



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA E MEDICINA LEGAL**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA**

**GISELY DE LIMA FREITAS**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE O PERFIL ANTROPOMÉTRICO, ADIPOCITOCINAS E A  
RESPOSTA AO TRATAMENTO NEOADJUVANTE DE PACIENTES COM  
DIAGNÓSTICO PRIMÁRIO DE CÂNCER DE MAMA**

**FORTALEZA**

**2024**

GISELY DE LIMA FREITAS

ASSOCIAÇÃO ENTRE O PERFIL ANTROPOMÉTRICO, ADIPOCITOCINAS E A  
RESPOSTA AO TRATAMENTO NEOADJUVANTE DE PACIENTES COM  
DIAGNÓSTICO PRIMÁRIO DE CÂNCER DE MAMA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Patologia. Área de Concentração: Medicina II.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Deysi Viviana Tenazona Wong

Coorientador: Prof. Dr. Daniel Cordeiro Gurgel

FORTALEZA

2024

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Sistema de Bibliotecas

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

F936a Freitas, Gisely de Lima.

Associação entre o perfil antropométrico, adipocitocinas e a resposta ao tratamento neoadjuvante de pacientes com diagnóstico primário de câncer de mama / Gisely de Lima Freitas. – 2024.

92 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Patologia, Fortaleza, 2024.

Orientação: Profa. Dra. Deysi Viviana Tenazoa Wong.

Coorientação: Profa. Dra. Daniel Cordeiro Gurgel .

1. Obesidade. 2. resistina. 3. Câncer de mama. 4. Quimioterapia neoadjuvante. I. Título.

CDD 571.9

---

GISELY DE LIMA FREITAS

ASSOCIAÇÃO ENTRE O PERFIL ANTROPOMÉTRICO, ADIPOCITOCINAS E  
A RESPOSTA AO TRATAMENTO NEOADJUVANTE DE PACIENTES COM  
DIAGNÓSTICO PRIMÁRIO DE CÂNCER DE MAMA

Dissertação apresentada ao  
Programa de Pós-Graduação em  
Patologia da Universidade Federal do  
Ceará, como requisito parcial à  
obtenção do título de Mestre em  
Patologia. Área de concentração:  
Medicina II.

Aprovada em 15/02/2024.

BANCA EXAMINADORA

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Deysi Viviana Tenazoa Wong  
(Orientadora)  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof. Dr. Alfeu Zanotto Filho  
Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC)

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Sara Maria Moreira Lima Verde  
Universidade Estadual do Ceará (UECE)

---

Prof. Dr. Fábio Rocha Fernandes Távora

Universidade Federal do Ceará (UFC)

Aos meus avós, Geralda e Luiz (In  
Memoriam)

Por tanto amor, dedicação e prece.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, por me sustentar e me presentear diariamente com as provas de seu amor por mim.

À minha família, de sangue ou de coração, que não mediu esforços para que este sonho fosse realizado e que vibra diante de todas as pequenas – e grandes- conquistas.

Ao meu amor, por tornar meus dias mais leves e por toda a compreensão e apoio durante essa caminhada.

À Profa. Dra Deysi Wong, a quem sacrifiquei o insubstituível tempo e a preciosa atenção, pela orientação, amparo e por toda a confiança em mim depositada. Por ensinar além do que os olhos veem.

Ao prof. Dr. Roberto César, por tamanha solicitude e por mostrar diariamente excelência e dedicação à pesquisa.

Ao prof. Dr. Daniel Gurgel, pelo voto de confiança, abrir portas e tornar possível o que antes parecia um sonho distante. Por ser inspiração e por tantas contribuições relevantes na construção deste trabalho.

Aos colegas de pós-graduação do Laboratório de Farmacologia da Inflamação e do Câncer (LAFICA), pela companhia e pela gentileza em disponibilizar tempo para contribuir na coleta de dados deste trabalho.

Aos alunos de Iniciação Científica, Anna Byatriz, Maria Alice, Raiza Silva, Laura Guimarães, Lara Pacheco, Eduardo Gadelha, David Vidal e Ana Carolina, por toda a disponibilidade e enorme contribuição na construção do banco de dados deste estudo.

À Larissa Mont'Alverne e Katharine Gurgel, pelo convívio, amizade e pelas preciosas contribuições nesta pesquisa.

À Celia Choquenaira, Renata Rocha e Aurilene Cajado, por tornarem meus dias mais leves, por tantos ensinamentos e pela amizade que transcende as paredes do LAFICA.

Aos funcionários da Universidade Federal do Ceará e do Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos, pela prestatividade.

Aos funcionários do Instituto do Câncer do Ceará (ICC) e Hospital Universitário Walter Canditio (HUWC) por contribuírem na execução deste trabalho e por fazerem a diferença na vida de tantas pessoas.

Às pacientes, por aceitarem participar deste estudo com tanto acolhimento.

À Capes, CNPq, Funcap e EBSEH pelo apoio financeiro.

“Tudo tem o seu tempo determinado, e para tudo há um propósito debaixo do céu.”  
(Eclesiastes 3:1).



## RESUMO

O câncer de mama (CM) é o que mais acomete mulheres no mundo, sendo o excesso de adiposidade um fator extrínseco ligado ao seu desenvolvimento, associado ao estado inflamatório decorrente da obesidade e ao desequilíbrio de adipocitocinas advindo do tecido adiposo. O objetivo deste trabalho foi estudar a associação entre os níveis séricos de adipocitocinas e o desenvolvimento de resistência ao tratamento neoadjuvante em pacientes com CM. Baseado em parâmetros clínicos e metabólicos, foram analisadas 81 pacientes, de idades entre 18 e 85 anos, com diagnóstico primário de CM, submetidas ao protocolo doxorubicina/ciclofosfamida/taxol (AC-T). Analisou-se as pacientes de acordo com os critérios da Organização Mundial da Saúde para o índice de massa corporal (IMC) e medidas antropométricas. Dividiu-se as respostas clínicas em dois grupos: resposta completa (RC) e sem resposta (SR). Em 81 pacientes realizou-se três coletas de sangue, a primeira pré-quimioterapia, após quatro sessões de AC e após duas sessões de taxol, para dosagens de resistina, leptina e adiponectina por ensaio imunoenzimático (ELISA). Realizou-se análise estatística por meio do software SPSS®, versão 20.0 e GraphPad Prism versão 9.0. Os resultados apresentaram uma média de idade de 51,60 anos ( $\pm 12,03$ ). Após o tratamento com QN das 81 pacientes, houve aumento nos níveis plasmáticos de resistina ( $4565 \pm 1136$ ;  $P < 0,05$ ) quando comparadas com coletas antes de QN ( $4376 \pm 1207$ ;  $P < 0,05$ ). Não houve diferença na média de idade ou IMC entre os grupos antes da QT. Sobre a resposta clínica, não houve diferença significativa entre pacientes com CM com RC ( $4.623 \pm 813,6$ ) e SR ( $4.550 \pm 1.207$ ). Aquelas com CM sem resposta a QN e com níveis de resistina acima do ponto de corte mediano apresentam níveis desse hormônio mais elevados ( $5582 \pm 380,9$ ;  $P < 0,05$ ) comparadas às pacientes com RC ( $5175 \pm 183,5$ ). Observou-se que pacientes com obesidade possuem níveis de resistina elevados em relação a pacientes sem obesidade analisados pelo Heatmap ( $P < 0,05$ ). Além disso, ao realizar análise de correlações, foi possível observar que as concentrações de leptina são influenciadas pelo IMC ( $p = 0,025$ ) e circunferência do quadril ( $p = 0,048$ ) antes do tratamento e que a adiponectina correlaciona-se com PCT após AC ( $p = 0,006$ ), e principalmente marcadores de adiposidade visceral, antes e após a quimioterapia, apresentando significância estatística entre as coletas, como a CC ( $p = 0,008$ ;  $p = 0,017$ , respectivamente); índice de conicidade ( $p = 0,024$ ;  $p = 0,029$ ); relação cintura/quadril

( $p=0.000$  ;  $p=0.001$ , respectivamente). Os níveis de resistina não apresentaram variação em razão dos parâmetros físicos e nutricionais. Portanto, concluímos que níveis aumentados de adiposidade abdominal e resistina estão associados à resistência a QTneo em pacientes com CM.

**Palavras-chave:** obesidade; câncer de mama; quimioterapia neoadjuvante, resistina.

## ABSTRACT

Breast cancer (BC) is the most common cancer among women worldwide, with excess adiposity being an extrinsic factor linked to its development, associated with the inflammatory state resulting from obesity and the imbalance of adipocytokines arising from adipose tissue. The objective of this study was to investigate the association between serum levels of adipocytokines and the development of resistance to neoadjuvant treatment in BC patients. Based on clinical and metabolic parameters, 81 patients, aged 18 to 85 years, with a primary diagnosis of BC, undergoing the doxorubicin/cyclophosphamide/taxol (AC-T) protocol were analyzed. We analyzed the patients according to the World Health Organization criteria for body mass index (BMI) and anthropometric measurements. We divided the clinical responses into two groups: complete response (CR) and non-response (NR). Blood samples were collected from all 81 patients three times: pre-chemotherapy, after four sessions of AC, and after two sessions of taxol, for resistin, leptin, and adiponectin measurements by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Statistical analysis was performed using SPSS® software, version 20.0, and GraphPad Prism version 9.0. The results showed a mean age of 51.60 years ( $\pm 12.03$ ). After treatment with NT in the 81 patients, there was an increase in plasma levels of resistin ( $4565 \pm 1136$ ;  $P < 0.05$ ) compared to pre-NT collections ( $4376 \pm 1207$ ;  $P < 0.05$ ). There was no difference in mean age or BMI between the groups before CT. Regarding the clinical response, there was no significant difference between BC patients with CR ( $4,623 \pm 813.6$ ) and NR ( $4,550 \pm 1,207$ ). Those with BC without response to NT and with resistin levels above the median cutoff point have higher levels of this hormone ( $5582 \pm 380.9$ ;  $P < 0.05$ ) compared to patients with CR ( $5175 \pm 183.5$ ). It was observed that obese patients have elevated levels of resistin compared to non-obese patients analyzed by Heatmap ( $P < 0.05$ ). In addition, when performing correlation analysis, it was possible to observe that leptin concentrations are influenced by BMI ( $p = 0.025$ ) and hip circumference ( $p = 0.048$ ) before treatment, and that adiponectin correlates with PCT after AC ( $p = 0.006$ ), and especially with visceral adiposity markers, before and after chemotherapy, showing statistical significance between collections, such as WC ( $p = 0.008$ ;  $p = 0.017$ , respectively); conicity index ( $p = 0.024$ ;  $p = 0.029$ ); waist/hip ratio ( $p = 0.000$ ;  $p = 0.001$ , respectively). Therefore, we conclude that increased levels of abdominal adiposity and resistin are associated with resistance to NT in BC patients.

**Keywords:** obesity; breast cancer; neoadjuvant chemotherapy, resistin.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Hipóteses dos mecanismos biológicos que podem explicar a relação entre obesidade e câncer .....	29
Figura 2 - Papel da adiponectina no câncer de mama. ....	32
Figura 3 - Relação de adipocitocinas pró-inflamatórias secretadas pelo tecido adiposo em situação de estresse e estímulos inflamatórios e o câncer de mama. ....	33
Figura 4- Vias de sinalização que envolvem a adiponectina e a leptina no câncer...34	
Figura 5 - A resistina está envolvida nos processos de resistência à terapia, invasão, metástase, angiogênese, transição epitelial para mesenquimal, regulação do ciclo celular e apoptose. ....	36
Figura 6 - Fluxograma de coleta, processamento e armazenamento de amostras...44	
Figura 7 – Delineamento da amostra de pacientes com câncer de mama.....	44
Figura 8 – Distribuição de dados de acordo com a autodeclaração de raça das participantes do estudo – inclusão de 61 pacientes. ....	54
Figura 9 – Caracterização do estadiamento clínico de tumor em relação à resposta clínica, índice de massa corporal e índice de proliferação ki-67 de pacientes submetidas à quimioterapia neoadjuvante. ....	55
Figura 10 – Caracterização do estadiamento de acometimento linfonodal em relação à resposta clínica, índice de massa corporal e índice de proliferação ki-67 de pacientes submetidas à quimioterapia neoadjuvante. ....	56
Figura 11 – Os níveis de resistina estão aumentados após a quimioterapia neoadjuvante AC.....	64
Figura 12 – Os níveis de adiponectina não são influenciados pela quimioterapia neoadjuvante baseada no protocolo doxorubicina/cicofosfamida (AC).....	65
Figura 13 – A leptina não sofre influência da quimioterapia neoadjuvante baseada no protocolo doxorubicina/cicofosfamida (AC).....	66
Figura 14 – Heat-map da relação entre níveis de resistina e obesidade antes e após a QT neo AC-T .....	70

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Classificação dos critérios RECIST de acordo com a resposta clínica ...	45
Quadro 2 - Classificação do índice de Massa Corporal (IMC kg/m <sup>2</sup> ) para adultos segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) .....	46
Quadro 3 - Classificação do estado nutricional de acordo com a circunferência ..... do braço .....	46
Quadro 4 - Classificação da circunferência da cintura em centímetros para mulheres .....	47
Quadro 5 - Classificação de risco de morte prematura de acordo com A Body Shape Index (ABSI) .....	49

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Taxas brutas e ajustadas de incidência por neoplasia maligna da mama, por 100 mil mulheres, estimadas para o ano de 2023, no Brasil por regiões e Unidades da Federação .....	25
Tabela 2 - Caracterização do perfil de pacientes submetidas à quimioterapia neoadjuvante e classificação da resposta clínica obtida pelo critério RECIST. ....	52
Tabela 3 - Associação entre adipocitocinas antes da QTneo e a resposta clínica de pacientes com câncer de mama submetidas à terapia neoadjuvante .....	58
Tabela 4 - Disposição de índices antropométricos em relação a resposta clínica a partir do método RECIST em pacientes tratadas com quimioterapia neoadjuvante .....	59
Tabela 5 - Descrição do perfil de adiposidade de pacientes com câncer de mama submetidas à quatro ciclos de AC .....	61
Tabela 6 - Distribuição de adequação a partir de percentis de medidas antropométricas das participantes do estudo após a QT neo a base de doxorrubicina e ciclofosfamida.....	62
Tabela 7 - Dados para Score Z de ABSI de pacientes com câncer de mama em terapia neoadjuvante.....	63
Tabela 8 - Descrição do perfil de adiposidade de pacientes com câncer de mama submetidas à quimioterapia neoadjuvante AC-T.....	67
Tabela 9 – Níveis de adipocitocinas antes e após a quimioterapia neoadjuvante.....	68
Tabela 10 – Influência dos parâmetros físicos nos níveis de adipocinas antes e após a quimioterapia neoadjuvante em pacientes com câncer de mama.....	69

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AC	Antraciclina/ciclofosfamida
AC-T	Antraciclina/ciclofosfamida-taxano
AGB	Área de gordura do braço
AJCC	Comitê Conjunto Americano de Estadiamento de Câncer
AMB	Área muscular do braço
ASHT	Sociedade Americana de Terapeutas da Mão
BCL-2	Linfoma de células B 2
BPC	Boas Práticas Clínicas
BSA	Albumina sérica bovina
CAP1	Proteína 1 associada à adenilil ciclase
CB	Circunferência do braço
CC	Circunferência da cintura
CM	Câncer de mama
CMB	Circunferência muscular do braço
CMTN	Câncer de mama triplo negativo
CONEP	Conselho Nacional de Saúde
cPR	Resposta patológica completa
CQ	Circunferência do quadril
DE	Doença estável
DP	Doença progressiva
DP*	Desvio padrão
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EDTA K2	Ácido etilenodiamino tetra-acético K2
EGF HB	Fator de crescimento epidérmico de ligação à heparina
ELISA	Enzyme linked immuno sorbent assay
FGF	Fator de crescimento fibroblástico
FM	Força muscular
GLP-1	Peptídeo-1 semelhante ao glucagon
HUWC	Hospital Universitário Walter Cantídio
ICC	Instituto do Câncer do Ceará
IGF-1	Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1
IL-6	Interleucina 6



IL-8	Interleucina 8
IMC	Índice de massa corporal
IMM	Índice de massa muscular
INCA	Instituto Nacional do Câncer
JAK	Janus quinase
LAFICA	Laboratório de Farmacologia da Inflamação e do Câncer
MAPK	Proteína quinase ativada por mitógeno
MM	Massa muscular
NF-κB	Fator de Transcrição Nuclear Kappa B
NPDM	Núcleo de pesquisa e desenvolvimento de medicamentos
OMS	Organização Mundial da Saúde
PBS	Tampão Fosfato Salino
PCT	Prega cutânea tricípital
PDGFBB	Fator de crescimento impulsionado por plaquetas BB
PI3K	Fosfatidilinositol 3-quinase
QTneo	Quimioterapia neoadjuvante
RC	Resposta Completa
RCQ	Relação Cintura Quadril
RE	Receptor de estrógeno
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumours
ROR1	Receptor órfão semelhante à tirosina quinase 1
ROS	Espécies reativas de oxigênio
RP*	Receptor de progesterona
RP	Resposta parcial
SPSS	Statistical Package of Social Science
STAT 3	Transdutor de sinal e ativador da transcrição 3
SUS	Sistema Único de Saúde
T	Taxano
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TLR4	Receptor toll-like 4
TNF-α	Fator de necrose tumoral alfa

## LISTA DE SÍMBOLOS

$\alpha$	Alfa
$\beta$	Beta
$\kappa$	Kappa
%	Percentual

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>21</b>
1.1 Câncer .....	21
1.4 Quimioterapia neoadjuvante .....	26
1.5 Obesidade e câncer .....	28
1.6 Adipocitocinas .....	30
1.6.1 Adiponectina .....	31
1.6.2 Leptina .....	32
1.6.3 Resistina .....	34
<b>2 JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>37</b>
<b>3 PERGUNTA DE PARTIDA</b> .....	<b>38</b>
3.1 Hipótese a ser testada .....	38
<b>4 OBJETIVOS</b> .....	<b>39</b>
4.1 Geral .....	39
4.2 Específicos .....	39
<b>5 MÉTODOS</b> .....	<b>40</b>
5.1 Delineamento do estudo e coleta de dados .....	40
5.2 Considerações Éticas .....	40
5.3 Cálculo amostral e recrutamento de pacientes .....	41
5.4 Critérios de Inclusão .....	41
5.5 Critérios de Exclusão .....	42
5.6 Coleta de Dados .....	42
5.6.1 Perfil Socioeconômico e clínico .....	42
5.6.2 Avaliação Antropométrica .....	42
5.6.3 Avaliação da força muscular através da preensão palmar .....	43
5.6.4 Obtenção de sangue .....	43
5.7 Análise de Dados .....	44
5.7.1 Avaliação de análises patológicas e imuno-histoquímicas .....	45
5.7.2 Resposta clínica .....	45
5.7.3 Avaliação da Composição Corporal .....	46
5.7.4 Ensaio de ELISA para resistina, adiponectina e leptina .....	50
5.7.5 Análise estatística .....	51
<b>6 RESULTADOS</b> .....	<b>52</b>

6.1 Caracterização do perfil clínico e patológico em relação a resposta clínica de pacientes com câncer de mama.....	52
6.2 Relação entre os dados antropométricos, níveis de adipocitocinas e resposta clínica antes da QT neo .....	57
6.3 A quimioterapia neoadjuvante a base de doxorrubicina e ciclofosfamida (AC) não interfere no perfil antropométrico de pacientes com câncer de mama .....	59
6.4 A quimioterapia neoadjuvante a base de doxorrubicina e ciclofosfamida (ac) aumenta os níveis plasmáticos de resistina de pacientes com câncer de mama.....	63
6.5 A quimioterapia neoadjuvante a base de doxorrubicina/ciclofosfamida e taxol (AC-T) não interfere no perfil de adiposidade e massa muscular de pacientes com câncer de mama .....	67
6.6 A quimioterapia neoadjuvante AC-T não altera os níveis séricos de adiponectina e leptina em sangue periférico de pacientes com câncer de mama, mas sim de resistina .....	68
6.7 Relação entre índices antropométricos e adipocinas antes e após a quimioterapia neoadjuvante AC-T .....	68
6.8 A obesidade altera os níveis de resistina independente da quimioterapia .....	70
<b>7 DISCUSSÃO .....</b>	<b>71</b>
<b>8 CONCLUSÃO .....</b>	<b>79</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>80</b>
<b>APÊNDICE A .....</b>	<b>89</b>
<b>APÊNDICE B .....</b>	<b>91</b>
<b>ANEXO I.....</b>	<b>92</b>

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Câncer

A terminologia "câncer" é utilizada para definir um grupo de mais de cem doenças, caracterizadas pelo avanço desordenado de células que têm a capacidade de se disseminar e invadir tecidos adjacentes ou órgãos à distância (FERLAY et al., 2015). O câncer é uma preocupação significativa para a saúde pública, pois, aliado à sua rápida capacidade de proliferação e disseminação no corpo humano, é uma das principais causas de mortalidade no mundo (SUNG et al., 2021).

De acordo com o INCA, os cânceres de mama, próstata, cólon e reto, pulmão e tireoide representam aproximadamente 50% dos casos incidentes na população brasileira. Além disso, ao longo da vida, há uma probabilidade de desenvolvimento de câncer de 47,7% em homens e 35,5% em mulheres (INCA, 2023).

O aumento no índice de ocorrências de neoplasias tem causado uma modificação no perfil epidemiológico da sociedade. Vários são os fatores que exemplificam a atuação dessa doença, seja pelo crescimento da exposição a agentes cancerígenos, pelo envelhecimento populacional, pelo desenvolvimento tecnológico no diagnóstico do câncer, como também pelo aumento no número de óbitos decorrentes desta doença (WHO, 2020).

A evolução dos variados tipos de câncer resulta da interação entre os fatores de risco, que podem ser modificáveis e não modificáveis. Os primeiros estão relacionados aos hábitos, práticas e condutas individuais, enquanto os segundos não se referem aos fatores comportamentais, mas são intrínsecos e relacionam-se, principalmente, com idade, gênero, etnia ou raça, e herança genética (INCA, 2011).

Dentre as causas dos fatores de risco modificáveis, o sobrepeso, a obesidade e a alimentação inadequada têm ganhado grande prevalência em estudos que demonstram um desenvolvimento cada vez mais precoce da população em relação a esses fatores de risco (WHO, 2020; SUNG et al., 2021).

Estima-se que em cerca de 12% das ocorrências dos cânceres mais comuns no Brasil, exista a possibilidade de prevenção somente pela manutenção apropriada da gordura corporal. Ainda relacionados a esse fator de risco, estão diversos tipos de câncer, como o de esôfago, estômago, pâncreas, vesícula biliar, fígado, intestino (cólon e reto), rins e mama. Este último, apesar de não ter um fator

de risco único, está diretamente ligado ao sobrepeso, obesidade e alimentação inadequada (INCA, 2022).

## 1.2 Câncer de mama

O câncer de mama (CM) é o tipo de câncer que mais afeta as mulheres no mundo. Apesar de haver a possibilidade de essa doença se desenvolver em homens, estima-se que apenas 1% dos casos de câncer de mama ocorram em pessoas do sexo masculino (IARC; WCRF, 2018).

A neoplasia mamária inicia-se com o avanço desordenado das células cancerígenas, que se multiplicam de forma desequilibrada e se acumulam, gerando um tumor que se difunde no tecido adjacente. As células podem proliferar-se de tal forma que adquirem a capacidade de se desvincular do tumor e atingir outros órgãos, gerando as metástases (INCA, 2011).

A duplicação celular do câncer de mama ocorre em torno de cem dias, e o tumor pode ser sentido ao toque quando atinge cerca de 1 centímetro de diâmetro, dependendo de sua localização anatômica. Estima-se que, em média, um tumor de 1 centímetro possa conter aproximadamente 1 bilhão de células, resultando em cerca de 30 duplicações celulares. Desta forma, uma célula maligna pode levar 10 anos para se transformar em um tumor de 1 centímetro (BEZERRA, 2019).

