLI et al., 2010).

Segundo Pinheiro et al. (2014) além da obesidade ser um fator de risco para o câncer de mama, caracteriza-se como agravante da patologia. Esse estado dificulta o diagnóstico, que, quando realizado, apresenta o câncer já em estágios mais avançados e quando há intervenções cirúrgicas demandam mais tempo e dedicação, com maiores chances de complicações.

Estratégias de prevenção são utilizadas com o objetivo de prevenir doenças, diagnosticá-las e tratá-las precocemente, minimizando seus efeitos em cada indivíduo e oferecendo um padrão de vida adequado à manutenção da sua saúde. (THULER, 2003). De acordo com o estágio de pregressão da doença, as intervenções preventivas podem ser divididas em primária, secundária e terciária. (THULER, 2003)

A prevenção primária do câncer de mama envolve a informação à população sobre os fatores de risco e como preveni-los. Dentre as medidas de prevenção primária destaca-se a realização de atividade física, que, de acordo com a *International Agency for Research on Cancer* (IARC), pode reduzir de 20% a 40% o risco de neoplasias malignas entre mulheres. (FELDEN, FIGUEIREDO, 2013). Além disso, algumas formas de estilo de vida tem mostrado resultado na redução da incidência do câncer de mama, como a amamentação, ter um número elevado de partos, residir em área rural, manter uma dieta equilibrada e ingerir bebidas alcoólicas com moderação (THULER, 2003).

A prevenção secundária de neoplasias mamárias inclui o rastreamento da doença, a partir do exame clínico das mamas, mamografia ou auto exame de mamas. Tais medida visam a detecção precoce da neoplasia mamária, garantindo um prognóstico mais favorável e elevando as chances de cura (THULER, 2003). Este rastreamento é dirigido para mulheres em faixa etárias de maior risco (BRASIL, 2004).

Por fim, a prevenção terciária diz respeito à detecção do câncer de mama quando os sintomas já estão presentes (THULER, 2003). Dessa maneira, o diagnóstico é preciso e a intervenção mais efetiva, resultando em melhorias no prognóstico.

4 CONCLUSÃO

Tendo em vista os aspectos apresentados, pôde-se compreender que a ocorrência do câncer de mama é resultado da associação de diversas causas, tanto genéticas quanto ambientais. Dessa forma, a prevenção da neoplasia mamária tem como base o equilíbrio entre hábitos de vida

saudáveis e não exposição aos fatores de risco, com o intuito de minimizar o impacto causado à saúde pública, diminuindo a sua incidência e mortalidade.

Esse estudo demonstra, em concordância com achados na literatura, que pessoas com obesidade ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) têm uma maior tendência ao desenvolvimento de câncer de mama. A partir da análise dos dados, constatou-se que a hipótese levantada possui sustentação, sendo assim, confirmada. O excesso de tecido adiposo desencadeia alterações metabólicas e imunológicas, caracterizando um quadro de inflamação crônica sistêmica e criando um ambiente pró-tumorigênico que possibilita o desenvolvimento do câncer de mama em mulheres.

Esse fato torna-se de importante relevância para o diagnóstico médico juntamente com a realização da mamografia. Além disso, chama a atenção para o desenvolvimento de medidas, dentro das políticas de atenção à saúde da mulher, ligadas à prática de exercício físico e manutenção de uma dieta equilibrada, como forma de prevenção da neoplasia mamária.

5 REFERÊNCIAS

BELLINI, V.B.S.; SANTOS, C.; OSELAME, G.B. Fatores de risco e de proteção para câncer de mama na mulher. **Rev. Uniandrade**. V. 14, n. 1, p. 45-64, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da Mulher: Princípios e Diretrizes**. Brasília: Ministério da Saúde, 2004. 82p.

CRISTOVAO, M.F.; SATO, A.P.S.; FUJIMORI, E. Excesso de peso e obesidade abdominal em mulheres atendidas em Unidade da Estratégia Saúde da Família. **Rev. Esc. Enferm. USP**. V. 45, n. spe2, p. 1667-1672, 2011.

