

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 30/06/2025.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
Campus de Araçatuba

ANA LÍVIA SANTOS SOUSA

**PSYCHOLOGICAL AND CLINICAL VARIABLES ARE ASSOCIATED
WITH EXPRESSION OF β 1- AND β 2-ADRENERGIC RECEPTORS IN
ORAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA**

ARAÇATUBA
2023

ANA LÍVIA SANTOS SOUSA

**Psychological and clinical variables are associated with expression of β 1-
and β 2-adrenergic receptors in oral squamous cell carcinoma**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Odontologia. Área de concentração: Estomatologia e Psiconeuroimunologia.

Orientador: Prof. Tit. Glauco Issamu Miyahara
Coorientador: Prof. Ass. Daniel Galera Bernabé

**ARAÇATUBA
2023**

Catálogo na Publicação (CIP)

Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação – FOA / UNESP

S729e

Sousa, Ana Livia Santos.

Expression of β 1- and β 2-adrenergic receptors in oral squamous cell carcinoma and association with clinicopathological and psychological variables / Ana Livia Santos Sousa. - Araçatuba, 2023

41 f. : il. ; tab.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Odontologia de Araçatuba
Orientador: Prof. Glauco Issamu Miyahara
Coorientador: Prof. Daniel Galera Bernabé

1. Head and neck neoplasms 2. Psychosocial distress
3. Receptors, Adrenergic, beta I. T.

Black D6
CDD 617.63

Claudio Hideo Matsumoto CRB-8/5550

*Dedico este trabalho aos meus pais, **Cristiane dos Santos Sousa e Wagno de Sousa**, por todo suporte, amizade e amor que sempre me conferiram.*

AGRADECIMENTOS

Inicialmente, devo minha gratidão a **Deus** e a **Espiritualidade**, por todo o amparo que me concederam durante esta jornada. Tenho ciência do quanto meus caminhos são iluminados e de toda força e esperança que me conferem.

O fim de um ciclo traz muitos resultados além do objetivo inicialmente almejado. Hoje, vejo que o título de Mestre não é meu principal ganho durante essa jornada, mas sim um resultado secundário diante de todo amadurecimento, crescimento pessoal e muito aprendizado que esse percurso me proporcionou. Ter passado anos longe de casa me mostrou que a possibilidade de cursar a pós-graduação em minha própria cidade é um privilégio imensurável, e os últimos anos me mostraram que nada é mais importante do que poder estar com a minha família todos os dias.

Dessa forma, sou imensamente grata aos meus pais, **Cristiane dos Santos Sousa** e **Wagno de Sousa**, por serem minha fonte inesgotável de amor, carinho, amparo e afeto que eu tanto precisei durante estes dois anos. Mesmo quando eu não conseguia enxergar nada além das lágrimas diante dos problemas e dificuldades, vocês me abraçaram, acolheram e me concederam forças para superar todos os obstáculos.

À minha irmãzinha, **Ana Flávia Santos Sousa**, por ser minha amiga e companheira durante toda a vida. Você é meu bem mais precioso, a coisinha que eu mais amo no mundo, e minha maior fonte de orgulho. É muito importante para mim poder acompanhar seu crescimento de perto, e poder ver a mulher independente que você está se tornando.

Aos meus avós **Lenita Maria dos Santos** e **José Francisco dos Santos**, por serem os avós mais carinhosos que eu poderia sonhar, e por acreditarem sempre em mim. Tenho muita sorte por ter vocês comigo. Às minhas primas, **Bianca dos Santos Oliveira**, **Emanuelle dos Santos Oliveira** e **Giovana dos Santos Oliveira**, e aos meus tios, **Elaine dos Santos**

Oliveira e Vanderlei de Oliveira. Muito obrigada por todo o amor, suporte e apoio em todas as decisões que tomei. Sou eternamente grata a Deus por ter me concedido uma família como a nossa. Nossos cafés da tarde e almoços em família são os melhores momentos que tenho nessa encarnação, e sei que a minha família é a coisa mais importante que essa vida me conferiu.

Ao meu amigo de longa data, **Carlos Alberto Pessin de Souza**, que esteve comigo durante as principais etapas da minha vida e acompanhou minhas melhores e piores decisões. Não tenho como agradecer a Deus por ter colocado uma amizade como a sua no meu caminho, e que sobreviveu às intempéries do tempo e às más escolhas da vida. Espero um dia poder dar a você a ajuda e o suporte que você sempre me deu.

Aos meus amigos **Ícaro Hial Rodrigues** e **Jonatas Monteiro da Silva**, por me mostrarem o real significado de amizade e companheirismo. Não tenho como agradecer todo o carinho e cuidado que vocês têm comigo, por todos os conselhos, por todos os abraços e puxões de orelha. Vocês são o melhor grupo de apoio!

