

**LEILA COUTINHO TAGUCHI**

**OBESIDADE E STATUS INFLAMATÓRIO  
EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA**

**RECIFE**

**2016**

**LEILA COUTINHO TAGUCHI**

Obesidade e status inflamatório

em pacientes com câncer de mama

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

**Orientador:** Prof. Dr. Paulo Sérgio Ramos de Araújo

**Co-orientadora:** Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Virginia Maria Barros de Lorena

**Recife**

**2016**

Catálogo na Fonte  
Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4-1010

T128o Taguchi, Leila Coutinho.  
Obesidade e status inflamatório em pacientes com câncer de mama /  
Leila Coutinho Taguchi. – 2016.  
91 f.: il.; tab.; quad.; 30 cm.

Orientador: Paulo Sérgio Ramos de Araújo.  
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco,  
CCS. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. Recife, 2016.  
Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Neoplasias da mama. 2. Obesidade. 3. Interleucina-1. 4. Fator de  
necrose tumoral alfa. I. Araújo, Paulo Sérgio Ramos de (Orientador). II.  
Título.

610 CDD (23.ed.)

UFPE (CCS2017-158)

**LEILA COUTINHO TAGUCHI**

**OBESIDADE E STATUS INFLAMATÓRIO EM PACIENTES COM CÂNCER DE  
MAMA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de MESTRE em CIÊNCIAS DA SAÚDE.

Aprovada em: 15/09/2016

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Emília Chagas Costa  
Departamento de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – UFPE

---

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Clarice Neuenschwander Lins de Moraes Fonseca  
Departamento de Pós-Graduação em Biociências e  
Biotecnologia em Saúde da FIOCRUZ-PE

---

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Carla Limeira Barreto  
Departamento de Oncologia Clínica – HUOC/UPE



# **UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO**

## **REITOR**

Prof. Dr. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

## **VICE-REITOR**

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Florisbela de Arruda Camara e Siqueira Campos

## **PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**

Prof. Dr. Francisco de Sousa Ramos

## **CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**

## **DIRETOR**

Prof. Dr. Nicodemos Teles de Pontes Filho

## **PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

## **COORDENADOR**

Prof. Dr. Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho

## **VICE-COORDENADOR**

Prof. Dr. Brivaldo Markman Filho

## **CORPO DOCENTE**

Prof<sup>a</sup>. Ana Lúcia Coutinho Domingues

Prof<sup>a</sup> Ângela Luiza Branco Pinto Duarte

Prof. Ary Gomes Filho

Prof. Brivaldo Markman Filho

Prof. Bruno Severo Gomes

Prof<sup>a</sup> Cláudia Diniz Lopes Marques

Prof. Décio Medeiros Peixoto

Prof. Dinaldo Cavalcanti de Oliveira

Prof. Edgar Guimarães Victor

Prof. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto

Prof. Emanuel Sávio de Cavalcanti Sarinho

Prof<sup>a</sup>. Emília Chagas Costa

Prof<sup>a</sup>. Heloísa Ramos Lacerda de Melo

Prof. Hilton Justino de Oliveira

Prof. Jeymesson Raphael Cardoso Vieira

Prof<sup>a</sup>. Lucila Maria Valente

Prof. José Ângelo Rizzo

Prof. Lucio Villar Rabelo Filho

Prof. Marcelo Renato Gruerino

Prof. Marcelo Tavares Viana

Prof. Paulo Sérgio Ramos de Araújo

Prof<sup>a</sup>. Patrícia Érika de Melo Marinho

Prof<sup>a</sup> Romualda Castro do Rêgo Barros

Prof. Sandro Gonçalves de Lima

Prof<sup>a</sup>. Simone Cristina Soares Brandão

*Dedico esta dissertação*  
*Aos meus pais, que sempre me apoiaram e serviram como exemplos de vida.*  
*Ao meu marido Sandro, pelo suporte, paciência e amor.*  
*À minha filha Taís, razão principal do meu esforço e perseverança.*  
*Aos meus irmãos, amigos de todas as horas.*

## **AGRADECIMENTOS**

Às pacientes do estudo, pela confiança depositada.

Aos professores do mestrado, pelo apoio e ensinamentos.

Aos funcionários do Hospital de Câncer de Pernambuco, em especial aos funcionários do Ambulatório de Oncologia Clínica e do setor de Arquivos.

Aos colegas de mestrado pela amizade, em especial a Palena.

Ao meu orientador Paulo Sérgio, pelos ensinamentos e amizade.

À minha co-orientadora Virgínia Lorena, ajuda inestimável.

A Clarice, pelo apoio neste trabalho.

Aos funcionários do laboratório CIAC.

Às funcionárias do Departamento de Ensino e Pesquisa do HCP.

Às funcionárias do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Aos médicos residentes e corpo clínico do Hospital de Câncer de Pernambuco.

À minha sogra Tania, pelo apoio e compreensão.

Aos meus professores de todos os anos de ensino e aos meus preceptores de Residência.

*"O pessimista queixa-se do vento, o otimista espera que ele mude e o realista ajusta as velas."*

*William Ward*

## RESUMO

O câncer de mama, excetuando-se câncer de pele não melanoma, é a neoplasia mais comum em mulheres e apresenta elevada mortalidade em regiões menos desenvolvidas. Vários estudos associaram a obesidade a um aumento no risco de câncer de mama. A obesidade está relacionada a alterações metabólicas, hormonais e inflamatórias, que podem explicar essa associação com o câncer. O objetivo deste estudo foi comparar o status inflamatório de mulheres obesas e não obesas com câncer de mama a fim de esclarecer aspectos da associação entre inflamação, obesidade e câncer de mama. O estudo foi do tipo transversal, com comparação entre grupos. Foram avaliadas 151 pacientes do sexo feminino com diagnóstico anatomopatológico de câncer de mama que compareceram ao Ambulatório de Oncologia Clínica do Hospital de Câncer de Pernambuco entre maio a outubro de 2015. A amostra foi obtida por conveniência. Foram comparados perfis sociodemográficos, características da neoplasia e dosagens de Interleucina (IL)-1 $\beta$  e Fator de Necrose Tumoral (TNF)- $\alpha$ , com o IMC (Índice de Massa Corporal). Também foram mensurados exames laboratoriais a fim de se avaliar marcadores de resistência insulínica e o status menopausal. Os níveis de citocinas dos sobrenadantes de cultura foram quantificados através do sistema *Cytometric Bead Array* (CBA). As análises foram realizadas no Núcleo de Plataformas Tecnológicas do Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães (CPqAM) / Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). O IMC médio foi de 28,4 kg/m<sup>2</sup>, onde 31,1% apresentava-se dentro da faixa da normalidade, 31,1% com sobrepeso e 37,8% com obesidade. A maioria (75%) apresentava circunferência abdominal aumentada. A evidência de metástase foi constatada em 12,7%, sendo a metástase óssea a mais frequente (78,9%). Não houve significância estatística, após o ajuste das variáveis de confusão, entre IMC e níveis de IL-1 $\beta$  ou TNF- $\alpha$ , porém observou-se que, na comparação entre obesas e não obesas, houve associação abaixo de 20%, sugerindo que o aumento do tamanho da amostra entre as pacientes com IL-1 $\beta$  acima do valor mínimo poderia mostrar uma possível associação com obesidade, OR (95% CI): 2,11 (0,73–6,13),  $p=0,16$ . Mulheres obesas tiveram 2 vezes mais chance de terem valores de IL-1 $\beta$  acima do valor mínimo quando comparadas a mulheres não obesas, porém essa estatística não foi significativa. Não houve associação entre o IMC e o TNF- $\alpha$  em nenhuma das diferentes classificações do IMC. Em conclusão, este estudo demonstrou não haver associação entre IMC e duas proteínas da resposta inflamatória estudadas, a IL-1 $\beta$  e o TNF, em pacientes com câncer de mama. Futuros estudos deverão ser realizados com maior amostra a fim de se esclarecer o papel dos mediadores inflamatórios relacionados à obesidade no câncer de mama.

Palavras-chave: Neoplasias da Mama. Obesidade. Interleucina-1. Fator de Necrose Tumoral Alfa.

## ABSTRACT

Breast cancer, except for non-melanoma skin cancer, is the most common neoplasm in women and has high mortality in less developed regions. Several studies have linked obesity to an increased risk of breast cancer. Obesity is related to metabolic, hormonal and inflammatory changes, which may explain this association with cancer. The objective of this study was to compare the inflammatory status of obese and non-obese women with breast cancer in order to clarify aspects of the association between inflammation, obesity and breast cancer. The study was of the transversal type, with comparison between groups. Fifty-one female patients with anatomopathological diagnosis of breast cancer who attended the Clinical Oncology Outpatient Clinic of the Hospital de Câncer de Pernambuco between May and October 2015 were evaluated. The sample was obtained for convenience. Socio-demographic profiles, characteristics of the neoplasia and the dosages of Interleukin (IL) -1 $\beta$  and Tumor Necrosis Factor (TNF) - $\alpha$  were compared with BMI (Body Mass Index). Laboratory tests were also performed to evaluate markers of insulin resistance and menopausal status. The cytokine levels of the culture supernatants were quantified through the Cytometric Bead Array (CBA) system. The analyzes were carried out at the Nucleus of Technological Platforms of the Aggeu Magalhães Research Center (CPqAM) / Oswaldo Cruz Foundation (Fiocruz). The mean BMI was 28.4 kg / m<sup>2</sup>, where 31.1% were within normal range, 31.1% were overweight and 37.8% were obese. The majority (75%) presented increased abdominal circumference. The evidence of metastasis was found in 12.7%, with bone metastasis being the most frequent (78.9%). There was no statistically significant difference between BMI and IL-1 $\beta$  or TNF- $\alpha$ , after adjusting for confounding variables, but it was observed that, in the comparison between obese and non-obese women, there was an association below 20%, suggesting that the increased sample size among patients with IL-1 $\beta$  above the minimum value could show a possible association with obesity, OR (95% CI): 2.11 (0.73-6.13),  $p = 0.16$ . Obese women were 2 times more likely to have IL-1 $\beta$  values above the minimum value when compared to non-obese women, but this statistic was not significant. There was no association between BMI and TNF- $\alpha$  in any of the different BMI classifications. In conclusion, this study demonstrated no association between BMI and two inflammatory response proteins studied, IL-1 $\beta$  and TNF, in patients with breast cancer. Future studies should be performed with a larger sample in order to clarify the role of inflammatory mediators related to obesity in breast cancer.

Keywords: Breast Neoplasms. Obesity. Interleukin-1. Tumor Necrosis Factor-alpha.

## LISTA DE TABELAS

### CAPÍTULO II

Tabela 1 - Classificação de Peso pelo IMC.....	25
Tabela 2 – Circunferência abdominal e risco de complicações metabólicas associadas com obesidade em caucasianos.....	26
Tabela 3 - Inflamação como fator de risco para vários tipos de câncer .....	31

### CAPÍTULO III

Tabela 4 - Componentes da síndrome metabólica segundo o NCEP-ATP III.....	49
---	----

### CAPÍTULO IV

Tabela 5. Descrição das medidas dos exames laboratoriais das mulheres com câncer de mama atendidas no HCP.....	60
Tabela 6. Comparação das medidas da taxa de interleucina-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ ) e Fator de Necrose Tumoral (TNF) segundo a condição do IMC (análise bivariada), entre mulheres com câncer de mama atendidas no Hospital de Câncer de Pernambuco. ....	61
Tabela 7. Análise multivariada por regressão logística da associação do nível de interleucina-1 $\beta$ (acima do valor mínimo) e a classificação do IMC, entre mulheres com câncer de mama atendidas no HCP.....	62
Tabela 8. Análise multivariada por regressão linear da associação entre TNF- $\alpha$ e classificação do IMC, entre mulheres com câncer de mama atendidas no HCP. ....	63

## LISTA DE QUADROS

### CAPÍTULO II

Quadro 1 – Combinação das medidas de circunferência abdominal e IMC para avaliar obesidade e risco para diabetes tipo 2 e doença cardiovascular.....	26
--	----

### CAPÍTULO III

Quadro 2 - Descrição das variáveis.....	42
---	----

## LISTA DE FIGURAS

### CAPÍTULO II

Figura 1 - Diferentes aspectos da inflamação e seu papel na tumorigênese.....	30
Figura 2 – Vias ligando a obesidade e o câncer de mama.....	36

### CAPÍTULO IV

Figura 3. Comparação dos níveis de interleucina-1 $\beta$ entre pacientes obesas e não obesas.....	62
--	----

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABESO – Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica  
ALT – Alanina Aminotransferase  
AST – Aspartato Aminotransferase  
CA – Circunferência Abdominal  
CLS – *Crown -like Structures*  
Cm - Centímetros  
DHL – Desidrogenase Láctica  
DM – Diabetes Mellitus  
FISH – *Fluorescent In Situ Hybridization* – Hibridização Fluorescente in situ  
FSH – *Follicle-Stimulating Hormone* – Hormônio Folículo Estimulante  
g/dL – Gramas por decilitro  
HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica  
HCP – Hospital de Câncer de Pernambuco  
IARC – *International Agency for Research on Cancer*  
IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística  
IHQ – Imuno-Histoquímica (exame imuno-histoquímico)  
IL-1 $\beta$  – Interleucina-1 beta  
IMC – Índice de Massa Corporal  
Kg – Quilograma  
Kg/m<sup>2</sup> – Quilograma por metro quadrado  
LDL – *Low-Density Lipoprotein*  
Mg/dL – Miligramas por decilitro  
MMG – Mamografia  
NCEP-ATP III – *National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III*  
mUI/ml – Miliunidades Internacionais por mililitro  
OMS – Organização Mundial da Saúde  
Pg/ml – Picograma por mililitro  
RE – Receptor de Estrógeno  
RP – Receptor de Progesterona  
SNC – Sistema Nervoso Central  
TAC – Tomografia Axial Computadorizada  
TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido  
TNF- $\alpha$  – *Tumor necrosis factor-alpha* – Fator de necrose tumoral alfa  
U/L – Unidades por litro  
USG - Ultrassonografia  
VLDL – *Very Low-Density Lipoprotein*

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>CAPÍTULO I – APRESENTAÇÃO</b> .....	17
	1.1 APRESENTAÇÃO.....	18
<b>2</b>	<b>CAPÍTULO II – REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	20
2.1	REVISÃO DA LITERATURA.....	21
	2.1.1 Epidemiologia do Câncer de Mama .....	21
	2.1.2 Epidemiologia e diagnóstico da obesidade.....	23
	2.1.3 Associação entre Obesidade e Câncer de Mama.....	27
	2.1.4 Inflamação relacionada à Obesidade .....	29
	2.1.5 Inflamação relacionada ao Câncer .....	29
	2.1.6 Papel da Inflamação na associação entre Obesidade e Câncer de Mama.....	34
2.2	JUSTIFICATIVA.....	37
2.3	OBJETIVOS .....	38
	2.3.1 Objetivo Geral: .....	38
	2.3.2 Objetivos Específicos:.....	38
2.4	HIPÓTESE .....	39
<b>3</b>	<b>CAPÍTULO III – METODOLOGIA</b> .....	40
3.1	Desenho do Estudo .....	41
3.2	Local e Período de Realização do Estudo.....	41
3.3	População em Estudo.....	41
3.4	Critérios de Inclusão .....	41
3.5	Critérios de Exclusão.....	42
3.6	Cálculo da Amostra .....	42
3.7	Definição e categorização das variáveis .....	42
3.8	Métodos e Técnicas de Avaliação .....	47
	3.8.1 Levantamento dos dados.....	47
	3.8.2 Variáveis sócio-econômico-demográficas e dados clínicos .....	47
	3.8.3 Avaliação Antropométrica .....	48
	3.8.4 Definição de Síndrome Metabólica .....	49
	3.8.5 Definição de menopausa.....	50
	3.8.6 Características da Neoplasia.....	50

	3.8.7 Análise Estatística .....	52
	3.8.8 Financiamento e Aspectos Éticos.....	53
<b>4</b>	<b>CAPÍTULO IV – ARTIGO ORIGINAL .....</b>	<b>54</b>
<b>5</b>	<b>CONCLUSÕES .....</b>	<b>68</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>70</b>
	<b>APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).....</b>	<b>78</b>
	<b>APÊNDICE B - Questionário.....</b>	<b>80</b>
	<b>APÊNDICE C – Ficha de Coleta de Dados .....</b>	<b>83</b>
	<b>ANEXO A - Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa do HCP .....</b>	<b>85</b>
	<b>ANEXO B - Regras de Submissão de Artigo para o <i>Journal of Oncology</i> .....</b>	<b>89</b>

# **CAPÍTULO I – APRESENTAÇÃO**

## 1.1 APRESENTAÇÃO

De acordo com a Agência Internacional para Pesquisa de Câncer (IARC – *International Agency for Research on Cancer*), o câncer de mama é a neoplasia mais comum em mulheres (excetuando-se câncer de pele não melanoma) e a com maior mortalidade entre as mulheres em regiões menos desenvolvidas (ADEBAMOWO et al., 2003; FERLAY et al., 2015; INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2013; VINEIS; WILD, 2014).

Diversos estudos avaliaram o papel da obesidade na etiologia de diversos tumores e em especial do câncer de mama (ADAMS et al., 2006; AHN et al., 2007; ALOKAIL et al., 2009, 2013; AMADOU; HAINAUT; ROMIEU, 2013; AMERICAN CANCER SOCIETY, 2014; ARNOLD et al., 2014, 2016; CALLE et al., 2003; DAI et al., 2009; GALLAGHER; LEROITH, 2013; KAAKS et al., 1998; OH et al., 2011). De fato, estima-se que 20% de todos os casos de câncer de mama em mulheres pós-menopausadas podem ser atribuídos ao sobrepeso e à obesidade (WALTER et al., 2009).

A obesidade tem sido apontada como um grande problema de saúde pública mundial e vem sendo reportada como uma pandemia (CESCHI et al., 2007; ZHENG et al., 2011). No Brasil, entre 2008 e 2009, a obesidade chegou a atingir cerca de 10% da população (ABESO, 2010; CONDE; BORGES, 2011).

A relação denexo-causalidade entre obesidade e câncer de mama ainda não está clara (EXTERMANN, 2007; TRAVIS; KEY, 2003). Vários estudos apontaram que a obesidade pode aumentar o risco de câncer de mama de três maneiras: aumentando os níveis de estrogênio e de outros hormônios, promovendo a resistência insulínica e produzindo citocinas inflamatórias (IYENGAR; HUDIS; DANNENBERG, 2013; RAMOS-NINO, 2013; SANTANDER et al., 2015).

Enquanto muitos cânceres reconhecidamente possuem etiologia relacionada à inflamação ou infecção, como os tumores de esôfago, bexiga, cólon, pulmão, entre outros, esta ligação é bem menos clara no câncer de mama (IYENGAR; HUDIS; DANNENBERG, 2013).

Tendo em vista que a obesidade tem sido apontada como um fator de risco para câncer de mama, e que na atualidade há uma interposição entre aumento na incidência de sobrepeso/obesidade na população de mulheres e também no número de casos de câncer de mama, há uma necessidade de estudar a relação entre câncer de mama e obesidade, como condição determinante de um estado inflamatório crônico, através da produção de mediadores inflamatórios produzidos pelo tecido adiposo. Assim sendo, como a relação entre obesidade e câncer de mama ainda não se encontra esclarecida, planejamos avaliar o papel do status inflamatório entre pacientes obesas e não obesas com câncer de mama, através de dosagens de duas citocinas envolvidas na carcinogênese da neoplasia mamária, IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$ . Também avaliamos marcadores de resistência insulínica e o status menopausal das pacientes para afastar possíveis fatores de confusão. Nesta dissertação, nosso objetivo é comparar o status inflamatório de mulheres obesas e não obesas com câncer de mama atendidas no Hospital de Câncer de Pernambuco. Esperamos observar uma resposta inflamatória mais intensa nas pacientes obesas em comparação às não obesas.

Este estudo foi inicialmente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Câncer de Pernambuco, conforme parecer constante no Anexo A. No capítulo I, explanamos o referencial teórico. A metodologia do trabalho é exposta no capítulo II. O capítulo III representa um artigo original enviado ao periódico *Journal of Oncology* e redigido conforme normas desta revista (Anexo B). As conclusões desta dissertação são expostas no capítulo IV.

# **CAPÍTULO II – REFERENCIAL TEÓRICO**

## 2.1 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1.1 EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DE MAMA

De acordo com a Agência Internacional para Pesquisa de Câncer (*International Agency for Research on Cancer - IARC*), o câncer de mama é a neoplasia mais comum em mulheres (excetuando-se câncer de pele não melanoma) e a com maior mortalidade entre as mulheres em regiões menos desenvolvidas (ADEBAMOWO et al., 2003; FERLAY et al., 2015; INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2013; VINEIS; WILD, 2014). Houve uma queda de mortalidade nos últimos anos em regiões mais desenvolvidas, devido principalmente ao uso disseminado da mamografia, levando a um aumento da detecção precoce da doença e seu tratamento (BERRY et al., 2005; IYENGAR; HUDIS; DANNENBERG, 2013; YEOLE; KURKURE, 2003).

O principal fator de risco associado ao câncer de mama é a idade. O papel de alguns fatores de risco pode ser explicado por proporcionar uma maior exposição ao hormônio estrógeno, o que confere um maior risco de desenvolver a doença, por exemplo: sexo, menarca precoce, menopausa tardia, paridade, amamentação, reposição de estrógeno e progesterona, idade mais avançada no primeiro parto (ADEBAMOWO et al., 2003; AHLGREN et al., 2004; AKAROLO-ANTHONY; OGUNDIRAN; ADEBAMOWO, 2010; FELDEN; FIGUEIREDO, 2011; HAIMAN et al., 1999; WRENSCH et al., 2003; YAGER; DAVIDSON, 2006). Outros fatores de risco são: história familiar, presença de algumas doenças mamárias benignas (como a hiperplasia ductal atípica), o consumo excessivo de álcool, as portadoras de mutações germinativas de BRCA1 e BRCA2, a obesidade e a atividade física (AKAROLO-ANTHONY; OGUNDIRAN; ADEBAMOWO, 2010; HANKINSON; COLDITZ; WILLETT, 2004; NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2014; WESTERLIND, 2003).

