

# RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)  
autor(a), o texto completo desta tese  
será disponibilizado somente a partir  
de 23/02/2024.



Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho"  
Faculdade de Odontologia de Araçatuba (FOA – UNESP)  
Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Odontologia - Doutorado  
Área de Concentração: Estomatologia e Psiconeuroimunologia

**DANIELA BRITO BASTOS**

**DYSREGULATION IN THE SECRETION OF THE STRESS-  
RELATED CATECHOLAMINES IN ORAL CANCER  
PATIENTS: PREDICTORS AND PROGNOSTIC VALUE**

**Araçatuba – SP  
2022**

**DANIELA BRITO BASTOS**

**DYSREGULATION IN THE SECRETION OF THE STRESS-  
RELATED CATECHOLAMINES IN ORAL CANCER  
PATIENTS: PREDICTORS AND PROGNOSTIC VALUE**

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP, como parte dos requisitos para obtenção do título de “Doutora em Odontologia” - Área de Concentração Estomatologia.

Orientador: Prof. Ass. Dr. Daniel Galera Bernabé

**Araçatuba – SP  
2022**

Catálogo na Publicação (CIP)

Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação – FOA / UNESP

B327d Bastos, Daniela Brito.  
Dysregulation in the secretion of the stress-related catecholamines in oral cancer patients: predictors and prognostic value / Daniela Brito Bastos. – Araçatuba, 2022  
69 f. : il.; tab.

Tese (Doutorado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Odontologia de Araçatuba  
Orientador: Prof. Daniel Galera Bernabé.

1. Neoplasia de cabeça e pescoço 2. Neoplasias bucais 3. Carcinoma de células escamosas 4. Catecolaminas 5. Norepinefrina 6. Epinefrina 7. Leucoplasia oral I.T.

Black D65  
CDD 617.64

Ana Claudia M. Grieger Manzatti CRB-8/6315

**Dedicatória**

“Fazer um mestrado e doutorado” sempre foi um dos grandes sonhos da minha vida. Foi, sem dúvidas, um dos maiores aprendizados. Um período de amadurecimento profundo. Trilhar este caminho somente foi possível com o apoio, energia e força de várias pessoas, a quem dedico especialmente este projeto de vida.

Dedico esta tese de doutorado à minha irmã, **Viviane Brito Bastos (in memorian)**, aquela que lutou pela vida até seu último suspiro e a quem também gostaria que viva estivesse, para que, com esta tese eu pudesse dedicar também o meu amor. Sei que, apesar de não estar presente fisicamente, ilumina os meus passos e orienta as minhas decisões. Além do pesar por não poder abraçá-la agora e partilhar da alegria desta tarefa cumprida, resta comigo a lembrança, a saudade imensa, o exemplo e o eterno agradecimento. Lembro-me dos agradecimentos da dissertação do Mestrado onde há escrito: “...nunca haverá distância ou qualquer circunstância capaz de nos separar. Nossa ligação é divina!” Hoje, isso faz todo sentido! Obrigada por deixar um legado que jamais esqueceremos. Obrigada por nos mostrar o que realmente importa nesta vida terrena: o amor e a família. Sem isso, não somos nada! Amo muito você, Vivi. Que falta você me faz! Você viverá eternamente em meu coração.

“Deus me dê Serenidade para aceitar as coisas  
que não posso mudar, Coragem para mudar  
aquilo de que sou capaz e Sabedoria  
para ver a diferença.”

# **Agradecimentos**

## AGRADECIMENTOS

Desafio tão grande quanto escrever esta tese, foi utilizar este espaço para agradecer as pessoas que fizeram parte desta minha trajetória de 7 anos na Faculdade de Odontologia de Araçatuba (FOA/UNESP). Para maior percepção desse sentido, devo contar que esta não foi uma caminhada breve, mas uma travessia que parecia sem fim, principalmente pelas intercorrências pessoais e profissionais de toda ordem, que me atropelaram. Esses percalços, longe de obscurecerem o trajeto, aumentaram-lhe o brilho. E, ao invés de me deterem, impulsionaram-me com mais força. A realização e conclusão deste trabalho não teriam sido possíveis sem a colaboração, ao longo desse processo, de pessoas ou instituições. Manifesto, assim, o meu agradecimento às pessoas que, diretamente ou indiretamente, contribuíram para a apresentação final desta tese. Este trabalho não é resultado apenas de um esforço individual, mas ele nasce de significativas contribuições.

Inicio os agradecimentos à **Deus**. Agradeço à Ele por poder citar todas essas pessoas neste momento tão importante. Obrigada por colocá-las tão caprichosamente em minha vida. Agradeço a Sua voz “invisível” que não me permitiu desistir nos piores momentos vividos nestes últimos anos, e principalmente, por ter me cruzado pessoas tão especiais nesta jornada. É a nossa fé que nos move na vida e sabemos que por meio dela, Deus realiza grandes coisas.

Ao meu esposo, **Leandro Scaramelli Cocato**, meu agradecimento mais profundo é dedicado a você, meu esposo. Esteve o tempo todo ao meu lado, incondicionalmente. Sou grata por cada gesto carinhoso, cada sorriso, cada renúncia. Por cada momento em que você tentou tornar essa trajetória menos árdua e mais leve. Nos momentos mais difíceis, sempre me fez acreditar que chegaria ao final desta difícil, porém gratificante etapa.