Os sintomas mais comuns do câncer de mama são a presença de nódulos na mama e/ou na axila, dor mamária e modificações na pele que recobre a mama. O câncer é, na grande maioria das vezes, uma doença que se manifesta de maneira assintomática e silenciosa (INCA, 2022).

É sabido que o câncer de mama não tem um fator de risco único. As causas para o desenvolvimento dessa neoplasia maligna são muitas e incluem condições como: idade, fatores endócrinos/história reprodutiva, fatores comportamentais/ambientais e fatores genéticos/hereditários (KASHYAP et al., 2022).

Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), mulheres com idades mais avançadas, principalmente a partir dos 50 anos, têm maior probabilidade de desenvolver câncer de mama. O câncer de mama costuma ser incomum em mulheres com menos de 35 anos, tendo potencial de crescimento acelerado conforme a idade avança. Além disso, com o aumento da idade, ocorrem diferentes mudanças

fisiológicas, tornando o envelhecimento um importante fator de risco para o aumento da incidência do câncer (SILVA, 2005;INCA, 2023).

O surgimento do câncer de mama em mulheres com idade inferior a 45 anos tem se tornado cada vez mais comum nas últimas décadas. Além de fatores genéticos, o estilo de vida e o excesso de peso são responsáveis por grande parte dos surgimentos deste e de inúmeros outros tipos de canceres (ROBERTO NUNES GUEDES SECRETÁRIO ESPECIAL DE FAZENDA WALDERY RODRIGUES JUNIOR et al., [s.d.]).

Além da idade, o comportamento é um grande fator contribuinte para o desenvolvimento do câncer. Isso inclui a relação entre sobrepeso ou obesidade e a neoplasia maligna. De acordo com um estudo que relacionou o câncer de mama com a obesidade, mostrou-se que os maiores tumores, a maior invasão linfática e a pior sobrevida global ocorreram em pacientes obesas com câncer de mama, quando comparadas com pacientes com peso normal. Desde então, diversos estudos têm relacionado o câncer de mama com a obesidade ou o sobrepeso (ORLANDINI, 2021).

O sobrepeso vem sendo uma forte evidência de que a gordura corporal é uma causa de diversos tipos de câncer, e tal indício tem crescido ao longo da última década. É possível que o sobrepeso e a obesidade ultrapassem o tabagismo como o fator de risco mais incidente. Isso ocorre devido à grande diminuição da prática de atividades físicas e ao aumento da gordura corporal, o que pode resultar em um aumento na carga global de câncer, influenciada também pela projeção de envelhecimento da população mundial (INCA, 2023).

Em um estudo realizado pelo World Cancer Research Fund e pelo American Institute for Cancer Research (IARC), é possível verificar que há diversas evidências do impacto da obesidade e da dieta sobre o risco de câncer de mama. De acordo com a pesquisa realizada, a resistência à insulina é aumentada, principalmente devido à gordura abdominal, o que prejudica diretamente o tratamento da doença (WHO, 2020).

Além disso, nos últimos anos, estudos têm implicado a obesidade como associada a um estado inflamatório crônico de baixo grau. O tecido adiposo obeso é caracterizado pela infiltração de células do sistema imune e pode ativar vias inflamatórias locais e sistêmicas. Isso pode ser particularmente relevante para a mama, onde o tecido adiposo e o epitélio mamário estão em íntima associação (LIECHOCKI, 2018).

### 1.3 Epidemiologia da neoplasia maligna da mama

Em 2020, o câncer de mama foi o mais diagnosticado em todo o mundo, resultando em quase 685.000 mortes, sendo a causa mais comum de morte por câncer no sexo feminino. No Brasil, o câncer de mama apresenta um padrão epidemiológico semelhante (INCA, 2023).

Um estudo realizado pelo INCA estimou, em média, para os anos de 2023 a 2025, o surgimento de 73.610 novos casos de câncer de mama no Brasil. Além disso, essa pesquisa apontou que, excluindo os tumores de pele não melanoma, o câncer de mama é o mais incidente entre as mulheres em todas as regiões brasileiras. No entanto, o risco varia entre as regiões do país, correlacionando-se com o maior desenvolvimento socioeconômico (INCA, 2022).

Em uma sequência de maior número de casos, as regiões que ocupam os três primeiros lugares são o Sudeste, Nordeste e Sul. Na região Sudeste, a taxa ajustada de incidência para o ano de 2023 é de 52,83 por 100 mil habitantes, enquanto no Nordeste a taxa estimada é de 42,11. As variações entre os estados seguem o padrão das regiões geográficas do país (INCA, 2022).

Enquanto no estado do Rio de Janeiro, a estimativa é de 70,57 novos casos por 100 mil mulheres, no Ceará, o número de casos novos estimados é de 54,13 por 100 mil habitantes, sendo o segundo em incidência na região. Na região Nordeste, o número de óbitos em 2021 foi de 4.161 (INCA, 2022).

O câncer de mama continua sendo a principal causa de morte por câncer em mulheres em todas as regiões do Brasil, com exceção da região Norte, onde há uma prevalência do câncer do colo do útero. No ano de 2020, houve 17.825 óbitos por câncer de mama feminino, correspondendo a um risco de 16,47 mortes por 100 mil mulheres (INCA, 2023).

A tabela 1 mostra a estimativa de casos para o ano de 2023, onde a taxa bruta caracteriza-se como o quociente entre o total de eventos e a população analisada e a taxa ajustada pode ser definida pela obtenção de pesos distintos para características do público estudado (INCA, 2023).

O aumento da incidência desse tumor faz parte das mudanças epidemiológicas e nutricionais decorrentes de alterações na alimentação, estilo de vida e aumento da expectativa de vida da população brasileira. O consumo de



alimentos ultraprocessados tem uma ligação direta com o risco de câncer, incluindo o câncer de mama (WHO, 2020).

**Tabela 1** - Taxas brutas e ajustadas de incidência por neoplasia maligna da mama, por 100 mil mulheres, estimadas para o ano de 2023, no Brasil por regiões e Unidades da Federação.

<b>REGIÃO/UNIDADE DA FEDERAÇÃO</b>	<b>Nº DE CASOS</b>	<b>TAXA BRUTA</b>	<b>TAXA AJUSTADA</b>
<b>REGIÃO NORTE</b>	<b>2.410</b>	<b>24,99</b>	<b>27,73</b>
Pará	1.020	22,83	23,88
Amazona	500	22,77	28,34
Tocantins	320	38,58	35,72
Rondônia	320	35,33	23,88
Acre	100	22,21	26,20
Amapá	80	16,58	20,04
Roraima	70	22,09	27,73
<b>REGIÃO NORDESTE</b>	<b>15.690</b>	<b>52,20</b>	<b>42,11</b>
Bahia	4.230	54,35	43,28
Ceará	3.080	63,92	54,13
Pernambuco	2.880	56,58	46,40
Paraíba	1.180	55,40	41,37
Rio Grande do Norte	1.140	61,61	50,11
Maranhão	1.060	28,76	28,29
Piauí	860	50,31	41,89
Alagoas	690	39,23	34,89
Sergipe	570	46,42	42,11
<b>REGIÃO CENTRO-OESTE</b>	<b>4.950</b>	<b>57,28</b>	<b>47,30</b>
Goiás	1.970	52,74	45,63
Mato Grosso	1.040	57,70	47,51
Distrito Federal	1.030	62,70	49,76
Mato Grosso Do Sul	910	62,22	47,10
<b>REGIÃO SUDESTE</b>	<b>39.330</b>	<b>84,46</b>	<b>52,83</b>
São Paulo	20.470	84,43	56,37
Rio de Janeiro	10.290	111,83	70,57
Minas Gerais	7.670	69,80	49,28
Espírito Santo	900	42,20	32,94
<b>REGIÃO SUL</b>	<b>11.230</b>	<b>71,44</b>	<b>41,06</b>
Santa Catarina	3.860	102,12	74,79
Rio Grande Do Sul	3.720	62,67	36,60
Paraná	3.650	60,76	41,06
<b>BRASIL</b>	<b>73.610</b>	<b>66,54</b>	<b>41,89</b>

Fonte: (INCA, 2023)

Os procedimentos utilizados para conserva, preparo e comercialização desses alimentos, podem intervir não apenas em suas características organolépticas, como também em suas propriedades nutritivas e no potencial cancerígeno (INCA, 2011). Além disso, alimentos ultraprocessados estão associados com aumento do sobrepeso e obesidade, associando-se a reguladores inflamatórios e anomalias metabólicas e endócrinas que proporcionam o crescimento celular, intervindo nas fases de regulação do ciclo celular mesmo após danos relevantes ao DNA (FIOLET et al., 2018; INCA, 2011).

A etiologia do câncer de mama envolve fatores endógenos, como os hereditários, mas também as causas exógenas que englobam o estilo de vida, em especial o ganho de peso na idade adulta, aumento da adiposidade e presença de obesidade (COLDITZ; PETERSON, 2018).

#### **1.4 Quimioterapia neoadjuvante**

Os procedimentos utilizados para tratar o câncer de mama são complexos e dependem do estadiamento clínico tumoral, das particularidades da doença e do estado de saúde da paciente. Como opção de tratamento dessa neoplasia, a quimioterapia é a mais utilizada, a qual contém uma variedade de medicamentos antineoplásicos e pode ser estabelecida nos contextos neoadjuvante, adjuvante ou metastático (MOCELLIN CONTE; SGNAOLIN; SGNAOLIN, 2019).

No que concerne à quimioterapia neoadjuvante, ela se caracteriza por ser utilizada como primária ou pré-operatória, aplicada em pacientes com câncer de mama localmente avançado e operável, sendo que, o objetivo primordial é reduzir o tumor primário e fazer com que haja a conservação da mama (BACELAR et al., 2021). A quimioterapia adjuvante é aplicada no pós-operatório e tem como objetivo, em conjunto com a terapia hormonal em alguns casos, a cura e o prolongamento de sobrevida do paciente (MOCELLIN CONTE; SGNAOLIN; SGNAOLIN, 2019)

Ainda de acordo com Mocellin et al. (2019), dentre os principais quimioterápicos utilizados no tratamento do câncer de mama, estão os antracíclicos e os taxanos, entretanto, mesmo com o avançar de novas descobertas de medicamentos quimioterápicos gradativamente mais eficientes, ainda, a toxicidade relacionada ao tratamento é comumente frequente.

Isso se dá devido ao fato de que o procedimento de atuação dos quimioterápicos não atuam com exclusividade sobre as células tumorais, mas agem, também, sobre as células normais que estão em constante renovação, como, por exemplo, a medula óssea, e com isso acompanha os efeitos colaterais de toxicidade (MOCELLIN CONTE; SGNAOLIN; SGNAOLIN, 2019).

As terapias adjuvantes são eficazes na diminuição do risco de recorrência do câncer de mama, incluindo as terapias endócrinas e anti-HER2 e a quimioterapia. Enquanto a quimioterapia neoadjuvante utilizada no câncer de mama inicial pode tornar a cirurgia mais exequível, já que a intenção primária desse tipo de tratamento é a busca pela menor lesividade física e psicológica da paciente (BINOTTO; SCHWARTSMANN, 2020).

Uma metanálise feita por Asselain B. et al. (2018), fez um comparativo a longo prazo dos resultados alcançados pelos tratamentos adjuvantes e neoadjuvantes, chegando à conclusão de que os índices referentes a mortalidade do câncer de mama são equivalentes em ambos os tratamentos. Apesar de os índices de mortalidade ainda serem considerados elevados, é plausível o reconhecimento de que os avanços nos tratamentos proporcionam um aumento da sobrevivência de pacientes oncológicos que fazem cirurgia, quimioterapia, radioterapia, terapias alvos e/ou hormonais (ASSELAIN et al., 2018).

Sendo assim, os progressos podem ser analisados nos procedimentos cirúrgicos que tem como prioridade a conservação do paciente, afim de provocar menos consequências, ademais as terapias adjuvantes e neoadjuvantes tem colaborado para o controle da doença, mesmo quando há a existência de metástases (CAVALCANTE et al., 2020).

De acordo com Mello (2022), no início da utilização da quimioterapia neoadjuvante, sua aplicação se dava, basicamente, como forma de diminuir as proporções do impacto do câncer de mama. Aplicada, geralmente, em pacientes com casos localmente avançados, seu principal objetivo era reduzir o tamanho do tumor para que a área de ressecção cirúrgica fosse de menor dimensão.

Diante disso, constatou-se que a forma como o câncer de mama responde ao tratamento quimioterápico neoadjuvante pode contribuir no manuseio do tratamento. Sendo assim, a utilização da quimioterapia neoadjuvante não se limita apenas a casos com um quadro avançado da doença, mas também em estágios

iniciais, conforme se verifique de maneira individual e específica para cada caso (MELLO, 2022).

Como protocolo padrão para o tratamento neoadjuvante para câncer de mama, utiliza-se a combinação AC-T, em que "A", significa antraciclina e pode ser representada pela doxorrubicina e possui como principal mecanismo de ação o bloqueio da síntese de RNA e DNA. Em conjunto a ela, administra-se a ciclofosfamida, representada pelo "C", e categorizando-se como agente alquilante. Por último, administra-se docetaxel ou paclitaxel, pertencentes a família dos taxanos (T) (NETO, 2013).

### **1.5 Obesidade e câncer**

A obesidade representa um importante problema social e de saúde no mundo e que aumenta fortemente o risco de várias neoplasias (TESHOME; HUNT, 2014) A relação entre obesidade e o risco de câncer em diversos sítios oncológicos vem sendo descrita na literatura desde 1947 e atualmente está bem estabelecida (KYRGIU et al., 2017).

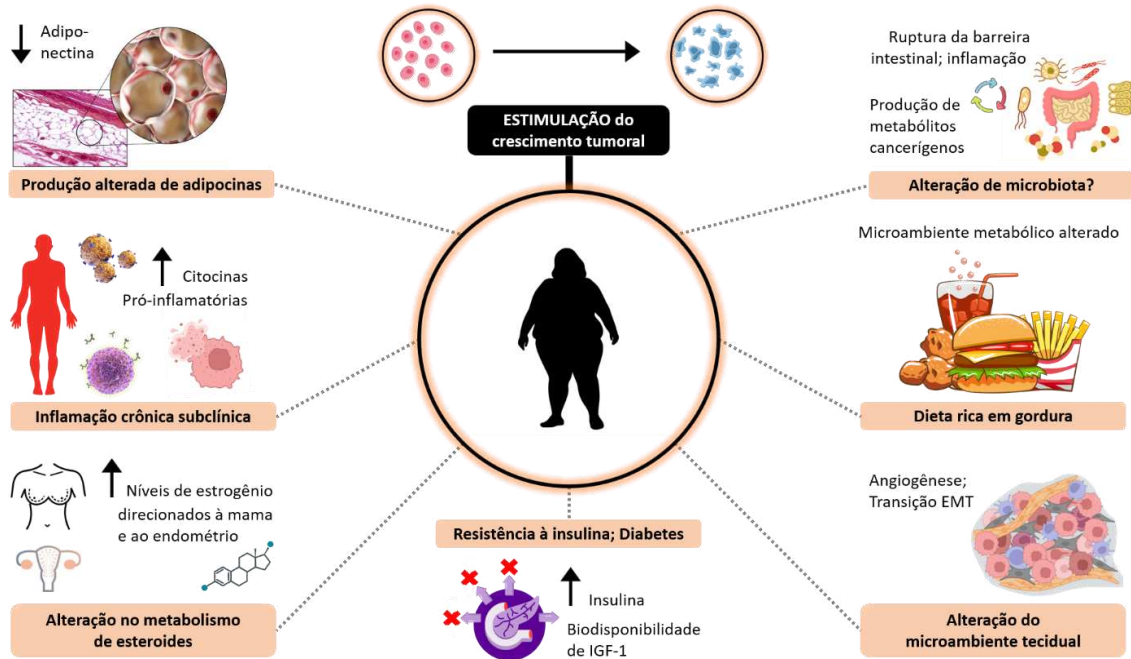
De acordo com dados publicados em 2019 pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 62,6% das mulheres brasileiras enquadraram-se na faixa de sobrepeso/obesidade, com índice de massa corporal acima de 25kg/m<sup>2</sup>. Já a obesidade está presente em 29,5% das mulheres, público mais afetado pelo excesso de peso acima dos 25 anos (VITAL ESTRATÉGIAS BRASIL, 2023)

A etiologia do câncer de mama envolve fatores endógenos, como os hereditários, mas também as causas exógenas que englobam o estilo de vida, em especial o ganho de peso na idade adulta, aumento da adiposidade e presença de obesidade. A obesidade caracterizada pelo IMC kg/m<sup>2</sup> acima de 30kg/m<sup>2</sup> está colocada no terceiro relatório do WCRF como um fator de risco convincente para o câncer de mama em mulheres na pós- menopausa (COLDITZ; PETERSON, 2018).

A presença da obesidade entre mulheres dificulta o autoexame, o que favorece um diagnóstico tardio com doença mais avançada, maior risco de recidiva e menor sobrevida. Ainda, a definição da dose adequada de quimioterápico pode se tornar mais difícil em função do excesso de peso e desse modo contribuir negativamente para o sucesso do tratamento. Além disso, alterações biológicas provocadas pela presença da obesidade (Figura 1) contribuem para o

desenvolvimento do câncer de mama, presença de doença mais agressiva e pior prognóstico clínico (AVGERINOS et al., 2019).

**Figura 1-** Hipóteses dos mecanismos biológicos que podem explicar a relação entre obesidade e câncer.



Fonte: adaptado de (AVGERINOS et al., 2019)

A cada 5kg a mais de peso há aumento de 5% no risco de câncer de mama na pré-menopausa e o aumento de 5 unidades de IMC kg/m<sup>2</sup> incorre em risco 16% maior de ter câncer de mama entre essas mulheres. A teoria da obesidade como fator de proteção na pré-menopausa vem do fato de o excesso de tecido adiposo contribuir para os maiores níveis de progesterona que conduz aos ciclos amenorreicos, o que reduz o estímulo à proliferação das células epiteliais mamárias (LAUDISIO et al., 2018)

Entretanto, a mulher com obesidade, mesmo na pré-menopausa tem um comportamento metabólico que se assemelha aquela com obesidade na pós-menopausa, com um ambiente de resistência à insulina, maior produção de Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1), maior expressão dos receptores de insulina e IGF, e redução na síntese hepática de proteína ligante do IGF, o que deixa livre maiores quantidades dessa molécula para ligar-se aos receptores (LAUDISIO et al., 2018).

Essa ligação favorece a proliferação celular e contribui para o processo de carcinogênese. Apoiado nessa teoria estudos apresentam a obesidade como fator de risco para o câncer de mama em mulheres na pré-menopausa assim como na pós-menopausa (LAUDISIO et al., 2018).

Há necessidade de gerenciamento do peso dessas pacientes, pois muitas mulheres com diagnóstico da doença permanecem com obesidade e aumentam, assim, o risco de recidiva, principalmente a recidiva tardia, que pode acontecer entre 5 e 20 anos após o diagnóstico de câncer de mama (GOODWIN; CHLEBOWSKI, 2016) A interferência da obesidade na eficácia das diferentes terapias anticâncer – cirurgias, radioterapias, quimioterapias– já está documentada na literatura (PARIDA; SHARMA, 2019).

Em revisão sobre o impacto da obesidade no diagnóstico e tratamento do câncer de mama concluiu-se que em mulheres com obesidade, além do risco aumentado de recorrência local quando comparadas às mulheres eutróficas, há menor eficácia do tratamento quimioterápico sistêmico, o que evoca a necessidade de monitoramento e tratamento de desequilíbrios nutricionais dessa população, especialmente durante após o tratamento oncológico (BELIZÁRIO; FAINTUCH; GARAY-MALPARTIDA, 2018).

## **1.6 Adipocitocinas**

O tecido adiposo, anteriormente associado somente ao armazenamento tardio de energia, é considerado um órgão endócrino, com grande capacidade metabólica de secretar centenas de proteínas, coletivamente chamadas de adipocinas ou adipocitocinas (BERG; SCHERER, 2005; GALIC; OAKHILL; STEINBERG, 2010)

As adipocitocinas desempenham papéis fisiológicos e patológicos, como a regulação do apetite, sensibilidade à insulina, participação na ativação da imunidade inata e adaptativa e processo inflamatório crônico (KASSI et al., 2010; AVGERINOS et al., 2019).

Estudos bem elucidados mostram que a interação entre adipocinas (leptina, resistina, adiponectina) e citocinas, como a Interleucina 6 (IL-6) e Interleucina 8 (IL-8), com subsequente ativação de Fator de Transcrição Nuclear Kappa B (NF-κB) está associada a promoção de um ambiente pró-inflamatório, relacionando-se a diversos processos patológicos crônicos, como o câncer de mama (ZHOU et al., 2022).

### **1.6.1 Adiponectina**

A adiponectina é uma proteína de 224 aminoácidos produzida pelo tecido adiposo branco, cérebro, retina, glândulas salivares, fígado, cólon ou placenta, possuindo dois receptores principais, AdipoR1 e AdipoR2, que estão expressos no fígado, músculo e tecido adiposo de humanos. Foi identificada pela primeira vez em 1995, estando o gene codificador desta proteína localizado no cromossomo 3q27 (WATSON, 2010; YAMAUCHI et al., 2012; LI et al., 2019; GELSOMINO et al., 2019; SHAPIRO; SCHERER, 1998; VIONNET et al., 2000).

Além disso, a adiponectina é um hormônio circulante secretado pelos adipócitos, possuindo ação anti-inflamatória, antiangiogênica e pode modular, positivamente, a função endócrina, por aumentar a sensibilidade à insulina e o catabolismo dos ácidos graxos, regulando ativamente as taxas de glicose no sangue. Estimula, ainda, a oxidação de gordura no músculo esquelético e subsequentemente reduz o acúmulo de triglicerídeos (ZHAO; FU; LIU, 2014; ACHARI; JAIN, 2017).

Essa adipocina tem efeitos seletivos sobre os fatores de crescimento mitóticos, sendo estes: fator de crescimento impulsionado por plaquetas BB (PDGFBB), fator de crescimento fibroblástico (FGF) e fator de crescimento epidérmico de ligação à heparina (HB EGF), resultando em diminuição da biodisponibilidade no estágio pré-receptor, atenuando assim a síntese de DNA e a proliferação celular induzida por esses fatores (DA SILVA ROSA; LIU; SWEENEY, 2021).

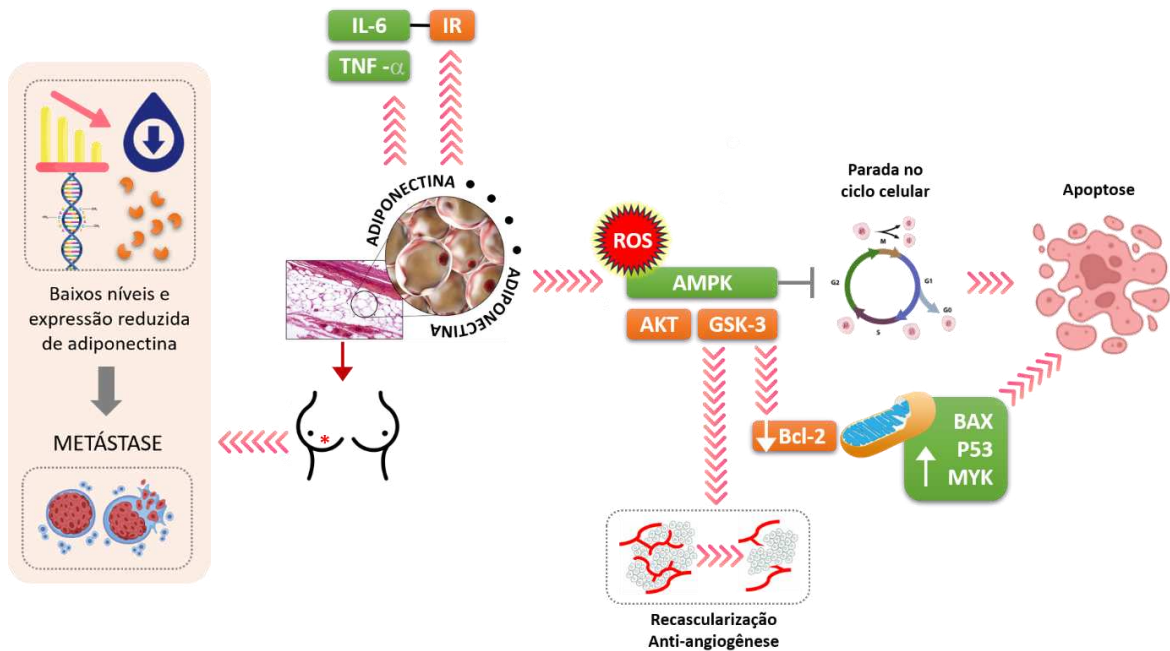
Inúmeros trabalhos mostram valores mais elevados dessa proteína em mulheres do que em homens, provavelmente devido a um aumento do hormônio estrogênio, que pode afetar o tecido adiposo e conseqüentemente a produção de adiponectina (KHORAMIPOUR et al., 2021; WANG; SCHERER, 2016; ECCEL PRATES et al., 2016; BAHREINI et al., 2018).

