

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA**

**CORRELAÇÃO ENTRE OBESIDADE E NEOPLASIAS MAMÁRIAS
EM FÊMEAS CANINAS**

Lúcia Hechter

Acadêmica de Medicina Veterinária

PORTO ALEGRE

2017

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA**

Correlação entre obesidade e neoplasias mamárias em fêmeas caninas

Autora: Lúcia Hechter

Trabalho de conclusão de curso como
requisito parcial para colação de grau
em Medicina Veterinária na
Universidade Federal do Rio Grande
do Sul.

Orientador: Prof. Dr. Álan Gomes Pöpl

Co-orientador: Prof. Dr. Cristiano Gomes

PORTO ALEGRE

2017

AGRADECIMENTOS

Não poderia começar os agradecimentos com outra pessoa que não fosse àquela que me deu à luz e que me ensinou a ser quem eu sou. Hoje, ela me acompanha lá de cima, guiando os meus passos e se estou realizando a conquista da minha formação, é graças a ela: minha mãe. Agradeço ao meu esposo, Douglas, por sempre acreditar em mim e por ter brigado comigo para que eu fosse fazer o vestibular há 6 anos. À minha irmã do coração, Karine, não tenho palavras para descrever tamanha gratidão; acompanhou toda a minha jornada acadêmica e está ao meu lado em todos os momentos da minha vida. Agradeço às minhas mães emprestadas, Benilda e Cristiane, que merecem a minha homenagem na cerimônia de colação de grau, por me apoiarem nos momentos difíceis e por me incentivarem a não desistir.

Pela força que me transmitem e pelo orgulho que sentem de mim, agradeço aos meus queridos amigos, especialmente à Priscilla, Alexandre, Débora, Renata, Carolina e Bruno, que me acompanham desde o início, sendo de fundamental importância nesta reta final.

Eu agradeço aos meus futuros colegas veterinários que me ensinaram, na prática, a amar essa profissão. Andréa Velasque, Gabriela Ledur, Jéssica Antunes e Simone Scherer, sem as experiências vividas com vocês, eu não teria metade do conhecimento que tenho hoje, muito obrigada. À toda equipe da clínica Bicho Mania, meus sinceros agradecimentos por terem aberto as portas para me ensinar e por me aguentarem durante esses últimos 5 anos.

Finalmente, nunca serei capaz de agradecer por completo a todos os professores que passaram pela minha vida; vocês são os responsáveis por eu estar me formando no ensino superior. Aos professores do curso de medicina veterinária da UFRGS, não são apenas os alunos que fazem um curso ser bem conceituado, são vocês que, com muita persistência, estão dispostos a dividir os seus conhecimentos e a nos ensinar, todos os dias, durante anos. Um agradecimento especial aos professores: Andréa Troller, Stella de Faria Valle, Régis Zanette, João Tadeu Pigatto e Daniel Guimarães Gerardi pelas suas didáticas inigualáveis e por terem despertado em mim, alguma vontade de ser professora. Não diferente disto, agradeço muito ao meu co-orientador Cristiano Gomes que, sempre calmo e inovador, me ajudou neste trabalho com o seu conhecimento e suas ideias de pesquisas; ao meu orientador Álan Gomes Pöpl, que conheci sendo estagiária, depois fui aluna e monitora e hoje sou orientada pela segunda vez, muito obrigada professor, por todo o apoio, pelas críticas construtivas e, principalmente, por sempre acreditar em mim.

RESUMO

A obesidade aumentou progressivamente na população humana e nos animais de companhia, nos últimos anos, tornando-se uma pandemia. Em torno de 22 a 40% da população mundial de cães e gatos é obesa. Paralelamente, há aumento das doenças metabólicas associadas a esse estado de supernutrição.

A obesidade vem substituindo o tabagismo como principal fator de risco para desenvolvimento de neoplasias em mulheres, principalmente o câncer de mama. Segundo estudos há um maior acometimento de tumores mamários em cadelas obesas, constatando-se a possibilidade de fatores nutricionais atuarem como agentes etiológicos.

As causas da obesidade são multifatoriais; especialmente, fatores genéticos e ambientais. Sendo definida como o acúmulo excessivo de tecido adiposo corporal, causado por um balanço energético positivo. Hormônios sexuais são importantes reguladores metabólicos, sendo que o estrogênio inibe a lipogênese. Além disso, fêmeas castradas têm maior risco de desenvolver obesidade devido a ação direta dos hormônios sexuais no centro da saciedade hipotalâmico.

O tecido adiposo é caracterizado como um órgão endócrino ativo que sintetiza e libera substâncias metabolicamente ativas denominadas adipocinas. Esses hormônios atuam de forma sistêmica ou local, influenciando diversas reações metabólicas. Várias adipocinas como leptina, adiponectina, resistina, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina-6 (IL-6) e proteína C reativa (PCR) sofrem alteração na sua síntese e secreção proporcionalmente ao acúmulo de tecido adiposo contribuindo para vários problemas relacionados à obesidade, entre eles, as neoplasias.

A distribuição do excesso de tecido adiposo no corpo humano não é uniforme. As funções endócrinas e imunológicas do tecido adiposo são mais frequentes na gordura visceral, gerando nas mulheres obesas um estado pró-inflamatório, pró-trombótico e associado à resistência à insulina. Na pós-menopausa, o principal produtor de estrógenos é o tecido adiposo, devido à ação da enzima aromatase que converte androstenediona em estrógeno. Estudos demonstraram altos níveis de atividade da aromatase nas células adiposas que circundam os cânceres de mama.

Quanto às adipocinas, em pacientes obesos, há aumento na produção de leptina e de diversas citocinas inflamatórias. A leptina promove angiogênese, efeito antiapoptótico e aumenta a migração e a mobilidade das células do câncer de mama; podendo ser considerada uma adipocina pró-oncogênica. Um microambiente pró-inflamatório é necessário para proliferação de neoplasias, com infiltração de células imunológicas e citocinas, como TNF- α e IL-6. A IL-6, uma potente citocina pró-inflamatória, alcança concentrações até 35% mais altas em mulheres obesas. Em pacientes obesos, há menor produção de adiponectina, hormônio que estimula apoptose e inibe proliferação celular; além de outros efeitos anti-inflamatórios e antiangiogênese.

Os mecanismos pelos quais a obesidade afeta a incidência e a progressão de neoplasias mamárias não são totalmente compreendidos. No entanto, mecanismos diretos e indiretos foram propostos. Entre os mecanismos diretos estão resistência à insulina, inflamação e perfil alterado de adipocinas. Detecção de doenças em estágio avançado e subclínicas, seriam mecanismos indiretos.

A Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer encontrou uma significativa ligação entre a obesidade e o câncer de mama em mulheres pós-menopausa. Uma associação entre carcinoma mamário e obesidade tem sido reportado em alguns casos de cães.

Relatos de alterações induzidas pelos hormônios sexuais em cães e gatos obesos ainda são escassos, principalmente devido a frequente prática de castração nesses animais.