Esses últimos 6 anos nos mostrou a verdade sobre nosso relacionamento: somos uma Família! E assim como nos votos que te fiz no nosso casamento, te agradeço por acreditar nos meus sonhos como se fossem seus. Obrigada pelo permanente incentivo e preocupação. Obrigada por ficar comigo as noites me olhando trabalhar, me trazendo café para estudar, me tranquilizando dizendo: “calma, vai dar tudo certo!” Agradeço ainda a paciência e amor demonstrados nos meus piores momentos. Obrigada Leandro, meu AMOR. TE AMO!



A eles que me provaram que amor, afeto e amparo serão sempre presença, mesmo com algumas milhas que, por vezes, insistem em nos separar, agradeço aos meus pais, **Jorge Luiz Arruda Bastos e Virginia Cláudia da Cunha Brito Bastos**, que sempre primaram pela minha educação. Obrigada por, além de me oferecerem a oportunidade de estudar, sempre estarem presentes, mesmo que fisicamente longe. Sou muito grata por isso! Obrigada por sempre acreditarem em mim e por terem abdicado de suas vidas em prol das realizações e da felicidade de suas filhas. Sem vocês não teria esta oportunidade de lutar pelos meus sonhos e objetivos. Meu pai, que sempre me motivou, entendeu as minhas faltas e momentos de afastamento e reclusão e me mostrou o quanto era importante estudar. Sei que está orgulhoso por ter concluído mais esta fase, e este trabalho é em parte nosso! Obrigada por sempre me apoiar nas minhas decisões, mesmo naquelas que menos compreendia. Obrigada pelos inúmeros sacrifícios para que eu pudesse hoje estar aqui (finalizando esse desafio). Minha mãe, meu impulso para vencer, que suportando a dor das perdas conseguiu superar as dificuldades sem deixar morrer o amor e dedicação em tudo que fez para me proporcionar êxito na busca por meus objetivos. Guerreira de sempre, não tenho adjetivos para descrevê-la. Com cada gesto e palavra carinhosa, a senhora foi peça chave para a conclusão deste ciclo. Amo muito vocês!

Irmãos são nossos primeiros amigos, são os parceiros de todas as brincadeiras, aventuras e, claro, vez ou outra, das brigas e discussões também. Para os sortudos que cultivam um vínculo cheio de afeto, cumplicidade e companheirismo, sabe o quanto é importante o amor de irmão. Só quem tem irmão/irmã sabe o que é conviver com alguém que nos conhece tão bem e com quem podemos dividir, não só um pai e uma mãe, mas também as tristezas, as roupas, as alegrias, os brinquedos, as responsabilidades, os sucessos e as decepções da vida. Agradeço afetosamente minha tese de doutorado à minha irmã caçula, **Marina Brito Bastos**, que além de estar ao meu lado em todos os momentos da vida, é a minha melhor amiga e inspiração. Obrigada pelos conselhos preciosos, pela elevada competência, total disponibilidade e encorajamento naqueles momentos cruciais desta difícil caminhada. Pelo simples fato de existir! Sei que, mesmo longe, você participou de cada segundo desta jornada. Amo você mais que tudo nesta vida!

A **Família Scaramelli Cocato**, representadas especialmente à minha querida sogra **Leda Maria Scaramelli** e minha amada cunhada, amiga de todas as horas e conselheira, **Anne Cristina Faria Cocato**. Obrigada por me amarem e por me fazerem não se sentir sozinha em todas as vezes que estive longe da minha família. Obrigada por representarem tão bem esse

papel de “segunda mãe” e “irmã mais velha”. Deus foi muito generoso comigo quando cruzou nossos caminhos. Obrigada por serem força e apoio em momentos difíceis. Anne, sentirei uma enorme falta do nosso convívio diário em nosso ambiente de trabalho. Saiba que nossa rotina tornavam os dias mais leves. Amo muito vocês!

Ao longo de todo meu percurso eu tive o privilégio de trabalhar de perto com os melhores professores, educadores e orientadores. Sem eles não seria possível estar aqui hoje com o coração repleto de orgulho. Deixo um agradecimento especial ao meu orientador **Prof. Ass. Dr. Daniel Galera Bernabé**. Obrigada ter-me deixado fazer parte do seu grupo de trabalho e pelas constantes demonstrações de sabedoria. Obrigada por ter acreditado em mim e na minha capacidade, pelo incentivo e pela dedicação do seu escasso tempo ao meu projeto de pesquisa. Quero agradecer toda sua disponibilidade, empenho e ajuda na orientação neste percurso, que se traduziu em muitos momentos de reflexão, crescimento pessoal e profissional. Por ser meu grande guia, responsável direto pela missão que agora se cumpre. Tudo isto compôs uma somatória fundamental não só para a construção do pensamento que se traduz nas páginas deste longo texto hoje entregue, mas como para a maturidade de toda uma vida a seguir. Agradeço a orientação exemplar pautada por um elevado e rigoroso nível científico.

Aos **Prof. Tit. Glauco Issamu Miyahara e Prof. Dr. Éder Ricardo Biasoli** pela sabedoria transmitida ao longo destes anos. Pelo exemplo de dedicação à vida acadêmica e de inteligência. Tive a honra de poder compartilhar de seus conhecimentos.

A **Profa. Livre Docente Dulce Elena Casarini**, juntamente com o **Departamento de Medicina/Disciplina de Nefrologia, Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)**, pelas dosagens hormonais de catecolaminas.

Aos **membros da banca examinadora**, que tão gentilmente aceitaram participar e colaborar com esta tese.

