



UNIVERSIDADE CHRISTUS
MESTRADO EM CIÊNCIAS ODONTOLÓGICAS

TAYANE OLIVEIRA GONÇALVES

**INFLUÊNCIA DA IMUNOEXPRESSÃO DOS RECEPTORES MU, DELTA,
KAPPA- OPIOIDE E DO RECEPTOR DO FATOR DE CRESCIMENTO
OPIOIDE NA SOBREVIVÊNCIA DE PACIENTES COM CARCINOMA DE
CÉLULAS ESCAMOSAS DE OROFARINGE**

FORTALEZA

2026

TAYANE OLIVEIRA GONÇALVES

INFLUÊNCIA DA IMUNOEXPRESSÃO DOS RECEPTORES MU, DELTA, KAPPA-
OPIOIDE E DO RECEPTOR DO FATOR DE CRESCIMENTO OPIOIDE NA
SOBREVIDA DE PACIENTES COM CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS
DE OROFARINGE

Dissertação do curso do Mestrado em Ciências
Odontológicas apresentado ao curso de
Odontologia da Universidade Christus, como
requisito para obtenção do título de mestrado em
Odontologia

Área de concentração: Estomatologia e Patologia

Orientadora: Prof. Dra. Thinali Sousa Dantas

FORTALEZA

2026

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Centro Universitário Christus - Unichristus
Gerada automaticamente pelo Sistema de Elaboração de Ficha Catalográfica do
Centro Universitário Christus - Unichristus, com dados fornecidos pelo(a) autor(a)

G635i Gonçalves, Tayane Oliveira.
Influência da imunexpressão dos receptores mu, delta, kappa-
opioide e do receptor do fator de crescimento opioide na sobrevida de
pacientes com carcinoma de células escamosas de orofaringe /
Tayane Oliveira Gonçalves. - 2026.
50 f. : il. color.

Dissertação (Mestrado) - Centro Universitário Christus -
Unichristus, Mestrado em Ciências Odontológicas, Fortaleza, 2026.
Orientação: Profa. Dra. Thinali Sousa Dantas.
Área de concentração: Ciências Odontológicas.

1. Carcinoma de células escamosas de orofaringe. 2.
Imunohistoquímica. 3. Sobrevida global. I. Título.

CDD 617.6

TAYANE OLIVEIRA GONÇALVES

INFLUÊNCIA DA IMUNOEXPRESSÃO DOS RECEPTORES MU,
KAPPA-OPIOIDE E DO RECEPTOR DO FATOR DE CRESCIMENTO OPIOIDE NA
SOBREVIDA DE PACIENTES COM CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS
DE OROFARINGE

Dissertação do curso do Mestrado em Ciências
Odontológicas apresentado ao curso de
Odontologia da Universidade Christus, como
requisito para obtenção do título de mestrado em
Odontologia

Área de concentração: Estomatologia e Patologia

Orientadora: Prof. Dra. Thinali Sousa Dantas

Aprovado em: 25/02/2026

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dra. Thinali Sousa Dantas (Orientadora)

Universidade Christus

Prof. Dr. Paulo Goberlânio de Barros Silva

Universidade Christus

Prof. Dra. Maria Júlia Barbosa Bezerra

Instituto do Câncer do Ceará

AGRADECIMENTOS

A Deus e minha família por serem meu alicerce todos os dias e por sempre incentivarem meu crescimento acadêmico e profissional.

À minha orientadora Thinali, pela confiança, amizade e parceria desenvolvida nos últimos anos. Obrigada por cada momento que compartilhamos juntas até aqui, você sempre será meu grande exemplo.

Ao Paulinho, que me incentivou a iniciar essa jornada e esteve presente em todos os momentos. Sou extremamente grata pela oportunidade de conviver e aprender com você a cada dia.

A minha parceira, dupla de pesquisa, sócia e amiga Ana Mirian, obrigada por ser meu ponto de equilíbrio e por segurar minhas mãos nos momentos mais difíceis, sou muito feliz por dividir essa jornada com você.

A minha amiga Ylana, que mesmo antes de iniciarmos é parte fundamental em cada etapa acadêmica, profissional e pessoal da minha vida. Meu dia a dia é mais divertido e feliz quando sonhamos e caminhamos juntas.

Aos alunos da iniciação científica pela oportunidade de aprender, ensinar e crescer ao lado de vocês. O apoio e a parceria de todos foi fundamental para a construção dessa jornada. Em especial ao Wesley que me acompanhou de forma brilhante em todo o processo.

A professora Maria Júlia por aceitar o convite para ser minha banca e pelas ricas contribuições para o sucesso da nossa pesquisa.

Aos pós-graduandos do laboratório de Patologia Oral da UFC que contribuíram com o escaneamento e possibilitaram parte do desenvolvimento da pesquisa.

RESUMO

O carcinoma de células escamosas de orofaringe (CCEO) apresenta comportamento biológico distinto conforme a positividade para p16. Nesse contexto, evidências recentes indicam que o sistema opioide pode exercer papel relevante tanto na modulação da carcinogênese quanto na dinâmica do microambiente tumoral. O presente estudo teve como objetivo avaliar a imunexpressão dos receptores opioides μ (μ OP), κ (κ OP) e δ (δ OP), bem como do receptor do fator de crescimento opioide (OGFR), em regiões nucleares, citoplasmáticas e estromais de tumores p16(-) e p16(+), além de investigar sua associação com NF- κ B e com a sobrevida global. Trata-se de um estudo retrospectivo com análise imuno-histoquímica com amostra de 54 casos de biópsia excisional de CCEO. Foram identificadas correlações significativas entre os diferentes receptores opioides e a via inflamatória NF- κ B, sugerindo possível interação funcional entre o sistema opioide e mecanismos inflamatórios tumorais. Em relação à sobrevida global, a radioterapia esteve associada a melhor prognóstico em tumores p16(-). A baixa expressão de μ OP e δ OP esteve associada à melhor sobrevida em tumores p16(-), enquanto a presença nuclear de OGFR configurou marcador de bom prognóstico em tumores p16(+). Os achados sugerem que a modulação do sistema opioide no CCEO varia conforme a presença de p16, podendo influenciar o comportamento biológico tumoral e o desfecho clínico. Esses resultados reforçam a relevância do sistema opioide como potencial marcador prognóstico e possível alvo terapêutico no carcinoma de orofaringe.