Porém, essa relação mostra-se inversa em pacientes com câncer. Diversos estudos mostram que baixos níveis séricos de adiponectina estão significativamente associados a um risco aumentado de câncer de mama (MIYOSHI et al., 2003; MANTZOROS et al., 2004).

Níveis reduzidos de adiponectina podem ser um fator carcinogênico, já que a mesma tem como principal função a regulação direta da expressão de proteínas envolvidas no ciclo celular e apoptose, afetando p53 e Bax (upregulation)

e o gene Linfoma de células B 2 (BCL-2) (downregulation), como mostra a figura 2. Essa adipocitocina possui a capacidade de inibir a fosforilação de NF- $\kappa$ B, afetando assim a atividade de vários mediadores pró-inflamatórios (GOODWIN; CHLEBOWSKI, 2016; SŁABUSZEWSKA-JÓŹWIAK et al., 2022).

**Figura 2** - Papel da adiponectina no câncer de mama.



Fonte: Adaptado de (CHEN; WANG, 2011)

### 1.6.2 Leptina

A leptina é uma adipocitocina não glicosilada que contém 146 aminoácidos, cuja síntese e níveis plasmáticos são proporcionais à massa gorda, sendo uma molécula polipeptídica multifuncional de 16 kDa codificada pelo gene da obesidade (Lep), que se liga ao receptor de leptina (Lep-R), disseminado em órgãos-alvo, como coração, pulmão, rins, placenta, baço, fígado e timo (ZHANG et al., 1994; CHEN et al., 1996; MARGETIC et al., 2002; BARONE et al., 2016).

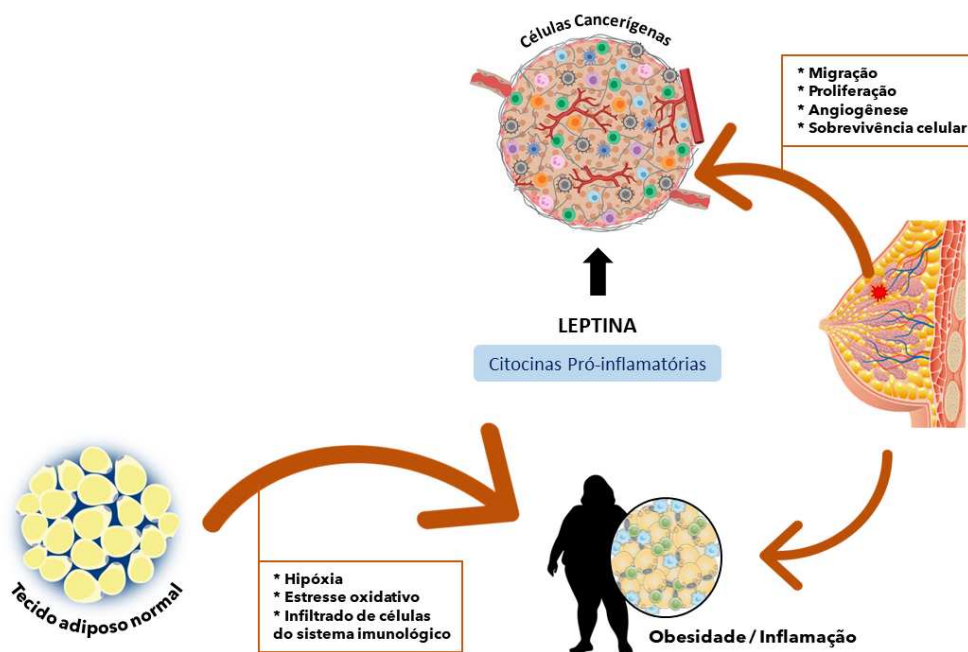
Tem como papel principal a manutenção da homeostase energética, atuando em núcleos específicos do hipotálamo, órgão regulador que aumenta a sensibilidade aos sinais de saciedade, e através de ação periférica é capaz de inibir a secreção de insulina pelas células  $\beta$  pancreáticas pelo peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1). Além disso, possui efeitos sistêmicos, incluindo a regulação de funções neuroendócrinas reprodutivas, hematopoiéticas e imunológicas (AHIMA; FLIER, 2000; CATALANO et al., 2007; SŁABUSZEWSKA-JÓŹWIAK et al., 2022).



Os efeitos desse peptídeo sob o sistema imunológico estão bem estabelecidos e sua ação pró-inflamatória age ativando linfócitos T e aumentando a síntese e liberação de interleucina 6 (IL-6) e Fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). Pela estrutura conformacional de seu receptor que possui sítios de ligação transcelular para proteínas Janus quinase (JAK) e STAT, seu principal mecanismo de ação baseia-se na ativação dessas proteínas sinalizadoras (ZHANG et al., 1994; PÉREZ-PÉREZ et al., 2020).

A leptina estimula diversas moléculas envolvidas na proliferação, inflamação e angiogênese de célula cancerígenas, o que elucida o papel dessa adipocitocina no crescimento tumoral. Na última década, o papel dessa proteína no câncer de mama tem sido amplamente estudado e parece estar associado ao estresse oxidativo e o processo inflamatório proveniente do excesso de peso (GUO et al., 2012; NEWMAN; GONZALEZ-PEREZ, 2014; SÁNCHEZ-JIMÉNEZ et al., 2019) como demonstrado na figura 3.

**Figura 3** - Relação de adipocitocinas pró-inflamatórias secretadas pelo tecido adiposo em situação de estresse e estímulos inflamatórios e o câncer de mama.

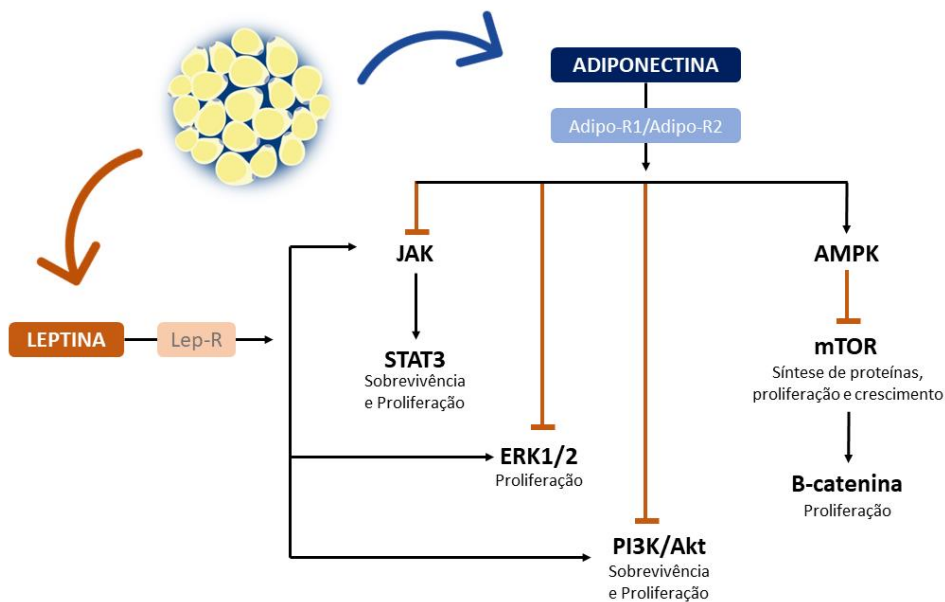


Fonte: Adaptado de (SÁNCHEZ-JIMÉNEZ et al., 2019)

Esta proteína está diretamente relacionada à formação, proliferação e invasão do tumor pela ativação das vias de sinalização das células-tronco do câncer

a partir da estimulação da isoforma longa do receptor de leptina, que leva à fosforilação da JAK, que ativa inúmeras outras vias, principalmente a fosfatidilinositol 3-quinase-proteína quinase B (PI3K/AKT), proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK) e transdutor de sinal e ativador da transcrição 3 (STAT3) (GARCÍA-ESTEVEZ; GONZÁLEZ-MARTÍNEZ; MORENO-BUENO, 2021). Os papéis da adiponectina leptina nas vias de sinalização na carcinogênese estão apresentados na figura 4.

**Figura 4-** Vias de sinalização que envolvem a adiponectina e a leptina no câncer.



As setas pretas indicam estímulos e as setas vermelhas cegas indicam inibição. AMPK- Proteína quinase ativada; ERK1/2- Quinase regulada extracelular 1 ou 2; JAK- Janus Quinase; MTOR- alvo mamífero da rapamicina; PI3K/Akt- fosfatidilinositol 3- quinase; STAT3- transdutor de sinal e ativador de transcrição; LEP-R- Receptor de leptina; AdipoR1/R2- Receptores de adipocinas.

Fonte: Adaptado de (SŁABUSZEWSKA-JÓŹWIAK et al., 2022).

### 1.6.3 Resistina

Inicialmente associada ao diabetes e resistência à insulina, a resistina foi descrita pela primeira vez no início dos anos 2000, por Mitchell Lazar. Caracterizada como uma pequena proteína de 12,5 kDa que contém 108 aminoácidos, rica em cisteína, é secretada, predominantemente, por macrófagos em humanos e adipócitos

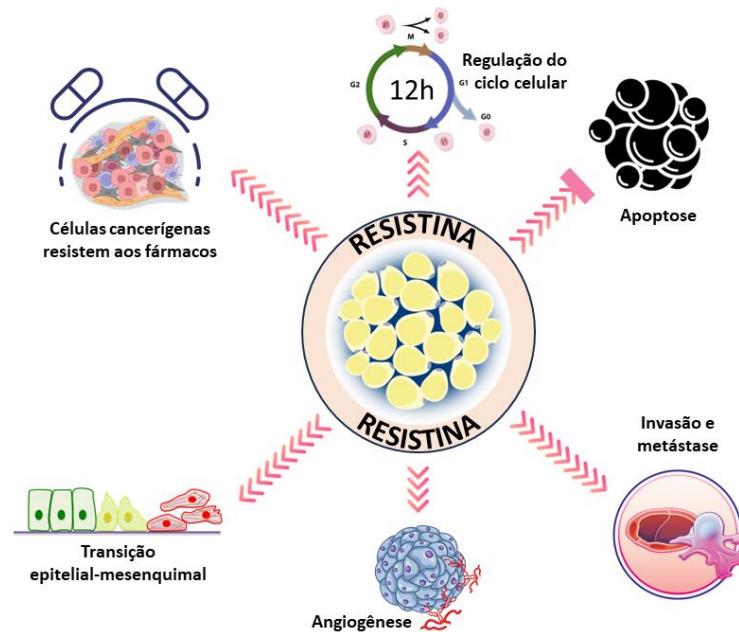
brancos em camundongos (STEPAN et al., 2001; WANG; SCHERER, 2016; GHOSH et al., 2003; PATEL et al., 2003).

Através da montagem de suas duas conformações, Oligômeros e Trímeros, a resistina é capaz de induzir a secreção de TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, IL1 $\beta$ , ativação de NF-Kb e produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), possuindo perfil pró-inflamatório, já estudado anteriormente (JAMALUDDIN et al., 2012; LEE et al., 2014; CODOÑER-FRANCH; ALONSO-IGLESIAS, 2015; HUANG; YANG, 2016).

A resposta inflamatória destaca-se como papel da resistina humana, sendo mediada por sua ligação aos receptores, nomeadamente, o receptor toll-like 4 (TLR4), proteína 1 associada à adenilil ciclase (CAP1), decorina e o receptor órfão semelhante à tirosina quinase 1 (ROR1), em que a partir de diferentes ligações, a ativam diversas vias de sinalização celular, capazes de regular fatores pró-inflamatórios, como mostra a figura 5 (LEE et al., 2014; AVTANSKI; CHEN; PORETSKY, 2019).

Por sua relação com a inflamação, a associação da resistina e do câncer tem sido amplamente estudada. Estudos sugerem que a resistina desempenha diversos papéis na oncogênese, desde a resistência à apoptose, através da ativação de vias NF- $\kappa$ B e PI3K até indução da angiogênese, metástase e energia celular desregulada (PANG et al., 2017) como mostra a figura 5.

**Figura 5** - A resistina está envolvida nos processos de resistência à terapia, invasão, metástase, angiogênese, transição epitelial para mesenquimal, regulação do ciclo celular e apoptose.



Fonte: Adaptado de (SUDAN et al., 2020)

No câncer de mama, essa proteína promove a progressão tumoral pela via de sinalização TLR4/NF- $\kappa$ B/STAT3 e além de sua influência para o crescimento do tumor, a resistina está ainda associada a resistência à quimioterapia. Diversos estudos mostram sua relação com a resistência a doxorrubicina, através da via AMPK/mTOR, quimioterápico da família das antraciclinas amplamente utilizado no tratamento neoadjuvante de câncer de mama, pulmão e ovário (PANG et al., 2017; SUDAN et al., 2020; MALVI et al., 2018; WANG et al., 2018).

Portanto, dado o papel das adipocinas na progressão do câncer, e estimando o valor médio de R\$ 10,00 para cada dosagem, inclui-las como testes de rotina nos serviços de saúde abre perspectivas de melhor compreensão do estado nutricional e metabólico para conduta clínica mais individualizada no âmbito oncológico.

## 2 JUSTIFICATIVA

O câncer de mama é um problema de saúde pública global, sendo o tipo de neoplasia que mais acomete mulheres. Em 2020 foi a causa de 685.000 mortes, segundo a International Agency For Research (IARC). A estimativa é que para 2030 ocorram mais de 25 milhões de novos casos no mundo, enquanto no Brasil espera-se que haja, aproximadamente, 700 mil novos casos para o triênio 2023-2025. Nesse sentido, analisar os fatores de risco para o câncer de mama torna-se primordial para o correto manuseio clínico da doença e neste contexto a obesidade ganha evidência.

No Brasil, a obesidade já atinge mais de 6,7 milhões de pessoas, com aumento de 72% entre 2006 e 2019. Por ser uma doença crônica de perfil inflamatório, com a secreção de várias citocinas pró-inflamatórias pelos adipócitos, provoca um estado de inflamação crônica no corpo, o que pode interferir diretamente no diagnóstico e prognóstico do câncer de mama, além de gerar menor eficácia à quimioterapia.

Dessa forma, a identificação de mecanismos que explicam como o excesso de tecido adiposo e a secreção de adipocinas podem gerar o desenvolvimento de resistência a antineoplásicos em pacientes com câncer de mama é dotada de grande aplicabilidade quanto à definição de alvos terapêuticos para reverter tal limitação de resistência e de morbimortalidade.

Considerando a obesidade e o câncer enquanto condições de impacto clínico devido à alta morbimortalidade associada, este trabalho carrega substancial interesse para o sistema de saúde, abrindo perspectivas para diminuição dos custos secundários ao tratamento, uma vez que o entendimento da falha da resposta ao tratamento traz consigo possíveis alternativas para novas perspectivas e manuseios clínicos.

### **3 PERGUNTA DE PARTIDA**

Há associação entre a obesidade e a falha na resposta à terapia neoadjuvante em pacientes com câncer de mama?

#### **3.1 Hipótese a ser testada**

O perfil antropométrico e adipocitocinas secretadas pelo tecido adiposo são responsáveis pela falha na resposta à quimioterapia neoadjuvante em pacientes com câncer de mama.

## **4 OBJETIVOS**

### **4.1 Geral**

Estudar a relação entre o estado nutricional e os níveis séricos de adipocitocinas com o desenvolvimento de resistência ao tratamento neoadjuvante em pacientes com câncer de mama.

### **4.2 Específicos**

- Caracterizar os dados sócio-demográficos e clinicopatológicos das pacientes com câncer de mama em terapia neoadjuvante.
- Quantificar os níveis plasmáticos de resistina, leptina e adiponectina nos pacientes com câncer de mama em terapia neoadjuvante; e correlacionar estes biomarcadores com os parâmetros antropométricos;
- Avaliar dados antropométricos e o perfil de adiposidade de pacientes com câncer de mama em terapia neoadjuvante; assim como, estratificar as participantes deste estudo de acordo com esses parâmetros.
- Comparar dados antropométricos, que caracterizam a obesidade e as dosagens de adipocinas antes e após a quimioterapia neoadjuvante em pacientes com câncer de mama.

## **5 MÉTODOS**

O presente estudo recebeu da Funcap o principal apoio financeiro, a partir da chamada 02/2020 do Programa de Pesquisa para o SUS: Gestão compartilhada em Saúde/PPSUS– CE. FUNCAP-SESA-Decit-SCITE-MS/CNPq, enquadrando-se na faixa A do referido edital.

### **5.1 Delineamento do estudo e coleta de dados**

Trata-se de um estudo observacional, longitudinal, prospectivo, de investigação clínica, que analisou se pacientes com câncer de mama desenvolveram resistência ao tratamento neoadjuvante antineoplásico baseado em doxorubicina/Ciclofosfamida/taxol (protocolo AC-T) devido à obesidade.

A coleta de dados foi realizada entre os meses de outubro de 2021 a março de 2023, nos ambulatórios de oncologia do Instituto do Câncer do Ceará (ICC) e Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), com o armazenamento de material de coleta, material biológico e posteriores análises realizadas no Laboratório de Farmacologia da Inflamação e do Câncer (LAFICA), localizado no Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de medicamentos (NPDM) da Universidade Federal do Ceará (UFC).

### **5.2 Considerações Éticas**

O estudo foi conduzido de acordo com os princípios especificados na Declaração Helsinki, seguindo as recomendações de Boas Práticas Clínicas (BPC). Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com número de parecer 4.664.756 do Instituto do Câncer do Ceará e 4.470.803 do Hospital Universitário Walter Cantídio conforme a Resolução N° 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CONEP), conforme descrito nos Anexo I e II. A inclusão de pacientes ocorreu somente após a assinatura do Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE), detalhado no apêndice A.



### 5.3 Cálculo amostral e recrutamento de pacientes

Considerando que, anualmente, cada serviço de oncologia clínica envolvido no estudo atende, em média, 50 pacientes com câncer de mama dos subtipos Her2 negativo (diagnóstico primário), que são submetidas à quimioterapia neoadjuvante (QTneo), sendo 30% pacientes com resistência ao tratamento (dados prévios do LAFICA) estimou-se a inclusão de 102 pacientes oriundos dos dois serviços de oncologia clínica.

Para o recrutamento de pacientes, os pesquisadores estiveram presentes nos locais de coleta em dois períodos por dia, cinco dias na semana. Considerando possíveis perdas, incluiu-se 120 pacientes por conveniência, de forma não-probabilística e consecutiva.

Previamente ao contato com as pacientes, a equipe de pesquisadores realizava triagem através de prontuário eletrônico ou físico, a depender do hospital, analisando os critérios de inclusão e exclusão dispostos nos itens 5.4 e 5.5.

Pacientes que se encaixaram no perfil do estudo foram identificadas e orientadas a conversarem com os pesquisadores, de forma individualizada, para explanação dos objetivos da pesquisa, delineamento do estudo, bem como seus riscos e benefícios. Por fim, realizado o convite para a participação, que após manifestação voluntária da paciente e assinatura do TCLE, encaminhava-se para avaliação física e coleta de material biológico, como apresentado nos itens 5.6.2, 5.6.3 e 5.6.4. Ainda no primeiro encontro, desenvolveu-se um momento de orientação nutricional, com entrega de material didático, como mostra o apêndice B.

### 5.4 Critérios de Inclusão

Participaram do estudo pacientes do 1) sexo feminino, 2) com idade maior ou igual que 18 anos ou inferior a 85 anos, 3) com diagnóstico de câncer primário de mama, 4) *Performance Status*: ECOG entre 0 e 2 com expectativa de vida acima de 6 meses, 5) indicadas para serem submetidas à QTneo baseada em doxorrubicina/ciclofosfamida seguido de paclitaxel (Protocolo AC-T); 7) sem uso de fármacos imunossupressores.

## 5.5 Critérios de Exclusão

Seguiram como critérios de exclusão: 1) tratamento prévio para câncer de mama; 2) outra malignidade prévia; 3) amostras patológicas sem material suficiente e fixadas de modo inadequado; 4) ausência de resultados de exame imuno-histoquímico para os marcadores prognósticos.

## 5.6 Coleta de Dados

### 5.6.1 Perfil Socioeconômico e clínico

Coletou-se informações relacionadas ao perfil socioeconômico das pacientes a partir de considerações disponíveis em prontuário eletrônico, que as mesmas disponibilizaram no momento da triagem admissional ao serviço de oncologia hospitalar, como idade, procedência e etnia.

Em relação as variáveis clínicas, as pesquisas deram foco a história reprodutiva, menopausa, histórico familiar positivo para câncer, doenças crônicas, utilização contínua de fármacos, status hormonal, tipo e grau histológico, classificação molecular e receptores hormonais.

Ainda, por meio de revisão de prontuário realizada por médico oncologista, ao final do estudo, considerando o critério *Response Evaluation Criteria In Solid Tumours* (RECIST), coletou-se informações a respeito da resposta clínica das pacientes e estadiamento patológico através do critério TNM.

### 5.6.2 Avaliação Antropométrica

Em momento prévio à coleta de dados, para alinhamento do método de coleta, a equipe de pesquisadores presentes neste estudo foi submetida a treinamento, objetivando maior sensibilidade e padronização das medidas aferidas.

Para a aferição do peso e estatura utilizou-se balança digital disponibilizada no local da coleta, com capacidade máxima de 180 kg e estadiometro acoplado à balança, com variação de 2 cm, seguindo o proposto por (LOHMAN, 1988).

A Circunferência do braço (CB), circunferência da cintura (CC) e circunferência do quadril (CQ) foram obtidas com auxílio de fita métrica de aço

Cescorf® e a mensuração da Dobra Cutânea Tricipital (DCT) foi realizada a partir da utilização de Adipômetro/Plicomêtro Clínico Innovare Cescorf® (SANCHES, 2020).