A todos os **amigos da Pós-Graduação** quero agradecer-lhes pelos momentos, por vezes, magníficos, que passámos. Amigos queridos que de uma forma ou de outra contribuíram com sua força e estímulo para que eu conseguisse completar este percurso. Em especial cito, **Stephanye Biss, Nilton J. Filho, Lukas Abreu e Ana Livia Sousa**, que por mais tardiamente tenha sido esse encontro, vocês estiveram presentes como um talismã, trazendo sempre bons

conselhos e uma troca inestimável. A vocês também companheiros dessa aventura singular no Centro de Oncologia Bucal, agradeço, com muito afeto, o bom convívio, as boas discussões e, a alegria que vivemos.

Agradeço às alunas de doutorado **Bruna Amélia Moreira Sarafim Silva** e **Giseli Mitsuy Kayahara** pela contribuição ativa na construção deste trabalho. Sou muito grata pela ajuda diária que tive no desenvolver das atividades.

Aos **alunos de Graduação e Iniciação Científica**, pela oportunidade em compartilharmos informações, aprendizado, brincadeiras e muito trabalho. Obrigada por se dedicarem tanto aos trabalhos e por sempre estarem dispostos em nos ajudar.

Preciso homenagear, ainda, todos os **familiares e amigos** que estiveram presentes fisicamente ou não. Por muitas vezes, vocês foram respiro em momentos exaustivos.

Aos **Funcionários do Centro de Oncologia Bucal – COB** (Anne Cocato, Adriana de Paula Leal, Jane de Fátima, Gabrielle Duarte, Daniene Ribeiro, Regiane Nogueira, Francisco Urbano Collado, Sebastião Conrado Neto), gostaria de agradecer a convivência durante essa caminhada e pelas experiências divididas.

À **Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP**, na pessoa do Diretor Prof. Tit. Glauco Issamu Miyahara, e vice-diretor Prof. Dr. Alberto Carlos Botazzo Delbem pelo acolhimento e oportunizar uma pós-graduação de excelência.

Ao **Programa de Pós-Graduação em Odontologia**, da Faculdade de Odontologia de Araçatuba, da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” com o atual Coordenador Prof. Dr. Wirley Gonçalves Assunção e a vice-coordenadora Prof. Dr. Roberta Okamoto, pela oportunidade de realizar esse objetivo.

Aos **funcionários da Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP**, Cristiane Lui, Valéria Zagato e, Lilian Mada, pela disponibilidade e gentileza em ajudar.

Aos **Bibliotecários** da Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP, pelo modo dedicado e eficiente que sempre atenderam às nossas necessidades.

Aos **professores da Faculdade de Odontologia de Araçatuba**, representados pelo Prof. Marcelo Macedo Crivelini, Prof.<sup>a</sup> Cristiane Furuse, Prof.<sup>a</sup> Ana Maria Pires Soubhia Prof.<sup>a</sup> Sandra Helena Penha de Oliveira e Prof.<sup>a</sup> Daniela Micheline dos Santos, pelos ensinamentos transmitidos e por terem contribuído para minha formação profissional.

À **Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES)** - Código de Financiamento 001, pela concessão da Bolsa de Doutorado durante o primeiro ano de curso. Meus sinceros agradecimentos por promover o apoio financeiro durante os primeiros meses do curso.

À **Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP)**, pela concessão da Bolsa de Doutorado (Processo no. 2018/06928-9) e por todo suporte financeiro indispensável para a realização deste estudo.

Por fim, e não menos importante, meu profundo agradecimento vai aos **pacientes** que participaram desse estudo. Vocês com quem tive a honra de atender. Impossível esquecer-los!

A todos os meus sinceros agradecimentos. Vocês são co-autores deste trabalho!

“Não deixe de fazer algo que gosta,  
devido à falta de tempo,  
pois a única falta que terá,  
será desse tempo que  
infelizmente não voltará mais”.

(Mário Quintana)

**Epígrafe**

**“...Nobody said it was easy  
No one ever said it would be this hard...”  
(The Scientist – Coldplay)**

**Resumo**

Bastos DB. **Desregulação da secreção das catecolaminas relacionadas ao estresse em pacientes com câncer de boca: valor preditivo e prognóstico** [tese]. Araçatuba: Faculdade de Odontologia da Universidade Estadual Paulista; 2022.