ABSTRACT

Obesity has progressively increased in the human population and companion animals in recent years, becoming a pandemic. Around 22-40% of the world population of dogs and cats is obese. In parallel, there is an increase in the metabolic diseases associated with this state of over nutrition.

Obesity has been replacing smoking as the main risk factor for the development of neoplasms in women, especially breast cancer. According to research there is a greater involvement of breast tumors in obese bitches, evidencing the possibility of nutritional factors acting as etiological agents.

The causes of obesity are multifactorial; especially genetic and environmental factors. It is defined as the excessive accumulation of body fat tissue caused by a positive energy balance. Sexual hormones are important metabolic regulators, and estrogen inhibits lipogenesis. In addition, castrated females are at higher risk of developing obesity due to the direct action of sex hormones at the center of hypothalamic satiety.

Adipose tissue is characterized as an active endocrine organ that synthesizes and releases metabolically active substances called adipokines. These hormones act in a systemic or local way, influencing several metabolic reactions. Several adipokines such as leptin, adiponectin, resistin, tumor necrosis factor alpha (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) and C-reactive protein (CRP) undergo alteration in their synthesis and secretion in proportion to the accumulation of adipose tissue. Several problems related to obesity, among them, neoplasias.

The distribution of excess adipose tissue in the human body is not uniform. The endocrine and immunological functions of adipose tissue are more frequent in visceral fat, generating in obese women a pro-inflammatory, prothrombotic and insulin-resistant state. In post-menopause, the main producer of estrogens is adipose tissue, due to the action of the enzyme aromatase that converts androstenedione to estrogen. Studies have demonstrated high levels of aromatase activity in adipose cells that surround breast cancers.

As for adipokines, in obese patients, there is an increase in the production of leptin and several inflammatory cytokines. Leptin promotes angiogenesis, antiapoptotic effect and increases the migration and mobility of breast cancer cells; And may be considered a pro-oncogenic adipokine. A pro-inflammatory microenvironment is required for proliferation of neoplasms, with infiltration of immune cells and cytokines, such as TNF- α and IL-6. IL-6, a potent pro-inflammatory cytokine, reaches concentrations up to 35% higher in obese women. In obese patients, there is less production of adiponectin, a hormone that stimulates apoptosis

and inhibits cell proliferation; Besides other anti-inflammatory and antiangiogenesis effects. The mechanisms by which obesity affects the incidence and progression of breast cancers are not fully understood. However, direct and indirect mechanisms were proposed. Among the direct mechanisms are insulin resistance, inflammation and altered adipokine profile. Detection of advanced and subclinical diseases would be indirect mechanisms.

The International Agency for Research on Cancer found a significant link between obesity and breast cancer in postmenopausal women. An association between breast carcinoma and obesity has been reported in some cases of dogs.

Reports of sex hormone-induced changes in obese dogs and cats are still scarce, mainly due to the frequent practice of castration in these animals.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 OBESIDADE	11
2.1 Adipocinas	13
2.1.1 Leptina.....	13
2.1.2 Adiponectina	14
2.1.3 Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α)	15
2.1.4 Interleucina 6 (IL-6)	16
2.1.5 Proteína C Reativa (PCR)	16
3 NEOPLASIAS MAMÁRIAS	18
3.1 Carcinogênese da Mama	18
4 OBESIDADE NAS MULHERES	22
5 OBESIDADE E NEOPLASIAS MAMÁRIAS	24
6 CONCLUSÃO	26
REFERÊNCIAS	27

1 INTRODUÇÃO

A obesidade tem aumentado significativamente em quase todos os países do mundo, nos últimos anos, tornando-se uma doença de caráter epidêmico tanto em humanos quanto em animais de companhia (MACHADO & JERICÓ, 2015).

Nos últimos 10 anos, as investigações demonstram que pelo menos 33% dos cães que frequentam clínicas veterinárias estão obesos, e essa incidência deve crescer com o aumento da obesidade na população humana (ZORAN, 2010). Estima-se que 22 a 40% da população mundial de cães é obesa (GERMAN, 2006). Nos EUA, 22% dos cães avaliados em uma clínica, foram diagnosticados com obesidade e na Austrália, 41% da população canina está acometida com a doença (GALLAGHER *et al*, 2011). Já no Brasil, no estado de São Paulo, uma pesquisa constatou que 16,5% dos cães são obesos (JERICÓ & SCHEFFER, 2002).

A obesidade não é apenas o acúmulo excessivo de tecido adiposo, está associada a importantes alterações hormonais e metabólicas. Essas alterações estão conectadas a uma variedade de afecções como osteoartrite, distúrbios respiratórios, intolerância à glicose e diabetes mellitus, hipertensão arterial, distocia, diminuição da tolerância ao calor, aumento de complicações anestésico-cirúrgicas e predisposição à neoplasias (ZORAN, 2010).

Estudos epidemiológicos vêm demonstrando evidências da associação de obesidade ao câncer tanto em humanos quanto em cães. Os mecanismos exatos sobre como a obesidade pode influenciar o desenvolvimento ou a progressão de neoplasias ainda são pouco esclarecidos. Acredita-se que uma grande variedade de proteínas, incluindo hormônios, fatores de crescimento celular, resposta imunológica, vias de apoptose e citocinas inflamatórias, estejam envolvidas nos diversos processos da gênese tumoral (GERMAN, 2006). Acredita-se também que a leptina possa estimular fatores de crescimento (IGF-1) e outros secretagogos do hormônio de crescimento, promovendo proliferação e diferenciação celulares, estimulando angiogênese e a consequente formação de neoplasias (GERMAN *et al*, 2010).

Os tumores de glândulas mamárias são os tumores mais frequentes em fêmeas caninas, representando de 50 a 70% de todas as neoplasias nessa espécie (SORENMO *et al*, 2014). Da mesma forma nas mulheres, o câncer de mama também é o tumor mais comum e estima-se o surgimento de 1 milhão de novos casos no mundo a cada ano. Contudo, a incidência nas cadelas é três vezes maior do que nas mulheres (DE NARDI *et al*, 2016).

O objetivo do presente estudo é realizar uma revisão bibliográfica correlacionando a obesidade com o desenvolvimento de neoplasias mamárias em fêmeas caninas.

2 OBESIDADE

A obesidade tem por definição o acúmulo excessivo de gordura corporal causado por um desequilíbrio crônico entre energia ingerida e gasto energético, resultando em um balanço energético positivo. Fatores como: estilo de vida, nível de atividade física, alimentação, alterações neuroendócrinas e hereditariedade, estão relacionados a esse desequilíbrio energético. Fatores adicionais incluem ambiente, raça, sexo, idade e condição reprodutiva (MACHADO & JERICÓ, 2015).