Palavras-Chave: carcinoma de células escamosas de orofaringe; imunohistoquímica; sobrevida global.

ABSTRACT

Carcinoma de células escamosas de orofaringe (OPSCC) exhibits distinct biological behavior according to p16 status. In this context, recent evidence indicates that the opioid system may play a relevant role in both the modulation of carcinogenesis and the dynamics of the tumor microenvironment. The present study aimed to evaluate the immunoexpression of μ -opioid (μ OP), κ -opioid (κ OP), and δ -opioid (δ OP) receptors, as well as the opioid growth factor receptor (OGFR), in nuclear, cytoplasmic, and stromal compartments of p16-negative and p16-positive tumors, in addition to investigating their association with NF- κ B and overall survival. This retrospective study included immunohistochemical analysis of 53 excisional biopsy specimens of OPSCC. Significant correlations were identified between opioid receptors and the inflammatory NF- κ B pathway, suggesting a potential functional interaction between the opioid system and tumor-associated inflammatory mechanisms. Regarding overall survival, radiotherapy was associated with improved prognosis in p16-negative tumors. Low μ OP and δ OP expression was associated with better survival in p16-negative tumors, whereas nuclear OGFR expression was identified as a favorable prognostic marker in p16-positive tumors. These findings suggest that modulation of the opioid system in OPSCC varies according to p16 status and may influence tumor biological behavior and clinical outcomes. The results reinforce the relevance of the opioid system as a potential prognostic marker and therapeutic target in oropharyngeal carcinoma.

Keywords: oropharyngeal squamous cell carcinoma; immunohistochemistry; overall survival.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
1.1 Carcinoma de Células Escamosas de Orofaringe	10
1.2 Receptores μ-Opioide (MOR), Receptor κ-Opioide (KOR), Receptor δ-Opioide (DOR)	9
1.3 Receptor do Fator de Crescimento Opioide	13
2 OBJETIVOS	16
2.1 Objetivo Geral	16
2.2 Objetivos Específicos	16
3 MATERIAIS E MÉTODOS	17
3.1 Tipo do estudo e considerações éticas	17
3.2 Cálculo amostral	17
3.3 Critérios de inclusão e exclusão	17
3.4 Coleta de dados clínico-patológicos	17
3.5 Confeção de blocos de Tissue Microarray e Reação imuno-histoquímica	18
3.6 Análise imuno-histoquímica	19
3.7 Análise Estatística	19
4 RESULTADOS	20
4.1 caracterização da amostra	20
4.2 Comparação dos imunomarcadores em pacientes p16+ e p16-	20
4.3 Correlação entre os marcadores analisados	21
4.4 Análise da sobrevida global	24
5 DISCUSSÃO	26
6 CONCLUSÃO	31
REFERÊNCIAS	32

APÊNDICE A	39
APÊNDICE B	40
APÊNDICE C	41
APÊNDICE D	44
ANEXO A	46

1 INTRODUÇÃO

1.1 Carcinoma de Células Escamosas de Orofaringe

O câncer ainda se constitui como um dos principais desafios de saúde em todo o mundo e levanta grandes preocupações, uma vez que apresenta altas taxas de incidência e mortalidade. A doença é a segunda causa que mais leva ao óbito, ultrapassada somente pelas doenças cardiovasculares, e foi responsável, segundo dados do observatório de câncer global, por cerca de 10 milhões de mortes (OMS, 2022). No Brasil, em 2023 ocorreram 7.172 óbitos por cânceres de cavidade oral, glândulas salivares e orofaringe. Estima-se que, para o triênio 2026 a 2028, haverá 781 mil novos casos de câncer por ano no país (INCA, 2026).

O Carcinoma de Células Escamosas de Orofaringe (CCEO) é o tumor maligno mais recorrente em orofaringe, sendo o tabagismo e o etilismo importantes fatores de risco no desenvolvimento da neoplasia (Machiels et al., 2020; Lechner et al., 2022; Shinomiya; Nibu, 2023). O câncer de orofaringe registrou cerca de 106 mil casos novos, sendo o 24º mais incidente mundialmente (Bray et al., 2024).

Ademais, Mork e colaboradores, em 2001, observaram uma relação de causalidade com o Papilomavírus Humano (HPV) e desde então, diversas evidências reiteraram o HPV como fator carcinogênico significativo para CCEO (Mork et al., 2001; Machiels et al., 2020; Shinomiya; Nibu, 2023).

É importante destacar que o CCEO clássico relacionado ao tabagismo e o relacionado à infecção pelo HPV têm etiologias, perfis moleculares, características, incidência e prognósticos distintos. Neoplasias associadas ao HPV apresentam melhores prognósticos em relação aos casos em que não há associação com o vírus (Lydiatt et al., 2017; Machiels et al., 2020; Lechner et al., 2022; Shinomiya; Nibu, 2023; Lim et al., 2023).