## RESUMO

**Introdução:** Pacientes com câncer podem apresentar uma hiperativação do Sistema Nervoso Simpático (SNS). Como consequência, uma desregulação na secreção das catecolaminas relacionadas ao estresse norepinefrina (NE) e epinefrina (EPI) têm sido implicadas na progressão de alguns tipos de tumores malignos. No entanto, a associação entre os níveis sistêmicos das catecolaminas e o prognóstico do câncer, bem como seus fatores preditores são pobremente conhecidos. **Pacientes e métodos:** O presente estudo investigou os níveis plasmáticos de NE e EPI em 168 pacientes com carcinoma espinocelular (CEC) de boca, 70 pacientes com leucoplasia bucal e 54 voluntários saudáveis; bem como sua associação com variáveis demográficas, clinicopatológicas, biocomportamentais e psicológicas nos pacientes oncológicos. Os níveis plasmáticos de NE e EPI foram medidos por cromatografia líquida de alta eficiência com detecção eletroquímica (CLAE-ED) e o estado psicológico de humor foi avaliado pela Escala de Humor de Brunel (BRUMS). Análise de Kaplan-Meier e regressão de Cox foram usadas para investigar as associações entre os níveis de NE e EPI e a sobrevida global e específica após 5 anos de follow-up em 82 pacientes com câncer de boca. Os níveis sistêmicos das catecolaminas também foram avaliados em 32 pacientes após o tratamento da doença e comparados com os níveis pré-tratamento. **Resultados:** As concentrações plasmáticas de NE e EPI foram significativamente maiores em pacientes com CEC de boca em comparação aos pacientes com leucoplasia bucal ( $p < 0,0001$  e  $p = 0,024$ , respectivamente). Os pacientes com CEC de boca também apresentaram níveis plasmáticos de NE mais elevados do que os voluntários saudáveis ( $p = 0,0002$ ). As concentrações plasmáticas de NE nos pacientes com leucoplasia bucal foram menores do que os voluntários saudáveis ( $p = 0,032$ ). Análises de regressão múltipla mostraram que níveis aumentados de NE foram significativamente associados com uma sensação de “sentir-se sem energia”, um descritor medido pelo BRUMS (OR= 2,9;  $p = 0,023$ ). Baixa escolaridade e ocorrência de comorbidades com maior severidade foram independentemente associados a altos níveis de EPI (OR= 4,0;  $p = 0,004$  e OR= 7,2;  $p = 0,005$ ; respectivamente). Além disso, a presença de um estado de humor de raiva e “não estar em alerta” foram associados a altos níveis plasmáticos de EPI (OR= 2,6;  $p = 0,039$  e OR= 3,2;  $p = 0,010$ , respectivamente). Os resultados mostraram que os pacientes com CEC de boca não casados e que tinham pior renda familiar foram preditivos para menor sobrevida global dos



pacientes com CEC de boca ( $p < 0,05$ ). Estágio clínico avançado foi associado à diminuição da sobrevida global (HR= 5,2;  $p = 0,000$ ) e específica do câncer (HR= 4,2;  $p = 0,000$ ). A análise de regressão de Cox também evidenciou que níveis sistêmicos aumentados tanto de NE como de EPI foram associados à menor sobrevida global (HR= 3,4;  $p = 0,002$  e HR= 2,8;  $p = 0,006$ , respectivamente). Os pacientes com CEC de boca apresentaram níveis plasmático de NE mais baixos após o tratamento do câncer em comparação com a fase pré-tratamento ( $p = 0,0008$ ). Conclusão: Os resultados do presente estudo mostram que pacientes com câncer de boca podem apresentar níveis sistêmicos elevados das catecolaminas norepinefrina e epinefrina, e que esta desregulação hormonal associada com fatores clinicopatológicos e psicológicos é preditiva para pior sobrevida global.

**Palavras-chave:** Neoplasias de cabeça e pescoço. Câncer. Câncer de boca. Carcinoma de células escamosas. Estresse. Catecolaminas. Norepinefrina. Epinefrina. Desordens emocionais. Humor. Sobrevida. Leucoplasia bucal.

# **Abstract**

Bastos DB. **Dysregulation in the secretion of the stress-related catecholamines in oral cancer patients: predictor and prognostic value** [thesis]. Araçatuba: UNESP - São Paulo State University; 2022.

### **ABSTRACT**

Introduction: Cancer patients may have a hyperactivation of the Sympathetic Nervous System (SNS). Therefore, dysregulation in the secretion of the stress-related catecholamines norepinephrine (NE) and epinephrine (EPI) have been implicated in the progression of some types of cancer. However, the association between systemic levels of catecholamines and cancer prognosis, as well as its predictors, are poorly understood. Patients and methods: The present study investigated the plasma NE and EPI levels in 168 patients with oral squamous cell carcinoma (OSCC), 70 patients with oral leukoplakia and 54 healthy volunteers; as well as its association with demographic, clinicopathological, biobehavioral and psychological variables in cancer patients. Plasma NE and EPI levels were measured by high performance liquid chromatography with electrochemical detection (HPLC-ED) and psychological mood states was assessed by the Brunel Mood Scale (BRUMS). Kaplan-Meier analysis and Cox regression were used to investigate associations between the systemic levels of catecholamines and overall and specific survival after 5 years of follow-up in 82 patients with oral cancer. Systemic levels of catecholamines were also evaluated in 32 patients after oral cancer treatment and were compared with pre-treatment levels. Results: Plasma NE and EPI concentrations were significantly higher in patients with oral SCC compared to patients with oral leukoplakia ( $p < .0001$  and  $p = .024$ , respectively). Patients with oral SCC also displayed higher plasma NE levels than healthy volunteers ( $p = .0002$ ). Patients with oral leukoplakia had lower plasma NE levels than healthy volunteers ( $p = .032$ ). Multiple regression analyzes showed that increased NE levels were associated with a feeling of “no energy”, a descriptor measured by BRUMS (OR= 2.9;  $p = .023$ ). Low education and the occurrence of severe comorbidities were independently associated with high levels of EPI (OR= 4.0;  $p = .004$  and OR= 7.2;  $p = .005$ ; respectively). Furthermore, the presence of an angry mood state and denial of “being on alert” were associated with high EPI levels (OR= 2.6;  $p = .039$  and OR= 3.2;  $p = .010$ , respectively). The results showed that non-married oral SCC patients and those who had a lower family income had lower overall survival in patients with oral SCC ( $p < 0.05$ ). Advanced clinical stage was associated with decreased overall (HR=5.2;  $p = .000$ ) and cancer-specific (HR=4.2;  $p = .000$ ) survival. Cox regression analysis also showed that increased levels of both NE and EPI were associated with worse overall survival (HR=3.4;  $p = .002$  and HR=2.8;  $p = .006$ , respectively). Patients with oral SCC had lower plasma

NE levels after cancer treatment compared to the pre-treatment period ( $p=.0008$ ). Conclusion: The results of the present study reveal that patients with oral cancer may have high systemic levels of the catecholamines norepinephrine and epinephrine, and that this hormonal dysregulation is associated with clinicopathological and psychological factors and predictive for worse overall survival.

