

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

**OBESIDADE E MELANOMA: IMPLICAÇÕES DO ACÚMULO DE TECIDO
ADIPOSO NA PROGRESSÃO DO TUMOR E NA RESPOSTA TERAPÊUTICA**

Danielle Pereira de Freitas Garcia

Trabalho de Conclusão de Curso de
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da Universidade de
São Paulo.

Orientador:

Prof. Dra. Silvy Stuchi Maria Engler

São Paulo

2024

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais por me apoiarem ao longo de todo o caminho, sempre me incentivando e acreditando no meu potencial. A minha irmã que esteve sempre ao meu lado, ouvindo meus choros e apoiando meus sonhos.

Aos meus amigos, de dentro e fora da faculdade, por tornarem meus dias mais leves e a vida mais feliz, me acompanhando em todas as loucuras dessa jornada.

À professora Silvy Stuchi Maria Engler pelo comprometimento e por fornecer as ferramentas e direcionamentos necessários para realização deste trabalho.

Obrigada!

SUMÁRIO

LISTA DE ILUSTRAÇÕES.....	3
LISTA DE TABELAS	4
LISTA DE ABREVIATURAS.....	5
RESUMO.....	7
1 INTRODUÇÃO	9
1.1 Obesidade.....	9
1.2 Melanoma	10
1.2.1 Classificação e estágios	11
1.2.2 Mutações genéticas	3
1.2.3 Diagnóstico	5
1.2.4 Fatores de risco	7
1.2.5 Tratamentos.....	7
1.2.5.1 Tratamento cirúrgico.....	7
1.2.5.2 Terapias direcionadas	7
1.2.5.3 Radioterapia	8
1.2.5.4 Quimioterapia	8
1.2.5.5 Imunoterapia.....	8
2 OBJETIVO	10
3 MATERIAIS E MÉTODOS	10
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	11
4.1 Adipocinas.....	11
4.1.1 Leptina	12
4.1.2 Adiponectina	14
4.1.3 Visfatina	16
4.1.4 Osteopontina.....	17
4.1.5 Resistina	18
4.1.6 Interleucinas.....	18
4.2 Estresse oxidativo	19
4.3 Resistência à insulina.....	19
4.4 Resposta imunológica	21
4.5 Influência da obesidade no tratamento de melanoma.....	22
4.5.1 Imunoterapia e terapia direcionada.....	22
4.5.2 Possíveis terapias personalizadas para pacientes obesos	23
5 CONCLUSÃO	24
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	25

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Melanoma Disseminativo Superficial

Figura 2 - Melanoma Nodular

Figura 3 - Melanoma Lentigo Maligno

Figura 4 - Melanoma Acral

Figura 5 - Via de sinalização de BRAF oncogênica

Figura 6 - Via de sinalização de melanócito normal *versus* melanoma mutante em RAS

Figura 7 - Principais vias de sinalização envolvidas no melanoma

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Critérios clínicos ABCDE para diagnóstico de melanomas

Tabela 2 - Identificação de melanoma com sete pontos

Tabela 3 - Comparação da expressão de adipocinas no melanoma em pacientes obesos

LISTA DE ABREVIATURAS

AdipoR1: Receptor de Adiponectina 1
AdipoR2: Receptor de Adiponectina 2
AgRP: Proteína Relacionada ao Agouti
AKT: Proteína quinase B
AMPK: Proteína Quinase Ativada por AMP
Anvisa: Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BHE: Barreira Hematoencefálica
cAMP: Adenosina monofosfato cíclico
CART: Transcrito Regulado por Cocaína e Anfetamina
CBC: Carcinoma Basocelular
CEC: Carcinoma Espinocelular
CTLA-4: Proteína 4 associada a linfócitos T citotóxicos
EMT: Transição Epitelial-Mesenquimal
ERK: Quinase regulada por sinal extracelular
FDA: *Food and Drug Administration*
GDP: Guanosina difosfato
GEF: Fator de troca de nucleotídeos de guanina
GTP: Trifosfato de guanosina
HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana
HSV-1: Herpes Simplex Virus-1
IARC: *International Agency for Research on Cancer*
ICI: Inibidor de Ponto de Verificação Imunológico
IGF: Fator de Crescimento Semelhante à Insulina
IGF-R: Receptor do IGF
IGFBP: Proteínas de Ligação do IGF
IMC: Índice de Massa Corporal
JAK2: Janus Quinase 2
LIT: Linfócitos Infiltrantes de Tumor
MAPK: Proteína quinase ativada por mitógeno
MEK: Proteína quinase ativada por mitógeno

MEKK1: Proteína Quinase Ativada por Mitógeno Quinase 1

MMP: Metaloprotease de Matriz

mTOR: Alvo da Rapamicina em Mamíferos

NAMPT: Nicotinamida Fosforibosiltransferase

NF-kB: Fator Nuclear kappa B

NIK: Quinase Indutora de Fator Nuclear

NK: Células *Natural Killers*

OMS: Organização Mundial de Saúde

PBEF: Fator de Aumento da Colônia de Células Pré-B

PD-1: Morte celular programada 1

PD-L1: Ligante de morte programada 1

PI3K: Fosfatidilinositol 3-quinase

PKA: Proteína quinase A

POMC: Proopiomelanocortina

PPAR-alfa: Receptor Ativado por Proliferador de Peroxissoma Alfa

ROS: Espécies Reativas de Oxigênio

SG: Sobrevida Global

SLP: Sobrevida Livre de Progressão

SNC: Sistema Nervoso Central

TA: Tecido Adiposo

TAB: Tecido Adiposo Branco

TAM: Tecido Adiposo Marrom

TAMs: Macrófagos Associados a Tumores

TAS: Tecido Adiposo Subcutâneo

TAV: Tecido Adiposo Visceral

TCA: Terapia Celular Adotiva

TNF-alfa: Fator de Necrose Tumoral Alfa

T-VEC: Talimogene Laherparepvec

VEGF: Fator de Crescimento Endotelial Vascular

RESUMO

GARCIA, D.P.F. Obesidade e melanoma: implicações do acúmulo de tecido adiposo na progressão do tumor e na resposta terapêutica. 2024. 39f. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2024.

Palavras-chave: “obesidade”, “melanoma”, “imunoterapia”

INTRODUÇÃO: A obesidade está associada com o maior risco de desenvolvimento de algumas doenças crônicas não transmissíveis, incluindo alguns cânceres. Nos últimos anos, estudos mostraram a relação entre a obesidade e o melanoma, um tipo de câncer de pele que se manifesta através de mutações genéticas nas células melanocíticas.

OBJETIVO: Este trabalho tem como objetivo analisar a relação entre o acúmulo excessivo de tecido adiposo em pessoas obesas com o aumento do risco de desenvolvimento e progressão do quadro de melanoma, além da resposta terapêutica nesses pacientes.

MATERIAIS E MÉTODOS: Este trabalho consistirá em uma revisão bibliográfica de artigos científicos publicados a partir de 2008, utilizando bases de dados como PubMed, SciELO e SciFinder, sendo consultados também materiais de agências de saúde.

RESULTADOS: As alterações metabólicas causadas pela obesidade desempenham um papel importante na progressão e agressividade tumoral do melanoma, promovendo a proliferação, sobrevivência e invasão celular. Em contrapartida, foi observado que pacientes obesos com melanoma metastático apresentam uma maior taxa de resposta e sobrevida global ao serem tratados com imunoterapia e terapia direcionada, quando comparados a pacientes de IMC normal.

CONCLUSÃO: É possível concluir que a obesidade está fortemente associada à progressão e agressividade do melanoma, tornando-a um fator de risco relevante. No entanto, estudos recentes criam um paradoxo intrigante que desafia as noções anteriores sobre o impacto negativo da obesidade. Por isso, é essencial o investimento em novos estudos para entender essa relação complexa e desenvolver intervenções personalizadas para pacientes obesos.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Obesidade

A obesidade é um tópico que vem ganhando cada vez mais destaque na agenda pública internacional nas últimas décadas devido ao aumento exponencial do quadro mundial: desde 1990, a obesidade adulta mais que dobrou, enquanto a obesidade adolescente quadruplicou. A Organização Mundial de Saúde (2024) define a obesidade como “uma doença crônica complexa definida por depósitos excessivos de gordura que podem prejudicar a saúde”. A classificação para obesidade em adultos consiste na avaliação do IMC (índice de massa corporal) que é calculado pela divisão entre o peso em quilogramas pelo quadrado da altura em metros: IMC maior ou igual a 25 kg/m² é considerado sobrepeso, enquanto IMC igual ou superior a 30 kg/m² é caracterizado como obesidade (OMS, 2024). Vale ressaltar que, apesar do IMC continuar sendo uma ferramenta essencial para classificação do sobrepeso e obesidade, ele nem sempre reflete adequadamente a adiposidade, especialmente o tecido adiposo visceral que é mais metabolicamente ativo e tem uma maior conexão entre obesidade e câncer. Nesse caso, outras avaliações como a circunferência da cintura, relação cintura-altura e relação cintura-quadril podem ser utilizadas para associação do risco de câncer e obesidade (Mesquita *et al.*, 2023). Já a classificação em crianças e adolescentes é feita com base em desvios-padrão em relação à mediana de crescimento: para crianças menores de 5 anos, considera-se obesidade quando o peso para a altura está acima de 3 desvios-padrão da mediana dos Padrões de Crescimento Infantil da OMS, enquanto para crianças e adolescentes de 5 a 19 anos a obesidade é definido por um IMC para a idade superior a 2 desvios-padrão (OMS, 2024).

Estima-se que em 2022 mais de 890 milhões de adultos eram obesos, representando 16% da população mundial, enquanto 8% das crianças e adolescentes viviam com obesidade (160 milhões de jovens) (OMS, 2024). Uma projeção feita pela Federação Mundial de Obesidade em 2024 estima que, se a tendência se manter, até 2035 serão 1.53 bilhões de adultos com obesidade (World Obesity Federation, 2024). No Brasil, o cenário não é tão diferente: segundo dados levantados na Pesquisa Nacional de Saúde de 2019 realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (2020), a população de adultos obesos com 20 anos ou mais no país atingiu 26,8%, sendo mais que o dobro dos números obtidos em 2003 (12,2%).

