

Citocinas pró-inflamatórias em pacientes com câncer colorretal atendidos em hospital de referência em oncologia no Amazonas

Igor Samuel Gadelha da silva; FAMETRO; igorsamuelgadelha@gmail.com;
Valquíria do Carmo Alves Martins; FCECON;
Allyson Guimarães da Costa; HEMOAM;
Mateus de Souza Barros; HEMOAM;
Kátia Luz Torres Silva; FCECON;
José Fernando Marques Barcellos; UFAM;
Ana Elis Guimarães Araújo; FCECON;
Julia Mônica Marcelino Benevides; FCECON;

1. Introdução

O câncer colorretal (CCR) é uma das neoplasias mais comuns globalmente, sendo a terceira neoplasia mais incidente no mundo e a segunda mais mortal. Em 2020, foram estimados mais de 1.9 milhão de novos casos e aproximadamente 930 mil mortes relacionadas ao CCR em todo o mundo¹. No Brasil, o Instituto Nacional do Câncer (INCA) estimou taxas de incidência de 20.78 para homens e 21.41 para mulheres a cada 100 mil habitantes. Já na região norte do país, o CCR é o terceiro tipo de tumor mais incidente, com 7.78 casos por 100 mil habitantes².

As citocinas (IL-6, IL-8, IL-1 β , IL-12, IL-10, TNF), moléculas de natureza imunológica que mediam e modulam a inflamação, desempenham um papel crucial na resposta antitumoral. Elas podem influenciar o microambiente celular, promovendo ou inibindo o crescimento e a progressão da doença. Alterações nos níveis de citocinas inflamatórias, como TNF, IL-6 e IL-1 β , têm sido associadas ao desenvolvimento, evolução, metástase e menor sobrevida no CCR^{3,4}.

2. Material e Métodos

Trata-se de um estudo exploratório, e analítico do tipo transversal e prospectivo, com 97 participantes que foram atendidos entre 2022 e 2025, em um hospital de referência em oncologia no Estado do Amazonas (FCECON). Foram incluídos no estudo indivíduos de ambos os sexos com idade ou superior a 18 anos, que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) autorizando sua participação na pesquisa.

O estudo visou incluir pacientes em qualquer estadiamento clínico relacionado ao CCR segundo CIDs: C18 - neoplasia maligna do cólon, C19 - neoplasia maligna da junção retossigmoide e C20 - neoplasia maligna do reto, com os diagnósticos histopatológico de adenocarcinoma colorretal, sem tratamentos prévios na região do tumor (cirurgia) ou quimioterapia, ou radioterapia. Entre os critérios de exclusão, foram excluídos do estudo indivíduos com amostras biológicas insuficientes para realização da análise molecular; com informações incompletas no prontuário ou que não apresentarem dados suficientes para caracterização clínica da doença; que manifestarem preferência ou impossibilidade de não mais participar do estudo.

Os critérios de não inclusão estão relacionados a pacientes que estejam clinicamente ou mentalmente impossibilitados de participar do estudo, ou com câncer de cólon, ou reto como sítio secundário (metástase de outros tumores). O projeto possui aprovação pelo CEP, com CAAE:52343821.2.0000.0004 e número de parecer 5.150.654/2021.

Os dados clínicos coletados por meio de um formulário estruturado em perguntas, e organizados em planilhas para posterior análise estatística. Para a avaliação molecular, foi feita

coleta de 10mL de sangue periférico no momento do diagnóstico (T0). Após a coleta, foi separado o plasma e dividido 250µl em cada nos 4 microtubos de 0.5 µl. Logo em seguida ao armazenamento em freezer -80 °C, o plasma foi levado para a avaliação e quantificação das citocinas por citometria de fluxo (CBA), na Fundação HEMOAM. Gráficos foram estruturados para demonstrar a concentração das citocinas.

3. Resultados e Discussão

Este estudo observou o perfil sérico de citocinas nos participantes com diagnóstico de câncer colorretal (CCR) através do software Prism Graphpad 10. Conforme observado na **Tabela 1**, os participantes deste estudo eram em sua maioria mulheres (52,6%) originárias do Amazonas (67%), de raça parda (62,9%), com uma mediana de idade de 64 anos. A amostra condiz com outras pesquisas, onde pessoas com idades mais avançadas e do sexo feminino apresentaram maior prevalência de CCR^{5,6}.

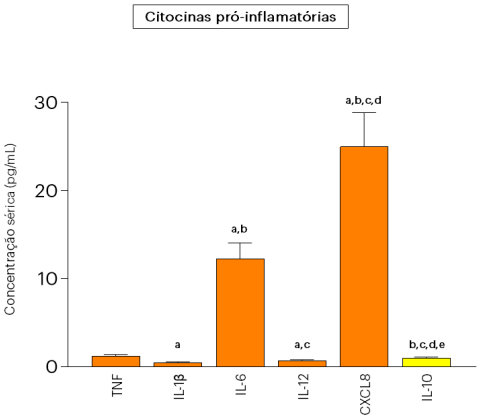
Tabela 1. Características sociodemográficas da população de estudo.