**Keywords:** Head and neck neoplasm. Cancer. Oral cancer. Squamous cell carcinoma. Stress. Catecholamines. Norepinephrine. Epinephrine. Emotional disorders. Mood. Survival. Oral leukoplakia.

Listas

## LISTA DE FIGURAS

**Figure 1.** ANOVA test between the pre-treatment plasma norepinephrine (NE) and epinephrine (EPI) levels in healthy, leukoplakia and oral SCC patients. Plasma NE (A) and EPI (B) from healthy, leukoplakia and oral SCC patients. Results are expressed as mean±SEM. \* $p \leq .05$ : plasma NE levels from leukoplakia patients compared to healthy volunteers and plasma EPI levels from oral SCC compared to leukoplakia patients. \*\*\* $p \leq .0001$ : plasma NE levels from oral SCC patients compared to healthy and leukoplakia patients. 41

**Figure 2.** Correlation between plasma concentrations of norepinephrine and epinephrine. Correlations between plasma NE and EPI levels in healthy volunteers (A), leukoplakia (B) and oral SCC patients (C) were analyzed using Pearson correlation test. Plasma NE levels were positively correlated with EPI levels in healthy and leukoplakia patients ( $p > .05$ ). 42

**Figure 3.** Higher norepinephrine and epinephrine levels were associated with decreased survival time in oral SCC patients. (A and B) Kaplan-Meier survival curve of the overall and cancer-specific survival for NE levels of oral SCC patients, respectively; (C and D) Kaplan-Meier survival curve of the overall and cancer-specific survival for EPI levels of oral SCC patients, respectively. 46

**Figure 4.** Plasma norepinephrine and epinephrine levels in oral SCC patients pre-and post-cancer treatment. Plasma norepinephrine (A) and epinephrine (B) levels from thirty-two oral SCC patients before and after they have completed cancer treatment. Results are expressed as mean±SEM. Student's t test; \* $p = .0008$ : lower plasma norepinephrine levels in oral SCC patients after treated of cancer disease. 49

**LISTA DE TABELAS**

<b>Table 1.</b> OSCC patients' demographic and clinicopathological profile.	37
<b>Table 2.</b> Patients' biobehavioral and psychological characteristics.	39
<b>Table 3.</b> Significant associations between demographic, clinicopathological, biobehavioral and mood psychological variables and plasma norepinephrine and epinephrine levels in oral SCC patients from the univariate analysis.	44
<b>Table 4.</b> Predictive value of demographic, clinicopathological, biobehavioral and mood psychological variables for high plasma norepinephrine and epinephrine levels in oral SCC patients from the multivariate analysis.	45
<b>Table 5.</b> Univariate analysis of demographic, clinicopathological and biobehavioral variables for overall survival and cancer-specific survival from oral SCC patients.	47
<b>Table 6.</b> Outcome predictions in Cox regression analyses from oral SCC patients.	48

## LISTA DE ABBREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

% percentage

¥ Charlson Comorbidity Index numerical score

€ score per day of tobacco consumption

< less

> superior

°C degree Celsius

‡ values are considered statistically significant at  $p < 0.05$

**ACCI** age-adjusted Charlson Comorbidity Index

**AJCC** American Joint Commission on Cancer

**Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>** aluminium oxide

**AM** ante meridiem

**ANOVA** analyses of variance

**BRUMS** Brunel Mood Scale

**CA** California

**CCI** Charlson Comorbidity Index

**CEC** carcinoma espinocelular

**Ch** chemotherapy

**CI** confidence interval

**CLAE-ED** Cromatografia Líquida de Alta Eficiência com detecção eletroquímica

**CSS** cancer-specific survival

**DHBA** internal standard, dihydroxybenzylamine

**EDTA** ethylenediamine tetraacetic acid

**eg.** for example

**EPI** epinephrine

**FAPESP** São Paulo State Research Foundation

**g** gram

**HNSCC** head and neck squamous cell carcinoma

**HPA** hypothalamic pituitary adrenal

**HPLC-ED** high performance liquid chromatography with electrochemical detection

**HR** hazard ratio

‡ score per day of alcohol consumption

**IBM** International Business Machines



**ICD** International Classification of Diseases  
**IL-6** interleukin-6  
**Inc.** Incorporated  
**mg** milligram (unit of measurement equivalent to  $10^{-3}$  g)  
**min** minute  
**mL** milliliter (unit of measurement equivalent to  $10^{-3}$  l)  
**MMP** matrix metalloproteinases  
**mo** month  
**moles/L** moles per liter  
**n** number  
**NE** norepinephrine  
**ng** nanogram (unit of measurement equivalent to  $10^{-9}$  g)  
**OR** odds ratio  
**OS** overall survival  
**OSCC** oral squamous cell carcinoma  
**p** p-value  
**pH** hydrogen potential  
**Ph.D.** doctorate degree  
**r** correlation coefficient  
**R\$** Real  
**rpm** rotations per minute  
**RT** radiotherapy  
**SCC** squamous cell carcinoma  
**SD** standard deviation  
**SE** Standard error  
**SEM** structural equation modeling  
**SNS** sympathetic nervous system  
**SP** São Paulo  
**SPSS** Statistical Package for the Social Science  
**SPT** second primary tumor  
**Sr** surgery  
**TNF- $\alpha$**  tumor necrosis factor  
**TNM** classification of malignant tumors  
**UNESP** São Paulo State University