### **5.6.3 Avaliação da força muscular através da preensão palmar**

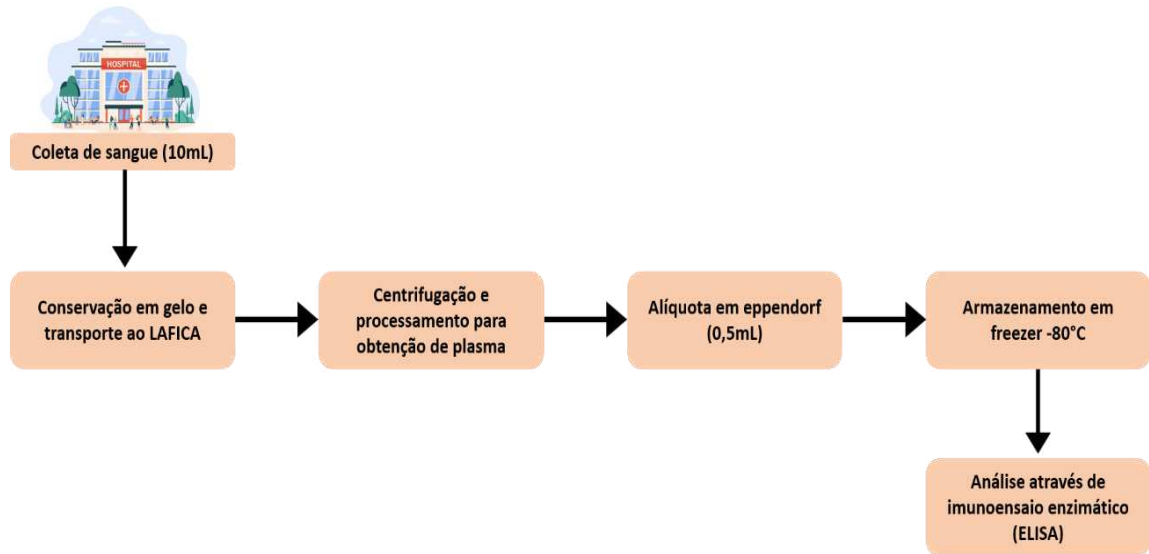
A avaliação da força de preensão palmar para determinação da força muscular (FM) deu-se com auxílio de Dinamômetro de mão Hidráulico Jamar®, de acordo com as diretrizes estabelecidas pela Sociedade Americana de Terapeutas da Mão (ASHT) (SHIRATORI et al., 2014). O protocolo desenvolveu-se por três vezes e os valores encontrados foram tabulados para o cálculo de média e a obtenção do resultado final a partir de tabela de pontos de corte estabelecidas anteriormente (SKEHAN et al., 1990).

### **5.6.4 Obtenção de sangue**

Das participantes do estudo foram realizadas três coletas de sangue periférico (10mL), com o intuito de padronizar o tempo de coletas, coletou-se a primeira fração anteriormente ao início dos ciclos de quimioterapia, a segunda após quatro ciclos de ciclofosfamida (AC), sendo a última coleta ao segundo ciclo de taxano (AC/T).

Com o objetivo de evitar transtornos e facilitar a rotina das pacientes, para a obtenção das amostras, com auxílio das equipes de enfermeiros(as) dos locais de coletas, obteve-se o material biológico a partir de acesso venoso posteriormente utilizado para a administração da quimioterapia. As amostras de sangue obtidas foram armazenadas em tubos *vacuntainer* contendo EDTA K2, mantidos em gelo, encaminhadas ao LAFICA para processamento e posterior armazenamento do plasma no Ultrafreezer -80 °C (ThermoFisher Scientific). Na figura 6 apresentamos o fluxograma do processamento das amostras (SAFIEH-GARABEDIAN et al., 1995).

**Figura 6** - Fluxograma de coleta, processamento e armazenamento de amostras.

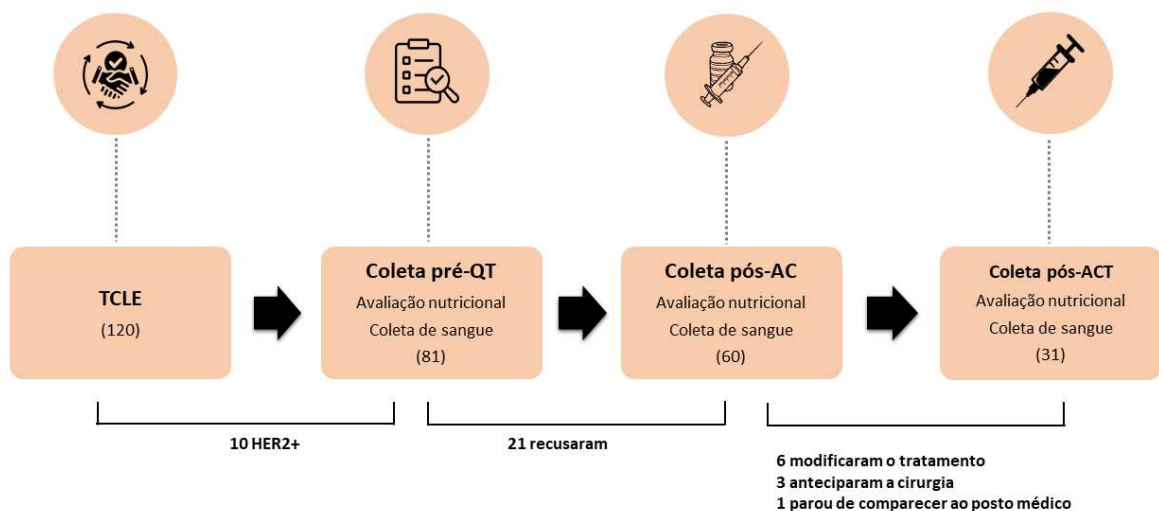


LAFICA: Laboratório de Farmacologia da Inflamação e do Câncer. ELISA: Enzyme linked immuno sorbent assay Fonte: próprio autor, 2024.

## 5.7 Análise de Dados

Ao final do estudo, seguindo os critérios de exclusão, 81 participantes realizaram pelo menos a coleta pré-QT, tornando-as elegíveis para a análise de dados, conforme descrito na figura 7.

**Figura 7** – Delineamento da amostra de pacientes com câncer de mama



Fonte: próprio autor, 2024.

### 5.7.1 Avaliação de análises patológicas e imuno-histoquímicas

De acordo com a rotina dos serviços de Anatomia Patológica dos locais preponentes, utilizando material de biopsia, realizou-se testes para RE, RP, CERB-B2 E KI-67, em que, quando presentes, foram quantificados de acordo com a intensidade e à marcação. Pacientes que apresentaram qualquer grau de marcação para CERB-B foram excluídas, levando em consideração que na maioria dos casos apresentam diferenças no plano terapêutico.

Para o índice de proliferação KI-67, considerou-se duas categorias estabelecidas previamente pela literatura: menor ou igual a 14% - baixo índice de proliferação; maior que 14% - alto índice de proliferação. Em relação ao estadiamento patológico pós-operatório pelo critério TNM, onde T refere-se ao tumor, N ao acometimento linfonodal e M representa metástases. Foram excluídas as pacientes que apresentaram metástases, seguindo os critérios da AJCC (EDGE; AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER, 2010).

### 5.7.2 Resposta clínica

Os dados coletados a partir de revisão de prontuário, foram tabulados e analisados após tempo médio de seis meses a partir do início do tratamento, conforme o critério RECIST, que consiste em classificar o grau de resposta clínica e estão descritos (Quadro 1) abaixo:

**Quadro 1** - Classificação dos critérios RECIST de acordo com a resposta clínica.

CLASSIFICAÇÃO	DEFINIÇÃO
RESPOSTA COMPLETA (RC)	desaparecimento de todas as lesões-alvo
RESPOSTA PARCIAL (RP)	diminuição de 30% na soma das lesões-alvo
DOENÇA PROGRESSIVA (DP)	20% de acréscimo na somatória das lesões-alvo ou o aparecimento de novas lesões
DOENÇA ESTÁVEL (DE)	quando não há nem diminuição nem aumento suficiente para qualificar como resposta ou progressão

Fonte: Adaptado de (SCHWARTZ et al., 2013)

### 5.7.3 Avaliação da Composição Corporal

O critério inicial de classificação das pacientes, com ou sem obesidade, seguiu a recomendação da Organização Mundial da Saúde (OMS) (2010) para o índice de massa corporal (IMC), conforme a quadro 2, com exceção do público idoso, cujo IMC kg/m<sup>2</sup> foi classificado de acordo com os valores de referência (LIPSCHITZ, 1994).

**Quadro 2** - Classificação do índice de Massa Corporal (IMC kg/m<sup>2</sup>) para adultos segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS).

IMC kg/m <sup>2</sup>	CLASSIFICAÇÃO
< 18,5	Abaixo do peso
18,5 – 24,9	Eutrófico
25,0 – 29,9	Sobrepeso
30,0 – 34,9	Obesidade grau I
35,0 – 39,9	Obesidade grau II
>40,0	Obesidade grau III

Fonte: (WHO, 2010).

A partir da mensuração da circunferência braquial, os valores obtidos foram tabulados em planilhas do Microsoft Excel®, onde posteriormente realizaram-se cálculos de adequação da circunferência do braço a partir de percentis, cujo os pontos de corte foram definidos por Frisancho (1981) e a obtenção dos resultados foram classificados de acordo com a quadro 3.

**Quadro 3** - Classificação do estado nutricional de acordo com a circunferência do braço

	DESNUTRIÇÃO GRAVE	DESNUTRIÇÃO MODERADA	DESNUTRIÇÃO LEVE	EUTROFIA	SOBREPESO	OBESIDADE
<b>CB</b>	<70%	70-80%	80-90%	90-110%	110-120%	>120%

Os valores obtidos a partir da mensuração da CC foram tabulados e classificados a partir do risco de complicação metabólica proposto pela Organização Mundial da Saúde (2000) para o público feminino e considerados segundo o valor de

CC e classificar o risco a partir da relação cintura/quadril em: normal (até 80cm), elevado (>80 cm) e muito elevado (>88cm) (WHO, 2000).

Após a tabulação de dados referentes à Circunferência do Braço (CB) e Circunferência do Quadril (CQ), os valores foram utilizados para calcular a Relação Cintura Quadril (RCQ), índice preditor de risco cardiovascular a partir do acúmulo de gordura visceral, seguindo a fórmula:

$$RCQ = \text{Circunferência da cintura (cm)} / \text{circunferência do quadril (cm)}.$$

Os pontos de cortes e classificações estão dispostos no quadro 4:

**Quadro 4** - Classificação da circunferência da cintura em centímetros para mulheres.

Risco de saúde	Mulher	Homem
Baixo	Inferior a 0,80	Inferior a 0,95
Moderado	0,81 a 0,85	0,96 a 1,0
Alto	Superior 0,86	Superior 1,0

Fonte: (WHO, 2000).

A partir dos dados referentes à Circunferência do Braço (CB) e Dobra Cutânea Tricipital (DCT), os valores foram utilizados para calcular a estimativa da reserva de tecido muscular a partir da circunferência muscular do braço (CMB) pela fórmula:

$$CMB = CB \text{ (cm)} - [0,314 \times DCT \text{ (mm)}]$$

Os resultados da equação passaram por adequação a partir da fórmula:

$$\text{Adequação da CMB (\%)} = \frac{CMB \text{ obtida (cm)}}{CMB \text{ percentil 50}} \times 100$$

Os resultados foram classificados de acordo com o estado nutricional segundo a CMB em: desnutrição grave (CBM <70%), desnutrição moderada (CBM 70-80%). Desnutrição leve (CBM 80-90%) e eutrofia (>90%) (BLACKBURN; THORNTON, 1979).

O índice de conicidade tem o uso indicado para avaliar a distribuição de gordura corporal, representando um parâmetro para análise da adiposidade abdominal. O cálculo considera peso, estatura e circunferência da cintura. Para o público adulto em geral, sugere-se que resultados próximos de 1 indicam baixo risco para o surgimento de doenças cardiovasculares, com aparência física semelhante a um cilindro, enquanto valores mais próximos de 1,73 indicam um maior risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, decorrentes do maior acúmulo de gordura visceral (VALDEZ et al., 1993). O ponto de corte para mulheres é de 1,18 (PITANGA; LESSA, 2004).

A estimativa da área gordurosa do braço foi definida a partir da fórmula:

$$AGB = CMB \text{ (cm)} \times [PCT \text{ (mm)} / 10]^2 / 2 - 3,14 \times [PCT \text{ (mm)} / 10]^2 / 4$$

Dessa forma, os valores foram classificados em percentis de acordo com a idade das pacientes (FRISANCHO, 1981).

Atualmente, dois índices que levam em consideração dados referentes à altura, Circunferência da cintura (CC), Circunferência do quadril (CQ) e índice de massa estão sendo utilizados como preditores da forma corporal, o Body Roundness Index (BRI) ou índice de arredondamento do corpo e A Body Shape Index (ABSI) ou índice de forma corporal.

O BRI é empregado especialmente para quantificar a forma corporal individual utilizando medidas antropométricas como altura, CC e CQ, sendo considerado um excelente prognosticador do percentual de gordura corporal total e de tecido adiposo visceral, além de predizer a relação cintura/quadril e o risco de desenvolvimento de doença cardiovascular (THOMAS et al., 2013). Seu cálculo leva em consideração a excentricidade do corpo ( $\epsilon$ ), que é medida pela fórmula:

$$\epsilon = \sqrt{1 - [(CC/2\pi)^2 / (0,5 \times \text{altura})^2]}$$

Portanto, a fórmula utilizada para calcular o BRI é:

$$BRI = 364,2 - (365,5 \times \epsilon)$$



Os resultados foram classificados da seguinte forma: quanto mais próximo de 1 mais fina a forma corporal, enquanto valores mais próximos de 16 sugeriram um corpo mais arredondado e, assim, maiores riscos de complicações cardiovasculares (THOMAS et al., 2013).

O ponto de corte para risco de doenças cardiovasculares foi 4,99, como estabelecido previamente (GAO et al., 2023). O ABSI é o índice que prediz riscos de mortalidade independente dos valores de IMC, sendo considerado o melhor indicador do excesso de adiposidade abdominal e do risco de mortalidade prematura (KRAKAUER; KRAKAUER, 2012). Para calculá-lo, foi utilizada a fórmula:

$$\text{ABSI} = \text{CC} \div \text{IMC}^{2/3} \times \text{Estatura (m)}^{1/2}.$$

Os valores foram classificados em cinco níveis de risco de morte prematura e tabulados conforme a quadro 5 para análises estatísticas.

**Quadro 5-** Classificação de risco de morte prematura de acordo com A Body Shape Index (ABSI).

VALOR	CLASSIFICAÇÃO
-0,868	MUITO BAIXO
entre -0,868 e -0,272	BAIXO
-0,272 e +0,229	NORMAL
entre +0,229 e +0,798	ALTO
acima de +0,798	MUITO ALTO

Fonte: (KRAKAUER; KRAKAUER, 2012)

Ainda, para quantificação de Massa Muscular (MM), utilizou-se a equação preditiva proposta por (LEE et al., 2000), que busca estimar, de forma robusta e pouco invasiva, a massa muscular de indivíduos adultos. A fórmula leva em consideração peso, estatura, idade e raça e está disposta da seguinte forma:

$$\text{Equação de Lee} = 0,244 * \text{peso (kg)} + 7,8 * \text{estatura (m)} + 6,6 * 0 - 0,098 * \text{idade (anos)} + \text{Raça} - 3,3$$

Para raça, utilizou-se 0 para brancos, 1 para pardas e 1,4 para pretos, de acordo com o proposto por Siqueira et al (2021). Os valores obtidos foram ajustados a partir do percentil 20 da amostra, considerando abaixo do ponto de corte as pacientes que estivessem abaixo deste valor (SIQUEIRA et al., 2021).

#### **5.7.4 Ensaio de ELISA para resistina, adiponectina e leptina**

A determinação da concentração de adipocinas no plasma das pacientes, foi realizada através de imunoenensaio enzimático quantitativo (ELISA), segundo recomendação do fabricante, R&D System (adiponectina: catálogo DY1065 -Lot P291757; Leptina: catálogo DY389 - Lot P313733; Resistina: catálogo DY1359 - Lot P332823). Resumidamente, placas de 96 poços de superfície de alta ligação foram sensibilizadas *overnight* com anticorpo de captura para adiponectina, leptina ou resistina.

Após *overnight*, foram lavadas para retirada dos resíduos do anticorpo de ligação e posterior bloqueio de sítios de ligações inespecíficas com BSA (1%). As amostras para adiponectina foram diluídas (1:50) em PSB, as quais, assim como as demais, foram pipetadas (100 µL) e incubadas por 2h a 4°C, ainda nesta etapa, a curva padrão seriada foi adicionada.

Após cada etapa de incubação, as placas foram lavadas com tampão PBS/TWEEN-20 e, em seguida, foi adicionado anticorpo de detecção por 2h. Posteriormente, as placas foram lavadas e 100 µL do complexo HRP-streptavidina diluído (1:40) foi adicionado. Passados 20 minutos, para avaliar a reatividade, adicionou-se 100 µL do substrato (Catálogo DY999, lote 310050) de peróxido de hidrogênio estabilizado e tetrametilbenzidina às placas na ausência de luz e temperatura média de 37°C por 20 minutos.

A reação enzimática foi interrompida após 120 segundos com 50 µL de Ácido Sulfúrico (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), sendo a absorbância mensurada em espectrofotômetro com comprimento de onda de 450 nm. Os resultados foram expressos em pg/mg ou ng/mg.

### **5.7.5 Análise estatística**

Os dados foram exportados para os softwares *Statistical Package of Social Science* (SPSS®) versão 17.0 e GraphPad Prism® versão 9.0, onde as análises foram realizadas adotando confiança de 95%. Os valores foram reportados como média  $\pm$  DP\*, exceto para variáveis categóricas, tais como frequência e percentagens que foram calculadas e comparadas com a taxa de resposta clínica completa por meio dos testes exato de Fisher, qui-quadrado de Pearson ou teste de Wilcoxon. Para as análises dos resultados antes e após a quimioterapia e verificar as diferenças de médias utilizamos o Teste T-Student pareado e não pareado.

## 6 RESULTADOS

### 6.1 Caracterização do perfil clínico e patológico em relação a resposta clínica de pacientes com câncer de mama

Das participantes do estudo, 66,7% (54) tinham idade superior a 45 anos e 12,35% (10) enquadravam-se na faixa de terceira idade (+60 anos). Dentre as doenças crônicas não transmissíveis analisadas, 38,1% (24) e 14,3% (9), respectivamente, possuíam hipertensão ou diabetes.

No que se refere ao status hormonal, houve maior frequência de mulheres na pós-menopausa (51,6% - 33) que na pré-menopausa (48,4% - 31). Observando dados sobre o tipo histológico, a categoria “Não Especial” se destaca com 91,9% (68) dos casos, seguido de “Especial” com 5,4% (4), e 2,7% (2) foram caracterizadas como “Lobular”. Em relação ao grau histológico, 64,2% estavam em classificação II e 76,5% (62) apresentaram  $ki67 > 14\%$  com base no exame imuno-histoquímico (tabela 2).

Ainda na tabela 2, analisando os dados de resposta clínica e correlacionando-os aos demais parâmetros estudados, constatou-se que pacientes com idade superior a 45 anos possuem maior quimiorresistência (39 – 65%) que aquelas com idade inferior a 45 anos (21 – 35%), apesar de não haver diferença significativa ( $p=0,591$ ). Não houve diferença entre pacientes com ou sem diabetes em relação a resposta clínica ( $p=0,607$ ). A partir da estratificação por raça, verificou-se prevalência de pardas, como mostra a figura 8.

**Tabela 2** - Caracterização do perfil de pacientes submetidas à quimioterapia neoadjuvante e classificação da resposta clínica obtida pelo critério RECIST.

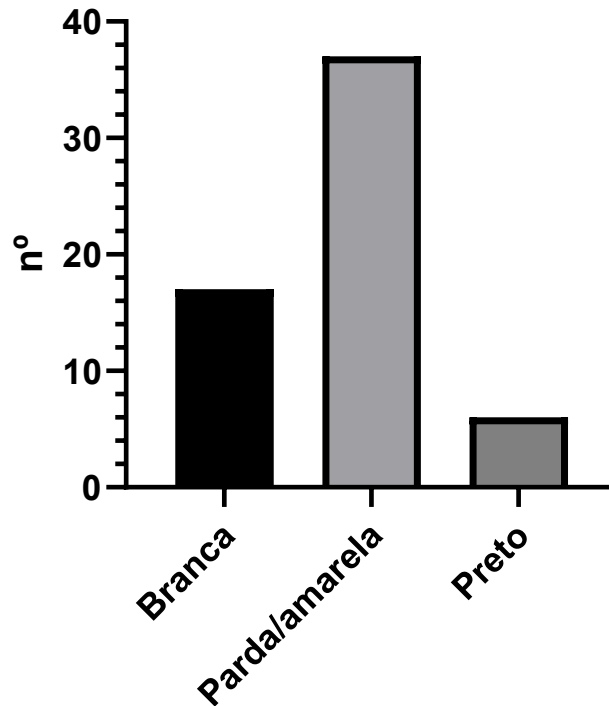
	Total	Resposta completa		p-Valor
		Não	Sim	
<b>Idade</b>				
Até 45	27 (33,3%)	21 (35,0%)	6 (28,6%)	0,591 <sup>a</sup>
>45	54 (66,33%)	39 (65,0%)	15 (71,4%)	
<b>Status hormonal</b>				
Menacme	31 (48,4%)	25 (51,0%)	6 (40,0%)	0,455 <sup>a</sup>
Menopausa	33 (51,6%)	24 (49,0%)	9 (60,0%)	

<b>HAS</b>				
Sim	24 (38,1%)	16 (32,7%)	8 (57,1%)	0,096 <sup>a</sup>
Não	39 (61,9%)	33 (67,3%)	6 (42,9%)	
<b>DM2</b>				
Sim	9 (14,3%)	7 (14,3%)	2 (14,3%)	0,607 <sup>a</sup>
Não	54 (85,7%)	42 (85,7%)	12 (85,7%)	
<b>Hipotireoidismo</b>				
Sim	5 (7,8%)	3 (6,1%)	2 (13,3%)	0,363 <sup>a</sup>
Não	59 (92,2%)	46 (93,9%)	13 (86,7%)	
<b>Tipo histológico</b>				
Não especial	68 (91,9%)	50 (89,3%)	18 (100,0%)	0,350 <sup>a</sup>
Lobular	2 (2,7%)	2 (3,6%)	0 (0,0%)	
Especial	4 (5,4%)	4 (7,1%)	0 (0,0%)	
<b>Grau histológico</b>				
I	11 (16%)	10 (20,0%)	1 (5,9%)	0,389 <sup>a</sup>
II	43 (64,2%)	31 (62,0%)	12 (70,6%)	
III	13 (19,4%)	9 (18,0%)	4 (23,5%)	
<b>RE</b>				
Sim		43 (72,9%)	11 (52,4%)	0,085 <sup>a</sup>
Não		16 (27,1%)	10 (47,6%)	
<b>RP</b>				
Sim	39 (48,1%)	32 (53,3%)	7 (33,3%)	0,114 <sup>a</sup>
Não		28 (46,7%)	14 (66,7%)	
<b>ki67 maior 14</b>				
Sim	62 (76,54%)	43 (71,7%)	19 (90,5%)	0,080 <sup>a</sup>
Não	19 (23,46%)	17 (28,3%)	2 (9,5%)	
<b>Classificação molecular</b>				
Luminal A	21 (25,93%)	19 (31,7%)	2 (9,5%)	0,135 <sup>a</sup>
Luminal B	37 (45,68%)	25 (41,7%)	12 (57,1%)	
Triplo negativo	23 (28,40%)	16 (26,7%)	7 (33,3%)	
<b>Classificação por IMC</b>				
<b>kg/m<sup>2</sup></b>				

Sobrepeso/obesidade	64 (79,01%)	47 (78,3%)	17 (81,0%)	0,800 <sup>a</sup>
Eutrofia	17 (20,99%)	13 (21,7%)	4 (19,0%)	

\*p<0,05; <sup>a</sup>Teste qui-quadrado (n, %) (média±DP\*).