O subtipo histológico mais frequente do câncer de mama é o carcinoma ductal invasivo (atualmente identificado como carcinoma mamário invasivo de tipo não especial), que juntamente com o carcinoma lobular invasivo representam cerca de 80% dos casos (VIALE, 2012). Com o avanço na análise do perfil de expressão gênica tumoral, os tumores podem ser divididos em subtipos moleculares que auxiliam na escolha do tratamento e

avaliação do prognóstico (CANCER GENOME ATLAS NETWORK, 2012; LI et al., 2014; PEROU et al., 2000; REIS-FILHO; PUSZTAI, 2011; SØRLIE et al., 2001; VAN 'T VEER et al., 2002; VIALE, 2012).

Com uma considerável proximidade de resultados, podemos subdividir o câncer de mama do ponto de vista molecular de acordo com os resultados do exame imuno-histoquímico (IHQ), o que é mais viável na prática clínica (CAREY et al., 2006a; VIALE, 2012). De acordo com o consenso de St. Gallen de 2013 (GOLDHIRSCH et al., 2013), foram definidos 5 subtipos de câncer de mama de acordo com 4 parâmetros imuno-histoquímicos. Estes parâmetros são o receptor de estrógeno (RE), o receptor de progesterona (RP), a proteína HER2 e o Ki-67. O subtipo luminal A-like compreende aqueles tumores com RE positivo e/ou RP  $\geq 20\%$ , HER-2 negativo e Ki-67 menor que 20%. O subtipo luminal B se divide em luminal B-like (HER2 negativo) e luminal B-like (HER2 positivo). Os tumores luminais B-like (HER2-) possuem RE positivo, HER2 negativo e pelo menos um dos seguintes: RP menor que 20% ou Ki67  $\geq 20\%$ . Tumores com RE positivo e HER-2 positivo são denominados subtipo luminal B-like (HER2+). Os tumores HER-2 positivos não luminais apresentam receptores hormonais negativos e HER-2 positivo. Já os tumores triplo negativos possuem receptores hormonais negativos e HER-2 também negativo (GOLDHIRSCH et al., 2013). Por dificuldades na padronização de valores de ponto de corte do Ki-67, no consenso de St. Gallen de 2015 (COATES et al., 2015), o painel de especialistas considerou o limiar de 20%-29% do Ki-67 para diferenciar a doença luminal B-like.

Diversos estudos avaliaram o papel da obesidade na etiologia de diversos tumores e em especial do câncer de mama (AHN et al., 2007). Há evidência de que há correlação entre obesidade e câncer de mama em mulheres pós-menopausadas, porém não nas pré-menopausadas (KAAKS et al., 1998). De fato, estima-se que 20% de todos os casos de câncer de mama em mulheres pós-menopausadas podem ser atribuídos ao sobrepeso e à obesidade (WALTER et al., 2009). Uma das hipóteses para o mesmo não ocorrer nas mulheres na pré-menopausa é de que mulheres obesas jovens possuem uma maior frequência de ciclos anovulatórios, com menores níveis séricos de estradiol e progesterona (AHN et al., 2007; BAER et al., 2005; CALLE; THUN, 2004; YANG et al., 2007).

Também o ganho de peso na vida adulta tem se relacionado a um maior risco de câncer de mama (AHN et al., 2007; MAGNUSSON et al., 1998). Não há um consenso sobre como a obesidade influencia na patogênese do câncer de mama.

### **2.1.2 EPIDEMIOLOGIA E DIAGNÓSTICO DA OBESIDADE**

A obesidade tem sido apontada como um grave problema de saúde pública e vem sendo reportada como uma pandemia (CESCHI et al., 2007; ZHENG et al., 2011). Estimativas recentes indicam que, no mundo, existem mais de um bilhão de adultos com sobrepeso e 315 milhões com obesidade (AMADOU; HAINAUT; ROMIEU, 2013; ZHENG et al., 2011).

De acordo com o VIGITEL 2014, estudo por inquérito telefônico que avalia fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais brasileiras e distrito federal, a frequência de excesso de peso (IMC  $\geq$  25 kg/m<sup>2</sup>) no Brasil foi de 52,2%, sendo maior entre homens (60,8%) que em mulheres (45,4%). Entre mulheres, a frequência de excesso de peso diminuiu com o aumento do nível de escolaridade. A frequência de excesso de peso em Recife foi de 50,7%, sendo de 54,2% em homens e 48,0% em mulheres (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA DE DOENÇAS E AGRAVOS NÃO TRANSMISSÍVEIS E PROMOÇÃO DA SAÚDE, 2015). No Brasil, entre 2008 e 2009, a obesidade chegou a atingir cerca de 10% da população (ABESO, 2010; CONDE; BORGES, 2011). Se fossem somadas as pessoas com sobrepeso, o número poderia chegar a 70 milhões de pessoas (FERNÁNDEZ-SÁNCHEZ et al., 2011). Segundo dados do VIGITEL 2014, a frequência de obesidade em adultos no Brasil aumentou para 16,8%. A frequência de obesidade tendeu a diminuir com o aumento do nível de escolaridade em ambos os sexos. Em Recife, a frequência de obesidade em adultos foi de 15,4%, com frequências semelhantes em ambos os sexos (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA DE DOENÇAS E AGRAVOS NÃO TRANSMISSÍVEIS E PROMOÇÃO DA SAÚDE, 2015).

É bem estabelecida a relação entre obesidade e algumas complicações para a saúde, como dislipidemias, aumento da resistência insulínica, hipertensão arterial e diabetes (FERNÁNDEZ-SÁNCHEZ et al., 2011). Estas condições em conjunto correspondem a cerca de 8% dos gastos em saúde pública no Brasil. Além disso, também impacta nas taxas de absenteísmo, afastamento do trabalho e aposentadoria precoce (ABESO, 2009).

Diversos estudos epidemiológicos revelaram a ligação entre obesidade e um maior risco de morte (TEUCHER; ROHRMANN; KAAKS, 2010). Os processos fisiopatológicos que possivelmente interferem na relação entre obesidade e mortalidade incluem dislipidemias, resistência insulínica, alterações hormonais e inflamação crônica (ADAMS et al., 2006). Estes fatores também se inter-relacionam, como por exemplo: a ativação do sistema imune e o início da cascata inflamatória pode causar resistência insulínica (SAMUEL; SHULMAN, 2012). Recentemente, também foi evidenciado o aumento no risco de morte em pessoas com sobrepeso, quando foram excluídos fatores de confusão como doenças pré-existentes e tabagismo. Em estudo com mais de 500.000 indivíduos, Adams e colaboradores identificaram as populações de maior risco de morte naquelas com mais baixos ou mais altos IMC. O excesso de peso esteve relacionado a cerca de 7% de todas as mortes prematuras entre homens e 11% entre as mulheres. No grupo de indivíduos que nunca fumaram, os percentuais foram ainda mais significativos: cerca de 18% tanto para homens quanto para mulheres. Indivíduos com sobrepeso ou obesos mostraram menor percentual de tabagismo, menor nível educacional e eram menos fisicamente ativos (ADAMS et al., 2006).

A obesidade é definida como o acúmulo excessivo de gordura corporal. Decorre de um estado de perda da regulação entre ganho e gasto de energia (PERCIK; STUMVOLL, 2009). Para o diagnóstico da obesidade podem ser utilizadas diversas técnicas, entre elas a ressonância magnética, tomografia computadorizada e absorciometria com raios-X de dupla energia, porém o custo e a necessidade de equipamentos especiais tornam estas técnicas inviáveis na prática clínica. Alternativas mais baratas são a medida da prega cutânea, a análise de bioimpedância, a ultrassonografia e a espectroscopia por raios infravermelhos (ABESO, 2009). Apesar de não ser totalmente correlacionado com a gordura corporal, o indicador mais utilizado na prática clínica para o diagnóstico da obesidade em adultos tem sido o IMC (Índice de Massa Corporal).

O IMC é a razão entre o peso em quilogramas pela altura do indivíduo ao quadrado (em metros). O ponto de corte tem sido avaliado com base na relação entre IMC e doença crônica ou mortalidade. A classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) tem como base padrões internacionais desenvolvidos para adultos descendentes de europeus (ABESO, 2009; CALLE; THUN, 2004) e pode ser observada na tabela abaixo:

Tabela 1 - Classificação de Peso pelo IMC

<b>CLASSIFICAÇÃO</b>	<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Risco de Comorbidades</b>
Baixo peso	< 18,5	Baixo
Peso normal	18,5 a 24,9	Médio
Sobrepeso	≥ 25	-
Pré-obeso	25,0 a 29,9	Aumentado
Obeso grau I	30,0 a 34,9	Moderado
Obeso grau II	35,0 a 39,9	Grave
Obeso grau III	≥ 40,0	Muito grave

Fonte: adaptado de Diretrizes Brasileiras de Obesidade, ABESO, 2009.

O IMC tem uma série de limitações para se avaliar a gordura corporal em um indivíduo:

- não é capaz de distinguir massa gordurosa de massa magra (por exemplo, superestimativa em indivíduos musculosos);
- não retrata a distribuição da gordura corporal. A gordura visceral (intra-abdominal) é um fator de risco potencial para outras comorbidades, independentemente da medida da gordura corporal total;
- não significa o mesmo grau de gordura entre populações diversas, devido às diferentes proporções corporais (ABESO, 2009; FELDEN; FIGUEIREDO, 2011; ZORLINI; AKEMI ABE CAIRO; SALETE COSTA GURGEL, 2008).

Uma forma de resolver algumas das limitações do uso isolado do IMC é combiná-lo com medidas de distribuição da gordura, como a medida da circunferência abdominal. Esta

reflete de forma indireta o conteúdo de gordura visceral do indivíduo (ABESO, 2010) (Tabela 2).

Tabela 2 – Circunferência abdominal e risco de complicações metabólicas associadas com obesidade em caucasianos

<b>Risco de complicações metabólicas</b>	<b>Homem</b>	<b>Mulher</b>
Aumentado	≥ 94 cm	≥ 80 cm
Aumentado substancialmente	≥ 102 cm	≥ 88 cm

Fonte: adaptado de Diretrizes Brasileiras de Obesidade, ABESO, 2009.

Assim como o IMC, a circunferência abdominal possui algumas limitações, como a diferença dos valores entre grupos étnicos e idades diferentes. Os valores para caucasianos parecem ser bons preditores de risco para doenças metabólicas na população brasileira (ABESO, 2009). Alguns estudos demonstraram aumento do risco de câncer de mama em mulheres com circunferência abdominal aumentada (FELDEN; FIGUEIREDO, 2011; HUANG et al., 1999).

A OMS propõe uma associação da medida da circunferência abdominal ao IMC como forma de diminuir as limitações de cada uma das avaliações isoladas, encontrando-se resumida no Quadro 1:

Quadro 1 – Combinação das medidas de circunferência abdominal e IMC para avaliar obesidade e risco para diabetes tipo 2 e doença cardiovascular

<b>CLASSIFICAÇÃO</b>	<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Circunferência Abdominal</b>	
		Homem: 94-102	>102
		Mulher: 80-88	>88
Baixo peso	< 18,5		
Peso saudável	18,5 a 24,9		Aumentado
Sobrepeso	25 a 29,9	Aumentado	Alto
Obesidade	≥ 30	Moderado	Muito Alto

Fonte: adaptado de Diretrizes Brasileiras de Obesidade, ABESO, 2009.

A etiologia da obesidade é multifatorial, tendo papel a herança genética, o estilo de vida, uso de determinados medicamentos, entre outros fatores (NAMMI et al., 2004). A obesidade é mais frequente em populações com maior grau de pobreza e menor nível educacional, provavelmente pelo baixo custo e maior palatabilidade de alimentos de grande densidade energética (ABESO, 2009).

A maior morbidade e mortalidade em pessoas que possuem sobrepeso ou obesidade é um fato bem estabelecido e várias patologias estão associadas com um IMC acima do normal (ADAMS et al., 2006; NAMMI et al., 2004). Entre as condições mais comuns evidenciam-se as doenças cardiovasculares, diabetes mellitus e algumas neoplasias (TEUCHER; ROHRMANN; KAAKS, 2010). Estudos recentes têm estimado que o impacto da obesidade na saúde global pode ser comparado ao impacto do tabagismo (PROSPECTIVE STUDIES COLLABORATION, 2009).

### **2.1.3 ASSOCIAÇÃO ENTRE OBESIDADE E CÂNCER DE MAMA**

Nos Estados Unidos, a proporção de mortes por câncer atribuíveis ao sobrepeso e obesidade em pessoas com 50 anos ou mais chega a até 14% em homens e 20% em mulheres. Assumindo que haja uma relação causal, com políticas de saúde pública apropriadas, mais de 90.000 mortes por câncer ao ano poderiam ser evitadas se todos os adultos da população mantivessem um IMC menor que 25 (CALLE et al., 2003).

Alguns estudos observaram um aumento na mortalidade relacionada ao câncer à medida que o IMC aumentava acima da faixa normal. Um dos mais completos estudos foi publicado por Calle *et al* e demonstrou que o excesso de peso estava associado com um aumento na taxa de mortalidade global por câncer e mais especificamente entre alguns tipos de câncer, como o câncer de mama em mulheres pós-menopausadas. De acordo com este estudo, em portadoras de câncer de mama pós-menopausadas com IMC maior ou igual a 40, o risco relativo de morte era de 2,12 comparado ao de mulheres com câncer de mama também pós-menopausadas, porém com IMC normal (18,5 a 24,9) (CALLE et al., 2003). No entanto o desenho do estudo não permitiu uma avaliação clara se os resultados foram devidos a um

aumento na incidência de câncer em pessoas obesas, a um prognóstico pior da doença ou a mais complicações durante o tratamento (EXTERMANN, 2007). Vários outros estudos também associaram um aumento no risco de câncer de mama em mulheres obesas, porém questões metodológicas devem ser avaliadas, como a mensuração mais indicada para o diagnóstico da obesidade e que tipo de obesidade é etiologicamente significativa (ADEBAMOWO et al., 2003).

A obesidade está relacionada a alterações metabólicas, hormonais e inflamatórias no indivíduo, que podem explicar sua associação com o câncer. As alterações metabólicas compreendem a hiperglicemia, intolerância à glicose, hiperinsulinemia periférica, diminuição nas dosagens séricas de lipoproteínas de baixa densidade (Low-Density Lipoprotein – LDL), aumento na dosagem das lipoproteínas de muito baixa densidade (Very Low-Density Lipoprotein – VLDL), hipertrigliceridemia, aumento na leptina sérica, dislipidemia, aumento do *clearance* de cortisol sérico, aumento do nível sérico de peptídeo C, *downregulation* de receptores de insulina e uma resposta exagerada da insulina a uma carga oral de glicose. Também ocorrem mudanças hormonais como: diminuição do estradiol sérico e dos níveis de globulina ligadora de hormônios sexuais, aumento da conversão periférica de estrógeno para progesterona e aumento dos níveis séricos de testosterona (ADEBAMOWO et al., 2003). As alterações inflamatórias serão explanadas posteriormente na seção “Inflamação relacionada à Obesidade”.

A relação denexo-causalidade entre obesidade e câncer de mama ainda não está clara (EXTERMANN, 2007; TRAVIS; KEY, 2003). Vários estudos apontaram que a obesidade pode aumentar o risco de câncer de mama de três maneiras: aumentando os níveis de estrogênio e de outros hormônios, promovendo a resistência insulínica e produzindo citocinas inflamatórias (IYENGAR; HUDIS; DANNENBERG, 2013; RAMOS-NINO, 2013; SANTANDER et al., 2015). Como o tecido adiposo é considerado o maior órgão endócrino do organismo, os hormônios produzidos por ele controlariam fatores de crescimento e atuariam na cascata de proliferação celular. Alguns hormônios têm sido estudados como a leptina (GARCÍA-ROBLES; SEGURA-ORTEGA; FAFUTIS-MORRIS, 2013; KALIMAN; PÁRRIZAS, 2011), adiponectina (JARDÉ et al., 2011; MACCIÒ; MADEDDU, 2011; VONA-DAVIS; ROSE, 2009) e a insulina (GAMAYUNOVA et al., 1997; MACCIÒ; MADEDDU, 2011; OH et al., 2011). Vários pesquisadores têm questionado o papel de

mediadores de inflamação produzidos de forma crônica pelo tecido adiposo, já que a obesidade está associada a um estado de inflamação crônica de baixo grau (EXTERMANN, 2007; GRIVENNIKOV; GRETEN; KARIN, 2010).

Tendo em vista o papel da obesidade no prognóstico do câncer de mama, na maioria dos estudos foi considerada um fator de mau prognóstico em pacientes com câncer de mama (ENGER et al., 2004; EXTERMANN, 2007; MACCIÒ; MADEDDU, 2011; VONA-DAVIS; ROSE, 2013; WALTER et al., 2009), porém em um estudo francês não houve impacto da obesidade no prognóstico dos pacientes (LADOIRE et al., 2014).

#### **2.1.4 INFLAMAÇÃO RELACIONADA À OBESIDADE**

A obesidade está associada a uma produção aumentada de hormônios juntamente a um estado de inflamação de baixo grau crônico. Ela está ligada a diversos tipos de doenças crônicas, como diabetes tipo II, doença cardiovascular e certos tipos de câncer (KALIMAN; PÁRRIZAS, 2011).

Este estado de inflamação de baixo grau crônico é atribuído a um aumento de ácidos graxos, produção de citocinas inflamatórias e influxo de células imunes que também produzem mediadores inflamatórios (HOTAMISLIGIL et al., 1995). Adipócitos podem se diferenciar em macrófagos in vivo, evidenciando o papel do tecido adiposo também como órgão do sistema imune (RAMOS-NINO, 2013).

Dandona e colaboradores demonstraram uma concentração maior de TNF $\alpha$  sérico em pacientes obesas comparadas àquelas com IMC < 30. As pacientes obesas foram submetidas a um programa de perda de peso e os níveis de TNF $\alpha$  caíram de forma significativa (DANDONA et al., 1998)

#### **2.1.5 INFLAMAÇÃO RELACIONADA AO CÂNCER**

Em um indivíduo, o papel da inflamação pode ser dúbio. A inflamação por curto período de tempo pode ser benéfica, já cronicamente pode se provar prejudicial (DENARDO;

COUSSENS, 2007). A inflamação crônica media uma variedade de condições, como demência de Alzheimer, doença cardiovascular, diabetes, doenças autoimunes e câncer (AGGARWAL et al., 2006; LAWRENCE, 2007).

Desde Galeno, o papel da inflamação crônica na etiologia do câncer é aventado. Com os trabalhos de Virchow, esta proposição ganhou força, uma vez que foram encontrados macrófagos no interior do tecido neoplásico (DENARDO; COUSSENS, 2007; QIAN; POLLARD, 2010; RAMOS-NINO, 2013). A figura 1 demonstra os diferentes aspectos da inflamação e seu papel na tumorigênese:

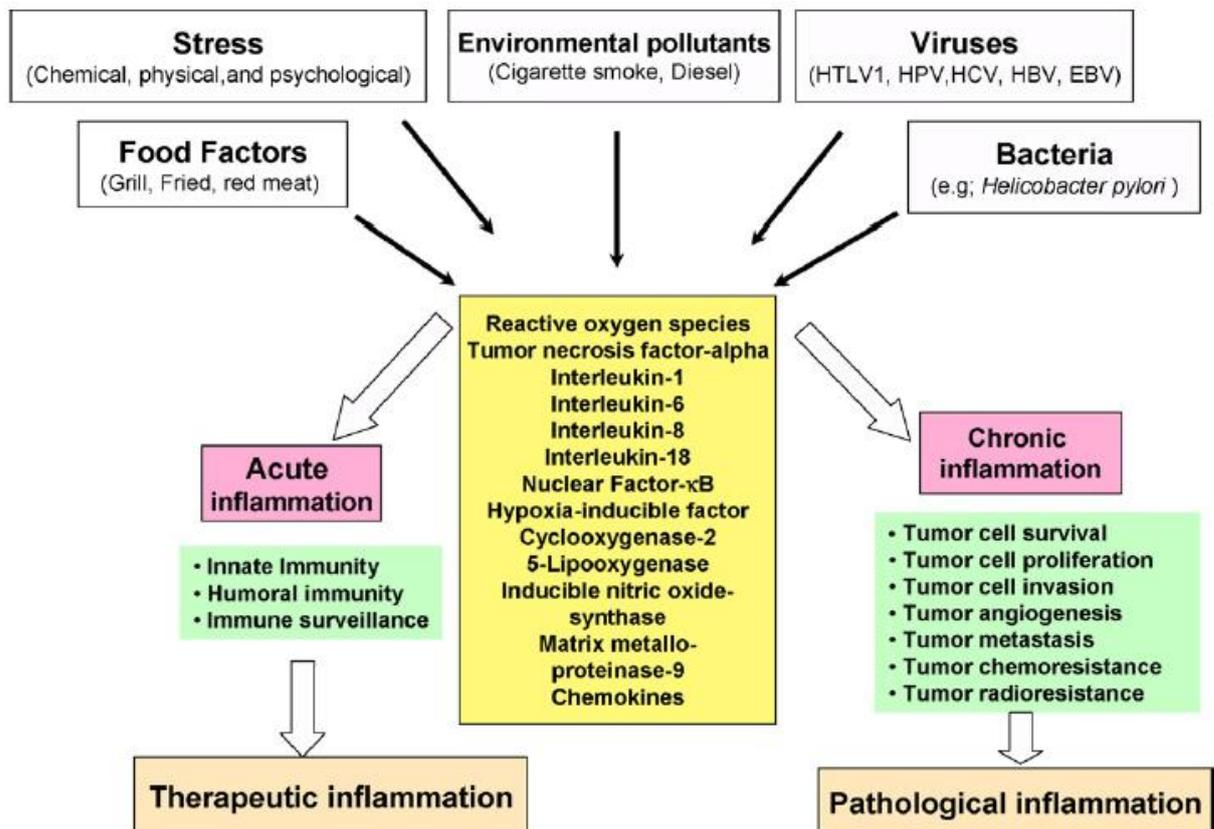


Figura 1 - Diferentes aspectos da inflamação e seu papel na tumorigênese.