Aos meus amigos que a pós-graduação me concedeu e tornaram esse caminho muito mais leve. À **Tamara Fernandes** e **Vitória “Laros”**, muito obrigada por todas as conversas, conselhos e risadas que sempre damos quando estamos juntas. Vocês me ensinaram muito mais além da Estomatologia. Ao **Nilton** e ao **Pedro Victor**, por alegrarem meus dias, por todas as nossas conversas e pela nossa amizade, e ao **Lukas** e **Winícius** por terem me acolhido tão bem. O curso de Mestrado foi muito mais leve com a ajuda e a amizade de vocês.

Agradeço à aluna de doutorado **Giseli Mitsuy Kayahara**, por toda ajuda durante o curso de mestrado, incluindo conselhos, ajuda no laboratório, discussão de resultados, estatística e os seus sábios conselhos. Não sou capaz de mensurar o quanto fui capaz de aprender com você, você é uma professora fantástica! E agradeço à **Daniela Brito Bastos** por

ter iniciado o presente trabalho como parte de sua tese e por ser uma ótima amiga durante todo esse percurso.

Aos meus orientadores, **Prof. Glauco Issamu Miyahara**, e, em especial, ao **Prof. Daniel Galera Bernabé**, por todo aprendizado que me conferiram durante essa jornada. Sou grata por todo ensinamento e por todas as dicas, conselhos, broncas e correções. Vocês foram uma peça essencial para todo o meu crescimento pessoal e profissional durante esses dois anos. Tenho uma enorme admiração por vocês.

Ao **Centro de Oncologia Bucal** e à **Faculdade de Odontologia de Araçatuba**, pela estrutura necessária para a realização desta pesquisa.

À **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES)** - Código de Financiamento 001, pela concessão da bolsa de mestrado. À **Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP)**, Processo nº 18/06928-9, pela concessão do auxílio à pesquisa e por todo suporte financeiro indispensável para a realização deste estudo.

Por fim, e não menos importante, meu profundo agradecimento vai a todos os pacientes que participaram desse estudo.

Sousa ALS. Variáveis clínicas e psicológicas são associadas com a expressão de receptores beta-adrenérgicos tipo 1 e 2 em carcinoma espinocelular de boca [dissertação]. Araçatuba: Faculdade de Odontologia da Universidade Estadual Paulista; 2023.

RESUMO

Introdução: Estressores físicos e psicológicos têm sido relacionados à progressão tumoral por meio da ativação de receptores beta-adrenérgico (β -AR) em diferentes tipos de câncer. **Objetivo:** Este estudo teve como objetivo investigar as expressões de β_1 -AR e β_2 -AR e sua associação com variáveis psicológicas e clínico-patológicas de pacientes com carcinoma espinocelular (CEC) em boca. **Métodos:** Foram coletadas amostras tumorais de pacientes diagnosticados com câncer de boca. As amostras foram submetidas à reação imuno-histoquímica para detectar a expressão de β_1 -AR e β_2 -AR. As variáveis psicológicas foram avaliadas por testes psicológicos aplicados por um psicólogo antes de qualquer tratamento oncológico. **Resultados:** Um total de 99 amostras de CEC de boca foram incluídas. Análises univariadas revelaram que maior expressão de β_1 -AR foi associada a maior consumo de álcool ($p=0,032$), maior escolaridade ($p=0,042$), pior qualidade do sono ($p=0,044$) e maiores níveis de dor relacionadas ao tumor primário ($p<0,001$). Maior expressão de β_2 -AR foi associada, principalmente, a metástase regional ($p=0,014$), aumento dos níveis de dor relacionados ao tumor primário ($p=0,044$), sintomas ansiosos ($p<0,001$) e depressivos ($p=0,010$) e maior pontuação para humor raiva ($p=0,010$) e fadiga ($p=0,010$). A análise multivariada identificou o estadiamento clínico avançado como um fator independentemente associado à expressão de β_1 -AR (OR = 0.145, 95%, IC = 0.025-0.828, $p=0.003$), enquanto maior sintoma de ansiedade e maior humor fadiga são fatores independentes para a expressão de β_2 -AR (OR = 4.256, 95% IC = 1.439-12.606, $p=0.009$; OR = 3.816, 95% CI = 1.258-11.573, $p=0.018$, respectivamente). **Conclusão:** A expressão de β -ARs em CEC de boca é influenciada por características clinicopatológicas e variáveis psicológicas. Esses achados encorajam mais estudos para elucidar o mecanismo de atuação receptores adrenérgicos e sua expressão no câncer de boca.

Palavras-chave: Neoplasias de Cabeça e Pescoço. Estresse Psicológico. Receptores Beta Adrenérgicos.

