

Relação entre Parâmetros de Adiposidade e Proteína C Reativa em Mulheres com Câncer de Mama

Relationship between Adiposity Parameters and C-Reactive Protein in Women with Breast Cancer

Barbosa, Andressa Carneiro dos Santos; Costa Fontinele, Renata Rodrigues; Holanda, Aldenora Oliveira do Nascimento; Soares de Oliveira, Ana Raquel; Araújo Sampaio, Fabiane; Silva Morais, Jennifer Beatriz; Soares Severo, Juliana; Borges da Silva, Benedito; Marreiro, Dilina do Nascimento; Mota Martins, Luana

Universidade Federal do Piauí, Teresina, Piauí, Brasil.

Recibido: 21/enero/2016. Aceptado: 3/abril/2016.

RESUMO

Introdução: O câncer de mama é uma doença multifatorial que envolve desequilíbrio entre fatores genéticos, dietéticos e hormonais. Pesquisas mostram que o excesso de peso corporal, associado a diversas desordens metabólicas como a inflamação crônica de baixo grau, parece estar envolvido no desenvolvimento e progressão da doença. Assim, objetivou-se avaliar a relação entre os parâmetros de adiposidade e as concentrações séricas de proteína C reativa em mulheres com câncer de mama.

Métodos: Estudo transversal com casos e controles, envolvendo 68 mulheres, na faixa etária entre 20 e 59 anos, distribuídas em dois grupos: caso (câncer de mama, n=34) e controle (sem câncer de mama, n=34). Foram realizadas medidas do índice de massa corpórea e da circunferência da cintura. A determinação da proteína C reativa sérica foi pelo método enzimático colorimétrico.

Resultados: Os valores médios do índice de massa corpórea das mulheres com câncer de mama foram de $26,17 \pm 4,91$ kg/m² e $22,78 \pm 1,36$ Kg/m² para o controle (p<0,05). A concentração média de proteína C reativa das mulheres com câncer foram de $2,33 \pm 3,57$ mg/L e $1,90 \pm 0,89$ mg/L

para o controle (p<0,05). Houve correlação positiva entre o índice de massa corpórea, a circunferência da cintura e as concentrações séricas de proteína C reativa (p=0,036 e p=0,009, respectivamente).

Conclusão: A partir da análise dos dados, verifica-se uma possível influência dos parâmetros de adiposidade sobre as concentrações séricas de proteína C reativa nas mulheres com câncer de mama, evidenciando a participação do acúmulo de gordura corporal no desenvolvimento dessa doença.

PALAVRAS-CHAVE

Neoplasias da Mama. Inflamação. Mediadores da Inflamação.

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer is a multifactorial disease involving imbalance between genetic, dietary and hormonal factors. Research has shown that overweight associated with various metabolic disorders, such as chronic low-grade inflammation, which seems to be involved in development and progression of breast cancer. The objective was to evaluate the relationship between adiposity parameters and serum concentrations of C-reactive protein in women with breast cancer.

Methods: Cross-sectional study with cases and controls, involving 68 women, aged between 20 and 59 years, divided into two groups: case (breast cancer, n = 34) and control (without breast cancer, n = 34). Body mass index and waist circumference measurements were performed. The determi-

Correspondencia:
Luana Mota Martins
lua_mota@hotmail.com

nation of serum C-reactive protein was by enzymatic colorimetric method.

Results: The mean body mass index of women with breast cancer were 26.17 ± 4.91 kg/m² and 22.78 ± 1.36 kg/m² for the control ($p < 0.05$). The average concentration of C-reactive protein of women with breast cancer were 2.33 ± 3.57 mg/L and 1.90 ± 0.89 mg/L for the control ($p < 0.05$). There was a positive correlation between body mass index, waist circumference and serum concentrations of C-reactive protein ($p=0.036$ and $p=0.009$, respectively).