Entre os fatores de risco que elevam a incidência da doença estão as práticas de sexo oral desprotegido, devido ao HPV, além do aumento da idade. A doença é mais prevalente em homens, todavia, nos últimos anos, tem-se observado um aumento significativo em mulheres (Lechner et al., 2022). Outrossim, é relevante destacar que o CCEO, na maioria dos casos, é diagnosticado em estágios avançados, o que reforça a necessidade de biomarcadores diagnósticos que possam auxiliar na rápida detecção da neoplasia (Ferris; Westra, 2023), uma vez que o diagnóstico precoce é um fator

determinante na sobrevida e na qualidade de vida dos pacientes com a doença (Dantas et al., 2023).

Os principais sítios de infecção são a base da língua, as tonsilas palatinas e linguais, a úvula e as paredes da orofaringe, tanto as laterais quanto a posterior (Panarese et al., 2019; Lechner et al., 2022; Lim et al., 2023). No CCEO relacionado ao HPV, os principais locais anatômicos são as tonsilas linguais e palatinas, sugerindo que o tecido de natureza reticulada do epitélio das criptas tonsilares seja um ambiente histologicamente favorável à infecção pelo HPV em células basais (Lechner et al., 2022; Shinomiya; Nibu, 2023).

Em relação às características clínicas do CCEO, massas no pescoço e dor de garganta são os principais sintomas, porém podem variar a depender se tem associação ou não com o HPV (Machiels et al., 2020; Shinomiya; Nibu, 2023). Há uma maior probabilidade de pacientes com CCEO relacionado ao HPV notarem massa cervical como primeiro sintoma, decorrente de metástases linfonodais cervicais com aspecto cístico. Em contrapartida, pacientes com CCEO clássico relacionado ao tabagismo comumente relatam dor de garganta, disfagia e/ou odinofagia como sintomatologia inicial. Em metástases linfonodais císticas de origem desconhecida, é indicado avaliar tonsilas palatinas e linguais como possíveis locais primários de CCEO associada ao HPV (Shinomiya; Nibu, 2023).

O HPV compõe uma família de mais de 200 tipos de vírus, o HPV-16 representa cerca de 85% dos casos de CCEO relacionados ao HPV tendo alta predileção por queratinócitos (Lechner et al., 2022; Lim et al., 2023). A infecção pelo vírus se estabelece na camada basal do epitélio e o contato do vírus com a região é facilitada por microabrasões teciduais ou, potencialmente, da natureza reticulada do epitélio das criptas tonsilares (Lechner et al., 2022).

O efeito carcinogênico do HPV no CCEO é fortemente estimulado por dois oncogenes virais, o E6 e E7 os quais afetam o processo de fim da apoptose e proliferação celular, respectivamente, imortalizando o queratinócito (Lechner et al., 2022; Shinomiya; Nibu, 2023; Lim et al., 2023). Os genes supracitados suprimem proteínas importantes no ciclo celular, como a p53 e o Retinoblastoma (pRb), envolvidas no ciclo celular.

1.2 Receptores μ -Opioide (μ OP), Receptor κ -Opioide (κ OP), Receptor δ -Opioide (δ OP)

O manejo da dor em pacientes com Câncer de Cabeça e Pescoço (CPP) é uma grande preocupação, visto que, a dor é o sintoma inicial mais comum afetando cerca de 57% a 70% dos pacientes antes do início do tratamento oncológico e o câncer de boca e de orofaringe, apresentam maior intensidade quando comparados a outros tumores de cabeça e pescoço (Ye et al., 2022), o que leva a mais da metade dos pacientes necessitarem de analgésicos opioides para o controle da dor oncológica (Levi et al., 2023).

Os opioides são substâncias naturais, semissintéticas ou sintéticas com capacidade de se ligarem aos receptores opioides (ROs), quer como agonistas ou antagonistas, e que possuem propriedades similares aos opioides endógenos (Duarte, 2005). Os opioides endógenos, por sua vez, são neuropeptídeos com diversas funcionalidades e distribuição pelo corpo. Todos esses são derivados de três pró-hormônios: pró-encefalina, pró-opiomelanocortina e prodinorfina, sendo que as duas primeiras encefalinas descobertas foram a Met-5-encefalina e a Leu-5-encefalina, ambas, pentapeptídeos envolvidos na modulação da dor (Hedner; Cassuto, 1987; Mclaughlin; Zagon, 2012).

Existem quatro subtipos clássicos de ROs descritos na literatura, esses peptídeos opioides endógenos e analgésicos opioides agem mediando funções tanto no SNC, quanto no SNP. São esses: Receptor Mu (μ) (μ OP); receptor Kappa (κ) (κ OP); receptor Delta (δ) (δ OP) e receptor de peptídeo opioide de nociceptina (Nociceptina/Orfanina FQ) (N/OGQ) (Shang; Filizola, 2015; Gopalakrishnan *et al.*, 2022).

Os ROs quando ativados por uma droga agonista opioide ou peptídeo opioide endógeno produzem diversos efeitos a depender do receptor. O μ OP atua promovendo analgesia, euforia, depressão respiratória e inflamação reduzida; o δ OP promove analgesia, convulsões, ansiólise, constipação; e a ativação do κ OP resulta em eventos analgesia, euforia, diurese e inflamação reduzida (Machelska; Celik, 2020; Stein, 2016).