**USA** United States of America

**V** volts

**v** volume

**VEGF** vascular endothelial growth factor

**WHO** World Health Organization

**A** alfa

**β** beta

**μl** microliter (unit of measurement equivalent to 10<sup>-6</sup> l)

**π** R\$1.00 equals approximately U\$6.00

**pg/mL** picogram per milliliter

# Sumário

**SUMÁRIO**

INTRODUCTION	28
PATIENTS AND METHODS	31
RESULTS	36
DISCUSSION	50
REFERENCES	57
ANEXOS	65

## REFERENCES

1. Reiche EM, Nunes SO, Morimoto HK. Stress, depression, the immune system, and cancer. *Lancet Oncol* **2004**;5:617–25.
2. Thaker PH, Lutgendorf SK, Sood AK. The neuroendocrine impact of chronic stress on cancer. *Cell Cycle* **2007**;6:430-3.
3. Glaser R, Kiecolt-Glaser JK. Stress-induced immune dysfunction: implications for health. *Nat Rev Immunol* **2005**;5:243-51.
4. Antoni MH, Lutgendorf SK, Cole SW, Dhabhar FS, Sephton SE, McDonald PG, et al. The influence of bio-behavioural factors on tumour biology: pathways and mechanisms. *Nat Rev Cancer* **2006**;6:240-8.
5. Bastos DB, Sarafim-Silva BAM, Sundefeld MLMM, Ribeiro AA, Brandão JDP, Biasoli ÉR, et al. Circulating catecholamines are associated with biobehavioral factors and anxiety symptoms in head and neck cancer patients. *PLoS ONE* **2018**;13:e0202515.
6. Sharma P, Sandhu SV, Bhandari R, Verma I, Bhullar RK, Khangura RK. Estimation of cortisol levels in patients with premalignant disorders and oral squamous cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Pathol* **2018**;22:27–34.
7. Lutgendorf SK, Lamkin DM, Jennings NB, Arevalo JM, Penedo F, DeGeest K, et al. Biobehavioral influences on matrix metalloproteinase expression in ovarian carcinoma. *Clin Cancer Res* **2008**;14:6839-46.
8. Bernabé DG. Catecholamines Mediate psychologic stress-induced cancer progression. *Cancer Res* **2021**;81:5144-6.
9. Cole SW, Sood AK. Molecular pathways: beta-adrenergic signaling in cancer. *Clin Cancer Res* **2012**;18:1201–6.
10. Nilsson MB, Armaiz-Pena G, Takahashi R, Lin YG, Trevino J, Li Y, Jennings N, et al. Stress hormones regulate interleukin-6 expression by human ovarian carcinoma cells through a Src-dependent mechanism. *J Biol Chem* **2007**;282:29919-26.
11. Ardestani SK, Inserra P, Solkoff D, Watson RR. The role of cytokines and chemokines on tumor progression: a review. *Cancer Detect Prev* **1999**;23:215-25.

12. Lu H, Ouyang W, Huang C. Inflammation, a key event in cancer development. *Mol Cancer Res* **2006**;4:221-33.
13. Lutgendorf SK, Cole S, Costanzo E, Bradley S, Coffin J, Jabbari S, et al. Stress-related mediators stimulate vascular endothelial growth factor secretion by two ovarian cancer cell lines. *Clin Cancer Res* **2003**;9:4514-21.
14. Bernabé DG, Tamae AC, Biasoli ÉR, Oliveira SH. Stress hormones increase cell proliferation and regulates interleukin-6 secretion in human oral squamous cell carcinoma cells. *Brain Behav Immun* **2011**;25:574–83.
15. Yang EV, Sood AK, Chen M, Li Y, Eubank TD, Marsh CB, Jewell S, et al. Norepinephrine up-regulates the expression of vascular endothelial growth factor, matrix metalloproteinase-2, and MMP-9 in nasopharyngeal carcinoma tumor cells. *Cancer Res* **2006**;66:10357–64.
16. Thaker P, Han LY, Kamat AA, Arevalo JM, Takahashi R, Lu C, et al. Chronic stress promotes tumor growth and metastasis in ovarian carcinoma. *Nat Med* **2006**;12:939–44.
17. Ben-Eliyahu S, Yirmiya SR, Liebeskind JC, Taylor AN, Gale RP. Stress increases metastatic spread of a mammary tumor in rats: evidence for mediation by the immune system. *Brain Behav Immun* **1991**;5:193-205.
18. Park SY, Kang JH, Jeong KJ, Lee J, Han JW, Choi WS, et al. Norepinephrine induces VEGF expression and angiogenesis by a hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  protein-dependent mechanism. *Int J Cancer* **2011**;128:2306–16.
19. Yang EV, Eubank TD. The impact of adrenergic signaling in skin cancer progression: possible repurposing of  $\beta$ -blockers for treatment of skin cancer. *Cancer Biomark* **2013**;13:155–60.
20. Yeh ML, Chung YC, Hsu MY, Hsu CC. Quantifying psychological distress among cancer patients in interventions and scales: a systematic review. *Curr Pain Headache Rep* **2014**;18:399.
21. Gómez-Campelo P, Bragado-Álvarez C, Hernández-Lloreda MJ. Psychological distress in women with breast and gynecological cancer treated with radical surgery. *Psychooncology* **2014**;23:459–66.
22. Cordes MC, Scherwath A, Ahmad T, Cole AM, Ernst G, Oppitz K, et al. Distress, anxiety and depression in patients with brain metastases before and after radiotherapy. *BMC Cancer* **2014**;14:731.