Variáveis	CCR (n = 97)
Idade (mediana [IQR])	64 [56–72]
Grupo de Idade (n, %)	
< 29	2 (2,1%)
30 a 39	2 (2,1%)
40 a 49	10 (10,3%)
50 a 59	23 (24%)
60 a 69	25 (25,8%)
> 70	35 (36,1%)
Sexo (n, %)	
Masculino	46 (47,4%)
Feminino	51 (52,6%)
Raça (n, %)	
Branco	25 (25,8%)
Amarelo	2 (2,1%)
Pardo	61 (62,9%)
Negro	9 (9,3%)
Procedência (n, %)	
Amazonas	65 (67%)
Outros estados	31 (32%)
Outros países	1 (1%)

Abreviações: CCR, câncer colorretal; IQR, intervalo interquartil; n, número amostral

Como mostrado na **Figura 1**, a IL-6 e a quimiocina CXCL8 (IL-8) estão com os níveis mais elevados dentre os demais mediadores imunológicos. A IL-6 elevada já foi associada à menores taxas de sobrevida em pacientes com CCR⁴. De modo semelhante, CXCL8 também foi relacionada a pior prognóstico no CCR, o que sugere sua influência prejudicial na doença, impactando a sobrevida e a resposta aos tratamentos⁷.

Figura 1. Avaliação dos níveis séricos de mediadores imunológicos ao diagnóstico.



A concentração das citocinas pró-inflamatórias TNF, IL-1 β , IL-6 e IL-12, da quimiocina CXCL8 (IL-8) e da citocina regulatória IL-10 foram avaliados no momento do diagnóstico em amostras de plasma sanguíneo de pacientes com câncer colorretal (CCR). Os analitos foram quantificados por CBA, conforme descrito em “Material e Métodos”. Os dados são apresentados em gráficos de barra e relatados como média com erro padrão em *pg/mL*. As análises estatísticas foram realizadas usando os testes não-paramétricos de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis seguido do pós-teste de Dunn. Diferenças significativas são destacadas por letras quando $p < 0.05$, na seguinte forma: a – TNF; b – IL-1 β ; c – IL-6; d – IL-12; e – CXCL8.

Tabela 2. Características clínicas da população de estudo.

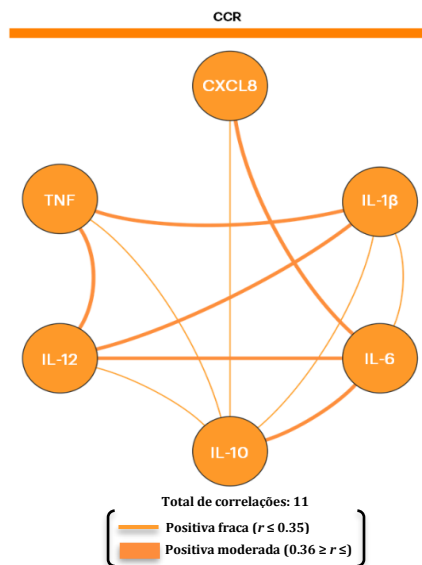
Variáveis (n, %)		CCR (n = 97)
Tipo de tumor	<i>Adenocarcinoma colorretal</i>	97 (100%)
Histórico prévio de câncer na família	<i>Sim</i>	38 (39,2%)
	<i>Não</i>	13 (13,4%)
	<i>Não sabe</i>	46 (47,4%)
Sintomatologia	<i>Alteração de hábito intestinal</i>	38 (39,2%)
	<i>Anemia</i>	28 (28,9%)
	<i>Astenia</i>	32 (33%)
	<i>Constipação</i>	50 (51,5%)
	<i>Distensão abdominal</i>	21 (21,6%)
	<i>Dor abdominal</i>	55 (56,7%)
	<i>Febre</i>	13 (13,4%)
	<i>Fezes em fita</i>	33 (34%)
	<i>Hemorragia intestinal</i>	44 (45,4%)
	<i>Massa abdominal palpável</i>	14 (14,4%)
	<i>Náuseas e vômitos</i>	26 (26,8%)
	<i>Perda ponderal</i>	65 (67%)
	<i>Toque retal alterado</i>	23 (23,7%)
Lateralidade do tumor	<i>Esquerda</i>	66 (68%)
	<i>Direita</i>	8 (8,2%)
	<i>Não definido</i>	23 (23,2%)

Abreviações: CCR, câncer colorretal; n, número amostral.

Entre as características clínicas dos participantes do estudo (**Tabela 2**), que na sua maioria possuem histórico prévio de câncer na família, a pré-disposição genética é um dos fatores que colaboram para o surgimento do CCR⁸. A maioria dos participantes apresenta sintomatologias como a constipação, dor abdominal, hemorragia intestinal e a perda ponderal, e são as mais frequentes em portadores de CCR⁹. Em relação a lateralidade do tumor, com 68% dos casos no lado esquerdo, observado neste estudo, pesquisas indicam que pacientes com tumores do lado esquerdo frequentemente apresentam características clínicas e moleculares distintas e, em geral, têm um prognóstico mais favorável em comparação com aqueles com tumor no lado direito¹⁰.