Os ROs são pertencem à classe dos receptores acoplados à proteína G que, quando ativados, suscitam uma cascata de eventos intracelulares que resulta em 1) modulação dos canais de Ca^{2+} pré e pós-sináptico e suprimir o influxo de Ca^{2+} , dificultando a liberação de neurotransmissores excitatórios e/ou neuropeptídeos nociceptivos; 2) abertura dos canais de K^+ retificados internamente acoplados à proteína G (GIRK), o que resguarda de efeitos excitatórios de nociceptores e a propagação dos potenciais de ação, aumentando a hiperpolarização neuronal; 3) inibição dos canais de Na^+ , canais de I_h (canais hiperpolarizáveis mistos), canais de vaniloides receptores

potenciais transientes-1 (TRPV-1), além de canais sensoriais ácidos (ASICs); e 4) correntes pós sinápticas excitatórias de ativação de receptores de glutamato. Desse modo, todos esses mecanismos resultam em diminuição da transmissão do estímulo nociceptivo e, por conseguinte, redução da percepção de dor (Kapitzke; Vetter; Cabot, 2005; Machelska; Stein, 2016).

Observou-se que os ROs estão associados a outras funções celulares importantes como por exemplo, proliferação celular, migração e apoptose, podendo estar envolvido na progressão tumoral. Todavia, ainda pouco se sabe sobre o papel dos ROs no microambiente tumoral (Dantas, 2021; De Sousa et al., 2021).

A relação entre a imunexpressão de receptores opioides e a carcinogênese ainda não foi completamente elucidado, bem como a literatura ainda carece de estudos que analisa a relação da imunexpressão de ROs e o prognóstico e sobrevida de pacientes com câncer de orofaringe. Por conseguinte, tem se observado grande interesse da comunidade científica a estudar mais sobre os mecanismos de ação dos opioides na progressão tumoral (Dantas, 2021; Dantas et al., 2023).

Há diversos relatos na literatura de expressão de μ OP e κ OP em diversas linhagens de cânceres, no entanto, as implicações na carcinogênese e no prognóstico tumoral é controversa, principalmente relacionados aos efeitos da morfina na carcinogênese e no microambiente tumoral. Há relatos que os receptores μ OP e κ O tem funções antagônicas de indução de resposta mais pró-inflamatória e anti-inflamatória, respectivamente (De Sousa et al., 2021).

De Sousa e colaboradores (2021) avaliou a imunexpressão de μ OP e κ OP no câncer de mama (luminal A, luminal B, metástases nodais e área peritumoral) e a relação destes com marcadores de angiogênese (VGEF), proliferação (Ki67) e apoptose (ensaio TUNEL). O estudo revelou que a expressão de κ OP foi maior em relação ao MOR em todos os tecidos, sem diferença estatística entre os fenótipos luminal A e luminal B, além de baixa expressão de κ OP em metástases nodais em pacientes com tumores recorrentes (De Sousa et al., 2021).

Segundo o estudo de Tripolt et al (2021) o qual foram analisados conjuntos de dados públicos de expressão gênica, evidenciaram aumento da expressão do receptor δ OP em diversos tipos de câncer sólido. Observou-se especial relevância no câncer de mama em estágios avançados e com comportamento invasivo, nos quais níveis elevados de expressão de δ OP apresentaram correlação positiva com maior velocidade de progressão da doença e aumento da incidência de metástases (Tripolt et al., 2021).

Dantas et al (2021) relatou que, no CCEO, bem como em Lesões Potencialmente Malignas Orais (LPM), houve aumento na expressão de Ki67 e menor expressão de μ OP em tumores em estágio T1 ao passo que a supra regulação de κ OP em citoplasma foi associado a um pior sobrevida global de pessoas com esse tipo de tumor. Foi evidenciado também uma relação entre a expressão de Ki67 e μ OP, o que sugere papel deste receptor na proliferação celular. Ademais não houve expressão de MOR em citoplasma de epitélio normal (Dantas et al., 2021).

1.3 Receptor do Fator de Crescimento Opioide

O papel das encefalinas como neurotransmissores, inicialmente, foi devido a imunomarcacão destas na membrana externa, em proximidade aos ROs, principalmente o μ OP, κ OP e δ OP, localizados em fibras de neurônios aferentes relacionados à dor (McLaughlin; Zagon, 2012). Entretanto, a partir dos anos 1980, diversas evidências mostraram o papel dos neuropeptídeos endógenos, principalmente da [MET₅]-encefalina, em funções fisiológicas exigindo ampla distribuição tecidual neural e não neural (McLaughlin; Zagon, 2012).

A [MET₅]-encefalina é um peptídeo opioide nativo codificado pela pré-proencefalina A (PPE) que foi reconhecido como um fator de crescimento inibitório tônico e que está ligado a modulação de diversas funções como proliferação celular, cicatrização, angiogênese e pode estar relacionado ao câncer. Nesse contexto, esse peptídeo opioide foi denominado como Fator de Crescimento Opioide (OGF) (Zagon et al., 2000; Zagon et al., 2002). O OGF é produzido e secretado de forma autócrina agindo no receptor de OGF (OGFr) regulando as vias inibitórias das quinases dependentes de ciclina (CKIs) na transição G₁/S e, por conseguinte, modulando a proliferação celular, de modo não citotóxico e não apoptótico (Zagon; Donahue; McLaughlin, 2009; Zagon et al., 2011; McLaughlin; Zagon, 2012).

Há evidências que, em células normais, o OGF deprimiu a replicação de diversas células, como queratinócitos epidérmicos, fibroblastos dérmicos, células-tronco mesenquimais e células endoteliais do cordão umbilical a partir da modulação da via p16INK4a e p21WAF1/CIP1 (McLaughlin; Zagon, 2012). Entretanto, ainda não há evidências se a expressão de p16 em CCEO HPV+ pode estar relacionado à modulação do eixo do fator de crescimento opioide.