Na obesidade canina, o sexo feminino é mais acometido: fêmeas castradas apresentam risco duas vezes maior de desenvolvê-la (PHILIBERT *et al*, 2003). Isso ocorre porque os hormônios sexuais são reguladores importantes do metabolismo alimentar, principalmente o estrogênio, que inibe a lipogênese (KIL & SWANSON, 2010). Dessa maneira, a diminuição dos hormônios sexuais após castração parece influenciar o desenvolvimento da obesidade, por sua ação direta nos centros hipotalâmicos afetando a saciedade e, indiretamente, por sua ação no metabolismo celular e hormônios reguladores da ingestão alimentar.

Cães jovens tendem a apresentar um balanço energético maior direcionado ao crescimento; cães idosos já apresentam menor gasto energético facilitando o acúmulo de gordura. Um ganho de peso considerável em indivíduos muito jovens é considerado fator de risco para o desenvolvimento da obesidade na fase adulta (ZORAN, 2010).

Algumas raças são predispostas ao desenvolvimento da obesidade, como Labrador Retriever, Boxer, Beagle, Golden Retriever, Cocker Spaniel, Dachshund, Basset Hound, Dálmata, Shetland, Sheepdog, Collie, entre outras (JERICÓ & SCHEFFER, 2002).

O excesso de energia ingerido é armazenado em dois compartimentos de tecido adiposo, o tecido adiposo visceral (TAV) e o tecido adiposo subcutâneo (TAS) (MACHADO & JERICÓ, 2015). Quanto às características da celularidade do tecido adiposo, a obesidade pode ser classificada como hiperplásica ou hipertrófica. A obesidade hiperplásica caracteriza-se pelo aumento do número e do tamanho da célula adiposa sendo o perfil mais observado quando a obesidade surge antes da idade adulta. Já a obesidade hipertrófica, caracteriza-se pelo aumento do tamanho do adipócito, devido ao excesso de depósito de gordura intracelular (ZORAN, 2010).

Em humanos, o desenvolvimento de potenciais complicações secundárias à obesidade está intimamente ligado à localização preferencial de deposição do tecido adiposo, no compartimento visceral (GERMAN, 2006). A ocorrência dessa deposição intra-abdominal está fortemente ligada à síndrome metabólica (SM) nos seres humanos, quadro clínico caracterizado pela ocorrência simultânea de obesidade visceral, hiperlipidemia, inflamação sistêmica, resistência insulínica ou diabetes tipo 2 e aumento do risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares (ZORAN, 2010; MACHADO & JERICÓ, 2015).

Os adipócitos são as células do tecido adiposo. São as maiores do organismo e podem variar muito de volume conforme o estado nutricional do indivíduo. O tecido adiposo é um órgão complexo e sua principal função é o armazenamento de gordura corporal, principalmente sob a forma de triglicerídeos, para posterior liberação de energia quando necessário. Cada adipócito está em contato direto com um capilar, favorecendo um intercâmbio de nutrientes. Entre os vários papéis desse tecido, incluem-se a reserva energética, proteção visceral, isolamento térmico e a atuação como órgão endócrino (SUPLICY, 2005).

O tecido adiposo é um órgão endócrino ativo que produz e secreta vários polipeptídeos denominados adipocinas, com efeitos locais e sistêmicos, tornando-se um importante fator na fisiopatologia e outras condições associadas à obesidade humana e aos cães e gatos (ZORAN, 2010). As adipocinas são essenciais para a função fisiológica normal, sendo importantes na regulação de diversos processos biológicos incluindo o equilíbrio energético, o metabolismo da glicose e de lipídios, processos inflamatórios, imunidade, hemostasia e angiogênese (GERMAN, 2006).

Dentre as várias adipocinas, destacam-se a leptina, a adiponectina e a resistina, além de outros fatores envolvidos na fisiologia das células adiposas, como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), inibidor de plasminogênio ativado-1, proteína C reativa, fatores envolvidos no sistema renina-angiotensina-aldosterona, além da interleucina-6 (IL-6) (LUSBY, 2009). Como na obesidade os depósitos de gordura corporal estão aumentados, ocorre maior expressão dessas adipocinas, proporcionalmente ao maior volume das células adiposas. A exceção é a adiponectina, a qual tem sua secreção reduzida frente ao acúmulo excessivo de gordura corporal. De modo geral, o TAV é o mais ativo, ou seja, mais sensível à lipólise, via catecolaminas e receptores β -adrenérgicos, é mais resistente à ação da insulina, liberando maior concentração de ácidos graxos livres (AGL), diretamente na veia porta, colaborando desse modo para o desenvolvimento da SM (MACHADO & JERICÓ, 2015).

2.1 Adipocinas

Diferentes adipocinas, ou adipocitocinas, oriundas de diferentes compartimentos adiposos, bem como sua sinalização com os núcleos hipotalâmicos e interações com outros tecidos periféricos têm sido relatadas em cães e gatos (ZORAN, 2010).

2.1.1 Leptina

É considerada a adipocina mais bem caracterizada atualmente em animais de companhia, tendo sua ação primariamente relacionada com a supressão do apetite e o aumento do gasto energético via termogênese (ZORAN, 2010). Segundo Machado e Jericó (2015), existe acima de 80% de homologia entre a leptina humana e a de várias espécies animais. Em cães magros e obesos, o TAS tem maior expressão e secreção de leptina em relação ao TAV. Apesar de apresentar menor expressão que o TAS, a liberação da leptina é proporcional ao tamanho da massa total do TAV, ou seja, também é aumentada nesse depósito de gordura em indivíduos obesos. Diversos mecanismos fisiológicos também influenciam a síntese aguda da leptina e, conseqüentemente, levam a oscilações na quantidade de leptina, intrinsecamente associadas a massa de gordura (CLEARY *et al*, 2010). Jejum, atividade física moderada e frio resultam em diminuição da expressão do gene da leptina, e eventual queda nas concentrações plasmáticas da proteína. Alimentação após jejum, glicocorticoides e insulina são fatores que estimulam a transcrição do gene e a produção de leptina (MACHADO & JERICÓ, 2015).

A ação da leptina, como a de muitas outras adipocinas, começa a partir de sua ligação com seu receptor, que apresenta maior expressão nos centros da saciedade do hipotálamo, mas podem ser encontrados por todo o corpo. Com relação ao balanço energético, tem como ação primária os neurônios no núcleo hipotalâmico arqueado (NHA), onde estimula mecanismos de inibição da ingestão alimentar e aumento do gasto energético total, via ativação do sistema nervoso simpático (HERMSDORFF & MONTEIRO, 2004).

Os efeitos da leptina sobre o apetite e o gasto energético sugerem que exista um defeito na atividade do hormônio em pacientes obesos (KIL & SWANSON, 2010). Como já descrito anteriormente, a maior parte dos indivíduos obesos apresenta níveis séricos de leptina proporcionais a sua massa de tecido adiposo, ou seja, a maioria desses indivíduos obesos não sofre de deficiência de leptina (CLEARY *et al*, 2010). Dessa maneira, acredita-se que o acúmulo excessivo de leptina a curto prazo poderia levar à diminuição da sensibilidade dos receptores centrais e ao reajuste do seu efeito inibitório sobre o apetite. Concentração

supranormal de leptina seria necessária para o mesmo efeito inibitório sobre o apetite. Outra possibilidade é que haja insuficiência do sistema de transporte da leptina para o sistema nervoso central, isso porque pacientes obesos tem diminuição das concentrações de leptina no líquido quando comparadas com as plasmáticas (MACHADO & JERICÓ, 2015).