Conclusion: From data analysis, there is a possible influence of adiposity parameters on serum concentrations of C-reactive protein in women with breast cancer, highlighting the participation of body fat accumulation in the development of this disease.

KEYWORDS

Breast Neoplasms. Inflammation. Inflammation Mediators.

ABREVIATURAS

FSH: hormônio folículo-estimulante.

IL-6: interleucina 6.

TNF- α : fator de necrose tumoral α .

UFPI: Universidade Federal do Piauí.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama, segunda forma mais comum de câncer entre as mulheres, está envolvido no desequilíbrio de fatores genéticos, dietéticos, hormonais e reprodutivos, sendo assim caracterizado pelo acúmulo progressivo de mutações na estrutura e/ou função do material genético, que resulta na multiplicação e propagação descontrolada de células do tecido mamário¹.

A adoção de hábitos de vida saudáveis, como a prática de atividade física e ingestão de uma dieta adequada e nutricionalmente equilibrada, são fatores importantes na redução do risco de câncer de mama. Por outro lado, o consumo elevado de alimentos densamente calóricos, associado ao estilo de vida sedentário, estão envolvidos no aumento do risco de desenvolvimento de sobrepeso e obesidade, que desempenham papel relevante na manifestação da inflamação crônica relacionada à carcinogênese mamária².

Atualmente, tem havido um interesse crescente no que diz respeito aos distúrbios bioquímicos e nutricionais presentes em pacientes com câncer de mama, na perspectiva de identificar possíveis fatores de risco e elucidar os mecanismos envolvidos na patogênese dessa doença. Sobre este aspecto, pesquisas têm demonstrado associação entre o sobrepeso e a obesidade e um risco aumentado para o desenvolvimento

de câncer de mama, além de uma maior taxa de recorrência da doença nessas mulheres³. A obesidade está associada com a inflamação crônica de baixo grau, caracterizada por níveis elevados de mediadores pró-inflamatórios, como o fator de necrose tumoral α (TNF- α) e a interleucina 6 (IL-6), conhecidos por promover a tumorigênese^{1,4,5}.

A inflamação crônica desempenha um papel chave no desenvolvimento e progressão do câncer de mama, por promover a angiogênese e progressão tumoral⁵. Estudos conduzidos em mulheres com neoplasia mamária, verificaram níveis elevados de marcadores inflamatórios no soro, como a IL-6 e proteína C-reativa, o que parece estar associado ao mau prognóstico, aumento do risco de reincidência e taxas reduzidas de sobrevivência^{4,6}.

A proteína C reativa é um biomarcador sensível produzido pelo fígado com especial importância na detecção de processos inflamatórios e oxidativo⁷. Em pacientes com câncer de mama têm sido observadas concentrações plasmáticas elevadas de proteína C reativa antes da cirurgia e em pacientes com a doença em estado avançado, sugerindo assim, que o aumento das concentrações plasmáticas desse biomarcador parece estar diretamente relacionado com a carga tumoral e a progressão da doença⁸⁻¹⁰.

Portanto, considerando o câncer de mama como um importante problema de saúde pública, dada sua prevalência elevada, associada a complicações clínicas relevantes, faz-se necessário o conhecimento de marcadores que possam auxiliar na prevenção e tratamento dessa neoplasia. Dessa forma, o presente estudo teve como objetivo avaliar a relação entre os parâmetros de adiposidade e as concentrações séricas de proteína C reativa em mulheres com câncer de mama.

METODOLOGIA

Caracterização do Estudo e Protocolo Experimental

Estudo do tipo transversal com casos e controles, analítico e observacional, realizado em 68 mulheres, na faixa etária entre 20 e 59 anos de idade, distribuídas em dois grupos: experimentais (Câncer de mama, $n=34$) e controle (sem câncer de mama, $n=34$).

