

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

Excesso de peso, adipocinas séricas e moléculas de adesão celular
em mulheres com e sem câncer de mama

Betina da Gama Ettrich

Orientadora: Profa. Dra. Marcia Silveira Graudenz

Dissertação de Mestrado

Porto Alegre

2011

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

Excesso de peso, adipocinas séricas e moléculas de adesão celular
em mulheres com e sem câncer de mama

Betina da Gama Ettrich

Orientadora: Profa. Dra. Márcia Silveira Graudenz

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para a obtenção do título de Mestre.

Porto Alegre

2011

CIP - Catalogação na Publicação

Ettrich, Betina da Gama

Excesso de peso, adipocinas séricas e moléculas de adesão celular em mulheres com e sem câncer de mama / Betina da Gama Ettrich. -- 2011.
73 f.

Orientadora: Marcia Silveira Graudenz.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto Alegre, BR-RS, 2011.

1. Câncer de mama. 2. Adipocinas. 3. Moléculas de adesão celular. 4. Excesso de peso. I. Graudenz, Marcia Silveira, orient. II. Título.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que contribuíram para o desenvolvimento deste estudo.

À profa. Dra. Márcia Silveira Graudenz, pela oportunidade de realização do trabalho, com apoio e dedicação nos momentos mais difíceis, participando de todo o meu processo de conhecimento.

Aos meus pais, Werner e Leila, pelo exemplo, incentivo e amor.

Às minhas irmãs, Camila e Débora, que acompanharam todo o meu crescimento profissional, sempre me apoiando e auxiliando.

Ao meu namorado Lucas, por entender os meus momentos de ausência e estresse, pelo apoio incondicional.

À nutricionista Caroline Isoppo de Souza, pela amizade e parceria durante todos os momentos de desenvolvimento da pesquisa.

À nutricionista Gabriela Herrmann Cibeira, por incentivar-me, por ser a primeira a mostrar-me o caminho e por despertar-me o interesse na pesquisa sobre a mama.

À nutricionista Paloma Tusset, pela parceira de pesquisa e pela ajuda essencial.

À profa. Dra. Daniela Dornelles Rosa, pelo exemplo de pessoa e pesquisadora, pelo incentivo à pesquisa e por possibilitar a realização deste estudo no Serviço de Oncologia do Hospital Fêmima.

À Dra. Maira Caleffi, pela oportunidade de aprendizado e pelo exemplo de dedicação e envolvimento em prol da saúde da mama.

Ao Dr. Eurico e ao André Costa, pela possibilidade de realização das análises do estudo no Laboratório Nobel e pela disponibilidade oferecida.

Aos diversos profissionais do Hospital Moinhos de Vento, do Hospital Fêmima e do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, por terem me recebido e me acolhido em meio às suas rotinas de trabalho.

Muito obrigada!

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	vi
LISTA DE TABELAS	viii
LISTA DE FIGURAS	ix
RESUMO.....	x
ABSTRACT	xi
1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO DA LITERATURA	2
2.1 Câncer de mama	2
2.1.1 Epidemiologia.....	3
2.1.2 Fatores de risco.....	3
2.1.2.1 Exposição ao estrogênio	4
a) Menarca precoce	4
b) Nuliparidade.....	4
c) Primiparidade tardia	4
d) Uso de anticoncepcionais orais	5
e) Menopausa tardia	5
f) Uso de terapia de reposição hormonal	5
2.1.2.2 Amamentação	6
2.1.2.3 História familiar.....	6
2.1.2.4 Tabagismo	7
2.1.2.5 Consumo de álcool.....	7
2.1.2.6 Grupo de risco.....	8
2.2 Sobrepeso e obesidade	9
2.2.1 Epidemiologia.....	9
2.2.2 Fatores de risco.....	10
2.2.2.1 Menopausa	10
2.2.2.2 Sedentarismo	11
2.2.2.3 Consumo alimentar	12
2.2.2.4 Fatores genéticos.....	13
2.2.2.5 Outras doenças	13
2.2.3 Medidas antropométricas	13

2.2.4 Tecido adiposo	16
2.2.5 Relação com o câncer.....	17
2.3 Alterações bioquímicas.....	20
2.3.1 Adipocinas.....	20
2.3.1.1 Adiponectina	21
2.3.1.2 Inibidor 1 de ativador de plasminogênio.....	22
2.3.2 Moléculas de adesão	23
2.3.2.1 Molécula 1 de adesão de célula vascular.....	24
2.3.2.2 Molécula 1 de adesão intercelular.....	24
2.3.3 Glicemia	25
2.3.4 Perfil lipídico.....	26
3 JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS.....	28
3.1 Justificativa	28
3.2 Objetivos.....	28
3.2.1 Objetivo geral	28
3.2.2 Objetivo específico.....	28
4 REFERÊNCIAS.....	30
5 ARTIGO CIENTÍFICO EM INGLÊS.....	40
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	54
7 ANEXOS	55
7.1 Termo de consentimento	55
7.1.1 Termo de consentimento livre e esclarecido para participantes do NMPOA.....	55
7.1.2 Termo de consentimento livre e esclarecido para participantes do Hospital Fêmeina	57
7.2 Instrumento de coleta de dados	59
7.3 Método imunoenensaio multiplex.....	61

LISTA DE ABREVIATURAS

Apn – Adiponectina

CAM – *Cell adhesion molecules* (Moléculas de adesão celular)

CC – Circunferência da cintura

CM – Câncer de mama

CT – Colesterol total

DCNT – Doença crônica não transmissível

DM – Diabetes *mellitus*

DP – Desvio padrão

FFA – *Free fatty acids* (Ácidos graxos livres)

HDL – *High density lipoprotein* (Lipoproteína de alta densidade)

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

ICAM – *Intercellular adhesion molecule* (Molécula de adesão intercelular)

IGF – *Insulin growth factor* (Fator de crescimento insulínico)

IL-6 – Interleucina 6

IMC – Índice de massa corporal

INCA – Instituto Nacional do Câncer

LDL – *Low density lipoprotein* (Lipoproteína de baixa densidade)

MS – Ministério da Saúde

Não-HDL-C – Colesterol não-HDL

OMS – Organização Mundial da Saúde

PAI – *Plasminogen activator inhibitor* (Inibidor de ativador de plasminogênio)

PCR – Proteína C reativa

POF – Pesquisa de Orçamentos Familiares

RCQ – Relação cintura-quadril

RS – Estado do Rio Grande do Sul

sICAM-1 – Molécula 1 de adesão intercelular solúvel

sVCAM-1 – Molécula 1 de adesão de célula vascular solúvel

TAB – Tecido adiposo branco

TAM – Tecido adiposo marrom

TG – Triglicerídeos

TNF- α – Fator de necrose tumoral- α

TRH – Terapia de reposição hormonal

VCAM – *Vascular cell adhesion* (Molécula de adesão de célula vascular)

VLDL – *Very low density lipoprotein* (Lipoproteína de muito baixa densidade)

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Classificação de peso pelo índice de massa corporal (WHO, 2000)..	14
Tabela 2 – Índice de massa corporal combinado com circunferência da cintura e associação com risco de doença (WHO, 2008)	15
Tabela 3 – Pontos de corte e risco de complicações metabólicas associadas (WHO, 2008)	15

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Etapas da carcinogênese (MS/INCA, 2002).....	2
Figura 2 – Prevalência de déficit de peso, excesso de peso e obesidade na população com 20 anos ou mais de idade, por sexo – Brasil – Períodos 1974-1975, 1989 e 2008-2009 (IBGE – POF 2008-2009)	10
Figura 3 – Possíveis caminhos que ligam a obesidade ao câncer (Van Kruijsdijk <i>et al</i> , 2009)	18
Figura 4 – Disfunção do tecido adiposo em decorrência da obesidade (Van Kruijsdijk <i>et al</i> , 2009)	20
Figura 5 – Vias de sinalização da adiponectina em células de câncer de mama (Jardé <i>et al</i> , 2011)	21
Figura 6 – Estimulação do aumento dos ácidos graxos na expressão de PAI-1 no contexto da obesidade e do câncer de mama (Wood, 2009)	23
Figura 7 – Componentes de não-HDL-C (Virani, 2011)	27

RESUMO

O câncer de mama é a neoplasia mais comum entre as mulheres. Existem diversos fatores que estão associados ao desenvolvimento desta neoplasia, que tem etiologia multifatorial e pode se originar de uma combinação de fatores genéticos, hormonais e ambientais. Este estudo teve como objetivo investigar a relação entre níveis séricos de adipocinas e moléculas de adesão com fatores antropométricos e bioquímicos em mulheres com e sem câncer de mama. Participaram do estudo 47 mulheres com câncer de mama e 145 sem a neoplasia. As mulheres com câncer de mama tiveram menos filhos e amamentaram por menos tempo. Encontrou-se correlação inversa para índice de massa corporal (IMC) e circunferência da cintura (CC) com HDL-colesterol em todas as participantes. Adiponectina correlacionou-se inversamente com todas as medidas antropométricas apenas nas mulheres com câncer de mama. PAI-1 correlacionou-se diretamente com CC e relação cintura-quadril nas mulheres com a neoplasia. VCAM-1 apresentou correlação inversa com IMC e CC nas mulheres sem câncer de mama, enquanto que a glicemia de jejum teve correlação direta com estas medidas. Para cada aumento de 1ng/ml de adiponectina, PAI-1 e ICAM-1 ocorre, respectivamente, aumento de 0,8%, 5,2% e 4,3% no risco de desenvolver câncer de mama. Assim, mulheres com câncer de mama apresentam níveis séricos elevados de adiponectina, PAI-1, VCAM-1 e ICAM-1, apesar de terem médias de IMC menores.

ABSTRACT

Breast cancer is the most common neoplasia among women. There are several factors that are associated with the development of this neoplasia, which has a multifactorial etiology and can arise from a combination of genetic, hormonal and environmental factors. This study aimed to investigate the relationship between serum levels of adipokines and adhesion molecules with anthropometric and biochemical factors in women with and without breast cancer. 47 women with breast cancer and 145 without neoplasia participated in the study. Women with breast cancer had fewer children and breastfed for less time. We found an inverse correlation for body mass index (BMI) and waist circumference (WC) with HDL cholesterol in all participants. Adiponectin was inversely correlated with all anthropometric measures only in women with breast cancer. PAI-1 was directly correlated with WC and WHR in women with neoplasia. VCAM-1 was inversely correlated with BMI and WC in women without breast cancer, while fasting glycemia had a direct correlation with these measures. For every 1ng/ml increase of adiponectin, PAI-1 and ICAM-1 there is, respectively, an increase of 0.8%, 5.2% and 4.3% in risk of developing breast cancer. Therefore, women with breast cancer have high serum levels of adiponectin, PAI-1, VCAM-1 and ICAM-1, despite having lower BMI mean.

1 INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, as doenças crônicas são as principais causas de morte e incapacidade em todo o mundo. Nas Américas, estima-se que 53 milhões de pessoas irão morrer de alguma doença crônica entre os anos de 2005 e 2015. No Brasil, as principais doenças crônicas que acometem o sexo feminino são as doenças cardiovasculares e o câncer, ambas consideradas problemas de saúde pública devido à alta incidência.

A neoplasia da mama é a segunda mais frequente e a mais comum entre as mulheres. Segundo dados do Instituto Nacional do Câncer, os tipos de câncer que mais acometem o sexo feminino, à exceção do tumor de pele não-melanoma, são os cânceres de mama, colo do útero e colorretal, acompanhando o mesmo perfil da magnitude observada no mundo (MS/INCA, 2009).

O câncer de mama é causado por uma variedade de fatores identificados e não identificados; entretanto, 80% dos casos parecem estar relacionados com questões ambientais. Entre elas, estabeleceu-se que o sobrepeso e a obesidade são importantes fatores de risco, por provocar alterações no metabolismo e na função do tecido adiposo (Reeves *et al*, 2007; Renehan *et al*, 2008).

O efeito da obesidade sobre o risco da neoplasia não é claro e parece estar relacionado com alterações em adipocinas sintetizadas e secretadas pelo tecido adiposo e moléculas de adesão indicativas de inflamação. Com base nisso, este estudo foi proposto para investigar a relação entre os níveis séricos de adipocinas (adiponectina e PAI-1) e moléculas de adesão (VCAM-1 e ICAM-1) com fatores antropométricos e bioquímicos em mulheres com e sem câncer de mama.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Câncer de mama

O câncer é caracterizado por alterações que determinam um crescimento e multiplicação celular desordenado e incontrolável comprometendo tecidos e órgãos. As células cancerígenas acumulam-se formando tumor e invadem o tecido vizinho; adquirem capacidade de se desprender do tumor e migrar, invadindo outros tecidos, constituindo as metástases. Ainda, perdem sua função especializada e, à medida que substituem as células normais, comprometem a função do órgão afetado (MS/INCA, 1997).

O processo de carcinogênese (Figura 1), ou seja, de formação de câncer, é altamente complexo e composto de três etapas: estágio de iniciação, estágio de promoção e estágio de progressão. O estágio de iniciação é a etapa desencadeadora de todo o processo, no qual as células e alguns dos seus genes sofrem ação de agentes cancerígenos. Já o estágio de promoção é a etapa em que os agentes promotores atuam na célula geneticamente alterada, que se torna maligna. E o estágio de progressão é a etapa caracterizada pela ocorrência de múltiplas alterações genéticas descontroladas e irreversíveis das células alteradas (Pitot, 1993; Spence *et al*, 1996; MS/INCA, 1997).



Figura 1 – Etapas da carcinogênese (MS/INCA, 2002)

2.1.1 Epidemiologia

No Brasil, desde 2003, as neoplasias malignas constituem a segunda causa de morte na população, representando quase 17% dos óbitos de causa conhecida, notificados no Sistema de Informações sobre Mortalidade em 2007 (MS/INCA, 2009).

Estimativas do Instituto Nacional do Câncer (INCA) para o ano de 2010, válidas também para o ano de 2011, apontam para a ocorrência de 489.270 casos novos de câncer no Brasil. Os tipos mais incidentes, à exceção do câncer de pele do tipo não melanoma, são os cânceres de próstata e de pulmão para os homens e os cânceres de mama e de colo do útero para as mulheres (MS/INCA, 2009).

Mundialmente, o câncer de mama é o segundo tipo de câncer mais frequente e o mais comum entre as mulheres, sendo que, a cada ano, em torno de 22% de todos os novos casos de câncer em mulheres são de mama.

No Brasil, as maiores taxas de incidência e mortalidade por neoplasia da mama são encontradas nos estados considerados economicamente mais desenvolvidos, principalmente nas regiões Sul e Sudeste. Na região Sul, este tipo de câncer, à exceção dos tumores de pele não melanoma, é o mais incidente no sexo feminino com um risco estimado de 64 casos novos por 100 mil. Tanto o estado do Rio Grande do Sul quanto a capital Porto Alegre apresentam índices alarmantes de incidência da doença, estando previstos para 2010 respectivamente, 81,57 e 127,71 casos a cada 100 mil mulheres, enquanto que a estimativa nacional é de 49,27 novos casos a cada 100 mil mulheres (MS/INCA, 2009).

2.1.2 Fatores de risco

O câncer é causado por uma variedade de fatores identificados e não identificados. A neoplasia da mama tem uma etiologia multifatorial e pode se originar de uma combinação de fatores genéticos, hormonais e ambientais (Santos *et al*, 2009).

Estudos epidemiológicos apontam que fatores ambientais estão envolvidos na gênese do câncer de mama em 80% dos casos, enquanto que fatores genéticos ou história familiar correspondem a somente 5% dos casos, podendo

chegar a 25% quando a doença acomete mulheres jovens na pré-menopausa (MS/INCA, 2003).

Os principais fatores de risco conhecidos para o desenvolvimento do câncer de mama estão expostos abaixo.

2.1.2.1 Exposição ao estrogênio

O estrogênio é um hormônio sexual feminino que tem um papel importante no câncer de mama ao induzir o crescimento, a divisão e a proliferação das células mamárias, o que aumenta o potencial de alterações genéticas que levam ao desenvolvimento da neoplasia. Dessa forma, o aumento da exposição ao estrogênio é considerado um fator de risco (Robles & Galanis, 2002).