A redes integrativas, como mostrado na **Figura 02**, foram projetadas para demonstrar as interações complexas entre citocinas e quimiocinas no momento do diagnóstico. Elipses foram utilizadas para identificar os mediadores imunológicos solúveis no grupo CCR. As análises de correlação foram empregadas para construir as redes biológicas de acordo com a significância estatística ($p < 0.05$) e o valor de “r”, através do teste de correlação de *Spearman*. As linhas de conexão ilustram as correlações positivas entre os elementos, enquanto a espessura da linha ilustra a força de cada correlação. O índice de correlação (r) foi usado para categorizar a força como fraca ($r \leq 0.35$), moderada ($0.36 \leq r \leq 0.67$) ou forte ($r \geq 0.68$).

Figura 2. Redes de mediadores imunológicos séricos em pacientes com câncer colorretal.



Este estudo possui limitações com relação ao N amostral, pois participantes do projeto EMCOR no qual este estudo faz parte, não retornaram as consultas ambulatoriais, não se sabe os paraderos destes participantes, sabe-se que uma parcela dos participantes reside no interior do Amazonas, dado as questões logísticas e socioeconômicas do interior Amazonas o que pode colaborar para a baixa adesão das consultas ou evasão de participantes¹¹.

4. Conclusões

Participantes do estudo possuem níveis séricos interleucinas 6 e 8 elevados, e forte correlação entre as interleucinas para o-inflamatórias (TNF, IL-1 β , IL-6 e IL-12) o que pode ser sugestiva a progressão tumoral baseado nos níveis séricos, entretanto mais estudos são necessários envolvendo a interação das interleucinas com o CCR. Uma questão a ser levantada é a falta de conscientização das sintomatologias, como constipação, dor abdominal, perda ponderal, são frequentes no CCR⁹, e podem ser confundidos com problemas gástricos ou até mesmo passam despercebidos, ocasionando um diagnóstico tardio do câncer colorretal

Palavras-Chave: **Palavras-chave:** Câncer colorretal; Citocinas; Inflamação; Prognóstico clínico.

Referências

1. World Health Organization. Colorectal cancer [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2023 Jul 11 [citado em 2025 Jul 23]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/colorectal-cancer>
2. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Câncer de cólon e reto [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2022 [citado em 2025 jul 23]. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/ptbr/assuntos/cancer/numeros/estimativa/sintese-de-resultados-e-comentarios/cancer-de-colon-e-reto>
3. Chang PH, Pan YP, Fan CW, Tseng WK, Huang JS, Wu TH, et al. Pretreatment serum interleukin-1 β , interleukin-6, and tumor necrosis factor- α levels predict the progression of colorectal cancer. Cancer Medicine [Internet]. 2016;5:426–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26799163/>

4. Waldner MJ, Foersch S, Neurath MF. Interleukin-6 - A Key Regulator of Colorectal Cancer Development. International Journal of Biological Sciences [Internet]. 2012 Oct 24;8(9):1248–53. Available from: <https://www.ijbs.com/v08p1248.pdf>
5. Zhang D, Wang X, Zhang M, Yin Y. Clinical efficacy of chemotherapy in colorectal cancer patients over 80 years old. International Journal of Colorectal Disease [Internet] 2022;37(8):1853–63. Available from: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00384-022-04222-7.pdf>
6. Cinkir HY, Öksüzöğlu B. Retrospective Evaluation of Sixty Five Year And Older Patients with Metastatic Colorectal Cancer. 2019;52:438–44.
7. Bazzichetto C, Milella M, Zampiva I, Simionato F, Amoreo CA, Buglioni S, et al. Interleukin-8 in Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Its Potential Role as a Prognostic Biomarker. Advances in Cardiovascular Diseases [Internet]. 2022;10:2631. Available from: <https://www.mdpi.com/22279059/10/10/2631/pdf?version=1666188512>
8. Family history of cancer as a potential risk factor for colorectal cancer in EMRO countries: A Systematic Review and Meta- Analysis. 2023; Available from: <https://www.researchsquare.com/article/rs-2647397/latest.pdf>
9. Imperiale AR, Bakonyi-Neto A, Vianna M, Candiago RH, Imperiale M, Clark O. Câncer colorretal: características clínicas e anatomopatológicas em pacientes com idade inferior a 40 anos. Rev Bras Coloproctol. 2005;25(4):332-7.
10. Morais GL, Fraga VPA, Martins JBM, Martins MMMMM, Morais CAGL. Existe diferença entre o câncer do cólon direito versus o esquerdo? A localização faz alguma diferença no seguimento a longo prazo?. Arq Bras Cir Dig. 2019;32(3):e1459.
11. Guimarães AF, Barbosa VLM, Silva MP, Portugal JKA, Reis MHS, Gama ASM. Acesso a serviços de saúde por ribeirinhos de um município no interior do estado do Amazonas, Brasil. Rev Pan-Amaz Saude. 2020;11:e202000178.