As participantes do estudo foram selecionadas de acordo com os seguintes critérios de exclusão: pacientes com níveis séricos de hormônio folículo-estimulante (FSH) > 30 μ g/mL e aquelas com doenças crônicas como diabetes e hipertensão e história de tratamento prévio da doença. O grupo controle foi constituído por voluntárias que compareceram ao Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí a partir de uma chamada pública e que possuíam características semelhantes ao grupo experimental quanto à faixa etária, gênero, nível social.

A perda amostral observada no presente estudo em relação ao grupo experimental, deve-se ao fato do não compareci-

mento das participantes no momento da coleta de sangue, apenas para avaliação antropométrica (Antropometria = 34; Coleta de sangue = 24).

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Piauí, com número de protocolo 15861213.2.0000.5214 e conduzido de acordo com a Declaração de Helsinki. Todos os pacientes assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Avaliação Antropométrica

Para a avaliação do estado nutricional foi utilizado o índice de massa corpórea, calculado a partir do peso da participante do estudo dividido por sua estatura elevada ao quadrado e a classificação do estado nutricional a partir da distribuição do IMC foi realizada segundo a recomendação da World Health Organization¹¹. A medida da circunferência da cintura foi realizada com as participantes em pé, utilizando uma fita métrica flexível e não extensível, circundando a linha natural da cintura e utilizou-se como referência os valores propostos pela World Health Organization¹².

Determinação das concentrações séricas de proteína C reativa

As amostras de proteína C reativa foram determinadas no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí (UFPI), segundo método enzimático colorimétrico, por analisador bioquímico automático COBAS INTEGRA PLUS 400 (Roche® Diagnostics, Brasil), utilizando kit cassete proteína C reativa - Roche®. O valor de PCR > 6 mg/L foi considerado como indicativa da presença de infecção ou processo inflamatório¹³.

Análise Estatística

Foi realizada análise descritiva das variáveis observadas nos grupos em estudo, utilizando medidas de tendência central e de dispersão, como média e desvio padrão. Os dados foram analisados no programa estatístico SPSS for Windows 15.0. Para diferenciação dos valores paramétricos e não-paramétricos foi aplicado o teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov. Para a comparação dos grupos estudados quanto às variáveis paramétricas envolvidas neste estudo foram utilizados a correlação de Pearson e o teste t de Student. Na análise de correlação das variáveis não paramétricas foram utilizados o coeficiente de Spearman e teste Mann-Whitney. A diferença foi considerada significativa quando $p < 0,05$ e o intervalo de confiança adotado foi de 95%.

RESULTADOS

Os resultados referentes aos parâmetros antropométricos utilizados na avaliação do estado nutricional encontram-se na tabela 1. Observou-se que houve diferença estatística para os

Tabela 1. Valores médios e desvios padrão do peso, altura, índice de massa corpórea e circunferência da cintura das pacientes com câncer de mama e do grupo controle.

Parâmetros	Câncer de Mama (n=34) Média ± DP	Controle (n=34) Média ± DP	p
Peso (Kg)	62,89 ± 13,39*	54,95 ± 5,12	0,04
Altura (cm)	1,54 ± 0,05	1,54 ± 0,05	0,96
IMC (Kg/m ²)	26,17 ± 4,91*	22,78 ± 1,36	0,00
CC (cm)	83,61 ± 10,82*	75,04 ± 4,66	0,03

IMC= índice de massa corpórea; CC= circunferência da cintura.
* Teste Mann Whitney ($p < 0,05$).

parâmetros peso, índice de massa corpórea e circunferência da cintura ($p < 0,05$).

Na tabela 2 encontram-se os valores médios obtidos da proteína C reativa sérica das pacientes com câncer de mama e do grupo controle. Verifica-se que houve diferença estatística significativa entre os grupos em relação às concentrações séricas de proteína C reativa ($p < 0,05$).

Os resultados da análise da correlação de entre os parâmetros avaliados encontram-se na tabela 3. Pôde-se verificar que houve correlação estatística positiva significativa.