O Ministério da Saúde (MS) define como fatores de risco bem estabelecidos para o desenvolvimento do câncer de mama aqueles que se encontram relacionados à vida reprodutiva da mulher:

a) Menarca precoce

A menarca é a primeira menstruação da mulher e, quando ocorre antes dos 11 anos de idade, é considerada precoce, sendo um fator de risco para o desenvolvimento do câncer de mama. Possivelmente o maior risco esteja vinculado à exposição prolongada do tecido mamário ao estrogênio (Pike *et al.* 1981; Grumbach, 1985; Schönborn *et al.*, 1994).

b) Nuliparidade

Nuliparidade, ou seja, não ter filhos é um fator de risco estabelecido para o câncer de mama, particularmente quando comparado com paridade em idades jovens. Em comparação com mulheres que tiveram o primeiro parto antes dos 25 anos de idade, o risco de nulíparas desenvolverem a neoplasia da mama é aproximadamente duas vezes maior (Phipps *et al.*, 2011).

c) Primiparidade tardia

O retardo da primiparidade, ou seja, ter a primeira gestação acima dos 30 anos de idade é considerado um fator de risco para o desenvolvimento do câncer de mama (Kelsey *et al.*, 1993). Em comparação com as mulheres que têm o

primeiro filho antes dos 25 anos de idade, as que retardam até após os 34 anos apresentam um risco relativo de 2,12 a 3,33 para o desenvolvimento da doença (Tamakoshi *et al*, 2005). Outro estudo apontou que mulheres com a primeira gravidez a termo antes dos 20 anos de idade têm metade do risco de desenvolver câncer de mama quando comparadas a mulheres cuja primeira gravidez a termo ocorre após os 30 anos (Bernstein, 2002). Além disso, para cada ano a menos que a mulher tiver o primeiro filho, o risco relativo tem um declínio de 3,0% (CGHFBC, 2002).

d) Uso de anticoncepcionais orais

O contraceptivo oral é uma das maiores fontes de hormônio exógeno utilizada pelas mulheres. Estudos apontam que seu uso aumenta ligeiramente o risco de desenvolver câncer de mama, com efeito modesto e possivelmente restrito ao período de uso (Schönborn *et al*, 1994; Brinton *et al*, 1996; CGHFBC, 1996).

e) Menopausa tardia

A menopausa é um fenômeno natural que consiste na atresia folicular e diminuição das secreções hormonais dos ovários, resultando em amenorreia permanente. Quando ocorre após os 50 anos de idade, é considerada tardia, sendo um fator de risco para o desenvolvimento do câncer de mama. Assim como a menopausa precoce, a explicação provável é a maior exposição do tecido mamário ao hormônio estrogênio (Pike *et al*. 1981; Grumbach, 1985; Schönborn *et al*, 1994).

f) Uso de terapia de reposição hormonal

Existe muita controvérsia no que se refere ao risco de câncer de mama devido à terapia de reposição hormonal (TRH). Entretanto, o uso de TRH parece aumentar o risco de desenvolvimento da doença (Rozenfeld, 2007).

Os resultados do estudo clínico randomizado *Women's Health Initiative*, que incluiu 16.000 mulheres e foram publicados em 2002 após uma média 5,2 anos de seguimento, demonstraram um aumento de 26% no risco de câncer de mama invasivo entre as mulheres que tomaram estrogênio e progesterona

combinados, em comparação com as que receberam placebo. O uso de estrogênio sozinho parece não aumentar o risco (Rossouw *et al*, 2002).

2.1.2.2 Amamentação

Evidências apontam que extensos períodos de lactação reduzem o risco para câncer de mama, sendo que essa redução é proporcional ao aumento do tempo de amamentação (CGHFBC, 2002; Ma *et al*, 2006). A amamentação parece proteger as mulheres multíparas de qualquer subtipo de câncer de mama (Xing *et al*, 2010), por reduzir o número de ciclos menstruais e, assim, a exposição cumulativa aos hormônios endógenos (Colditz *et al*, 2006).

Além disso, a amamentação tem efeitos diretos sobre as células mamárias, fazendo com que elas se diferenciem e, dessa forma, se tornem mais resistentes a transformações (Russo *et al*, 2005; Britt *et al*, 2007).

2.1.2.3 História familiar

Uma história familiar de câncer de mama, além de idade avançada, é o mais conhecido e bem estabelecido fator de alto risco para o câncer de mama. Observa-se um risco aumentado em mulheres com casos da doença em familiares próximos, sendo que o risco relativo global de câncer de mama em uma mulher com uma história familiar positiva em um parente de primeiro grau (mãe, filha ou irmã) é de 1,7 (Jardines *et al*, 2011).

Esse risco aumenta quando o familiar teve a doença antes dos 50 anos de idade e em ambas as mamas. O aparecimento da neoplasia em um membro da família na pré-menopausa está associado a um aumento de três vezes no risco, sendo, aparentemente, devido a fatores genéticos (Meister & Morgan, 2000; Jardines *et al*, 2011). Quando a parente de primeiro grau teve a doença bilateral na pós-menopausa, há um aumento de cinco vezes no risco; já na pré-menopausa, o risco aumenta para quase nove (Jardines *et al*, 2011).

Entretanto, de acordo com a *American Cancer Society*, aproximadamente 80% das mulheres com câncer de mama não tem história familiar da doença e somente cerca de 5 a 10% dos casos de câncer de mama podem ser atribuídos a mutações genéticas (Meister & Morgan, 2000; Jardines *et al*, 2011).

Uma vez que se estima a prevalência de 4% de história familiar de câncer de mama em parente de primeiro grau na população feminina brasileira e que apenas 20% da neoplasia ocorrem antes dos 50 anos de idade, apenas 0,8% das mulheres teriam risco elevado de câncer de mama por conta de história familiar (Stoll, 1991; Pinho & Coutinho, 2005).

2.1.2.4 Tabagismo

Estima-se que mais de um bilhão de pessoas são fumantes no mundo atualmente e que, na década de 2030, esse valor poderá chegar a dois bilhões (WHO, 2009b). No Brasil em 2008, 17,5% das pessoas acima dos 15 anos de idade faziam uso regular de tabaco, sendo que a maior prevalência foi encontrada na região Sul do país (19%) (IBGE, 2008).

A relação entre o tabagismo e o câncer de pulmão já está bem estabelecida; entretanto, estudos epidemiológicos têm identificado cerca de 20 diferentes tipos e localizações de câncer, com vinculações causais ao tabaco (Secretan *et al*, 2009).

Em relação ao câncer de mama, existem controvérsias (Egan *et al*, 2002). Um recente estudo demonstrou que o tabagismo ativo está associado a um aumento no risco, principalmente em mulheres na pós-menopausa. Já nas mulheres que nunca fumaram, mas que tiveram exposição mais extensa ao tabagismo passivo, observou-se um aumento de 32% no risco de desenvolver câncer de mama, apesar de os autores afirmarem que esse aumento deve ser considerado apenas sugestivo, necessitando de confirmação de outros estudos (Luo *et al*, 2011).

2.1.2.5 Consumo de álcool

A ingestão regular de álcool, mesmo que em quantidade moderada (duas ou mais bebidas por dia), tem sido apontada como fator de risco modesto para o câncer de mama (Jardines *et al*, 2011). Estudo demonstrou que há um aumento de cerca de 10% no risco para uma média de uma bebida alcoólica por dia (Smith-Warner *et al*, 1998); entretanto, o mecanismo para esta associação não é claro e parece haver uma correlação positiva entre o álcool e os níveis de estrogênio (Dorgan *et al*, 2001; Jardines *et al*, 2011).

Evidências mostraram que quando comparadas com abstinências, mulheres que consumiam 2,3-4,5 garrafas de cerveja por dia, 2,5-5,6 copos de vinho por dia ou 2-4 shots de bebida alcoólica por dia tinham um risco 41% maior de desenvolver câncer de mama invasivo (Jardines *et al*, 2011).

2.1.2.6 Grupo de risco

De acordo com o MS (MS/INCA, 1997), são definidos como grupos populacionais com risco elevado para o desenvolvimento do câncer de mama:

- Mulheres com história familiar de pelo menos um parente de primeiro grau (mãe, irmã ou filha) com diagnóstico de câncer de mama, abaixo dos 50 anos de idade;
- Mulheres com história familiar de pelo menos um parente de primeiro grau (mãe, irmã ou filha) com diagnóstico de câncer de mama bilateral ou câncer de ovário, em qualquer faixa etária;
- Mulheres com história familiar de câncer de mama masculino;
- Mulheres com diagnóstico histopatológico de lesão mamária proliferativa com atipia ou neoplasia lobular *in situ*.

2.2 Sobrepeso e obesidade

Segundo a OMS, sobrepeso e obesidade são definidos como acúmulo excessivo e anormal de gordura corporal que pode prejudicar e comprometer a saúde, devido a sua relação com diversas complicações metabólicas (WHO, 1995).

2.2.1 Epidemiologia

O excesso de peso não é um fenômeno recente, na medida em que se sabe da existência de indivíduos obesos há mais de 25.000 anos. Todavia, a prevalência nunca havia atingido proporções tão epidêmicas (Halpern, 1999; Pinheiro *et al.* 2004; WHO, 2011). Estima-se que pelo menos 2,8 milhões de adultos morram a cada ano em decorrência do excesso de peso (WHO, 2011).

As prevalências de sobrepeso e obesidade cresceram de maneira importante nos últimos 30 anos. De acordo com a OMS, a obesidade mundial mais que dobrou desde 1980 (WHO, 2011), sendo considerada uma importante doença crônica não transmissível (DCNT) por ser simultaneamente uma doença e um fator de risco para o desenvolvimento de outras doenças: hipertensão arterial, hipercolesterolemia, diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares, apneia do sono, problemas psicossociais, doenças ortopédicas e diversos tipos de câncer (WHO, 1998).

Em 2008, 1,5 bilhões de adultos com idade acima de 20 anos estavam acima do peso, sendo que, destes, mais de 300 milhões de mulheres estavam obesas (WHO, 2011).

A última Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e pelo Ministério da Saúde (MS) revelou dados alarmantes (Figura 2). O sobrepeso foi diagnosticado em cerca de metade das mulheres brasileiras (48,0%), excedendo em mais de 13 vezes a frequência de déficit de peso (3,6%). Já a obesidade foi encontrada em 16,9% das mulheres, correspondendo a cerca de um terço do total de casos de sobrepeso no sexo feminino. Tanto o sobrepeso quanto a obesidade aumentaram de frequência com a idade até a faixa etária de 55 a 64 anos, em mulheres, declinando acima destas idades (IBGE, 2010).

Segundo a POF, as mulheres da região Sul do país apresentam os maiores percentuais de sobrepeso e obesidade, correspondendo, respectivamente, a 51,6% e 19,6% da população feminina. Dessa forma, 71,2% das mulheres estão com excesso de peso nesta região, enquanto que apenas 2,5% estão com déficit de peso (IBGE, 2010).

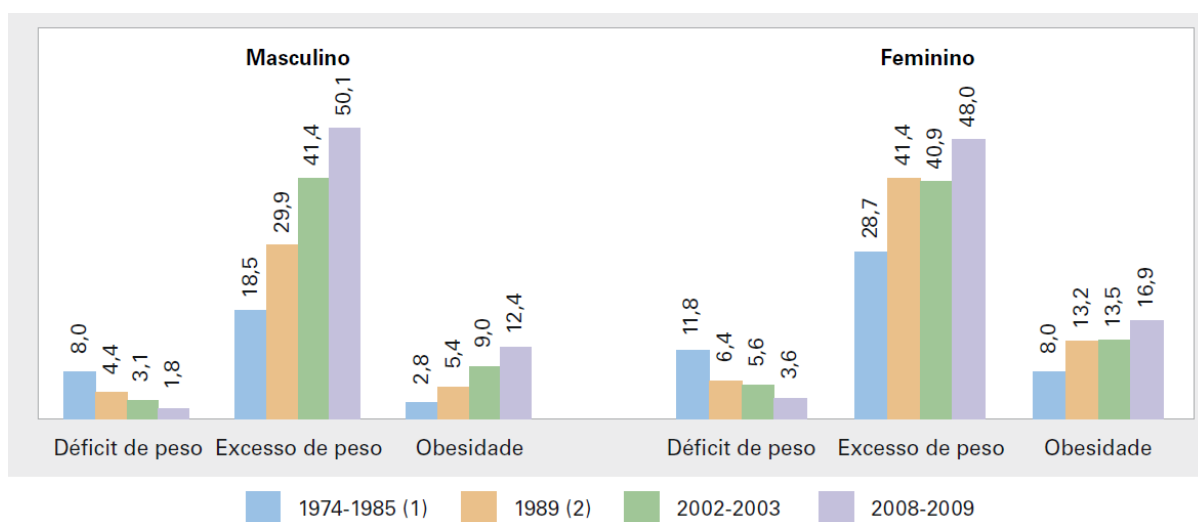


Figura 2 – Prevalência de déficit de peso, excesso de peso e obesidade na população com 20 anos ou mais de idade, por sexo – Brasil – Períodos 1974-1975, 1989 e 2008-2009 (IBGE – POF 2008-2009)

2.2.2 Fatores de risco

Sabe-se que o sobrepeso e a obesidade são agravos de caráter multifatorial e envolvem questões biológicas, históricas, ecológicas, econômicas, sociais, culturais e políticas (Pena & Bacallo, 2000; Stunkard, 2000; WHO, 2003).

2.2.2.1 Menopausa

Na quarta e quinta décadas da vida, as mulheres frequentemente referem aumento de peso, devido a alterações da menopausa ou do próprio envelhecimento (Crawford *et al*, 2000). Além disso, há mudança na distribuição da gordura corporal, sendo observado um novo padrão chamado de distribuição andróide, que se caracteriza por aumento da gordura na região do tronco (Toth *et al*, 2000; Sowers *et al*, 2007; Tardivo *et al*, 2010).

Alguns autores referem que a transição da menopausa está associada a um ganho de peso significativo (2 a 2,5 kg ao longo de 3 anos em média). Concomitantemente, há um aumento da adiposidade abdominal e diminuição do gasto energético a partir de alguns anos antes da menopausa, fenômenos que têm sido utilizados para explicar as alterações metabólicas que ocorrem neste período (Lobo, 2008; Polotsky & Polotsky, 2010).

2.2.2.2 Sedentarismo

Os resultados da Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico (MS/VIGITEL, 2011) mostraram que, em 2010, 11,7% das mulheres brasileiras (≥ 18 anos de idade) realizavam atividade física, sendo 14,9% em ambos os sexos. Em 2009, as mulheres de Porto Alegre estavam entre as três piores frequências de atividade física do Brasil (8,9%), passando para 13º lugar (11,3%) em 2010.

Segundo a OMS, atividade física é definida como qualquer movimento corporal produzido pelos músculos esqueléticos que requer gasto de energia, sendo recomendada a prática de pelo menos 30 minutos de atividades físicas de intensidade leve ou moderada em cinco ou mais dias da semana ou a prática de pelo menos 20 minutos diários de atividade física de intensidade vigorosa em três ou mais dias da semana (WHO, 2003).

Já para a inatividade física, de acordo com a OMS, consideram-se os indivíduos que não praticaram qualquer atividade física no tempo livre nos últimos três meses e que não realizam esforços físicos intensos no trabalho, não se deslocam para o trabalho ou para a escola a pé ou de bicicleta perfazendo um mínimo de 10 minutos por trajeto por dia e que não participam da limpeza pesada de suas casas (WHO, 2003).

Inatividade física tem sido identificada como o quarto principal fator de risco para mortalidade, representando 6% das mortes em todo o mundo. Superado apenas pela hipertensão (13%), pelo consumo de tabaco (9%) e pelo excesso de glicose no sangue (6%). O sobrepeso e a obesidade representam 5% da mortalidade global (WHO, 2009).

Estima-se que a inatividade física é um dos principais fatores de risco de aproximadamente 21 a 25% dos cânceres de mama e câncer de cólon, 27% do

diabetes, e aproximadamente 30% das doenças isquêmicas do coração (WHO, 2009), além de outros tipos de cânceres como de endométrio, de rim e o adenocarcinoma de esôfago (WHO, 2002).

Assim, a prática de atividade física tem sido associada com uma redução no risco de diversos cânceres, incluindo o de mama. Estudo demonstrou que as mulheres que se exercitam 3,5 a 4,0 vezes por semana têm uma incidência reduzida de câncer de mama em comparação com mulheres que não praticam exercícios físicos. Sugere-se que esse efeito protetor pode estar associado com uma redução na frequência de ciclos ovulatórios e nos níveis circulantes de estrogênio e progesterona (Jardines *et al*, 2011).

2.2.2.3 Consumo alimentar

O consumo e os hábitos alimentares têm um papel fundamental na manutenção da saúde humana, na medida em que alimentação inadequada, excesso de peso e deficiências nutricionais podem levar a diversas doenças (Pines, 2009).

O ganho de peso está associado com um desequilíbrio energético no qual a ingestão de energia é maior que o gasto calórico nas atividades diárias, caracterizando um balanço energético positivo. Este desequilíbrio pode ser influenciado pela qualidade da alimentação, pelo metabolismo dos nutrientes e pelo sedentarismo, associados à predisposição genética (Martinez, 2000; Tardivo *et al*, 2010). Assim, atualmente, uma dieta pobre em qualidade tem sido considerada um dos principais determinantes do sobrepeso e da obesidade (Millen *et al*, 2006; Tardivo *et al*, 2010).

Normalmente, considera-se dieta de má qualidade quando há baixa ingestão de grãos integrais e fibras associada à alta ingestão de gorduras saturadas. Estudos sugerem que um padrão alimentar rico em carnes processadas, refrigerantes, doces, cereais refinados, sucos processados e lanches rápidos está positivamente associado com o sobrepeso e a obesidade. Em contrapartida, um padrão alimentar saudável, ou seja, rico em frutas, vegetais, leite e derivados com baixo teor de gordura e aves, está inversamente associado ao excesso de peso (Rezazadeh & Rashidkhani, 2010; Tardivo *et al*, 2010).