As funções do OGF como crescimento, distribuição tecidual, localização subcelular (associado ao envelope nuclear das células), especificidade receptor-ligante, entre outros, revelaram uma ação distinta do OGF nos receptores opioides clássicos, sugerindo, assim, a existência de um receptor capaz de se ligar ao OGF e ativar funções específicas (Zagon et al., 2002; McLaughlin; Zagon, 2012). A princípio, o receptor de OGF foi denominado como receptor zeta (ζ) opioide, mas, embora o OGFr seja farmacologicamente similar aos receptores opioide clássicos (capaz de se ligar à drogas opioides, estereoespecificidade e reversibilidade com a naloxona), estudos moleculares posteriores mostraram que esse receptor apresentava natureza genômica diferente em relação aos receptores opioides clássicos, sendo, portanto, renomeado como receptor do Fator de Crescimento Opióide (OGFr) (Zagon et al., 2002; Zagon et al., 2011; Donahue; McLaughlin; Zagon, 2012).

O OGF age regulando positivamente Cinasas Inibitórias dependentes de Ciclinas (CKIs), principalmente a p16 e p21, o que resulta em retardo da fase G0/G1 para a fase S no ciclo celular (Zagon; Donahue; McLaughlin, 2009; Zagon et al., 2011; McLaughlin; Zagon, 2012). Esse fato é sustentado uma vez que a inibição do OGFr por um antagonista opioide potente como a Naltrexona, ou por anticorpos específicos para OGF suscita em aumento da proliferação celular em comparação a grupos controles, o que reforça o papel do eixo OGF-OGFr nesse processo (McLaughlin *et al.*, 2003)

O estudo dos receptores de peptídeos e fatores de crescimento e sua relação com o câncer tem sido uma área promissora em oncologia e outras áreas que estudam a biologia, desenvolvimento e prognóstico do câncer (McLaughlin et al., 2003). Diversas pesquisas foram realizadas a fim de verificar a relação da expressão de receptores opioides e a progressão de diversos cânceres humanos, evidenciando a importância do eixo OGF-OGFr, bem como o uso de medicamentos opioides (agonistas ou antagonistas), na proliferação de células malignas.

Pesquisas envolvendo cânceres de cabeça e pescoço, incluindo CCEO, evidenciam acentuada diminuição da imunoexpressão de OGFr, e perda da expressão desse receptor em células malignas, em comparação ao epitélio não neoplásico (McLaughlin et al., 2003). Entretanto, McLaughlin e colaboradores evidenciaram imunorreatividade para OGFr de forma ampla e uniformemente distribuída nas margens do tumor e células epiteliais normais. Todavia, os autores também evidenciaram, por meio de análise Western Blot, uma diminuição da proteína do OGFr em cânceres de

cabeça e pescoço, incluindo a orofaringe, o que reforça a subexpressão da proteína pelas células tumorais (McLaughlin et al., 2003).

Dantas e colaboradores (2023) realizou um estudo prospectivo observacional retrospectivo e transversal com 50 pacientes com CCEO avaliando a imunexpressão de receptores opiodes μ OP e κ OP, relacionando com prognóstico, marcadores de proliferação celular (Ki-67) e morte celular (Dantas et al., 2023). No entanto, a literatura ainda carece de estudos que relacionam a imunexpressão do OGF α com prognóstico e sobrevida de pacientes com câncer de orofaringe. Portanto, este trabalho é o primeiro a estudar a influência da imunexpressão do OGF α com a sobrevida global e prognóstico de pacientes com CCEO.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Analisar a imunexpressão de receptores opioides em Carcinomas Escamoso de Orofaringe (CCEO), bem como as correlações com diversos fatores, como prognóstico, proliferação e sobrevida global dos pacientes.

2.2 Objetivos Específicos

- Determinar a imunexpressão de receptores de Fator de Crescimento opioide (OGFr), Receptor μ -Opioide (μ OP), Receptor κ -Opioide (κ OP), Receptor δ -Opioide (δ OP) em tumores e estroma de Carcinoma de Células Escamosas de Orofaringe (CCEO).
- Correlacionar a imunexpressão do OGFr e NFKb no CCEO com progressão tumoral
- Correlacionar a imunexpressão do μ OP, κ OP e δ OP no CCEO com progressão tumoral e metástases linfonodais.
- Interrelacionar a imunexpressão de κ OP, μ OP, e δ OP e OGFr com dados sociodemográficos, como idade, sexo, tabagismo e etilismo.
- Associar os resultados das análises imuno-histoquímicas com prognóstico, incluindo estadiamento tumoral e sobrevida global de pacientes com CCEO.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Tipo do estudo e considerações éticas

Trata-se de um estudo observacional, quantitativo, retrospectivo e de coorte o qual foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa de seres humanos do Instituto do Hospital Haroldo Juaçaba/Instituto do Câncer do Ceará (HHJ/ICC) com numero de parecer: 7.672.520 (ANEXO A) estando de acordo e respeitando os aspectos éticos da Resolução nº 466 de 2012.

3.2 Cálculo amostral

Tendo em vista que DANTAS et al., 2023 demonstrou que tumores de orofaringe p16- apresentam maior expressão citoplasmática de um opidoide comparado a margem cirúrgica não tumoral (90.43 ± 18.37 vs $72.68 \pm 42.43\%$) estima-se necessário avaliar 54 casos a fim de obter uma amostra que represente com 80% de poder e 95% de confiança a hipótese alternativa desse estudo.