DISCUSSÃO

Neste estudo foi realizada a avaliação antropométrica de mulheres com câncer de mama e grupo controle, verificando-se diferença estatística significativa dos parâmetros de adiposidade entre os grupos avaliados. Os dados encontrados sugerem a influência do excesso de peso na incidência de câncer de mama assim como em seu prognóstico. Esses achados corroboram os estudos conduzidos por Cantarero-Villanueva et al.¹⁴ e Oliveira et al.¹⁵ que também verificaram presença de sobrepeso e obesidade em pacientes com câncer de mama.

Sobre este aspecto, ressalta-se que as médias do índice de massa corpórea e da circunferência da cintura das pacientes

Tabela 2. Valores médios e desvios padrão das concentrações plasmáticas de proteína C reativa das pacientes com câncer de mama e grupo controle.

Parâmetros	Câncer de Mama (n=24) Média ± DP	Controle (n=34) Média ± DP	p
PCR Sérica	2,33 ± 3,57*	1,90 ± 0,89	0,004

PCR: proteína C reativa.

* Teste T student ($p < 0,05$), para dados não paramétricos. Valores de referência da PCR: ≥ 6 mg/l¹².

Tabela 3. Correlação entre índice de massa corpórea e circunferência da cintura com PCR das pacientes com câncer de mama.

Parâmetros	IMC		CC	
	r	p	r	p
PCR	0,430	0,036	0,519	0,009

PCR: proteína C reativa; IMC: índice de massa corpórea; CC: circunferência da cintura.

* Correlação de Spearman.

com câncer de mama indicam sobrepeso e risco elevado para doenças cardiovasculares, respectivamente. Pesquisas têm demonstrado que o excesso de gordura corporal e circunferência da cintura elevada têm sido associadas ao aumento do risco de diversos cânceres, em particular, o de mama¹⁶⁻¹⁸.

Sabendo-se que o câncer de mama é uma doença multifatorial, é necessário estudo de diversos parâmetros para entender os mecanismos envolvidos na patogênese e evolução da doença. Assim, os valores médios de proteína C reativa encontrados no soro das mulheres avaliadas apresentaram valores inferiores a referência, indicando ausência de infecção e/ou processo inflamatório.

Sobre estes achados, é importante ressaltar que o papel da proteína C reativa como um indicador biológico de prognóstico, contribuinte para carcinogênese, ainda não está totalmente esclarecido, levando em conta que este é um marcador inflamatório inespecífico e sofre influência de diversos fatores.

Apesar dos valores de proteína C reativa sérica não estarem elevados, pôde-se verificar diferença estatística significativa entre os dois grupos estudados, com valores superiores nas pacientes com câncer de mama. Villasenor et al.¹⁹ também encontraram concentrações séricas dessa proteína abaixo dos valores considerados patológicos, atribuindo a classificação de inflamação leve para concentrações desse marcador inflamatório entre 1 e 3 mg/L observadas em pacientes com câncer de mama.

Associado a isso, Villasenor et al.¹⁹ verificaram relação positiva entre a agressividade do tumor e as concentrações séricas de proteína C reativa. Deve-se chamar atenção para a importância da análise dessa proteína nessas pacientes, podendo funcionar como um biomarcador inflamatório e um meio de prognóstico de rápida execução e menor custo²⁰.

Um aspecto relevante no presente estudo é a presença de correlação positiva entre a proteína C reativa e os parâmetros de adiposidade avaliados, índice de massa corpórea e circunferência da cintura. Sobre este resultado, a presença de sobrepeso e/ou obesidade pode explicar concentrações elevadas de marcadores inflamatórios, visto que o tecido adiposo secreta diversas citocinas, destacando-se a IL-6, importante indutor da síntese de proteína C reativa hepática^{21,22}.