Considerando os números alarmantes apresentados acima, surge uma necessidade de compreender melhor o impacto da obesidade no ser humano e como esse quadro poderia afetar outras comorbidades. Tendo isso em vista, nos últimos anos a obesidade foi estabelecida como fator de risco para diversas doenças crônicas não transmissíveis, tais como doenças cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2, osteoartrite, hipertensão e vários tipos de câncer, principalmente por conta do quadro inflamatório gerado pela liberação desregulada de citocinas em pacientes obesos. A liberação contínua de citocinas pode, por exemplo, aumentar o débito cardíaco, intensificando a propensão à hipertensão e outras doenças cardiovasculares. Já no caso da diabetes tipo 2, esse desbalanço pode diminuir a expressão dos receptores de insulina, causando uma inibição nas suas vias, resultando na resistência à insulina (Dhawan; Sharma, 2023). Ademais, a obesidade pode não só aumentar o risco de desenvolvimento como também intensificar a progressão e dificultar o tratamento de alguns tipos de câncer, como o câncer de pele.

1.2 Melanoma

O câncer de pele é caracterizado pelo crescimento anormal e descontrolado das células que compõem a pele e, segundo o Instituto Nacional de Câncer, é atualmente o câncer mais frequente no Brasil, correspondendo a cerca de 30% de todos os tumores malignos registrados no país (Brasil, 2022). Ele se divide em duas categorias: o câncer de pele não melanoma, mais frequente e com menor letalidade, e o melanoma, mais raro e com maior índice de mortalidade.

O câncer de pele não melanoma se divide em dois subtipos: o Carcinoma basocelular (CBC) e Carcinoma espinocelular (CEC). O CBC é o tipo mais comum, apresenta baixa letalidade e pode ser curado quando há um diagnóstico precoce. Ele manifesta-se nas células basais na camada mais profunda da epiderme e é mais frequente em regiões expostas ao sol. Já o CEC é o segundo tipo mais prevalente de câncer de pele, surgindo nas células escamosas nas camadas superiores da pele. Ainda que mais frequente nas áreas expostas ao sol, pode aparecer em todas as partes do corpo (Didona *et al.*, 2018). Por outro lado, o melanoma se desenvolve a partir dos melanócitos, as células responsáveis pela produção do pigmento melanina e se divide em 4 subtipos principais.

Ainda que o melanoma represente apenas 4% de todos os casos de câncer de pele no país, ele é o responsável pela maioria das mortes devido à elevada capacidade de metástase. Segundo levantamento da Estimativa de Incidência de

Câncer no Brasil 2023 realizada pelo Instituto Nacional de Câncer, no ano de 2020 foram registrados 325 mil novos casos de melanoma, sendo 175 mil em homens e 151 mil em mulheres. Ainda nesta estimativa, foram contabilizados 1.923 óbitos no mesmo ano, sendo 1.120 em homens e 803 em mulheres (Brasil, 2022).

1.2.1 Classificação e estágios

O Disseminativo Superficial é o tipo mais comum entre os melanomas, representando cerca de 70% de todos os casos, e geralmente se desenvolve nas pernas das mulheres e no tronco dos homens. Ele surge a partir de uma pinta já existente ou como uma nova lesão, é plano e fino com bordas irregulares e apresenta variação de cor podendo ter tons de marrom e vermelho (figura 1). O Nodular é o segundo mais comum, sendo também o subtipo mais agressivo e equivale a 15-20% dos melanomas diagnosticados. Normalmente é encontrado na face, tórax ou costas, tem formato de cogumelo e é marrom-escuro ou preto, mas também pode ser rosa ou vermelho. Ele tende a crescer para camadas mais profundas da pele e se espalha mais rapidamente que os outros, apresentando uma elevada taxa de invasão nas outras camadas da pele (figura 2) (Estados Unidos, 2024).

Figura 1: Melanoma Disseminativo Superficial



Fonte: Nambudiri, 2023

Figura 2: Melanoma Nodular



Fonte: Nambudiri, 2023

O Lentigo Maligno é mais comum em pessoas mais velhas e representa apenas 10% a 15% dos casos de melanoma. Ele surge a partir de lentigos pré-existentes e se apresenta na forma de uma grande mancha achatada com bordas irregulares e coloração castanha ou marrom. Na maioria das vezes se desenvolve em locais como rosto, orelhas e braços pela exposição regular ao sol sem proteção (figura 3). Já o Acral Lentiginoso é mais comum em pessoas de pele escura e representa menos de 5% dos casos. Ele surge como uma pequena mancha marrom ou preta nas solas dos

pés ou nas palmas das mãos, o que dificulta o diagnóstico (figura 4) (Estados Unidos, 2024).

Figura 3: Melanoma Lentigo Maligno



Fonte: Nambudiri, 2023

Figura 4: Melanoma Acral



Fonte: Nambudiri, 202

O melanoma se apresenta em 5 estágios: o estágio 0 ou “*in situ*” são lesões pré-malignas que ainda não ultrapassaram a epiderme; tumores de estágio I são aqueles que possuem espessura de no máximo 1 milímetro, pode ou não ser ulcerado e não se espalharam para outros tecidos; no estágio II estão os tumores primários com mais de 1 mm de profundidade, sem metástase e também podem ou não ser ulcerados; tumores em estágio III possuem espessura variável e já se disseminaram para os gânglios linfáticos ou tecidos ao redor; por último, o melanoma em estágio IV é o mais avançado e já se espalhou para outros órgãos do corpo, como fígado, pulmões e cérebro (Schadendorf *et al.*, 2018).

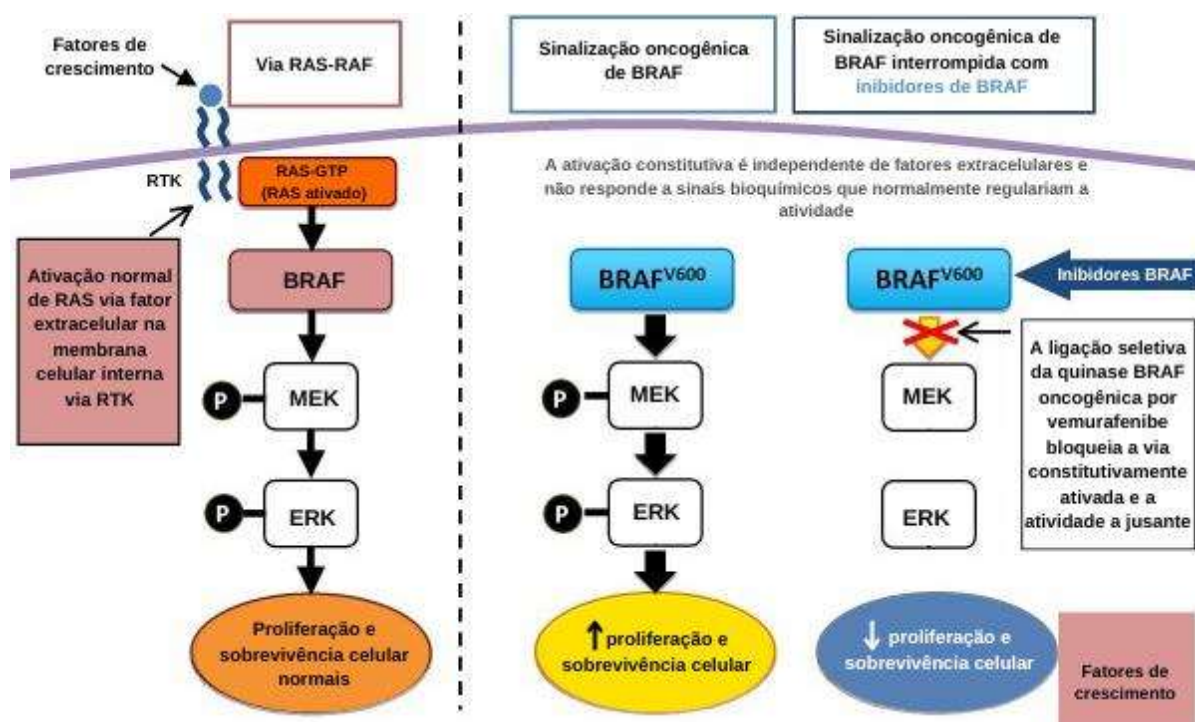
1.2.2 Mutações genéticas

O melanoma é caracterizado por uma série de mutações genéticas que levam ao crescimento descontrolado das células melanocíticas, sendo as vias de sinalização mutadas mais comuns a BRAF, NRAS e KIT.

As mutações em BRAF foram identificadas em aproximadamente 66% dos casos de melanoma (Sosman; Margolin, 2009), sendo 90% deles mutação BRAFV600E (substituição de um glutamato por valina na posição 600 da proteína BRAF) e 5-6% mutação BRAFV600K (substituição de uma lisina por valina). Essas mutações são responsáveis pela ativação contínua da proteína BRAF (figura 5) e,

consequentemente, hiperativação da via MAPK/ERK que promove o crescimento, sobrevivência e proliferação celular. Há ainda uma diminuição da senescência e apoptose celular, aumento do risco de migração celular e ativação de um potencial replicativo descontrolado (Ascierto *et al.*, 2012).

Figura 5: Via de sinalização de BRAF oncogênica



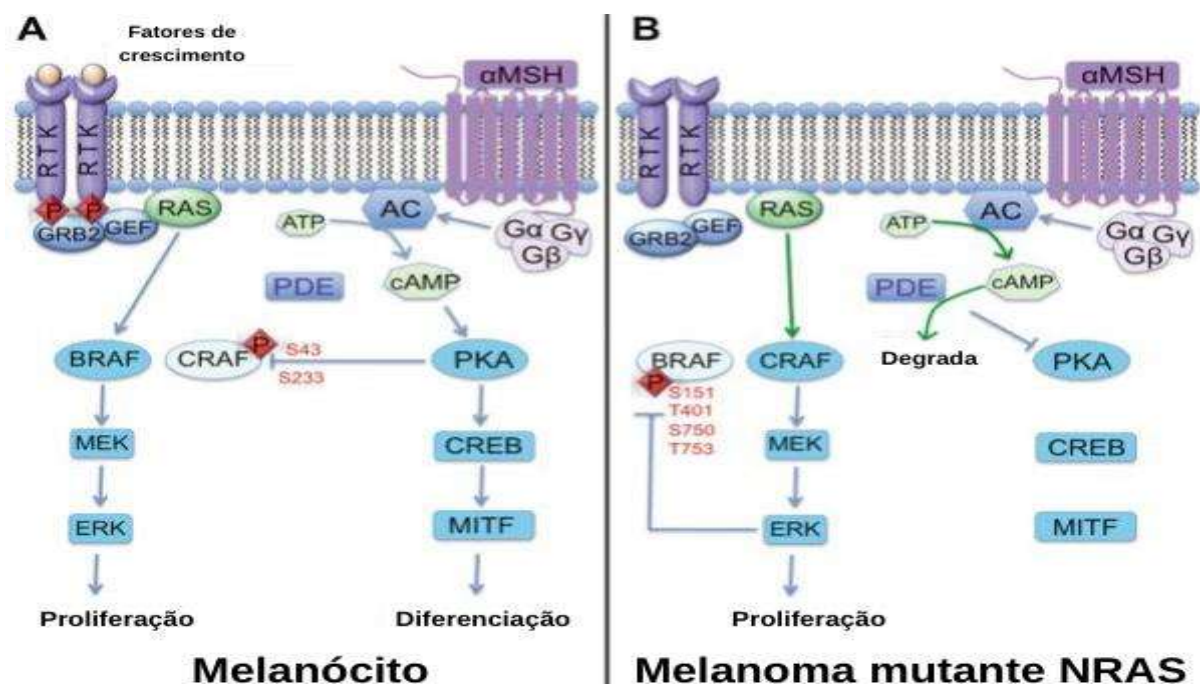
RTK: receptor tirosina quinase. Adaptação própria a partir de: Ascierto *et al.* (2012).