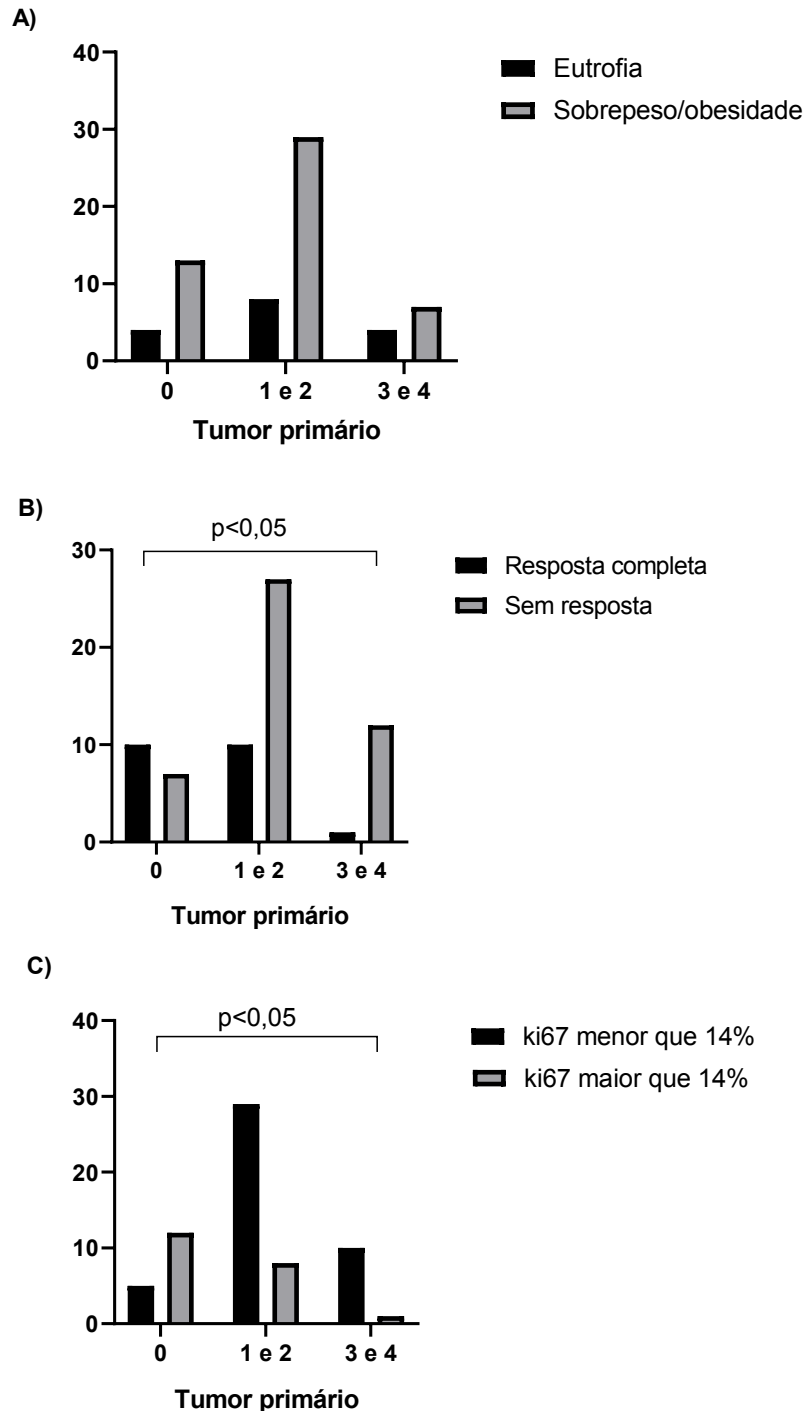
**Figura 8** – Distribuição de dados de acordo com a autodeclaração de raça das participantes do estudo – inclusão de 61 pacientes.



Fonte: próprio autor, 2024

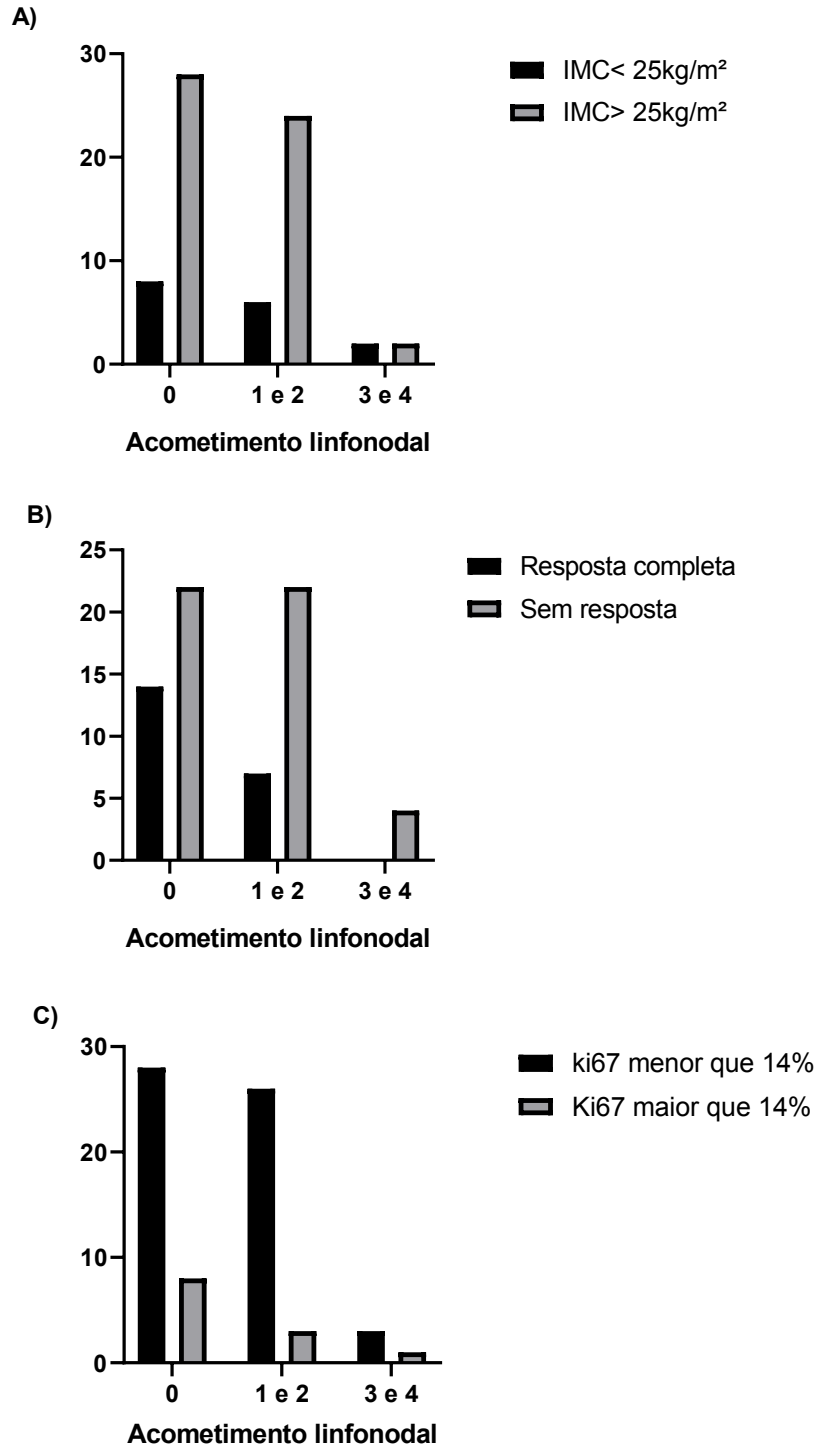
A partir de dados coletados em prontuário, foi possível realizar o estadiamento clínico do câncer de mama a partir do TNM e de acordo com os resultados obtidos, foi possível observar que houve diferença significativa entre T e resposta clínica ( $p=0,008$ ) bem como T e KI-67 ( $p=0,000$ ). Não há diferença significativa entre a análise de N e resposta clínica ( $p= 0,1730$ ), assim como em N e KI-67 ( $p= 0,4172$ ), como mostram as figuras 9 e 10.

**Figura 9** – Caracterização do estadiamento clínico de tumor em relação à resposta clínica, índice de massa corporal e índice de proliferação ki-67 de pacientes submetidas à quimioterapia neoadjuvante.



Caracterização do estadiamento clínico de tumor em relação a resposta clínica, IMCkg/m<sup>2</sup> e índice de proliferação KI-67 de pacientes com câncer de mama em terapia neoadjuvante sob o protocolo ACT. A) Associação entre tumor primário (T) e resposta clínica de 65 pacientes incluídos no estudo. B) Análise de T de acordo IMC kg/m<sup>2</sup> C) Dados de correlação entre T e Ki-67. Para análise estatística utilizou-se o teste exato de Fisher.

**Figura 10** – Caracterização do estadiamento de acometimento linfonodal em relação à resposta clínica, índice de massa corporal e índice de proliferação ki-67 de pacientes submetidas à quimioterapia neoadjuvante.



Caracterização do estadiamento de acometimento linfonodal em relação a resposta clínica, IMCkg/m<sup>2</sup> e índice de proliferação KI-67 de pacientes com câncer de mama em terapia neoadjuvante sob o protocolo ACT. A) Associação entre acometimento linfonodal (N) e resposta clínica. B) Relação entre N e Ki-67. C) Relação entre N e IMC. Para análise estatística utilizou-se o teste exato de Fisher.



## **6.2 Relação entre os dados antropométricos, níveis de adipocitocinas e resposta clínica antes da QT neo**

Na tabela 3 estão expressos os dados obtidos a partir da determinação da concentração de adipocitocinas através de imunoensaio enzimático (ELISA) de sangue periférico antes da QTneo e distribuídos de acordo com a resposta clínica das pacientes. Das 81 pacientes avaliadas, 64,20% (52) possuíam valores de adiponectina acima da mediana (140 ng/mL). Das pacientes que não responderam ao tratamento, 68,3% (41) também estavam acima deste ponto de corte.

Os achados através da análise para leptina mostraram dados semelhantes entre as pacientes responsivas e quimiorresistentes, onde 51,7% (31) das pacientes que não responderam à QTneo apresentaram valores menores que 5pg/mL.

Além disso, 48,3% (29) estavam acima desse ponto de corte versus 52,6% (10) que responderam e estavam abaixo de 5pg/mL e 47,4% (9) estavam acima do ponto de corte.

Observando os dados dos 60 pacientes que apresentaram resistência ao tratamento quimioterápico, notou-se que 50% possuíam níveis de resistina acima de 4200 ng/mL. Além disso, não houve diferença significativa entre pacientes com câncer de mama responsivos à quimioterapia ( $4166,31 \pm 984,00$   $p=0,517$ ) e quimiorresistentes ( $4373,26 \pm 1248,16$ ) ( $p=0,517$ ).

**Tabela 3 – Associação entre adipocitocinas antes da QTneo e a resposta clínica de pacientes com câncer de mama submetidas à terapia neoadjuvante**

	Total	Resposta Completa		P-valor
		Não	Sim	
<b>Adiponectina (ng/mL)</b>		145.62±33.11	125.04±47.68	0,129 <sup>b</sup>
Até 140	29 (35,80%)	19 (31,7%)	10 (47,6%)	0,189 <sup>a</sup>
>140	52 (64,20%)	41 (68,3%)	11 (52,4%)	
<b>Leptina (pg/mL)</b>		5.30±2.31	5.73±4.49	0,792 <sup>b</sup>
Até 5	41 (50,62%)	31 (51,7%)	10 (52,6%)	0,942 <sup>a</sup>
>5	38 (46,91%)	29 (48,3%)	9 (47,4%)	
<b>Resistina (ng/mL)</b>		4373.26±1248.16	4166.31±984.00	0,517 <sup>b</sup>
Até 4200	41 (50,62%)	30 (50,0%)	11 (57,9%)	0,548 <sup>a</sup>
>4200	38 (46,91%)	30 (50,0%)	8 (42,1%)	

\*p<0,05; <sup>a</sup>Teste qui-quadrado (n, %); <sup>b</sup>Teste Mann-Whitney (média±DP\*).

Os dados antropométricos em disposição da resposta clínica estão expostos na tabela 4. Não houve diferença significativa entre o IMC das pacientes respondedoras (29,07±5.07) e quimiorresistentes (28,83±4.97 p=0,849), assim como os demais parâmetros antropométricos.

**Tabela 4** – Disposição de índices antropométricos em relação a resposta clínica a partir do método RECIST em pacientes tratadas com quimioterapia neoadjuvante .

	Resposta Completa		p-valor
	Não	Sim	
<b>Índices Antropométricos</b>			
IMC kg/m <sup>2</sup>	28,83±4.97	29,07±5,07	0,849 <sup>c</sup>
CB (cm)	31,65±3.89	32,51±4,.41	0,423 <sup>c</sup>
PCT (mm)	25,47±6.86	29,07±8,12	0,063 <sup>c</sup>
CMB	22,84±10.94	22,.27±5,89	0,820 <sup>c</sup>
CC (cm)	92,74±11.27	92,51±11,80	0,940 <sup>c</sup>
CQ (cm)	106,01±10.31	107,63±10,78	0,555 <sup>c</sup>
Conicidade	1,26±0.13	1,25±0,08	0,895 <sup>c</sup>
RCQ	0,87±0.08	0,86±0,06	0,453 <sup>c</sup>
Excentricidade	10,06±57,43	0.98±0,01	0,495 <sup>c</sup>
BRI	5,58±2,13	5,69±1,91	0,850 <sup>c</sup>
AGB	12,17±5,10	12,28±5,17	0,931 <sup>c</sup>
MASSA MUSCULAR	20.83±4.06	20.79±4.65	0.144 <sup>c</sup>

\*p<0,05; <sup>a</sup>Teste qui-quadrado (n, %); <sup>b</sup>Teste Mann-Whitney; <sup>c</sup>Teste t de Student (média±DP\*).

### **6.3 A quimioterapia neoadjuvante a base de doxorrubicina e ciclofosfamida (AC) não interfere no perfil antropométrico de pacientes com câncer de mama**

As tabelas a seguir expõem o perfil de adiposidade e muscular das coletas realizadas ao longo do estudo – coleta 1: pré-quimioterapia; coleta 2: após quatro ciclos de AC; Coleta 3: Após quatro ciclos de AC e dois ciclos de T.

A tabela 5 apresenta dados referente as duas primeiras coletas. Nos dois momentos iniciais de coletas as pacientes apresentaram sobrepeso. Considerando os dados obtidos a partir da mensuração das circunferências abdominais, foi observado que nos dois momentos, a média da CC esteve acima de 80cm (Pré-QT=92,68; Pós-QT=92,75;), classificando-se como alto risco para complicações metabólicas, sem diferença significativa entre elas (p=0,6612).

A partir dos dados obtidos através da CC e CQ, calculou-se a Relação Cintura Quadril (RCQ), em que apesar de não haver diferenças significativas (p=0,4164), em ambas as coletas a média é de 0,87, estando acima do ponto de corte estabelecido para risco de doença cardiovascular para este marcador.

Para a Área de Gordura do Braço (AGB), a média dos valores obtidos entre as coletas foi de  $12,20 \pm 5,09$  para a coleta antes da QTneo e  $13,43 \pm 4,67$  após a quimioterapia, sem diferença significativa entre as mesmas ( $p=0,2550$ ). Ao realizar a comparação com os valores de referência em percentis para o sexo feminino, 91,67% (44) das participantes tinham medida inferior ao percentil 15, e cerca de 8,33% (4) apresentaram valores acima do percentil 15, sendo considerados dentro da média de acordo com a idade.

Ainda em relação aos resultados obtidos através da mensuração da AGB, na coleta pós-QT, 86,67% (39) das participantes foram classificadas como abaixo da média, por se enquadrarem entre os percentis 0 e 15 e 13,33% (6) estavam entre o percentil 15 e 90. Os dados de percentis estão dispostos na tabela 6.

Tratando-se dos resultados encontrados a partir do cálculo BRI, observou-se que a média entre as coletas antes e após a quimioterapia estão acima do ponto de corte estabelecido previamente para o público avaliado, demonstrando assim, alto índice de arredondamento corporal, não havendo diferenças entre as coletas ( $p=0,7213$ ).

Calculando a média das variáveis CB ( $p=0,803$ ), PCT ( $p=0,752$ ), AMB ( $p=0,505$ ), CMB ( $p=0,855$ ) e MM ( $p=0,144$ ), não obteve-se diferença significativa entre as coletas. Ao analisar os dados obtidos através da dinamometria para a mensuração da força muscular, constata-se que em todas as coletas a média está abaixo dos valores de referência para o público estudado, não havendo diferenças entre elas ( $p=0,760$ ), o que denota atenuação de força muscular das participantes mesmo antes de serem submetidas ao tratamento quimioterápico.

Em relação à massa muscular obtida a partir da equação de Lee, constatou-se que na coleta antes e após a quimioterapia 21,43% (9) das avaliadas estava abaixo do percentil 20, estabelecido como ponto de corte para este marcador, corroborando com os dados obtidos através da dinamometria.

**Tabela 5-** Descrição do perfil de adiposidade de pacientes com câncer de mama submetidas à quatro ciclos de AC

	<b>Pré-QT (n=81)</b>	<b>Pós-QT (n=60)</b>	<b>p-Valor</b>
<b>Perfil de Adiposidade</b>			
IMC kg/m <sup>2</sup>	28,90±4,96	29,63±5,65	0,6516 <sup>†</sup>
CC (cm)	92,68±11,33	92,75±12,50	0,6612 <sup>†</sup>
CQ (cm)	106,45±10,39	106,38±11,71	0,9715 <sup>†</sup>
INDICE DE CONICIDADE			0,7011 <sup>†</sup>
RCQ	1,26±0,11	1,26±0,08	
AGB	0,87±0,08	0,87±0,07	0,4164 <sup>†</sup>
BRI	12,20±5,09	13,43±4,67	0,2550 <sup>†</sup>
	5,62±2,04	5,63±1,91	0,7213 <sup>†</sup>
<b>Perfil Muscular</b>			
CB (cm)	31,88±4,03	31,35±5,10	0,803 <sup>†</sup>
PCT (mm)	26,47±7,36	25,56±7,26	0,752 <sup>†</sup>
AMB	42,19±13,96	43,87±14,69	0,505 <sup>†</sup>
CMB	22,69±9,83	22,93±4,83	0,855 <sup>†</sup>
FORÇA MUSCULAR	19,80±5,83	19,08±5,05	0,760 <sup>†</sup>
MASSA MUSCULAR	20,83±4,33	20,79±5,03	0,144 <sup>†</sup>

\*p<0,05 versus T1; †p<0,05 versus T2;<sup>†</sup> Teste T de student; (média±DP\*).

Considerando os dados obtidos a partir da adequação de mensurações e percentis dispostos na tabela 6, detecta-se que a partir do ajuste de dados referentes à CB, a maioria das participantes do estudo classificam-se como eutróficas nas duas primeiras coletas, por apresentarem adequação entre 90% e 110%. Simultaneamente, os dados de CMB seguem o mesmo padrão, estando a maioria das pacientes classificadas acima de 90%, classificando-se como eutróficas.

Explorando os resultados de PCT e sua adequação, constata-se que na coleta que antecede a quimioterapia, a maioria das pacientes encontrava-se em estado de obesidade, enquanto na coleta após o tratamento, a maior parte das pacientes enquadraram-se na faixa de adequação 90 a 110%, considerando-se eutróficas.

**Tabela 6** - Distribuição de adequação a partir de percentis de medidas antropométricas das participantes do estudo após a QT neo a base de doxorrubicina e ciclofosfamida.

	Resposta Clínica			Resposta Clínica		
	Total (Pré-QT)	SIM	NÃO	Total (Pós-QT)	SIM	NÃO
<b>CB</b>						
Até 90	8	2	6	8	5	3
Entre 90 e 110	34	9	25	29	8	21
Acima de 110	30	9	21	20	6	14
<b>CMB</b>						
Até 80	0	-	-	3	2	1
Entre 80 e 90	2	2	0	2	1	1
Acima de 90	50	17	33	50	16	34
<b>PCT</b>						
Até 90	18	4	14	15	4	11
Entre 90 e 110	18	3	15	22	8	14
Entre 110 e 120	11	3	8	7	1	6
Acima de 120	22	10	12	13	6	7

Os dados do cálculo de Score Z do ABSI estão dispostos na tabela 7, onde observa-se que 31,08% das pacientes encontram-se com baixo risco de morte prematura segundo este índice, seguido de 21,62% que apresentam normalidade e 17,54% alto risco de mortalidade prematura, com diferença significativa entre os valores absolutos de coletas ( $p=0,000$ ).

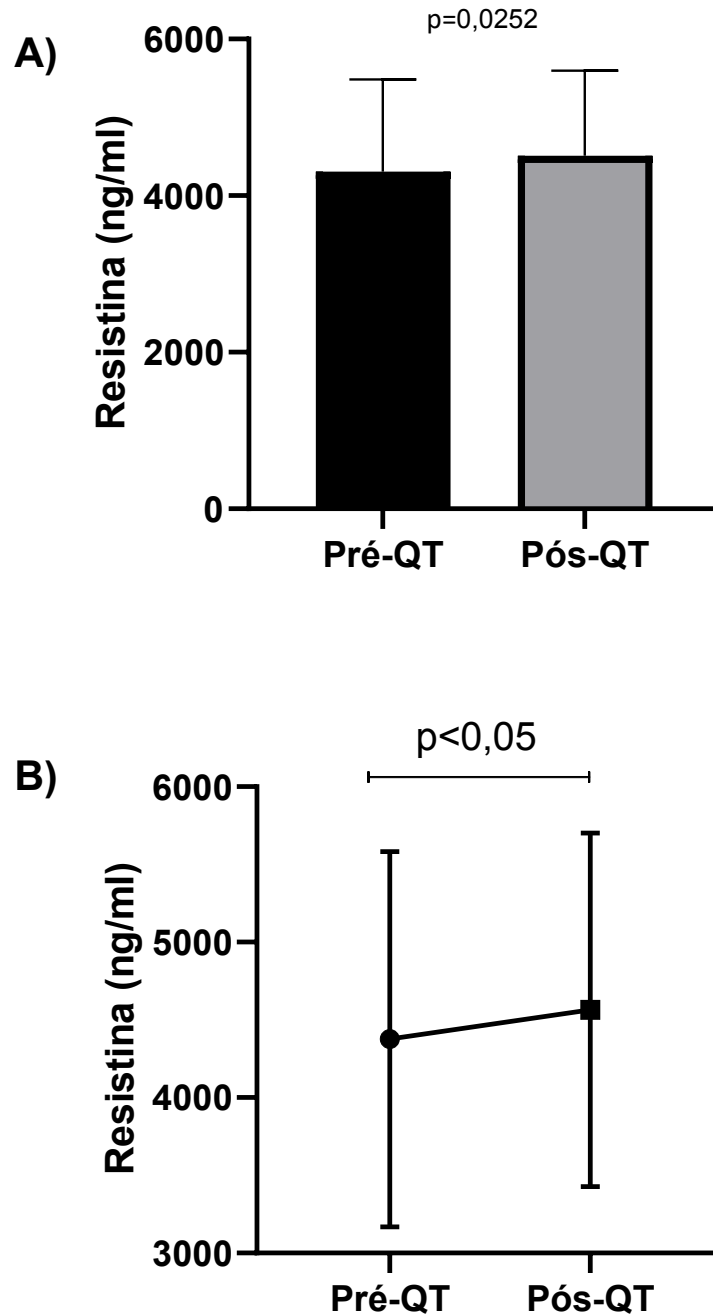
**Tabela 7-** Dados para Score Z de ABSI de pacientes com câncer de mama em terapia neoadjuvante.

	<b>TOTAL ABSI (74)</b>	<b>%</b>	
MUITO BAIXO	10	13,51	Muito baixo risco de morbidade
BAIXO	23	31,08	Baixo risco de morbidade
NORMAL	16	21,62	Dentro dos níveis aceitáveis
ALTO	13	17,54	Alto índice de morbidade
MUITO ALTO	12	16,22	Muito alto índice de morbidade

#### **6.4 A quimioterapia neoadjuvante a base de doxorrubicina e ciclofosfamida (AC) aumenta os níveis plasmáticos de resistina de pacientes com câncer de mama**

Através da figura 11, evidencia-se que a quimioterapia neoadjuvante AC foi capaz de aumentar os níveis de resistina, com diferenças significativas entre as coletas antes e após a QTneo. Contudo, verificou-se que a QT neo AC não interfere nas concentrações plasmáticas de adiponectina e leptina como mostra a figura 12 e 13, respectivamente.