2.2.2.4 Fatores genéticos

Acredita-se que a ocorrência de sobrepeso e obesidade entre membros de uma mesma família possa ocorrer devido tanto a fatores genéticos quanto a hábitos de vida. Estima-se que os fatores genéticos possam responder por variações de até 40% no IMC, por determinarem diferenças em fatores como taxa de metabolismo basal, resposta à superalimentação e outros (Bouchard, 1994; Price, 2002). No entanto, segundo a OMS (1998), somente uma pequena parcela dos casos de obesidade pode ser atribuída a questões genéticas.

2.2.2.5 Outras doenças

Algumas desordens endócrinas podem levar ao excesso de peso corporal, como hipotireoidismo e problemas no hipotálamo. Entretanto, acredita-se que estas causas representem menos de 1% dos casos (Francischi *et al*, 2000).

2.2.3 Medidas antropométricas

De acordo com dados da OMS, medidas e indicadores antropométricos como índice de massa corporal (IMC), circunferência da cintura (CC) e relação cintura-quadril (RCQ) são preditivos do risco de diversas doenças crônicas (WHO, 2008).

Em adultos e idosos, as condições déficit de peso, sobrepeso e obesidade são diagnosticadas com base no IMC, sem a necessidade de ajustes para a idade, uma vez que o crescimento linear se encerra antes dos 20 anos.

O índice antropométrico é estimado pela relação entre o peso e a estatura e expresso em kg/m^2 (Keys *et al*, 1972). Sobrepeso e obesidade são diagnosticados quando o IMC é igual ou superior a 25 kg/m^2 e 30 kg/m^2 , respectivamente (WHO, 1995), considerando-se excesso de peso corporal valores de $\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ (WHO, 2000). A tabela 1 apresenta a classificação de IMC recomendada pela OMS.

O IMC é considerado um bom indicador, apesar de apresentar algumas limitações, por não ser totalmente correlacionado com a gordura corporal e não distinguir massa magra de massa gorda (Deurenberg, 1999). Além disso, o IMC pode não refletir a distribuição da gordura corporal, devendo-se utilizar outra medida antropométrica para tal avaliação.

Classificação de peso pelo IMC	
Classificação	IMC (kg/m ²)
Baixo peso	< 18,5
Peso normal	18,5 – 24,9
Sobrepeso	25,0 – 29,9
Obesidade I	30,0 – 34,9
Obesidade II	35,0 – 39,9
Obesidade III	≥ 40,0

Tabela 1 – Classificação de peso pelo índice de massa corporal (WHO, 2000)

Segundo as Diretrizes Brasileiras de Obesidade (2009-2010), a medida de massa corporal mais favorável tem sido o peso isolado ou o peso ajustado para a altura. Mais recentemente, tem-se considerado a combinação de massa corporal e distribuição de gordura como a melhor opção para avaliação clínica de sobrepeso e obesidade (Gallagher *et al*, 1996).

Sabe-se hoje que a massa de gordura abdominal (referida como obesidade abdominal, central ou visceral) é um fator de risco potencial para o desenvolvimento de doenças, independentemente da gordura corporal total (WHO, 1998; Rexrode, 1998). A medida da CC reflete melhor o conteúdo de gordura visceral, além de associar-se à gordura corporal total.

Tem sido demonstrado que a CC é a medida antropométrica utilizada como melhor indicador global do nível de gordura abdominal, enquanto que o IMC e o percentual de gordura corporal demonstram melhores resultados em indivíduos mais jovens (Rankinen, 1999; Sampaio, 2004). Tal medida deve ser obtida no ponto médio entre a crista ilíaca e a última costela, técnica recomendada pela OMS (WHO, 2008).

Quando se fala em medidas antropométricas e risco de desenvolvimento de doenças, podem-se combinar medidas para obter-se um melhor resultado. A tabela 3 mostra os pontos de corte para IMC e CC combinados e a associação com o risco de doença.

IMC combinado com CC e associação com risco de doença			
Classificação	IMC (kg/m ²)	Risco de doença	
		Mulheres < 88 cm	Mulheres > 88 cm
Baixo peso	< 18,5		
Peso normal	18,5 – 24,9		
Sobrepeso	25,0 – 29,9	Aumentado	Alto
Obesidade	30,0 – 34,9	Alto	Muito alto
	35,0 – 39,9	Muito alto	Muito alto
Extrema obesidade	≥ 40,0	Extremamente alto	Extremamente alto

Tabela 2 – Índice de massa corporal combinado com circunferência da cintura e associação com risco de doença (WHO, 2008)

Já a RCQ, ou seja, a circunferência da cintura dividida pela circunferência do quadril foi sugerida como uma medida adicional de distribuição de gordura corporal. Essa relação pode ser medida com mais precisão do que as dobras cutâneas, além de fornecer um índice de tecido adiposo subcutâneo e intra-abdominal (WHO, 1997). A medida da circunferência do quadril (CQ) devem ser tomado ao redor do maior perímetro sobre o trocânter (WHO, 2008).

A tabela 3 mostra os pontos de corte de CC e RCQ para homens e mulheres e o risco de complicações metabólicas de acordo com a OMS (WHO, 2008).

Pontos de corte e risco de complicações metabólicas associadas			
Indicadores	Pontos de corte		Risco de complicações metabólicas
	Homem	Mulher	
Circunferência da cintura	≥ 94 cm	≥ 80 cm	Aumentado
Circunferência da cintura	≥ 102 cm	≥ 88 cm	Aumentado substancialmente
Relação cintura-quadril	≥ 0,90 cm	≥ 0,85 cm	Aumentado substancialmente

Tabela 3 – Pontos de corte e risco de complicações metabólicas associadas (WHO, 2008)

A adiposidade central, ou seja, o acúmulo de gordura na região abdominal tem se mostrado como fator de risco independente para aumento de diversas doenças, incluindo alguns tipos de câncer. Estudos desde 1970 relacionam as medidas antropométricas e o câncer de mama; entretanto, o efeito específico tanto da obesidade total quanto da central sobre o risco desse tipo de câncer ainda não é claro (Calle, 2003). Acredita-se que as co-morbidades decorrentes do excesso de peso estejam associadas à inflamação crônica e que o metabolismo do tecido adiposo desempenhe uma função importante (Yudkin *et al*, 1999; Bulló *et al*, 2003).

2.2.4 Tecido adiposo

O tecido adiposo é um tipo especial de tecido conjuntivo, bastante heterogêneo e composto predominantemente por células chamadas de adipócitos. Durante muito tempo, a gordura foi considerada como tendo um papel passivo de estocagem celular no desenvolvimento da obesidade. Mais recentemente, descobriu-se que o tecido adiposo é um órgão dinâmico envolvido em diversos processos fisiológicos e metabólicos e que os adipócitos são células secretoras (Fonseca-Alaniz *et al*, 2006; Bulló *et al*, 2007).

Existem duas variedades de tecidos adiposos: multilocular e unilocular. O tecido adiposo multilocular, também chamado de marrom devido à grande quantidade de mitocôndrias presentes, apresenta como principal função gerar calor e manter a temperatura corporal (Costford *et al*, 2007). Recentemente, pesquisadores têm afirmado que o tecido adiposo marrom (TAM) não é apenas encontrado em recém-nascidos como se acreditava anteriormente, concluindo que uma fração de adultos possui o TAM ativo e que ele poderia ter importância metabólica ainda desconhecida (Nedergaard *et al*, 2007).

Já o tecido adiposo unilocular, também chamado de branco ou amarelo, é importante no armazenamento e balanço energético. Ele desempenha funções na respostas imunitária, nas doenças vasculares e na regulação do apetite, além de ser considerado um órgão endócrino importante na sinalização para outros tecidos através da liberação de substâncias como hormônios e citocinas (Trayhurn & Wood, 2005; Bulló *et al*, 2007).

O tecido adiposo branco (TAB) é amplamente distribuído subcutaneamente e, nas mulheres, observa-se maior abundância nas mamas, nádegas e regiões anterior e lateral do quadril, além da hipoderme e da cavidade abdominal (mesentério, omento e área retroperitoneal). Entretanto, os adipócitos viscerais são mais metabolicamente ativos e, por isso, a deposição de gordura abdominal está mais associada a complicações decorrentes do excesso de peso (Bulló *et al*, 2007; Ibrahim, 2010).

O tecido adiposo visceral, em comparação com o subcutâneo, é mais vascularizado e innervado, contém um maior número de células inflamatórias e imunológicas, menor capacidade de diferenciação dos pré-adipócitos e porcentagem maior de adipócitos grandes (Ibrahim, 2010). Além disso, secreta diversas moléculas com ação pró-inflamatória que podem influenciar no desenvolvimento das doenças metabólicas, como a enzima óxido nítrico sintase induzível (iNOS), a proteína C-reativa (PCR), a molécula de adesão intercelular solúvel (sICAM), o angiotensinogênio, o inibidor do ativador do plasminogênio-1 (PAI-1), o fator de necrose tumoral- α (TNF- α), a interleucina-6 (IL-6) e a leptina.

Sugere-se que a associação entre excesso de peso e câncer envolve alterações metabólicas e endócrinas, relacionadas com inflamação, estresse oxidativo e resistência à insulina.

2.2.5 Relação com o câncer

A relação entre o excesso de peso e o desenvolvimento de doenças tem sido bastante estudada e evidências apontando associação com doenças cardiovasculares e diabetes tipo 2 já estão bem documentas (Calle *et al*, 1999; Mokdad *et al*, 2003). Mais recentemente, estabeleceu-se que o sobrepeso e a obesidade são fatores de risco para o câncer, por provocar alterações no metabolismo e na função dos adipócitos (Reeves *et al*, 2007; Renehan *et al*, 2008), conforme descrito no capítulo anterior.

Acredita-se que a disfunção do tecido adiposo, como consequência da obesidade, desempenhe um papel na carcinogênese por afetar a resistência à insulina e a produção de diversas adipocinas e citocinas inflamatórias (Figura 3).

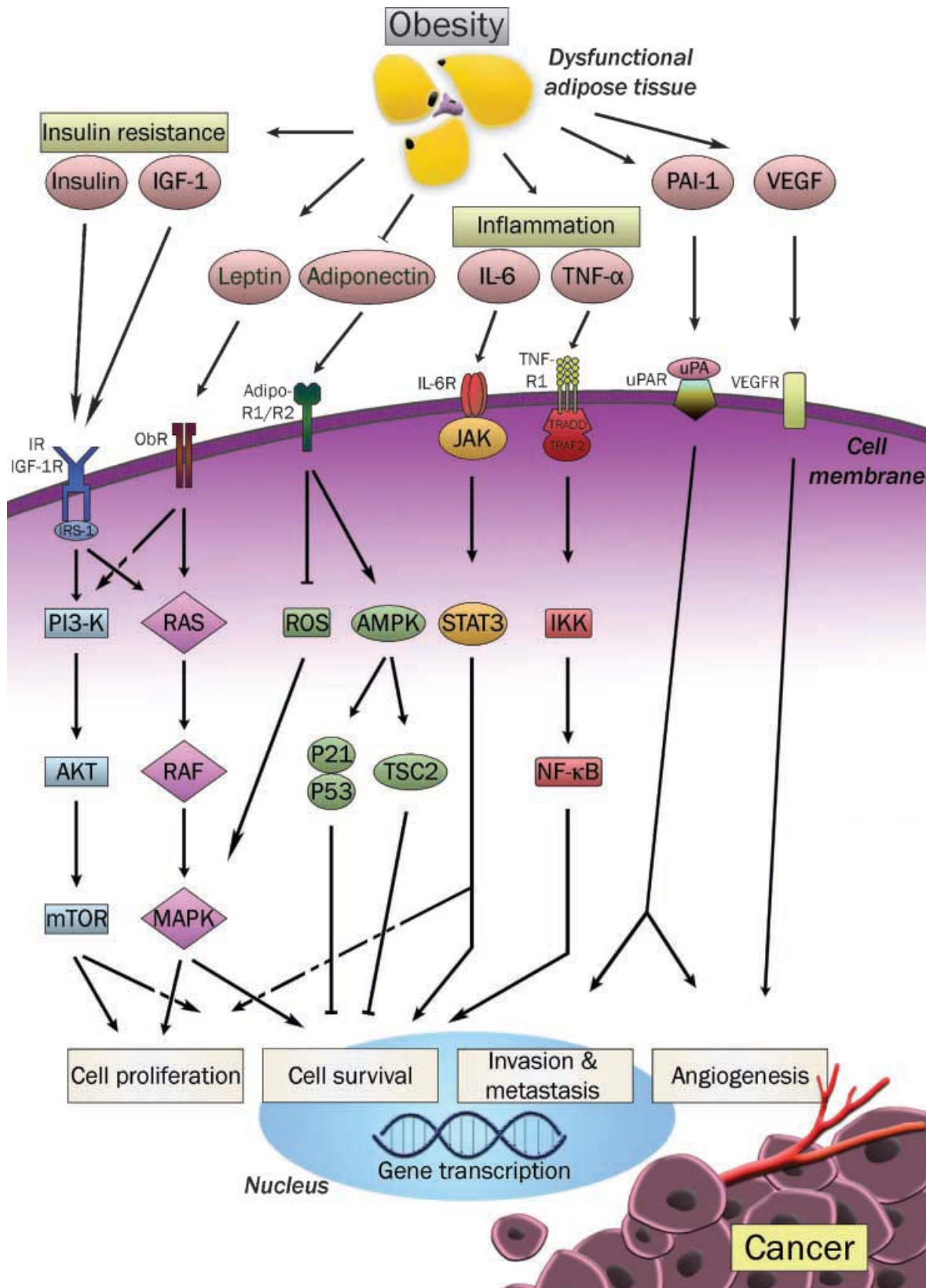


Figura 3 – Possíveis caminhos que ligam a obesidade ao câncer (Van Kruijsdijk *et al*, 2009)

Assim, a inflamação induzida pela obesidade seria um importante elo entre o excesso de peso e o desenvolvimento de neoplasias malignas (Van Kruijsdijk *et al*, 2009). Além disso, o estresse oxidativo como parte da inflamação crônica poderia criar um ambiente favorável ao desenvolvimento de tumores (Katiyar & Meeran, 2007).

Em mulheres, os tipos de cânceres relacionados com hormônios, como o de mama e o de endométrio, estão mais consistentemente associados com o aumento do IMC. Entretanto, o IMC tem um efeito diferente sobre o risco entre mulheres na pré e pós-menopausa. Reeves *et al* (2007) sugeriram, a partir dos resultados encontrados em estudo, que anualmente 6.000 e 4.800 novos casos de câncer em mulheres na pós-menopausa no Reino Unido são devidos, respectivamente, ao sobrepeso e à obesidade.

Estimou-se, a partir de uma meta-análise, que há um aumento de 3% no risco de desenvolver câncer de mama a cada aumento de 1 kg/m² no IMC (Bergström *et al*, 2001). Já outro estudo demonstrou que a cada aumento de 5 kg/m² o risco cresce 18% (Key *et al*, 2003).

Ambos os estudos concluíram que é provável que tal situação, em mulheres na pós-menopausa, esteja relacionada com o aumento das concentrações circulantes de hormônios sexuais, particularmente do estradiol disponível. Isso ocorre provavelmente porque a conversão periférica de precursores androgênicos em estradiol por meio da aromatase do tecido adiposo está aumentada na obesidade, levando ao aumento dos níveis séricos do hormônio (Calle & Kaaks, 2004; Rose & Vona-Davis, 2010).

Alguns autores acreditam que a presença de síndrome metabólica (definida como um conjunto de obesidade abdominal, hipertensão, hipertrigliceridemia, colesterol HDL baixo e hiperglicemia) seria um melhor indicador qualitativo do potencial carcinogênico da obesidade (Cowey & Hardy, 2006).

Além disso, sabe-se que o excesso de tecido adiposo favorece o desenvolvimento de metástases e de recidiva de câncer de mama, estando associado com aumento da mortalidade. Estima-se que mulheres com sobrepeso ou obesidade que tenham a neoplasia da mama apresentem 2,5 vezes maior probabilidade de morrer da doença dentro de 5 anos após o diagnóstico, em comparação com mulheres magras (Daling *et al*, 2001).

2.3 Alterações bioquímicas

2.3.1 Adipocinas

Adipocinas ou adipocitocinas são moléculas biologicamente ativas sintetizadas e secretadas pelo tecido adiposo (Matsuzawa *et al*, 1999). Essas proteínas exercem um papel importante na homeostasia energética, resposta imunológica, doença vascular, inflamação e sensibilidade à insulina. Assim, a desregulação dessas moléculas está sendo associada com o desenvolvimento de diversas patologias (Ahima & Flier, 2000). Isso porque o aumento subsequente na produção de adipocinas e citocinas inflamatórias e a diminuição na produção de adiponectina, em combinação com a incapacidade de armazenar o excedente de ácidos graxos livres, levariam à disfunção do tecido adiposo, conforme demonstra a figura 4 (Van Kruijsdijk *et al*, 2009).