23. Moye J, Wachen JS, Mulligan EA, Doherty K, Naik AD. Assessing multidimensional worry in cancer survivors. *Psychooncology* **2014**;23:237-40.
24. Koizumi K, Tayama J, Ishioka T, Nakamura-Thomas H, Suzuki M, Hara M, et al. Anxiety, fatigue, and attentional bias toward threat in patients with hematopoietic tumors. Kret ME, ed. *PLoS One* **2018**;13:e0192056.
25. Acquaye AA, Lin L, Vera-Bolanos E, Gilbert MR, Armstrong TS. Hope and mood changes throughout the primary brain tumor illness trajectory. *Neurooncology* **2016**;18:119-25.
26. Carlson LE, Campbell TS, Garland SN, Grossman P. Associations among salivary cortisol, melatonin, catecholamines, sleep quality and stress in women with breast cancer and healthy controls. *J Behav Med* **2007**;30:45-58.
27. Sarafim-Silva BAM, Duarte GD, Sundefeld MLMM, Biasoli ER, Miyahara GI, Bernabé DG. Childhood trauma is predictive for clinical staging, alcohol consumption, and emotional symptoms in patients with head and neck cancer. *Cancer* **2018**;124:3684-92.
28. Gomes EPAA, Aranha AMF, Borges AH, Volpato LER. Head and neck cancer patients' quality of life: analysis of three instruments. *J Dent* **2020**;21:31–41.
29. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* **2021**;71:209–49.
30. Kar A, Asheem MR, Bhaumik U, Rao VUS. Psychological issues in head and neck cancer survivors: need for addressal in rehabilitation. *Oral Oncol* **2020**;110:104859.
31. Huber MA, Tantiwongkosi B. Oral and oropharyngeal cancer. *Med Clin N Am* **2014**;98:1299–321.
32. Zhang B, Wu C, Chen W, Qiu L, Li S, Wang T, et al. The stress hormone norepinephrine promotes tumor progression through  $\beta$ 2-adrenoreceptors in oral cancer. *Arch Oral Biol* **2020**;113:104712.
33. Xie H, Li C, He Y, Griffin R, Ye Q, Li L. Chronic stress promotes oral cancer growth and angiogenesis with increased circulating catecholamine and glucocorticoid levels in a mouse model. *Oral Oncol* **2015**;51:991-7.

34. Valente VB, Verza FA, Lopes FYK, Ferreira JZ, Dos Santos PSP, Sundefeld MLMM, et al. Stress hormones concentrations in the normal microenvironment predict risk for chemically induced cancer in rats. *Psychoneuroendocrinology*. **2018**;89:229-38.
35. Liu J, Zong G, Zhang C, Li C, Chen X, Zhang Y. Anxiety and serum catecholamines as predictors of survival and recurrence in hepatocellular carcinoma. *Psychooncology* **2016**;26:1347-53.
36. Kramer IR, Lucas RB, Pindborg JJ, Sobin LH. Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* **1978**;46:518–39.
37. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). International classification of diseases, tenth revision, clinical modification (ICD-10-CM). Available at: <https://www.cdc.gov/nchs/icd/icd10cm.htm>. Updated 2018. Accessed January 15, 2022.
38. Singh B, Bhaya M, Stern J, Roland JT, Zimble M, Rosenfeld RM, et al. Validation of the Charlson comorbidity index in patients with head and neck cancer: a multi- institutional study. *Laryngoscope* **1997**;107:1469–75.
39. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* **1994**;47:1245–51.
40. Amin ME, Edge S, Greene F, Vega LRM, Edge SB, Greene FL, et al., eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017. p. 1024.
41. Bernabé DG, Tamae AC, Miyahara GI, Sundefeld ML, Oliveira SP, Biasoli ÉR, et al. Increased plasma, and salivary cortisol levels in patients with oral cancer and their association with clinical stage. *J Clin Pathol* **2012**;65:934-9.
42. Terry PC, Lane AM, Lane HJ, Keohane L. Development, and validation of a mood measure for adolescents. *J Sports Sci* **1999**;17:861–72.
43. Terry PC, Lane AM, Fogarty GJ. Construct validity of the Profile of Mood States – adolescents for use with adults. *Psychol Sport Exerc* **2003**;4:125–39.
44. Di Marco GS, Naffah-Mazzacoratti MMG, Vio CP, Dos Santos OF, Schor N, Casarini DE. Mesangial cells are able to produce catecholamines in vitro. *J Cell Biochem* **2003**;89:144-51.