Fonte: AGGARWAL, B. B. et al. Inflammation and cancer: How hot is the link? Biochemical Pharmacology, v. 72, n. 11, p. 1605–1621, 2006.

A inflamação é um fator de risco para a maioria dos tipos de câncer (SCHETTER; HEEGAARD; HARRIS, 2010), como demonstrado na Tabela 3:

Tabela 3 - Inflamação como fator de risco para vários tipos de câncer

<b>Table 1 – Inflammation as a risk factor for most cancers</b>				
Inducer	Inflammation	Cancers	% Predisposed that progress to cancer	References
Tobacco smoke	Bronchitis	Lung cancer	11–24	[4]
<i>Helicobacter pylori</i>	Gastritis	Gastric cancer	1–3	[5]
Human papillomavirus	Cervicitis	Cervical cancer	<1	[6]
Hepatitis B & C virus	Hepatitis	HCC	10	[7]
Bacteria, GBS	Cholecystitis	Gall bladder cancer	1–2%	[8]
Gram-uropathogens	Cystitis	Bladder cancer	<1	[9]
Tobacco, genetics	Pancreatitis	Pancreatic cancer	≤10%	[10]
GA, alcohol, tobacco	Esophagitis	Esophageal cancer	15	[11]
Asbestos fibers	Asbestosis	Mesothelioma	10–15	[12]
Epstein-Barr virus	Mononucleosis Hodgkin's disease	Burkitt's lymphoma	<1	[13]
Gut pathogens	IBD	Colorectal cancer	1	[14]
Ultraviolet light	Sunburn	Melanoma	≤9%	[15]
Infections, STD	PIA	Prostate cancer	?	[16]

GA, gastric acid; GBS, gall bladder stones; HCC, hepatocellular carcinoma; STD, sexually transmitted diseases; PIA, prostate inflammatory atrophy.

Fonte: AGGARWAL, B. B. et al. Inflammation and cancer: How hot is the link? *Biochemical Pharmacology*, v. 72, n. 11, p. 1605–1621, 2006.

Um grupo de pesquisadores escoceses mensurou indicadores de inflamação no sangue de pacientes com diversos tipos de câncer. Eles concluíram que pacientes em que o nível de inflamação era mais baixo possuíam duas vezes mais chances de estarem vivos após vários anos do que os outros pacientes. Eles estabeleceram uma fórmula simples para avaliar o risco pessoal em função dos valores de albumina e proteína C reativa (PCR) (AL MURRI et al., 2006).

Na mama, o processo inflamatório crônico decorrente da obesidade induz a expressão da enzima ciclooxigenase-2 (COX-2). Isto leva ao aumento na produção de prostaglandinas que, juntamente com citocinas inflamatórias como o TNF- $\alpha$ , promove a expressão da aromatase e a síntese de estrogênio, criando condições favoráveis ao desenvolvimento do câncer de mama (VONA-DAVIS; ROSE, 2013).

O TNF- $\alpha$  quando secretado localmente possui um papel terapêutico, porém, quando é secretado de forma não regular e na circulação sanguínea, pode provocar uma série de

doenças, incluindo o câncer. Uma grande variedade de estímulos pode estimular a secreção do TNF- $\alpha$ , que induz a formação de uma série de mediadores inflamatórios e proteases que por sua vez desencadeiam a cascata inflamatória. É considerado um dos maiores mediadores da inflamação. Ele também é produzido por células tumorais, podendo atuar como promotor tumoral endógeno. O TNF- $\alpha$  está ligado a várias etapas do processo da carcinogênese, como transformação celular, promoção, invasão, angiogênese e metástases (AGGARWAL et al., 2006).

Outrora se pensava que o TNF- $\alpha$  somente era produzido por macrófagos, porém há evidências de diversas células neoplásicas que podem produzi-lo, entre elas as do câncer de mama. Também foi observado que o TNF- $\alpha$  confere um fenótipo transformado, invasivo a células mamárias. Ele é encontrado em diversos tumores e está associado a pior prognóstico, perda de responsividade a terapia hormonal e a caquexia (AGGARWAL et al., 2006).

Várias interleucinas inflamatórias estão associadas à carcinogênese, entre elas a interleucina 1 (IL-1), IL-6, IL-8 e IL-18 (AGGARWAL et al., 2006). A IL-1 age nas células B ativadas por antígenos, para promover sua proliferação ou sua diferenciação em células produtoras de anticorpos. Ela pode agir tanto só quanto em sinergia com outros fatores, como a IL2 e a IL6. Parte da função da IL-1 é induzir a IL-6 (AKIRA et al., 1990). A IL-1 $\beta$  promoveu o crescimento do câncer de colo uterino, do câncer de pulmão e de linhagens celulares de carcinoma de pâncreas (AGGARWAL et al., 2006).

Outra classe de proteínas da resposta inflamatória que tem papel na carcinogênese são as quimiocinas. Elas são agrupadas em 4 classes de acordo com os resíduos de cisteína: C, CC, CXC e CX3C (ALI; LAZENNEC, 2007). Existem estudos que demonstram que as quimiocinas CC são grandes determinantes da infiltração tumoral por macrófagos e linfócitos no câncer de mama, melanoma, câncer de ovário e de colo de útero, sarcomas e gliomas. Os receptores de quimiocinas CXCR4 e CCR7 se expressam nas células mamárias normais, nas células do câncer de mama e nos sítios de metástases. Seus respectivos ligantes CXCL12/SDF-1 $\alpha$  e CCL21/6C exibem alta expressão nos locais de metástases mais comuns do câncer de mama. In vivo, neutralizar a interação entre CXCL12 e CXCR4 prejudica significativamente a capacidade de metástase do câncer de mama para linfonodos regionais e pulmões (AGGARWAL et al., 2006).

A cicloxigenase (COX)-2, uma enzima envolvida na cascata da inflamação, é induzida pelo NF- $\kappa$ B e também media a carcinogênese. Alguns estudos demonstraram que indivíduos que faziam uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), drogas que inibem tanto a COX-1 quanto a COX-2, tinham uma redução na mortalidade de câncer de cólon de 40 a 50% comparados àqueles que não utilizavam estas drogas (BALKWILL; CHARLES; MANTOVANI, 2005). Tem sido relatado que a IL-1 $\beta$  regula para cima a expressão de COX-2 em células do câncer de cólon. A expressão de COX-2 no câncer de mama se relaciona a pior prognóstico e o uso de inibidores da COX-2 diminui a incidência deste tipo de câncer (AGGARWAL et al., 2006).

Outras enzimas envolvidas na carcinogênese são a 5-lipoxigenase, que tem um papel chave no metabolismo do ácido araquidônico a leucotrienos, e a óxido nítrico sintase induzível, que gera óxido nítrico a partir do aminoácido L-arginina. As citocinas mais comumente envolvidas com a estimulação da óxido nítrico sintase induzível são a IL-1 $\beta$ , o TNF- $\alpha$  e o interferon gama. Esta enzima é observada em diversos tipos de tumores humanos, entre eles, no melanoma, câncer colorretal, de próstata e de mama (AGGARWAL et al., 2006).

O TNF, as interleucinas, quimiocinas, COX-2, a 5-lipoxigenase e a metaloproteinase-9 são todos regulados pelo fator de transcrição NF- $\kappa$ B. Este fator é expressado em sua forma inativa na maioria das células, porém nas células neoplásicas sua forma ativada é expressada (AGGARWAL et al., 2006). Pesquisadores da Universidade de San Diego observaram que bastava impedir a fabricação de NF-kappaB para destruir a maioria das células neoplásicas e impedir o desenvolvimento de metástases. O NF-kappaB pode estar ativo em 85% das neoplasias e muitos estudiosos acreditam que ele seja o principal responsável pela iniciação e manutenção do câncer.

Jiang e colaboradores evidenciaram que citocinas pró-inflamatórias, como IL-6, TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e Interferon gama significativamente aceleram a glicólise em células de câncer de mama, provendo assim evidência de que a inflamação potencializa o metabolismo da glicose no câncer (JIANG et al., 2012).

De acordo com estes conhecimentos, várias estratégias terapêuticas poderiam ser utilizadas: inibidores da COX-2 (celecoxib), inibidores do TNF (talidomida, infliximabe,

adalimumabe), inibidores do proteasoma (bortezomibe), esteróides e inibidores do NF- $\kappa$ B (curcumina) (AGGARWAL; GEHLOT, 2009).

Alguns estudos concluíram que pessoas que fazem uso regular de medicamentos anti-inflamatórios são menos vulneráveis a neoplasias. Estes medicamentos impedem a síntese de prostaglandinas e conseqüentemente inibem a produção de mediadores inflamatórios. Um empecilho ao uso rotineiro destes agentes são os efeitos colaterais a longo prazo, como os problemas renais e cardiovasculares (BALKWILL; CHARLES; MANTOVANI, 2005; EXTERMANN, 2007; HARRIS et al., 2003; MACCIÒ; MADEDDU, 2011; THUN; HENLEY; PATRONO, 2002).

Recentemente, vários estudos observaram que quanto mais mutações somáticas houvesse em um determinado tumor, mais moléculas “estranhas” (epítomos) ao organismo seriam produzidas, produzindo assim uma reação imunológica a esta neoplasia (ALEXANDROV et al., 2013). Um campo relativamente novo na Oncologia é a Imuno-Oncologia, cujo objetivo é reforçar a resposta corporal intrínseca do sistema imune a fim de debelar o tumor (EGGERMONT; FINN, 2012; EGGERMONT, 2012; FINN, 2012; WEBER, 2014) e pesquisas estão em andamento também no campo do câncer de mama (CATANIA et al., 2015).

### **2.1.6 PAPEL DA INFLAMAÇÃO NA ASSOCIAÇÃO ENTRE OBESIDADE E CÂNCER DE MAMA**

A associação entre obesidade e câncer de mama por muito tempo foi relacionada somente a fatores hormonais. Pensa-se que níveis mais altos de estradiol circulantes decorrentes de aumento da adiposidade e da expressão de aromatase contribuem, em parte, para um maior risco do câncer de mama receptor hormonal positivo em mulheres obesas na pós-menopausa (AHN et al., 2007; SUZUKI et al., 2009; VONA-DAVIS; ROSE, 2013). No entanto, comparados aos níveis na pré-menopausa, os níveis de estradiol circulantes na pós-menopausa são bem mais baixos, pois os ovários não mais produzem grande quantidade de estrogênio (IYENGAR; HUDIS; DANNENBERG, 2013). Parece haver uma associação paradoxal entre o aumento na incidência de tumores de mama hormônio-positivos e uma

queda dos níveis de estrogênio na pós-menopausa (IYENGAR; HUDIS; DANNENBERG, 2013).

Em alguns estudos, a obesidade, além de estar relacionada a tumores de mama sensíveis a hormônio, também esteve associada a tumores de mama receptor de estrogênio negativos (IYENGAR; HUDIS; DANNENBERG, 2013; VONA-DAVIS; ROSE, 2013). Evidências sugerem que vários mecanismos estrogênio independentes podem estar envolvidos na associação entre obesidade e carcinogênese mamária (IYENGAR; HUDIS; DANNENBERG, 2013). Um destes mecanismos é o papel dos mediadores inflamatórios (GALLAGHER; LEROITH, 2013). Cerca de 15 a 20% das mortes relacionadas ao câncer no mundo estão relacionadas a infecção e resposta inflamatória. Outro fator que apóia esta teoria é que o microambiente tumoral parece com aquele de uma ferida em cicatrização, podendo ser observado o influxo de células imunes com a resultante produção de fatores pró-inflamatórios, assim como o remodelamento dos tecidos e a angiogênese. Juntas, as evidências epidemiológicas e histológicas sugerem fortemente que a inflamação tem um papel importante na biologia tumoral e não somente é o resultado do desenvolvimento do câncer (IYENGAR; HUDIS; DANNENBERG, 2013).

Enquanto muitos cânceres reconhecidamente possuem etiologia relacionada à inflamação ou infecção, como os tumores de esôfago, bexiga, cólon, pulmão, entre outros, esta ligação é bem menos clara no câncer de mama (IYENGAR; HUDIS; DANNENBERG, 2013).

Uma correlação positiva tem sido observada entre tamanho aumentado do adipócito e morte celular no tecido mamário, em humanos. O macrófago ativado é o mediador chave da inflamação no tecido adiposo, e a interação macrófago-adipócito está emergindo como um tema central. A morte do adipócito leva ao recrutamento de células mielóides em um padrão característico por meio do qual os macrófagos formam uma coroa circundando o adipócito morto. Esta formação histologicamente é visualizada como estruturas semelhantes a coroa (CLS, do inglês *crown-like structures*) (IYENGAR; HUDIS; DANNENBERG, 2013).

A figura abaixo retirada de Iyengar et al. demonstra um esquema com as principais vias que explicam a relação entre obesidade e carcinogênese mamária (IYENGAR; HUDIS; DANNENBERG, 2013).

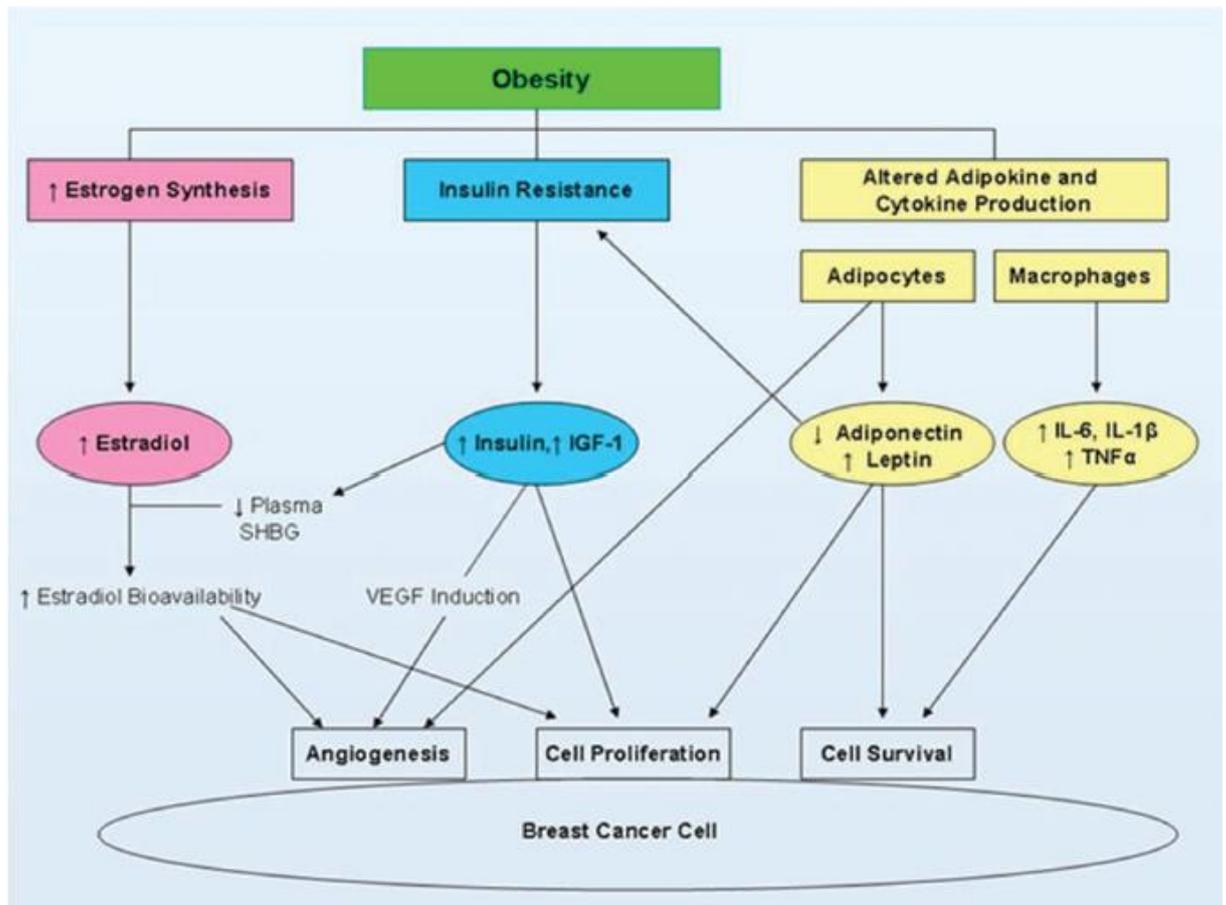


Figura 2 – Vias ligando a obesidade e o câncer de mama.

Fonte: IYENGAR, N. M.; HUDIS, C. A.; DANNENBERG, A. J. Obesity and inflammation: new insights into breast cancer development and progression. **American Society of Clinical Oncology educational book / ASCO. American Society of Clinical Oncology. Meeting, jan. 2013.**

## 2.2 JUSTIFICATIVA

Na atualidade, o câncer de mama é a neoplasia mais comum entre as mulheres, tendo também um alto índice de mortalidade. Dentre os diversos fatores de risco para esta neoplasia, encontra-se a obesidade, que vem se tornando mais frequente na população mundial, em decorrência da mudança de hábitos da sociedade moderna. Entender os mecanismos que interligam estas duas condições tem se tornado uma meta importante na pesquisa clínica.

A obesidade predispõe a um aumento da resistência insulínica e produz um estado de inflamação crônico, condições predeterminantes para o câncer. Além disto, há um aumento no nível de estrogênios circulantes em mulheres obesas, devido à aromatização de androgênios no tecido adiposo. Estas três vias de interligação entre a obesidade e o câncer de mama são alvo de pesquisas atualmente, com a esperança de serem potenciais alvos para o tratamento do câncer de mama.

Tendo em vista que a obesidade tem sido apontada como um fator de risco para câncer de mama, e que na atualidade há uma interposição entre aumento na incidência de sobrepeso/obesidade na população de mulheres e também no número de casos de câncer de mama, há uma necessidade de estudar a relação entre câncer de mama e obesidade, como condição determinante de um estado inflamatório crônico, através da produção de mediadores produzidos pelo tecido adiposo. Desta forma, comparar a resposta inflamatória de pacientes obesas e não obesas com câncer de mama pode esclarecer aspectos da associação entre inflamação, obesidade e câncer de mama.

## **2.3 OBJETIVOS**

### **2.3.1 OBJETIVO GERAL:**

Comparar o status inflamatório de mulheres obesas e não obesas com câncer de mama atendidas no Hospital de Câncer de Pernambuco (HCP).

### **2.3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- Descrever características biológicas e sócio-demográficas, tipo histológico, perfil imuno-histoquímico e estadiamento da doença;
- Avaliar os níveis de interleucina-1 $\beta$  e Fator de Necrose Tumoral;
- Avaliar o estado nutricional através do IMC;
- Determinar a associação entre os níveis de interleucina-1  $\beta$  e Fator de Necrose Tumoral com IMC.

## **2.4 HIPÓTESE**

Pacientes obesas portadoras de câncer de mama apresentam uma resposta inflamatória mais intensa quando comparadas às não obesas.

# **CAPÍTULO III – METODOLOGIA**

### **3.1 DESENHO DO ESTUDO**

Para efeito deste trabalho, o estudo foi do tipo transversal, com comparação entre grupos.

### **3.2 LOCAL E PERÍODO DE REALIZAÇÃO DO ESTUDO**

Foram recrutadas pacientes da Unidade Ambulatorial de Oncologia Clínica do Hospital de Câncer de Pernambuco (HCP) no período de maio a outubro de 2015.

### **3.3 POPULAÇÃO EM ESTUDO**

Pacientes do sexo feminino com diagnóstico anatomopatológico de câncer de mama provenientes da Unidade Ambulatorial de Oncologia Clínica do HCP que preencheram os critérios de inclusão/exclusão.

As pacientes foram recrutadas, após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice A) e a seleção da amostra foi por conveniência.

### **3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

Foram adotados os seguintes critérios de inclusão para a amostra a ser estudada:

- a) paciente do sexo feminino.
- b) diagnóstico de câncer de mama recente (últimos seis meses) confirmado por estudo histopatológico.
- c) idade acima de 18 anos.
- d) consentimento informado para participação na pesquisa.

### 3.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídas as pacientes que:

- a) tenham iniciado tratamentos de quimioterapia ou radioterapia nos últimos seis meses.
- b) tenham perdido mais que 10% do peso nos últimos 6 meses.
- c) utilizem cronicamente anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) ou corticoterapia ou ainda drogas imunossupressoras.
- d) portadoras de doença inflamatória crônica.

### 3.6 CÁLCULO DA AMOSTRA

A amostra foi obtida por conveniência, durante o período do estudo, de acordo com o volume do atendimento. O HCP é responsável pelo atendimento de cerca de 55% dos pacientes oncológicos de Pernambuco. Foram realizadas 22.000 consultas médicas em Mastologia no ano de 2014, correspondendo a 60% do atendimento desta especialidade em todo o estado.

### 3.7 DEFINIÇÃO E CATEGORIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS

As variáveis são expostas no quadro abaixo, com seus indicadores.