As mutações em NRAS geralmente afetam os códons Q61 (cerca de 80%), G12 ou G13 e foram encontradas em apenas 15% a 20% dos melanomas (Griewank *et al.*, 2014). Em um melanócito normal, ao ser estimulada pelo fator de crescimento, a GEF (fator de troca de nucleotídeos guanina) libera a GDP (Guanosina difosfato, que se liga a proteína RAS inativa), permitindo a ligação de GTP (Trifosfato de guanosina) e consequente ativação da RAS. O sistema então sofre uma regulação por proteínas ativadoras de GTPase que hidrolisam a GTP, retornando a RAS ao seu estado inativo (ligada a GDP). No melanoma, as mutações em RAS bloqueiam a GTPase, tornando-a insensível à inativação por proteínas ativadoras de GTPase. Isso faz com que a proteína RAS fique constantemente ativada, resultando na ativação desregulada da via MAPK/ERK (Fedorenko; Gibney; Smalley, 2012).

Além disso, nesses casos, a ativação da via MAPK/ERK não é exclusivamente dependente da ativação de BRAF. Novamente, em um melanócito normal, a via MAPK/ERK possui uma seletividade por BRAF devido a ativação da adenilase ciclase

que, ao ter sua atividade aumentada, leva a um acúmulo de cAMP (adenosina monofosfato cíclico) e consequente ativação de PKA (proteína quinase A). Isso faz com que CRAF receba fosforilação direta em dois sítios inibidores, causando sua inativação (Figura 6A). No melanoma mutante RAS, a ativação de MAPK/ERK mediada por CRAF ocorre por dois mecanismos simultâneos: a inativação de BRAF e a desregulação de PKA (Figura 6B) (Fedorenko; Gibney; Smalley, 2012).

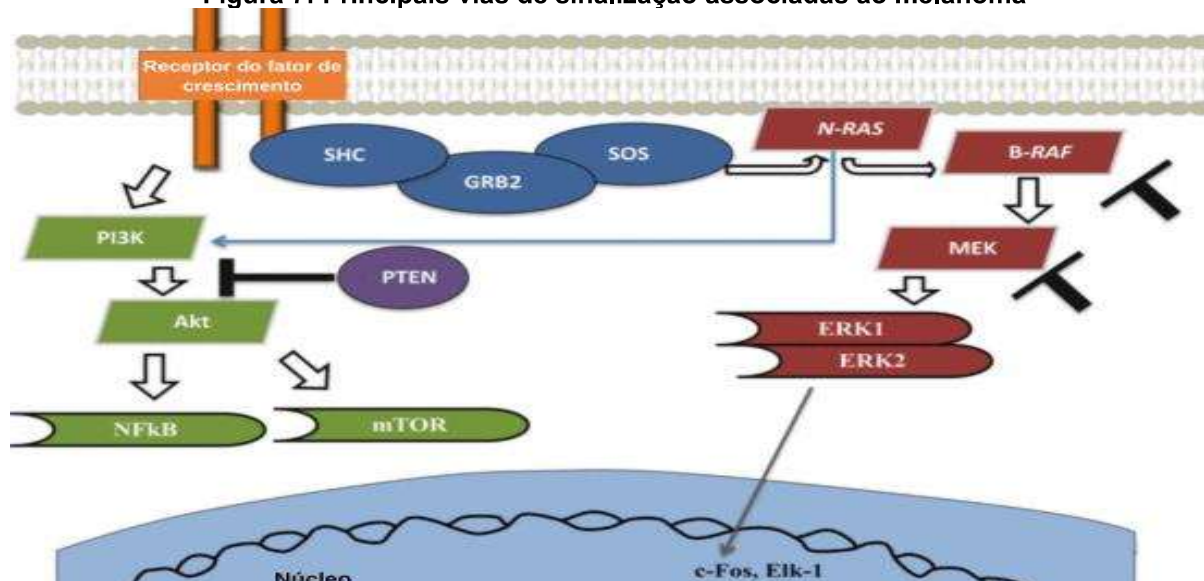
Figura 6: Via de sinalização de melanócito normal *versus* melanoma mutante em RAS



AC: adenilase ciclase. Adaptação própria a partir de: Fedorenko, Gibney e Smalley (2012).

Já as mutações de KIT variam de 2% a 21% dependendo do subtipo do melanoma e levam a ativação desregulada do receptor KIT, resultando em uma ativação persistente das vias MAPK e PI3K/AKT (figura 7) (Pham; Guhan; Tsao, 2020).

Figura 7: Principais vias de sinalização associadas ao melanoma



Adaptação própria a partir de Fecher, Amaravadi e Flaherty (2008).

1.2.3 Diagnóstico

De acordo com as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Melanoma Cutâneo aprovadas pela Portaria Conjunta nº19, de 25 de outubro de 2022, o diagnóstico clínico inicia-se com a identificação de uma lesão pigmentada suspeita que deve ser examinada em um ambiente iluminado e avaliada de acordo com dois possíveis critérios clínicos: o ABCDE (tabela 1) ou o checklist de sete pontos (tabela 2). A dermatoscopia, se realizada por profissionais experientes, pode ser realizada para uma maior especificidade e maior detalhamento. O paciente deve ser encaminhado para um médico especialista (dermatologista ou oncologista clínico ou cirúrgico) ao ser detectada a presença de quaisquer características dos critérios clínicos ABCDE ou qualquer característica mais relevante do checklist (Brasil, 2022).

Tabela 1 – Critérios clínicos ABCDE para diagnóstico de melanoma

Critério	Descrição
A	A ssimetria geométrica em dois eixos
B	B orda irregular
C	Pelo menos duas C ores diferentes na lesão
D	D íâmetro máximo > 6mm
E	E volução/mudança no aspecto da lesão

Fonte: Brasil (2022)

Tabela 2 - Identificação de melanoma com sete pontos

Características mais relevantes	Características menos relevantes
Mudança em tamanho de lesão	Inflamação
Pigmentação irregular	Sensação alterada ou de coceira
Borda irregular	Lesão maior do que as outras
	Exsudação / crostas da lesão

Fonte: Brasil (2022)

Além disso, a mesma portaria ainda determina que o diagnóstico histopatológico deve ser realizado por meio de biópsia excisional da lesão com margens de 1 a 2 mm de pele normal e com bainha de gordura. Caso não seja viável devido a tamanho ou localização, a biópsia incisional pode ser realizada na parte mais elevada ou enegrecida da lesão. É necessário que o laudo do exame inclua: espessura de Breslow, se há ulceração, estado da margem profunda e periférica, taxa mitótica dermal, existência de microssateliteose, desmoplasia pura e invasão linfovascular e angiolinfática. A espessura do tumor pode ser um indicativo no risco de metástase, enquanto a ulceração e a alta taxa mitótica podem ser vinculadas a um pior prognóstico (Brasil, 2022).

O estadiamento clínico é feito para melhor compreender a disseminação do tumor na pele e tecidos adjacentes, devendo incluir o estadiamento microscópico do tumor primário (espessura de Breslow) e a avaliação clínica, por imagem e biópsia, se indicada. A partir disso, determina-se alguns critérios para categorizar os estágios do melanoma: presença/ausência de ulceração, tamanho do tumor em relação à profundidade na derme (T1-T4), acometimento linfático (N0-N3) e metástases à distância (M0 ou M1). A avaliação molecular também é de interesse para o diagnóstico e, principalmente, para o tratamento do paciente. Uma vez identificadas as mutações envolvidas na neoplasia, é possível determinar uma linha de tratamento mais específica para agir nas vias intracelulares envolvidas (Brasil, 2022).

1.2.4 Fatores de risco

Alguns dos fatores de risco para o desenvolvimento de melanoma são a presença de nevos displásicos, lentigo maligno, nevos melanocíticos congênitos e uma alta quantidade de nevos comuns. Os fototipos I e II de Fitzpatrick – peles claras

e sensíveis ao sol que, quando expostas ao sol, se queimam ao invés de bronzear – também são fatores de risco junto à exposição solar intermitente, uso de camas de bronzeamento, queimaduras solares e histórico familiar. Conjuntamente, pacientes imunodeprimidos parecem ser mais suscetíveis ao melanoma: histórico de transplante de órgãos, infecção por HIV, neoplasia hematológica e uso de imunossupressores podem ser fatores de risco (Brasil, 2022).

1.2.5 Tratamentos

1.2.5.1 Tratamento cirúrgico

Uma vez que o melanoma é diagnosticado pela biópsia, o tratamento mais comum para estágios iniciais é a remoção cirúrgica, na qual uma excisão ampla é feita para a remoção do tumor com margens. Além disso, o linfonodo sentinela é o primeiro a drenar a área do tumor e, portanto, apresenta maior risco de invasão regional. Por isso, realiza-se uma biópsia nesses linfonodos e, caso seja detectada a presença de células cancerígenas, pode ser necessário remover um ou mais linfonodos afetados. Por último, a ressecção de metástases à distância é um recurso para alguns casos específicos podendo ter caráter paliativo ou curativo (Brasil, 2022).