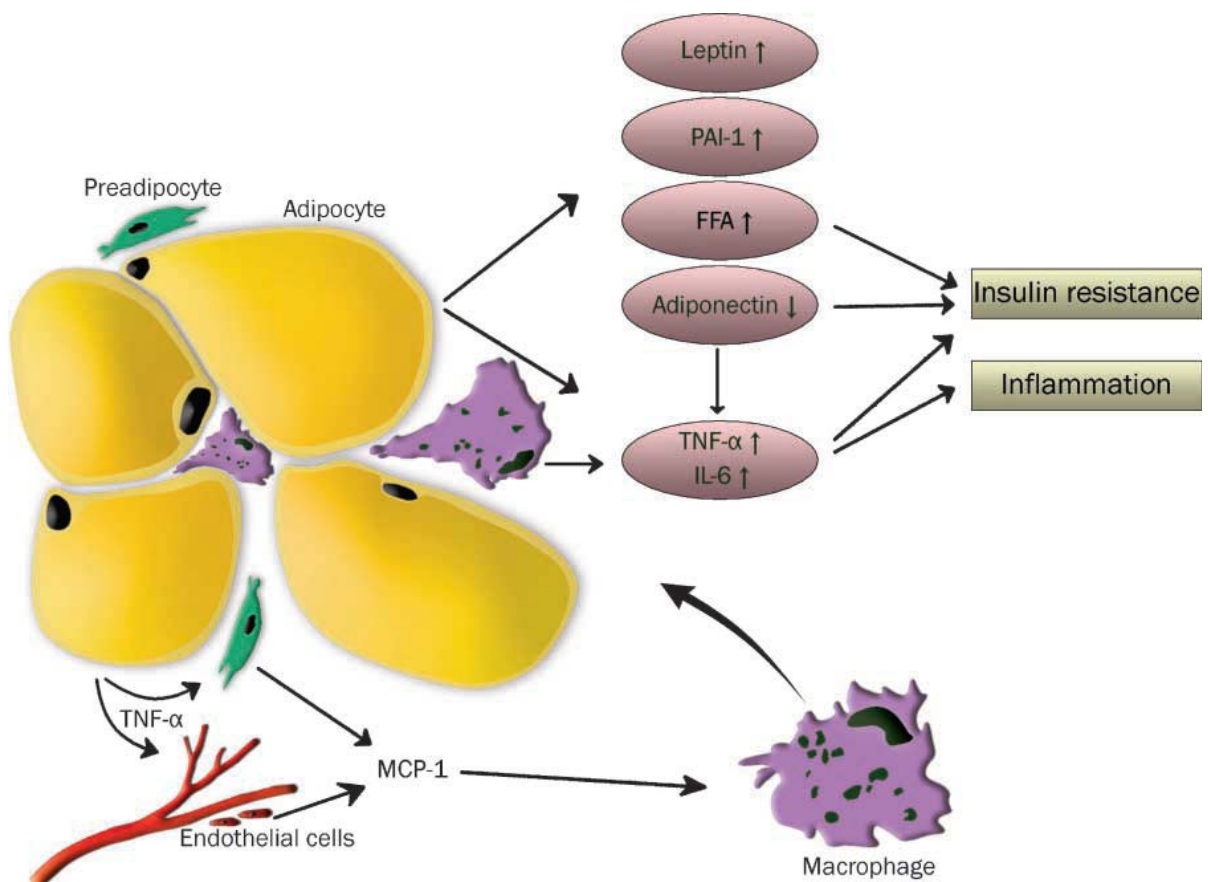


Figura 4 – Disfunção do tecido adiposo em decorrência da obesidade (Van Kruijsdijk *et al*, 2009)

A relação entre a ação das adipocinas e o câncer de mama pode ser explicada devido ao fato dessas moléculas influenciarem a proliferação, a migração e a invasão de células mamárias tumorais. Além disso, as adipocinas regulam a produção de proteínas derivadas do epitélio, proteínas angiogênicas e fatores de crescimento, além de estimularem a invasão e proliferação de outras células do tumor (Jardé *et al*, 2011).

2.3.1.1 Adiponectina

A adiponectina é uma proteína de produção específica do tecido adiposo que possui propriedades anti-aterogênicas, como a inibição da expressão de moléculas de adesão, da adesão de monócitos ao endotélio vascular e da transformação de macrófagos. Além disso, a adipocina está envolvida na homeostase glicêmica e lipídica (Ahima & Flier, 2000; Antuna-Puente *et al*, 2008).

Estudos têm avaliado a atividade da adiponectina no crescimento celular e o seu potencial anti-proliferativo nas células cancerígenas da mama. A figura 2 demonstra diversas vias de sinalização pelo qual a adipocina realiza diferentes atividades anti-proliferativas (Jardé *et al*, 2011).

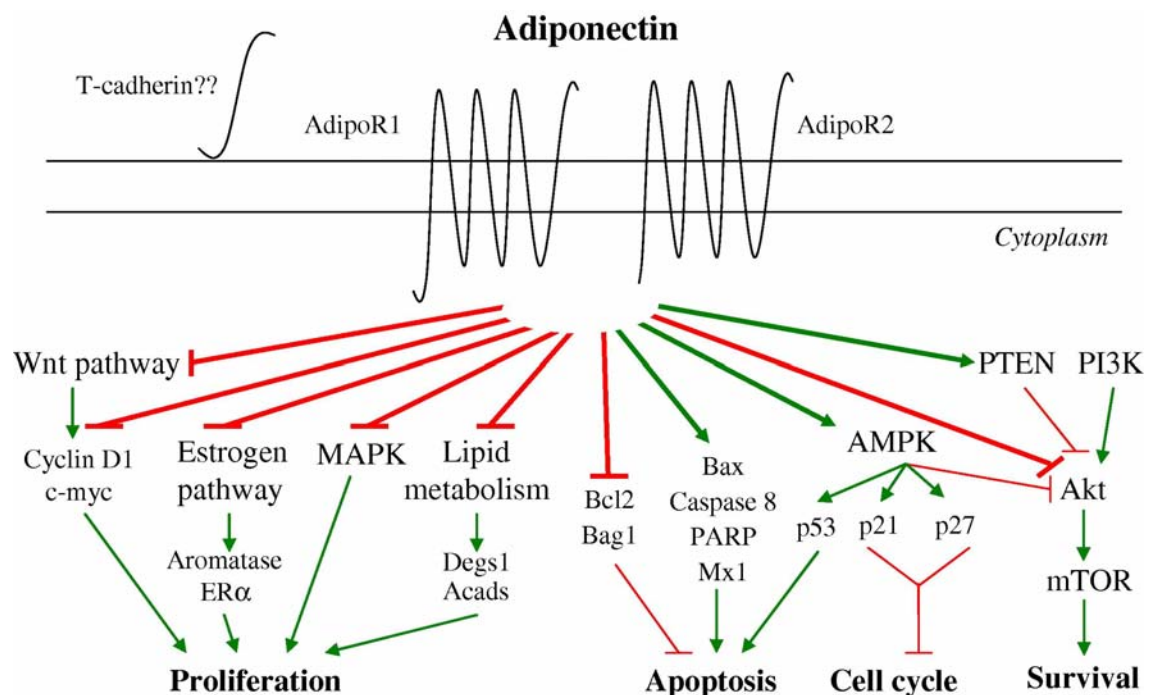


Figura 5 – Vias de sinalização da adiponectina em células de câncer de mama (Jardé *et al*, 2011)

A adiponectina tem um importante efeito antiinflamatório e de sensibilização à insulina (antidiabético). Além disso, ela se correlaciona negativamente com o IMC e a área de gordura visceral abdominal, mas não com a gordura subcutânea abdominal. Concentrações plasmáticas de adiponectina estão diminuídas em indivíduos obesos e diabéticos tipo 2 com resistência à insulina (Arita *et al*, 1999; Hotta *et al*, 2000).

Sabe-se que existem doenças que podem modificar a biologia do tecido adiposo, alterando fortemente a produção de adipocinas. No caso da obesidade, ocorre uma diminuição no nível de circulação de adiponectina e aumento de leptina. Tais alterações poderiam explicar a relação entre o excesso de peso e o desenvolvimento de alguns tipos de câncer (Jardé *et al*, 2011).

Estudos apontam uma relação inversa entre os níveis séricos de adiponectina e o risco de câncer de mama (Mantzoros *et al*, 2004). E alguns dados recentes sugerem uma possível interação entre a adipocina e as vias de estrogênio, concluindo que a adiponectina tem propriedade anti-estrogênica *in vitro* (Jardé *et al*, 2011).

Além disso, a atividade de adipocinas como a adiponectina e a leptina no crescimento de células cancerígenas da mama são em parte mediadas pela inibição ou estimulação do ciclo celular e pela indução de apoptose ou regulação de pró-apoptóticos. Assim, acredita-se que esses hormônios secretados pelos adipócitos estejam envolvidos no desenvolvimento do câncer de mama (Jardé *et al*, 2009).

2.3.1.2 Inibidor 1 de ativador de plasminogênio

O inibidor 1 de ativador de plasminogênio (PAI-1) é uma proteína anti-fibrinolítica produzida principalmente pelo fígado, mas também pelo tecido adiposo. É uma adipocina que está envolvida na homeostase vascular e seus níveis correlacionam-se com a gordura visceral, na medida em que está elevada em condições relacionadas à obesidade e é considerada um fator de risco conhecido para o infarto agudo do miocárdio associado à síndrome metabólica (Liang *et al*, 2006; Mertens *et al*, 2006).

O aumento das concentrações de PAI-1 está também relacionado com o crescimento e a invasão tumoral, com a presença de metástase e com a

angiogênese tumoral. Assim, acredita-se que o aumento da regulação da expressão de PAI-1, como consequência da síndrome metabólica, predispõe a estágios mais agressivos de câncer de mama, aumentando o risco de mortalidade por câncer na vigência de obesidade (Van Kruijsdijk *et al*, 2009).

A obesidade é um fator de risco para o câncer de mama e está associada com concentrações plasmáticas aumentadas de ácidos graxos livres (*free fatty acids* – FFA), devido à maior liberação proveniente dos adipócitos. Têm-se demonstrado que esse aumento induz a expressão de PAI-1 em uma variedade de células (Figura 5). Assim, o PAI-1 poderia ser um marcador de prognóstico para a neoplasia da mama, na medida em que, em condições patológicas, as células tumorais e as células endoteliais secretam grande quantidade da adipocina (Binder *et al*, 2002; Byon *et al*, 2009).

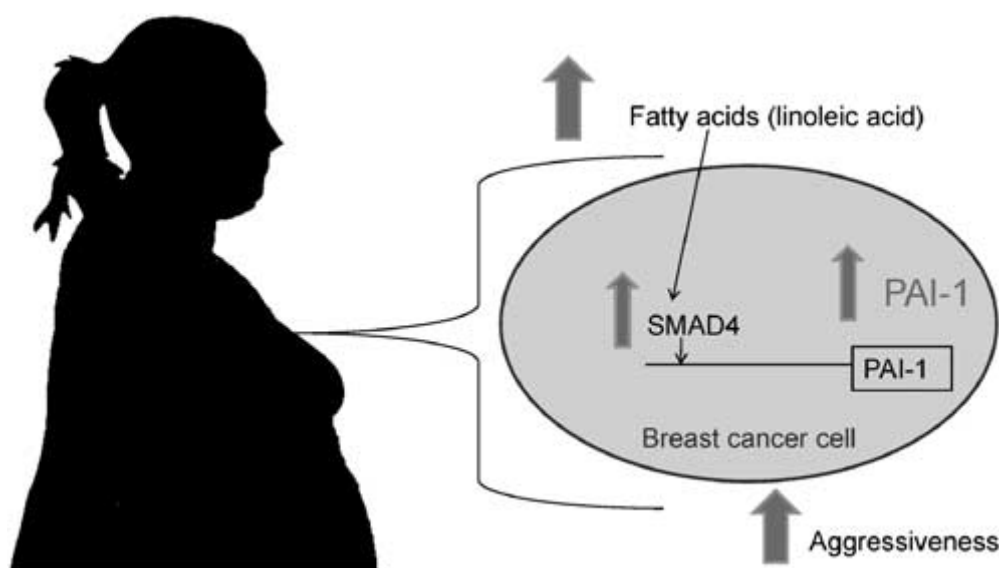


Figura 6 – Estimulação do aumento dos ácidos graxos na expressão de PAI-1 no contexto da obesidade e do câncer de mama (Wood, 2009)

2.3.2 Moléculas de adesão

Três famílias estruturais de moléculas de adesão têm sido descritas como responsáveis pela adesão dos leucócitos, pela sua penetração na parede do vaso e sua migração transendotelial: selectinas, integrinas e superfamília das imunoglobulinas. O último grupo compreende estruturas como a molécula de adesão celular vascular-1 e a molécula de adesão intercelular-1, que atuam em

conjunto facilitando a migração de células circulantes a sítios inflamatórios e que são expressas nas células endoteliais e nos leucócitos (Springer, 1990).

Formas solúveis das moléculas de adesão têm sido encontradas na circulação sanguínea em várias condições inflamatórias, além de neutrófilos e moléculas de adesão ligadas à membrana do endotélio, refletindo ativação e lesão endotelial. Assim, mudanças nas concentrações circulantes dessas moléculas poderiam ser utilizadas como marcadores da extensão do dano vascular e da doença inflamatória (Gearing & Newman, 1993; Balciūnas *et al.*, 2009).

Estudos recentes têm demonstrado que o aumento das concentrações séricas de moléculas de adesão está associado a uma série de condições patológicas como obesidade, câncer, hipertensão arterial, diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares (Matsumoto *et al.* 2002; Boulbou *et al.* 2005; Bahia *et al.* 2006; Nastri *et al.* 2008).

2.3.2.1 Molécula 1 de adesão de célula vascular

A molécula 1 de adesão de célula vascular (VCAM-1) está localizada no endotélio e tem função de adesão. É expressa em pequenas quantidades pelas células endoteliais e sua expressão está bastante aumentada na presença de citocinas inflamatórias (Bahia *et al.* 2006, Baar *et al.* 2009).

Níveis elevados de VCAM-1 solúvel estão associados com o aumento do IMC (Miller, Cappuccio, 2006). Além disso, estudos têm demonstrado que o aumento dos níveis plasmáticos de VCAM-1 está associado com a presença de células cancerosas circulantes e com estágio avançado de câncer de mama (Silva *et al.* 2006).

VCAM-1 solúvel tem sido considerado como marcador de angiogênese, por desempenhar papel no crescimento do tumor e desenvolvimento de metástase. Entretanto, essa relação não está clara (Byrne *et al.*, 2000).

2.3.2.2 Molécula 1 de adesão intercelular

A molécula 1 de adesão intercelular (ICAM-1) é uma glicoproteína da superfamília imunoglobulina localizada no endotélio e nos monócitos que participa

da adesão dos neutrófilos às células endoteliais e na migração extravascular dos neutrófilos (Bevilacqua *et al*, 1994; Bahia *et al*. 2006, Baar *et al* 2009).

No endotélio vascular, ICAM-1 está presente em níveis baixos sob condições normais, sendo a sua expressão estimulada após ativação das células endoteliais por diversas citocinas inflamatórias. Entre elas está a IL-6, citocina produzida a partir da ativação dos leucócitos e que tem como função o controle da produção hepática de proteínas de fase aguda, como a PCR. Tal proteína é um dos principais marcadores inflamatórios que está positivamente associada com o grau de obesidade, glicemia e insulina, pressão arterial e perfil lipídico (Meisel *et al*, 1998; Gabay & Kushner, 1999; Pradhan *et al*, 2001).

Assim, a molécula está associada com respostas inflamatórias e imunológicas, bem como com tumorigênese epitelial. A expressão elevada dessa proteína tem sido encontrada no câncer de mama, com níveis mais altos quando há metástase. No entanto, as evidências sobre o envolvimento da ICAM-1 na progressão de tumores são controversas (Rosette, *et al*, 2005).

2.3.3 Glicemia

A resistência à insulina é um estado de resposta reduzido de tecidos (músculo esquelético, fígado e tecido adiposo) para as ações fisiológicas da insulina. Tal situação tem sido associada com aumento do risco de câncer de mama, especialmente entre mulheres na pós-menopausa (Kabat *et al*, 2009).

Evidências sugerem que o aumento da glicose e da insulina circulantes, resultantes da resistência à insulina, pode desempenhar um papel importante na carcinogênese mamária. A associação da glicemia com o aumento do risco de câncer de mama ocorre provavelmente devido ao efeito mitogênico direto da insulina ou relacionado com produção de fatores de crescimento (Kaaks, 1996; Ish-Shalom *et al*, 1997; Vona-Davis *et al*, 2007).

A insulina induz proliferação celular e aumenta o crescimento tumoral na mama em modelos animais, sendo considerada um importante agente mitogênico. Já a glicose pode agravar a resistência à insulina, favorecendo o crescimento de células malignas que parecem utilizar a glicose para a proliferação (Milazzo *et al*, 1992; Ish-Shalom *et al*, 1997; Chappell *et al*, 2001).

Na medida em que a obesidade está intimamente relacionada à resistência periférica à insulina e ao diabetes tipo 2, sabe-se que existe uma associação positiva entre variáveis como IMC e adiposidade abdominal e o risco de câncer de mama (Muti *et al*, 2000; Kabat *et al*, 2009).

2.3.4 Perfil lipídico

A associação entre alterações nos lipídios séricos e aumento da circunferência da cintura, da gordura intra-abdominal e do IMC é bastante documentada. Menores níveis de colesterol de alta densidade (HDL-C) estão relacionados com o aumento do IMC, enquanto que o colesterol de baixa densidade (LDL-C) e os triglicerídeos (TG) aumentam progressivamente com o excesso de peso (Sung *et al*, 2011).