Quadro 2 - Descrição das variáveis

VARIÁVEIS	INDICADORES
Idade	Anos
Raça (auto referida)	Branca Preta Amarela Parda Indígena
Escolaridade	Nenhuma

	1ª a 9ª série 10ª a 12ª série 13ª a 19ª série
Local de residência	Região metropolitana de Recife Interior do estado
Tabagismo	Fumante atual Não fumante Ex-fumante
Quantidade de cigarros categorizada	1 a 10 cigarros (até meio maço) por dia 11 a 20 cigarros (meio a um maço) por dia mais de 20 cigarros (mais de um maço) por dia de 10 a 20 cigarros por semana
Número de cigarros fumados por dia	Cigarros
Idade que começou a fumar	Anos
Tempo de tabagismo	Anos
Carga tabágica	Anos-maço
Número de cigarros durante a vida	Entre 1 e 100 cigarros (até 5 maços) Mais de 100 cigarros (mais de 5 maços)
Uso de outros derivados do tabaco	Sim Não Ex-usuária
Tipo de derivado do tabaco (exceto cigarro)	Cachimbo Charuto Fumo de rolo mascado Cigarro de palha Cigarrilha Rapé
Classificação quanto ao uso de bebida alcoólica	Abstêmia Bebedora leve Bebedora pesada Dependente do álcool
Diagnóstico de Diabetes Mellitus (DM)	Sim Não
Período do diagnóstico de DM	Anos
Uso de medicação para DM	Sim Não
Diagnóstico de Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS)	Sim Não
Uso de medicação para HAS	Sim Não
Diagnóstico de dislipidemia	Sim

	Não
Tipo de lipídio plasmático aumentado	Colesterol Triglicerídeos Colesterol e triglicerídeos
Uso de medicação para dislipidemia	Sim Não
História de Infarto Agudo do Miocárdio (IAM)	Sim Não
História de angina do peito	Sim Não
História de cirurgia cardíaca	Sim Não
História de insuficiência renal crônica	Sim Não
Maior peso durante a vida adulta	Quilograma (Kg)
Menor peso durante a vida adulta	Quilograma (Kg)
Uso de insulina	Sim Não
Uso de metformina	Sim Não
Uso de corticóides	Sim Não
Uso de anti-inflamatórios não hormonais	Sim Não
Uso de drogas imunossupressoras	Sim Não
Uso de anticoncepcional ou reposição hormonal	Sim Não
Idade da menarca	Anos
Menopausa	Sim Não
Idade da menopausa	Anos
Paridade	Gestações
Aborto	Sim Não
Número de abortos	Abortos
Peso	Quilograma (Kg)
Altura	Metros
Circunferência Abdominal (CA)	Centímetros
Hipertensão durante exame físico	Sim Não
Síndrome Metabólica	Sim Não
Status menopausal (critérios IBCSG)	Sim Não
IMC	Quilograma por metro quadrado

	(Kg/m <sup>2</sup> )
Obesidade (IMC)	Sim Não
Risco de complicações metabólicas de acordo com CA	Sim Não
Tipo histológico do tumor	Carcinoma invasivo, nenhum tipo específico Carcinoma lobular invasivo Outros
Tamanho do tumor por biópsia cirúrgica (em tumores já ressecados)	Até 2 cm Maior que 2 cm até 5 cm Maior que 5 cm
Tamanho do tumor por USG, MMG ou TAC (tratamento com intenção neoadjuvante ou paliativa)	Até 2 cm Maior que 2 cm até 5 cm Maior que 5 cm
Grau Histológico do Tumor	1 2 3
Tipo de Tratamento Inicial	Cirurgia Quimioterapia Hormonioterapia Sem tratamento
Intervalo entre cirurgia ou diagnóstico do câncer e tratamento	Dias
Categorização do intervalo entre cirurgia ou diagnóstico do câncer e tratamento	≤ 60 dias > 60 dias
Positividade de linfonodos axilares	Sim Não
Biópsia de linfonodo sentinela	Sim Não
Número de linfonodos positivos	Linfonodos
Metástases	Sim Não Sem relato
Metástases ósseas	Sim Não Sem relato
Metástases hepáticas	Sim Não Sem relato
Metástases pulmonares	Sim Não Sem relato
Metástases pleurais	Sim Não Sem relato

Metástases cutâneas	Sim Não Sem relato
Metástases em Sistema Nervoso Central (SNC)	Sim Não Sem relato
Outras metástases	Sim Não Sem relato
Expressão de Receptores de Estrógeno (RE)	Percentual (%)
Expressão de Receptores de Progesterona (RP)	Percentual (%)
Ki-67	Percentual (%)
HER2 (IHQ)	0 1+ 2+ 3+ Sem registro
Realização de FISH	Sim Não Sem relato
Resultado de FISH	Amplificado Sem amplificação Inconclusivo Sem relato ou não solicitado
Positividade do HER2 (IHQ ou FISH)	Sim Não
Estadio tumoral	I II III IV Sem registro
Subtipo molecular	Luminal A like Luminal B like HER2 - Luminal B like HER2 + HER2+ não luminal Triplo negativo
Glicose	Miligramas por decilitro (mg/dL)
Colesterol total	Miligramas por decilitro (mg/dL)
Colesterol LDL	Miligramas por decilitro (mg/dL)
Colesterol HDL	Miligramas por decilitro (mg/dL)
Ácido úrico	Miligramas por decilitro (mg/dL)
Triglicerídeos	Miligramas por decilitro (mg/dL)
Creatinina	Miligramas por decilitro (mg/dL)
Ureia	Miligramas por decilitro (mg/dL)
AST	Unidades por litro (U/L)
ALT	Unidades por litro (U/L)
Fosfatase alcalina	Unidades por litro (U/L)

DHL	Unidades por litro (U/L)
Hemoglobina glicosilada	Percentual (%)
Albumina	Gramas por decilitro (g/dL)
FSH	Miliunidades Internacionais por mililitro (mUI/ml)
Estradiol	Picograma por mililitro (pg/ml)
Fator de Necrose Tumoral (TNF)	
Interleucina 1 $\beta$	

### 3.8 MÉTODOS E TÉCNICAS DE AVALIAÇÃO

#### 3.8.1 LEVANTAMENTO DOS DADOS

O registro dos dados foi realizado por meio de dois instrumentos elaborados pela pesquisadora principal, o questionário (Apêndice B) e a ficha de coleta de dados (Apêndice C). Foram registrados dados coletados por entrevista e exame físico no formulário “Questionário”, como por exemplo escolaridade, histórico de tabagismo e etilismo, comorbidades, uso de medicações, status menopausal e dados antropométricos. No formulário “Ficha de Coleta de Dados”, foram compiladas as informações que constavam do prontuário, como tipo histológico do tumor, tamanho do tumor, estadiamento e resultados de exames laboratoriais. Todas as pacientes do estudo foram entrevistadas e examinadas pela pesquisadora principal.

#### 3.8.2 VARIÁVEIS SÓCIO-ECONÔMICO-DEMOGRÁFICAS E DADOS CLÍNICOS

As seguintes variáveis foram coletadas: data de nascimento, idade, raça (auto referida), escolaridade, local de residência, hábitos de vida, antecedentes pessoais e dados antropométricos.

As opções de raça tomaram como base o estudo do IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística) “Características Étnico-Raciais da População” e corresponderam a

raça branca, preta, amarela, parda e indígena (IBGE - INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2011).

A escolaridade foi dividida em 4 categorias: nenhuma (analfabeta), 1ª a 9ª série, 10ª a 12ª série e 13ª a 19ª série. Quanto ao local de residência, foram registradas duas categorias: Região Metropolitana de Recife e Interior do estado.

Foram colhidos dados sobre história de tabagismo, uso de outros derivados do tabaco e foi calculada a carga tabágica. Quanto ao etilismo, as pacientes foram divididas em 4 categorias: abstinência, bebedora leve, bebedora pesada e dependente do álcool. As pacientes também foram avaliadas sobre história de diabetes mellitus (DM), hipertensão arterial sistêmica (HAS) e dislipidemias, tempo de diagnóstico e se faz uso de medicações para estas condições. Também foram avaliadas quanto à história de infarto agudo do miocárdio (IAM), *angina pectoris*, cirurgia cardíaca e insuficiência renal crônica.

Foram coletados dados sobre uso de medicações que possam influenciar os parâmetros do metabolismo da glicose, os parâmetros inflamatórios ou os hormonais (por exemplo, insulina, corticoides, etc.). Também foram coletadas informações sobre fatores hormonais e reprodutivos, tendo em vista o maior risco de câncer de mama de acordo com a maior exposição ao estrogênio endógeno.

A medida da pressão arterial foi realizada com esfigmomanômetro aneróide calibrado, com a paciente em posição sentada, com o braço na altura do coração (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO; SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 2010).

### 3.8.3 AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA

Para a medida de peso, foi utilizada balança eletrônica (digital) Welmy, tipo plataforma. As pacientes estavam descalças e com roupas leves e o peso foi medido com precisão de 100 gramas. A estatura foi mensurada com a utilização de estadiômetro vertical, com a paciente em pé e a cabeça posicionada no plano de Frankfurt (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

A medida da Circunferência Abdominal (CA) foi realizada com a paciente em posição ortostática, no ponto médio entre o rebordo costal inferior e a crista ilíaca, de acordo com o recomendado pela I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica (ABESO, 2009). Foi utilizada fita métrica inelástica, flexível e de material resistente, com precisão de 01 milímetro (MINISTÉRIO DA SAUDE, 2011). A interpretação dos valores se deu de acordo com o estabelecido pela OMS, e, para fins de análise estatística, as pacientes foram divididas em dois grupos: com ou sem risco metabólico muito aumentado (Tabela 2) (ABESO, 2009).

Foi calculado o IMC e utilizados os parâmetros da OMS para interpretação, como evidenciado na Tabela 1 (ABESO, 2009). Para fins de análise estatística, as pacientes foram categorizadas em obesas ( $IMC \geq 30$ ) ou não obesas.

#### 3.8.4 DEFINIÇÃO DE SÍNDROME METABÓLICA

Foi utilizada a definição de Síndrome Metabólica (SM) formulada pelo *National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III), pois não exige a comprovação de resistência à insulina, o que facilita sua utilização e é a definição recomendada pela I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica (I-DBSM). A SM é definida pela combinação de pelo menos três componentes constantes na Tabela 3 (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2005):

Tabela 4 - Componentes da síndrome metabólica segundo o NCEP-ATP III.

COMPONENTES	NÍVEIS
Obesidade abdominal por meio de circunferência abdominal	
Homens	> 102 cm
Mulheres	> 88 cm
Triglicerídeos	$\geq 150$ mg/dL
Colesterol HDL	
Homens	< 40 mg/dL

Mulheres	< 50 mg/dL
Pressão Arterial	≥ 130 mmHg ou ≥ 85 mmHg
Glicemia em jejum	≥ 110 mg/dL

---

Fonte: adaptada de SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2005.

A presença de diabetes mellitus não exclui o diagnóstico de SM. A I-DBSM recomenda que o diagnóstico de DM também preencha o critério glicemia. Para os critérios pressão arterial e triglicérides, a I-DBSM também recomenda que o uso de medicações anti-hipertensivas ou hipolipemiantes preencham estes critérios, respectivamente (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2005). De acordo com estes parâmetros, as pacientes foram categorizadas em com ou sem SM.

### 3.8.5 DEFINIÇÃO DE MENOPAUSA

Para a definição de menopausa, utilizaremos a definição do International Breast Cancer Study Group (IBCSG) (INTERNATIONAL BREAST CANCER STUDY GROUP (IBCSG) et al., 2003), que aceita como menopausada a paciente que possui um dos seguintes fatores:

- a) Idade maior que 52 anos, com pelo menos 1 ano de amenorreia;
- b) Idade menor ou igual a 52 anos, com pelo menos 3 anos de amenorreia;
- c) Idade maior ou igual a 56 anos com histerectomia (obviamente sem ooforectomia);
- d) Em caso de dúvida, evidência hormonal de insuficiência ovariana (dosagem de FSH e estradiol).

### 3.8.6 CARACTERÍSTICAS DA NEOPLASIA

A categoria “tipo histológico do tumor” foi dividida em 3: carcinoma invasivo, nenhum tipo específico; carcinoma lobular invasivo; e outros. O tamanho tumor foi registrado de acordo com dados de exame anatomopatológico (em tumores já ressecados) ou de acordo

com informações de exames de imagem (ultrassonografia (USG), mamografia (MMG) ou tomografia (TAC)) no caso de tumores não operados, como nos casos de tratamento com intenção neoadjuvante ou paliativa.

A data do diagnóstico foi registrada como a data do exame anatomopatológico da primeira biópsia. Também foram compilados a data de início do primeiro tratamento e que tipo de tratamento foi iniciado (cirurgia, quimioterapia, hormonioterapia ou nenhum tipo). Foi calculado o intervalo entre a data do diagnóstico e o início do tratamento e este resultado foi classificado em 2 categorias:  $\leq 60$  dias ou  $> 60$  dias, a fim de avaliar se as pacientes estavam de fato iniciando o tratamento em até 60 dias após o diagnóstico de câncer, como assegura a Lei Federal nº 12.732, de 22 de novembro de 2012.

Foi registrado se havia evidência de linfonodos axilares positivos clinicamente ou a menção a metástases para estes linfonodos em laudo histopatológico, e, neste caso, anotado o número de linfonodos positivos.

As pacientes se submeteram a exames de estadiamento, de acordo com cada caso, e, na ficha de coleta de dados, foram lançadas informações sobre evidência de metástases e em que sítio se encontravam. O estadiamento tumoral foi avaliado segundo a sétima edição do sistema da American Joint Committee on Cancer (AJCC) (NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2014).

Também foram registrados os dados da IHQ, mais especificamente a expressão de receptores de estrógeno, de receptores de progesterona, da proteína HER2 e do Ki-67. Nos casos em que a expressão da proteína HER2 foi duvidoso (2+), foi solicitado o teste de hibridização fluorescente in situ (FISH - Fluorescent In Situ Hybridization). Os tumores foram classificados de acordo com os subtipos moleculares definidos no Consenso de St. Gallen de 2013 (GOLDHIRSCH et al., 2013).

Com relação aos exames laboratoriais, como o processo inflamatório no período pós-cirúrgico pode ser um fator de confusão, os exames laboratoriais somente foram colhidos após pelo menos 30 dias de qualquer procedimento cirúrgico.

Para análise do status inflamatório das pacientes, os níveis de IL-1 $\beta$  e Fator de Necrose Tumoral serão mensurados uma única vez no período de até 30 dias da entrevista

inicial. Os níveis de citocinas dos sobrenadantes de cultura foram quantificados através do sistema *Cytometric Bead Array* (CBA), seguindo a instrução do fabricante (Beckton Dickson). Primeiramente, 25 µL da mistura de *beads* de captura, marcadas com anticorpos monoclonais (anti-IL1β, anti-TNF) com diferentes intensidades de fluorescências (canais FL3 ou FL4) foram transferidos para tubos destinados às amostras a serem testadas e ao controle negativo. Em seguida, 25 µL das amostras de sobrenadante foram adicionados aos seus respectivos tubos, que foram incubadas por 1h à temperatura ambiente e ao abrigo da luz. Subsequentemente foram adicionados 25 µL do reagente de detecção contendo anticorpos anti-citocinas alvos conjugadas à *Phycoerythrin* (canal FL2). As misturas foram incubadas por 2h à temperatura ambiente e ao abrigo da luz. Após a incubação, as esferas de captura foram lavadas com 0,5 mL de solução de lavagem e centrifugadas a 200xg por 5 minutos. Cuidadosamente, o sobrenadante foi descartado por inversão do tubo e 300 µL de solução tampão foram adicionados para ressuspender as esferas. As *beads* foram adquiridas dentro de 24h utilizando o citômetro de fluxo FACScalibur (Beckton Dickson) do Núcleo de Plataformas Tecnológicas do Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães (CPqAM) / Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). As análises foram realizadas através do *Software FCAP Array* versão 3.01 (Beckton Dickson), onde uma curva-padrão é elaborada utilizando uma diluição seriada dos padrões de citocinas. Os valores de referência dos exames referidos foram os recomendados pelo fabricante dos kits de laboratório (Beckton Dickson Biosciences).

Também foram mensurados os níveis séricos de glicose, hemoglobina glicada, colesterol total e frações, enzimas hepáticas, albumina, sendo processados pelo laboratório do HCP.

### 3.8.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a caracterização da população de estudo foram utilizadas distribuições de frequência e médias com seus respectivos desvios padrão. A normalidade foi testada pelo teste de Komogorov-Smirnov. Para as variáveis que não apresentaram distribuição normal, sua descrição foi apresentada pela mediana e o intervalo interquartil. Na busca das associações foram testadas as frequências pelo Qui-Quadrado de Pearson e na comparação das médias o teste ANOVA. Na comparação das medianas foi utilizado o teste de Kruskal-

Wallis. Para ajuste das associações, foi utilizada a regressão logística no caso das associações da taxa de interleucina-1 $\beta$  (acima do valor mínimo) onde foi estimada a *odds ratio* pelo método de estimação de máxima verossimilhança, e regressão linear quando a variável foi analisada como quantitativa. Foi considerada uma diferença estatisticamente significativa quando  $p < 0,05$ . O software utilizado para a análise foi o Stata versão 12.0.

### 3.8.8 FINANCIAMENTO E ASPECTOS ÉTICOS

Este projeto foi submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HCP antes do início da coleta de dados de acordo com o proposto pela Declaração de Helsinque e atendeu aos preceitos da Resolução do Conselho Nacional de Saúde – CNS 466/12, com número do CAAE 38856314.0.0000.5205 (ANEXO A).

No caso de pacientes que apresentaram alguma condição que as impediu de entender e assinar o TCLE (APÊNDICE A) para a pesquisa, foi solicitado o consentimento por escrito de um dos familiares ou o responsável, após os esclarecimentos a respeito da pesquisa.

Os riscos envolvidos nessa pesquisa para as pacientes foram mínimos, uma vez que foram submetidas apenas à coleta de amostras sanguíneas para obtenção de exames laboratoriais. Um possível risco foi o de eventuais efeitos indesejados no local da punção intravenosa para coleta de amostras sanguíneas (p. ex. dor, equimose, edema e hematoma), minimizados pela experiência dos profissionais designados para fazer esse procedimento.

Houve completo sigilo das informações coletadas, assegurando, desta forma, a privacidade das pacientes quanto aos dados confidenciais envolvidos na pesquisa. Outrossim, os dados obtidos não poderão ser usados para outros fins que não os previstos no protocolo, conforme a resolução CNS 466/12.

Os dados coletados serão guardados no computador pessoal da pesquisadora principal e também em um disco rígido reserva por um período de cinco anos. O estudo foi financiado exclusivamente pela pesquisadora principal.

**CAPÍTULO IV – ARTIGO  
ORIGINAL**

## Artigo Original

ANÁLISE INFLAMATÓRIA DE PACIENTES COM OBESIDADE E CÂNCER DE  
MAMA**INTRODUÇÃO**

O câncer de mama, excetuando-se câncer de pele não melanoma, é a neoplasia mais comum em mulheres e apresenta elevada mortalidade em regiões menos desenvolvidas (ADEBAMOWO et al., 2003; FERLAY et al., 2015; VINEIS; WILD, 2014). Há uma tendência de aumento da prevalência deste tipo de câncer, tornando sua prevenção e tratamento um grande problema de saúde pública (ZORLINI; AKEMI ABE CAIRO; SALETE COSTA GURGEL, 2008).

Diversos estudos evidenciam o papel da inflamação crônica no câncer (PALUCKA, 2013), em especial no câncer de mama (ORDITURA et al., 2016). A identificação de diversas moléculas envolvidas com a carcinogênese forneceram a base molecular para o papel da inflamação no câncer (AGGARWAL et al., 2006). Este status inflamatório pode ser induzido por vários fatores, como tabaco, álcool, agentes infecciosos e obesidade.

Na mama, o processo inflamatório crônico decorrente da obesidade induz a expressão da enzima ciclooxigenase-2 (COX-2), levando ao aumento na produção de prostaglandinas que, juntamente com citocinas inflamatórias como o TNF- $\alpha$  e a IL-1 $\beta$ , promove a expressão da aromatase e a síntese de estrogênio, criando condições favoráveis ao desenvolvimento do câncer de mama (VONA-DAVIS; ROSE, 2013).

A obesidade está associada a um aumento da mortalidade de forma geral e, mais especificamente, da mortalidade relacionada ao câncer (TEUCHER; ROHRMANN; KAAKS, 2010). Já foi evidenciado o papel da obesidade no desenvolvimento do câncer de mama na pós-menopausa, associada a produção aumentada de hormônios e do efeito aditivo de

processo inflamatório crônico de baixo grau (PAKIZ et al., 2011; RAMOS-NINO, 2013). A inflamação crônica relacionada à obesidade pode explicar em parte a associação entre obesidade e câncer de mama na pós-menopausa (DIAS et al., 2016).

Diante do aumento no número de pessoas com sobrepeso ou obesidade no mundo (CALLE et al., 2003; OLSHANSKY et al., 2005) e em particular no nosso país, nosso objetivo foi de estudar a influência da obesidade no perfil inflamatório de pacientes com câncer de mama através da dosagem de IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$ .

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

### **População do Estudo**

Este projeto foi submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa do HCP antes do início da coleta de dados, sendo aceito. Foram recrutadas mulheres com diagnóstico anatomopatológico de câncer de mama que compareceram à Unidade Ambulatorial de Oncologia Clínica do HCP no período de maio a outubro de 2015. As pacientes foram recrutadas, após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). A amostra foi obtida por conveniência, durante o período do estudo, de acordo com o volume do atendimento.

Foram excluídas aquelas que: a) tenham iniciado tratamentos de quimioterapia e/ou radioterapia nos últimos 6 meses, perdido mais que 10% do peso corporal nos últimos 6 meses, tenham utilizado cronicamente anti-inflamatórios esteroidais ou não esteroidais (AINEs) ou ainda drogas imunossupressoras por período superior a 30 dias e portadoras de doença inflamatória crônica.

Foram registrados dados coletados por entrevista e exame físico e as informações que constavam do prontuário foram compiladas, como por exemplo tipo histológico do tumor, estadiamento e imuno-histoquímica. Foi registrado se havia evidência de linfonodos axilares

positivos clinicamente ou menção a metástases para estes linfonodos em laudo histopatológico, e, neste caso, anotado o número de linfonodos positivos.