No que diz respeito à circunferência da cintura, é oportuno destacar a sua importância como marcador antropométrico

da gordura subcutânea e visceral, metabolicamente ativas. Entretanto, não está claro na literatura a relativa contribuição do tecido adiposo intra-abdominal e subcutâneo na síntese de proteína C reativa²³.

Diante da complexidade dos mecanismos envolvidos na patogênese do câncer de mama, bem como a participação do excesso de peso corporal no desenvolvimento da doença e sua associação com o processo inflamatório sistêmico, torna-se evidente a necessidade da realização de novos estudos sobre o tema a fim de um melhor entendimento acerca da relação entre a inflamação crônica de baixo grau e o desenvolvimento e progressão do câncer de mama.

CONCLUSÃO

As mulheres com câncer de mama avaliadas nesse estudo apresentam adiposidade elevada. Associado a isso, os níveis de proteína C reativa estão superiores nas mulheres com câncer de mama, evidenciando a presença do processo inflamatório importante na patogênese dessa doença. A análise de correlação conduzida revela uma possível influência dos parâmetros de adiposidade sobre as concentrações séricas desse marcador inflamatório nessas pacientes, evidenciando a contribuição do acúmulo de gordura corporal no desenvolvimento do câncer de mama.

REFERÊNCIAS

1. Pavithra V, Sathisha TG, Kasturi K, Mallika DS, Amos SJ, Ragunatha S. Serum levels of metal ions in female patients with breast cancer. *J Clin Diagn Res.* 2015; 9(1):BC25-c27. DOI: 10.7860/JCDR/2015/11627.5476.
2. Macciò A, Madeddu C. Obesity, Inflammation, and Postmenopausal Breast Cancer: Therapeutic Implications. *SCI WORLD J.* 2011; 11(1):2020-36. DOI: 10.1100/2011/806787.
3. Pinheiro AB, Barreto-Neto NJS, Rio JA, Crusoé NSDR, Pinto RMO, Santos IO. Associação entre índice de massa corpórea e câncer de mama em pacientes de Salvador, Bahia. *Rev Bras Mastol.* 2014; 24(3):76-81. Disponível em: www.rbmastologia.com.br/wp-content/uploads/2015/06/MAS_v24n3_76-81.pdf.
4. Crosswell AD, Bower JE, Ganz PA. Childhood Adversity and Inflammation in Breast Cancer Survivors. *Psychosom Med.* 2014; 76(3):208-14. DOI: 10.1097/PSY.000000000000041.