Diversas evidências demonstram que os lipídios séricos também estão relacionado com a etiologia do câncer de mama, no entanto, deve-se ter cuidado com possíveis fatores de confusão, como é o caso da obesidade (Sung *et al*, 2011). O HDL-C tem sido associado com o risco da neoplasia, especialmente em estudos *in vitro*, por estimular a proliferação celular da mama. Entretanto, os resultados são contraditórios (Ferraroni *et al*, 1993; Gaard *et al*, 1994; Furberg *et al*, 2004; Kim *et al*, 2009; Sung *et al*, 2011).

Shah *et al* (2008) demonstraram que, quando comparadas com controles, pacientes com câncer de mama têm colesterol total (CT) e HDL-C plasmáticos significativamente menores, enquanto que lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) e TG estão significativamente maiores. As alterações nos níveis do perfil lipídico mostram uma correlação significativa com o risco de câncer de mama, estado da doença e o resultado do tratamento (Shah *et al*, 2008).

Outro estudo demonstrou que mulheres com câncer de mama apresentam CT, LDL-C e TG plasmáticos significativamente maiores e sugeriu que níveis mais elevados de CT e TG podem desempenhar papel importante na carcinogênese. A elevada concentração plasmática de LDL-C, que é mais suscetível à oxidação, poderia resultar em maior peroxidação lipídica em pacientes com câncer de mama (Ray & Husain, 2001).

Sabe-se que o colesterol é precursor de hormônios como estrogênios e androgênios. Dessa forma, evidências apontam que baixos níveis séricos de

HDL-C podem refletir um perfil hormonal desfavorável com aumento dos níveis de agentes mitogênicos na mama, principalmente de estrogênios, mas também de androgênios e fator de crescimento insulínico (IGF) (Yu *et al*, 2002; Furberg *et al*, 2004).

Assim, o nível de HDL-C sérico poderia ser um biomarcador de risco de câncer de mama. (Yu *et al*, 2002; Furberg *et al*, 2004; Furberg *et al*, 2005). No entanto, tal associação parece estar limitada a mulheres na pós-menopausa com sobrepeso e obesidade (Furberg *et al*, 2004).

O uso do colesterol não-HDL (não-HDL-C) tem como finalidade melhorar a quantificação de todas as lipoproteínas aterogênicas circulantes, por demonstrar LDL-C, IDL-C e VLDL-C (Figura 6). O não-HDL-C tem sido mostrado como preditor um pouco mais forte de doença cardiovascular e risco de mortalidade do que o LDL-C, sendo recomendado o seu uso (Virani, 2011).

Cholesterol Content of All Atherogenic Lipoprotein Particles

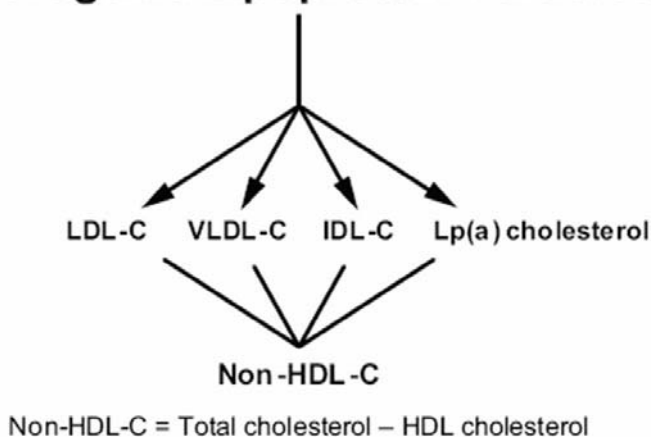


Figura 7 – Componentes de não-HDL-C (Virani, 2011)

3 JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS

3.1 Justificativa

O câncer de mama é a segunda doença crônica que mais acomete as mulheres no Brasil, especialmente no Rio Grande do Sul e em Porto Alegre. Visto que o sobrepeso e a obesidade são importantes fatores de risco, por provocar alterações no metabolismo e na função do tecido adiposo, pretende-se contribuir para o entendimento da relação entre as adipocinas (adiponectina e PAI-1) e as moléculas de adesão (VCAM-1 e ICAM-1) com medidas antropométricas indicativas de excesso de peso e alterações em parâmetros bioquímicos em mulheres com câncer de mama.

3.2 Objetivos

3.2.1 Objetivo geral

Analisar os níveis séricos de adipocinas (adiponectina e PAI-1) e moléculas de adesão (VCAM-1 e ICAM-1) e sua relação com fatores antropométricos e bioquímicos em mulheres com e sem câncer de mama.

3.2.2 Objetivo específico

Analisar os níveis séricos de adipocinas (adiponectina e PAI-1) em mulheres com e sem câncer de mama.

Analisar os níveis séricos de moléculas de adesão (VCAM-1 e ICAM-1) em mulheres com e sem câncer de mama.

Avaliar a associação entre o índice de massa corporal e os níveis séricos de adipocinas (adiponectina e PAI-1) e moléculas de adesão (VCAM-1 e ICAM-1) em mulheres com e sem câncer de mama.

Avaliar a associação entre a relação cintura-quadril e os níveis séricos de adipocinas (adiponectina e PAI-1) e moléculas de adesão (VCAM-1 e ICAM-1) em mulheres com e sem câncer de mama.

Avaliar a associação entre o perfil lipídico (colesterol total, colesterol HDL e colesterol não-HDL) e os níveis séricos de adipocinas (adiponectina e PAI-1) e moléculas de adesão (VCAM-1 e ICAM-1) em mulheres com e sem câncer de mama.

Avaliar a associação entre a glicemia de jejum e os níveis séricos de adipocinas (adiponectina e PAI-1) e moléculas de adesão (VCAM-1 e ICAM-1) em mulheres com e sem câncer de mama.

Avaliar a associação entre os fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de mama relacionados ao tempo de exposição hormonal.

4 REFERÊNCIAS

- Ahima RS, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab.* 2000 Oct;11(8):327-32.
- Antuna-Puente B, Feve B, Fellahi S, *et al.* Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes Metab.* 2008 Feb;34(1):2-11.
- Arita Y, Kihara S, Ouchi N, *et al.* Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999; 257:79-83.
- Baar J, Silverman P, Lyons J, *et al.* A vasculature-targeting regimen of preoperative docetaxel with or without bevacizumab for locally advanced breast cancer: impact on angiogenic biomarkers. *Clin Cancer Res.* 2009; 15(10).
- Bahia L, Aguiar LGK, Villela NR, *et al.* [The endothelium in the metabolic syndrome]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2006; 50(2):291-303.
- Balciūnas M, Bagdonaite L, Samalavicius R, *et al.* Markers of endothelial dysfunction after cardiac surgery: soluble forms of vascular-1 and intercellular-1 adhesion molecules. *Medicina (Kaunas).* 2009; 45(6):434-9.
- Bergström A, Pisani P, Tenet V, *et al.* Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. *Int J Cancer.* 2001; 91:421-30.
- Bernstein L. Epidemiology of endocrine-related risk factors for breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2002; 7(1):3-15.
- Bevilacqua MP. Endothelial-leukocyte adhesion molecules. *Annu Rev Immunol.* 1993; 11:767-804.
- Binder BR, Christ G, Gruber F, *et al.* Plasminogen activator inhibitor 1: physiological and pathophysiological roles. *News Physiol Sci.* 2002; 17:56-61.
- Bouchard C. Genetics of obesity: overview and research direction. In: Bouchard C, ed. *The Genetics of Obesity.* Boca Raton; 1994:223-233.
- Boulbou MS, Koukoulis GN, Makri ED, *et al.* Circulating adhesion molecules levels in type 2 diabetes mellitus and hypertension. *Int J Cardiol.* 2005; 98:39-44.
- Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Estimativas 2010: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: 2009.
- Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Estimativa da incidência e mortalidade por câncer no Brasil – 2003. Rio de Janeiro: 2003.
- Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Fisiopatologia do câncer. Ações de enfermagem no controle do câncer. 2. ed. Rio de Janeiro: INCA, 2002. p. 55-81.

Brasil. Ministério da Saúde. *Falando sobre câncer*. 2 ed., Rio de Janeiro, Instituto Nacional de Câncer, Coordenação Nacional de Controle do Tabagismo e Prevenção Primária de Câncer (Contapp). 1997.

Brasil. Ministério da Saúde. *Falando sobre Doenças da Mama*. Rio de Janeiro, Instituto Nacional de Câncer, Coordenação de Programas de Controle de Câncer - Pro-Onco, 1996.

Brinton LA. Hormones and risk of cancers of the breast and ovary. *Cancer Causes Control*. 1996; 7(6):569-571.

Britt K, Ashworth A, Smalley M. Pregnancy and the risk of breast cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2007; 14(4):907-933.

Bulló M, García-Lorda P, Megias I, *et al*. Systemic inflammation, adipose tissue tumor necrosis factor, and leptin expression. *Obes Res*. 2003; 11(4):525-31.

Bulló M, Casas-Agustench P, Amigó-Correig P, *et al*. Inflammation, obesity and comorbidities: the role of diet. *Public Health Nutr*. 2007 Oct; 10(10A):1164-72.

Byon CH, Hardy RW, Ren C, *et al*. Free fatty acids enhance breast cancer cell migration through plasminogen activator inhibitor-1 and SMAD4. *Lab Invest*. 2009 Nov; 89(11):1221-8. Epub 2009 Sep 14.

Byrne GJ, Ghellal A, Iddon J, *et al*. Serum Soluble Vascular Cell Adhesion Molecule-1: Role as a Surrogate Marker of Angiogenesis. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2000; 92(16):1329-1336.

Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer*. 2004; 4:579-91.

Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, *et al*. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 1999; 341:1097-105.

Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, *et al*. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Méd*. 2003; 348(17):1625-1638.

CGHFBC: Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet*. 1996; 347:1713-27.

CGHFBC: Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50 302 women with breast cancer and 96 973 women without the disease. *The Lancet*. 2002; 360(9328):187-195.

Chappell J, Leitner JW, Solomon S, *et al.* Effect of insulin on cell cycle progression in MCF-7 breast cancer cells. Direct and potentiating influence. *J Biol Chem.* 2001; 276:38023–8.

Colditz GA, Baer HJ, Tamimi RM. Breast cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF, editors. *Cancer Epidemiol Prev.* 2006; 3rd ed. New York: Oxford University Press.

Costford S, Gowing A, Harper ME. Mitochondrial uncoupling as a target in the treatment of obesity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2007; 10:671-678.

Cowey S, Hardy RW. The metabolic syndrome: A high-risk state for cancer? *Am J Pathol.* 2006; 169:1505–22.

Crawford SL, Casey VA, Avis NE, *et al.* A longitudinal study of weight and the menopause transition. *Menopause.* 2000; 7:96-104.

Daling JR, Malone KE, Doody DR, *et al.* Relation of body mass index to tumor markers and survival among young women with invasive ductal breast carcinoma. *Cancer.* 2001; 92(4):720–729.

Deurenberg P, Yap M, Wang J, *et al.* The impact of body build on the relationship between body mass index and percent body fat. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1999; 23:537-42.

Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica I. *Rev Soc Bras Hipert.* 2004; 17(4).

Dorgan JF, Baer DJ, Albert PS, *et al.* Serum hormones and the alcohol--breast cancer association in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst.* 2001; 93:710-715.

Egan KM, Stampfer MJ, Hunter D, *et al.* Active and passive smoking in breast cancer: prospective results from the nurses' health study. *Epidemiology.* 2002; 13:138-145.

Ferraroni M, Gerber M, Decarli A, *et al.* HDL-cholesterol and breast cancer: a joint study in northern Italy and southern France. *Int J Epidemiol.* 1993; 22:772–80.

Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale MIC, *et al.* [The adipose tissue as a regulatory center of the metabolism]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2006; 50(2).

Francischi RPP, Pereira LO, Freitas CS, *et al.* Obesidade: atualização sobre sua etiologia, morbidade e tratamento. *Rev Nutr.* 2000; 13:17-28.

Furberg AS, Veiero MB, Wilsgaard T, *et al.* Serum high-density lipoprotein cholesterol, metabolic profile, and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* 2004; 96:1152–60.

Furberg AS, Jasienska G, Bjurstam N, *et al.* Metabolic and hormonal profiles: HDL cholesterol as a plausible biomarker of breast cancer risk. The Norwegian EBBA Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005 Jan; 14(1):33-40.

Gaard M, Tretli S, Urdal P. Risk of breast cancer in relation to blood lipids: a prospective study of 31,209 Norwegian women. *Cancer Causes Control*. 1994; 5:501–9.

Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 1999; 340(6):448–54.

Gallagher D, Visser M, Sepulveda D, *et al*. How useful is body mass index for comparison of body fatness across age, sex, and ethnic groups? *Am J Epidemiol*. 1996; 143:228-39.

Gearing AJH, Newman W. Circulating adhesion molecules in disease. *Immunol Today*. 1993; 14:506-12.

Grumbach MM. True precocious puberty. In: Kreiger DT, Bardin CW, editors. *Curr Ther Endocrinol Metab*. Toronto: BG Decker, 1985; 4-8.

Halpern, A. A epidemia da obesidade. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 1999; 43(3).

Hotta K, Funahashi T, Arita Y, *et al*. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000; 20:1595–1599.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD). Tabagismo, 2008.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de orçamentos familiares 2008-2009. Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2010.

Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obes Rev*. 2010 Jan; 11(1):11-8. Epub 2009 Jul 28.

Ish-Shalom D, Christoffersen CT, Vorwerk P, *et al*. Mitogenic properties of insulin and insulin analogues mediated by the insulin receptor. *Diabetologia*. 1997; 40 Suppl 2:S25–S31.

Jardé T, Caldefie-Chézet F, Goncalves-Mendes N, *et al*. Involvement of adiponectin and leptin in breast cancer: clinical and in vitro studies. *Endocr Relat Cancer*. 2009; 16:1197–1210.

Jardé T, Perrier S, Vasson MP, *et al*. Molecular mechanisms of leptin and adiponectin in breast cancer. *Eur J Cancer*. 2011 Jan; 47(1):33-43.

Jardines L, Goyal S, Fisher P, *et al*. Breast cancer overview. Risk factors, screening, genetic testing, and prevention. *Cancer Management: a multidisciplinary approach* – 13th Edition. March, 2011.

Kaaks R. Nutrition, hormones, and breast cancer: is insulin the missing link? *Cancer Causes Control*. 1996; 7:605–25.

Kabat GC, Kim M, Caan BJ, *et al.* Repeated measures of serum glucose and insulin in relation to postmenopausal breast cancer. *Int. J. Cancer.* 2009; 125:2704–2710.

Katiyar SK, Meeran SM. Obesity increases the risk of UV radiation-induced oxidative stress and activation of MAPK and NF- κ B signaling. *Free Radic Biol Med.* 2007; 42:299–310.

Kelsey JL, Gammon MD, John EM. Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev.* 1993; 15(1):36–47.

Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, *et al.* Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst.* 2003; 95:1218-26.

Keys A, Fidanza R, Karvonen MJ, *et al.* Indices of relative weight and obesity. *J Chronic Dis.* 1972; 25:329-43.

Kim Y, Park SK, Han W, *et al.* Serum high-density lipoprotein cholesterol and breast cancer risk by menopausal status, body mass index, and hormonal receptor in Korea. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009; 18:508–15.

Liang X, Kanjanabuch T, Mao SL, *et al.* Plasminogen activator inhibitor-1 modulates adipocyte differentiation. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006 Jan; 290(1):103-113. Epub 2005 Sep 6.

Lobo RA. Metabolic syndrome after menopause and the role of hormones. *Maturitas.* 2008 May; 20-60(1):10-8. Epub 2008 Apr 14.

Luo J, Margolis KL, Wactawski-Wende J, *et al.* Association of active and passive smoking with risk of breast cancer among postmenopausal women: a prospective cohort study. *BMJ.* 2011; 342:d1016.

Ma H, Bernstein L, Pike MC, *et al.* Reproductive factors and breast cancer risk according to joint estrogen and progesterone receptor status: a meta-analysis of epidemiological studies. *Breast Cancer Research.* 2006; 8(4):R43.

Mantzoros C, Petridou E, Dessypris N, *et al.* Adiponectin and breast cancer risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:1102–7.

Martinez JA. Body weight regulation: causes of obesity. *Proc Nutr Soc.* 2000; 59:337-45.

Matsumoto K, Sera Y, Abe Y, *et al.* High serum concentrations of soluble E-selectin correlate with obesity but not fat distribution in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism.* 2002; 51(7):932-934.

Matsuzawa Y, Funahashi T, Nakamura T. Molecular mechanism of metabolic syndrome X: contribution of adipocytokines adipocyte-derived bioactive substances. *Ann N Y Acad Sci.* 1999; 892:146 –154.

Meisel SR, Shapiro H, Radnay J, *et al.* Increased expression of neutrophil and monocyte adhesion molecules LFA-1 and Mac-1 and their ligand ICAM-1 and VLA-4 throughout the acute phase of myocardial infarction- possible implications for leukocyte aggregation and microvascular plugging. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 31:120-5.