1.2.5.2 Terapias direcionadas

Outra possibilidade são as terapias direcionadas para pacientes cujas células cancerígenas apresentam certas alterações genéticas, especialmente BRAF e MEK. Os inibidores de BRAF, como o Vemurafenibe, Dabrafenibe e Encorafenibe, retardam a progressão do melanoma ao inibir as vias hiperativas pela mutação genética em BRAF (Czarnecka *et al.*, 2020). Entretanto, ao longo do tempo, os pacientes podem desenvolver uma resistência ao tratamento com inibidores de BRAF (Ascierto *et al.*, 2012), por isso, desenvolveu-se os inibidores de MEK, como o Trametinibe, Cobimetinibe e Binimetinibe. Esses dois tipos de medicamentos são comumente utilizados como terapia direcionada combinada de modo a retardar ou interromper a progressão da doença, sendo o Dabrafenibe-Trametinibe um exemplo (Czarnecka *et al.*, 2020). Ainda que as mutações em KIT representam um número baixo no melanoma, alguns medicamentos direcionados como o Imatinibe podem afetar essas células mutadas e auxiliar no tratamento nesses casos (Griewank *et al.*, 2014).

1.2.5.3 Radioterapia

Como o melanoma é um tumor resistente à radioterapia em comparação a outros tipos de câncer, ela é utilizada apenas em casos específicos. A radioterapia pode ser realizada em tumores irresssecáveis, após a cirurgia para garantir que todas as células tumorais foram retiradas ou então como tratamento paliativo para aliviar os sintomas quando o melanoma já se disseminou para outras partes do corpo, especialmente cérebro e osso (Brasil, 2022).

1.2.5.4 Quimioterapia

Com os novos avanços no tratamento do melanoma, a quimioterapia, como a Dacarbazina, não é mais uma terapia de primeira linha, sendo utilizado mais como tratamento adjuvante em casos específicos de melanomas metastáticos (Brasil, 2022).

1.2.5.5 Imunoterapia

Atualmente, o tratamento mais avançado para melanoma é a imunoterapia, utilizada isoladamente ou em combinações. Esse tipo de tratamento consiste em potencializar a capacidade do organismo do paciente de combater o câncer, por meio da utilização de versões sintéticas de proteínas naturalmente presentes no sistema imunológico ou facilitando a liberação de células que atacam os tumores.

Uma das classes de imunoterapia são os inibidores de ponto de verificação imunológico (ICI): para impedir que as células T ataquem as células normais do corpo, o sistema imunológico utiliza “*checkpoints*”, proteínas que agem como interruptores para regular as células T, inibindo ou ativando-as e, conseqüentemente, regulando a resposta imunológica. Como as células do melanoma frequentemente utilizam-se da ativação desses *checkpoints* para evitarem serem atacados pelo sistema imunológico, os inibidores de ponto de verificação imunológico, administrados por via intravenosa, impedem que essas moléculas bloqueiem as células T, permitindo que o organismo ataque e mate as células cancerígenas (Carlino; Larkin; Long, 2021).

Esses inibidores têm dois principais alvos: a CTLA-4 (proteína 4 associada a linfócitos T citotóxicos), proteína que freia a ativação das células T, e o PD-1 (morte celular programada 1), receptor de proteína nas células T que se liga à proteína complementar PD-L1 (ligante de morte programada 1) e mantém o sistema imunológico regulado. O bloqueio desses alvos permite que as células T, agora

desenfreadas, se conectem às células do melanoma, atacando-as e destruindo o tumor (Leonardi *et al.*, 2020). O Ipilimumabe tem como alvo a CTLA-4 e foi o primeiro inibidor de *checkpoint* imunológico aprovado pelo FDA (*Food and Drug Administration*) em 2011 para o tratamento de melanomas irresssecáveis de estágio IV. Apesar de não ser mais linha de frente para esse tratamento, ainda é muito associado ao Nivolumabe para uma terapia combinada (Knight; Karapetyan; Kirkwood, 2023). Os medicamentos aprovados que têm como alvo o PD-1 são o Nivolumabe e o Pembrolizumabe, o primeiro aprovado em 2017 pelo FDA e o segundo em 2019, ambos para pacientes com melanoma em metástase (Leonardi *et al.*, 2020).

Ainda que o tratamento com ICIs isolados sejam vinculados a um aumento considerável na sobrevivência dos pacientes, as taxas de resposta permanecem baixas. Para contornar essa situação, foi proposto uma terapia combinada de inibidores de CTLA-4 e PD-1 utilizando Nivolumabe + Ipilimumabe que apresentaram resultados clínicos significativamente melhores que os dois medicamentos utilizados separadamente (Leonardi *et al.*, 2020). Segundo estudo conduzido por Larkin *et al.* (2015), a taxa de resposta da terapia combinada foi de 57,6% (em comparação a 43,7% do Nivolumabe e 19% do Ipilimumabe) e a média de sobrevida livre de progressão foi de 11,5 meses (versus 6,5 meses do Nivolumabe e 2,9 meses do Ipilimumabe). Por fim, a combinação de Nivolumabe + Ipilimumabe foi aprovada pelo FDA em 2015, sendo indicado principalmente para pacientes com resistência primária ou secundária aos inibidores de PD-1 (Leonardi *et al.*, 2020).

Além disso, outra frente da imunoterapia é a terapia de vírus oncolítico talimogene laherparepvec (T-VEC) aprovado em 2015 pelo FDA para tratamento de melanomas avançados que não podem ser retirados cirurgicamente na pele e linfonodos e, até o momento, é a única terapia oncológica viral aprovada (Knight; Karapetyan; Kirkwood, 2023). O T-VEC é um vírus HSV-1 oncolítico geneticamente modificado para infectar e matar apenas células cancerígenas. Ele é injetado diretamente no tumor, acelerando também a resposta imunológica do organismo (Leonardi *et al.*, 2020).

Uma outra alternativa é a terapia celular adotiva (TCA) com linfócitos infiltrantes de tumor (LIT): o tumor é removido cirurgicamente e os linfócitos T do próprio paciente são coletados, multiplicados e, posteriormente, injetados via intravenosa no paciente

juntamente com a interleucina-2 para estimular sua ativação, permitindo que os LITs reconheçam e ataquem as células cancerígenas. Essa terapia é indicada para pacientes com melanoma metastático quando outros tratamentos não foram eficazes e possui muitos efeitos colaterais (Knight; Karapetyan; Kirkwood, 2023).

2 OBJETIVO

O trabalho a ser apresentado visa analisar a relação entre a secreção desregulada de adipocinas e outros possíveis processos decorrente do acúmulo de tecido adiposo em pacientes obesos com a progressão do quadro de melanoma e a resposta aos tratamentos mais atuais disponíveis. Essa análise tem como objetivo trazer uma visão mais clara e objetiva da obesidade como fator de risco para o melanoma.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Esse trabalho será feito por meio de uma revisão de artigos científicos publicados a partir de 2008 acerca do tema abordado, considerando publicações tanto em português como em inglês. Para a pesquisa, serão utilizados bancos de dados científicos como PubMed, SciELO, SciFinder e Google Scholar. As palavras-chaves utilizadas nas pesquisas serão as seguintes, em inglês e português, separadas ou em conjunto: “melanoma”, “obesidade”, “adipocinas”, “câncer de pele”, “tratamentos melanoma”, “imunoterapia no tratamento de melanoma”, “obesidade e câncer”.

Além disso, serão consultados também os materiais disponíveis nos sites institucionais de agências de saúde, como a IARC (*International Agency For Research On Cancer*), Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) e OMS (Organização Mundial da Saúde). Ao final, será realizada uma análise crítica acerca das informações obtidas.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2024), a obesidade é definida como uma doença crônica complexa caracterizada pelo acúmulo excessivo de tecido adiposo que pode prejudicar a saúde. O tecido adiposo (TA) é o principal componente da hipoderme, camada mais profunda da pele, sendo formado principalmente por adipócitos. Ele pode ser classificado como tecido adiposo branco (TAB) ou marrom (TAM): o TAB atua principalmente como reserva de energia na forma de gordura, enquanto o TAM é responsável pela oxidação de lipídios para produção de calor. O TA pode estar localizado ao redor de órgãos internos, chamado de tecido adiposo visceral (TAV), ou embaixo da pele, denominado tecido adiposo subcutâneo

(TAS). O TAV é metabolicamente mais ativo, possuindo uma maior porcentagem de adipócitos grandes, além de uma maior quantidade de células inflamatórias e imunes (Olszańska; Pietraszek-Gremplewicz; Nowak, 2021).

4.1 Adipocinas

Anteriormente, acreditava-se que a função fisiológica do TA se restringia ao armazenamento de energia e à proteção a baixas temperaturas, no entanto, atualmente ele é considerado um órgão complexo com funções reguladoras endócrinas, imunológicas e metabólicas. Os adipócitos são fonte de diversos efetores, liberando hormônios e moléculas bioativas denominadas adipocinas que possuem efeitos pleiotrópicos, regulando respostas metabólicas locais e sistêmicas. Em condições normais, estas adipocinas regulam alguns processos fisiológicos ligados ao controle de apetite e balanço energético, como sensibilidade à insulina, metabolismo lipídico, angiogênese e homeostase da glicose. Contudo, o acúmulo excessivo de tecido adiposo apresentado em pacientes obesos causa um desbalanço nesse microambiente sensível, afetando o tamanho e o número de adipócitos (hiperplasia), consequentemente alterando seus processos fisiológicos. (Booth *et al.*, 2015).

Uma das funções dos adipócitos que acaba sendo desregulada é a secreção de adipocinas, principalmente a redução da síntese de adiponectina e aumento da produção de leptina. Esses hormônios têm ações antagônicas em relação à carcinogênese e estão diretamente envolvidos na progressão do melanoma. Algumas outras adipocinas também podem estar envolvidas nesse processo e serão exploradas mais detalhadamente (Booth *et al.*, 2015).