Dessa forma, foram avaliadas 54 amostras teciduais de CCEO de pacientes que realizaram a ressecção cirúrgica a partir da biópsias excisionais.

3.3 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos pacientes acompanhados no Hospital Haroldo Juaçaba (HHJ/ICC) diagnosticados com CCEO, cujos blocos e lâminas de biópsias estavam disponíveis para análise.

Como critério de exclusão, podemos destacar pacientes que possuíam seus materiais danificados, inconclusivos/insuficientes ou que os dados clínicos não foram de possível acesso.

3.4 Coleta de dados clínico-patológicos

O estudo também avaliou dados sociodemográficos, como idade, sexo, consumo antecedente de álcool e tabagismo esses dados serão obtidos por meio do sistema de prontuário eletrônico do HHJ/ICC.

Para as lâminas de biópsias excisionais, foi conduzido um novo estadiamento tumoral, tendo como base o estabelecido pelo Comitê Conjunto Americano de Estadiamento de Câncer (Dantas et al., 2021; Lydiatt et al., 2017). Todos os dados foram coletados a partir dos prontuários e laudos histopatológicos dos pacientes.

Ademais, foi usado a diferença entre a data do início (dia; mês; ano) do tratamento e data do óbito (dia; mês; ano) para calcular a sobrevida global, ou final do

follow up utilizando para fins de análise estatística a quantidade de meses entre essas datas (Dantas et al., 2021; Dantas et al., 2016). Após a seleção da amostra foram coletadas as lâminas histológicas das biópsias excisionais.

3.5 Confeção de blocos de Tissue Microarray e Reação imuno-histoquímica

As lâminas selecionadas para análise foram aquelas que apresentarem uma área de biópsia excisional com parênquima tumoral adequado, representando o *front* tumoral e proporcionando uma representação satisfatória de todo o tumor primário (TP), incluindo epitélio escamoso da margem de ressecção cirúrgica (MRC) e amostras de metástase em linfonodos cervicais (ML) para pacientes que apresentaram essa condição (Oliveira Filho et al., 2021). Após a seleção das lâminas, procedeu-se à elevação de seus respectivos blocos (bloco doador) para a produção do bloco de TMA (bloco receptor).

Para a técnica de TMA foi utilizado um dispositivo denominado “*tisseu microarrayer*” (Quick-Ray UNITMA®). Com o mesmo, realizou-se uma punção em um fragmento de tecido com diâmetro de 2 mm, com maior representatividade do bloco doador e transferido de modo ordenado ao bloco receptor, o qual apresenta um padrão de matriz precisamente espaçada.

Em uma mesma sessão, o bloco receptor foi submetido a cortes sequenciais com espessura de 3µm, em que posteriormente foram depositados em lâminas de vidro sinalizadas. Todas as lâminas passaram pela coloração de hematoxilina-eosina e imuno-histoquímica.

A imuno-histoquímica foi realizada por meio da técnica da estreptavidinabiotina-peroxidase. Posteriormente à desparafinização e reidratação, foi realizada a recuperação antigênica por meio da técnica de banho-maria a 97°C com duração de 45 minutos em solução de citrato (pH=6), bloqueio da peroxidase endógena utilizando peróxido de hidrogênio 3%, lavagem com solução tampão fosfato (PBS) e incubação *overnight* com os anticorpos primários OGF α (PA 5-96570 1:300, Ph baixo, Thermofisher®), μ OP (A16939 ABclonal®1:300, Ph alto), κ OP (NFkB p65 PA5-27617 Thermofisher® 1: 750, Ph baixo) , δ OP (OPRD1 PA5-86357 Thermofisher® 1:300, Ph baixo) e NFkB (OPRK PA1- 24534 Thermofisher® 1:400,Ph baixo)

Posteriormente à incubação com o anticorpo primário, seguindo o tempo determinado pelo fabricante, as lâminas foram lavadas (PBS) e incubadas com anticorpo secundário biotilato por 30 minutos e, após a lavagem, incubadas com conjugado de peroxidase avidina-biotina ou sistema Envision® por 30 min. A revelação foi realizada

por meio da utilização de e 3,3'-Diamino-benzidina (DAB) (DAKO®) e a contracoloração com hematoxilina de Harris.

Para o controle positivo da reação imuno-histoquímica, foram coletadas amostras, por cortes convencionais, de cérebro humano e linfonodos, conforme sugerido pelo fabricante e, para controle negativo, utilizando-se da mesma técnica imuno-histoquímica supracitada, entretanto, omitindo a etapa de incubação com o anticorpo primário.

3.6 Análise imuno-histoquímica

As lâminas foram escaneadas utilizando o scanner do modelo MoticEasyScan em um aumento de 40x, após foram confeccionadas imagens de 10 campos nesse aumento que representasse a área tumoral, posteriormente as imagens foram exportadas para o formato TIF a fim de realizar uma avaliação quantitativa dos marcadores anti-OGFr.

As imagens foram exportadas para o software QuPath®, sendo possível tamanho e localização do campo desejado para determinar o percentual de células tumorais marcadas ou não, além de determinar a localização celular da marcação nuclear, citoplasmática e estromal entre positiva e negativa.

3.7 Análise Estatística

Os dados clínicos foram expressos em forma de frequência absoluta percentual e associados por meio do teste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson e os dados de imunoexpressão em forma de média e desvio-padrão, submetidos ao teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov, comparados por meio do teste de Mann-Whitney e correlacionados por meio da correlação de Spearman (dados não matamétricos). Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida global foram comparadas usando o teste de Log-Rank Mantel-Cox e pelo modelo de regressão de Cox. Todas as análises foram realizadas adotando uma confiança de 95% no software SPSS versão 20.0 para Windows.