Meister K, Morgan J. Risk factors for breast cancer: a report by the American Council on Science and Health. 2000.

Mertens I, Verrijken A, Michiels JJ, *et al.* Among inflammation and coagulation markers, PAI1 is a true component of the metabolic syndrome. *Int J Obesity*, 2006; 30:1308–1314.

Milazzo G, Giorgino F, Damante F, *et al.* Insulin receptor expression and function in human breast cancer cell lines. *Cancer Res.* 1992; 52:3924–3930.

Millen BE, Pencina MJ, Kimokoti RW, *et al.* Nutritional risk and the metabolic syndrome in women: opportunities for preventive intervention from the Framingham Nutrition Study. *Am J Clin Nutr.* 2006; 84:434-41.

Miller MA, Cappuccio FP. Cellular adhesion molecules and their relationship with measures of obesity and metabolic syndrome in a multiethnic population. *Int J Obes.* 2006; 30:1176–1182.

Ministério da Saúde. VIGITEL Brasil 2010. Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2010. Brasília; 2011.

Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, *et al.* Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA.* 2003; 289:76–9.

Muti P, Stanulla M, Micheli A, *et al.* Markers of Insulin resistance and sex steroid activity in relation to breast cancer: a prospective analysis of abdominal adiposity, sebum production and hirsutism. *Cancer Causes Control.* 2000; 11:721–730.

Nastri CO, Martins W, Reis FJC, *et al.* [Breast cancer and endothelial dysfunction]. *Rev Assoc Med Bras.* 2008; 54(5):467-70.

Nedergaard J, Bengtsson T, Cannon B. Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. *Am J Physiol Endocrinol Metabol.* 2007; 293:444-452.

Pena M, Bacallao J. La obesidade en la pobreza: un problema emergente en las Américas, *in* Pena M, Bacallao J. – La obesidad en la pobreza: un nuevo reto para la salud publica. Washington: OPAS, 2000. (Publicación Científica, 576). 3-11.

Phipps AI, Buist DS, Malone KE, *et al.* Reproductive history and risk of three breast cancer subtypes defined by three biomarkers. *Cancer Causes Control.* 2011 Mar; 22(3):399-405. Epub 2010 Dec 24.

- Pike MC, Henderson BE, Casagrande JT, *et al.* Oral contraceptive use and early abortion as risk factors for breast cancer in young women. *Br J Cancer*. 1981; 43:72-76.
- Pines A. Lifestyle and diet in postmenopausal women. *Climacteric*. 2009; 12(1):62-5.
- Pinheiro ARO, Freitas SFT, Corso ACT. Uma abordagem epidemiológica da obesidade. *Rev Nutr*. 2004; 17(4):523-533.
- Pinho VFS, Coutinho ESF. Risk factors for breast cancer: a systematic review of studies with female samples among the general population in Brazil. *Cad Saúde Pública*. 2005; 21(2):351-360.
- Pitot, HC. The molecular biology of carcinogenesis. *Cancer*. 1993; 72(3):962-970.
- Polotsky HN, Polotsky AJ. Metabolic implications of menopause. *Semin Reprod Med*. 2010 Sep; 28(5):426-34. Epub 2010 Sep 23.
- Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, *et al.* C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2001; 286(3):327-34.
- Price R. Genetics and common obesities: background, current status, strategies, and future prospects. In: Wadden T, Stunkard AJ, eds. *Handbook for Obesity Treatment*. New York, NY: Guilford Press; 2002:73-94.
- Rankinen T, Kim SY, Peârusse L, *et al.* The prediction of abdominal visceral fat level from body composition and anthropometry: ROC analysis. *Int J Obes*. 1999; 23:801-809.
- Ray G, Husain SA. Role of lipids, lipoproteins and vitamins in women with breast cancer. *Clin Biochem*. 2001 Feb; 34(1):71-6.
- Reeves GK, Pirie K, Beral V, *et al.* Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *BMJ*. 2007; 335:1134.
- Renehan AG, Tyson M, Egger M, *et al.* Body mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008; 371:569-78.
- Rexrode KM, Carey VJ, Hennekens CH, *et al.* Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. *JAMA*. 1998; 280:1843-8.
- Rezazadeh A, Rashidkhani B. The association of general and central obesity with major dietary patterns of adult women living in Tehran, Iran. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2010; 56(2):132-8.
- Robles SC, Galanis E. Breast cancer in Latin America and the Caribbean. *Rev Panam Salud Pública*. 2002 Mar; 11(3):178-185.

Rose DP, Vona-Davis L. Interaction between menopausal status and obesity in affecting breast cancer risk. *Maturitas*. 2010 May; 66(1):33-8. Epub 2010 Feb 23.

Rosette C, Roth RB, Oeth P, *et al*. Role of ICAM1 in invasion of human breast cancer cells. *Carcinogenesis*. 2005 May; 26(5):943-50. Epub 2005 Mar 17.

Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, *et al*. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002 Jul 17; 288(3):321-33.

Rozenfeld S. [Hormone therapy and menopause (HT): multiple interests to consider]. *Cien Saude Colet*. 2007; 12:437-42.

Russo J, Moral R, Balogh GA, *et al*. The protective role of pregnancy in breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2005; 7(3):131-142.

Sampaio, LR. Avaliação do diâmetro abdominal sagital enquanto preditor de tecido adiposo visceral [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2004.

Santos MC, Horta BL, Amaral JJ, *et al*. Association between stress and breast cancer in women: a meta-analysis. *Cad Saude Publica*. 2009; 25(3).

Schönborn I, Nischan P, Ebeling K. Oral contraceptive use and the prognosis of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 1994; 30(3):283-92.

Secretan B, Straif K, Baan R, *et al*. A review of human carcinogens – Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *Lancet Oncol*. 2009; 10:1033-4.

Shah FD, Shukla SN, Shah PM, *et al*. Significance of alterations in plasma lipid profile levels in breast cancer. *Integr Cancer Ther*. 2008 Mar; 7(1):33-41.

Silva HC, Garcao F, Coutinho EC, *et al*. Soluble VCAM-1 and E-selectin in breast cancer: relationship with staging and with the detection of circulating cancer cells. *Neoplasma*. 2006; 53:538-543.

Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, *et al*. Alcohol and breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies. *JAMA*. 1998; 279:535-540.

Sowers MF, Zheng H, Tomey K, *et al*. Changes in Body Composition in Women over Six Years at Midlife: Ovarian and Chronological Aging. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2007; 92:895-901.

Spence RAJ, Jonhston PG. Em *Oncology*; Jonhston PG, ed; Oxford University Press: Oxford, 2001, p. 1-14, 121-132; Chabner BA, Longo DL. Em *Cancer chemotherapy and biotherapy*, 2a. ed., Lippincott-Raven: Filadélfia, 1996.

Springer TA. Adhesion receptors of the immune system. *Nature*. 1990; 346:425-34.

Stoll BA. Quantifying the risk of breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 1991 Feb; 17(1):36-41.

Stunkard AJ. Factores determinantes de la obesidade: opinion actual, in Pena M, Bacallao J – La obesidad en la pobreza: un nuevo reto para la salud publica. Washington: OPAS, 2000. (Publicación Científica, 576). 27-32.

Sung J, Song YM, Stone J, *et al*. High-Density Lipoprotein Cholesterol, Obesity, and Mammographic Density in Korean Women: The Healthy Twin Study. *J Epidemiol*. 2011; 21(1):52-60.

Tamakoshi K, Yatsuya H, Wakai K, *et al*. Impact of menstrual and reproductive factors on breast cancer risk in Japan: results of the JACC study. *Cancer Sci*. 2005 Jan; 96(1):57-62.

Tardivo AP, Nahas-Neto J, Nahas EA, *et al*. Associations between healthy eating patterns and indicators of metabolic risk in postmenopausal women. *Nutr J*. 2010 Dec; 9:64.

Toth MJ, Tchernof A, Sites CK, *et al*. Effect of menopausal status on body composition and fat distribution. *Int J Obes Relat Metabol Disord*. 2000; 24:226-31.

Trayhurn P, Wood IS. Signalling role of adipose tissue: adipokines and inflammation in obesity. *Biochem Soc Trans*. 2005; 33:1078-1081.

Van Kruijsdijk RC, Van der Wall E, Visseren FL. Obesity and cancer: the role of dysfunctional adipose tissue. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009; 18(10):2569-78.

Virani SS. Non-HDL cholesterol as a metric of good quality of care: opportunities and challenges. *Tex Heart Inst J*. 2011; 38(2):160-2.

Vona-Davis L, Howard-McNatt M, Rose DP. Adiposity, type 2 diabetes and the metabolic syndrome in breast cancer. *Obes Rev*. 2007; 8:395–408.

World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva, 1995. (WHO Technical Report Series, n. 854).

World Health Organization. Obesity. Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva: WHO, 1998.

World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. Geneva: WHO, 2000. p. 256. WHO Obesity Technical Report Series, n. 284.

World Health Organization. Weight control and physical activity. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 2002 (IARC Handbooks of Cancer Prevention, Vol. 6).

World Health Organization / Food and Agriculture Organization. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Geneva: WHO, 2003.

World Health Organization. Waist circumference and waist-hip ratio. Report of a WHO expert Consultation. Geneva: WHO, 2008.

World Health Organization. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva: WHO, 2009a.

World Health Organization. Report on the global tobacco epidemic, 2009b. Disponível em <http://www.who.int/tobacco/mpower/en/index.html>

World Health Organization. Obesity and overweight. Fact sheet N°311. Geneva: WHO, 2011. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>

Wood, PA. Connecting the dots: obesity, fatty acids and cancer. *Lab Invest.* 2009 Nov; 89(11):1192-4.

Xing P, Li J, Jin F. A case-control study of reproductive factors associated with subtypes of breast cancer in Northeast China. *Med Oncol.* 2010 Sep; 27(3):926-31.

Yu H, Jin F, Shu XO, *et al.* Insulin-like growth factors and breast cancer risk in Chinese women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002; 11:705–12.

Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, *et al.* C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999; 19(4):972–8.

5 ARTIGO CIENTÍFICO EM INGLÊS

ASSOCIATION BETWEEN SERUM LEVELS OF ADIPOKINES, ADHESION MOLECULES AND ANTHROPOMETRY IN WOMEN WITH AND WITHOUT BREAST CANCER

¹ Betina da Gama Ettrich

Porto Alegre/RS – Brazil; CEP 90670-001; phone +55 (55) 51 9701 5387; FAX: +55 (55) 3308-8313; e-mail: betina.ettich@gmail.com

¹ Caroline Isoppo de Souza

Porto Alegre/RS – Brazil; CEP 90670-001; phone +55 (55) 51 8424 5524; FAX: +55 (55) 3308-8313; e-mail: carol.isoppo@hotmail.com

² Gabriela Herrmann Cibeira

Porto Alegre/RS – Brazil; CEP 90670-001; phone +55 (55) 51 9124 9436; FAX: +55 (55) 3308-7661; e-mail: gabriela.herrmann@hmv.org.br

¹ Paloma Tusset

Porto Alegre/RS – Brazil; CEP 90670-001; phone +55 (55) 51 9323 0300; FAX: +55 (55) 3308-7661; e-mail: nutricionista@palomatusset.com.br

² Maira Caleffi

Porto Alegre/RS – Brazil; CEP 90670-001; phone +55 (55) 51 9866 6172; FAX: +55 (55) 3314-3696; e-mail: maira@hmv.org.br

³ Eurico Camargo Neto

Porto Alegre/RS – Brazil; CEP 99685-306; phone +55 (55) 9968 5306; FAX: +55 (55) 30231933; e-mail: eneto.voy@terra.com.br

^{1,4} Daniela Dornelles Rosa

Porto Alegre/RS – Brazil; CEP 90670-001; phone +55 (55) 51 9995 1617; FAX: +55 (55) 3308-7661; e-mail: dornellesrosa@hotmail.com

¹ Marcia Silveira Graudenz

Porto Alegre/RS – Brazil; CEP 90670-001; phone +55 (55) 51 9555 5519; FAX:
+55 (55) 3308-8313; e-mail: marciagra@terra.com.br

¹ Programa de Pós Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Rio Grande do Sul, Brasil.

² Núcleo Mama Porto Alegre (NMPOA), Rio Grande do Sul, Brasil.

³ Laboratório Nobel Sociedade Simples Ltda, Rio Grande do Sul, Brasil.

⁴ Hospital Fêmina, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

ABSTRACT

Objective: to investigate the relationship between serum adipokines and adhesion molecules with anthropometric and biochemical factors in women with and without breast cancer.

Results: 47 women with breast cancer and 145 without neoplasia participated in the study. Women with breast cancer had fewer children and breastfed for less time. We found inverse correlation for BMI and WC with HDL cholesterol in all participants. Adiponectin was inversely correlated with all anthropometric measures only in women with breast cancer. PAI-1 was directly correlated with WC and WHR in women with neoplasia. VCAM-1 showed inverse correlation with BMI and WC in women without the disease, while fasting glycemia had direct correlation with these measures. For every 1ng/ml increase of adiponectin, PAI-1 and ICAM-1 there is, respectively, an increase of 0.8%, 5.2% and 4.3% in risk of developing breast cancer.

Conclusion: overweight is associated with biochemical alterations and changes in the serum levels of adipokines and adhesion molecules. Increased serum level of adiponectin, PAI-1, VCAM-1, and ICAM-1 is associated with higher risk of breast cancer.

KEYS WORDS: breast cancer, obesity, adiponectin, plasminogen activator inhibitor-1, vascular cell adhesion molecule-1, intercellular adhesion molecule-1.

INTRODUCTION

Breast cancer is the most common neoplasia among women. There are several factors that are being associated with the development of this neoplasia, which has a multifactorial etiology and can arise from a combination of genetic, hormonal and environmental factors (1). Actions that increase exposure to the estrogen hormone, such as early menarche, nulliparity, late primiparity, late menopause and not breastfeeding are linked to this type of cancer (2, 3, 4, 5, 6, 7, 8). Life habits such as sedentary lifestyle, smoking and excessive alcohol consumption also seem to increase risk (9, 10). It is known that the adipose tissue is a dynamic organ involved in a number of physiological and metabolic processes and that adipocytes are secretory cells (11, 12). Thus, dysfunction of adipose tissue as a consequence of obesity, appears to play a role in carcinogenesis by affecting insulin resistance and the production of various adipokines and inflammatory cytokines (13). The abdominal fat mass (referred as abdominal, central or visceral obesity) seems to be more related to other comorbidities, regardless of total body fat. The relationship between the action of adipokines and breast cancer can be explained by the fact that these molecules influence the proliferation, migration and invasion of mammary tumor cells. Furthermore, adipokines regulate the production of proteins derived from the epithelium, angiogenic proteins and growth factors, in addition to stimulating the invasion and proliferation of other tumor cells (13, 16, 17, 18, 19). Soluble forms of adhesion molecules have been found in the bloodstream in various inflammatory conditions, as well as neutrophils and adhesion molecules linked to the membrane of the vascular endothelium, reflecting endothelial activation and injury. Therefore, the increase in serum concentrations of these molecules could be used as a marker of the extent of vascular injury and inflammatory disease (20, 21). The high expression of these molecules has been described in breast cancer and may also be considered as markers of angiogenesis, due to their role in tumor growth and metastases (22, 23, 24). This study aimed to investigate the relationship between serum levels of adipokines and adhesion molecules with anthropometric and biochemical factors in women with and without breast cancer.

MATERIALS AND METHODS

Study population – We conducted a cross-sectional study with women with and without breast cancer, registered and treated in two hospitals located in Porto Alegre. The patients without breast cancer were recruited at Nucleo Mama Porto Alegre as part of a cohort study of mammographic screening for breast cancer, registered and treated sequentially in the period from January to April 2009. We included women of any age without breast cancer at the moment of collection, who agreed to participate in the study and signed an informed consent form (ICF). Patients with breast cancer were recruited at Hospital Fêmeina, registered and treated sequentially, from September 2009 to April 2011. We included women with breast cancer before the chemotherapy and who signed the ICF. The sample size calculation estimated that with approximately 40 patients with breast cancer and 140 without the disease is possible to detect a difference in the means of adipokines greater than or equal to 50% of the standard deviation for $\alpha=0,05$ and power of 80%. The study was approved by the ethics committees of the participating institutions (Hospital Moinhos de Vento, process number 2009/44, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, process number 08-649 and Grupo Hospitalar Conceição, processes number 222/08 and 10-119).

Blood collection and analysis – After a minimum fast of 8 hours, 10ml of peripheral blood from the antecubital vein were collected. All samples were centrifuged at 3000 rpm for 10 minutes and the serum was aliquoted and stored at $- 80^{\circ}\text{C}$. Serum levels of adiponectin, the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), the vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) and the intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) were analyzed by multiplex immunoassay method in an automatic equipment Luminex® 200™ IS (Luminex Corporation, Austin, Texas, USA) using the LINCplex Human Cardiovascular Disease (CVD) Panel 1 kit, for a simultaneous analysis of all the biomarkers. Glucose, total cholesterol (TC) and HDL cholesterol (HDL-C) were measured by enzymatic calorimetric method, the non-HDL cholesterol (non-HDL-C) was obtained using the formula: $\text{TC} - \text{HDL-C}$.