Tabela 2: Comparação da expressão de adipocinas no melanoma em pacientes obesos

Molécula	Expressão Tipo celular	Tipo de tecido adiposo		Nível na obesidade	Função Biológica Principal	Importância no melanoma
Leptina	Adipócitos, pré-adipócitos	TAS, TAV	TAB, TAM	↑ no sangue	Controle de saciedade e balanço energético	Promove proliferação, sobrevivência e migração celular. Níveis elevados estão associados ao aumento do risco de melanoma e metástase
Adiponectina	Adipócitos	TAS, TAV	TAB	↓ no sangue ↓ no TA	Homeostase do metabolismo de carboidratos e lipídeos, fator anti-inflamatório e anti-tumoral	Baixos níveis promovem o crescimento e agressividade do melanoma
Visfatina	Células imunes	TAS, TAV	TAB	↑ no plasma	Regulação energética celular, regulação da biossíntese de NAD, ação mimética à insulina	Promove o crescimento tumoral estimulando a angiogênese e proliferação celular. Acelera a resistência ao tratamento com inibidores de BRAF
Osteopontina	Adipócitos	TAS, TAV	sem dados	↑ no sangue ↑ no TA	Envolvida na resposta imune e inflamatória	Favorece a angiogênese, aumenta taxa de proliferação, sobrevivência e migração celular, regula a resposta imune de sobrevivência tumoral
Resistina	Células imunes, adipócitos, pré-adipócitos	TAS, TAV	TAB	↑ sangue ↑ no TA	Regulação do metabolismo da glicose e resistência à insulina	Promove desenvolvimento e metástase tumoral, diminui a eficácia no tratamento com dacarbazina

Adaptação própria a partir de: Olszańska, Pietraszek-Gremplewicz e Nowak (2021)

4.1.1 Leptina

A leptina é um hormônio peptídico produzido pelos adipócitos e pré-adipócitos, secretado principalmente pelo tecido adiposo branco e mais expresso no tecido adiposo subcutâneo em comparação ao visceral (Li; Li; 2016). Sua produção é influenciada por vários fatores, incluindo insulina, glicocorticóides, TNF-alfa e prostaglandinas (Karimi *et al.*, 2016). Os níveis de leptina no sangue estão diretamente relacionados à quantidade de gordura corporal e, uma vez na corrente sanguínea, a leptina exerce suas funções atuando em alvos como o sistema nervoso central (SNC), músculos, fígado e o próprio tecido adiposo. A função primária dessa adipocina é o controle da saciedade e balanço energético por meio de sua ação no hipotálamo (Olszańska; Pietraszek-Gremplewicz; Nowak, 2021).

A leptina se liga aos receptores de leptina que se apresentam em seis diferentes isoformas, denominadas ObRa - ObRf. A forma longa ObRb é uma proteína com um único domínio transmembrana expressa em todo o SNC, com maior atuação no hipotálamo e que media a maioria das funções biológicas da leptina. A leptina ativa a isoforma longa do receptor de leptina no hipotálamo, atuando na estimulação da transcrição regulada por POMC (proopiomelanocortina) / CART (transcrito regulado por cocaína e anfetamina) e na supressão de neuropeptídeo Y e AgRP (proteína relacionada ao Agouti) (Booth *et al.*, 2015). Esse processo gera um aumento da ativação de melanocortina 3 e 4, suprimindo o apetite (Karimi *et al.*, 2016). O estado

de jejum induz um *feedback* negativo, diminuindo a concentração de leptina e consequentemente revertendo as ações acima (Booth *et al.*, 2015).

Indivíduos obesos apresentam níveis elevados de leptina no sangue; contudo, não manifestam seus efeitos anorexígenos de maneira acentuada (Izquierdo *et al.*, 2019). Esse fenômeno ocorre devido à resistência à leptina, uma característica marcante em pessoas obesas. Enquanto os níveis circulantes de leptina em uma pessoa saudável variam entre 5-10 ng/mL, em pacientes obesos esses valores podem atingir 100 ng/mL, chegando a até mesmo 250 ng/mL em casos de obesidade mórbida (Booth *et al.*, 2015). A resistência pode ser decorrente de uma sinalização inadequada nos receptores longos de leptina, de estresse no retículo endoplasmático ou de um transporte prejudicado de leptina através da barreira hematoencefálica (BHE) devido ao desenvolvimento de resistência ao transportador da BHE. No entanto, os mecanismos moleculares que contribuem para a resistência à leptina ainda não estão completamente elucidados (Izquierdo *et al.*, 2019).

Gogas *et al.* (2008) indicou que níveis elevados de leptina são um fator de risco para melanoma por meio de um estudo de caso-controle. Essa adipocina pode agir como um fator pró-tumoral em diversos tipos de câncer, incluindo o melanoma, ao estimular o crescimento e a proliferação das células tumorais (Olszańska; Pietraszek-Gremplewicz; Nowak, 2021). Ao ligar-se aos receptores no SNC ou na periferia, a leptina desencadeia a fosforilação e ativação da JAK2 (janus quinase 2). Com a JAK2 ativada, diversas vias de sinalização importantes são estimuladas, incluindo MAPK e PI3K, que desempenham um papel fundamental na regulação do crescimento, sobrevivência e proliferação celular (Booth *et al.*, 2015). Ademais, a leptina atua de forma autócrina no melanoma, uma vez que as células do melanoma expressam tanto o receptor de leptina (ObR) quanto a própria leptina, o que não acontece nos melanócitos normais (Ellerhorst *et al.*, 2010). Ao ligar-se aos receptores na superfície das células tumorais, a leptina produzida por essas mesmas células também ativa a via MAPK (Olszańska; Pietraszek-Gremplewicz; Nowak, 2021). Ao criar esse ciclo de retroalimentação, no qual a célula do melanoma estimula seu próprio crescimento ao produzir e responder a leptina, aumenta-se o risco de progressão e agressividade do tumor (Ellerhorst *et al.*, 2010).

A leptina também exerce uma função pró-inflamatória, impactando a produção de citocinas, nos processos inflamatórios e na imunidade celular (Karimi *et al.*, 2016). É estruturalmente similar às citocinas do tipo I e seu receptor faz parte da família de receptores de citocinas de classe I. Entre suas ações pró-inflamatórias está a promoção da produção de prostaglandinas e a liberação de espécies reativas de oxigênio (Oba *et al.*, 2016).

Outro mecanismo decorrente da ação autócrina da leptina no melanoma é o favorecimento da angiogênese. Neste caso, a leptina estimula a expressão de VEGF (fator de crescimento endotelial vascular), promovendo a formação de novos vasos sanguíneos e facilitando o fornecimento de oxigênio às células tumorais (Booth *et al.*, 2015). Estudos indicaram que tumores de camundongos obesos exibem níveis significativamente mais altos de VEGF quando comparados a camundongos magros. No entanto, ainda que a expressão de VEGF em melanomas tenha sido correlacionada positivamente com o tamanho do tumor, não foi possível estabelecer uma correlação com o nível de leptina no plasma do hospedeiro (Brandon *et al.*, 2009). Isso sugere que a obesidade contribui para um crescimento tumoral mais agressivo não exclusivamente pela ação da leptina e que diversos mecanismos estão envolvidos nesse processo.

4.1.2 Adiponectina

Outra adipocina importante na correlação da obesidade e do melanoma é a adiponectina. Esse hormônio é secretado no plasma sanguíneo e sua principal fonte de produção é o tecido adiposo branco visceral (Bocian-Jastrzębska; Malczewska-Herman; Kos-Kudła, 2023). A adiponectina está envolvida na homeostase do metabolismo de carboidratos e lipídeos, atuando na sensibilização da insulina e, nos músculos esqueléticos, através do aumento da captação de glicose e a oxidação de ácidos graxos (Olszańska; Pietraszek-Gremplewicz; Nowak, 2021).

A concentração de adiponectina é inversamente relacionada ao IMC, por tanto, indivíduos obesos apresentam uma concentração plasmática menor, assim como a expressão de seus receptores também é diminuída. Em pessoas saudáveis, sua concentração pode variar entre 5-50 µg/mL (Bocian-Jastrzębska; Malczewska-Herman; Kos-Kudła, 2023) e esses níveis podem diminuir em até 50% em pacientes obesos (Karimi *et al.*, 2016).

Os receptores de adiponectina, chamados de AdipoR1 e AdipoR2, fazem parte da família de receptores de sete domínios transmembrana e estão presentes em diversos tecidos, apresentando um efeito pleiotrópico (Bocian-Jastrzębska; Malczewska-Herman; Kos-Kudła, 2023). Esses receptores estão envolvidos no mecanismo de proteção contra apoptose, uma vez que estimulam a enzima ceramidase, aumentando os níveis de esfingosina 1-fosfato e diminuindo a ceramida intracelular, que atua como molécula pró-apoptótica. O receptor AdipoR1, apesar de estar presente em diversos tecidos como hipotálamo e fígado, é encontrado em maior quantidade no músculo esquelético. Ao ligar-se à adiponectina, a via AMPK (proteína quinase ativada por AMP) é estimulada direta e indiretamente. Já o AdipoR2 é predominantemente presente no fígado, sendo encontrado também no TAB e tecido vascular. Ele influencia a atividade do PPAR-alfa (receptor ativado por proliferador de peroxissoma), regulando o metabolismo lipídico ao aumentar a oxidação de ácidos graxos e reduzir a síntese lipídica (Booth *et al.*, 2015). É importante ressaltar que tanto as células de melanoma quanto os melanócitos expressam AdipoR1 e AdipoR2 (Olszańska; Pietraszek-Gremplewicz; Nowak, 2021).

Em condições normais, a adiponectina possui uma ação anti-inflamatória e antiproliferativa, sendo considerada um fator antitumoral pela sua ação diretamente nas células tumorais e pelos seus efeitos de sensibilização à insulina (Olszańska; Pietraszek-Gremplewicz; Nowak, 2021). A regulação da proliferação celular é feita através da ativação da via AMPK que suprime a sinalização de PI3K, mTOR e NF-κB, dificultando a proliferação celular descontrolada e a sobrevivência das células tumorais (Bocian-Jastrzębska; Malczewska-Herman; Kos-Kudła, 2023). A adiponectina também modula a sensibilização da insulina, que desempenha um papel importante na homeostase da proliferação celular.

Uma vez que a concentração de adiponectina em pacientes obesos é reduzida, os efeitos de proteção contra tumores que a adiponectina pode oferecer são drasticamente diminuídos e, por isso, pode promover o crescimento do melanoma e aumentar sua agressividade (Olszańska; Pietraszek-Gremplewicz; Nowak, 2021).

4.1.3 Visfatina

A visfatina é uma adipocina pró-inflamatória com duas formas bioativas: NAMPT (nicotinamida fosforibosiltransferase) e PBEF (fator de aumento da colônia de

células pré-B). A primeira é a forma enzimática que limita a taxa de biossíntese de NAD, enquanto a segunda atua como uma citocina de maneira extracelular (Rajput; Sharma; Yadav, 2022). Ela é expressa predominantemente no TAV, principalmente por macrófagos infiltrantes do TAB, mas está presente em diversos outros tecidos como linfócitos, músculos esqueléticos e hepatócitos.

As funções principais da visfatina são a regulação energética celular, a regulação da biossíntese de NAD e sua ação mimética à insulina (Olszańska; Pietraszek-Gremplewicz; Nowak, 2021). Ademais, a visfatina pode agir como fator pró-tumoral ao aumentar a expressão de VEGF, metaloproteases (MMP-2 e MMP-9) e citocinas pró-inflamatórias, promovendo a angiogênese e outros distúrbios epiteliais (Rajput; Sharma; Yadav, 2022). Ainda na promoção tumoral, a visfatina estimula a proliferação das células do melanoma por conta da liberação exacerbada de interleucinas 6 e 8, decorrentes da ativação das vias PI3K/Akt/NF- κ B ou ROS. O NF- κ B também pode ser ativado pelas espécies reativas de oxigênio, induzindo uma produção ainda maior de citocinas pró-inflamatórias (Olszańska; Pietraszek-Gremplewicz; Nowak, 2021). Os receptores envolvidos na sinalização da visfatina permanecem desconhecidos, mas suspeita-se de que sua ligação seja feita com os receptores de insulina (Rajput; Sharma; Yadav, 2022).