Com relação ao estado reprodutivo, tem-se observado que a leptina também tem ação no eixo hipotalâmico-pituitário-gonadal. Com a grande demanda energética durante a gravidez e a lactação, o organismo suprime a atividade reprodutiva quando as quantidades de gordura corporal estão escassas. Postula-se que a leptina tenha o papel de informar o cérebro que as reservas energéticas na forma de gordura são suficientes para manter a reprodução (ZORAN, 2010). Mais recentemente, um estudo demonstrou que uma cepa transgênica de camundongos que expressa leptina exageradamente tem a sua puberdade acelerada (HERMSDORFF & MONTEIRO, 2004).

Em cães e gatos, as concentrações de leptina aumentam após uma refeição rica em gordura ou com alta densidade energética. Nos cães, as concentrações de leptina se elevam em duas a três vezes os valores de normalidade e exercem seus efeitos durante 8 horas (ZORAN, 2010). De modo semelhante aos seres humanos, as concentrações plasmáticas circulantes de leptina se elevam com o aumento da adiposidade, ao passo que as concentrações de adiponectina tendem a diminuir com o ganho de peso nos animais de companhia (GERMAN *et al*, 2010).

2.1.2 Adiponectina

Hormônio considerado de ação anti-inflamatória e responsável pela correlação entre obesidade associada à aterosclerose e à resistência insulínica. Por meio da proteína quinase ativada por AMP, a adiponectina tem efeito de resistência insulínica. Dessa forma, a obesidade associada a SM pode ser, parcialmente, explicada pela diminuição da concentração dessa adipocina, uma vez que sua concentração plasmática diminuiu com o aumento da gordura corporal (TVARIJONAVICIUTE *et al*, 2012b).

Fêmeas apresentam maior concentração nos níveis circulantes de adiponectina em comparação aos machos. Ao contrário de outros fatores secretados pelo tecido adiposo, a adiponectina age como fator protetor contra doenças cardiovasculares e aumenta a sensibilidade à insulina (MACHADO & JERICÓ, 2015). Sua ação anti-inflamatória e antiaterogênica ocorre pela diminuição da expressão de TNF- α , e da quimiotaxia para macrófagos, além da inibição

da sinalização inflamatória no tecido endotelial e assim a prevenção do desenvolvimento de placas ateroscleróticas (ZORAN, 2010). Esses mesmos efeitos também podem fornecer alguma proteção contra a carcinogênese, por meio da inibição de crescimento celular e angiogênese associados à formação tumoral. Baixas concentrações de adiponectina foram observadas em humanos com tipos variados de câncer, especulando-se sua relação com o aumento e a gravidade da incidência de neoplasias na obesidade (KIL & SWANSON, 2010). Vários estudos sugeriram também que a adiponectina tem seus efeitos como uma molécula antiaterogênica e anti-inflamatória sobre as células endoteliais e macrófagos e, em parte, reduzindo o acúmulo de ésteres do colesterol e lipídios nos macrófagos, demonstrando ser um fator de proteção para doenças cardiovasculares.

Assim como a leptina, a adiponectina possui alta homologia entre humanos e várias espécies animais. A adiponectina tem expressão aumentada no TAV comparado ao TAS (CLEARY *et al*, 2010).

2.1.3 Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α)

A obesidade é considerada uma doença inflamatória crônica. Em indivíduos normais, a concentração de citocinas pró-inflamatórias secretadas pelo tecido adiposo é muito baixa (ZORAN, 2010). No entanto, na obesidade, a produção de adipocinas é desregulada, resultando no aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias e no aumento do número de macrófagos recrutados para o tecido adiposo, os quais também secretam citocinas que promovem o processo inflamatório (HERMSDORFF & MONTEIRO, 2004).

O TNF- α é uma citocina derivada do adipócito, dentre outras células do sistema imune, que exerce papel relevante na resistência à insulina observada na sepse e nas neoplasias. Apesar disso, suas ações são mais parácrinas do que propriamente endócrinas. Em humanos obesos, há forte correlação inversa entre TNF- α e metabolismo de glicose, devido à supressão pelo TNF- α da sinalização da insulina, o que resulta em redução de síntese e translocação do transportador de glicose (GLUT-4) para a membrana celular mediada pela ação da insulina (KIL & SWANSON, 2010). Essa redução na sensibilidade periférica à insulina aumenta a glicogênese hepática e reduz a utilização de glicose pelo músculo esquelético e pelo tecido adiposo, caracterizando-se um quadro de resistência insulínica (ZORAN, 2010).

Essa citocina tem ação no adipócito, promovendo indução de apoptose, inibindo a lipogênese, via inibição da expressão da lipase-lipoproteica (LLP), do GLUT-4 e da acetil-CoA

sintetase, bem como aumento da lipólise, cumprindo, portanto, importante papel regulador no acúmulo de gordura no tecido adiposo (CLEARY *et al*, 2010). A expressão do mRNA e do TNF- α é elevada em animais e humanos obesos, correlacionando-se positivamente com o aumento de volume das células adiposas em todos os depósitos de gordura corporal (HERMSDORFF & MONTEIRO, 2004).

2.1.4 Interleucina 6 (IL-6)

A IL-6 também é uma citocina pró-inflamatória; sua ação estende-se ao metabolismo de carboidratos e lipídios. Em humanos saudáveis, a infusão de IL-6 aumenta a lipólise (MACHADO & JERICÓ, 2015). Como TNF- α , ela inibe a LLP e aumenta a liberação de ácidos graxos livres e glicerol. Além disso, sua expressão elevada parece estar relacionada com a supressão da leptina e estimulação da produção da proteína C reativa, bem como com a redução da expressão do GLUT 4 nos tecidos muscular e hepático. A IL-6 é secretada por macrófagos e adipócitos, sendo estes responsáveis por aproximadamente 30% de sua secreção (HERMSDORFF & MONTEIRO, 2004). Ou seja, até 30% da concentração sérica de IL-6 é derivada dos adipócitos.

Em indivíduos obesos, a secreção da IL-6 é aumentada. Segundo German *et al* (2010), em cães, os níveis plasmáticos circulantes desta citocina provavelmente são muito menores do que em seres humanos, pois os autores do estudo demonstraram que, previamente ou após a perda de peso corporal, os valores continuam extremamente baixos.