Study variables – All participants were interviewed in person using a structured questionnaire that included questions on demographics, reproductive history, medical history and lifestyle factors. The variables studied were age, years of education, per capita income, weight, height, body mass index (BMI), waist circumference (WC), hip circumference (HC), waist-hip ratio (WHR), postmenopausal status, number of meals per day, sedentary lifestyle (women who did not engage in leisure-time physical activity at the time of collection), smoking (women who smoked any number of cigarettes per day at the time of collection) and frequent alcohol consumption (women consuming ≥ 5 g of alcohol per day). In women with breast cancer we investigated tumor staging, hormonal receptors expression and HER-2. Weight, height, WC and HC were measured following the recommendations of the World Health Organization (WHO). BMI was calculated by the relationship between weight and height, expressed as kg/m², and WHR was established by dividing the WC by HC. Both overweight markers were classified according to WHO criteria.

Statistical analysis – Quantitative variables were expressed as mean and standard deviation. To compare them, we used Student's t test for normally distributed variables and Mann-Whitney test for variables without normal distribution. Categorical variables were expressed as a percentage and Fisher's exact test was used to assess association. The Spearman correlation coefficient was used to measure the degree of association between two quantitative variables. Statistical analysis was performed using the SPSS software (version 18.0) and the level of significance adopted was $p < 0.05$

RESULTS

The study included 192 women, considering that at the time of collection 145 did not have breast cancer and 47 had a diagnosis of neoplasia.

Characteristics of the study sample population – The characteristics of the sample, whose results are expressed in percentage, mean and standard deviation, are described in Table 1. We observed statistically significant

differences between the two groups in the following variables: age, years of education, BMI, adipokines and adhesion molecules.

Table 1 – Characteristics of the sample

Variables	With breast cancer (n=47)	Without breast cancer (n=145)	p-value
Age (years)	51.30 (±9.80)	55.74 (±8.01)	0.004**
Years of education			
≤ 8 years (%)	53.2	73.6	0.011***
> 8 years (%)	46.8	26.4	
Per capita income (R\$)	534.86 (±354.60)	439.75 (±314.13)	0.273**
BMI (kg/m ²)	27.46 (±4.91)	29.46 (±5.63)	0.031**
BMI (kg/m ²)			
Normal weight (%)	39.1	23.4	0.025***
Obesity (%)	41.3	37.2	
Overweight (%)	19.6	39.3	
WC (cm)	93.31 (±10.57)	94.57 (±13.00)	0.116*
WHR	0.90 (±0.07)	0.88 (±0.06)	0.674*
WHR ≥ 0,8 (%)	89.1	92.4	0.542***
Postmenopausal status (%)	55.3	61.4	0.496***
Number of meals per day	4.13 (±1.05)	3.94 (±1.04)	0.278**
Sedentary lifestyle (%)	72.3	64.8	0.378***
Smoking (%)	13.0	20.7	0.287***
Frequent alcohol consumption (%)	31.9	22.1	0.177***
Fasting glycemia (mg/dl)	98.14 (±11.17)	105.38 (±26.93)	0.321**
Total cholesterol (mg/dl)	219.26 (±44.64)	206.78 (±41.94)	0.089**
HDL cholesterol (mg/dl)	51.28 (±11.94)	52.92 (±14.13)	0.581**
Non-HDL cholesterol (mg/dl)	167.98 (±44.21)	153.87 (±42.53)	0.083**
Adiponectin (ng/ml)	308.91 (±75.49)	279.44 (±61.37)	0.002**
PAI-1 (ng/ml)	1301.89 (±478.22)	90.32 (±37.92)	0.000**
ICAM-1 (ng/ml)	2488.30 (±670.31)	321.55 (±60.83)	0.000**
VCAM-1 (ng/ml)	162.30 (±92.65)	56.95 (±39.23)	0.000**

To obtain the p-value we used the Student's t test (*), Mann-Whitney test(**) and Fisher's exact test (***).

Risk factors for developing breast cancer – The variables associated with hormone exposure and risk of breast cancer are presented in Table 2 and values are expressed in percentage, mean and standard deviation. It was observed that women with breast cancer had fewer children ($p=0.022$) and breastfed for less time ($p=0.003$).

Table 2 – Variables associated with breast cancer

Variables	With breast cancer (n=47)	Without breast cancer (n=145)	p-value
Menarche age (years)	12.62 (± 1.80)	12.81 (± 1.89)	0.550*
Menarche <12 years (%)	34.0	22.8	0.128**
Nuliparity (%)	8.5	3.4	0.226**
Number of children	2.42 (± 1.07)	3.15 (± 1.75)	0.022*
Primiparity (years)	22.72 (± 4.60)	22.96 (± 5.69)	0.924*
Never breastfed (%)	21.3	14.6	0.361**
Breastfeeding (months)	13.76 (± 14.47)	31.37 (± 35.29)	0.003*
Menopause age (years)	47.62 (± 6.96)	46.31 (± 5.66)	0.207*
Menopause ≥ 50 years (%)	53.8	37.2	0.173**

To obtain the p-value, we used the Mann-Whitney test (*) and Fisher's exact test (**).

Correlation between anthropometric measures and biochemical markers – The correlation between anthropometric measures (BMI, WC and WHR) and biochemical markers (fasting glycemia, total cholesterol, HDL cholesterol, non-HDL cholesterol, adiponectin, PAI-1, VCAM-1 e ICAM-1) is described in Table 3. Inverse correlation was found for BMI and WC with HDL cholesterol in all women. Adiponectin was inversely correlated with all anthropometric measures only in women with breast cancer. PAI-1 was directly correlated with WC and WHR in women with breast cancer and only with WHR in women without neoplasia. In women without breast cancer, VCAM-1 was inversely correlated with BMI and WC, while fasting glycemia had a direct correlation with these measures.

Table 3 – Correlation between anthropometric measures and biochemical markers

Variables	With breast cancer (n=47)			Without breast cancer (n=145)		
	IMC	CC	RCQ	IMC	CC	RCQ
Fasting glycemia	-0.033	-0.080	0.84	0.181*	0.226**	0.124
Total cholesterol	-0.103	-0.004	0.321	-0.050	-0.001	0.099
HDL cholesterol	-0.395**	-0.404**	-0.242	-0.198*	-0.190*	-0.123
Non-HDL cholesterol	0.011	0.106	0.399**	0.033	0.069	0.134
Adiponectin	-0.438**	-0.514**	-0.405**	0.046	-0.038	-0.041
PAI-1	0.196	0.376**	0.295*	0.086	0.147	0.168*
VCAM-1	-0.202	-0.239	-0.133	-0.222**	-0.184*	-0.250
ICAM-1	0.203	0.154	0.254	0.054	0.014	0.057

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

* . Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

To obtain the p-value, the Spearman correlation coefficient was used.

Relationship between serum levels of adipokines and adhesion molecules with risk of breast cancer – A relationship was found between serum levels of adiponectin, PAI-1 and ICAM-1 and risk of breast cancer, as described in Table 4. For every 1ng/ml increase of adiponectin, PAI-1 and ICAM-1 there is, respectively, an increase of 0.8%, 5.2% and 4.3% in risk of developing breast cancer.

Table 4 – Relationship between serum levels of adipokines and adhesion molecules with risk of breast cancer

Variables	OR (95% CI)	p-value
Adiponectin (ng/ml)	1.008 (1.002-1.015)	0.010
PAI-1 (ng/ml)	1.052 (1.001-1.104)	0.044
VCAM-1 (ng/ml)	1.039 (0.001-1393.26)	0.992
ICAM-1 (ng/ml)	1.043 (1.030-1.056)	0.000

To obtain the p-value, the Spearman correlation coefficient was used.

In women with breast cancer, there was no statistically significant difference between tumor staging, hormonal receptors expression and HER-2 in relation to anthropometric measures and biomarkers.

DISCUSSION

There are many aspects to be clarified about the relationship between body composition and risk of breast cancer. Body fat is considered to be a convincing risk factor for neoplasia, especially in postmenopausal women (25). In our study, we found that women with breast cancer had a lower BMI mean compared to women without the disease ($p=0.031$), although their WC and WHR means were higher, but with no significant difference. Some studies did not show such association when using the BMI as a measure of fat and other observed even a protective effect of overweight to neoplasia, especially in premenopause (26, 27, 28).

Among the measures of body composition used, we found an inverse correlation between BMI and WC with HDL cholesterol in all women studied. This result confirms an association which is already well established and it seems unlikely that cholesterol itself can increase the risk of breast cancer (29, 30), explaining the relationship found in both groups.

Circulating levels of adiponectin are inversely associated with risk of obesity-related neoplasia, including breast cancer (16, 31, 32). However, contrary to what most studies show, we found a higher adipokine mean in women with neoplasia of the breast ($p=0.002$) and an increase of 0.8% in the risk of developing breast cancer for every 1ng/ml increase of adiponectin. Despite this, the molecule was inversely correlated with all anthropometric measures only in women with neoplasia, as it has been shown by other authors (33, 34), demonstrating that overweight can be an indicator of the inflammatory process and a risk factor for breast cancer (35).

Serum levels of PAI-1 and WHR were positively correlated in all women, and the greater the WC, the greater are the adipokine levels in women with breast cancer. It has also been shown that the increase of abdominal adipose tissue is directly associated with levels of PAI-1 (36). Some authors concluded that PAI-1

could be a prognostic marker for neoplasia of the breast, to the extent that, in pathological conditions tumoral cells and endothelial cells secrete large quantities of this adipokine (17, 37). The results of our study confirm data found in literature: for every 1ng/ml increase of PAI-1 there is a 5.2% increase in risk of developing breast cancer.

Studies have shown that changes in circulating concentrations of adhesion molecules such as VCAM-1 and ICAM-1 could be used as markers of the extent of vascular injury, the inflammatory process (20, 21) and linked to the increase of BMI (38,39). In contrast, we found in our study an inverse correlation between BMI and WC with VCAM-1 in women without neoplasia of the breast and no correlation in the participants with breast cancer. ICAM-1 also did not correlate with any anthropometric measure in all women, differently than what we expected. On the other hand, according to the literature women with breast cancer in this study had higher serum levels of the two adhesion molecules. For every 1ng/ml increase of ICAM-1 we observed a 4.3% increase in risk of developing breast cancer. The increase of VCAM-1 and ICAM-1 levels is associated with the presence of circulating cancer cells (24).

Regarding the variables associated with hormone exposure and risk of breast cancer, it was observed that a higher percentage of women with neoplasia had early menarche, did not have children, never breastfed and presented late menopause. The World Cancer Research Fund (WCRF) and the American Institute for Cancer Research (AICR) recognize breastfeeding as a protective factor for neoplasia of the breast (25). Nevertheless, the minimum amount of breastfeeding time needed is unknown. No difference was observed between women who had never breastfed compared to those who did it for any amount of time. However, we found that women with neoplasia of the breast had breastfed for fewer months ($p<0.01$). In addition, we observed that women with breast cancer had fewer children, which is consistent with the literature. It is believed that both breastfeeding and the higher number of children are protective factors for breast cancer by reducing the number of menstrual cycles and thus the cumulative exposure to endogenous hormones (25, 40). Similar results were found in a study by Lord et al, which investigated the association between the variables 'age at

primiparity', 'parity', 'breastfeeding' and 'risk of breast cancer' and found that breastfeeding can play a protective role regardless of other factors (40).

The practice of physical activity regularly is likely to be a protective factor for breast cancer in postmenopause, with most studies evaluating physical activity during leisure time, at work and at home (41, 42, 43). In our study, although women with breast cancer were more sedentary, this difference was not significant. The use of only leisure time physical activity as a definition of physical activity, as opposed to sedentary lifestyle for the women who did not practice any physical activity during the collection period, without differentiating type, intensity and frequency, could explain the lack of relationship.

Regular intake of alcohol, even in moderate amounts (two or more drinks per day), has been considered as a modest risk factor for breast cancer (9). In our study, we found a higher percentage of women with neoplasia consuming alcoholic beverages, but without significant difference.

There are controversies about the relationship between smoking and breast cancer (10, 44). Women without the disease showed a higher percentage of current smokers, with no significant difference. However, a limitation of the study is not to have assessed exposure to passive smoking and the participation of former smokers.

The increase in serum levels of adhesion molecules has been linked to tumor progression, advanced disease and presence of metastasis (45). At the same time, high body mass seems to be associated with more advanced stages of breast cancer (45). Our hypothesis was that we would find a difference between staging, expression of hormonal receptors and HER-2 in relation to anthropometric measures and biochemical markers in women with breast cancer, which was not demonstrated probably due to the small sample size.

In conclusion, these results showed a positive correlation between breast cancer and serum levels of adipokines and inflammatory markers VCAM-1 and ICAM-1, although BMI was lower than expected. The inflammatory state can result from breast cancer, regardless of overweight, and results suggest that the molecules studied can be used as biomarkers in breast cancer. However, more studies should be performed to confirm and expand these results, besides elucidating the mechanisms of each molecule in the neoplasia of the breast.

REFERENCES

1. Santos MC, Horta BL, Amaral JJ, Fernandes PF, Galvão CM, Fernandes AF. Association between stress and breast cancer in women: a meta-analysis. *Cad Saude Publica*. 2009; 25 Suppl 3:S453-63.
2. Pike MC, Henderson BE, Casagrande JT, Rosario I, Gray GE. Oral contraceptive use and early abortion as risk factors for breast cancer in young women. *Br J Cancer*. 1981; 43:72-6.
3. Kelsey JL, Gammon MD, John EM. Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev*. 1993; 15:36-47.
4. Schönborn I, Nischan P, Ebeling K. Oral contraceptive use and the prognosis of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 1994; 30:283-92.
5. Robles SC, Galanis E. Breast cancer in Latin America and the Caribbean. *Rev Panam Salud Publica*. 2002; 11:178-85.
6. Britt K, Ashworth A, Smalley M. Pregnancy and the risk of breast cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2007; 14:907-33.
7. Xing P, Li J, Jin F. A case-control study of reproductive factors associated with subtypes of breast cancer in Northeast China. *Med Oncol*. 2010; 27:926-31.
8. Phipps AI, Buist DS, Malone KE, *et al*. Reproductive history and risk of three breast cancer subtypes defined by three biomarkers. *Cancer Causes Control*. 2011; 22:399-405.
9. Jardines L, Haffty BG, Fisher P, Weitzel J, Royce M. Breast cancer overview. Risk factors, screening, genetic testing, and prevention. *Cancer Management: a multidisciplinary approach*. 13th Edition edn, 2011.
10. Luo J, Margolis KL, Wactawski-Wende J, *et al*. Association of active and passive smoking with risk of breast cancer among postmenopausal women: a prospective cohort study. *BMJ*. 2011; 342:d1016.
11. Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale MI, Lima FB. [The adipose tissue as a regulatory center of the metabolism]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006; 50:216-29.
12. Bulló M, Casas-Agustench P, Amigó-Correig P, Aranceta J, Salas-Salvadó J. Inflammation, obesity and comorbidities: the role of diet. *Public Health Nutr*. 2007; 10:1164-72.
13. van Kruijsdijk RC, van der Wall E, Visseren FL. Obesity and cancer: the role of dysfunctional adipose tissue. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009; 18:2569-78.
14. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999; 19:972-8.
15. Bulló M, García-Lorda P, Megias I, Salas-Salvadó J. Systemic inflammation, adipose tissue tumor necrosis factor, and leptin expression. *Obes Res*. 2003; 11:525-31.
16. Mantzoros C, Petridou E, Dessypris N, *et al*. Adiponectin and breast cancer risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89:1102-7.