### **Dosagem de Citocinas e Exames Laboratoriais**

Antes do início de qualquer tratamento quimioterápico, exames laboratoriais foram coletados. Para análise do status inflamatório das pacientes, os níveis de IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$  foram dosados uma única vez no período de até 30 dias da entrevista inicial. Como o processo inflamatório no período pós-cirúrgico pode ser um fator de confusão, os exames laboratoriais somente foram colhidos após pelo menos 30 dias de qualquer procedimento cirúrgico.

Os níveis de citocinas dos sobrenadantes de cultura foram quantificados através do sistema *Cytometric Bead Array* (CBA), seguindo a instrução do fabricante (Beckton Dickson). Primeiramente, 25  $\mu$ L da mistura de *beads* de captura, marcadas com anticorpos monoclonais (anti-IL1 $\beta$ , anti-TNF) com diferentes intensidades de fluorescências (canais FL3 ou FL4) foram transferidos para tubos destinados às amostras a serem testadas e ao controle negativo. Em seguida, 25  $\mu$ L das amostras de sobrenadante foram adicionados aos seus respectivos tubos, que foram incubadas por 1h à temperatura ambiente e ao abrigo da luz. Subsequentemente foram adicionados 25  $\mu$ L do reagente de detecção contendo anticorpos anti-citocinas alvos conjugadas à *Phycoerythrin* (canal FL2). As misturas foram incubadas por 2h à temperatura ambiente e ao abrigo da luz. Após a incubação, as esferas de captura foram lavadas com 0,5 mL de solução de lavagem e centrifugadas a 200xg por 5 minutos. Cuidadosamente, o sobrenadante foi descartado por inversão do tubo e 300  $\mu$ L de solução tampão foram adicionados para ressuspender as esferas. As *beads* foram adquiridas dentro de 24h utilizando o citômetro de fluxo FACScalibur (Beckton Dickson) do Núcleo de Plataformas Tecnológicas do Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães (CPqAM) / Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). As análises foram realizadas através do *Software FCAP Array* versão 3.01 (Beckton Dickson), onde uma curva-padrão é elaborada utilizando uma diluição seriada dos padrões de citocinas. Os valores de referência dos exames referidos foram os recomendados pelo fabricante dos kits de laboratório (Beckton Dickson Biosciences).

Também foram coletadas amostras sanguíneas para dosagem de glicose, hemoglobina glicada, colesterol total e frações, enzimas hepáticas e albumina, com a paciente em jejum. Estas eram coletadas e processadas pelo laboratório do HCP, sendo utilizados os valores de

referência disponibilizados pelo fabricante dos kits de análise (ABBOTT Diagnóstica Laboratórios do Brasil)

### **Caracterização das Pacientes**

Cada paciente foi submetida à aferição da circunferência abdominal e calculado o Índice de Massa Corporal (IMC). Para fins de análise estatística, as pacientes foram categorizadas em eutróficas ( $IMC < 25$ ), com sobrepeso ( $IMC \geq 25$  e  $< 30$ ) e obesas ( $IMC \geq 30$ ). Foram registrados os dados de exames histopatológicos e imuno-histoquímica (IHQ), mais especificamente a expressão de receptores de estrogênio, de receptores de progesterona, da proteína HER2 e do Ki-67. Nos casos em que a expressão da proteína HER2 foi indeterminada (2+), foi realizado o teste de hibridização fluorescente in situ (FISH - Fluorescent In Situ Hybridization). Os subtipos moleculares do câncer foram divididos de acordo com a classificação proposta no St Gallen International Expert Consensus de 2013 (GARCÍA FERNÁNDEZ et al., 2015; GOLDBIRSCHE et al., 2013).

Para a definição de menopausa, utilizamos a definição do International Breast Cancer Study Group (INTERNATIONAL BREAST CANCER STUDY GROUP (IBCSG) et al., 2003). Foi utilizada a definição de Síndrome Metabólica (SM) formulada pelo *National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2005).

### **Análise Estatística**

Para a caracterização da população de estudo foram utilizadas distribuições de frequência e médias com seus respectivos desvios padrão. A normalidade foi testada pelo teste de Komogorov-Smirnov. Para as variáveis que não apresentaram distribuição normal, sua descrição foi apresentada pela mediana e o intervalo interquartil. Na busca das associações foram testadas as frequências pelo Qui-Quadrado de Pearson e na comparação

das médias o teste ANOVA. Na comparação das medianas foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis. Para ajuste das associações, foi utilizada a regressão logística no caso das associações da taxa de interleucina-1 $\beta$  (acima do valor mínimo) onde foi estimada a *odds ratio* pelo método de estimação de máxima verossimilhança, e regressão linear quando a variável foi analisada como quantitativa. Foi considerada uma diferença estatisticamente significativa quando  $p < 0,05$ . O software utilizado para a análise foi o Stata versão 12.0.

## RESULTADOS

Foram selecionados para o estudo 168 mulheres com câncer de mama, onde dezessete foram excluídas do estudo por não terem realizado coleta de sangue para análise, finalizando uma amostra de 151 pacientes. A média de idade foi 58 anos (mínima de 30 e máxima de 90 anos) e a maioria se declarou parda (55%), com nível de escolaridade entre 1 e 9 anos (55,6%) e moradoras da região metropolitana (57,6%). A minoria era fumante no momento da inclusão no estudo (6,6%), embora 31,8% eram ex-fumantes (mediana de 18 anos sem fumar); e apenas 4% declararam ingestão pesada de álcool.

Com relação a presença de condições mórbidas, as mais frequentemente referidas foram hipertensão arterial sistêmica (HAS) (53,6%), dislipidemias (36,4%) e diabetes mellitus (DM) (16,6%). Entre as portadoras de DM, a maioria vinha recebendo metformina (48%). O IMC médio foi de 28,4 kg/m<sup>2</sup>, onde 31,1% apresentava-se dentro da faixa da normalidade, 31,1% com sobrepeso e 37,8% com obesidade. A maioria das mulheres (75%) apresentava circunferência abdominal aumentada.

Quanto às características clínicas das pacientes, 89,4% tinham um carcinoma mamário invasivo de tipo não especial. Em relação ao grau histológico, 43,7% tinham um tumor de grau 2 e 35,1% de grau 3. Presença de linfonodos positivos foi constatada em 46,4% dos casos, tendo mediana igual a 2 no número de linfonodos positivos. A evidência de metástase foi constatada em 12,7%, sendo a metástase óssea a mais frequente (78,9%). Segundo o subtipo molecular, 35,8% eram do tipo Luminal B like (HER2 -), 21,2% Luminal A like, enquanto que 24,5% eram do tipo Triplo negativo, 11,3% Luminal B like (HER2 +) e 6,4%

HER2 + não luminal. Tratamento cirúrgico e quimioterápico foram realizados em 68,2% e 28,5% dos casos, respectivamente.

Estudo imuno-histoquímico evidenciou medianas de positividade do receptor de estrógeno de 80%, progesterona de 10% e mediana de Ki-67 de 25%. Segundo o estágio clínico, 43,6% tinham estágio II, 30,9% estágio III, 12,7% estágio IV e 12,7% estágio I.

Com relação aos exames laboratoriais, o nível de glicose mediano estava acima dos valores de referência, assim como os níveis de colesterol HDL. O restante dos exames estava na faixa normal (tabela 5).

Tabela 5. Descrição das medidas dos exames laboratoriais das mulheres com câncer de mama atendidas no HCP.

<b>Medidas laboratoriais</b>	<b>Estatística</b>	<b>Valores de Referência</b>
<b>Exames laboratoriais</b>		
Glicose <sup>a</sup> (mg/dL)	109,3 ± 49,7	70 – 99
Colesterol total <sup>a</sup> (mg/dL)	213,4 ± 39,4	< 240
Colesterol LDL <sup>a</sup> (mg/dL)	132,1 ± 70,3	< 160
Colesterol HDL <sup>a</sup> (mg/dL)	57,7 ± 15,6	> 45
Ácido úrico <sup>a</sup> (mg/dL)	4,2 ± 1,5	2,6 – 6,0
Triglicerídeos <sup>a</sup> (mg/dL)	140,0 ± 74,4	< 200
Creatinina <sup>a</sup> (mg/dL)	0,69 ± 0,16	0,6 – 1,1
Ureia <sup>a</sup> (mg/dL)	30,1 ± 12,4	10 – 40
AST <sup>b</sup> (U/L)	21 (17; 24)	5 – 34
ALT <sup>b</sup> (U/L)	20 (14; 28)	0 – 55
Fosfatase alcalina <sup>b</sup> (U/L)	73 (59; 90)	40 – 150
DHL <sup>b</sup> (U/L)	205 (184; 247)	125 – 243
Hemoglobina glicada <sup>a</sup> (%)	5,83 ± 1,51	4,0 – 6,0
Albumina <sup>a</sup> (g/dL)	4,14 ± 0,38	3,5 – 5,5

<sup>a</sup> Média ± desvio padrão

<sup>b</sup> Mediana (P<sub>25</sub>; P<sub>75</sub>)

Na análise de possíveis fatores relacionados à obesidade elegíveis como variáveis de ajuste na associação com as medidas de resposta inflamatória, houve associação significativa com o IMC as variáveis DM, HAS e síndrome metabólica, assim como as medidas de pressão arterial sistólica e diastólica. Entre as medidas laboratoriais, a diferença significativa entre os grupos foram nas medidas do ácido úrico, triglicerídeos e albumina.

Na busca da associação entre os níveis de interleucina-1 $\beta$  e IMC, foram estabelecidas três classificações do IMC e duas estratificações da IL-1 $\beta$ , haja visto que 83% das pacientes tinham níveis iguais a 2,02 pg/mL, valores mínimos de detecção do kit (Tabela 6). Assim, pode-se observar que nas três associações não houve significância estatística com o ajuste das variáveis de confusão. Porém observa-se que, na comparação entre obesas e não obesas, houve uma associação abaixo de 20%, sugerindo que o aumento do tamanho da amostra entre as pacientes com IL-1 $\beta$  acima do valor mínimo poderia ter mostrado uma associação com a obesidade. Mulheres obesas tiveram duas vezes mais chance de apresentarem valores de IL-1 $\beta$  acima do valor mínimo quando comparadas a mulheres não obesas, porém essa estatística não foi significativa (Tabela 7).

Tabela 6. Comparação das medidas da taxa de interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) e Fator de Necrose Tumoral (TNF) segundo a condição do IMC (análise bivariada), entre mulheres com câncer de mama atendidas no Hospital de Câncer de Pernambuco.

Características	Interleucina-1 $\beta$		OR (IC 95%)	p-valor	Fator de Necrose Tumoral (TNF)		
	Acima do valor mínimo	Valor mínimo (2,02075)			Mediana (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )	Coefficiente $\beta$ (regressão linear)	p-valor
<b>Classificação do IMC</b>	n = 151						
Não obeso	12 (48,0%)	82 (65,1%)	Referência	-	1,93 (1,83; 2,28)	Referência	-
Obeso	13 (52,0%)	44 (34,9%)	1,69 (0,61 - 4,65)	0,311	2,03 (1,79; 2,73)	<b>0,80 (-1,56 - 3,17)</b>	<b>0,257</b>

<sup>a</sup> Média  $\pm$  desvio padrão

<sup>b</sup> Diferença estatisticamente significante ( $p < 0,05$ )

<sup>c</sup> Mediana (P<sub>25</sub>; P<sub>75</sub>)

Tabela 7. Análise multivariada por regressão logística da associação do nível de interleucina-1 $\beta$  (acima do valor mínimo) e a classificação do IMC, entre mulheres com câncer de mama atendidas no HCP.

Características	OR (IC 95%) <sup>a</sup>	p-valor <sup>a</sup>
<b>Classificação do IMC</b>		
Sem obesidade	Referência	-
Obesidade	<b>2,11 (0,73 – 6,13)</b>	<b>0,167</b>

<sup>a</sup> Ajustada pela condição de diabetes, hipertensão, ácido úrico, triglicerídeos, albumina e hemoglobina glicada

<sup>b</sup> Diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ )

A figura 3 demonstra a comparação entre o percentual de pacientes obesas e não obesas com níveis de IL-1 $\beta$  no valor mínimo e acima deste valor. Pode-se observar que o percentual de mulheres não obesas com nível de IL-1 $\beta$  acima do valor mínimo é menor que o percentual das que possuíam o valor mínimo. O inverso ocorreu nas mulheres obesas: havia um percentual maior de mulheres obesas que possuíam níveis acima do normal de IL-1 $\beta$ .

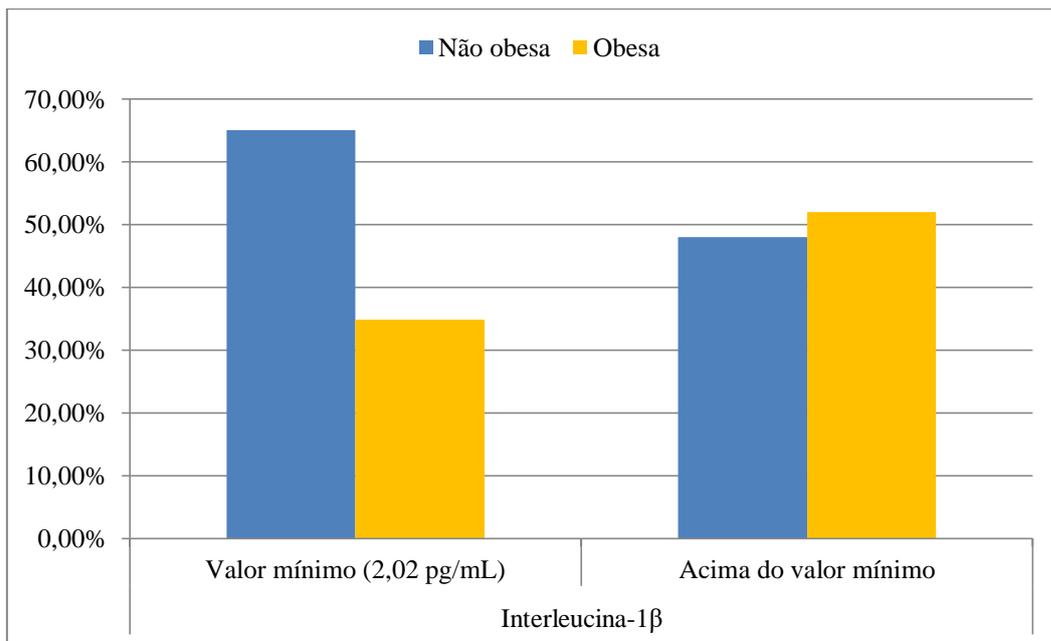


Figura 3. Comparação dos níveis de interleucina-1 $\beta$  entre pacientes obesas e não obesas.

Não houve associação entre IMC e TNF- $\alpha$  em nenhuma das diferentes classificações do IMC, mesmo ajustadas pelos possíveis fatores de confusão (Tabela 8).

Tabela 8. Análise multivariada por regressão linear da associação entre TNF- $\alpha$  e classificação do IMC, entre mulheres com câncer de mama atendidas no HCP.

Características	Coefficiente $\beta$ (regressão linear)	p-valor <sup>a</sup>
<b>Classificação do IMC</b>		
Não obeso	Referência	-
Obeso	0,57 (-1,93 – 3,07)	0,795

<sup>a</sup> Ajustada pela condição de diabetes e triglicérides

<sup>b</sup> Diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ )

## DISCUSSÃO

Atualmente, a obesidade é considerada uma pandemia (CESCHI et al., 2007; ZHENG et al., 2011). Estimativas indicam que, em 2013, aproximadamente 4,5 milhões de mortes foram causadas pelo sobrepeso e pela obesidade (LAUBY-SECRETAN et al., 2016). Os cânceres relacionados à obesidade, entre eles o câncer de mama em mulheres pós-menopausadas, representaram 9% de todos os cânceres em mulheres da América do Norte, Europa e Oriente Médio (LAUBY-SECRETAN et al., 2016). Estudos recentes têm demonstrado o papel da inflamação crônica no desenvolvimento do câncer de mama, entretanto dados epidemiológicos associando fatores inflamatórios ao câncer de mama têm sido pouco publicados (GUNTER et al., 2015).

A IL-1 $\beta$  promove a indução de fatores angiogênicos por células do microambiente tumoral, o que aumenta a invasividade do tumor e induz a metástases (BALKWILL; CHARLES; MANTOVANI, 2005; KANTERMAN; SADE-FELDMAN; BANİYASH, 2012). Níveis séricos elevados de IL-1 $\beta$  se correlacionam com uma alta taxa de recorrência em pacientes com câncer de mama (NICOLINI; CARPI; ROSSI, 2006).

A produção do TNF é induzida por uma gama de estímulos patogênicos. Ele promove a produção de outros mediadores inflamatórios e proteases que orquestram a resposta inflamatória (BALKWILL; CHARLES; MANTOVANI, 2005). Apesar da inflamação estar associada a doenças neoplásicas, níveis elevados de TNF sérico ou tissular não são muito

comuns em pacientes com câncer (PAKIZ et al., 2011). Observam-se níveis aumentados usualmente em pacientes com neoplasia em atividade (AGGARWAL; GEHLOT, 2009).

As pacientes do estudo possuíam idade média próxima a de estudos norte-americanos e europeus (AHN et al., 2007; AMARAL et al., 2010; BACHELOT et al., 2003; BHARGAVA et al., 2010; BOWER et al., 2011; KENNECKE et al., 2010) e o tipo histológico mais frequente era concordante com dados da literatura (AMARAL et al., 2010; COMPREHENSIVE; NETWORK, 2014). O subtipo molecular mais frequente foi o luminal B (HER2 -) (35,8%), o que difere da literatura, onde somente cerca de 10 a 20% são tumores luminais B (tanto HER2- quanto HER2+) (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2014; BHARGAVA et al., 2009, 2010; CAREY et al., 2006b; KENNECKE et al., 2010). Cerca de 56% apresentavam câncer de mama em estágios iniciais (I e II), percentual menor que o observado em estudos conduzidos em países desenvolvidos (BHARGAVA et al., 2010; CAREY et al., 2006b).

Com relação a comorbidades, observamos prevalência de HAS autorreferida de 53,6%, muito superior à descrita em outros estudos. Os dados de um inquérito epidemiológico brasileiro conduzido em 2013 demonstraram prevalência de HAS de 21,4% na população em geral e de 24,2% entre mulheres (ANDRADE et al., 2015). Um estudo norte-americano concluiu que a hipertensão altera o prognóstico do câncer de mama, especialmente em mulheres negras. Neste estudo, 43,3% das mulheres negras e 28,3% das brancas eram hipertensas (BRAITHWAITE et al., 2009). Alguns estudos determinaram a hipertensão como fator de risco para câncer de mama, mas as evidências ainda são escassas (LARGENT et al., 2006; ROSATO et al., 2011; SOLER et al., 1999). Diante destes dados, é importante que o papel da HAS no desenvolvimento e no prognóstico do câncer de mama seja estudado. No tocante à DM, seu diagnóstico se mostrou mais frequente que o encontrado na literatura (GAUDET et al., 2013; GRIGGS; SORBERO; LYMAN, 2005; HIROSE et al., 2003).

Gunter *et al* em 2015 avaliaram a associação do câncer de mama em mulheres menopausadas e algumas adipocinas e mediadores inflamatórios, entre eles a Proteína C Reativa (PCR), IL-6 e TNF- $\alpha$ . Também foram mensurados neste estudo a insulina e o estradiol, que também participam dos mecanismos que ligam a obesidade ao câncer de mama. O único mediador associado a um aumento do risco de câncer de mama foi a PCR, sendo esta

associação observada somente em mulheres que não faziam uso de reposição hormonal (GUNTER et al., 2015).

Um estudo realizado na Índia em 2007 (PREMKUMAR et al., 2007) comparou os níveis de citocinas inflamatórias entre pacientes que fizeram uso de tamoxifeno com aquelas que fizeram uso tanto de tamoxifeno quanto de um composto de Co-enzima Q<sub>10</sub>, Riboflavina e Niacina (CoRN). Foram mensurados os níveis de IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  e Fator de Crescimento Endotelial Vascular (Vascular Endothelial Growth Factor – VEGF). Todos os fatores estudados sofreram redução estatisticamente significativa no grupo de intervenção, o que pode sugerir um melhor prognóstico para estes pacientes, uma vez que estes fatores estão associados a um aumento no risco de recidiva e de metástases.

Snoussi *et al* em 2005 avaliaram o papel de polimorfismos nos genes da IL-1 $\beta$ , IL-1 $\alpha$  e IL-6 e sua relação a formas agressivas de câncer de mama, recidiva e sobrevida. Concluíram que variações genéticas destas interleucinas podem predizer o prognóstico clínico do câncer de mama (SNOUSSI et al., 2005). Alguns estudos demonstraram um pior prognóstico do câncer de mama em pacientes obesas que apresentavam níveis elevados de mediadores inflamatórios (BACHELOT et al., 2003; DANDONA et al., 1998).

Em um estudo onde foram avaliadas mais de 8500 pacientes para a associação entre biomarcadores de inflamação e risco de câncer de mama na pós-menopausa, Dias *et al* em 2016 verificaram um aumento no risco de câncer de mama entre as pacientes com níveis mais elevados de IL-1 $\beta$  e também naquelas com níveis mais baixos de TNF- $\alpha$ , porém não foi observada qualquer associação entre a obesidade e os biomarcadores inflamatórios em relação ao câncer de mama. De acordo com os resultados deste estudo, a associação entre marcadores inflamatórios e câncer de mama e entre obesidade e câncer de mama parecem ser independentes uma da outra (DIAS et al., 2016). Neste estudo, observamos não haver associação entre IMC e as duas proteínas da resposta inflamatória estudadas, a IL-1 $\beta$  e o TNF. No entanto, observa-se que na comparação entre obesas e não obesas, houve uma associação abaixo de 20%, o que sugere que o aumento do tamanho da amostra entre as pacientes com interleucina-1 $\beta$  acima do valor mínimo poderia ter mostrado uma possível associação com a obesidade. Mulheres obesas tiveram duas vezes mais chance de terem valores de interleucina-1 $\beta$  acima do valor mínimo quando comparadas a mulheres não obesas, porém essa estatística não foi significativa.