Indivíduos obesos possuem um nível elevado de visfatina no sangue. De acordo com uma meta-análise realizada por Chang *et al.* (2011), foi identificada uma correlação entre altas concentrações plasmáticas de visfatina com obesidade/sobrepeso, além de uma associação positiva dos níveis de visfatina e a resistência à insulina. Além disso, quando comparado aos melanócitos, as células de melanoma humano apresentaram concentrações maiores de visfatina (Olszańska; Pietraszek-Gremplewicz; Nowak, 2021).

Também foi constatado que a resistência aos inibidores de BRAF ocorreram mais rápido em linhas de células de melanoma com superexpressão de visfatina. Considerando suas formas de atuação e a concentração elevada em pacientes obesos, a visfatina pode não só piorar a progressão do melanoma como torná-lo mais agressivo (Olszańska; Pietraszek-Gremplewicz; Nowak, 2021).

4.1.4 Osteopontina

A osteopontina é uma glicoproteína fosforilada que pode ser expressa em até 5 isoformas. Ela é expressa em diversas células, incluindo os adipócitos, é secretada no sangue e atua como uma citocina multifuncional, regulando a inflamação, resposta imune e a remodelação tecidual. Em indivíduos obesos, esse hormônio apresenta níveis elevados no sangue, no plasma e no TA, indicando uma correlação positiva com a porcentagem de gordura corporal. Além disso, ela é super expressa em células tumorais, tendo mais expressão em células do melanoma do que em melanócitos (Olszańska; Pietraszek-Gremplewicz; Nowak, 2021). A sinalização da osteopontina é feita por meio de receptores que abrangem principalmente duas famílias: os receptores CD44 regulam a migração, invasão, angiogênese e metástase, enquanto as integrinas permitem que as células façam ligação com a matriz celular e transduzam sinais celulares (Moorman *et al.*, 2020).

A osteopontina é um fator pró-tumoral, estimulando o crescimento e promovendo a metástase do melanoma a partir de diversos processos biológicos. Ela favorece a angiogênese por meio do aumento da ativação e infiltração de TAMs no microambiente tumoral (Olszańska; Pietraszek-Gremplewicz; Nowak, 2021), além de aumentar a taxa de proliferação, migração e invasão celular pela ativação da via ERK/MAPK (Zhao; Huang, 2021). Além disso, a ativação da integrina $\alpha\beta3$ também está envolvida no crescimento invasivo das células do melanoma através da ativação de duas vias: a pró MMP-9 mediada por NIK (fator nuclear indutor quinase) e MEKK1 (proteína quinase ativada por mitógeno quinase 1), e a pró MMP-2 mediada por NF- κ B (Olszańska; Pietraszek-Gremplewicz; Nowak, 2021).

Estudos mais recentes indicam que a osteopontina atua também como um ponto de verificação imune para regular negativamente a ativação de células T por meio da regulação da polarização de macrófagos no microambiente tumoral. A osteopontina também pode servir como biomarcador potencial para progressão da doença e prognóstico, visto que níveis elevados estão correlacionados com mau prognóstico em pacientes com melanoma, especialmente para metástase (Moorman *et al.*, 2020).

4.1.5 Resistina

A resistina é uma adipocina pró-inflamatória secretada pelo TAB e expressa majoritariamente nos macrófagos e nas células mononucleares do sangue periférico. Foi observado que seu nível no sangue e no TA eram aumentados em indivíduos obesos quando comparado com aqueles de peso normal, indicando uma correlação entre obesidade e resistina. A resistina é conhecida por afetar o metabolismo da glicose de maneira antagônica à insulina, sendo bastante associada à resistência da mesma (Olszańska; Pietraszek-Gremplewicz; Nowak, 2021). Apoiando a afirmação anterior, foi demonstrado que a neutralização da resistina pode melhorar os níveis de glicose no sangue e a sensibilidade à insulina (Booth *et al.*, 2015). Essa adipocina também induz um estado pró-inflamatório no organismo, impulsionando a produção de interleucinas 6, 8 e TNF-alfa no tecido adiposo (Kim; Kim; Lee, 2024).

Ainda que a relação entre os níveis de resistina e a progressão do melanoma ainda não tenha sido completamente estabelecida, existem estudos *in vitro* já disponíveis que demonstram a ação pró-tumoral dessa adipocina. Essa ação ocorre por meio de alguns mecanismos: a proliferação das células tumorais é aumentada pela ativação da via PI3K/Akt e a angiogênese é estimulada pela indução da expressão de metaloproteases de matriz (MMPs) e receptor de VEGF (Kim; Kim; Lee, 2024). Além disso, a resistina pode aumentar a capacidade de migração e invasão de células tumorais pela modulação da transição epitelial-mesenquimal (EMT). Esse processo ocorre pela diminuição da expressão do supressor de metástase Kiss1 e aumento do repressor transcricional 1 da família snail (Olszańska; Pietraszek-Gremplewicz; Nowak, 2021). Por último, essa adipocina pode elevar a expressão de NFkB pela ativação da via p38/MAPK, promovendo o desenvolvimento e metástase do tumor (Booth *et al.*, 2015). A resistina pode ainda diminuir a eficácia do tratamento quimioterápico com dacarbazina por induzir níveis aumentados de caveolina 1 e glicoproteína P (Olszańska; Pietraszek-Gremplewicz; Nowak, 2021).

4.1.6 Interleucinas

A interleucina-6 é uma proteína secretora glicosada produzida no TA especialmente nos macrófagos e apresenta níveis elevados no sangue de indivíduos obesos. Em condições fisiológicas, essa adipocina é responsável pela indução da produção de interleucina-2 e fator de crescimento endotelial, além de estimular a diferenciação de linfócitos B e ter um papel chave no controle do equilíbrio das células

T reguladoras. Ainda que seus mecanismos de ação acerca da progressão do melanoma não estejam completamente elucidados, sabe-se que pacientes com melanoma que possuem uma expressão elevada de interleucina-6 apresentam uma sobrevida mais curta, podendo servir como potencial biomarcador de prognóstico (Olszańska; Pietraszek-Gremplewicz; Nowak, 2021).

4.2 Estresse oxidativo

Além da liberação desregulada de adipocinas, outra característica marcante da obesidade é o estresse oxidativo sistêmico proveniente do próprio tecido adiposo. Pacientes obesos possuem capacidade antioxidante reduzida, aumento dos produtos da oxidação lipídica sérica e elevada produção de espécies reativas de oxigênio (ROS). Ademais, nota-se um quadro de hipóxia do tecido adiposo nesses pacientes por conta da expansão dos adipócitos, consequentemente aumentando sua distância com os capilares e diminuindo a vascularização (Karimi *et al.*, 2016).

O estresse oxidativo apresenta um papel significativo na iniciação e progressão de diversos tipos de cânceres, incluindo o melanoma, por meio de mecanismos regulatórios que favorecem a instabilidade genômica, a ativação da oncogene e a angiogênese. Esses mecanismos são, em sua maioria, mediados pelos altos níveis de ROS. As vias MAPK podem ser ativadas diretamente por ROS, causando a ativação exacerbada de NF- κ B (fator nuclear kappa B) que atua na sobrevivência, proliferação e apoptose celular, assim como regula a inflamação e a resposta imunológica. Os altos níveis de ROS conseguem inibir a apoptose também por meio da inativação de p53, gene supressor do tumor e regulador da apoptose, e ativação da via PI3K/Akt (Bisevac *et al.*, 2018).

A taxa de invasão tecidual e metástase também sofre influência do estresse oxidativo ao que ROS aumenta a secreção de MMPs na matriz extracelular. Da mesma maneira, a liberação de VEGF e angiopoietina favorece a angiogênese e, consequentemente, favorece a progressão tumoral (Bisevac *et al.*, 2018). O estresse oxidativo pode, ainda, alterar a oncogene BRAF, induzindo a mutação somática BRAFV600E que ocorre na maioria dos melanomas (Jelic *et al.*, 2021).

4.3 Resistência à insulina

A insulina é um hormônio anabólico produzido e secretado pelas células beta das ilhotas pancreáticas em resposta ao aumento dos níveis circulantes de glicose

que normalmente ocorre após as refeições. Uma vez liberada no sangue, ela circula pelo corpo e se liga nos receptores de insulina nas superfícies celulares, iniciando múltiplas cascatas de sinalização que levam ao aumento da captação de glicose, progressão do ciclo celular e síntese de proteínas. Uma das vias normalmente ativadas pela insulina é a PI3K/Akt por meio dos substratos dos receptores de insulina (Hopkins; Goncalves; Cantley, 2016).

Na obesidade, o quadro de inflamação crônica gerado pelas adipocinas e pelo estresse oxidativo podem induzir a resistência à insulina e até mesmo a diabetes mellitus tipo 2. Em uma resposta compensatória à falta de captação de insulina pelas células, o organismo desses indivíduos aumenta a secreção pancreática de insulina, levando a um quadro de hiperinsulinemia (Karimi *et al.*, 2016).

Outro fator importante na correlação da resistência à insulina com a progressão do melanoma é o IGF-1 (fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1) e o IGF-2 (fator de crescimento semelhante à insulina tipo 2) que são secretados pelo fígado em resposta ao hormônio de crescimento. As IGFBPs (proteínas de ligação do IGF) se ligam ao IGF-1 livre no sangue, inibindo a ligação com seu receptor (IGF-1R) regulando então os níveis de IGF-1 bioativos na circulação. A hiperinsulinemia estimula a produção hepática de IGF-1 ao mesmo tempo que suprime a produção de IGFBP-1, causando um desbalanço na proporção IGF-1/IGFBP. Os níveis de IGF-2 bioativos são regulados por IGFBPs e se correlacionam com o IMC, apresentando níveis elevados em pacientes obesos (Hopkins; Goncalves; Cantley, 2016).