45. Xie H, Li B, Li L, Zou XL, Zhu CR, Li Y, et al. Association of increased circulating catecholamine and glucocorticoid levels with risk of psychological problems in oral neoplasm patients. *PLoS One* **2014**;9:e99179.
46. Pan C, Wu J, Zheng S, Sun S, Fang Y, Huang Z, et al. Depression accelerates gastric cancer invasion and metastasis by inducing a neuroendocrine phenotype via the catecholamine/ $\beta$ 2 - AR/MACC1 axis. *Cancer Commun* **2021**;41:1049-70.
47. Lutgendorf SK, Sood AK. Biobehavioral factors and cancer progression: physiological pathways and mechanisms. *Psychosom Med* **2011**;73:724-30.
48. Zhang C, Liao X, Ma Z, Liu S, Fang F, Mai H. Overexpression of  $\beta$ -Adrenergic Receptors and the Suppressive Effect of  $\beta$ 2-Adrenergic Receptor Blockade in Oral Squamous Cell Carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg.* **2020** Oct;78(10):1871.e1-1871.e23.
49. Sharif SP, Ong FS. Education moderates the relationship between spirituality with quality of life and stress among malay muslim women with breast cancer. *J Relig Health* **2019**;58:1060–71.
50. Wang JR, Habbous S, Espin-Garcia O, Chen D, Huang SH, Simpson C, et al. Comorbidity and performance status as independent prognostic factors in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* **2016**;38:736–42.
51. Osthus AA, Aarstad AKH, Olofsson J, Aarstad HJ. Comorbidity is an independent predictor of health-related quality of life in a longitudinal cohort of head and neck cancer patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* **2013**;270:1721-8.
52. Omura G, Ando M, Saito Y, Kobayashi K, Yamasoba T, Asakage T. Comorbidity as predictor poor prognosis for patients with advanced head and neck cancer treated with major surgery. *Head Neck* **2016**;38:364–69.
53. Feres MC, Cintra FD, Rizzi CF, Mello-Fujita L, Lino de Souza AA, Tufik S, et al. Evaluation and validation of a method for determining platelet catecholamine in patients with obstructive sleep apnea and arterial hypertension. *PLoS One* **2014**;9:e98407.
54. Maiter D. Pheochromocytoma: a paradigm for catecholamine-mediated hypertension. *Acta Clin Belg* **2004**;59:209-19.
55. Sipilä R, Hintsala T, Lipsanen J, Tasmuth T, Estlander AM, Kalso E. The relationship between anger regulation, mood, pain, and pain-related disability in women treated for breast cancer. *Psychooncology* **2019**;28:2002-8.

56. Lehto US, Ojanen M, Kellokumpu-Lehtinen P. Predictors of quality of life in newly diagnosed melanoma and breast cancer patients. *Ann Oncol* **2005**;16:805-16.
57. Akaho R, Sasaki T, Mori S, Akiyama H, Yoshino M, Hagiya K, et al. Psychological factors and survival after bone marrow transplantation in patients with leukemia. *Psychiatry Clin Neurosci* 2003;57:91-6.
58. Tiwana MS, Wu J, Hay J, Wong F, Cheung W, Olson RA. 25 year survival outcomes for squamous cell carcinomas of the head and neck: population-based outcomes from a Canadian province. *Oral Oncol* **2014**;50:651-6.
59. Baxi SS, Pinheiro LC, Patil SM, Pfister DG, Oeffinger KC, Elkin EB. Causes of death in long-term survivors of head and neck cancer. *Cancer* **2014**;120:1507-13.
60. Massa ST, Osazuwa-Peters N, Christopher KM, Arnold LD, Schootman M, Walker RJ, Varvares MA. Competing causes of death in the head and neck cancer population. *Oral Oncol* **2017**;65:8-15.
61. Aizer AA, Chen MH, McCarthy EP, Mendu ML, Koo S, Wilhite TJ, et al. Marital status and survival in patients with cancer. *J Clin Oncol* **2013**;31:3869-76.
62. Aziz Z, Iqbal J, Akram M, Anderson BO. Worsened oncologic outcomes for women of lower socio-economic status (SES) treated for locally advanced breast cancer (LABC) in Pakistan. *Breast* **2010**;19:38-43.
63. Cella DF, Orav EJ, Kornblith AB, Holland JC, Silberfarb PM, Lee KW, et al. Socioeconomic status and cancer survival. *J Clin Oncol* **1991**;9:1500-9.
64. Massano J, Regateiro FS, Januário G, Ferreira A. Oral squamous cell carcinoma: review of prognostic and predictive factors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **2006**;102:67–76.
65. Tang J, Li Z, Lu L, Cho CH.  $\beta$ -Adrenergic system, a backstage manipulator regulating tumour progression and drug target in cancer therapy. *Semin Cancer Biol* **2013**;23(6 Pt B):533–42.
66. Cecilio HP, Valente VB, Pereira KM, Kayahara GM, Furuse C, Biasioli ER, et al. Beta-adrenergic blocker inhibits oral carcinogenesis and reduces tumor invasion. *Cancer Chemother Pharmacol* **2020**;86:681–6.

67. Liu H, Wang C, Xie N, Zhuang Z, Liu X, Hou J, Huang H. Activation of adrenergic receptor  $\beta$ 2 promotes tumor progression and epithelial mesenchymal transition in tongue squamous cell carcinoma. *Int J Mol Med*. **2018** Jan;41(1):147-154.
68. Rivero EM, Martinez LM, Bruque CD, Gargiulo L, Bruzzone A, Lüthy IA. Prognostic significance of  $\alpha$ - and  $\beta$ 2-adrenoceptor gene expression in breast cancer patients. *Br J Clin Pharmacol* **2019**;85:2143-54.
69. Tank AW, Lee Wong D. Peripheral and central effects of circulating catecholamines. *Compr Physiol*. **2015** Jan;5(1):1-15.
70. Carney RM, Freedland KE, Veith RC. Depression, the Autonomic Nervous System, and Coronary Heart Disease. *Psychosom Med*. **2005** May;67:S29-S33.
71. Latini R, Masson S, Anand I, Salio M, Hester A, Judd D, et al. The comparative prognostic value of plasma neurohormones at baseline in patients with heart failure enrolled in Val-HeFT. *Eur Heart J*. **2004** Jan;25(4):292–299.