2.1.5 Proteína C Reativa (PCR)

A PCR é uma proteína imunologicamente anômala e representa um indicador extremamente sensível de inflamação, sendo sua presença um sinal muito significativo de processo patológico inflamatório (ZORAN, 2010). O tecido adiposo abdominal é considerado sinalizador de elevadas concentrações da PCR devido à significativa expressão dessa proteína nos depósitos de gordura abdominal, visceral e subcutâneo. Mulheres obesas apresentam níveis séricos desta proteína doze vezes maior que aquelas com escore de condição corporal menor (HERMSDORFF & MONTEIRO, 2004).

Segundo o estudo de German *et al* (2009), vinte e seis cães obesos passaram por um programa de perda de peso. Após a redução do escore de condição corporal, foram avaliadas as

concentrações plasmáticas de TNF- α e PCR, as quais apresentaram diminuição significativa, sugerindo melhora de um estado inflamatório subclínico associado à obesidade. Entretanto, nenhuma diferença foi observada na concentração plasmática de PCR no estudo de Tvarijonaviute *et al* (2012a), no qual foram avaliados cães obesos antes e depois da redução de peso. Essa divergência entre os resultados das pesquisas, possivelmente está associada às diferenças entre as populações avaliadas ou ao tipo de ensaio realizado com as amostras.

2.1.6 Resistina

Até o presente momento, não foi relatada uma significativa expressão da resistina em adipócitos de cães ou gatos obesos. Entretanto, a secreção desse hormônio em roedores parece ser semelhante à leptina: as concentrações circulantes se elevam com o aumento da gordura corporal e após a alimentação (ZORAN, 2010; MACHADO & JERICÓ, 2015).

Em humanos, elevações dos níveis circulantes de resistina estão associadas ao aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias secretadas por macrófagos e com doenças ateroscleróticas. Portanto, há carência de estudos a fim de elucidar melhor o papel desta adipocina em cães e seres humanos, principalmente sua relação ao desenvolvimento de afecções endócrinas (ZORAN, 2010).

3 NEOPLASIAS MAMÁRIAS

Os tumores da glândula mamária são os mais frequentes nas fêmeas caninas. Sua alta incidência oportuniza o estudo comparativo com humanos visto que a incidência em cadelas é cerca de três vezes maior do que em mulheres (FUKUMASU *et al*, 2015).

Essa neoplasia acomete principalmente fêmeas caninas entre 7 e 12 anos de idade. Entretanto, a idade de incidência pode variar conforme o tempo de vida das raças caninas (KIMURA & TEIXEIRA, 2015). As raças com maior incidência são Poodle, Dashchund, Yorkshire Terrier, Cocker Spaniel, Pastor Alemão, Boxer, Fox Terrier, além dos animais sem raça definida (SRD) (DE NARDI *et al*, 2016).

3.1 Carcinogênese da Mama

Em mulheres, sabe-se que existe uma mutação familiar gênica que está relacionada com um risco acumulativo de 85% no desenvolvimento do câncer de mama. Em cães, a avaliação de marcadores gênicos, apresentou resultados contraditórios, mas, quando há mutação familiar gênica, parece haver um aumento do risco em algumas raças (DE NARDI *et al*, 2016).

Recentemente, um estudo demonstrou que os diferentes perfis gênicos de transcrição observados em tumores de humanos também são observados nos tumores de cadelas, sugerindo similaridade entre as espécies do ponto de vista das alterações dos circuitos de sinalização celular (UVA *et al*, 2009; FUKUMASU *et al*, 2015). Os aspectos epidemiológicos, clínicos, comportamento biológico e molecular, também são semelhantes entre mulheres e fêmeas caninas acometidas pela neoplasia mamária (TEDARDI *et al*, 2016).

Vários estudos têm sido realizados na tentativa de se comprovar o envolvimento da exposição hormonal no desenvolvimento e a maturação natural da glândula mamária. Esses hormônios têm efeito mitogênico sobre o epitélio ductal intralobular e desenvolvimento dos ductos e lóbulos que resultam no crescimento das glândulas mamárias, apresentando uma importante influência na carcinogênese dos tumores mamários (SORENMO *et al*, 2013).

As causas primárias do câncer ainda não estão totalmente esclarecidas, mas as neoplasias surgem em decorrência de mutações genéticas espontâneas ou induzidas por agentes patogênicos. Atualmente, reconhece-se um grande número de agentes carcinogênicos, como metais, radiações, vírus, radicais livres de oxigênio, inflamações crônicas e xenobióticos, entre outros que promovem alterações no ciclo celular, provocando excesso na taxa de proliferação e deficiência nas taxas de morte celular (TEDARDI *et al*, 2016).

O câncer tem como causa fatores denominado micro ou macroambientais, também identificados como intrínsecos e extrínsecos. Os agentes extrínsecos compreendem as radiações ionizante e ultravioleta e os carcinógenos químicos e biológicos. As influências intrínsecas são representadas por fatores como idade, tipo de dieta, efeitos hormonais e predisposição genética (SORENMO *et al*, 2013). É importante considerar que a carcinogênese é multifatorial e, ainda, que eventos extrínsecos podem influenciar os intrínsecos, determinando o aparecimento do câncer.

Recentemente, observou-se que os radicais livres podem ser excessivamente produzidos, em certas circunstâncias, no processo inflamatório. Os radicais livres, como oxigênio, H₂O e óxido nítrico, podem ser produzidos por fagócitos ativos, como leucócitos, polimorfonucleares e macrófagos. A evidência de que os radicais livres induzem a transformação neoplásica é reforçada pelo fato de que os antioxidantes que impedem a formação de radicais livres inibem a ação carcinogênica (TEDARDI *et al.*, 2016).

O excesso de tecido adiposo em humanos constitui fator de risco para os cânceres de cólon, mama, próstata, reto e endométrio (GERMAN, 2006). Fatores como estresse oxidativo, déficit de metilação e desequilíbrio dos ácidos graxos ômega-3 e ômega-6 estão ligados à nutrição e contribuem para o aumento do risco da oncogênese (TEDARDI *et al*, 2016).

Por meio dos resultados de algumas pesquisas realizadas em cães, constatou-se a possibilidade de fatores nutricionais atuarem como agentes etiológicos em tumores de mama. Os animais que receberam alimentação caseira tiveram a mais alta prevalência de tumores (TEDARDI *et al*, 2016). Também a ingestão de carnes, principalmente, a carne vermelha, foi definida como fator de risco no desenvolvimento de displasias e tumores mamários em mulheres e em cadelas obesas (ALENZA *et al*, 1998).

O excesso de tecido adiposo especificamente durante a puberdade canina (entre 9 e 12 meses de idade), aponta maior risco de desenvolvimento de displasias mamárias que futuramente podem evoluir para neoplasias (SONNENSCHNEIN *et al*, 1991).

As concentrações de estrógeno tendem a ser aumentadas em indivíduos obesos, pois a expansão do tecido adiposo eleva a conversão de precursores de andrógenos, via aromatase, em estrógenos (KIL & SWANSON, 2010). O aumento dos níveis séricos de estrógeno livre é resultado da diminuição da concentração sérica do hormônio sexual ligado à globulina que ocorre na obesidade (TEDARDI *et al*, 2016).