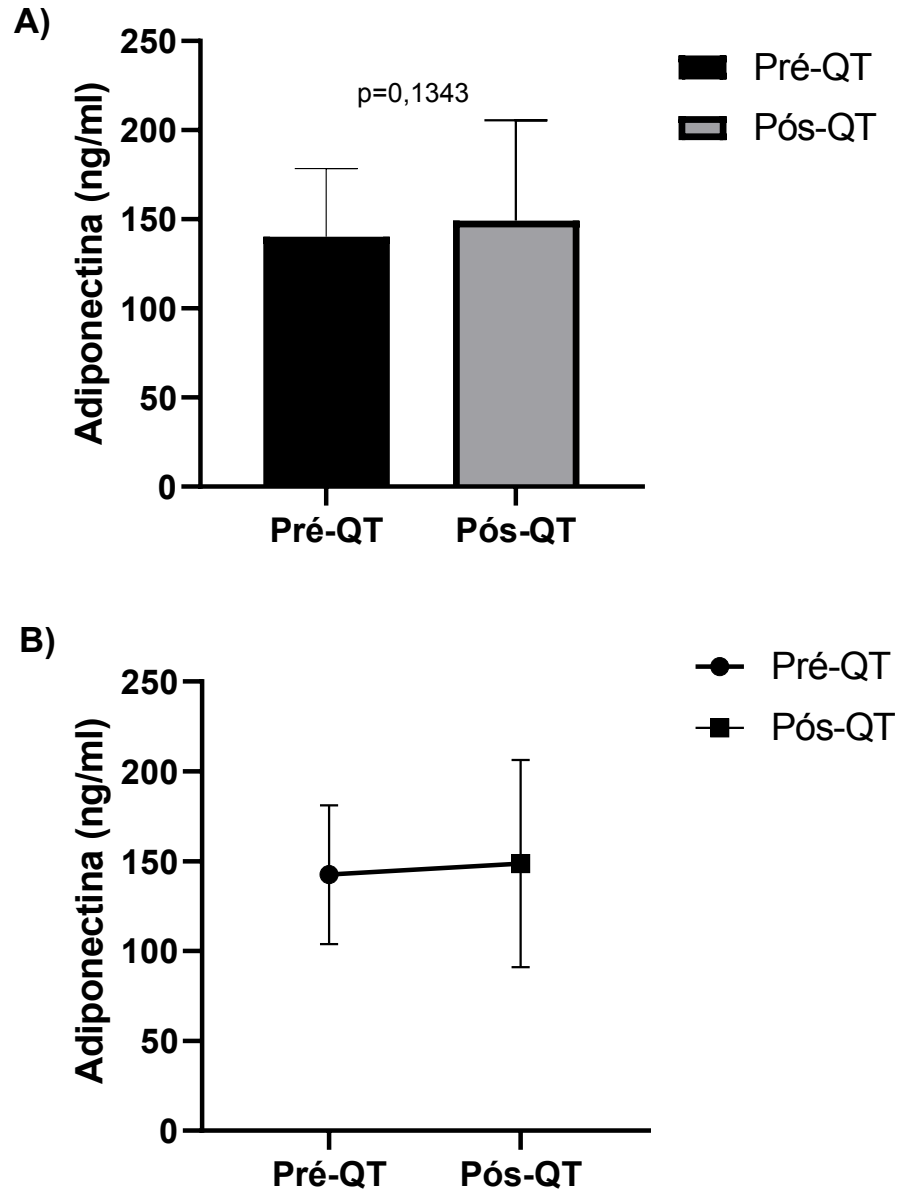
**Figura 11** – Os níveis de resistina estão aumentados após a quimioterapia neoadjuvante AC.



Níveis séricos de resistina em pacientes com câncer de mama na vigência da quimioterapia neoadjuvante. A) Dados comparativos de 81 pacientes incluídos no estudo antes da QT versus 59 pacientes que realizaram coleta após serem submetidas à quimioterapia neoadjuvante. Para análise estatística realizou-se o Teste *t* não pareado. B) Dados da análise pareada entre os 59 pacientes que realizaram coleta antes e após quatro ciclos do protocolo AC. A determinação de resistina (ng/mL) foi realizada por ELISA. Os resultados são expressos como média  $\pm$  SD. Para análise estatística utilizou-se o teste-T pareado. Considerou-se a significância estatística  $p < 0,05$ .

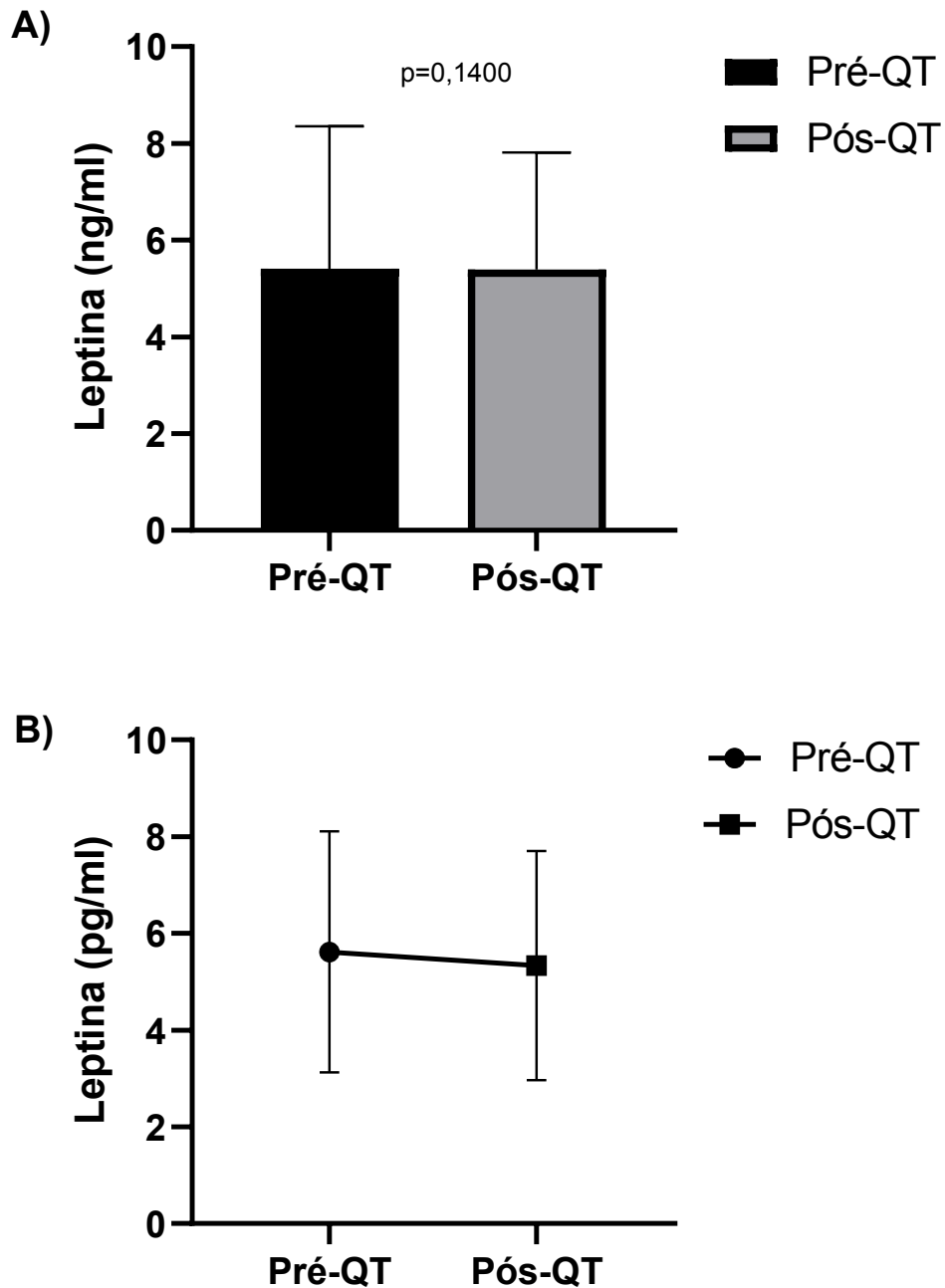


**Figura 12** – Os níveis de adiponectina não são influenciados pela quimioterapia neoadjuvante baseada no protocolo doxorubicina/cicofosfamida (AC).



Níveis séricos de adiponectina em pacientes com câncer de mama na vigência da quimioterapia neoadjuvante. A) Dados comparativos de 81 pacientes incluídos no estudo antes da QT versus 59 pacientes que realizaram coleta após serem submetidas à quimioterapia neoadjuvante. Para análise estatística realizou-se o Test\_t não pareado. B) Dados da análise pareada entre os 59 pacientes que realizaram coleta antes e após quatro ciclos do protocolo AC. A determinação de adiponectina (ng/mL) foi realizada por ELISA. Os resultados são expressos como média  $\pm$  SD. Para análise estatística utilizou-se o teste-T pareado.

**Figura 13** – A leptina não sofre influência da quimioterapia neoadjuvante baseada no protocolo doxorubicina/cicofosfamida (AC).



Níveis séricos de leptina em pacientes com câncer de mama na vigência da quimioterapia neoadjuvante. A) Dados comparativos de 81 pacientes incluídos no estudo antes da QT versus 59 pacientes que realizaram coleta após serem submetidas à quimioterapia neoadjuvante. Para análise estatística realizou-se o Teste  $t$  não pareado. B) Dados da análise pareada entre os 59 pacientes que realizaram coleta antes e após quatro ciclos do protocolo AC. A determinação de leptina (pg/mL) foi realizada por ELISA. Os resultados são expressos como média  $\pm$  SD. Para análise estatística utilizou-se o teste-T pareado.

**6.5 A quimioterapia neoadjuvante a base de doxorubicina/ciclofosfamida e taxol (AC-T) não interfere no perfil de adiposidade e massa muscular de pacientes com câncer de mama**

A tabela 8 apresenta dados pareados referentes aos três momentos de coletas do perfil de adiposidade e massa muscular de 31 pacientes. Analisando os dados, em todos os parâmetros as pacientes apresentaram perfil de sobrepeso/obesidade entre as coletas, não havendo diferenças significativas entre elas (IMC - $p=0,0672$ ; CB -  $p=0,6829$ ; CC -  $p=0,2610$ ; CQ -  $p=0,5882$ ; INDICE DE CONICIDADE -  $p= 0,6246$ ; RCQ -  $p=0,8948$ ; AGB -  $p = 0,9343$ ; BRI -  $p= 0,6188$ ; ABSI -  $p= 0,3406$ ; AMB -  $p=0,4944$ ; CMB -  $p= 0,3392$ ).

**Tabela 8-** Descrição do perfil de adiposidade de pacientes com câncer de mama submetidas à quimioterapia neoadjuvante AC-T.

	<b>Pré-QT (31)</b>	<b>Pós-AC (31)</b>	<b>Pós-T (31)</b>	<b>p-Valor</b>
IMC kg/m <sup>2</sup>	29,33±5,262	30,05±5,701	31,04±5,796	0,4861 <sup>1</sup>
CB (cm)	32,32±4,067	31,57±5,346	31,96±5,233	0,8542 <sup>1</sup>
CC (cm)	94,42±10,88	94,48±11,42	96,35±10,44	0,7709 <sup>2</sup>
CQ (cm)	108,4±11,54	107,4±13,18	111,0±12,67	0,5632 <sup>1</sup>
INDICE DE CONICIDADE	1,26±0,74	1,26±0,77	1,20±0,25	0,2749 <sup>1</sup>
RCQ	0,87±0,06	0,88±0,07	0,83±0,18	0,3889 <sup>1</sup>
AGB	13,86±4,58	14,46±4,70	12,81±5,56	0,4859 <sup>1</sup>
BRI	5,78±1,69	5,78±1,71	5,80±1,63	0,9986 <sup>1</sup>
AMB	42,08±18,25	45,34±15,26	45,51±15,99	0,6748 <sup>1</sup>
CMB	21,02±8,66	23,29±4,25	23,58±4,37	0,2014 <sup>1</sup>
FORÇA MUSCULAR	19,91±5,37	19,32±6,28	19,16±5,35	0,8877 <sup>1</sup>
MASSA MUSCULAR	20,64±4,27	20,52±5,22	22,51±4,21	0,3005 <sup>1</sup>

### **6.6 A quimioterapia neoadjuvante AC-T não altera os níveis séricos de adiponectina e leptina em sangue periférico de pacientes com câncer de mama, mas sim de resistina**

Os resultados das análises pareadas de adipocinas antes e após a quimioterapia neoadjuvante estão expressos na tabela 9, não havendo diferenças significativas para adiponectina ( $p=0,288$ ), leptina ( $p=0,627$ ) ou resistina ( $p=0,173$ ). As figuras 11 e 12 mostram que não há diferença significativa nas dosagem de adiponectina e leptina entre as coletas realizadas antes ( $142,5\pm 38,59$  e  $5,617\pm 2,490$ ) e após ( $148,7\pm 57,69$  e  $5,334\pm 2,365$ , respectivamente) a quimioterapia neoadjuvante com AC, tanto para análises gerais, quanto em grupos pareados.

**Tabela 9 – Níveis de adipocitocinas antes e após a quimioterapia neoadjuvante**

	Pré-QT (N=21)	Pós-AC (N=21)	PÓS-ACT (N=21)	p-Valor
<b>ADIPONECTINA (ng/mL)</b>	125,9±44,68	138,3±74,75	122,2±43,65	0,288 <sup>1</sup>
<b>LEPTINA (pg/mL)</b>	6,798±2,539	6,773±2,691	6,371±2,45	0,627 <sup>1</sup>
<b>RESISTINA (ng/mL)</b>	3942±1004	4157±1079	4070±1088	0,173 <sup>1</sup>

### **6.7 Relação entre índices antropométricos e adipocinas antes e após a quimioterapia neoadjuvante AC-T**

A tabela 10 mostra, a associação entre os parâmetros nutricionais e adipocitocinas antes e após ciclos de AC-T, onde observa-se que as concentrações de leptina são influenciadas pelo IMC ( $p=0,025$  ;  $r=-0.253$ ), circunferência do quadril ( $p= 0,048$  ;  $r=-0.235$ ) e excentricidade do corpo ( $p=0.274$  ;  $r= 0.039$ ) antes do tratamento, sofrendo influência na massa muscular calculada através da equação de Lee após as pacientes serem submetidas à quimioterapia com ACT ( $p=0.026$ ;  $r= -0.484$  ).

Correlacionando os dados de adiponectina aos demais parâmetros, nota-se grande correlação com PCT após AC ( $p=0.006$ ;  $r=-0.382$ ), mas principalmente marcadores de adiposidade visceral, antes e após a quimioterapia, apresentando significância estatística entre as coletas, como a CC ( $p=0.008$  ;  $r=-0.306$ ;  $p=0.017$  ;  $r=-0.337$ , respectivamente) ; índice de conicidade ( $p=0.024$  ;  $r=-0.310$ ;  $p=0.029$  ;  $r=-0.310$ ) ; relação cintura/quadril ( $p=0.000$  ;  $r=-0.435$   $p=0.001$  ;  $r=-0.443$ ,

respectivamente). Os níveis de resistina não apresentaram variação em razão dos parâmetros físicos e nutricionais.

**Tabela 10** – Influência dos parâmetros físicos nos níveis de adipocinas antes e após a quimioterapia neoadjuvante em pacientes com câncer de mama.

		COLETA PRÉ-QT			COLETA PÓS-AC			COLETA PÓS-AC-T		
		Adiponectina [ng/ml]	Leptina [ng/mL]	Resistina [pg/mL]	Adiponectina [ng/ml]	Leptina [ng/mL]	Resistina [pg/mL]	Adiponectina [ng/ml]	Leptina [ng/mL]	Resistina [pg/mL]
Idade	r	-0.027	0.005	0.007	-0.082	-0.008	-0.046	-0.143	0.014	0.195
	p-Valor	0.812	0.962	0.948	0.546	0.954	0.750	0.400	0.947	0.341
Peso	r	-0.090	<b>-0.241</b>	0.042	-0.178	-0.137	0.176	0.067	-0.295	0.175
	p-Valor	0.422	<b>0.032*</b>	0.714	0.211	0.355	0.227	0.738	0.194	0.447
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	r	-0.080	<b>-0.253</b>	0.001	-0.250	-0.141	0.149	0.173	-0.275	0.288
	p-Valor	0.475	<b>0.025*</b>	0.990	0.076	0.339	0.307	0.387	0.228	0.205
CB (cm)	r	-0.226	-0.199	0.122	-0.274	-0.136	0.123	0.028	-0.266	0.152
	p-Valor	0.053	0.094	0.309	0.054	0.363	0.407	0.892	0.243	0.510
PCT (mm)	r	-0.190	-0.217	0.004	<b>-0.382</b>	-0.041	0.073	-0.081	-0.230	0.273
	p-Valor	0.111	0.072	0.971	<b>0.006*</b>	0.782	0.622	0.693	0.330	0.244
AMB	r	-0.079	-0.121	0.131	-0.120	-0.112	0.087	0.062	-0.236	0.032
	p-Valor	0.498	0.304	0.264	0.405	0.454	0.558	0.759	0.303	0.889
CMB	r	-0.029	-0.154	0.148	-0.077	-0.082	0.112	0.082	-0.250	0.054
	p-Valor	0.802	0.179	0.197	0.593	0.580	0.443	0.683	0.275	0.816
CC (cm)	r	<b>-0.306</b>	-0.216	-0.055	<b>-0.337</b>	-0.072	0.134	0.160	-0.208	0.244
	p-Valor	<b>0.008*</b>	0.069	0.649	<b>0.017*</b>	0.630	0.365	0.436	0.379	0.299
CQ(cm)	r	-0.047	<b>-0.235</b>	0.009	-0.103	-0.178	0.156	0.069	-0.292	0.040
	p-Valor	0.696	<b>0.048*</b>	0.938	0.478	0.232	0.289	0.737	0.211	0.867
Conicidade	r	<b>-0.310</b>	-0.045	-0.096	<b>-0.310</b>	0.070	0.036	0.294	-0.037	-0.003
	p-Valor	<b>0.024*</b>	0.752	0.503	<b>0.029*</b>	0.641	0.810	0.137	0.873	0.989
RCQ	r	<b>-0.435</b>	0.026	-0.058	<b>-0.443</b>	0.138	0.054	0.115	0.040	0.347
	p-Valor	<b>0.000*</b>	0.828	0.630	<b>0.001*</b>	0.356	0.713	0.568	0.865	0.123
Excentricidade	r	0.133	<b>0.274</b>	-0.084	<b>0.409</b>	0.011	-0.117	-0.341	0.313	-0.364
	p-Valor	0.315	<b>0.039*</b>	0.534	<b>0.003*</b>	0.943	0.430	0.088	0.167	0.105
BRI	r	<b>-0.382</b>	-0.248	-0.068	<b>-0.432</b>	0.014	0.088	0.290	-0.156	0.325
	p-Valor	<b>0.005*</b>	0.079	0.635	<b>0.002*</b>	0.924	0.550	0.160	0.510	0.162
ABSI	r	0.067	0.064	-0.065	0.080	-0.191	0.156	0.249	0.371	-0.112
	p-Valor	0.565	0.587	0.579	0.583	0.203	0.294	0.220	0.098	0.630
AGB	r	-0.025	-0.110	0.103	-0.085	-0.094	0.000	0.155	-0.384	0.160
	p-Valor	0.829	0.344	0.377	0.561	0.534	0.998	0.441	0.086	0.489
Média dinamometri a	r	0.073	-0.129	0.160	-0.002	-0.188	0.155	-0.165	0.113	0.230
	p-Valor	0.545	0.290	0.190	0.989	0.217	0.304	0.420	0.635	0.330
LEE	r	-0.236	-0.256	0.004	-0.111	-0.148	0.145	0.197	<b>-0.484</b>	0.240

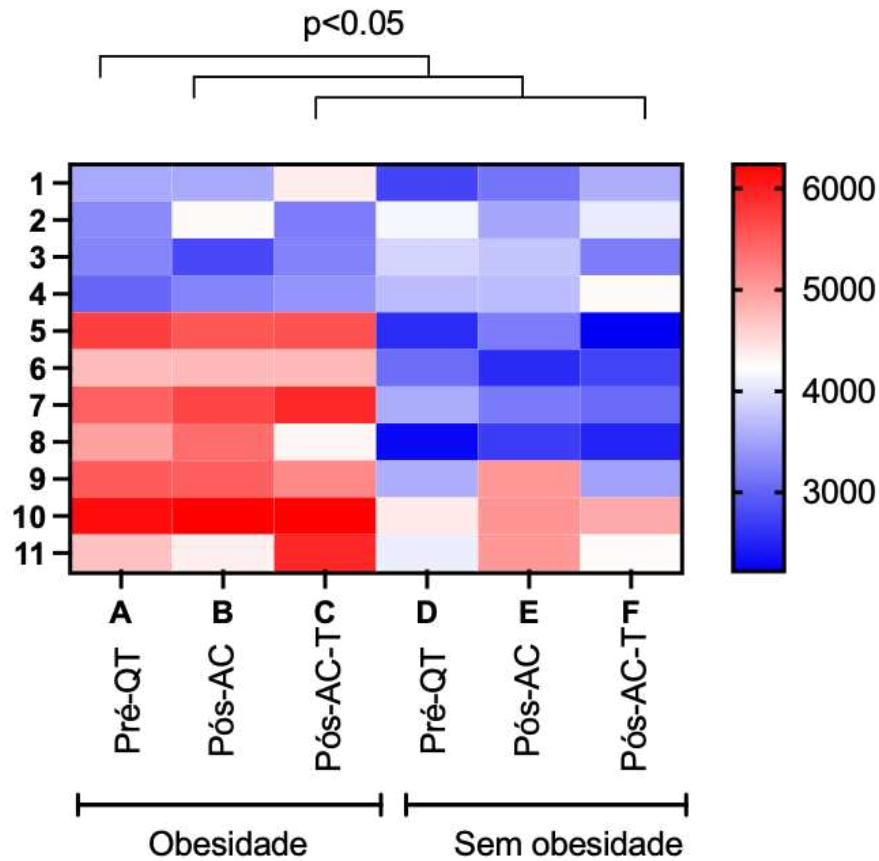
p-Valor	0.080	0.061	0.976	0.439	0.316	0.321	0.324	<b>0.026*</b>	0.294
---------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	---------------	-------

\*p<0,05, correlação de Spearman

### 6.8 A obesidade altera os níveis de resistina independente da quimioterapia

A relação entre os níveis séricos de resistina e obesidade estão expressos na figura 14, onde observa-se um aumento nos níveis de resistina em pacientes com obesidade, independente da quimioterapia ( $p < 0,05$ ).

**Figura 14** – Heat-map da relação entre níveis de resistina e obesidade antes e após a QT neo AC-T



Fonte: próprio autor 2024

## 7 DISCUSSÃO

O presente trabalho evidenciou a associação entre distribuição da adiposidade corporal, o perfil de adipocitocinas e a resposta ao tratamento neoadjuvante de pacientes com diagnóstico primário de câncer de mama.

A idade está diretamente envolvida com surgimento do câncer de mama. Sobretudo próximo dos 50 anos, por alterações biológicas e tempo de exposição a fatores de risco, as chances do surgimento da doença aumentam de forma considerável (WHO, 2018). Um estudo realizado na Coreia com mais de 1500 pacientes diagnosticadas com câncer de mama teve como idade média 47,0 ( $\pm 8,7$ ) anos, aproximando-se de nossos achados, em que a maioria das participantes do estudo possuíam mais de 45 anos (66.33%) (MIN et al., 2017).

Pacientes com câncer de mama triplo negativo (CMTN), ausência de receptores de estrógeno, progesterona e HER2, em estágios iniciais (I-III) demonstram respostas clínicas positivas em regimes de quimioterapia (LANDRY; SUMBLY; VEST, 2022).