17. Byon CH, Hardy RW, Ren C, *et al.* Free fatty acids enhance breast cancer cell migration through plasminogen activator inhibitor-1 and SMAD4. *Lab Invest.* 2009; 89:1221-8.
18. Jardé T, Caldefie-Chézet F, Goncalves-Mendes N, *et al.* Involvement of adiponectin and leptin in breast cancer: clinical and in vitro studies. *Endocr Relat Cancer.* 2009; 16:1197-210.
19. Jardé T, Perrier S, Vasson MP, Caldefie-Chézet F. Molecular mechanisms of leptin and adiponectin in breast cancer. *Eur J Cancer.* 2011; 47:33-43.
20. Gearing AJ, Newman W. Circulating adhesion molecules in disease. *Immunol Today.* 1993; 14:506-12.
21. Balciūnas M, Bagdonaite L, Samalavicius R, Baublys A. Markers of endothelial dysfunction after cardiac surgery: soluble forms of vascular-1 and intercellular-1 adhesion molecules. *Medicina (Kaunas).* 2009; 45:434-9.
22. Byrne GJ, Ghellal A, Iddon J, *et al.* Serum soluble vascular cell adhesion molecule-1: role as a surrogate marker of angiogenesis. *J Natl Cancer Inst.* 2000; 92:1329-36.
23. Rosette C, Roth RB, Oeth P, *et al.* Role of ICAM1 in invasion of human breast cancer cells. *Carcinogenesis.* 2005; 26:943-50.
24. Silva HC, Garcao F, Coutinho EC, De Oliveira CF, Regateiro FJ. Soluble VCAM-1 and E-selectin in breast cancer: relationship with staging and with the detection of circulating cancer cells. *Neoplasma.* 2006; 53:538-43.
25. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. *Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective.* Washington DC: American Institute for Cancer Research, 2007.
26. Nemesure B, Wu SY, Hambleton IR, Leske MC, Hennis AJ, Group BNCS. Risk factors for breast cancer in a black population--the Barbados National Cancer Study. *Int J Cancer.* 2009; 124:174-9.
27. Cust AE, Stocks T, Lukanova A, *et al.* The influence of overweight and insulin resistance on breast cancer risk and tumour stage at diagnosis: a prospective study. *Breast Cancer Res Treat.* 2009; 113:567-76.
28. Palmer JR, Adams-Campbell LL, Boggs DA, Wise LA, Rosenberg L. A prospective study of body size and breast cancer in black women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007; 16:1795-802.
29. Sung J, Song YM, Stone J, Lee K, Kim SY. High-density lipoprotein cholesterol, obesity, and mammographic density in Korean women: the Healthy Twin study. *J Epidemiol.* 2011; 21:52-60.
30. Capasso I, Esposito E, Pentimalli F, *et al.* Metabolic syndrome affects breast cancer risk in postmenopausal women: National Cancer Institute of Naples experience. *Cancer Biol Ther.* 2011; 10:1240-3.
31. Miyoshi Y, Funahashi T, Kihara S, *et al.* Association of serum adiponectin levels with breast cancer risk. *Clin Cancer Res.* 2003; 9:5699-704.
32. Tworoger SS, Eliassen AH, Kelesidis T, *et al.* Plasma adiponectin concentrations and risk of incident breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92:1510-6.
33. Hung J, McQuillan BM, Thompson PL, Beilby JP. Circulating adiponectin levels associate with inflammatory markers, insulin resistance and metabolic syndrome independent of obesity. *Int J Obes (Lond).* 2008; 32:772-9.

34. Koh SB, Yoon J, Kim JY, *et al.* Relationships between serum adiponectin with metabolic syndrome and components of metabolic syndrome in non-diabetic Koreans: ARIRANG study. *Yonsei Med J.* 2011; 52:234-41.
35. Ackermann D, Jones J, Barona J, *et al.* Waist circumference is positively correlated with markers of inflammation and negatively with adiponectin in women with metabolic syndrome. *Nutr Res.* 2011; 31:197-204.
36. Sam S, Haffner S, Davidson MH, *et al.* Relation of abdominal fat depots to systemic markers of inflammation in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2009; 32:932-7.
37. Binder BR, Christ G, Gruber F, *et al.* Plasminogen activator inhibitor 1: physiological and pathophysiological roles. *News Physiol Sci.* 2002; 17:56-61.
38. Miller MA, Cappuccio FP. Cellular adhesion molecules and their relationship with measures of obesity and metabolic syndrome in a multiethnic population. *Int J Obes (Lond).* 2006; 30:1176-82.
39. Bosanská L, Michalský D, Lacinová Z, *et al.* The influence of obesity and different fat depots on adipose tissue gene expression and protein levels of cell adhesion molecules. *Physiol Res.* 2010; 59:79-88.
40. Lord SJ, Bernstein L, Johnson KA, *et al.* Breast cancer risk and hormone receptor status in older women by parity, age of first birth, and breastfeeding: a case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008; 17:1723-30.
41. Sprague BL, Trentham-Dietz A, Newcomb PA, Titus-Ernstoff L, Hampton JM, Egan KM. Lifetime recreational and occupational physical activity and risk of in situ and invasive breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007; 16:236-43.
42. Lahmann PH, Friedenreich C, Schuit AJ, *et al.* Physical activity and breast cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007; 16:36-42.
43. Schmidt ME, Steindorf K, Mutschelknauss E, *et al.* Physical activity and postmenopausal breast cancer: effect modification by breast cancer subtypes and effective periods in life. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008; 17:3402-10.
44. Egan KM, Stampfer MJ, Hunter D, *et al.* Active and passive smoking in breast cancer: prospective results from the Nurses' Health Study. *Epidemiology.* 2002; 13:138-45.
45. O'Hanlon DM, Fitzsimons H, Lynch J, Tormey S, Malone C, Given HF. Soluble adhesion molecules (E-selectin, ICAM-1 and VCAM-1) in breast carcinoma. *Eur J Cancer.* 2002; 38:2252-7.
46. Cui Y, Whiteman MK, Flaws JA, Langenberg P, Tkaczuk KH, Bush TL. Body mass and stage of breast cancer at diagnosis. *Int J Cancer.* 2002; 98:279-83.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados do nosso estudo mostraram que:

1) Mulheres com câncer de mama tiveram menos filhos e amamentaram por menos tempo.

2) Quanto maior o índice de massa corporal e a circunferência da cintura de mulheres com e sem câncer de mama, menor os níveis de colesterol HDL.

3) Mulheres com câncer de mama têm níveis séricos de adiponectina maiores e para cada aumento de 1 ng/ml da molécula ocorre aumento de 0,8% no risco de desenvolver câncer de mama.

4) Quanto maior o índice de massa corporal, a circunferência da cintura e a relação cintura-quadril em mulheres com câncer de mama, menor os níveis séricos de adiponectina.

5) Mulheres com câncer de mama têm níveis séricos de PAI-1 maiores e para cada aumento de 1 ng/ml da molécula ocorre aumento de 5,2% no risco de desenvolver câncer de mama.

6) Quanto maior a circunferência da cintura e a relação cintura-quadril em mulheres com câncer de mama, maior os níveis séricos de PAI-1.

7) Mulheres com câncer de mama têm níveis séricos de VCAM-1 maiores.

8) Quanto maior o índice de massa corporal e a circunferência da cintura em mulheres sem câncer de mama, menor os níveis séricos de VCAM-1.

9) Mulheres com câncer de mama têm níveis séricos de ICAM-1 maiores e para cada aumento de 1 ng/ml da molécula ocorre aumento de 4,3% no risco de desenvolver câncer de mama.

Sugere-se que mais estudos devem ser realizados para confirmar e expandir esses resultados, além de elucidar os mecanismos de cada molécula no desenvolvimento da neoplasia da mama.

7 ANEXOS

7.1 Termo de consentimento

7.1.1 Termo de consentimento livre e esclarecido para participantes do NMPOA

Introdução

O câncer de mama é uma doença com alta prevalência entre as mulheres e pode ser provocado por fatores modificáveis e não modificáveis. Entre os fatores que podem ser modificados, encontra-se o excesso de peso. A obesidade é uma doença que apresenta grande incidência na população mundial e pode estar relacionada com o aumento de substâncias como as moléculas de adesão, que também podem estar relacionadas ao câncer de mama.

Justificativa e objetivos da pesquisa:

Este é um estudo de pesquisa que será feito com mulheres que pertencem ao Núcleo Mama Porto Alegre (NMPOA) que tem como objetivo verificar a correlação entre excesso de peso, moléculas de adesão celular (VCAM-1, ICAM-1 e E-selectina) e câncer de mama. Com esse estudo pretendemos facilitar o entendimento desta relação, visto que não sabemos ao certo qual é relação dos níveis destas substâncias com câncer de mama.

Consentimento para uso de sangue e dados coletados:

Os dados para a pesquisa já foram coletados através de questionários aplicados uma única vez mediante assinatura de um documento pertencente a outro estudo, no mesmo dia da coleta de sangue.

O sangue coletado (10ml) foi processado e armazenado no Serviço de Patologia Clínica e no Centro de Pesquisas do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porém, as análises para determinação dos níveis de moléculas de adesão séricas somente poderão ser realizadas se houver o seu consentimento.

Benefícios esperados:

Ainda não se sabe qual a relação exata entre moléculas de adesão celular (VCAM-1, ICAM-1 e E-selectina) e o risco para câncer de mama em mulheres do Rio Grande do Sul e este estudo está sendo conduzido justamente para tentar verificar tal associação.

Caso alguma informação derivada deste estudo seja importante para você todo o esforço será realizado para informá-la.

Você tem o direito de não aceitar que se use o seu sangue e os seus dados. A sua recusa não afetará de nenhuma maneira o seu cuidado (ou de seus familiares) no Núcleo Mama Porto Alegre ou no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Eu, _____ fui informada dos objetivos e justificativas desta pesquisa de forma clara e detalhada como consta a cima.

1. Declaro ter sido esclarecida sobre a garantia de receber resposta a qualquer pergunta sobre procedimentos, riscos, benefícios ligados à pesquisa e que serei informada quanto ao desenvolvimento de novos exames relacionados.

SIM

NÃO

2. Declaro estar ciente de meu direito de retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isso traga prejuízo à continuidade de meu tratamento.

SIM

NÃO

3. Declaro ter sido esclarecida que não receberei nenhuma remuneração financeira.

SIM

NÃO

4. Declaro ter sido esclarecida sobre a segurança de que minha identidade será preservada e que todas as informações por mim fornecidas serão confidenciais.

SIM

NÃO

5. Autorizo o armazenamento da amostra de meu sangue (plasma), obtido nesse projeto de pesquisa, para utilização futura, caso surjam novos estudos sobre a correlação entre obesidade, moléculas de adesão séricas (VCAM-1, ICAM-1 e E-selectina) e câncer de mama.

SIM

NÃO

Eu li e recebi uma cópia deste formulário de consentimento e concordo em participar da pesquisa. Eu entendo a informação fornecida por este documento e tive a oportunidade de fazer perguntas e esclarecer minhas dúvidas sobre a pesquisa.

Paciente _____

Pesquisador _____

Em caso de dúvidas, favor entrar em contato com o pesquisador principal do estudo, Dr^a Márcia Silveira Graudenz, pelo telefone (51) 2101-8313.

Porto Alegre, ____/____/____

7.1.2 Termo de consentimento livre e esclarecido para participantes do Hospital Fêmeina

Você está prestes a colaborar com uma pesquisa intitulada Correlação entre excesso de peso, adipocinas séricas e moléculas de adesão celular em mulheres com e sem câncer de mama.

O tempo da entrevista é de uma hora e é importante que você saiba da voluntariedade na aceitação e possibilidade de abandono sem restrições ou conseqüências.

Introdução

O câncer de mama é a doença mais comum entre mulheres, sendo provocada por fatores de natureza hormonal, genética e ambiental. Um dos fatores de risco para câncer de mama mais comumente encontrados na população é o excesso de peso. Nele, pode haver um aumento de substâncias chamadas de adipocinas séricas e moléculas de adesão celular, que se relacionam com o câncer de mama. Porém, existem poucas pesquisas sobre isso realizadas com mulheres brasileiras, o que dificulta o entendimento dessa associação.

Justificativa e objetivos da pesquisa

Este é um estudo de pesquisa que será feito com mulheres que pertencem ao Núcleo Mama Porto Alegre e ao Hospital Fêmeina e que tem como objetivo verificar a correlação entre excesso de peso, adipocinas séricas (adiponectina e PAI-1), moléculas de adesão celular (VCAM-1, ICAM-1 e E-selectina) e câncer de mama. Com esse estudo pretendemos facilitar o entendimento desta relação, visto que não sabemos ao certo qual é relação dos níveis destas substâncias com câncer de mama.

Procedimentos e Riscos ou desconfortos potenciais

Dados para a pesquisa serão obtidos através de questionários aplicados uma única vez posteriormente a assinatura deste documento e no mesmo dia da coleta de sangue. Para determinarmos os níveis de adipocinas séricas e moléculas de adesão celular será coletada uma pequena amostra de seu sangue (10 ml) uma única vez. Após a coleta de sangue, as amostras serão processadas e armazenadas no Hospital Fêmeina. Posteriormente, serão encaminhadas ao Laboratório Nobel para as devidas análises.

No momento da coleta de sangue poderá haver alguma dor em decorrência da punção da pele. Complicações de coleta de sangue são raras e geralmente são de pequeno porte. Se houver extravasamento de sangue da veia no local da punção geralmente há uma mancha roxa (hematoma) e um pequeno desconforto que desaparece em poucos dias.

Benefícios esperados

Nós ainda não sabemos qual a relação exata entre adipocinas e moléculas de adesão celular com o risco para câncer de mama em mulheres do Rio Grande do Sul, e este estudo está sendo conduzido justamente para tentar verificar tal associação.

Confidencialidade e privacidade

Esse estudo se compromete a manter sigilo absoluto do seu nome em qualquer publicação científica que venha ocorrer após o término da pesquisa, assim como privacidade durante a entrevista, com espaço reservado para este fim (sala 304 do Hospital Fêmina).

Os dados serão usados somente para essa pesquisa, guardados com o pesquisador por 5 anos e, após, destruídos.

Eu, _____ fui informada dos objetivos e justificativas desta pesquisa de forma clara e detalhada como consta acima.

1. Declaro ter sido esclarecida sobre a garantia de receber resposta a qualquer pergunta sobre procedimentos, riscos, benefícios ligados à pesquisa e que serei informada quanto ao desenvolvimento de novos exames relacionados.
2. Declaro estar ciente de meu direito de retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isso traga prejuízo à continuidade de meu tratamento.
3. Declaro ter sido esclarecida que não receberei nenhuma remuneração financeira
4. Declaro ter sido esclarecida sobre a segurança de que minha identidade será preservada e que todas as informações por mim fornecidas serão confidenciais.
5. Autorizo o armazenamento da amostra de meu sangue (plasma), obtido nesse projeto de pesquisa, para utilização futura, caso surjam novos estudos sobre a correlação entre excesso de peso, adipocinas séricas, moléculas de adesão celular e câncer de mama.

Eu li e recebi uma cópia deste formulário de consentimento e concordo em participar da pesquisa. Eu entendo a informação fornecida por este documento e tive a oportunidade de fazer perguntas e esclarecer minhas dúvidas sobre a pesquisa.

Paciente _____

Pesquisador _____

Contato com a equipe de pesquisa: Dr^a Márcia Silveira Graudenz f: 2101-8313, Dr^a Daniela Dornelles Rosa f: 3214-5312, Nut. Betina Ettrich f: 2101-8313. Ou através do endereço: Rua Mostardeiro, 17 – Sala 324 – Serviço de Oncologia.

Contato com o coordenador do CEP-GHC Daniel Demétrio Faustino da Silva: 3357-2407.

Porto Alegre, ____/____/____

7.2 Instrumento de coleta de dados

Código da paciente: _____

Data de nascimento: _____

Escolaridade: _____

Renda familiar e número pessoas que vivem da renda: _____

Renda per capita: _____

Idade da primeira menstruação: _____

Tem filhos? Quantos? _____

Idade primeiro filho: _____

Amamentou (sim/não)? _____

Quanto tempo (meses)? _____

Idade de menopausa: _____

Frequência de exercício físico: _____

Fumante: () Sim, Quantos cigarros? _____ () Não

Peso: _____

Altura: _____

Índice de massa corporal: _____

Circunferência da cintura: _____

Circunferência do quadril: _____

Relação cintura-quadril: _____

Número de refeições que costuma fazer por dia: _____

Consumo de bebidas alcoólicas

Cerveja (1 lata) _____

Vinho (1 taça pequena) _____

Outras bebidas alcoólicas: pinga/uísque (1 dose) _____

Estadiamento tumoral: _____

Expressão de receptores hormonais: _____

HER-2 (*c-erbB-2*): _____

7.3 Método imunoenensaio multiplex

Descrição: MILLIPLEX MAP Human Cardiovascular Disease (CVD) Panel 1.

Informação: Este ensaio multiplex pode ser utilizado para a dosagem simultânea dos seguintes analitos em qualquer combinação: Adiponectina (Acrp30), Selectina-E solúvel (sE-Selectin), VCAM-1 solúvel (Svcam-1), ICAM-1 solúvel (sICAM-1), Matrix Metaloproteinase-9 (MMP-9), Mieloperoxidase (MPO) e Total Plasminogen Activator Inhibitor-1 (tPAI-1).

Aplicações: 25 µL amostra. Ensaio overnight - diluição 1:100 (1:50 se não for dosada adiponectina) para soro e plasma.

Reatividade: Humano

Precisão:

- Inter-ensaio: 8,5–16,3%
- Intra-ensaio: 4,5–12,3%

Sensibilidade:

- sE-Selectina: 79 pg/ml
- sVCAM-1: 16 pg/ml
- sICAM-1: 9 pg/ml
- MMP-9: 1 pg/ml
- MPO: 7 pg/ml
- Adiponectina: 56 pg/ml
- TPAI-1: 1 pg/ml

Áreas Terapêuticas:

- Doença Cardiovascular
- Desordens Metabólicas

Exatidão:

- sE-Selectin: 104,1%
- sVCAM-1: 103,9%
- sICAM-1: 83,0%
- MMP-9: 91,1%
- MPO: 91,7%
- Adiponectina: 96,4%
- tPAI-1: 84,6%

Intervalo de Curva Padrão:

- 16–50.000 pg/mL for MMP-9, MPO e total PAI-1
- 80–250.000 pg/mL para sE-Selectina, sICAM-1, sVCAM-1 e adiponectina

Analitos Disponíveis:

- Adiponectina
- MMP-9
- Mieloperoxidase
- PAI-1 (Total)
- sE-Selectina
- sICAM-1
- sVCAM-1

Método de Detecção: Luminex xMAP

Linearidade da Diluição: 89,4–118,4%

Tipo de Ensaio: Multiplex