5. Martins LM, Oliveira ARS, Cruz KJC, Morais JBS, Severo JS, Freitas TEC et al. Considerações sobre a Influência do Cortisol no Metabolismo do Zinco na Obesidade. *Nutr. clín. diet. hosp.* 2015; 35(3):83-88. DOI: 10.12873/353mluana.
6. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell.* 2010; 140(6):883-99. DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.025.
7. Volp ACP, Breassan J, Hermsdorff HHM, Zulet MA, Martínez JA. Efeitos antioxidantes do selênio e seu elo com a inflamação e síndrome metabólica. *Rev Nutr.* 2010; 23(4):581-90. DOI: dx.doi.org/10.1590/S1415-52732010000400009.
8. Sicking I, Edlund K, Wesbuer E, Weyer V, Battista MJ. et al. Prognostic influence of pre-operative C-reactive protein in node-negative breast cancer patients. *PLoS One.* 2014; 9(10):e111306. DOI: 10.1371/journal.pone.0111306.
9. Forget P, Rengger N, Berliere M, De Kock M. Inflammatory scores are not interchangeable during the perioperative period of breast cancer surgery. *Int J Surg.* 2014; 12(12):1360-2. DOI: 10.1016/j.ijssu.2014.11.008.
10. Frydenberg H, Thune I, Loftsrød T, Mortensen ES, Eggen AE, Risberg T et al. Pre-diagnostic high-sensitive C-reactive protein and breast cancer risk, recurrence, and survival. *Breast Cancer Res Treat.* 2016. DOI: 10.1007/s10549-015-3671-1.
11. World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Technical report series, n.894, 2000. Disponível em: www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/.
12. World Health Organization. Waist Circumference and Waist-Hip Ratio: Report of a WHO Expert Consultation. Geneva, 2008. Disponível em: apps.who.int/iris/bitstream/10665/44583/1/9789241501491_eng.pdf.
13. Hadler MCCM, Juliano Y, Singulem DM. Anemia do lactente: etiologia e prevalência. *J Pediatr* 2002; 78(4):321-6. DOI: dx.doi.org/10.1590/S0021-75572002000400012.
14. Cantarero-Villanueva I, Galiano-Castillo N, Fernández-Lao CA, Diaz-Rodríguez L, Fernández-Pérez AM, Sánchez MJ, Arroyo-Morales, M. The Influence of Body Mass Index on Survival in Breast Cancer Patients. *Clin Breast Cancer* 2015; 15(2):e117-23. DOI: 10.1016/j.clbc.2014.11.006.
15. Oliveira DR, Carvalho ESC, Campos LC, Leal JA, Sampaio EV, Cassali GD. Avaliação nutricional de pacientes com câncer de mama atendidas no Serviço de Mastologia do Hospital das Clínicas, Belo Horizonte (MG), Brasil. *Cien Saude Colet.* 2014; 19(5):1573-80. DOI: dx.doi.org/10.1590/1413-81232014195.02262013.
16. Chan DS, Vieira AR, Aune D, Bandera EV, Greenwood DC, McTiernan A, et al. Body mass index and survival in women with breast cancer-systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies. *Ann Oncol.* 2014; 25:1901-1. DOI: 10.1093/annonc/mdu042.
17. Gilbert CA, Slingerland JM. Cytokines, obesity, and cancer: new insights on mechanisms linking obesity to cancer risk and progression. *Annu Rev Med* 2013; 64:45-57. DOI: 10.1146/annurev-med-121211-091527.
18. Picon-Ruiz M, Pan C, Drews-Elger K, Jang K, Besser AH, et al. Interactions between Adipocytes and Breast Cancer Cells Stimulate Cytokine Production and Drive Src/Sox2/miR-302b-Mediated Malignant Progression. *Cancer Res.* 2016; 76(2):491-504. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-0927.
19. Villasenor A, Flatt SW, Marinac C, Natarajan L, Pierce JP, Patterson RE. Postdiagnosis C-reactive protein and Breast Cancer Survivorship: findings from the WHEL Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014; 23(1): 189-99. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0852.
20. Xun P, Liu K, Morris S, Daviglius ML, Stevens J, Jacobs DR, He K. Associations of Toenail Selenium Levels With Inflammatory Biomarkers of Fibrinogen, High-Sensitivity C-Reactive Protein, and Interleukin-6. *Am J Epidemiol.* 2010; 171(7):793-800. DOI: 10.1093/aje/kwq001.
21. Oliveira AR, Crua KJ, Morais JB, Severo JS, Freitas TE, Veras AL, et al. Magnesium Status and Its Relationship with C-Reactive Protein in Obese Women. *Biol Trace Elem Res* 2015; 168(2):296-302. DOI: 10.1007/s12011-015-0358-8.
22. Martins LM, Oliveira ARS, Cruz KJC, Araújo CGB, Oliveira FE, Sousa GS, et al. Influence of cortisol on zinc metabolism in morbidly obese women. *Nutr Hosp.* 2014; 29(1):57-63. DOI: 10.3305/nh.2014.29.1.6890.
23. Ganguli D, Das N, Saha I, Sanapala KR, Chaudhuri D, Ghosh S, Dey S. Associação entre Marcadores Inflamatórios e Fatores de Risco Cardiovascular em Mulheres de Kolkata, W.B, Índia. *Arq Bras Cardiol.* 2011; 96(1):38-46. DOI: dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2010005000165.