Os estrógenos e, em menor proporção, a progesterona influenciam o desenvolvimento do câncer de mama em cães e gatos. Uma observação proveniente da patogênese da neoplasia induzida por hormônios é a excessiva estimulação hormonal, em especial nos órgãos que

normalmente são controlados por polipeptídeos ou hormônios esteroides (PHILIBERT *et al.*, 2003).

O hormônio do crescimento (GH) apresenta participação direta sobre o tecido mamário, atuando também de forma indireta por intermédio do fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1). Ambos estão implicados na carcinogênese mamária nas mulheres e acredita-se que em cadelas também (LIM *et al.*, 2015). As fêmeas caninas tratadas com progesterona têm aumento na síntese de hormônio do crescimento, uma vez que o tecido mamário responde à progesterona aumentando a expressão e secreção de GH mamário. Este GH pode ter efeitos parácrinos, porém se secretado em altas concentrações pode apresentar efeitos endócrinos (RIJNBERK *et al.* 2003). Além disso, já foi documentado casos de acromegalia em cadelas, secundária a produção excessiva de GH por neoplasmas mamários (MURAI *et al.* 2011).

A incidência de tumores mamários em fêmeas caninas se eleva com a expectativa de vida e com a administração prolongada de progestágenos, e se reduz com a ovariectomia precoce (PHILIBERT *et al.*, 2003). Observou-se que o risco de desenvolvimento de tumores mamários em pacientes esterilizadas antes do primeiro estro é de 0,05%. Esses índices se elevam para 8% quando a ovariectomia se realiza após o primeiro estro e para 26% após o segundo ciclo estral (TEDARDI *et al.*, 2016). Contudo, a ovariectomia complica ainda mais a relação entre obesidade e hormônios sexuais porque leva a um estado distinto de homeostase hormonal. Fêmeas caninas castradas tem aumento da concentração do hormônio luteinizante devido à ausência de feedback negativo dos andrógenos e estrógenos, bem como uma alteração da resposta da hipófise à liberação de gonadotropinas (KIL & SWANSON, 2010).

A intensidade e a duração da exposição do epitélio mamário à ação conjunta da prolactina e do estrógeno interferem no risco de desenvolvimento do câncer de mama. Isso porque, provavelmente, a prolactina facilita a ação mitótica de seus receptores. No entanto, não pode ser desconsiderada a possibilidade de que a prolactina estimule a mitose das células epiteliais mamárias (FUKUMASU *et al.*, 2015). Os níveis de prolactina foram significativamente maiores em pacientes com tumores malignos tanto no sangue quanto no tecido tumoral, quando comparados com tumores benignos (DE NARDI *et al.*, 2016).

O estrógeno induz o crescimento celular por mecanismos como: estimulação e liberação do fator de crescimento tumoral alfa e do fator de crescimento semelhante à insulina e a inibição do fator de crescimento tumoral-beta (FUKUMASU *et al.*, 2015).

Alguns receptores hormonais, como os de estrógenos, andrógenos, progestágenos, prolactina e os fatores de crescimento epidérmico, já foram constatados em neoplasias mamárias de cadelas, podendo haver vários receptores em um mesmo tumor (LIM *et al.*, 2015). O tecido normal da glândula mamária contém tanto receptores de estrógeno (ER) como receptores de progesterona (PR). A concentração desses receptores hormonais também é influenciada pela idade e pelo estado reprodutivo, assim cadelas intactas e mais jovens na fase de estro apresentam maior chance de terem tumores positivos para esses receptores do que as cadelas castradas e mais velhas (DE NARDI *et al.*, 2016).

Em um estudo de Millanta *et al.* (2005) com 85 lesões mamárias (28 displasias, 21 lesões benignas e 36 carcinomas – 4 *in situ* e 32 invasivos -) provenientes de 47 cães, com mais 10 amostras de tecido mamário normal, verificou-se que 100% das amostras normais e displásicas e 95% dos tumores benignos foram positivos para os ER. Dos carcinomas invasivos, 92% apresentaram alguma coloração para ER. Nenhuma diferença significativa na expressão quantitativa de ER foi encontrada entre as lesões normais, displásicas, benignas e *in situ*, ao passo que a expressão de ER em carcinomas invasivos foi significativamente mais baixa. Nesse mesmo estudo, a expressão de PR também foi menor em lesões malignas e benignas quando comparada com o tecido mamário normal.

4 OBESIDADE NAS MULHERES

A obesidade é um crescente problema de saúde pública. Cerca de 475 milhões de pessoas em todo o mundo são obesas e cerca de um bilhão é considerada com sobrepeso. Além disso, nos países em desenvolvimento, a obesidade é um fator de risco estabelecido para vários tipos de câncer (CUELLO-LÓPEZ *et al*, 2017).

A neoplasia mamária é o tipo de câncer que mais ocorre globalmente (SIEGEL *et al*, 2016). Com isso, a identificação de fatores de risco e comorbidades que afetam a incidência ou a progressão do câncer de mama torna-se uma questão de pesquisas intensas.

Os mecanismos pelos quais a obesidade afeta o desenvolvimento do tumor de mama ainda não são totalmente compreendidos. Contudo, estudos anteriores propuseram mecanismos diretos e indiretos (PINHEIRO *et al*, 2014). Assim como já descrito em fêmeas caninas, os mecanismos diretos são: resistência à insulina, inflamação e perfil alterado de adipocinas (aumento nos níveis de leptina e diminuição nos níveis de adiponectina). Estes mecanismos podem aumentar a produção de estrógeno que, por sua vez, estimulará a proliferação e sinalização através do receptor de estrógeno (RE) presente na glândula mamária. Entre os mecanismos indiretos estão a detecção de doenças em estágio avançado e o tratamento com doses sub-terapêuticas ou aumentadas (FUKUMASU *et al*, 2015).

Estudos descritivos, análises sistemáticas e meta-análise mostraram que pacientes com câncer de mama obesas têm pior sobrevida em estado pós-menopausa (CUELLO-LÓPEZ *et al*, 2017).

A menopausa é caracterizada pela perda da função folicular ovariana que, conseqüentemente, causa uma diminuição na secreção de estrógenos. Sob o ponto de vista endócrino, após a menopausa, a hipófise, estimulada pelo GnRH, libera maiores quantidades de FSH e LH em uma tentativa de induzir os ovários a uma adequada produção de estradiol. Os estrógenos circulantes na mulher menopáusicas provêm, em sua maior parte, da conversão de andrógenos em estrógeno nos tecidos gordurosos, hepático e muscular. Por esse motivo, mulheres obesas têm maior produção endógena de estrógenos (WENDER *et al*, 2011).