As células cancerígenas, incluindo as do melanoma, apresentam uma superexpressão de receptores de insulina e IGF-1R causando, em conjunto com os níveis elevados de insulina e IGF-1, uma ativação exacerbada das vias PI3K/Akt e ERK. Esse processo resulta na promoção da proliferação e sobrevivência das células tumorais, aumentando o risco de desenvolvimento e progressão do melanoma. O IGF-1 e o IGF-2 podem também induzir a angiogênese ao aumentar a produção de VEGF (Karimi *et al.*, 2016). Além disso, a sinalização via IGF-2 reduz a apoptose nas células tumorais, promovendo a sobrevivência celular (Belfiore *et al.*, 2023). Como a obesidade e resistência à insulina apresentam um alto risco para progressão do câncer, é de suma importância que sejam elaborados tratamentos personalizados para esses pacientes.

4.4 Resposta imunológica

A resposta imunológica induzida pela obesidade e suas consequências segue sendo um dos grandes paradoxos na correlação do acúmulo excessivo de tecido adiposo com a progressão do melanoma e resposta terapêutica.

A obesidade induz um quadro de inflamação sistêmica crônica que pode levar à disfunção de células imunológicas fundamentais na resposta antitumoral, suprimindo suas funções e permitindo que o melanoma escape do controle imunológico e continue se espalhando. Ela reduz significativamente a quantidade e atividade das células NK (*natural killers*) e prejudica a função das células dendríticas, essenciais para a apresentação de antígenos e ativação das células T. Além disso, indivíduos obesos apresentam quantidade aumentada de células imunossupressoras infiltrantes de tumor, como macrófagos e células supressoras derivadas de mielóide, criando um ambiente mais favorável ao crescimento tumoral (Smith *et al.*, 2020).

As células T também são diretamente afetadas pela obesidade: Wang *et al.* (2019) demonstrou que a obesidade resulta na disfunção das células T mediada por PD-1, além de impactar no crescimento mais rápido de tumores melanomas em camundongos obesos. O primeiro estudo comparativo foi realizado em camundongos controle (dieta com 10% de gordura) versus camundongos obesos (dieta com 60% de gordura): foi observado uma liberação aumentada de PD-1 nos camundongos obesos, chegando a ter uma expressão duas vezes maior em relação às células T de controle. O segundo estudo foi realizado com voluntários humanos categorizados em obesos (IMC ≥ 30) e não obesos (IMC < 30): foi verificado que, em indivíduos obesos, as células T tiveram a expressão de PD-1 aumentada e a função proliferativa diminuída em comparação com doadores não obesos. Também foi demonstrado que, em comparação com o controle, camundongos obesos apresentaram crescimento tumoral de melanoma muito mais rápido, além de possuírem maiores taxas de ulceração, necrose e invasão tumoral (Wang *et al.*, 2019).

Em contrapartida, novos estudos indicam que pacientes obesos com melanoma apresentam melhora na resposta e sobrevivência quando tratados com terapias direcionadas e imunoterapias (Wang *et al.*, 2019). Os mecanismos para tal reação ainda não foram completamente elucidados e, por isso, ainda são necessárias mais pesquisas no envolvimento da obesidade com a progressão do melanoma.

4.5 Influência da obesidade no tratamento de melanoma

4.5.1 Imunoterapia e terapia direcionada

Anteriormente, acreditava-se que a obesidade estava atrelada a piores prognósticos em pacientes com melanoma. No entanto, como mencionado anteriormente, estudos mais recentes apontam que existe uma associação da obesidade com resultados melhores no tratamento de melanoma metastático (Murphy; Longo, 2019).

McQuade *et al.* (2018) conduziu uma análise retrospectiva multicoorte de pacientes com melanoma metastático tratados com terapia direcionada, imunoterapia ou quimioterapia para estabelecer uma relação com a obesidade. O estudo foi realizado com um total de 1918 pacientes com melanoma metastático divididos nas 6 coortes independentes: 2 coortes de terapia direcionada, sendo uma de pacientes tratados com dabrafenibe e trametinibe (n=599) e outra com vemurafenibe e cobimetinibe (n=240); 2 coortes de imunoterapia, sendo uma de ipilimumabe + dacarbazina (n=207) e uma com inibidores de PD-1/PD-L1 (nivolumabe, n=73; pembrolizumabe, n=261; atezolizumabe, n=8); 2 coortes de quimioterapia utilizando dacarbazina. A classificação do IMC foi dividida em normal (18 a < 25, n=693), sobrepeso (25-29,9, n=711) e obeso (≥ 30 , n=513).

Os desfechos principais analisados foram a relação entre o IMC e a sobrevida livre de progressão (SLP) e a sobrevida global (SG), enquanto os desfechos secundários envolveram a relação entre o IMC e a taxa de resposta global e os eventos adversos. Em todas as coortes de terapia direcionada e de imunoterapia, a SLP e SG em pacientes obesos foi maior do que em pacientes de IMC normal. Além disso, a obesidade foi associada a resultados significativamente melhores em homens, mas não em mulheres, em comparação com o IMC normal em praticamente todas elas. Em contrapartida, nas coortes de quimioterapia o IMC não foi significativamente associado com a SLP e SG, assim como não também não houve diferenças significativas entre homens e mulheres. Por fim, McQuade *et al.* (2018) não encontrou evidências de que pacientes com IMC normal tivessem experienciado efeitos adversos piores ou em maior quantidade, confirmando que essa melhora de sobrevida em pacientes obesos não está relacionada a uma tolerância melhorada ao tratamento.

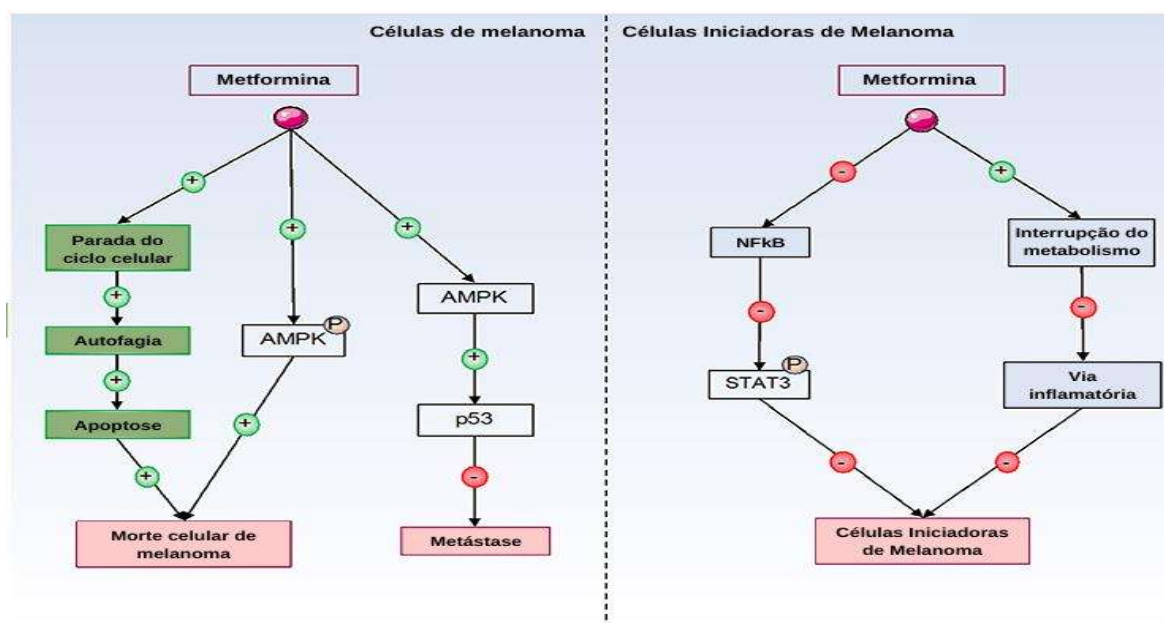
Esses resultados levantam um grande questionamento acerca da relação da obesidade com a progressão do melanoma, uma vez que os mecanismos envolvidos nesse paradoxo da obesidade ainda não estão claros e instiga a necessidade de novas pesquisas focadas nisso, até mesmo para o desenvolvimento de terapias personalizadas (McQuade *et al.*, 2018).

4.5.2 Possíveis terapias personalizadas para pacientes obesos

Alguns estudos levantam a possibilidade de terapias complementares para o melanoma de maneira a personalizar o tratamento de pacientes obesos. A metformina, medicamento indicado para o tratamento de diabetes tipo 2, já é utilizada como tratamento complementar em diversos tipos de câncer e cada vez mais estudos elucidam seus benefícios no tratamento do melanoma. De maneira geral, ela atua nas células cancerígenas por meio da melhora sistêmica da sensibilidade à insulina (Hopkins; Goncalves; Cantley, 2016).

Especificamente no melanoma, a metformina pode inibir a proliferação de suas células por diversos mecanismos, alguns ainda não completamente esclarecidos. Foi demonstrado que a metformina induz a parada do ciclo celular do melanoma, desempenhando um papel importante na apoptose celular. Ela também pode ativar a via AMPK, responsável por regular o metabolismo celular, diminuindo a proliferação celular. A metformina pode também afetar as células iniciadoras de melanoma, inibindo a vi NF- κ B e modulando a inflamação no microambiente tumoral (Jaune; Rocchi, 2018).

Figura 8: mecanismos da metformina no melanoma



Adaptação própria a partir de: Jaune e Rocchi (2018).

5 CONCLUSÃO

Existem fortes indícios de que a obesidade contribui diretamente para uma maior progressão e agressividade do melanoma, associando-se a piores prognósticos. Diversos estudos demonstram que as alterações metabólicas características da obesidade, como os níveis desregulados de adipocina e a resistência à insulina, desempenham um papel importante na progressão tumoral, tornando a obesidade um fator de risco relevante. No entanto, os mecanismos que explicam essa relação ainda não foram completamente esclarecidos, destacando ainda mais a complexidade da interação entre essas enfermidades.

Atualmente, um dos grandes desafios desse tema é o paradoxo da obesidade apresentado nos recentes estudos realizados em pacientes com melanoma metastático tratados com imunoterapia ou terapias direcionadas. Ainda que muitas evidências apontem para um cenário em que a obesidade esteja associada a piores desfechos no melanoma, esses pacientes demonstraram uma resposta ao tratamento e sobrevida global significativamente maior em comparação com pacientes de peso normal. Essas novas informações abrem portas para o desenvolvimento de tratamentos personalizados para pacientes obesos, além de levantar questões importantes, desafiando as noções anteriores sobre o impacto da obesidade.