FELDEN, J.B.B.; FIGUEIREDO, A.C.L. Distribuição da gordura corporal e câncer de mama: um estudo de caso-controle no Sul do Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**. V. 16, n. 5, p. 2425-2433, 2011.

JAMES, F. R.; WOOTTON, A. J.; WISEMAN, M.; COPSON, E. R.; CUTRESS, R. I. Obesity in breast cancer- What is the risk factor? **Eur. J. Cancer**. V. 51, n. 6, p. 705-720, 2015.

LAUTER, D.S.; BERLEZI, E.M.; ROSANELLI, C.L.S.P.; *et al.* Câncer de mama: estudo caso controle no Sul do Brasil. **Rev. Ciência & Saúde**. V. 7, n. 1, p. 19-26, 2014. .

LOTTENBERG, A.M.P.; FAN, P.L.T.; BUONACORSO, V. Efeitos da ingestão de fibras sobre a inflamação nas doenças crônicas. **Einstein**. V. 8, n. 2, p. 254-258, 2010.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Instituto Nacional De Câncer (INCA)**, 1986-2017. Cartilha Câncer de Mama: É preciso falar disso. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/Cartilha_cancer_de_mama_vamos_falar_sobre_isso2016_web.pdf>. Acesso em: 22.jun.2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Instituto Nacional de Câncer (INCA)**. Coordenação de Prevenção e Vigilância (Conprev) Falando sobre Mamografia. Viva Mulher – Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero e de Mama – Rio de Janeiro, 2002. Disponível em: <http://www.saude.pb.gov.br/web_data/saude/cancer/aula12.pdf>. Acesso em: 23.jun.2017.

MOLINA, L.; DALBEN, I.; LUCA, L. A. de. Análise das oportunidades de diagnóstico precoce para as neoplasias malignas de mama. **Rev. Ass. Med. Bras**. V. 49, n. 2, p. 185-190, 2003.

PINHEIRO, A.B.; BARRETO-NETO, N.J.S.; RIO, J.A.; *et al.* Associação entre índice de massa corpórea e câncer de mama em pacientes de Salvador, Bahia. **Rev. Bras. Mastologia**. V. 24, n. 3, p. 76-81, 2014.

ROSSI, L. Repercussões Psicológicas do Adoecimento e Tratamento em Mulheres Acometidas pelo Câncer de Mama. **Psicol., Ciênc. Prof.** V. 23, n. 4, p. 32-41, 2003.

SANT'ANA, R.S.; MATTOS, J.S.C.; SILVA, A.S.; *et al.* Fatores associados a alterações mamográficas em mulheres submetidas ao rastreamento do câncer de mama. **Einstein**. V. 14, n. 3, p. 324-329, 2016.

SCAPINELLI, A. et al. Sistema intrauterino liberador de levonorgestrel e risco de câncer de mama. **Rev. Ass. Med. Bras.** São Paulo, V. 56, n. 6, p. 636-637, 2010.

SEDIYAMA, C.M.N.O. **Avaliação dos fatores de risco para o câncer de mama e dosagem de fração livre de DNA em mulheres atendidas na Maternidade Odete Valadares, Belo Horizonte-MG.** 2012. 81f. Dissertação (Pós-graduação Ciências da Nutrição). Universidade Federal de Viçosa, Minas Gerais, 2011.

STEIN, A.T.; ZELMANOWICKZ, A.M.; ZERWES, F.P. *et al.* Rastreamento do câncer de mama: recomendações baseadas em evidências, Porto Alegre. **Rev. Ass. Med. do Rio Grande do Sul.** V. 53, n.4, p. 438-446, out./dez. 2009.

THULER, L.C.. Considerações sobre a prevenção do câncer de mama feminino. **Rev. bras. cancerol.** V. 49, n. 4, p. 227-238, 2003.