Sousa ALS. Psychological and clinical variables are associated with expression of β 1- and β 2-adrenergic receptors in oral squamous cell carcinoma [dissertation]. Araçatuba: UNESP – São Paulo State University; 2023.

ABSTRACT

Introduction: Physical and psychological stressors have been related to tumor progression through the activation of beta-adrenergic receptors (β -AR) in different types of cancer. **Objective:** This study aimed to investigate the expressions of β 1-AR and β 2-AR and their association with psychological and clinical-pathological variables in patients with oral squamous cell carcinoma (OSCC). **Methods:** Tumor samples were collected from patients diagnosed with oral cancer. The samples were submitted to immunohistochemical reaction to detect the expression of β 1-AR and β 2-AR. Psychological variables were assessed by psychological tests applied by a psychologist before any oncological treatment. **Results:** 99 oral SCC samples were included. Univariate analyzes revealed that higher expression of β 1-AR was associated with higher alcohol consumption ($p=0.032$), higher education ($p=0.042$), worse sleep quality ($p=0.044$) and higher levels of pain related to the primary tumor ($p<0.001$). Higher expression of β 2-AR was mainly associated with regional metastasis ($p=0.014$), increased levels of pain related to the primary tumor ($p=0.044$), anxious ($p<0.001$) and depressive symptoms ($p=0.010$) and higher scores for angry mood ($p=0.010$) and fatigue ($p=0.010$). Multivariate analysis identified advanced clinical staging as a factor independently associated with β 1-AR expression (OR = 0.145, 95% CI = 0.025-0.828, $p=0.003$). Higher anxiety symptoms and higher mood fatigue are independent factors for β 2-AR expression (OR = 4256, 95% CI = 1439-12606, $p=0.009$; OR = 3816, 95% CI = 1258 -11,573, $p=0.018$, respectively) **Conclusion:** The expression of β -ARs in OSCC tumor are influenced by clinicopathological and psychological variables. These findings encourage further studies to elucidate the mechanism of action of adrenergic receptors and their expression in oral cancer.

Keywords: Head and neck neoplasms. Psychosocial distress. Beta Adrenergic Receptors.

LISTA DE FIGURAS

- Fig. 1. Expression pattern of β 1-AR in OSCC specimens. Qualitative assessment showed negative (A), weak (B), moderate (C) and strong (D) β 1-AR expression. (Original magnification x400). 24
- Fig. 2. Figure 2. Expression pattern of β 2-AR in OSCC specimens. Qualitative assessment showed negative (A), weak (B), moderate (C) and strong (D) intensity of β 2-AR expression (Original magnification x400). 26

LISTA DE TABELAS

Table 1	Demographic and clinicopathological variables of patients with oral squamous cell carcinoma.	19
Table 2	Biobehavioral variables of patients with oral squamous cell carcinoma.	21
Table 3	Psychological features of patients with oral squamous cell carcinoma.	22
Table 4	Associations of β 1-AR and β 2-AR expression with clinicopathological, biobehavioral, and psychological characteristics in patients with OSCC.	27
Table 5	Associations of β 2-AR expression with demographic, clinicopathological and biobehavioral variables in patients with oral squamous cell carcinoma	29

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

%	Percentage
≤	Minor or equal
>	Superior
<	Minor
4NQO	4-Nitroquinoline 1-oxide
AJCC	American Joint Committee on Cancer
BDI	Beck Anxiety Inventory
BDI	Beck Depression Inventory
BRUMS	Brunel Mood Scale
CCI	Charlson Comorbidity Index
EMT	Epithelial–mesenchymal transition
Epi	Epinephrine
HPA	Hypothalamic–pituitary–adrenal
LC	Locus coeruleus
MDD	Major depressive disorder
mM	Milimolar
NE	Norepinephrine
No.	Number
NY	New York
OSCC	Oral squamous cell carcinoma
PBS	Phosphate-buffered saline
SNS	Sympathetic nervous system
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
UNESP	São Paulo State University
USA	United States of America
β-AR	Beta-adrenergic receptors
μm	Micrometer

SUMÁRIO

1	INTRODUCTION	13
2	PATIENTS AND METHODS	15
2.1	Patients	15
2.2	Demographic, clinicopathological and biobehavioral variables	15
2.3	Psychological variables	16
2.4	Immunohistochemistry and staining evaluation	16
2.5	Statistical Analysis	17
3	RESULTS	19
3.1	Epidemiological and clinicopathological profile	19
3.2	Psychological profile	23
3.3	Associations between β 1-AR expression with clinicopathological, biobehavioral and psychological characteristics	24
3.4	Associations between β 2-AR expression and clinicopathological, biobehavioral and psychological characteristics	26
3.5	Independent predictive factors for β 1- and β 2-ARs expression	29
4	DISCUSSION	31
	REFERENCES	36
	ANEXOS	42