Em suma, pode-se concluir que há uma forte ligação entre o acúmulo excessivo de tecido adiposo e a progressão do melanoma e resposta terapêutica em pacientes obesos, mas ainda existe um longo caminho pela frente para melhor compreendê-la. Ainda é necessário um maior avanço em pesquisas para esclarecer e detalhar os mecanismos biológicos envolvidos, além de expandir os estudos clínicos de pacientes obesos com melanomas em todos os estágios, para que dessa forma seja possível fornecer uma base mais sólida para intervenções personalizadas e eficazes para esses pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ASCIERTO, P. A. *et al.* The role of BRAF V600 mutation in melanoma. **Journal Of Translational Medicine**, v. 10, 85, 3 mai. 2012.

BELFIORE, A. *et al.* IGF2: a role in metastasis and tumor evasion from immune surveillance?. **Biomedicines**, v. 11, n. 1, 229, 16 jan. 2023.

BISEVAC, J. P. *et al.* Association Between Oxidative Stress and Melanoma Progression. **Journal Of Medical Biochemistry**, v. 37, n. 1, p. 12-20, 1 jan. 2018.

BOCIAN-JASTRZĘBSKA, A.; MALCZEWSKA-HERMAN, A.; KOS-KUDIA, B. Role of Leptin and Adiponectin in Carcinogenesis. **Cancers**, v. 15, n. 17, 4250, 24 ago. 2023.

BOOTH, A. *et al.* Adipose tissue, obesity and adipokines: role in cancer promotion. **Hormone Molecular Biology And Clinical Investigation**, v. 21, n. 1, p. 57-74, jan. 2015.

BRANDON, E. L. *et al.* Obesity promotes melanoma tumor growth: role of leptin. **Cancer Biology & Therapy**, v. 8, n. 19, p. 1871-1879, out. 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer - INCA. **Câncer de pele melanoma**. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/pele-melanoma>. Acesso em: 12 set. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Estimativa 2023**: incidência de câncer no brasil. Rio de Janeiro: Coordenação de Ensino, 2022. 160 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria De Ciência, Tecnologia, Inovação E Insumos Estratégicos Em Saúde. **Portaria Conjunta nº 19, de 25 de outubro de 2022**. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2022/portaria-conjunta-no-19-ddt-melanoma-cutan>. Acesso em: 20 set. 2024.

CARLINO, M. S.; LARKIN, J.; LONG, G. V. Immune checkpoint inhibitors in melanoma. **The Lancet**, v. 398, n. 10304, p. 1002-1014, 11 set. 2021.

CHANG, Yu-Hung *et al.* Visfatin in overweight/obesity, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, metabolic syndrome and cardiovascular diseases: a meta :analysis and systemic review. **Diabetes/Metabolism Research And Reviews**, v. 27, n. 6, p. 515-527, set. 2011.

CZARNECKA, A. M. *et al.* Targeted Therapy in Melanoma and Mechanisms of Resistance. **International Journal Of Molecular Sciences**, v. 21, n. 13, 4576, 27 jun. 2020.

DHAWAN, D.; SHARMA, S. Abdominal Obesity, Adipokines and Non-communicable Diseases. **Journal Of Steroid Biochemistry And Molecular Biology**. v. 203, 105737, 18 ago. 2020.

DIDONA, Dario *et al.* Non Melanoma Skin Cancer Pathogenesis Overview. **Biomedicines**, v. 6, n. 1, 6, 2 jan. 2018.

ELLERHORST, J. A. *et al.* Promotion of melanoma growth by the metabolic hormone leptin. **Oncology Reports**, v. 23, n. 4, p. 901-907, abr. 2010.

ESTADOS UNIDOS. NATIONAL CANCER INSTITUTE. **Skin Cancer: Melanoma:** types of melanoma. Disponível em: <https://training.seer.cancer.gov/melanoma/intro/types.html>. Acesso em: 20 set. 2024.

FECHER, L. A.; AMARAVADI, R. K.; FLAHERTY, K. T. The MAPK pathway in melanoma. **Current Opinion In Oncology**, v. 20, n. 2, p. 183-189, mar. 2008.

FEDORENKO, I. V.; GIBNEY, G. T.; SMALLEY, K. S. M. NRAS mutant melanoma: biological behavior and future strategies for therapeutic management. **Oncogene**, v. 32, n. 25, p. 3009-3018, 15 out. 2012.

GOGAS, H. *et al.* Melanoma risk in association with serum leptin levels and lifestyle parameters: a case-control study. **Annals Of Oncology**: official journal of the European Society for Medical Oncology, v. 19, n. 2, p. 384-389, fev. 2008.

GRIEWANK, K. G. *et al.* Genetic Alterations and Personalized Medicine in Melanoma: progress and future prospects. **Jnci Journal Of The National Cancer Institute**, v. 106, n. 2, djt435, fev. 2014.

HOPKINS, B. D.; GONCALVES, M. D.; CANTLEY, L. C. Obesity and Cancer Mechanisms: cancer metabolism. **Journal Of Clinical Oncology**, v. 34, n. 35, p. 4277-4283, 10 dez. 2016.

IBGE – INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Pesquisa Nacional de Saúde 2019 - Volume 2**. Rio de Janeiro: IBGE, 2020.

IZQUIERDO, A. G. *et al.* Leptin, Obesity, and Leptin Resistance: where are we 25 years later? **Nutrients**, v. 11, n. 11, 2704, 8 nov. 2019.

JAUNE, E.; ROCCHI, St. Metformin: focus on melanoma. **Frontiers In Endocrinology**, v. 9, 472, 21 ago. 2018.

JELIC, M. D. *et al.* Oxidative stress and its role in cancer. **Journal Of Cancer Research And Therapeutics**, v. 17, n. 1, p. 22-28, mar. 2021.

KARIMI, K. *et al.* Obesity as a risk factor for malignant melanoma and non-melanoma skin cancer. **Reviews In Endocrine And Metabolic Disorders**, v. 17, n. 3, p. 389-403, set. 2016.

KIM, J. W.; KIM, J. H.; LEE, Y. J. The Role of Adipokines in Tumor Progression and Its Association with Obesity. **Biomedicines**, v. 12, n. 1, 97, 3 jan. 2024.

KNIGHT, An.; KARAPETYAN, L.; KIRKWOOD, J. M. Immunotherapy in Melanoma: recent advances and future directions. **Cancers**, v. 15, n. 4, 1106, 9 fev. 2023.

LARKIN, J. *et al.* Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. **New England Journal Of Medicine**, v. 373, n. 1, p. 23-34, mai. 2015.

LEONARDI, G. C. *et al.* Cutaneous melanoma and the immunotherapy revolution (Review). **International Journal Of Oncology**, v. 57, n. 3, p. 609-618, set. 2020.

LI, S.; LI, X. Leptin in normal physiology and leptin resistance. **Science Bulletin**, v. 61, n. 19, p. 1480-1488, dez. 2016.

MCQUADE, J. L. *et al.* Association of body-mass index and outcomes in patients with metastatic melanoma treated with targeted therapy, immunotherapy, or

chemotherapy: a retrospective, multicohort analysis. **The Lancet Oncology**, v. 19, n. 3, p. 310-322, mar. 2018.

MESQUITA, L. A. *et al.* Obesity, diabetes, and cancer: epidemiology, pathophysiology, and potential interventions. **Archives Of Endocrinology And Metabolism**, v. 67, n. 6, e000647, jun. 2023.

MOORMAN, H. R. *et al.* Osteopontin: a key regulator of tumor progression and immunomodulation. **Cancers**, v. 12, n. 11, 3379, 15 nov. 2020.

MURPHY, W. J.; LONGO, D. L. The Surprisingly Positive Association Between Obesity and Cancer Immunotherapy Efficacy. **Jama**, v. 321, n. 13, p. 1247-1248, 2 abr. 2019.

NAMBUDIRI, V. E. Melanoma. **Manual MSD**, nov. 2023. Disponível em: <<https://www.msdmanuals.com/pt/profissional/dist%C3%BArbios-dermatol%C3%B3gicos/c%C3%A2ncer-de-pele/melanoma?ruleredirectid=762>>. Acesso em: 23 set. 2024.

OBA, J. *et al.* Elevated Serum Leptin Levels are Associated With an Increased Risk of Sentinel Lymph Node Metastasis in Cutaneous Melanoma. **Medicine**, Baltimore, v. 95, n. 11, p. e3073, mar. 2016.

OLSZAŃSKA, J.; PIETRASZEK-GREMPLEWICZ, K.; NOWAK, D. Melanoma Progression under Obesity: focus on adipokines. **Cancers**, v. 13, n. 9, 2281, 10 mai. 2021.

PHAM, D. D. M.; GUHAN, S.; TSAO, H. KIT and Melanoma: biological insights and clinical implications. **Yonsei Medical Journal**, v. 61, n. 7, p. 562-571, jul. 2020.

RAJPUT, P. K.; SHARMA, J. R.; YADAV, U. C. S. Cellular and molecular insights into the roles of visfatin in breast cancer cells plasticity programs. **Life Sciences**, v. 304, 120706, 9 jun. 2022.

SCHADENDORF, Dirk *et al.* Melanoma. **The Lancet**, v. 392, n. 10151, p. 971-984, 15 set. 2018.

SMITH, L. K. *et al.* Obesity and the Impact on Cutaneous Melanoma: friend or foe? **Cancers**, v. 12, n. 6, p. 1583-1583, jun. 2020.

SOSMAN, J. A.; MARGOLIN, K. A. Inside life of melanoma cell signaling, molecular insights, and therapeutic targets. **Current Oncology Reports**, v. 11, n. 5, p. 405-411, set. 2009.

WANG, Z. *et al.* Paradoxical effects of obesity on T cell function during tumor progression and PD-1 checkpoint blockade. **Nature Medicine**, v. 25, n. 1, p. 141-151, jan. 2019.

OMS – ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Obesity and overweight**. 2024. Disponível em: <https://www.OMS.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Acesso em: 2 set. 2024.

WORLD OBESITY FEDERATION. **World Obesity Atlas 2024**. Londres, 2024. Disponível em: <https://data.worldobesity.org/publications/?cat=22>. Acesso em: 14 set. 2024.

ZHAO, Y.; HUANG, C. The role of osteopontin in the development and metastasis of melanoma. **Melanoma Research**, v. 31, n. 4, p. 283-289, ago. 2021.

**DANIELLE PEREIRA DE
FREITAS GARCIA**

CPF 43839136873

ACT-Safeweb 07/10/2024 20:23:05

07.10.2024 20:22 -03:00
Danielle Garcia | IP: 172.20.250.32 | Lat: -23.57 | Long: -46.72
43839136873 da7b02c7-cd52-44fc-9f70-e49658701dc3



Documento assinado digitalmente

SILVIA STUCHI MARIA ENGLER

Data: 07/10/2024 19:27:40-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>