A incorporação de antraciclinas e taxanos são os pilares bem estabelecidos no manejo clínico em tumores triplo negativos (CMTN). No cenário da quimioterapia neoadjuvante a incorporação de taxanos, como o paclitaxel, aos regimes de Adriamicina-Ciclofosfamida apresentam melhores respostas patológica completa (pCR) (LANDRY; SUMBLY; VEST, 2022). O uso de paclitaxel semanalmente em pacientes com CMTN evidenciou 48% de resposta patológica completa quando comparados aos que receberam a cada 3 semanas (23% de pCR) de forma significativa ( $p=0,007$ ). É possível hipotetizar que os nossos pacientes respondedores possam estar dentro desse perfil de pacientes.

Observou-se um aumento do índice de proliferação Ki-67 (90,5%) no grupo de pacientes respondedores a QT neoadjuvante. O antígeno Kiel 67, mais conhecido como Ki-67, é um antígeno nuclear de proliferação que se encontra expresso durante as fases do ciclo celular, com exceção, nas células quiescentes ou fase G0. É sabido que na quimioterapia neoadjuvante utilizam-se fármacos antineoplásicos citotóxicos que atuam de maneira fase específico e não fase específico do ciclo celular e podem estar associados com a resposta à quimioterapia. De fato, os tumores que apresentam maiores taxas de proliferação respondem melhor a QT neoadjuvante (ACHARI; JAIN, 2017).

Nesse mesmo estudo, foi demonstrado que os pacientes com câncer de mama no cenário de quimioterapia neoadjuvante com Resposta patológica completa (pCR) apresentam uma média de 48,5% ( $\pm 27,6$ ) de Ki67 quando comparado as pacientes com câncer de mama sem pCR (25,8 %  $\pm$  25,4). Assim, o índice de proliferação pode prever a resposta a QT neoadjuvante (ACHARI; JAIN, 2017). De forma complementar os nossos resultados da resposta clínica apresentam um cenário semelhante ao descrito pelo grupo de Jain e colaboradores.

Vale salientar, que o câncer de mama triplo negativo apresenta maiores índices de proliferação, mensurado pelo Ki67, quando comparados com os luminais B (HASHMI et al., 2019). Adicionalmente, pacientes com câncer de mama que apresentam uma idade abaixo de 50 anos e com o índice de Ki67 alto ( $>20\%$ ) demonstram uma taxa de resposta clínica linfonodal de 36% na vigência da quimioterapia neoadjuvante, permitindo uma cirurgia axilar conservadora (BOUGHEY; HOSKIN; GOETZ, 2022). Nossos achados evidenciaram que 33,3% dos respondedores foram tumores triplo negativos versus 26,7% dos não respondedores. No presente trabalho não foram incluídos tumores HER2+. Assim, quanto maior o índice de Ki67 e maior o percentual de pacientes dentro da subclassificação de tumores triplo negativo podem apresentar maiores taxas de resposta à QTneo.

Adicionalmente, o estado físico das pacientes foi analisado. De acordo com o IMC, antes ( $28.90 \pm 4.96$ ) e após ( $29.63 \pm 5.65$ ) aos quatro ciclos de AC, as pacientes classificaram-se na faixa de sobrepeso, e adicionado à dois ciclos de T, classificaram-se como obesas ( $31,04 \pm 5,796$ ). Esses achados vão de acordo com Yeo et al. (2017), que avaliou mulheres com câncer de mama e 63,2% das participantes do estudo tiveram um ganho de peso médio de 1,8 kg durante o tratamento quimioterápico, estando 52,1% com sobrepeso/obesidade (YEO et al., 2017).

Em um estudo prospectivo realizado com 20 pacientes com câncer de mama em estágios II e III, e idade média de 51 anos, 65% das pacientes possuíam IMC acima de  $30 \text{ kg/m}^2$ , enquadrando-se na faixa de obesidade. Observou-se ainda que o tratamento quimioterápico não interferiu nos valores do índice de massa corporal dessas pacientes (COSKUN et al., 2016).

Contrastando os resultados deste trabalho, um estudo realizado no Instituto Nacional do Câncer (INCA) com 378 mulheres com diagnóstico de câncer de mama, observou que após serem submetidas ao protocolo AC-T, as pacientes tiveram perda



ponderal de peso, tanto para terapia adjuvante quanto para terapia neoadjuvante (RODRIGUES, 2020).

O aumento de peso após o tratamento quimioterápico ainda não possui um mecanismo de ação relatado em literatura, podendo então existir uma série de fatores que possam explicar tal fato. Dentre as principais causas para o ganho de peso corporal, estão bem descritas a diminuição da taxa metabólica basal, a combinação de fármacos utilizados no tratamento anticâncer e, em muitos casos, a diminuição do gasto energético (SILVA, 2010; KIM et al., 2020).

Em relação às combinações medicamentosas, pacientes tratadas com fármacos da classe dos antracíclicos e taxanos podem apresentar retenção hídrica como efeito colateral da quimioterapia, especialmente o docetaxel, medicamento amplamente ofertado no Sistema único de Saúde (SUS), que também está associado ao uso de outros medicamentos, sejam eles esteroides ou glicocorticoides, com a finalidade de minimizar os efeitos colaterais do próprio tratamento (WINKELS et al., 2014).

Em revisão da literatura recente, ressaltaram uma associação significativa entre câncer de mama e o excesso de peso corporal, principalmente no período pós-menopausa (SILVA et al., 2020). Entretanto, a utilização do IMC kg/m<sup>2</sup> como preditor de sobrepeso/obesidade deve ser cautelosa, tendo em vista que este índice traz limitações quanto à proporcionalidade das medidas corporais, além de não diferenciar percentual de gordura de massa muscular (COSTA; SCHNEIDER; CESAR, 2016).

As mudanças na composição corporal provindas da idade e do sexo podem acentuar a redistribuição de massa magra e tecido adiposo. O gênero agrava as diferenças na composição corporal, tendo em vista que mulheres tendem a acumular mais massa gorda na região abdominal, quando comparadas aos homens, que tendem a ter maior acúmulo de massa muscular e óssea (SANTORO et al., 2019).

Os dados apresentados nesse estudo mostram através de múltiplos parâmetros antropométricos (CC, RCQ, BRI, ABSI e índice de conicidade) que a maioria da amostra possuía acúmulo de gordura na região abdominal, apresentando, em suma, eutrofia para parâmetros que avaliaram gordura das extremidades corporais e baixo percentual de força muscular e massa muscular.

Observamos que pacientes que respondem à quimioterapia, possuem média de força muscular inferior ( $17,58 \pm 4,39$ ) àquelas que não respondem ao tratamento ( $20,68 \pm 6,12$ ). Neste mesmo grupo, o Ki67 possui alta expressão (90,5%). Estudos

abordando outros tipos de cânceres apontam uma relação inversamente proporcional entre percentual de ki67 e massa muscular (FRUGÉ et al., 2020).

Em relação à CC, CQ e RCQ não houve diferença significativa (0,661; 0,067;0,416) destes marcadores antes e após a quimioterapia, tampouco entre pacientes que com resposta completa ao tratamento ou quimiorresistentes, porém, em ambas as coletas, as pacientes estavam acima dos pontos de corte para estes marcadores, indicando um acúmulo de adiposidade na região abdominal mesmo antes de serem submetidas ao tratamento.

De acordo com esses dados, uma pesquisa que avaliou 76 mulheres com diagnóstico de câncer de mama no nordeste do Brasil observou que não houve diferença significativa entre CC, CQ e RCQ antes e após as pacientes serem submetidas à QTneo, além de não haver diferença nas pacientes que não realizaram quimioterapia, sendo submetidas somente ao tratamento cirúrgico (BITENCOURT, 2022).

É válido destacar que tais diferenças tornam-se difíceis de serem identificadas quando não há um suporte nutricional especializado durante o tratamento, capaz de gerar modificações na composição corporal, mesmo a despeito do uso de quimioterapia.

O excesso de adiposidade abdominal e adiposidade visceral é um fator desvantajoso, pois está associado à síndrome metabólica e ao desenvolvimento de inflamação crônica, o que culmina no desenvolvimento do câncer de mama (IWASE et al., 2021).

Nagrani e colaboradores (2016), em estudo realizado com 1.659 mulheres asiáticas, constatou que a obesidade central elevada – aferida pela RCQ – estava até três vezes mais associada com o câncer de mama que aquelas que se enquadravam dentro das faixas de normalidade para esse marcador, indicando, portanto, que a distribuição corporal, independente do IMC, é um fator de risco importante para câncer de mama (NAGRANI et al., 2016). Dessa forma, o estado nutricional de pacientes com câncer de mama deve ser cuidadosamente avaliado. Para um diagnóstico mais confiável, além da utilização do índice de massa corporal, recomenda-se a aplicação de diversos outros parâmetros clínicos e laboratoriais, como exames bioquímicos e medidas antropométricas, sendo estas a circunferência do braço, da cintura e do quadril, afim da ampla compreensão do perfil metabólico desse público (DA SILVA RIBEIRO-SOUSA et al., 2019; RODRIGUES, 2020).

Além disso, inúmeros estudos apontam o tecido adiposo como um órgão secretor de diversas substâncias bioativas. Na região abdominal é onde há a presença de tecido adiposo branco, responsável pela maioria dos efeitos endócrinos desse tecido, como a secreção de proteínas, denominadamente adipocinas, responsáveis por funções fisiológicas, como a regulação da insulina, do balanço energético corporal e manutenção da saciedade, até funções patológicas, como a carcinogênese e resistência ao tratamento quimioterápico mediada pela inflamação crônica de baixo grau provinda desses peptídeos (TRAYHURN; WOOD, 2004; SÁNCHEZ-JIMÉNEZ et al., 2019; KHORAMIPOUR et al., 2021; DEB et al., 2021).

Portanto, entender como as adipocitocinas agem nos permite compreender como se comporta o tecido adiposo e abre perspectivas para o efetivo manuseio clínico e farmacológico de patologias agravadas em decorrência do sobrepeso e obesidade, como as neoplasias malignas. Dentre elas, a leptina, a adiponectina e a resistina, vêm sendo constantemente analisadas nos estudos relacionados à inflamação crônica e o câncer, sendo esta última explorada em menor frequência.

A adiponectina, secretada pelo tecido adiposo branco, está associada as funções metabólicas e anti-inflamatórias. Em baixos níveis, está associada a resistência à insulina (PARIDA; SIDDHARTH; SHARMA, 2019). Diante disso, de acordo com estudos, níveis mais altos de adiponectina têm efeito anti-inflamatório e antiproliferativo para células cancerígenas (YAMAUCHI et al., 2002).

De forma contrária à adiponectina, a leptina, que é uma proteína também secretada pelo tecido adiposo, caracteriza-se por seu potencial inflamatório e tem como principal função a regulação da ingestão alimentar através do controle da saciedade por feedback central direto ao hipotálamo (PÉREZ-PÉREZ et al., 2020).

A resistina está diretamente associada a resistência à insulina e ao aumento dos níveis de glicose no sangue (STEPPAN et al., 2001). Embora tenha sido inicialmente descrita como produto de adipócitos brancos em camundongos, em mamíferos ela é expressa por macrófagos (JAMALUDDIN et al., 2012). Possui perfil inflamatório e, por promover diversos papéis na inflamação, tem sido ligada ao câncer (DESHMUKH et al., 2019).

As adipocitocinas estão diretamente associadas aos parâmetros físicos, sendo excelente preditores da adiposidade corporal. A descoberta da leptina no século XX abriu portas para o entendimento do tecido adiposo como um órgão endócrino, rico na secreção de substâncias pró e anti-inflamatórias. Portanto, o nexos entre estes

marcadores, torna-se essencial para a compreensão do tecido adiposo (PESTEL et al., 2023).

A partir da análise de correlações, observamos que a leptina apresentou correlação significativa com o IMC  $\text{kg/m}^2$  ( $r=-0.253$ ;  $p=0.025$ ) e CQ ( $r=-0,235$ ;  $p=0,048$ ) na coleta que antecede a quimioterapia. Em relação à adiponectina, obtivemos correlação negativa com a CC (Pré:  $r=-0.306$ ,  $p=0.008$ ; pós:  $r=-0.337$ ,  $p=0.017$ ), RCQ ( $r=-0.435$ ,  $p=0,000$ ;  $r=-0.443$ ,  $p=0.001$ ), índice de conicidade ( $r=-0.310$ ,  $p=0.024$ ;  $r=-0.310$ ,  $p=0.029$ ) e BRI ( $r=-0.382$ ,  $p=0.005$ ;  $r=-0.432$ ,  $p=0.002$ ), antes e após a quimioterapia. Estudos demonstram que em comparação a outras medições antropométricas, a circunferência da cintura é um forte indicador para identificar o risco cardiovascular, por atingir respostas mais aproximadas dos depósitos de adiposidade abdominal (POHL et al., 2018).

Estes dados vão de acordo com o estudo realizado com 272 mulheres na pós-menopausa que identificou uma relação inversamente proporcional entre os níveis de adiponectina e medidas antropométricas que avaliaram a adiposidade abdominal, incluindo IMC e CC. Além disso, o estudo observou que em pacientes não obesas, os níveis de adiponectina foram significativamente maiores que àquelas que possuíam algum grau de obesidade (MILEWICZ et al., 2010).

Na China, uma abordagem realizada em 1.127 mulheres, sendo destas, 595 casos e 532 controles observou que em mulheres com câncer de mama a média de CC é superior quando comparada às pacientes sem câncer. Além disso, os níveis de adiponectina encontram-se inversamente proporcionais à circunferência da cintura (CC) e à síndrome metabólica (XIANG et al., 2020).

A partir de nossos resultados, observamos que não há diferença entre os níveis de leptina e adiponectina, antes ( $5,61 \pm 2,49$ ;  $142,5 \pm 38,59$ , respectivamente), após AC ( $5,33 \pm 2,36$ ;  $148,7 \pm 57,69$ ), sem diferenças significativas entre os grupos com resposta completa e com resistência ao tratamento quimioterápico. Não houve ainda, diferenças significativas entre coletas de adiponectina, leptina e resistina nas análises pareadas das 21 pacientes submetidas ao protocolo AC-T ( $p=0,288$ ;  $p=0,627$ ;  $p=0,173$ ).

Por outro lado, após o tratamento com QTneo, houve aumento significativo nos níveis séricos de resistina (Pós-AC -  $4565 \pm 1136$   $P<0,05$ ) quando comparadas com coletas pré-QTneo ( $4376 \pm 1207$ ) na vigência do tratamento apenas com doxorrubicina e ciclofosfamida. Entretanto, não houve diferenças significativas entre

as análises dos níveis plasmáticos de adipocitocinas após a incorporação do taxano ao regime de quimioterapia AC entre pacientes respondedoras e as quimiorresistentes. Nessa última análise, verificou-se uma redução do número de pacientes coletadas.

Ainda, pacientes com câncer de mama sem resposta à QTneo e com níveis de resistina acima do ponto de corte mediano apresentam níveis mais elevados ( $5582 \pm 380,9$ ;  $P < 0,05$ ) quando comparadas às pacientes com resposta clínica completa ( $5175 \pm 183,5$ ).

O papel da resistina na quimiotoxicidade foi abordada na pesquisa traslacional de Schwartz e colaboradores (2013). Os pesquisadores mostram que o aumento da resistina contribui para a cardiotoxicidade induzida por antraciclina. Foi evidenciado que camundongos Hum-Retn administrados 2.5 mg/kg/i.p de doxorubicina por 5 dias níveis séricos de LDH de quase 4 vezes maior (considerado um marcador bioquímico não específico de lesão miocárdica), redução do peso bruto do coração e maior frequência cardíaca nesses animais. Adicionalmente, foi mostrado que a doxorubicina contribuiu para o dano cardiotoxic em camundongos WT quando comparado aos camundongos RKO (nocaute para resistina) (SCHWARTZ et al., 2013).

Para corroborar esses achados, os autores mostraram que a mensuração de resistina sérica de 50 pacientes com câncer de mama tratadas com quimioterapia a base de antraciclina evidenciaram níveis elevados dessa adipocina após 3 meses quando comparado com níveis basais antes da QT. Contudo, foi observado que os níveis de resistina decaíram após 6 meses atingindo níveis basais. Porém, os pacientes com níveis elevados de resistina remanescentes apresentaram cardiotoxicidade (SCHWARTZ et al., 2016). Esse olhar da cardiotoxicidade não foi abordado no presente trabalho, mas abre perspectivas para novos questionamentos a serem incluídos em futuros trabalhos.

Estudos realizados *in vitro* mostram que o aumento da secreção de resistina participa do processo inflamatório, exercendo papel fundamental na produção de outras citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 e IL-1 $\beta$  e ativação de NF- $\kappa$ B, regulando, ao mesmo tempo, sua própria expressão na cascata inflamatória (BOKAREWA et al., 2005). A resistina tem sido associada com o surgimento do câncer de mama e a piora do prognóstico, por aumentar a agressividade das células cancerígenas e diminuir a eficácia dos fármacos anticâncer. Além disso, estudos apontam níveis elevados dessa

adipocitocina ao maior risco de metástases em vários subtipos de câncer (SUDAN et al., 2020).

Um estudo realizado com 82 mulheres sauditas com diagnóstico de câncer de mama e 60 controles saudáveis, evidenciou que os níveis de resistina mostravam-se aumentados quando comparados aos de mulheres saudáveis. Ainda, relatou-se que pacientes com acometimento linfático possuíam níveis de resistina mais elevados quando comparadas as pacientes sem metástase linfonodal (ASSIRI; KAMEL; HASSANIEN, 2015).

De acordo com Coskun et al. (2016), pacientes com câncer de mama operável em estágios II e III de um hospital da Turquia e submetidas à quimioterapia adjuvante e mastectomia possuíam níveis mais elevados de resistina após o tratamento quimioterápico quando comparados aos níveis pré-quimioterapia ( $P < 0,05$ ) (COSKUN et al., 2016).

Portanto, dado o papel da resistina na agressividade e resistência ao tratamento do câncer, investigar sua utilização como biomarcador prognóstico e de resposta ao tratamento, principalmente em pacientes com predisposição genética ou com grave exposição à fatores de risco, é de suma importância, uma vez que ela tem sido veementemente associada ao surgimento do câncer de mama e a piora do prognóstico.

Os resultados apresentados neste estudo mostram que pacientes submetidas à quimioterapia neoadjuvante possuem obesidade abdominal e que a resistina está associada à falha na resposta ao tratamento. Perspectivas futuras apontam para uma maior compreensão dos mecanismos que relacionam as adipocinas a falha da quimioterapia, abrindo perspectivas para estratégias terapêuticas que promovam o manuseio da inflamação crônica provocado pela obesidade.

## **8 CONCLUSÃO**

Pode-se concluir que os níveis séricos de leptina correlacionam-se com o excesso de adiposidade total e abdominal, opondo-se à adiponectina. Além disso, o aumento dos níveis plasmáticos de resistina associa-se à obesidade e pode relacionar-se à resistência a quimioterapia neoadjuvante em pacientes com carcinoma primário de mama, por, possivelmente, causar um estado inflamatório crônico.

## REFERÊNCIAS

- ACHARI, A.; JAIN, S. Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 6, p. 1321, 21 jun. 2017.
- AHIMA, R. S.; FLIER, J. S. Leptin. **Annual Review of Physiology**, v. 62, n. 1, p. 413–437, mar. 2000.
- ASSELAIN, B. et al. Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. **The Lancet Oncology**, v. 19, n. 1, p. 27–39, jan. 2018.
- ASSIRI, A. M. A.; KAMEL, H. F. M.; HASSANIEN, M. F. R. Resistin, Visfatin, Adiponectin, and Leptin: Risk of Breast Cancer in Pre- and Postmenopausal Saudi Females and Their Possible Diagnostic and Predictive Implications as Novel Biomarkers. **Disease Markers**, v. 2015, p. 1–9, 2015.
- AVGERINOS, K. I. et al. **Obesity and cancer risk: Emerging biological mechanisms and perspectives**. **Metabolism: Clinical and Experimental**, 2019.
- AVTANSKI, D.; CHEN, K.; PORETSKY, L. Resistin and adenylyl cyclase-associated protein 1 (CAP1) regulate the expression of genes related to insulin resistance in BNL CL.2 mouse liver cells. **Data in Brief**, v. 25, p. 104112, ago. 2019.
- BAHREINI, M. et al. The Effect of Omega-3 on Circulating Adiponectin in Adults With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Canadian Journal of Diabetes**, v. 42, n. 5, p. 553–559, out. 2018.
- BARONE, I. et al. Leptin, obesity and breast cancer: progress to understanding the molecular connections. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 31, p. 83–89, dez. 2016.
- BELIZÁRIO, J. E.; FAINTUCH, J.; GARAY-MALPARTIDA, M. Gut Microbiome Dysbiosis and Immunometabolism: New Frontiers for Treatment of Metabolic Diseases. **Mediators of Inflammation**, v. 2018, p. 1–12, 9 dez. 2018.
- BERG, A. H.; SCHERER, P. E. Adipose Tissue, Inflammation, and Cardiovascular Disease. **Circulation Research**, v. 96, n. 9, p. 939–949, 13 maio 2005.
- BEZERRA. **HUMANIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO-O CUSTO DA DOR-NECESSIDADE DE AVANÇOS HUMANOS E TECNOLÓGICOS NO TRATAMENTO DO CÂNCER**. [s.l: s.n.].
- BINOTTO, M.; SCHWARTSMANN, G. Qualidade de Vida Relacionada à Saúde de Pacientes com Câncer de Mama: Revisão Integrativa da Literatura. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 66, n. 1, 16 mar. 2020.



BITENCOURT. **A INFLUÊNCIA DA QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE NO GANHO DE PESO EM MULHERES SOBREVIVENTES AO CÂNCER DE MAMA.** [s.l: s.n.].

BLACKBURN, G. L.; THORNTON, P. A. Nutritional Assessment of the Hospitalized Patient. **Medical Clinics of North America**, v. 63, n. 5, p. 1103–1115, set. 1979.

BOKAREWA, M. et al. Resistin, an Adipokine with Potent Proinflammatory Properties. **The Journal of Immunology**, v. 174, n. 9, p. 5789–5795, 1 maio 2005.

BOUGHEY, J. C.; HOSKIN, T. L.; GOETZ, M. P. Neoadjuvant Chemotherapy and Nodal Response Rates in Luminal Breast Cancer: Effects of Age and Tumor Ki67. **Annals of Surgical Oncology**, v. 29, n. 9, p. 5747–5756, 15 set. 2022.

CATALANO, S. et al. Fas ligand expression in TM4 sertoli cells is enhanced by estradiol “in situ” production. **Journal of Cellular Physiology**, v. 211, n. 2, p. 448–456, maio 2007.

CAVALCANTE, F. P. et al. Progress in Local Treatment of Breast Cancer: A Narrative Review. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia / RBGO Gynecology and Obstetrics**, v. 42, n. 06, p. 356–364, 30 jun. 2020.

CHEN, H. et al. Evidence That the Diabetes Gene Encodes the Leptin Receptor: Identification of a Mutation in the Leptin Receptor Gene in db/db Mice. **Cell**, v. 84, n. 3, p. 491–495, fev. 1996.

CHEN, X.; WANG, Y. Adiponectin and breast cancer. **Medical Oncology**, v. 28, n. 4, p. 1288–1295, 13 dez. 2011.

CODOÑER-FRANCH, P.; ALONSO-IGLESIAS, E. Resistin: Insulin resistance to malignancy. **Clinica Chimica Acta**, v. 438, p. 46–54, jan. 2015.

COLDITZ, G. A.; PETERSON, L. L. Obesity and Cancer: Evidence, Impact, and Future Directions. **Clinical Chemistry**, v. 64, n. 1, p. 154–162, 1 jan. 2018.

COSKUN, T. et al. Effect of oncological treatment on serum adipocytokine levels in patients with stage II–III breast cancer. **Molecular and Clinical Oncology**, v. 4, n. 5, p. 893–897, maio 2016.