4 RESULTADOS

4.1 caracterização da amostra

A amostra de estudo foi composta de 54 casos de pacientes com CCEO acompanhados no HHJ/ICC, sendo excluído um paciente devido impossibilidade de contagem celular totalizando 53 pacientes na composição final da pesquisa.

. Desses, 21 casos considerados como p16(+) e 32 foram considerados p16(-). A maior parte dos pacientes (n=38, 71,7%) eram do sexo masculino com idade acima de 60 anos (n= 39, 73,6%). O estadiamento mais frequente foi o T3/4 com (n=28, 52,8%) e com a presença de metástase linfonodal, representados por (n=30 62,5%). (Tabela 1)

Dentre as opções de tratamento utilizadas, a radioterapia foi a opção de escolha em 40 pacientes (n= 40, 75,5%), já a quimioterapia foi utilizada em 24 pacientes (45,3%). Além do mais, dentre todos os pacientes analisados 13 Pacientes (n=24,5) tinham histórico de fumo e 15 (n= 28,3%) tinham histórico de álcool. (Tabela 1)

Quando essas características foram associadas à imunexpressão para p16 pode-se observar que os pacientes aos quais foram indicados quimioterapia apresentavam positividade para p16 quando comparados àqueles em que a quimioterapia não foi indicada ($p = 0,011$). (Tabela 1)

4.2 Comparação dos imunomarcadores em pacientes p16+ e p16-

Dos tumores avaliados, o número de células com positividade para μ OP nuclear média foi de $57.20 \pm 36.02\%$ enquanto em citoplasma foi de 90.88 ± 22.04 e 55.42 ± 34.00 no estroma. Já o κ OP apresentou 1.98 ± 5.36 de marcação média positiva no núcleo, 48.26 ± 44.26 no citoplasma e 14.27 ± 28.70 no estroma. Em relação ao δ OP foi estabelecida uma relação nuclear média positiva de 16.67 ± 16.67 , à medida que no citoplasma foi de 92.73 ± 15.85 e 64.91 ± 31.80 de marcações positivas na região estromal. (Tabela 2)

A respeito dos tumores que foram marcados positivamente por OGFR podemos destacar uma porcentagem de 27.91 ± 25.74 em núcleo, 53.58 ± 39.23 em citoplasma e 30.55 ± 35.26 em estroma. Uma vez que os marcados por NFk β 65 representam 9.30 ± 18.71 em marcações no núcleo, 81.63 ± 34.60 em citoplasma e 64.04 ± 42.94 localizados em estroma tumoral. (Tabela 2)

Ademais, pode-se observar que a presença do κ OP estromal apresentou perda de expressão significativa nos tumores p 16+ quando comparados com o p 16- ($p = 0,020$) enquanto o OGFR nuclear foi significativamente mais expresso em p16+ que nos p16- ($p = 0,004$). (Tabela 2)

4.3 Correlação entre os marcadores analisados

Estabelecendo uma correlação entre os marcadores analisados nessa pesquisa podemos estabelecer que em tumores p16(-) houve uma correlação significativa entre expressão nuclear de μ OP com sua expressão estromal (p - valor = 0,007). Também houve correlação positiva entre μ OP citoplasmático e κ OP citoplasmático ($p=0.016$). Por sua vez, o κ OP nuclear mostrou correlação direta com a expressão de kappa opioide estromal ($p=0.027$), assim como κ OP citoplasmático com δ OP citoplasmático ($p=0.022$). (Tabela 3)

Houve também uma correlação inversa entre a expressão nuclear e estromal de delta opioide ($p=0.010$). O que significa que quanto mais δ OP no núcleo menos δ OP no estroma. A medida que pode-se estabelecer ainda uma relação direta entre a marcação citoplasmática e estromal do delta opioide ($p=0.040$). (Tabela 3)

Existe uma associação estatística significativa da expressão μ OP em estroma com OGFR nuclear ($p=0.001$) e estromal ($p=0.004$). Há ainda uma relação à interdependência de marcação de μ OP nuclear em citoplasma ($P<0.001$) e estroma ($p=0.023$) do OGFR. (Tabela 3)

Além disso, também foi possível delimitar uma correlação positiva entre OGFR nuclear com citoplasma ($p=0.002$) e estroma ($p<0.001$) ao se estabelecer um cruzamento entre os marcadores. Assim como a presença de OGFR em citoplasma apresenta uma correlação direta significativa com a presença de marcação de OGFR em estroma ($p=0.027$). (Tabela 3)

Ao evidenciar-se uma correlação entre a presença de μ OP no núcleo pode-se estabelecer uma relação positiva direta com a presença de NFkB citoplasmático ($p=0.006$). Assim como δ OP estromal com NFkB nuclear ($p=0.037$). Uma vez que ao analisar a quantidade de células NFkB estromal marcadas foi possível estabelecer uma relação significativa com a maior presença de μ OP em estroma ($p=0.001$) e NFkB citoplasmático ($p=0.011$). (Tabela 3)

Outrossim, em tumores de CCEO p16(+) se estabeleceu uma relação significativa entre a presença de μ OP em núcleo, citoplasma e estroma, entretanto a presença de μ OP em citoplasma apresentou relação direta com estroma.