Um recente estudo, realizado no estado da Bahia, com 68 mulheres diagnosticadas com câncer de mama e 122 mulheres em um grupo controle, constatou que dos 68 casos, 46 eram menopáusicas e 19 eram obesas; já no grupo controle, 67 mulheres eram menopáusicas e 16 eram obesas. Assim, sugere-se que as mulheres obesas deste estudo tiveram 2,57 vezes mais chance de ter câncer de mama do que mulheres com condição corporal adequada (PINHEIRO *et al*, 2014).

Segundo alguns estudos, a obesidade está associada a um risco 1,15 maior de câncer de mama em mulheres na pós-menopausa (GERMAN, 2006). A ausência de associação entre obesidade e aumento da incidência de câncer de mama em mulheres pré-menopáusicas, achado presente em alguns estudos, pode ser explicada pelo fato de, nessa faixa etária, o excesso de síntese de estrogênio ser regulado negativamente pelos hormônios folículo-estimulante e luteinizante, ainda presentes em níveis séricos adequados nessas mulheres (LIM *et al*, 2015). Esse achado também foi demonstrado por Protani *et al* (2010) que realizaram uma análise de 43 estudos em que mulheres obesas apresentavam um aumento de 33% no risco de mortalidade geral e por câncer de mama. Um fator que pode explicar o pior prognóstico em mulheres obesas é a presença de comorbidades associadas.

5 OBESIDADE E NEOPLASIAS MAMÁRIAS

Interações moleculares entre adipócitos e células neoplásicas mamárias têm sido estudadas e discutidas em várias pesquisas (LIM *et al*, 2015). Com isso, a obesidade já é conhecida como fator de risco para o desenvolvimento do câncer de mama em mulheres menopáusicas (WENDER *et al*, 2013). De fato, a deposição excessiva de adipócitos tem influencia nas células saudáveis e nas células neoplásicas da glândula mamária por meio da secreção de várias citocinas e hormônios como já citado anteriormente (GERMAN, 2006).

Os níveis de estrógeno no tecido neoplásico podem ser elevados pela biossíntese intratumoral devido à expressão da aromatase que ocorre nas células do carcinoma e nos adipócitos (LIM *et al*, 2015).

A leptina estimula a proliferação das células do câncer de mama através da regulação da transcrição da aromatase. Recentemente, verificou-se, em humanos, altos níveis de receptores de leptina intratumoral, assim como a leptina plasmática tem correlação com prognóstico ruim (CLEARY *et al*, 2010). Além disso, o IGF-1 exerce efeitos mitogênicos e antiapoptóticos nos carcinomas mamários caninos (CMCs) por meio da ligação do receptor de IGF-1 e pelo aumento da ativação do receptor de estrógeno (ER). Juntos, esses achados sugerem que a obesidade pode afetar o desenvolvimento do câncer de mama em mulheres menopáusicas e CMCs em fêmeas castradas através da biossíntese contínua de estrógeno e sua estimulação (LIM *et al*, 2015).

A leptina apresenta-se aumentada em indivíduos obesos, ao contrário da adiponectina. Seus efeitos também são inversos, ou seja, a leptina tem efeito anti-apoptótico e estimula a proliferação de células neoplásicas mamárias; ao passo que a adiponectina tem efeito apoptótico e inibe a proliferação de células tumorais, o que ocorre em indivíduos com peso corporal ideal, uma vez que indivíduos obesos tem redução na concentração plasmática de adiponectina e elevação na concentração de leptina (CLEARY *et al*, 2010).

No estudo realizado por Lim *et al* (2015) foram selecionados 56 fêmeas caninas com carcinoma mamário e divididas em 2 grupos: grupo 1 com condição corporal eutrófica (n=30) e grupo 2 com sobrepeso ou obesas (n=26). Os resultados demonstraram que a idade de acometimento da neoplasia foi menor no grupo 2 e que os tumores mais graves ocorreram em maior número no grupo 2 também, sugerindo que a obesidade pode estar envolvida no início e na progressão do carcinoma mamário.

A aromatização periférica de andrógenos em estrógenos pode resultar na exposição prolongada do tecido mamário ao hormônio (PHILIBERT *et al*, 2003). De fato, as

concentrações de estrógeno na glândula mamária são dez vezes maiores nas mulheres menopáusicas do que na circulação delas devido às interações entre as células tumorais e os adipócitos. Nas fêmeas caninas, a expressão da aromatase é significativamente maior nas glândulas mamárias com neoplasia do que no tecido mamário normal (LIM *et al*, 2015).

6 CONCLUSÃO

O objetivo da presente revisão bibliográfica foi correlacionar a ocorrência da obesidade com o desenvolvimento de neoplasias mamárias em fêmeas caninas. Através dos estudos incluídos nesta revisão, concluímos que apesar de escassas pesquisas nesta área é plausível defender a existência de uma correlação direta entre as duas doenças.

A desregulação hormonal e das adipocinas ocorrida no indivíduo com excesso de tecido adiposo sugere a obesidade como fator de risco no desenvolvimento do câncer de mama. Lembrando que a obesidade provoca um estado inflamatório crônico que leva a diversas alterações sistêmicas entre elas, alterações celulares da glândula mamária.

Nesse âmbito, carecem estudos sobre a correlação da obesidade com o estado reprodutivo das fêmeas caninas, visto que nas mulheres menopáusicas, já é conhecido que a obesidade é um dos principais fatores de risco. Nas cadelas, não é descrita a ocorrência da menopausa e, também, já sabemos que a ovariectomia precoce diminuiu a ocorrência de neoplasias mamárias em 99%, o que aparenta ser um perfil contrário ao observado em mulheres pós-menopausa, uma vez que a ovariectomia promove um perfil hormonal similar ao do período pós-menopausa.