Ahn *et al* em 2007 (AHN et al., 2007) verificaram que a associação de câncer de mama com IMC foi mais forte nos casos de doença mais avançada. Os autores discutem que isto pode se dever a um maior crescimento tumoral devido ao papel do estrógeno na proliferação celular no tecido mamário, porém pode também ser atribuído ao diagnóstico tardio da doença, pois a obesidade está associada com baixos níveis socioeconômicos, o que dificulta o acesso a serviços de saúde (AHN et al., 2007; OKWAN-DUODU et al., 2013). Uma estratégia seria, em estudos futuros, ter como população do estudo somente pacientes em estágios mais avançados.

Al Murri *et al* em 2006 (AL MURRI et al., 2006) estudaram um escore prognóstico com base em indicadores inflamatórios, em pacientes com câncer de mama metastático. Este escore se baseava em dosagens de albumina e PCR e se mostrou um preditor independente de sobrevida nestas pacientes.

Como no presente estudo, a maior parte das pacientes não apresentava neoplasia em atividade, isto pode explicar o resultado negativo. Outro ponto que pode explicar os resultados é o fato da amostra ser composta por mulheres tanto pré-menopausadas quanto pós-menopausadas e também em diferentes estágios clínicos da doença. Por outro lado, pelo nosso conhecimento, este é o primeiro estudo que compara a dosagem sérica de IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$  entre pacientes obesas e não obesas com o diagnóstico de câncer de mama.

O papel da inflamação na carcinogênese incentivou vários pesquisadores a pesquisar o uso de agentes anti-inflamatórios na prevenção ou tratamento do câncer (BACHMEIER et al., 2008; BALKWILL; CHARLES; MANTOVANI, 2005; EXTERMANN, 2007; HARRIS et al., 2003; JIANG; SHAPIRO, 2014; MACCIÒ; MADEDDU, 2011) e novas pesquisas estão em andamento objetivando reforçar o sistema imune para combater o tumor (EGGERMONT; FINN, 2012).

Avaliando a população do estudo, verificamos elevada frequência de mulheres apresentando IMC > 25 com diagnóstico de câncer de mama (69%), o que demonstra como o sobrepeso e a obesidade vem aumentando de incidência em nossa região e também como este aspecto pode estar associado ao câncer de mama. Em um estudo conduzido nos Estados Unidos, a taxa de mulheres com câncer de mama de ascendência hispânica foi próxima a este valor (67,5%) (KWAN et al., 2009). Outro fator é a circunferência abdominal, que é uma

medida indireta para a obesidade central. A Organização Mundial de Saúde considera como risco de complicações metabólicas associadas com obesidade medida da circunferência abdominal acima de 88 cm (ABESO, 2009), o que compreendeu aproximadamente 75% das pacientes do estudo. Estudos demonstraram associação entre circunferência abdominal aumentada e risco para câncer de mama (HUANG et al., 1999; KAAKS et al., 1998).

Em conclusão, este estudo demonstrou não haver associação entre IMC e duas proteínas da resposta inflamatória estudadas, a IL-1 $\beta$  e o TNF, em pacientes com câncer de mama, porém observou-se que na comparação entre obesas e não obesas, houve uma associação abaixo de 20%, o que sugere que o aumento do tamanho da amostra entre as pacientes com interleucina-1 $\beta$  acima do valor mínimo poderia ter mostrado uma possível associação com a obesidade. Também evidenciou frequências mais elevadas de HAS e DM em pacientes com câncer de mama do que as encontradas na literatura. Futuros estudos deverão ser realizados com maior amostra a fim de se esclarecer o papel dos mediadores inflamatórios relacionados à obesidade no câncer de mama.

## 5 CONCLUSÕES

Neste estudo, avaliamos 151 mulheres com diagnóstico de câncer de mama que compareceram ao ambulatório de Oncologia Clínica do HCP e comparamos o status inflamatório de mulheres obesas e não obesas com câncer de mama. A média de idade foi 58 anos (mínima de 30 e máxima de 90 anos) e a maioria se declarou parda (55%), com nível de escolaridade entre 1 e 9 anos (55,6%) e moradoras da região metropolitana (57,6%). A minoria era fumante no momento da inclusão no estudo (6,6%), embora 31,8% eram ex-fumantes (mediana de 18 anos sem fumar); e apenas 4% declararam ingestão pesada de álcool.

Com relação a presença de condições mórbidas, as mais frequentemente referidas foram hipertensão arterial sistêmica (HAS) (53,6%), dislipidemias (36,4%) e diabetes mellitus (DM) (16,6%). Entre as portadoras de DM, a maioria vinha recebendo metformina (48%). O IMC médio foi de 28,4 kg/m<sup>2</sup>, onde 31,1% apresentava-se dentro da faixa da normalidade, 31,1% com sobrepeso e 37,8% com obesidade. A maioria (75%) apresentava circunferência abdominal aumentada.

Quanto às características clínicas das pacientes, 89,4% tinham um carcinoma mamário invasivo de tipo não especial. Em relação ao grau histológico, 43,7% tinham um tumor de grau 2 e 35,1% de grau 3. Presença de linfonodos positivos foi constatada em 46,4% dos casos, tendo mediana igual a 2 no número de linfonodos positivos. A evidência de metástase foi constatada em 12,7%, sendo a metástase óssea a mais frequente (78,9%). Segundo o subtipo molecular, 35,8% eram do tipo Luminal B like (HER2 -), 21,2% Luminal A like, enquanto que 24,5% eram do tipo Triplo negativo, 11,3% Luminal B like (HER2 +) e 6,4% HER2 + não luminal. Tratamento cirúrgico e quimioterápico foram realizados em 68,2% e 28,5% dos casos, respectivamente.

Estudo imuno-histoquímico evidenciou mediana de positividade do receptor de estrógeno de 80%, progesterona de 10% e Ki-67 igual a 25%. Segundo o estágio clínico, 43,6% tinham estágio II, 30,9% estágio III, 12,7% estágio IV e 12,7% estágio I.

Na análise de possíveis fatores relacionados à obesidade elegíveis como variáveis de ajuste na associação com as medidas de resposta inflamatória, houve associação significativa com o IMC as variáveis DM, HAS e síndrome metabólica, assim como as medidas de pressão arterial sistólica e diastólica. Entre as medidas laboratoriais, a diferença significativa entre os grupos foram nas medidas do ácido úrico, triglicerídeos e albumina.

Na busca da associação entre os níveis de interleucina-1 $\beta$  e IMC, foram estabelecidas três classificações do IMC e duas estratificações da IL-1 $\beta$ , haja visto que 83% das pacientes tinham níveis iguais a 2,02 pg/mL, valores mínimos de detecção do kit. Assim, pode-se observar que nas três associações não houve significância estatística com o ajuste das variáveis de confusão. Porém observa-se que, na comparação entre obesas e não obesas, houve uma associação abaixo de 20%, sugerindo que o aumento do tamanho da amostra entre as pacientes com IL-1 $\beta$  acima do valor mínimo poderia ter mostrado uma associação com a obesidade. Mulheres obesas tiveram duas vezes mais chance de apresentarem valores de IL-1 $\beta$  acima do valor mínimo quando comparadas a mulheres não obesas, porém essa estatística não foi significativa. Não houve associação entre IMC e TNF- $\alpha$  em nenhuma das diferentes classificações do IMC, mesmo ajustadas pelos possíveis fatores de confusão.

Em conclusão, este estudo demonstrou não haver associação entre IMC e duas proteínas da resposta inflamatória estudadas, a IL-1 $\beta$  e o TNF, em pacientes com câncer de mama, porém observou-se que na comparação entre obesas e não obesas, houve uma associação abaixo de 20%, o que sugere que o aumento do tamanho da amostra entre as pacientes com interleucina-1 $\beta$  acima do valor mínimo poderia ter mostrado uma possível associação com a obesidade. Também evidenciou frequências mais elevadas de HAS e DM em pacientes com câncer de mama do que as encontradas na literatura. Acreditamos que futuros estudos deverão ser realizados com maior amostra a fim de se esclarecer o papel dos mediadores inflamatórios relacionados à obesidade no câncer de mama.

## REFERÊNCIAS

- ABESO. **Diretrizes Brasileiras de Obesidade 2009/2010**. 3.ed. ed. Itapevi: AC Farmacêutica, 2009.
- ABESO. Atualização das diretrizes para o tratamento Farmacológico da obesidade e do sobrepeso. **ABESO**, v. 76, p. 4–18, 2010.
- ADAMS, K. F. et al. Overweight, Obesity, and Mortality in a Large Prospective Cohort of Persons 50 to 71 Years Old. **New England Journal of Medicine**, v. 355, n. 8, p. 763–778, 24 Aug. 2006.
- ADEBAMOWO, C. A. et al. Waist-hip ratio and breast cancer risk in urbanized Nigerian women. **Breast Cancer Research**, v. 5, n. 2, p. R18–24, 2003.
- AGGARWAL, B. B. et al. Inflammation and cancer: How hot is the link? **Biochemical Pharmacology**, v. 72, n. 11, p. 1605–1621, 2006.
- AGGARWAL, B. B.; GEHLOT, P. Inflammation and cancer: how friendly is the relationship for cancer patients? **Current Opinion in Pharmacology**, v. 9, n. 4, p. 351–369, 2009.
- AHLGREN, M. et al. Growth Patterns and the Risk of Breast Cancer in Women. **New England Journal of Medicine**, v. 351, n. 16, p. 1619–1626, 14 Oct. 2004.
- AHN, J. et al. Adiposity, Adult Weight Change, and Postmenopausal Breast Cancer Risk. **Archives of Internal Medicine**, v. 167, n. 19, p. 2091, 22 Oct. 2007.
- AKAROLO-ANTHONY, S. N.; OGUNDIRAN, T. O.; ADEBAMOWO, C. A. Emerging breast cancer epidemic: evidence from Africa. **Breast Cancer Research**, v. 12 Suppl 4, n. Suppl 4, p. S8, Jan. 2010.
- AKIRA, S. et al. Biology of multifunctional cytokines: IL 6 and related molecules (IL 1 and TNF). **FASEB journal**, v. 4, n. 11, p. 2860–7, Aug. 1990.
- AL MURRI, A M. et al. Evaluation of an inflammation-based prognostic score (GPS) in patients with metastatic breast cancer. **British journal of cancer**, v. 94, n. 2, p. 227–230, 2006.
- ALEXANDROV, L. B. et al. Signatures of mutational processes in human cancer. **Nature**, v. 500, p. 415–21, 2013.
- ALI, S.; LAZENNEC, G. Chemokines: Novel targets for breast cancer metastasis. **Cancer and Metastasis Reviews**, v. 26, n. 3-4, p. 401–420, 2007.
- ALOKAIL, M. S. et al. Combined effects of obesity and type 2 diabetes contribute to increased breast cancer risk in premenopausal women. **Cardiovascular diabetology**, v. 8, p. 33, Jan. 2009.
- ALOKAIL, M. S. et al. Metabolic syndrome biomarkers and early breast cancer in Saudi women: evidence for the presence of a systemic stress response and/or a pre-existing metabolic syndrome-related neoplasia risk? **BMC cancer**, v. 13, n. 1, p. 54, 2013.
- AMADOU, A.; HAINAUT, P.; ROMIEU, I. Role of obesity in the risk of breast cancer: lessons from anthropometry. **Journal of oncology**, v. 2013, p. 906495, Jan. 2013.
- AMARAL, P. et al. Body fat and poor diet in breast cancer women. v. 25, n. 3, p. 456–461, 2010.
- AMERICAN CANCER SOCIETY. **Breast Cancer Facts & Figures**. Atlanta: American Cancer

Society, 2014.

ANDRADE, S. S. DE A. et al. Prevalência de hipertensão arterial autorreferida na população brasileira: análise da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 24, n. 2, p. 297–304, Jun. 2015.

ARNOLD, M. et al. Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study. **The Lancet Oncology**, v. 16, n. 1, p. 36–46, 2014.

ARNOLD, M. et al. Duration of Adulthood Overweight, Obesity, and Cancer Risk in the Women's Health Initiative: A Longitudinal Study from the United States. **PLOS Medicine**, v. 13, n. 8, p. e1002081, 2016.

BACHELOT, T. et al. Prognostic value of serum levels of interleukin 6 and of serum and plasma levels of vascular endothelial growth factor in hormone-refractory metastatic breast cancer patients. **British journal of cancer**, v. 88, n. 11, p. 1721–6, 2003.

BACHMEIER, B. E. et al. Curcumin downregulates the inflammatory cytokines CXCL1 and -2 in breast cancer cells via NF- $\kappa$ B. **Carcinogenesis**, v. 29, n. 4, p. 779–789, 2008.

BAER, H. J. et al. Body fatness during childhood and adolescence and incidence of breast cancer in premenopausal women: a prospective cohort study. **Breast Cancer Research**, v. 7, n. 3, p. R314, 2005.

BALKWILL, F.; CHARLES, K. A; MANTOVANI, A. Smoldering and polarized inflammation in the initiation and promotion of malignant disease. **Cancer cell**, v. 7, n. 3, p. 211–7, Mar. 2005.

BERRY, D. A. et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. **The New England journal of medicine**, v. 353, n. 17, p. 1784–92, 27 Oct. 2005.

BHARGAVA, R. et al. Prevalence , Morphologic Features and Proliferation Indices of Breast Carcinoma Molecular Classes Using Immunohistochemical Surrogate Markers. p. 444–455, 2009.

BHARGAVA, R. et al. Immunohistochemical surrogate markers of breast cancer molecular classes predicts response to neoadjuvant chemotherapy: A single institutional experience with 359 cases. **Cancer**, v. 116, n. 6, p. 1431–1439, 2010.

BOWER, J. E. et al. Inflammation and behavioral symptoms after breast cancer treatment: Do fatigue, depression, and sleep disturbance share a common underlying mechanism? **Journal of Clinical Oncology**, v. 29, n. 26, p. 3517–3522, 2011.

BRAITHWAITE, D. et al. Hypertension is an independent predictor of survival disparity between African-American and white breast cancer patients. **International Journal of Cancer**, v. 124, n. 5, p. 1213–1219, 2009.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA DE DOENÇAS E AGRAVOS NÃO TRANSMISSÍVEIS E PROMOÇÃO DA SAÚDE. **VIGITEL 2014: Vigilância de fatores de Risco para doenças crônicas por inquérito telefônico**. Brasília: Ministério da Saúde, 2015.

CALLE, E. E. et al. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. **The New England journal of medicine**, v. 348, n. 17, p. 1625–38, 24 Apr. 2003.

CALLE, E. E.; THUN, M. J. Obesity and cancer. **Oncogene**, v. 23, n. 38, p. 6365–78, 23 Aug. 2004.

CANCER GENOME ATLAS NETWORK. Comprehensive molecular portraits of human breast

tumours. **Nature**, v. 490, n. 7418, p. 61–70, 4 Oct. 2012.

CAREY, L. A et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. **JAMA**, v. 295, n. 21, p. 2492–502, 7 Jun. 2006a.

CAREY, L. A. et al. Race , Breast Cancer Subtypes , and Survival in the Carolina Breast Cancer Study. v. 295, n. 21, 2006b.

CATANIA, C. et al. The tumor-targeting immunocytokine F16-IL2 in combination with doxorubicin: Dose escalation in patients with advanced solid tumors and expansion into patients with metastatic breast cancer. **Cell Adhesion and Migration**, v. 9, n. 1-2, p. 14–21, 2015.

CESCHI, M. et al. Epidemiology and pathophysiology of obesity as cause of cancer. **Swiss medical weekly**, v. 137, n. 3-4, p. 50–6, 27 Jan. 2007.

COATES, A. S. et al. Tailoring therapies - improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. **Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO**, v. 26, n. 8, p. 1533–46, 2015.

COMPREHENSIVE, N.; NETWORK, C. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer. 2014.

CONDE, W. L.; BORGES, C. O risco de incidência e persistência da obesidade entre adultos Brasileiros segundo seu estado nutricional ao final da adolescência. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 14, p. 71–79, Sep. 2011.

DAI, Q. et al. Oxidative Stress , Obesity , and Breast Cancer Risk : Results From the Shanghai Women ' s Health Study. **Journal of Clinical Oncology**, v. 27, n. 15, 2009.

DANDONA, P. et al. Tumor necrosis factor-alpha in sera of obese patients: fall with weight loss. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 83, n. 8, p. 2907–10, 1998.

DENARDO, D. G.; COUSSENS, L. M. Inflammation and breast cancer. Balancing immune response: crosstalk between adaptive and innate immune cells during breast cancer progression. **Breast Cancer Research**, v. 9, n. 4, p. 212, 2007.

DIAS, J. A. et al. Low-Grade Inflammation, Oxidative Stress and Risk of Invasive Post-Menopausal Breast Cancer - A Nested Case-Control Study from the Malmö Diet and Cancer Cohort. **Plos One**, v. 11, n. 7, p. e0158959, 2016.

EGGERMONT, A.; FINN, O. Advances in immuno-oncology. **Annals of Oncology**, v. 23, n. SUPPL.8, p. 2012, 2012.

EGGERMONT, A. M. M. Can immuno-oncology offer a truly pan-tumour approach to therapy? **Annals of Oncology**, v. 23, n. SUPPL.8, p. 8–12, 2012.

ENGER, S. M. et al. Body weight correlates with mortality in early-stage breast cancer. **Archives of surgery**, v. 139, n. 9, p. 954–58; discussion 958–60, 1 Sep. 2004.

EXTERMANN, M. Interaction between comorbidity and cancer. **Cancer control**, v. 14, n. 1, p. 13–22, Jan. 2007.

FELDEN, J. B. B.; FIGUEIREDO, A. C. L. Distribution of body fat and breast cancer: a case-control study in the South of Brazil. **Ciência & saúde coletiva**, v. 16, n. 5, p. 2425–33, May 2011.

FERLAY, J. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. **International journal of cancer**, v. 136, n. 5, p. E359–86, 1 Mar. 2015.

FERNÁNDEZ-SÁNCHEZ, A. et al. Inflammation, oxidative stress, and obesity. **International journal of molecular sciences**, v. 12, n. 5, p. 3117–32, Jan. 2011.

FINN, O. J. Immuno-oncology: Understanding the function and dysfunction of the immune system in cancer. **Annals of Oncology**, v. 23, n. SUPPL.8, p. 8–11, 2012.

GALLAGHER, E. J.; LEROITH, D. Epidemiology and molecular mechanisms tying obesity, diabetes, and the metabolic syndrome with cancer. **Diabetes Care**, v. 36, n. SUPPL.2, p. 233–239, 2013.

GAMAYUNOVA, V. B. et al. Comparative study of blood insulin levels in breast and endometrial cancer patients. **Neoplasma**, v. 44, n. 2, p. 123–6, 1997.

GARCÍA FERNÁNDEZ, A. et al. Differential patterns of recurrence and specific survival between luminal A and luminal B breast cancer according to recent changes in the 2013 St Gallen immunohistochemical classification. **Clinical and Translational Oncology**, v. 17, n. 3, p. 238–246, 1 Mar. 2015.

GARCÍA-ROBLES, M. J.; SEGURA-ORTEGA, J. E.; FAFUTIS-MORRIS, M. The Biology of Leptin and Its Implications in Breast Cancer: A General View. **Journal of Interferon & Cytokine Research**, v. 33, n. 12, p. 717–727, 2013.

GAUDET, M. M. et al. Obesity-related markers and breast cancer in CPS-II Nutrition Cohort. v. 4, n. 3, p. 156–166, 2013.

GOLDHIRSCH, A. et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. **Annals of oncology**, v. 24, n. 9, p. 2206–23, 1 Sep. 2013.

GRIGGS, J. J.; SORBERO, M. E. S.; LYMAN, G. H. Undertreatment of obese women receiving breast cancer chemotherapy. **Archives of internal medicine**, v. 165, n. 11, p. 1267–73, 13 Jun. 2005.

GRIVENNIKOV, S. I.; GRETEN, F. R.; KARIN, M. Immunity, inflammation, and cancer. **Cell**, v. 140, n. 6, p. 883–99, 19 Mar. 2010.

GUNTER, M. J. et al. Circulating Adipokines and Inflammatory Markers and Postmenopausal Breast Cancer Risk. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 107, n. 9, p. 1–10, 2015.

HAIMAN, C. A. et al. The relationship between a polymorphism in CYP17 with plasma hormone levels and breast cancer. **Cancer research**, v. 59, n. 5, p. 1015–20, 1 Mar. 1999.

HANKINSON, S. E.; COLDITZ, G. A.; WILLETT, W. C. Towards an integrated model for breast cancer etiology: the lifelong interplay of genes, lifestyle, and hormones. **Breast cancer research**, v. 6, n. 5, p. 213–8, Jan. 2004.

HARRIS, R. E. et al. Breast cancer and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: prospective results from the Women's Health Initiative. **Cancer research**, v. 63, n. 18, p. 6096–101, 15 Sep. 2003.

HIROSE, K. et al. Insulin, insulin-like growth factor-I and breast cancer risk in Japanese women. **Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP**, v. 4, n. 3, p. 239–46, 2003.

HOTAMISLIGIL, G. S. et al. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. **The Journal of clinical investigation**, v. 95, n. 5, p. 2409–15, 1995.

HUANG, Z. et al. Waist circumference, waist:hip ratio, and risk of breast cancer in the Nurses' Health Study. **American journal of epidemiology**, v. 150, n. 12, p. 1316–1324, 1999.

IBGE - INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Características étnico-raciais da população: um estudo das categorias de classificação de cor ou raça - 2008**. Rio de Janeiro: IBGE, 2011.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. Press Release nº 223. p. 1–3, 2013.

INTERNATIONAL BREAST CANCER STUDY GROUP (IBCSG) et al. Adjuvant chemotherapy followed by goserelin versus either modality alone for premenopausal lymph node-negative breast cancer: a randomized trial. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 95, n. 24, p. 1833–46, 17 Dec. 2003.