COSTA, C. DOS S.; SCHNEIDER, B. C.; CESAR, J. A. Obesidade geral e abdominal em idosos do Sul do Brasil: resultados do estudo COMO VAI? **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 21, n. 11, p. 3585–3596, nov. 2016.

DA SILVA RIBEIRO-SOUSA, M. A. et al. Weight Gain during Systemic Oncologic Therapy for Breast Cancer: Changes in Food Intake and Physical Activity. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 65, n. 2, 23 jul. 2019.

DA SILVA ROSA, S. C.; LIU, M.; SWEENEY, G. Adiponectin Synthesis, Secretion and Extravasation from Circulation to Interstitial Space. **Physiology**, v. 36, n. 3, p. 134–149, 1 maio 2021.

DEB, A. et al. Resistin: A journey from metabolism to cancer. **Translational Oncology**, v. 14, n. 10, p. 101178, out. 2021.

DESHMUKH, S. K. et al. Inflammation, immunosuppressive microenvironment and breast cancer: opportunities for cancer prevention and therapy. **Annals of Translational Medicine**, v. 7, n. 20, p. 593–593, out. 2019.

ECCEL PRATES, R. et al. Saturated fatty acid intake decreases serum adiponectin levels in subjects with type 1 diabetes. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 116, p. 205–211, jun. 2016.

EDGE, S. B.; AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER. **AJCC cancer staging manual**. [s.l: s.n.].

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–E386, 1 mar. 2015.

FIOLET, T. et al. Consumption of ultra-processed foods and cancer risk: results from NutriNet-Santé prospective cohort. **BMJ**, p. k322, 14 fev. 2018.

FRISANCHO. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 34, p. 2540–2545, 1981.

FRUGÉ, A. D. et al. Biomarkers Associated With Tumor Ki67 and Cathepsin L Gene Expression in Prostate Cancer Patients Participating in a Presurgical Weight Loss Trial. **Frontiers in Oncology**, v. 10, 17 set. 2020.

GALIC, S.; OAKHILL, J. S.; STEINBERG, G. R. Adipose tissue as an endocrine organ. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 316, n. 2, p. 129–139, mar. 2010.

GAO, W. et al. The association between the body roundness index and the risk of colorectal cancer: a cross-sectional study. **Lipids in Health and Disease**, v. 22, n. 1, p. 53, 18 abr. 2023.

GARCÍA-ESTEVEZ, L.; GONZÁLEZ-MARTÍNEZ, S.; MORENO-BUENO, G. The Leptin Axis and Its Association With the Adaptive Immune System in Breast Cancer. **Frontiers in Immunology**, v. 12, 15 nov. 2021.

GELSOMINO, L. et al. The Emerging Role of Adiponectin in Female Malignancies. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 9, p. 2127, 30 abr. 2019.

GHOSH, S. et al. The genomic organization of mouse resistin reveals major differences from the human resistin: functional implications. **Gene**, v. 305, n. 1, p. 27–34, fev. 2003.

GOODWIN, P. J.; CHLEBOWSKI, R. T. Obesity and Cancer: Insights for Clinicians. **Journal of Clinical Oncology**, v. 34, n. 35, p. 4197–4202, 10 dez. 2016.

GUO, S. et al. Oncogenic role and therapeutic target of leptin signaling in breast cancer and cancer stem cells. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer**, v. 1825, n. 2, p. 207–222, abr. 2012.

HASHMI, A. A. et al. Ki67 index in intrinsic breast cancer subtypes and its association with prognostic parameters. **BMC Research Notes**, v. 12, n. 1, p. 605, 23 dez. 2019.

HUANG, X.; YANG, Z. Resistin's, obesity and insulin resistance: the continuing disconnect between rodents and humans. **Journal of Endocrinological Investigation**, v. 39, n. 6, p. 607–615, 12 jun. 2016.

IARC; WCRF. **Diet, nutrition, physical activity and breast cancer**. [s.l.: s.n.].

INCA. **MINISTÉRIO DA SAÚDE Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) 6ª edição revista e atualizada**. [s.l.: s.n.].

INCA. **MINISTÉRIO DA SAÚDE Instituto Nacional de Câncer (INCA) 8ª edição revista e atualizada**. [s.l.: s.n.].

INCA. relatório de dados estimativa 2023. 2023.

IWASE, T. et al. Body composition and breast cancer risk and treatment: mechanisms and impact. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 186, n. 2, p. 273–283, 21 abr. 2021.

JAMALUDDIN, M. S. et al. Resistin: functional roles and therapeutic considerations for cardiovascular disease. **British Journal of Pharmacology**, v. 165, n. 3, p. 622–632, 10 fev. 2012.

KASHYAP, D. et al. Global Increase in Breast Cancer Incidence: Risk Factors and Preventive Measures. **BioMed Research International**, v. 2022, p. 1–16, 18 abr. 2022.

KASSI, E. et al. Adipocyte factors, high-sensitive C-reactive protein levels and lipoxidative stress products in overweight postmenopausal women with normal and impaired OGTT. **Maturitas**, v. 67, n. 1, 2010.

KHORAMIPOUR, K. et al. Adiponectin: Structure, Physiological Functions, Role in Diseases, and Effects of Nutrition. **Nutrients**, v. 13, n. 4, p. 1180, 2 abr. 2021.

KIM, Y. et al. Changes in taste and food preferences in breast cancer patients receiving chemotherapy: a pilot study. **Supportive Care in Cancer**, v. 28, n. 3, p. 1265–1275, 22 mar. 2020.

KRAKAUER, N. Y.; KRAKAUER, J. C. A New Body Shape Index Predicts Mortality Hazard Independently of Body Mass Index. **PLoS ONE**, v. 7, n. 7, p. e39504, 18 jul. 2012.

- KYRGIUO, M. et al. Adiposity and cancer at major anatomical sites: umbrella review of the literature. **BMJ**, p. j477, 28 fev. 2017.
- LANDRY, I.; SUMBLY, V.; VEST, M. Advancements in the Treatment of Triple-Negative Breast Cancer: A Narrative Review of the Literature. **Cureus**, 7 fev. 2022.
- LAUDISIO, D. et al. Obesity and breast cancer in premenopausal women: Current evidence and future perspectives. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 230, p. 217–221, nov. 2018.
- LEE, S. et al. Adenylyl Cyclase-Associated Protein 1 Is a Receptor for Human Resistin and Mediates Inflammatory Actions of Human Monocytes. **Cell Metabolism**, v. 19, n. 3, p. 484–497, mar. 2014.
- LI, H.-Y. et al. Adiponectin, exercise and eye diseases. Em: [s.l: s.n.]. p. 281–294.
- LIECHOCKI. AVALIAÇÃO DO PERFIL INFLAMATÓRIO DE DIFERENTES DEPÓSITOS DE TECIDO ADIPOSO NA OBESIDADE. 2018.
- LIPSCHITZ. **Triagem do estado nutricional em idosos**. [s.l: s.n.]. v. 21
- LOHMAN, T. R. A. M. R. **Manual de Referencia de padronização Antropométrica**. [s.l: s.n.].
- MALVI, P. et al. Elevated circulatory levels of leptin and resistin impair therapeutic efficacy of dacarbazine in melanoma under obese state. **Cancer & Metabolism**, v. 6, n. 1, p. 2, 20 dez. 2018.
- MANTZOROS, C. et al. Adiponectin and Breast Cancer Risk. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 89, n. 3, p. 1102–1107, mar. 2004.
- MARGETIC, S. et al. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. **International Journal of Obesity**, v. 26, n. 11, p. 1407–1433, 13 nov. 2002.
- MELLO. **AVALIAÇÃO POR IMAGEM DA RESPOSTA À QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA**. [s.l: s.n.].
- MILEWICZ, A. et al. Waist circumference and serum adiponectin levels in obese and non-obese postmenopausal women. **Maturitas**, v. 65, n. 3, p. 272–275, mar. 2010.
- MIN, Y. H. et al. Longitudinal patterns and associated factors of postdiagnosis weight changes in Korean breast cancer survivors with normal body mass index. **Supportive Care in Cancer**, v. 25, n. 8, p. 2549–2558, 4 ago. 2017.
- MIYOSHI, Y. et al. Association of serum adiponectin levels with breast cancer risk. **Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research**, v. 9, n. 15, p. 5699–704, 15 nov. 2003.
- MOCELLIN CONTE, F.; SGNAOLIN, V.; SGNAOLIN, V. Neutropenia Associada ao Tratamento do Câncer de Mama: Revisão Integrativa da Literatura. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 65, n. 3, 16 dez. 2019.

NAGRANI, R. et al. Central obesity increases risk of breast cancer irrespective of menopausal and hormonal receptor status in women of South Asian Ethnicity. **European Journal of Cancer**, v. 66, p. 153–161, out. 2016.

NETO. **GUIA DE PROTOCOLOS E MEDICAMENTOS para Tratamento em Oncologia e Hematologia**. [s.l: s.n.].

NEWMAN, G.; GONZALEZ-PEREZ, R. R. Leptin–cytokine crosstalk in breast cancer. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 382, n. 1, p. 570–582, jan. 2014.

ORLANDINI, L. F. **Associação entre câncer de mama e obesidade, e influência de dois biomarcadores inflamatórios no prognóstico de câncer de mama nesta população, a relação neutrófilo/linfócito e plaquetas/linfócitos**. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo, 1 abr. 2021.

PANG, J. et al. Resistin induces multidrug resistance in myeloma by inhibiting cell death and upregulating ABC transporter expression. **Haematologica**, v. 102, n. 7, p. 1273–1280, jul. 2017.

PARIDA, S.; SHARMA, D. The Microbiome–Estrogen Connection and Breast Cancer Risk. **Cells**, v. 8, n. 12, p. 1642, 15 dez. 2019.

PARIDA, S.; SIDDHARTH, S.; SHARMA, D. Adiponectin, Obesity, and Cancer: Clash of the Bigwigs in Health and Disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 10, p. 2519, 22 maio 2019.

PATEL, L. et al. Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR $\gamma$  activators. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 300, n. 2, p. 472–476, jan. 2003.

PÉREZ-PÉREZ, A. et al. Role of Leptin in Inflammation and Vice Versa. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 16, p. 5887, 16 ago. 2020.  
PESTEL, J. et al. Adipokines in obesity and metabolic-related-diseases. **Biochimie**, v. 212, p. 48–59, set. 2023.

PITANGA, F. J. G.; LESSA, I. Sensibilidade e especificidade do índice de conicidade como discriminador do risco coronariano de adultos em Salvador, Brasil. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 7, n. 3, p. 259–269, set. 2004.

POHL, H. H. et al. INDICADORES ANTROPOMÉTRICOS E FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR EM TRABALHADORES RURAIS. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 24, n. 1, p. 64–68, jan. 2018.

ROBERTO NUNES GUEDES SECRETÁRIO ESPECIAL DE FAZENDA WALDERY RODRIGUES JUNIOR, P. et al. **INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA-IBGE**. [s.l: s.n.].

RODRIGUES. **Variação do peso corporal após quimioterapia neoadjuvante/adjuvante em pacientes com 50 ou mais anos de idade com câncer de mama: resultados de uma coorte brasileira**. [s.l: s.n.].

SAFIEH-GARABEDIAN, B. et al. Contribution of interleukin-1 $\beta$  to the inflammation-induced increase in nerve growth factor levels and inflammatory hyperalgesia. **British Journal of Pharmacology**, v. 115, n. 7, p. 1265–1275, ago. 1995.

SANCHES. **GUIA PRÁTICO DE ANTROPOMETRIA PARA ADULTOS**. [s.l.: s.n.].

SÁNCHEZ-JIMÉNEZ, F. et al. Obesity and Breast Cancer: Role of Leptin. **Frontiers in Oncology**, v. 9, 18 jul. 2019.

SANTORO, A. et al. Gender-specific association of body composition with inflammatory and adipose-related markers in healthy elderly Europeans from the NU-AGE study. **European Radiology**, v. 29, n. 9, p. 4968–4979, 4 set. 2019.

SCHWARTZ, D. R. et al. Human resistin in chemotherapy-induced heart failure in humanized male mice and in women treated for breast cancer. **Endocrinology**, v. 154, n. 11, p. 4206–4214, 1 nov. 2013.

SCHWARTZ, L. H. et al. RECIST 1.1—Update and clarification: From the RECIST committee. **European Journal of Cancer**, v. 62, p. 132–137, jul. 2016.

SHAPIRO, L.; SCHERER, P. E. The crystal structure of a complement-1q family protein suggests an evolutionary link to tumor necrosis factor. **Current Biology**, v. 8, n. 6, p. 335–340, mar. 1998.

SHIRATORI, A. P. et al. Protocolos de avaliação da força de preensão manual em indivíduos com artrite reumatoide: uma revisão sistemática. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 54, n. 2, p. 140–147, mar. 2014.

SILVA. anacosta,+30amabc011. 2005.

SILVA. Influência da quimioterapia no peso corporal. 2010.

SILVA, H. R. et al. Associação prevalência e fatores de risco entre obesidade e câncer de mama. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 3, p. e62932385, 1 jan. 2020.

SIQUEIRA, J. M. et al. SARC-F has low correlation and reliability with skeletal muscle mass index in older gastrointestinal cancer patients. **Clinical Nutrition**, v. 40, n. 3, p. 890–894, mar. 2021.

SKEHAN, P. et al. New Colorimetric Cytotoxicity Assay for Anticancer-Drug Screening. **JNCI Journal of the National Cancer Institute**, v. 82, n. 13, p. 1107–1112, 4 jul. 1990.

SŁABUSZEWSKA-JÓŹWIĄK, A. et al. Role of Leptin and Adiponectin in Endometrial Cancer. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 10, p. 5307, 10 maio 2022.

STEPPAN, C. M. et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. **Nature**, v. 409, n. 6818, p. 307–312, jan. 2001.

SUDAN, S. K. et al. Resistin: An inflammatory cytokine with multi-faceted roles in cancer. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer**, v. 1874, n. 2, p. 188419, dez. 2020.

SUNG, H. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 71, n. 3, p. 209–249, 4 maio 2021.

TESHOME, M.; HUNT, K. K. Neoadjuvant Therapy in the Treatment of Breast Cancer. **Surgical Oncology Clinics of North America**, v. 23, n. 3, p. 505–523, jul. 2014.

THOMAS, D. M. et al. Relationships between body roundness with body fat and visceral adipose tissue emerging from a new geometrical model. **Obesity**, v. 21, n. 11, p. 2264–2271, nov. 2013.

TRAYHURN, P.; WOOD, I. S. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. **British Journal of Nutrition**, v. 92, n. 3, p. 347–355, 9 set. 2004.

VALDEZ, R. et al. A new index of abdominal adiposity as an indicator of risk for cardiovascular disease. A cross-population study. **International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity**, v. 17, n. 2, p. 77–82, fev. 1993.

VIONNET, N. et al. Genomewide Search for Type 2 Diabetes–Susceptibility Genes in French Whites: Evidence for a Novel Susceptibility Locus for Early-Onset Diabetes on Chromosome 3q27-qter and Independent Replication of a Type 2–Diabetes Locus on Chromosome 1q21–q24. **The American Journal of Human Genetics**, v. 67, n. 6, p. 1470–1480, dez. 2000.

VITAL ESTRATÉGIAS BRASIL. relatório covitel 2023. 2023.

WANG, C.-H. et al. Resistin facilitates breast cancer progression via TLR4-mediated induction of mesenchymal phenotypes and stemness properties. **Oncogene**, v. 37, n. 5, p. 589–600, 9 fev. 2018.

WANG, Z. V.; SCHERER, P. E. Adiponectin, the past two decades. **Journal of Molecular Cell Biology**, v. 8, n. 2, p. 93–100, abr. 2016.

WATSON. **Dietary Components and Immune Function**. Totowa, NJ: Humana Press, 2010.

WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. **World Health Organization technical report series**, v. 894, p. i–xii, 1–253, 2000.

WHO. **Body mass index.**

WHO. **Diet, nutrition, physical activity and breast cancer.** [s.l.: s.n.].

WHO. **WORLD CANCER REPORT : cancer research for cancer development.**

[s.l.] IARC, 2020.

WINKELS, R. M. et al. Changes in body weight during various types of chemotherapy in breast cancer patients. **e-SPEN Journal**, v. 9, n. 1, p. e39–e44, fev. 2014.

XIANG, Y. et al. Addendum: Metabolic Syndrome, and Particularly the Hypertriglyceridemic-Waist Phenotype, Increases Breast Cancer Risk, and Adiponectin Is a Potential Mechanism: A Case–Control Study in Chinese Women. **Frontiers in Endocrinology**, v. 11, 4 jun. 2020.

YAMAUCHI, N. et al. Expression Levels of Adiponectin Receptors are Decreased in Human Endometrial Adenocarcinoma Tissues. **International Journal of Gynecological Pathology**, v. 31, n. 4, p. 352–357, jul. 2012.

YAMAUCHI, T. et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. **Nature Medicine**, v. 8, n. 11, p. 1288–1295, 7 nov. 2002.

YEO, W. et al. Profiles of lipids, blood pressure and weight changes among premenopausal Chinese breast cancer patients after adjuvant chemotherapy. **BMC Women's Health**, v. 17, n. 1, 27 jul. 2017.

ZHANG, Y. et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. **Nature**, v. 372, n. 6505, p. 425–432, dez. 1994.

ZHAO, L.; FU, Z.; LIU, Z. Adiponectin and insulin cross talk: The microvascular connection. **Trends in Cardiovascular Medicine**, v. 24, n. 8, p. 319–324, nov. 2014.

ZHOU, X. et al. The pleiotropic roles of adipocyte secretome in remodeling breast cancer. **Journal of Experimental & Clinical Cancer Research**, v. 41, n. 1, p. 203, 14 jun. 2022.



## APÊNDICE A

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - (TCLE)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ  
FACULDADE DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA  
LABORATÓRIO DE FARMACOLOGIA DA INFLAMAÇÃO E DO CÂNCER (LAFICA)

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

ESTUDO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE A OBESIDADE E MECANISMOS DE RESISTÊNCIA EM PACIENTES COM CARCINOMA MAMÁRIO NÃO- RESPONSIVO À TERAPIA NEOADJUVANTE

Você está sendo convidada como participante do projeto de uma pesquisa científica. Você não deve participar contra a sua vontade. Leia atentamente todas as informações abaixo e faça qualquer pergunta que desejar, para que todos os procedimentos dessa pesquisa sejam esclarecidos.

Este trabalho tem por objetivo investigar o impacto da presença ou não de obesidade na falha ao tratamento do câncer de mama. O tratamento é muito importante para combater as células do tumor que se originou na mama. Os remédios indicados pelo médico são a opção mais adequada para sua condição. Entretanto, pode haver falha no controle do tumor e esta pesquisa busca entender a razão dessa falha. Inicialmente, serão realizadas medidas corporais para determinar o teor de gordura e músculo em seu corpo. Para o diagnóstico do tipo de tumor que você possui, uma amostra do tumor foi retirada por biópsia como prática comum da rotina de diagnóstico. Esta pesquisa também utilizará essa mesma amostra para identificar algumas substâncias que podem explicar essa falha no tratamento. Adicionalmente, você deverá realizar exames de sangue nos dias indicados pela equipe médica que a atende. Serão coletados 10 mL de sangue antes de iniciar o tratamento, no dia do quarto ciclo e ao final do último ciclo do tratamento. Para tanto, uma veia do seu braço será acessada por um profissional treinado na coleta de sangue. Os riscos que esta pesquisa pode lhe ocasionar são de lhe causar algum constrangimento durante a avaliação nutricional ou no momento de responder algumas perguntas ou de mostrar a sua perna ou cintura para medição. Existe o risco de aparecimento de manchas roxas no local do exame de sangue, porém os riscos dos procedimentos serão reduzidos, porque serão realizados por profissionais capacitados e em locais reservados. Se a Sra aceitar participar, terá como benefício direto maior conhecimento sobre nutrição e câncer. Indiretamente, a pesquisa contribuirá futuramente para maiores informações científicas sobre quais substâncias e como estas substâncias que podem explicar falha no tratamento do câncer de mama. Durante o período de quimioterapia, você terá visitas semanais ao seu médico, quando ele fará o acompanhamento clínico quanto a sua resposta ao tratamento. Você responderá a algumas perguntas sobre seu estado de saúde. Esse questionário será aplicado pelo pesquisador até o primeiro dia de coleta de sangue. Em hipótese alguma este material poderá sofrer qualquer outra análise sem o seu conhecimento e prévia autorização. Durante a pesquisa, você poderá retirar o seu consentimento a qualquer momento. Sua identidade será mantida em sigilo, sendo a divulgação dos resultados dos exames totalmente proibida a terceiros, ficando restrita à discussão em ambiente acadêmico com propósito científico, sem qualquer possibilidade de identificação dos pacientes por outros componentes da equipe de saúde, exceto pelos responsáveis diretos por seu tratamento. A sua participação deverá ser voluntária e consciente. Você não receberá qualquer pagamento por sua participação neste

estudo. Em qualquer momento, você terá o direito de desistir da pesquisa, em qualquer fase do estudo sem necessidade de dar explicações. A eventual desistência não acarretará prejuízo ou discriminação quanto à manutenção do seu tratamento.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. Roberto César Pereira Lima Júnior que pode ser encontrado no endereço a seguir: Rua Coronel Nunes de Melo, nº 1000, NPDM-LAFICA, Universidade Federal do Ceará, telefone celular: 85-98612-2574.

**ATENÇÃO:** Se você tiver alguma consideração ou dúvida, sobre a sua participação na pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFC/PROPESQ – Rua Coronel Nunes de Melo, 1000 - Rodolfo Teófilo, fone: 3366- 8344/46. (Horário: 08:00-12:00 horas de segunda a sexta-feira).

O CEP/UFC/PROPESQ é a instância da Universidade Federal do Ceará responsável pela avaliação e acompanhamento dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos.

Eu, \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ anos,  
 RG: \_\_\_\_\_, abaixo assinado, declaro que é de livre e espontânea vontade que está como participante de uma pesquisa. Eu declaro que li cuidadosamente este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e que, após sua leitura, tive a oportunidade de fazer perguntas sobre o seu conteúdo, como também sobre a pesquisa, e recebi explicações que responderam por completo minhas dúvidas. E declaro, ainda, estar recebendo uma via assinada deste termo.

Nome do participante da

pesquisa: \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Nome do

pesquisador: \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Nome da

testemunha: \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

(se o voluntário não souber ler)

Nome do profissional que aplicou o

TCLE: \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_\_

Assinatura \_\_\_\_\_

## APÊNDICE B PANFLETO INFORMATIVO

Programa Pesquisa para o SUS: Gestão compartilhada em Saúde/PPSUS  
FUNCAP-SESA-Decit/SCTIE/MS-CNPq  
ppsus.lafica@gmail.com

**APOIO**



**FINANCIAMENTO**



**Recomendações**  
para **melhorar**  
a **resposta**  
ao **tratamento**  
do **câncer**

**EVITE**

- ultraprocessados
- gorduras
- açúcares

**PRATIQUE**

exercícios físicos

Coma

**MENOS**

Sal

**COMA**

- frutas
- leguminosas
- frutas
- grãos

**MANTENHA**

o peso saudável

**NÃO USE**

suplementos para evitar o câncer

**REDUZA**

o consumo de bebidas alcoólicas

**LIMITE**

o consumo de carne vermelha e embutidos

**ANEXO I**  
**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

UFC - UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO CEARÁ /



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Estudo da associação entre a obesidade e mecanismos de resistência em pacientes com carcinoma mamário não-responsivo à terapia neoadjuvante

**Pesquisador:** Roberto Cesar Pereira Lima Junior

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 38654820.1.0000.5054

**Instituição Proponente:** Departamento de Fisiologia e Farmacologia - Universidade Federal do

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

FORTALEZA, 17 de Dezembro de 2020

---

**Assinado por:**  
**FERNANDO ANTONIO FROTA BEZERRA**  
(Coordenador(a))