REFERÊNCIAS

- ALENZA D. P.; RUTTEMAN G. R.; PENA L.; BEYNEN A. C.; CUESTA P. Relation between habitual diet and canine mammary tumors in a case-control study. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 12, n. 3, p. 132-139, 1998.
- CLEARY M. P.; GROSSMANN M. E.; RAY A. Effect of Obesity on Breast Cancer Development. **Veterinary Pathology**, v. 47, n. 2, p. 202-213, 2010.
- CUELLO-LÓPEZ J.; FIDALGO-ZAPATA A.; VÁSQUEZ-TRESPALACIOS E. Obesity and prognostic Variables in Colombian Breast Cancer. **International Journal of Breast Cancer**. Colombia, 7 p., 2017.
- DE NARDI A. B. *et al.* Neoplasias Mamárias. *In:* DALECK C. R.; DE NARDI A. B. **Oncologia em cães e gatos**, 2. ed. Rio de Janeiro: Rocca, 2016, cap. 40, p. 499-512.
- FUKUMASU H.; ROCHETTI A. L.; RANIERI T.; CORDEIRO Y de G. Patologia Molecular das Neoplasias. *In:* JERICÓ, M.; DE ANDRADE NETO, J. P.; KOGIKA, M. M. **Tratado de medicina interna de cães e gatos**. 1. ed. Rio de Janeiro: Rocca, 2015. v. 1, cap. 52, p. 488-495.
- GALLAGHER E.J.; LEROITH D.; KARNIELI E. The metabolic syndrome – from insulin resistance to obesity and diabetes. **Medical Clinics of North America**. v. 95, n.5, p. 855-873, 2011.
- GERMAN A. J. The Growing Problem of Obesity in Dogs and Cats. **The Journal Of Nutrition**, Liverpool, v. 136, n. 7, p. 1940S-1946S, 2006.
- GERMAN A. J. *et al.* Improvement in insulin resistance and reduction in plasma inflammatory adipokines after weight loss in obese dogs. **Domestic Animal Endocrinology**, v.37, n. 4, p. 214-226, 2009.
- GERMAN A. J; RYAN V.H.; GERMAN A.C.; WOOD I.S.; TRAYHURN P. Obesity, its associated disorders and the role of inflammatory adipokines in companion animals. **The Veterinary Journal**, v.185, n. 1, p. 4-9, 2010.
- HERMSDORFF H.H.M.; MONTEIRO J.B.R. Gordura visceral, subcutânea ou intramuscular: onde está o problema? **Arquivo Brasileiro Endocrinologia Metabólica**, São Paulo, v. 48, n. 6, p. 1-19, 2004.
- JERICÓ M.M.; SCHEFFER C.K. Aspectos epidemiológicos dos cães obesos na cidade de São Paulo. **Revista Clínica Veterinária**. 7 ed., v. 37, p. 25-29, 2002.
- KIL Y. D.; SWANSON K. S. Endocrinology of Obesity. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 40, n. 2, p. 205-219, 2010.
- KIMURA K. C.; TEIXEIRA T. F. Epidemiologia dos Tumores. *In:* JERICÓ, M.; DE ANDRADE NETO, J. P.; KOGIKA, M. M. **Tratado de medicina interna de cães e gatos**. 1. ed. Rio de Janeiro: Rocca, 2015. v. 1, cap. 53, p. 496-499.

LIM H.-Y.; IM K.-S.; KIM N.-H.; KIM H.-W.; SHIN J.-I.; YHEE J.-Y.; SUR J.-H. Effects of Obesity and Obesity-Related Molecules on Canine Mammary Gland Tumors. **Veterinary Pathology**, Korea, v. 52, n. 6, p. 1045-1051, 2015.

LUSBY A.L.; KIRK C.A. Obesity. *In*: BONAGURA J.D.; TWEDT D.C., editors. **Current veterinary therapy XIV**. Missouri: Saunders Elsevier, 2009. p. 191-195.

MACHADO, F. L. A.; JERICÓ, M. M. Obesidade. *In*: JERICÓ, M.; DE ANDRADE NETO, J. P.; KOGIKA, M. M. **Tratado de medicina interna de cães e gatos**. 1. ed. Rio de Janeiro: Rocca, 2015. v. 2, cap. 197, p. 1794-1807.

MILLANTA F. *et al.* Comparison of steroid receptor expression in normal, dysplastic, and neoplastic canine and feline mammary tissues. **Research in Veterinary Science**, v.79, n.3, p. 225-232, 2005.

MURAI A. *et al.* GH-Producing Mammary Tumors in Two Dogs with Acromegaly. **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 74, n. 6, p. 771-774, 2012.

PHILIBERT J. C.; SNYDER P. W.; GLICKMAN L. T.; KNAPP D. W.; WATERS D. J. Influence of Host Factors on Survival in Dogs with Malignant Mammary Gland Tumors. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 17, n. 1, p. 102-106, 2003.

PINHEIRO A. B. *et al.* Associação entre índice de massa corpórea e câncer de mama em pacientes de Salvador, Bahia. **Revista Brasileira Mastologia**. Salvador, v. 24, n.3, p. 76-81, 2014.

PROTANI M.; COORY M.; MARTIN J. H. Effect of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and meta-analysis. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 123, n. 3, p. 627-635, 2010.

RIJNBERK A.; KOOISTRA H. S.; MOL J. A. Endocrine diseases in dogs and cats: similarities and differences with endocrine diseases in humans. **Growth Hormone & IGF Research**, v. 13, p. 158-164, 2003.

SHOFER F.S.; SONNENSCHNEIN E.G.; GOLDSCHMIDT M.H.; LASTER L.L.; GLICKMAN L.T. Histopathologic and dietary prognostic factors for canine mammary carcinoma. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 13, n. 1, p. 49-60, 1989.

SIEGEL R. L.; MILLER K. D.; JEMAL A. Cancer statistics, 2016. **A Cancer Journal for Clinicians**, vol. 66, n. 1, p. 7–30, 2016.

SONNENSCHNEIN E.G.; GLICKMAN L.T.; GOLDSCHMIDT M.H.; MCKEE L.J. Body conformation, diet, and risk of breast cancer in pet dogs: a case-control study. **American Journal of Epidemiology**, v. 133, n. 7, p. 694-703, 1991.

SORENMO K. U.; WORLEY D. R.; GOLDSCHMIDT M. H. Tumors of the Mammary Gland. *In*: WITHROW S. J.; VAIL D. M.; PAGE R. L. **Small Animal Clinical Oncology**. 5 ed. Saint Louis: Elsevier Saunders, 2013. cap. 27, p. 538-556.

SUPLICY H.; VIEIRA A.R.; GODOY-MATOS A.F. Excesso de peso, obesidade e síndrome metabólica. *In: GODO-MATOS A.F. Síndrome metabólica*. São Paulo: Atheneu; 2005. p. 55-64.

TEDARDI M. V. *et al.* Epidemiologia e Etiologia do Câncer. *In: DALECK C. R.; DE NARDI A. B. Oncologia em cães e gatos*, 2. ed. Rio de Janeiro: Rocca, 2016, cap. 1, p. 7-27.

TVARIJONAVICIUTE A. *et al.* Effect of weight loss on inflammatory biomarkers in obese dogs. **The Veterinary Journal**, v. 193, n. 2, p. 570-572, 2012(a).

TVARIJONAVICIUTE A. *et al.* Obesity-related metabolic dysfunction in dogs: a comparison with human metabolic syndrome. **BMC Veterinary Research**, v. 147, n. 8, p. 1-8, 2012(b).

UVA P.; AURISICCHIO L.; WATTERS J.; LOBODA A.; KULKARNI A.; CASTLE J. *et al.* Comparative expression pathway analysis of human and canine mammary tumors. **BMC Genomics**, v. 10, n. 135, p. 1-20, 2009.

ZORAN D. L. Obesity in Dogs and Cats: A Metabolic and Endocrine Disorder. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 40, n. 2, p. 221-239, 2010.

WENDER M. C. O.; FREITAS F.; CASTRO J. A. S. de; CARAN J. Z.; OLIVEIRA P. P. de. Climatério. *In: FREITAS F.; MENKE C. H.; RIVOIRE W. A.; PASSOS E. P. et al. Rotinas em Ginecologia*. 6 ed. Porto Alegre: Artmed, 2011. cap. 52, p. 700-722.