IYENGAR, N. M.; HUDIS, C. A.; DANNENBERG, A. J. Obesity and inflammation: new insights into breast cancer development and progression. **American Society of Clinical Oncology educational book / ASCO. American Society of Clinical Oncology. Meeting**, p. 46–51, Jan. 2013.

JARDÉ, T. et al. Molecular mechanisms of leptin and adiponectin in breast cancer. **European journal of cancer**, v. 47, n. 1, p. 33–43, 2011.

JIANG, S. et al. A novel miR-155/miR-143 cascade controls glycolysis by regulating hexokinase 2 in breast cancer cells. **The EMBO journal**, v. 31, n. 8, p. 1985–98, 18 Apr. 2012.

JIANG, X.; SHAPIRO, D. J. The immune system and inflammation in breast cancer. **Molecular and cellular endocrinology**, v. 382, n. 1, p. 673–82, 25 Jan. 2014.

KAAKS, R. et al. Breast-cancer incidence in relation to height, weight and body-fat distribution in the Dutch “DOM” cohort. **International Journal of Cancer**, v. 76, n. 5, p. 647–651, 1998.

KALIMAN, P.; PÁRRIZAS, M. Obesity and Systemic Inflammation: Insights into Epigenetic Mechanisms. In: CRONIGER, C. (Ed.). **Role of the Adipocyte in Development of Type 2 Diabetes**. [s.l.] InTech, 2011.

KANTERMAN, J.; SADE-FELDMAN, M.; BANİYASH, M. New insights into chronic inflammation-induced immunosuppression. **Seminars in Cancer Biology**, v. 22, n. 4, p. 307–318, 2012.

KENNECKE, H. et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. **Journal of Clinical Oncology**, v. 28, n. 20, p. 3271–3277, 2010.

KWAN, M. L. et al. Epidemiology of breast cancer subtypes in two prospective cohort studies of breast cancer survivors. **Breast cancer research : BCR**, v. 11, n. 3, p. R31, Jan. 2009.

LADOIRE, S. et al. Effect of obesity on disease-free and overall survival in node-positive breast cancer patients in a large French population: a pooled analysis of two randomised trials. **European journal of cancer**, v. 50, n. 3, p. 506–16, Feb. 2014.

LARGENT, J. A. et al. Hypertension, diuretics and breast cancer risk. **Journal of human hypertension**, v. 20, n. 10, p. 727–32, 2006.

LAUBY-SECRETAN, B. et al. Body Fatness and Cancer — Viewpoint of the IARC Working Group. **New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 8, p. 794–798, 25 Aug. 2016.

LAWRENCE, T. Inflammation and cancer: a failure of resolution? **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 28, n. 4, p. 162–165, 2007.

- LI, J. et al. 2q36.3 is associated with prognosis for oestrogen receptor-negative breast cancer patients treated with chemotherapy. **Nature Communications**, v. 5, n. May, p. 4051, 17 Jun. 2014.
- MACCIÒ, A.; MADEDDU, C. Obesity, Inflammation, and Postmenopausal Breast Cancer: Therapeutic Implications. **The Scientific World Journal**, v. 11, p. 2020–2036, Jan. 2011.
- MAGNUSSON, C. et al. Body size in different periods of life and breast cancer risk in postmenopausal women. **International journal of cancer**, v. 76, n. 1, p. 29–34, 30 Mar. 1998.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Orientações para a coleta e análise de dados antropométricos em serviços de saúde : Norma Técnica do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional - SISVAN / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica**. Brasília: Ministério da Saúde, 2011.
- NAMMI, S. et al. Obesity: an overview on its current perspectives and treatment options. **Nutrition journal**, v. 3, p. 3, 14 Apr. 2004.
- NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer. 2014.
- NICOLINI, A.; CARPI, A.; ROSSI, G. Cytokines in breast cancer. **Cytokine and Growth Factor Reviews**, v. 17, n. 5, p. 325–337, 2006.
- OH, S. W. et al. Adipokines, insulin resistance, metabolic syndrome, and breast cancer recurrence: a cohort study. **Breast cancer research**, v. 13, n. 2, p. R34, Jan. 2011.
- OKWAN-DUODU, D. et al. Obesity-driven inflammation and cancer risk: role of myeloid derived suppressor cells and alternately activated macrophages. v. 3, n. 1, p. 21–33, 2013.
- OLSHANSKY, S. J. et al. A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century. **The New England journal of medicine**, v. 352, n. 11, p. 1138–45, 17 Mar. 2005.
- ORDITURA, M. et al. Neutrophil to lymphocyte ratio ( NLR ) for prediction of distant metastasis-free survival ( DMFS ) in early breast cancer : a propensity score-matched analysis. p. 1–10, 2016.
- PAKIZ, B. et al. Effects of a weight loss intervention on body mass, fitness, and inflammatory biomarkers in overweight or obese breast cancer survivors. **International journal of behavioral medicine**, v. 18, n. 4, p. 333–41, Dec. 2011.
- PALUCKA, K. Dendritic Cells , Inflammation , and Breast Cancer. v. 19, n. 6, p. 511–516, 2013.
- PERCIK, R.; STUMVOLL, M. Obesity and cancer. **Experimental and clinical endocrinology & diabetes**, v. 117, n. 10, p. 563–6, Nov. 2009.
- PEROU, C. M. et al. Molecular portraits of human breast tumours. **Nature**, v. 406, n. 6797, p. 747–52, 17 Aug. 2000.
- PREMKUMAR, V. G. et al. Serum cytokine levels of interleukin-1beta, -6, -8, tumour necrosis factor-alpha and vascular endothelial growth factor in breast cancer patients treated with tamoxifen and supplemented with co-enzyme Q(10), riboflavin and niacin. **Basic & clinical pharmacology & toxicology**, v. 100, n. 6, p. 387–391, 2007.
- PROSPECTIVE STUDIES COLLABORATION. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. **The Lancet**, v. 373, p. 1083–1096, 2009.

- QIAN, B. Z.; POLLARD, J. W. Macrophage Diversity Enhances Tumor Progression and Metastasis. **Cell**, v. 141, n. 1, p. 39–51, 2010.
- RAMOS-NINO, M. E. The Role of Chronic Inflammation in Obesity-Associated Cancers. **ISRN Oncology**, v. 2013, p. 1–25, 2013.
- REIS-FILHO, J. S.; PUSZTAI, L. Gene expression profiling in breast cancer: classification, prognostication, and prediction. **Lancet**, v. 378, n. 9805, p. 1812–23, 19 Nov. 2011.
- ROSATO, V. et al. Metabolic syndrome and the risk of breast cancer in postmenopausal women. **Annals of Oncology**, v. 22, n. 12, p. 2687–2692, 2011.
- SAMUEL, V. T.; SHULMAN, G. I. Mechanisms for insulin resistance: Common threads and missing links. **Cell**, v. 148, n. 5, p. 852–871, 2012.
- SANTANDER, A. M. et al. Paracrine Interactions between Adipocytes and Tumor Cells Recruit and Modify Macrophages to the Mammary Tumor Microenvironment: The Role of Obesity and Inflammation in Breast Adipose Tissue. **Cancers**, v. 7, n. 1, p. 143–78, 2015.
- SCHETTER, A. J.; HEEGAARD, N. H. H.; HARRIS, C. C. Inflammation and cancer: interweaving microRNA, free radical, cytokine and p53 pathways. **Carcinogenesis**, v. 31, n. 1, p. 37–49, Jan. 2010.
- SNOUSSI, K. et al. Genetic variation in pro-inflammatory cytokines (interleukin-1 $\beta$ , interleukin-1 $\alpha$  and interleukin-6) associated with the aggressive forms, survival, and relapse prediction of breast carcinoma. **European Cytokine Network**, v. 16, n. 4, p. 253–260, 2005.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 84, n. suplemento I, p. 4–28, 2005.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO; SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. VI Brazilian Guidelines on Hypertension. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 95, n. 1 Suppl, p. 1–51, Jul. 2010.
- SOLER, M. et al. Hypertension and hormone-related neoplasms in women. **Hypertension**, v. 34, n. 2, p. 320–5, 1999.
- SØRLIE, T. et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 98, n. 19, p. 10869–74, 11 Sep. 2001.
- SUZUKI, R. et al. Body weight and incidence of breast cancer defined by estrogen and progesterone receptor status-A meta-analysis. **International Journal of Cancer**, v. 124, n. 3, p. 698–712, 2009.
- TEUCHER, B.; ROHRMANN, S.; KAAKS, R. Obesity: focus on all-cause mortality and cancer. **Maturitas**, v. 65, n. 2, p. 112–6, Feb. 2010.
- THUN, M. J.; HENLEY, S. J.; PATRONO, C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as anticancer agents: mechanistic, pharmacologic, and clinical issues. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 94, n. 4, p. 252–66, 20 Feb. 2002.
- TRAVIS, R. C.; KEY, T. J. Oestrogen exposure and breast cancer risk. **Breast cancer research**, v. 5, n. 5, p. 239–47, Jan. 2003.
- VAN 'T VEER, L. J. et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. **Nature**, v. 415, n. 6871, p. 530–536, 31 Jan. 2002.

VIALE, G. The current state of breast cancer classification. **Annals of Oncology**, v. 23, n. SUPPL. 10, 2012.

VINEIS, P.; WILD, C. P. Global cancer patterns: Causes and prevention. **The Lancet**, v. 383, n. 9916, p. 549–557, 2014.

VONA-DAVIS, L.; ROSE, D. P. Angiogenesis, adipokines and breast cancer. **Cytokine and Growth Factor Reviews**, v. 20, n. 3, p. 193–201, 2009.

VONA-DAVIS, L.; ROSE, D. P. The obesity-inflammation-eicosanoid axis in breast cancer. **Journal of mammary gland biology and neoplasia**, v. 18, n. 3-4, p. 291–307, Dec. 2013.

WALTER, M. et al. Interleukin 6 secreted from Adipose Stromal Cells Promotes Migration and Invasion of Breast Cancer Cells. **Oncogene**, v. 28, n. 30, p. 2745–2755, 2009.

WEBER, J. S. Immuno-oncology comes of age - Introduction. **Seminars in Oncology**, v. 41, n. S5, p. S1–S2, 2014.

WESTERLIND, K. C. Physical Activity and Cancer Prevention - Mechanisms. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 35, n. 11, p. 1834–1840, Nov. 2003.

WRENSCH, M. et al. Risk factors for breast cancer in a population with high incidence rates. **Breast Cancer Research**, v. 5, n. 4, p. R88, 2003.

YAGER, J. D.; DAVIDSON, N. E. Estrogen carcinogenesis in breast cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 354, n. 3, p. 270–282, 2006.

YANG, X. R. et al. Differences in risk factors for breast cancer molecular subtypes in a population-based study. **Cancer epidemiology, biomarkers & prevention**, v. 16, n. 3, p. 439–443, Mar. 2007.

YEOLE, B. B.; KURKURE, A. P. An epidemiological assessment of increasing incidence and trends in breast cancer in Mumbai and other sites in India, during the last two decades. **Asian Pacific journal of cancer prevention**, v. 4, n. 1, p. 51–6, 2003.

ZHENG, W. et al. Association between body-mass index and risk of death in more than 1 million Asians. **New England Journal of Medicine**, v. 364, n. 8, p. 719–729, 2011.

ZORLINI, R.; AKEMI ABE CAIRO, A.; SALETE COSTA GURGEL, M. Nutritional status of patients with gynecologic and breast cancer. **Nutrición hospitalaria**, v. 23, n. 6, p. 577–83, 2008.

## **APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)**

### **HOSPITAL DE CÂNCER DE PERNAMBUCO**

#### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Convidamos a Sra. para participar, como voluntária, da pesquisa intitulada “Obesidade e status inflamatório em pacientes com câncer de mama”, que está sob a responsabilidade da pesquisadora Leila Coutinho Taguchi, a qual pode ser localizada no ambulatório de Oncologia do Hospital de Câncer de Pernambuco (HCP), cujo endereço é a Avenida Cruz Cabugá, 1597, Santo Amaro, CEP 50.040.971 - Telefone(s): 81- 3217-8000/ 9698-7676; E-mail – leila@taguchinet.com.br).

Após ser esclarecida sobre as informações a seguir, no caso de aceitar a fazer parte do estudo, rubrique as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa a Sra. não será penalizada de forma alguma. A senhora tem o direito de retirar o consentimento a qualquer tempo, sem qualquer penalidade.

#### **INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:**

O presente estudo tem como objetivos avaliar o status inflamatório em pacientes obesas e não obesas com câncer de mama acompanhadas no HCP.

Participando deste estudo, a Sra. deverá comparecer no próprio ambulatório de Oncologia onde visita seu médico periodicamente para realizar consultas médicas. Em uma dessas visitas, serão realizados procedimentos médicos aos quais a Sra. já está habituada (você conversará com seu médico durante uma consulta médica, ele lhe examinará e pedirá alguns exames). No caso dos exames de sangue, serão coletados aproximadamente 30 mL de sangue por punção de veia do antebraço para exames laboratoriais de rotina.

Os desconfortos e riscos serão os de coleta sanguínea. No local da punção poderá ocorrer dor, vermelhidão, inchaço e hematomas, mas tais efeitos indesejados serão minimizados pela experiência do profissional que irá realizar o procedimento. Como benefício direto, a senhora receberá o eventual diagnóstico e tratamento de obesidade, o que acarretará em menor risco cardiovascular e melhor qualidade de vida. Como benefício indireto, o estudo possibilitará uma melhor caracterização das manifestações clínicas e bioquímicas das pacientes com câncer de mama atendidas no Ambulatório de Oncologia do HCP.

As informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação.

Os dados coletados serão guardados no endereço acima informado, no computador pessoal do pesquisador principal e em um disco rígido reserva, por um período de 5 anos. Não haverá retenção de amostras para armazenamento em banco.

A Sra. não pagará nada para participar desta pesquisa. Se houver necessidade, as despesas para a sua participação serão assumidas pelos pesquisadores (ressarcimento de despesas). Fica também garantida indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extrajudicial, que será de responsabilidade unicamente da pesquisadora.

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do HCP no endereço: (Avenida Cruz Cabugá, 1597, Santo Amaro, CEP 50.040.971 - Telefone(s): 81- 3217-8000).

---

(assinatura do pesquisador)

#### CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO (A)

Eu, \_\_\_\_\_, CPF \_\_\_\_\_, abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar do estudo “Obesidade e status inflamatório em pacientes com câncer de mama”, como voluntária.

Fui devidamente informada e esclarecida pelo pesquisador(a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade (ou interrupção de meu acompanhamento/ assistência/tratamento).

Recife, em \_\_\_\_\_

Assinatura do participante: \_\_\_\_\_

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do voluntário em participar. (02 testemunhas não ligadas à equipe de pesquisadores):

\_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Nome:

\_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Nome:

## APÊNDICE B - QUESTIONÁRIO

<b>OBESIDADE E STATUS INFLAMATÓRIO EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA - QUESTIONÁRIO</b>								
<b>QUESTIONÁRIO</b>								
Data: ____/____/____	Pesquisador: _____	Número de Identificação na Pesquisa: <table border="1" style="width: 100%; height: 20px; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 33%;"></td> <td style="width: 33%;"></td> <td style="width: 33%;"></td> </tr> </table>						
<b>IDENTIFICAÇÃO DA PACIENTE</b>								
1 – Registro: <table border="1" style="display: inline-table; width: 100%; height: 20px; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 16.6%;"></td> </tr> </table>							2 – Data de Nascimento: ____/____/____	
3 – Nome: _____	4 – Nome da mãe: _____							
5 – Raça (cor da pele auto referida):  1 – Branca 2 – Preta 3 – Amarela 4 – Parda 5 – Indígena	6 – Qual foi a última série que você estudou e passou de ano?  1 – Nenhuma 2 – 1ª a 9ª série 3 – 10ª a 12ª série 4 – 13ª a 19ª série 5 – Ignorada	7 – Local de Residência:  1 – Região Metropolitana de Recife 2 – Interior						
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>						
<b>HÁBITOS DE VIDA E ANTECEDENTES PESSOAIS</b>								
<b>Hábitos - Tabagismo</b>								
8 – Você fuma cigarros atualmente?  1 – Sim 2 – Nunca fumei 3 – Fumou, mas parou 4 – Não informado	9 – Quantos cigarros você fuma (ou fumava)?  1 – 1 a 10 cigarros (até meio maço) por dia 2 – 11 a 20 cigarros (meio a um maço) por dia 3 – mais de 20 cigarros (mais de um maço) por dia 4 – de 10 a 20 cigarros por semana 5 – não sei  QUANTIDADE - ____	10 – Com que idade começou a fumar: <table border="1" style="display: inline-table; width: 100%; height: 20px; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 33%;"></td> <td style="width: 33%;"></td> <td style="width: 33%;"></td> </tr> </table> Anos  9 - Não sabe informar <input type="checkbox"/>						
11 – Há quanto tempo parou de fumar:  1 – Meses <input type="checkbox"/> 2 – Anos <input type="checkbox"/> 3 – Não sabe informar <input type="checkbox"/> 4 – Nunca parou <input type="checkbox"/>	12 – Até agora, quantos cigarros você acha que fumou durante sua vida inteira?  1 – Entre 1 e 100 cigarros (até 5 maços) <input type="checkbox"/> 2 – Mais de 100 cigarros (mais de 5 maços) 3 – Não sei	13 – Você usa outros derivados do tabaco?  1 – Sim <input type="checkbox"/> 2 – Não <input type="checkbox"/> 3 – Usou, mas parou <input type="checkbox"/>						
14 – Qual dos abaixo listados:  1 – cachimbo <input type="checkbox"/> 2 – charuto <input type="checkbox"/> 3 – fumo de rolo mascado <input type="checkbox"/> 4 – cigarro de palha 5 – cigarrilha 6 - Rapé								
<b>Hábitos – Ingestão de Bebida Alcoólica</b>								
15 – Na sua vida inteira, você já tomou pelo menos 8 drinks (por drink, eu quero dizer meia cerveja, um copo de vinho ou uma dose de destilado (pinga, whisky, etc.)) de qualquer tipo de bebida alcoólica?  1 – Sim <input type="checkbox"/> 2 – Não <input type="checkbox"/>	16 – Já houve algum período na sua vida em que em um ano você tomou pelo menos 8 drinks contendo álcool?  1 – Sim <input type="checkbox"/> 2 – Não <input type="checkbox"/>							

<p>17 – Durante os últimos 30 dias, você bebeu pelo menos uma dose de alguma bebida alcoólica?</p> <p>1 – Sim <input type="checkbox"/></p> <p>2 – Não <input type="checkbox"/></p>	<p>18 – Durante os últimos 3 meses, com que frequência você geralmente tomou cerveja, vinho, pinga ou qualquer outro tipo de bebida alcoólica?</p> <p>1 – Todos os dias 2 – Quase todos os dias 3 – 3 a 4 dias por semana 4 – 1 a 2 dias por semana</p> <p>5 – 2 a 3 dias por mês 6 – Uma vez por mês 7 – Menos de uma vez por mês</p> <p><input type="checkbox"/></p>	
<p>19 – Nos dias em que você bebeu nos últimos 3 meses, quantos drinks você geralmente tomou em um único dia? Por drink, eu quero dizer meia cerveja, um copo de vinho ou uma dose de destilado (pinga, whisky, etc.).</p> <p><input type="text"/> <input type="text"/></p>	<p>20 – Você está atualmente em tratamento para um problema com o álcool?</p> <p>1 – Sim <input type="checkbox"/></p> <p>2 – Não <input type="checkbox"/></p>	<p>21 – A classificação quanto ao uso de bebida alcoólica (preenchido pela pesquisadora principal):</p> <p>1 – Abstinência 2 – Bebedora leve (produto da questão 18 pela 19 menor de 14) 3 – Bebedora pesada (produto da questão 18 pela 19 maior ou igual a 14) 4 – Dependente do álcool (caso tenha respondido sim Na questão 20)</p> <p><input type="checkbox"/></p>
<b>Antecedentes Pessoais – Doenças Preexistentes e Medicamentos em Uso</b>		
<p>22 – Você foi informado por profissional de saúde que tem diabeete mellitus (açúcar no sangue)?</p> <p>1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar</p> <p><input type="checkbox"/></p>	<p>23 – Há quanto tempo você soube que tem diabetes mellitus?</p> <p>1 – Dias 2 – Meses 3 – Anos 8 – Não sabe informar 9 – Não se aplica</p> <p><input type="text"/></p> <p><input type="text"/> <input type="text"/></p>	<p>24 – Você soube que tem diabetes antes de saber que estava com câncer?</p> <p>1 – Sim 2 – Não</p> <p><input type="checkbox"/></p>
<p>25 – Você faz uso de alguma medicação para diabetes?</p> <p>1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar</p> <p><input type="checkbox"/></p>	<p>26 – Você foi informado por algum profissional de saúde que tem pressão alta?</p> <p>1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar</p> <p><input type="checkbox"/></p>	<p>27 – Você soube que tem pressão alta antes de saber que estava com câncer?</p> <p>1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar 9 – Não se aplica</p> <p><input type="checkbox"/></p>
<p>28 – Você faz uso de alguma medicação para pressão alta?</p> <p>1 – Sim 2 – Não 3 – Já fez, mas parou 8 – Não sabe informar</p> <p><input type="checkbox"/></p>	<p>29 – Você foi informada por profissional de saúde que tem gordura (colesterol ou triglicérides) aumentada no sangue?</p> <p>1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar</p> <p><input type="checkbox"/></p>	<p>30 – Qual o tipo de gordura você foi informada que está aumentada?</p> <p>1 – Colesterol 2 – Triglicérides 3 – Colesterol e triglicérides 8 – Não sabe informar</p> <p><input type="checkbox"/></p>
<p>31 – Você soube que tem gordura aumentada no sangue antes de saber que estava com câncer?</p> <p>1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar</p> <p><input type="checkbox"/></p>	<p>32 – Você faz uso de alguma medicação para baixar o colesterol ou o triglicéride no sangue?</p> <p>1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar</p> <p><input type="checkbox"/></p>	<p>33 – Você já teve infarto do coração?</p> <p>1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar</p> <p><input type="checkbox"/></p>
<p>34 – Você já teve angina do peito?</p> <p>1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar</p> <p><input type="checkbox"/></p>	<p>35 – Você já fez alguma cirurgia no coração (ponte de safena, colocação de stent)?</p> <p>1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar</p> <p><input type="checkbox"/></p>	<p>36 – Você tem insuficiência renal crônica?</p> <p>1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar</p> <p><input type="checkbox"/></p>
<p>37 – Na sua vida adulta, qual foi o maior peso que você teve?</p> <p><input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Kg</p> <p>8 – Não sabe informar <input type="checkbox"/></p>		<p>38 – Na sua vida adulta, qual foi o menor peso que você teve?</p> <p><input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Kg</p> <p>8 – Não sabe informar <input type="checkbox"/></p>
<p>39 – Você está tomando algum destes remédios?</p>		

39.1 – Insulina 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar <input type="checkbox"/>	39.2 – Metformina 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar <input type="checkbox"/>	39.3 – Corticóides (dexametasona./ prednisona / prednisolona) 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar <input type="checkbox"/>	
39.4 – Anti-inflamatórios não hormonais (diclofenaco / meloxicam / ceterolaco) 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar <input type="checkbox"/>	39.5 – Drogas imunossupressoras (azatioprina, ciclosporina, micofenolato, tacrolimo) 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar <input type="checkbox"/>	39.6 – Anticoncepcional (oral ou injetável) ou reposição hormonal? 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar <input type="checkbox"/>	
<b>Antecedentes Pessoais – Menstruação e Gestações</b>			
40 – Com que idade você menstruou pela primeira vez? <input type="text"/> <input type="text"/> 8 – Não sabe informar <input type="checkbox"/>	41 – Você se encontra na menopausa? 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar <input type="checkbox"/>	42A – Com que idade foi sua última menstruação? <input type="text"/> <input type="text"/> 42B – Menopausa cirúrgica? 1 – Sim 2 – Não <input type="checkbox"/>	43 – Qual é a duração do seu ciclo menstrual (contando desde o primeiro dia da menstruação até o início da menstruação seguinte)? <input type="text"/> <input type="text"/> 8 – Não sabe informar <input type="checkbox"/>
44 – Quantas vezes você menstruou nos últimos três meses? 1 – Uma 2 – Duas 3 – Três 4 – Nenhuma <input type="checkbox"/>	45 – Quantas vezes você ficou grávida? <input type="text"/> <input type="text"/> 8 – Não sabe informar <input type="checkbox"/>	46 – Você teve algum aborto? 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar <input type="checkbox"/>	47 – Quantos abortos você teve? <input type="text"/> <input type="text"/> 8 – Não sabe informar <input type="checkbox"/>
<b>DADOS ANTROPOMÉTRICOS</b>			
48 – Peso: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Kg	49 – Altura: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> cm	50 – Circunferência abdominal: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> cm	
51 – Pressão Arterial: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> X <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mmHg			

## APÊNDICE C – FICHA DE COLETA DE DADOS

<b>OBESIDADE E STATUS INFLAMATÓRIO EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA - FICHA DE COLETA DE DADOS</b>			
<b>QUESTIONÁRIO</b>			
Data: ____/____/____	Pesquisador: _____	Número de Identificação na Pesquisa: <div style="border: 1px solid black; width: 100px; height: 20px; margin: 5px auto;"></div>	
IDENTIFICAÇÃO DA PACIENTE			
1 – Registro: <div style="border: 1px solid black; width: 100px; height: 20px; display: inline-block;"></div>		2 – Data de Nascimento: ____/____/____	
3 – Nome: _____		4 – Nome da mãe: _____	
DADOS ANATOMOPATOLÓGICOS			
5 – Tipo histológico: 1 – Carcinoma invasivo, nenhum tipo específico 2 – Carcinoma lobular invasivo 3 – Outros <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; margin-left: 100px;"></div>	6 – Tamanho do tumor (por biópsia cirúrgica): 1 – Até 2 cm 2 – Maior que 2 cm até 5 cm 3 – Maior que 5 cm 4 – Não se aplica <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; margin-left: 100px;"></div>	7 – Tamanho do tumor, no caso de tumores ainda não ressecados (em USG, MMG ouTAC): 1 – Até 2 cm 2 – Maior que 2 cm até 5 cm 3 – Maior que 5 cm 4 – Não se aplica ou sem relato no prontuário <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; margin-left: 100px;"></div>	
8 – Grau Histológico: 1 – 1 2 – 2 3 – 3 9 – Sem registro <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; margin-left: 100px;"></div>	9A – Data do diagnóstico (biópsia): ____/____/____	9C – Tipo de tratamento inicial 1 – Cirurgia 2 – Quimioterapia 3 - Hormioterapia 4 - Nenhum <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; margin-left: 100px;"></div>	10B – Critério de positividade de linfonodo 1 – Clínico 2 - Cirúrgico <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; margin-left: 100px;"></div>
	9B – Data de início de tratamento: ____/____/____	10A – Linfonodo positivo 1 – Sim 2 – Não 9 – Não se aplica <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; margin-left: 100px;"></div>	11 – Biópsia de linfonodo sentinela 1 – Sim 2 – Não <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; margin-left: 100px;"></div>
12 – Número de linfonodos positivos: <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; display: inline-block;"></div>	13 – Evidência de metástase: 1 – Sim 2 – Não 9 – Não se aplica <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; margin-left: 100px;"></div>	14 – Metástases ósseas: 1 – Sim 2 – Não 9 – Sem registro <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; margin-left: 100px;"></div>	15 – Metástases hepáticas: 1 – Sim 2 – Não 9 – Sem registro <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; margin-left: 100px;"></div>
16 – Metástases pulmonares: 1 – Sim 2 – Não 9 – Sem registro <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; margin-left: 100px;"></div>	17 – Metástases pleurais: 1 – Sim 2 – Não 9 – Sem registro <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; margin-left: 100px;"></div>	18 – Metástases cutâneas: 1 – Sim 2 – Não 9 – Sem registro <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; margin-left: 100px;"></div>	19 – Metástases em SNC: 1 – Sim 2 – Não 9 – Sem registro <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; margin-left: 100px;"></div>
Exame Imuno-Histoquímico			
21 – Receptor de Estrógeno <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; display: inline-block;"></div> 9 – Sem registro <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; margin-left: 100px;"></div>	22 – Receptor de Progesterona <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; display: inline-block;"></div> 9 – Sem registro <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; margin-left: 100px;"></div>	23 – Ki-67 <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; display: inline-block;"></div> 9 – Sem registro <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; margin-left: 100px;"></div>	24 – HER-2 1 – 0 2 – 1+ 3 – 2+ 4 – 3+ 9 – Sem registro <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; margin-left: 100px;"></div>

25 – FISH? 1 – Sim 2 – Não 8 – Sem relato		26 – Resultado do FISH? 1 – Amplificado 2 – Sem amplificação 8 – Inconclusivo 9 – Sem relato ou não solicitado		27 – Estadio: 1 – I 2 – II 3 – III 4 – IV 5 – Sem registro	
<b>EXAMES LABORATORIAIS</b>					
28 – Glicose <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		29 – Colesterol Total <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		30 – Colesterol LDL <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
31 – Colesterol HDL <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		32 – Ácido Úrico <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>			
33 – Triglicérides <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		34 – Creatinina <input type="text"/> , <input type="text"/>		35 - Ureia <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
36 - AST <input type="text"/> <input type="text"/>		37 – ALT <input type="text"/> <input type="text"/>			
38 – Fosfatase Alcalina <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		39 - DHL <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		40 – Hemoglobina glicosilada: <input type="text"/> , <input type="text"/>	
41 – Albumina <input type="text"/> , <input type="text"/>		42 – FSH <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>			
43 – Estradiol <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		44 – Fator de Necrose tumoral: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		45 – Interleucina 1 beta <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	

## ANEXO A - PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO HCP

SOCIEDADE PERNAMBUCANA  
DE COMBATE AO CÂNCER-  
SPCC



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Obesidade e status inflamatório em pacientes com câncer de mama

**Pesquisador:** LEILA COUTINHO TAGUCHI

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 38856314.0.0000.5205

**Instituição Proponente:** SOCIEDADE PERNAMBUCANA DE COMBATE AO CÂNCER -SPCC

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 978.713

**Data da Relatoria:** 09/02/2015

#### Apresentação do Projeto:

A obesidade tem sido apontada como um grave problema de saúde pública e vem sendo reportada como uma pandemia. A maior morbidade e mortalidade em pessoas que possuem sobrepeso ou obesidade é um fato bem estabelecido e várias patologias estão associadas com um Índice de massa corpórea (IMC) acima do normal. Entre as condições mais comuns evidenciam-se as doenças cardiovasculares, diabetes mellitus e algumas

neoplasias. A relação denexo-causalidade entre obesidade e câncer de mama ainda não está clara. Vários estudos apontaram que a obesidade pode aumentar o risco de câncer de mama de três maneiras: aumentando os níveis de estrogênio e de outros hormônios, promovendo a resistência insulínica e produzindo citocinas inflamatórias. O padrão de resposta inflamatória relacionada à obesidade associada ao câncer de mama necessita

de maiores estudos. O objetivo deste estudo é comparar o status inflamatório, menopausal e marcadores de resistência insulínica de mulheres

obesas e não obesas com câncer de mama atendidas no Hospital de Câncer de Pernambuco (HCP). Será um estudo epidemiológico, tipo casocontrole.

A seleção da amostra será de conveniência e serão incluídas pacientes das Unidades Ambulatoriais de Mastologia ou Oncologia Clínica do

Hospital de Câncer de Pernambuco (HCP) no período de agosto de 2014 a fevereiro de 2015.

**Endereço:** Av. Cruz Cabugá, 1597

**Bairro:** Santo Amaro

**CEP:** 50.040-000

**UF:** PE

**Município:** RECIFE

**Telefone:** (813)217-8197

**Fax:** (813)217-8197

**E-mail:** cep@hcp.org.br

**SOCIEDADE PERNAMBUCANA  
DE COMBATE AO CÂNCER-  
SPCC**



Continuação do Parecer: 978.713

Todas as pacientes com diagnóstico de câncer de mama do HCP que preencherem os critérios de inclusão/exclusão serão recrutadas, após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Para o cálculo amostral foi assumida uma margem de erro de 5% e um nível de confiança de 95%, o que perfaz uma amostra necessária de 378 pacientes. O estadiamento tumoral será avaliado segundo a sétima edição do sistema da American Joint Committee on Cancer (AJCC). O nível de gordura corporal será avaliado através do IMC. Serão considerados os valores de IMC entre 25 e 29,9 kg/m<sup>2</sup> para o diagnóstico de sobrepeso e maior ou igual a 30 para o diagnóstico de obesidade, de acordo com a Organização Mundial de Saúde. Para análise do status inflamatório das pacientes, os níveis de interleucina-1 beta, interleucina 6, Fator de Necrose Tumoral serão dosados uma única vez no período de até 30 dias da entrevista inicial. Os valores de referência dos exames referidos serão os recomendados pelos fabricantes dos kits de laboratório. Também serão dosadas insulina e glicose, ambas em jejum, para a estimativa da resistência insulínica de acordo com o HOMA-IR. Para a definição de menopausa, utilizaremos a definição do International Breast Cancer Study Group (IBCSG), que aceita como menopausada a paciente que possui um dos seguintes fatores: a) Idade maior que 52 anos, com pelo menos 1 ano de amenorreia; b) Idade menor ou igual a 52 anos, com pelo menos 3 anos de amenorreia; c) Idade maior ou igual a 56 anos com histerectomia (obviamente sem ooforectomia); d) Em caso de dúvida, evidência hormonal de insuficiência ovariana (dosagem de FSH e estradiol).

**Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primário:

Comparar o status inflamatório, menopausal e marcadores de resistência insulínica de mulheres obesas e não obesas com câncer de mama atendidas no Hospital de Câncer de Pernambuco (HCP).

Objetivo Secundário:

Descrever características biológicas e sócio-demográficas, tipo histológico, perfil imunoistoquímico e estadiamento da doença. Avaliar os níveis de

Endereço: Av. Cruz Cabugá, 1597	CEP: 50.040-000
Bairro: Santo Amaro	Município: RECIFE
UF: PE	E-mail: cep@hcp.org.br
Telefone: (813)217-8197	Fax: (813)217-8197

SOCIEDADE PERNAMBUCANA  
DE COMBATE AO CÂNCER-  
SPCC



Continuação do Parecer: 978.713

interleucina-1 beta, interleucina 6, Fator de Necrose Tumoral, FSH, estradiol, insulina em jejum e glicemia em jejum. Avaliar o estado nutricional através do IMC. Determinar a associação entre os níveis de interleucina-1 beta, interleucina 6, Fator de Necrose Tumoral, FSH, estradiol, insulina em jejum, glicemia em jejum, com IMC, circunferência abdominal e estadiamento da doença.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:**

Os riscos envolvidos nessa pesquisa para os pacientes serão mínimos, uma vez que serão submetidos apenas à coleta de amostras sanguíneas para obtenção de exames laboratoriais rotineiramente utilizados na avaliação das pacientes com câncer de mama. Um possível risco são eventuais efeitos indesejados no local da punção intravenosa para coleta de amostras sanguíneas (p. ex, dor, equimose, edema e hematoma), minimizados pela experiência dos profissionais designados para fazer esse procedimento.

**Benefícios:**

Como benefícios, o estudo possibilitará uma melhor definição das características clínicas e bioquímicas das pacientes e dos subtipos moleculares de seus tumores.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A correlação da obesidade e cancer de mama ainda não está clara mas, varios estudos apontam que a obesidade aumenta o risco de cancer de mama de tres maneiras: aumento dos niveis de estrogenio e de outros hormônios promovendo a resistencia a insulina e produzindo citocinas inflamatórias.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Os termos de apresentação obrigatória estão presentes e de acordo com as recomendações da CONEP

**Recomendações:**

As recomendações foram atendidas

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Recomendações atendidas, projeto aprovado.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

Endereço: Av. Cruz Cabugá, 1597  
Bairro: Santo Amaro CEP: 50.040-000  
UF: PE Município: RECIFE  
Telefone: (813)217-8197 Fax: (813)217-8197 E-mail: cep@hcp.org.br

SOCIEDADE PERNAMBUCANA  
DE COMBATE AO CÂNCER-  
SPCC



Continuação do Parecer: 978.713

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

RECIFE, 10 de Março de 2015

---

**Assinado por:**  
**ISABEL CRISTINA LEAL**  
(Coordenador)

**Endereço:** Av. Cruz Cabugá, 1597  
**Bairro:** Santo Amaro **CEP:** 50.040-000  
**UF:** PE **Município:** RECIFE  
**Telefone:** (813)217-8197 **Fax:** (813)217-8197 **E-mail:** cep@hcp.org.br

## ANEXO B - REGRAS DE SUBMISSÃO DE ARTIGO PARA O *JOURNAL OF ONCOLOGY*



Hindawi Publishing Corporation

Hindawi

Home Journals About Us

Journal of Oncology

Indexed in Web of Science

About this Journal Submit a Manuscript Table of Contents



### Journal Menu

- About this Journal
- Abstracting and Indexing
- Aims and Scope
- Article Processing Charges
- Articles in Press
- Author Guidelines
- Bibliographic Information
- Citations to this Journal
- Contact Information
- Editorial Board
- Editorial Workflow
- Free eTOC Alerts
- Publication Ethics
- Reviewers Acknowledgment
- Submit a Manuscript
- Subscription Information
- Table of Contents

- Open Special Issues
- Published Special Issues
- Special Issue Guidelines

## Author Guidelines

### Language editing

Hindawi has partnered with Editage to provide an English-language editing service to authors prior to submission. Authors that wish to use this service will receive a 10% discount on all editing services provided by Editage. To find out more information or get a quote, please [click here](#).

### Submission

Manuscripts should be submitted by one of the authors of the manuscript through the online [Manuscript Tracking System](#). Regardless of the source of the word-processing tool, only electronic PDF (.pdf) or Word (.doc, .docx, .rtf) files can be submitted through the MTS. There is no page limit. Only online submissions are accepted to facilitate rapid publication and minimize administrative costs. Submissions by anyone other than one of the authors will not be accepted. The submitting author takes responsibility for the paper during submission and peer review. If for some technical reason submission through the MTS is not possible, the author can contact [jo@hindawi.com](mailto:jo@hindawi.com) for support.

### Terms of Submission

Papers must be submitted on the understanding that they have not been published elsewhere and are not currently under consideration by another journal published by Hindawi or any other publisher. The submitting author is responsible for ensuring that the article's publication has been approved by all the other coauthors. It is also the authors' responsibility to ensure that the articles emanating from a particular institution are submitted with the approval of the necessary institution. Only an acknowledgment from the editorial office officially establishes the date of receipt. Further correspondence and proofs will be sent to the author(s) before publication unless otherwise indicated. It is a condition of submission of a paper that the authors permit editing of the paper for readability. All inquiries concerning the publication of accepted papers should be addressed to [jo@hindawi.com](mailto:jo@hindawi.com).

### Peer Review

All manuscripts are subject to peer review and are expected to meet standards of academic excellence. If approved by the editor, submissions will be considered by peer-reviewers, whose identities will remain anonymous to the authors.

### Concurrent Submissions

In order to ensure sufficient diversity within the authorship of the journal, authors will be limited to having two manuscripts under review at any point in time. If an author already has two manuscripts under review in the journal, he or she will need to wait until the review process of at least one of these manuscripts is complete before submitting another manuscript for consideration. This policy does not apply to Editorials or other non-peer reviewed manuscript types.

### Article Processing Charges

Journal of Oncology is an open access journal. Open access charges allow publishers to make the published material available for free to all interested online visitors. For more details about the article processing charges of Journal of Oncology, please visit the [Article Processing Charges](#) information page.

### Units of Measurement

Units of measurement should be presented simply and concisely using System International (SI) units.

### Title and Authorship Information

The following information should be included

- ▶ Paper title
- ▶ Full author names
- ▶ Full institutional mailing addresses
- ▶ Email addresses

---

### Abstract

The manuscript should contain an abstract. The abstract should be self-contained and citation-free and should not exceed 200 words.

---

### Introduction

This section should be succinct, with no subheadings.

---

### Materials and Methods

This part should contain sufficient detail so that all procedures can be repeated. It can be divided into subsections if several methods are described.

---

### Results and Discussion

This section may each be divided by subheadings or may be combined.

---

### Conclusions

This should clearly explain the main conclusions of the work highlighting its importance and relevance.

---

### Acknowledgments

All acknowledgments (if any) should be included at the very end of the paper before the references and may include supporting grants, presentations, and so forth.

---

### References

Authors are responsible for ensuring that the information in each reference is complete and accurate. All references must be numbered consecutively and citations of references in text should be identified using numbers in square brackets (e.g., "as discussed by Smith [9]"; "as discussed elsewhere [9, 10]"). All references should be cited within the text; otherwise, these references will be automatically removed.

---

### Preparation of Figures

Upon submission of an article, authors are supposed to include all figures and tables in the PDF file of the manuscript. Figures and tables should not be submitted in separate files. If the article is accepted, authors will be asked to provide the source files of the figures. Each figure should be supplied in a separate electronic file. All figures should be cited in the paper in a consecutive order. Figures should be supplied in either vector art formats (Illustrator, EPS, WMF, FreeHand, CorelDraw, PowerPoint, Excel, etc.) or bitmap formats (Photoshop, TIFF, GIF, JPEG, etc.). Bitmap images should be of 300 dpi resolution at least unless the resolution is intentionally set to a lower level for scientific reasons. If a bitmap image has labels, the image and labels should be embedded in separate layers.

---

### Preparation of Tables

Tables should be cited consecutively in the text. Every table must have a descriptive title and if numerical measurements are given, the units should be included in the column heading. Vertical rules should not be used.

---

### Proofs

Corrected proofs must be returned to the publisher within 2-3 days of receipt. The publisher will do everything possible to ensure prompt publication. It will therefore be appreciated if the manuscripts and figures conform from the outset to the style of the journal.

---

### Copyright

Open Access authors retain the copyrights of their papers, and all open access articles are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution and reproduction in any medium, provided that the original work is properly cited.

The use of general descriptive names, trade names, trademarks, and so forth in this publication, even if not specifically identified, does not imply that these names are not protected by the relevant laws and regulations.

While the advice and information in this journal are believed to be true and accurate on the date of its going to press, neither the authors, the editors, nor the publisher can accept any legal responsibility for any errors or omissions that may be made. The publisher makes no warranty, express or implied, with respect to the material contained herein.

---

### Disclosure Policy

A competing interest exists when professional judgment concerning the validity of research is influenced by a secondary interest, such as financial gain. We require that our authors reveal any possible conflict of interest in their submitted manuscripts.

If there is no conflict of interest, authors should state that "The author(s) declare(s) that there is no conflict of interest regarding the publication of this paper."

### Clinical Study

---

When publishing clinical studies, Hindawi aims to comply with the recommendations of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) on trials registration. Therefore, authors are requested to register the clinical trial presented in the manuscript in a public trials registry and include the trial registration number at the end of the abstract. Trials initiated after July 1, 2005 must be registered prospectively before patient recruitment has begun. For trials initiated before July 1, 2005, the trial must be registered before submission.

### Ethical Guidelines

---

In any studies that involve experiments on human or animal subjects, the following ethical guidelines must be observed. For any experiments on humans, all work must be conducted in accordance with the Declaration of Helsinki (1964). Papers describing experimental work which carries a risk of harm to human subjects must include a statement that the experiment was conducted with the human subjects' understanding and consent, as well as a statement that the responsible Ethical Committee has approved the experiments. In the case of any animal experiments, the authors must provide a full description of any anesthetic or surgical procedure used, as well as evidence that all possible steps were taken to avoid animal suffering at each stage of the experiment.