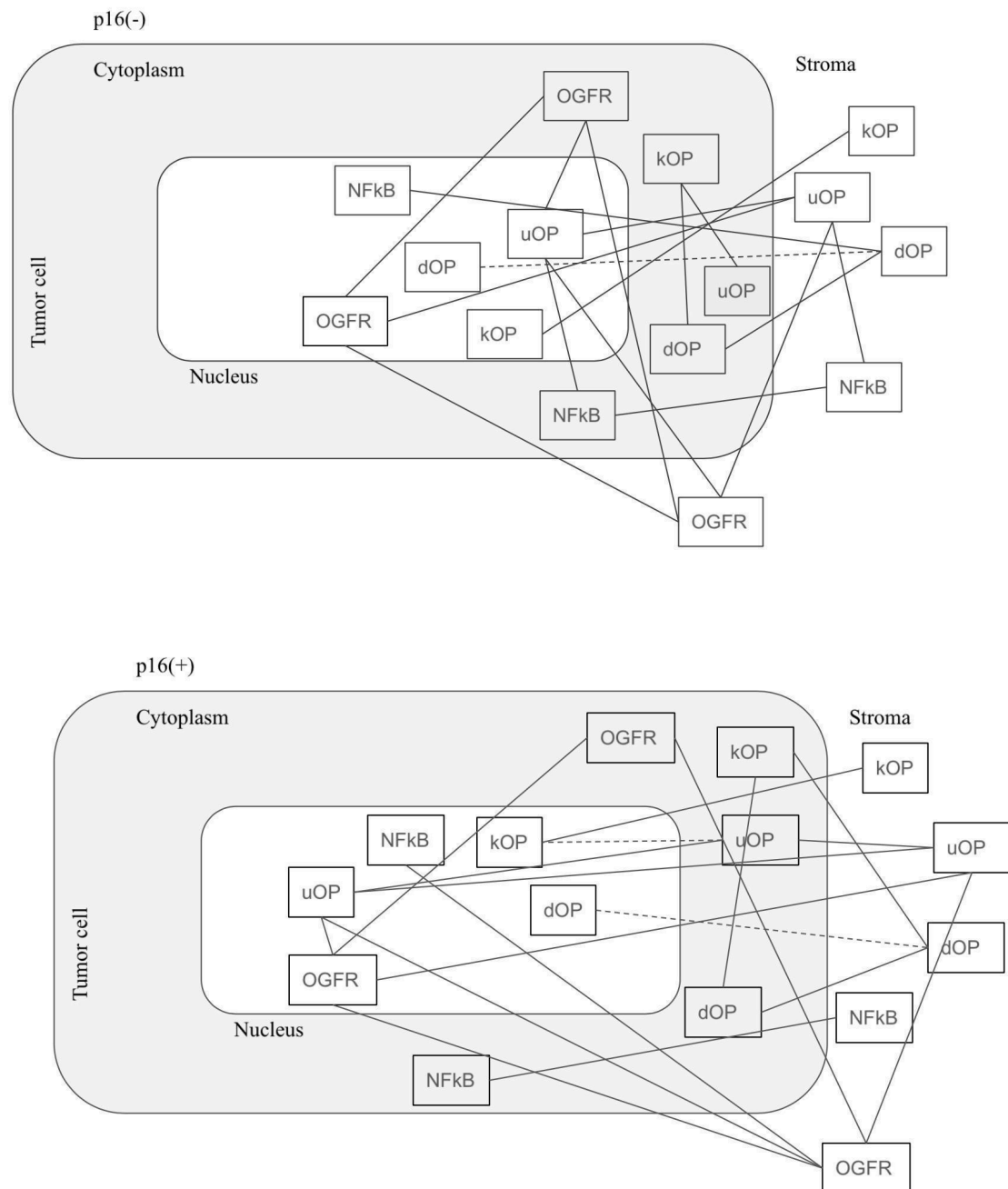
Houve uma correlação inversa entre a expressão μ OP tumor citoplasmático com κ OP nuclear. Já o κ OP presente no núcleo evidenciou uma relação com δ OP estromal. outro ponto estatisticamente significante para o κ OP é que quando está mais presente em citoplasma também há aumento em citoplasma e estroma de δ OP

A partir da presença de δ OP nuclear pode-se estabelecer uma correlação inversa com δ OP estromal. Já a marcação de δ OP no citoplasma possui uma relação direta significativa com a presença de OGFR estromal.

Além disso, de acordo com os resultados analisados é possível estabelecer uma relação entre OGFR nuclear com μ OP nuclear e estromal. Verifica-se também uma associação significativamente direta entre OGFR estromal com OGFR nuclear.

Já o aumento de OGFR estromal apresentou uma correlação significativa com a expressão de μ OP em núcleo, μ OP em estroma, OGFR em núcleo e OGFR em citoplasma. além disso, é possível estabelecer uma relação entre a presença de NFkB em núcleo com a marcação de OGFR estromal. Além da associação positiva entre NFkB estromal e citoplasmático.

Figura 1: esquema de correlação entre os marcadores analisados em tumores p16(-) e p16(+)



4.4 Análise da sobrevida global

O tempo médio da sobrevida global dos tumores p16 (-) foi de 57.53 ± 8.43 (41.00-74.05) e o de tumores p16 (+) foi de 75.92 ± 11.14 (54.08-97.76). Dessa forma não houve diferença significativa na sobrevida global baseado na apenas imunoeexpressão de p16. (Tabela 4)

De acordo com os resultados obtidos no estudo o sexo, a idade, o estadiamento e o hábito de fumar ou beber não demonstraram associação significativa com a sobrevida global dos pacientes tanto p16 (+) quando p16(-). Porém pacientes que foram submetidos a Radioterapia mostraram melhor sobrevida global em comparação aos pacientes não irradiados ($p=0,023$) em tumores p16(-). (Tabela 4)

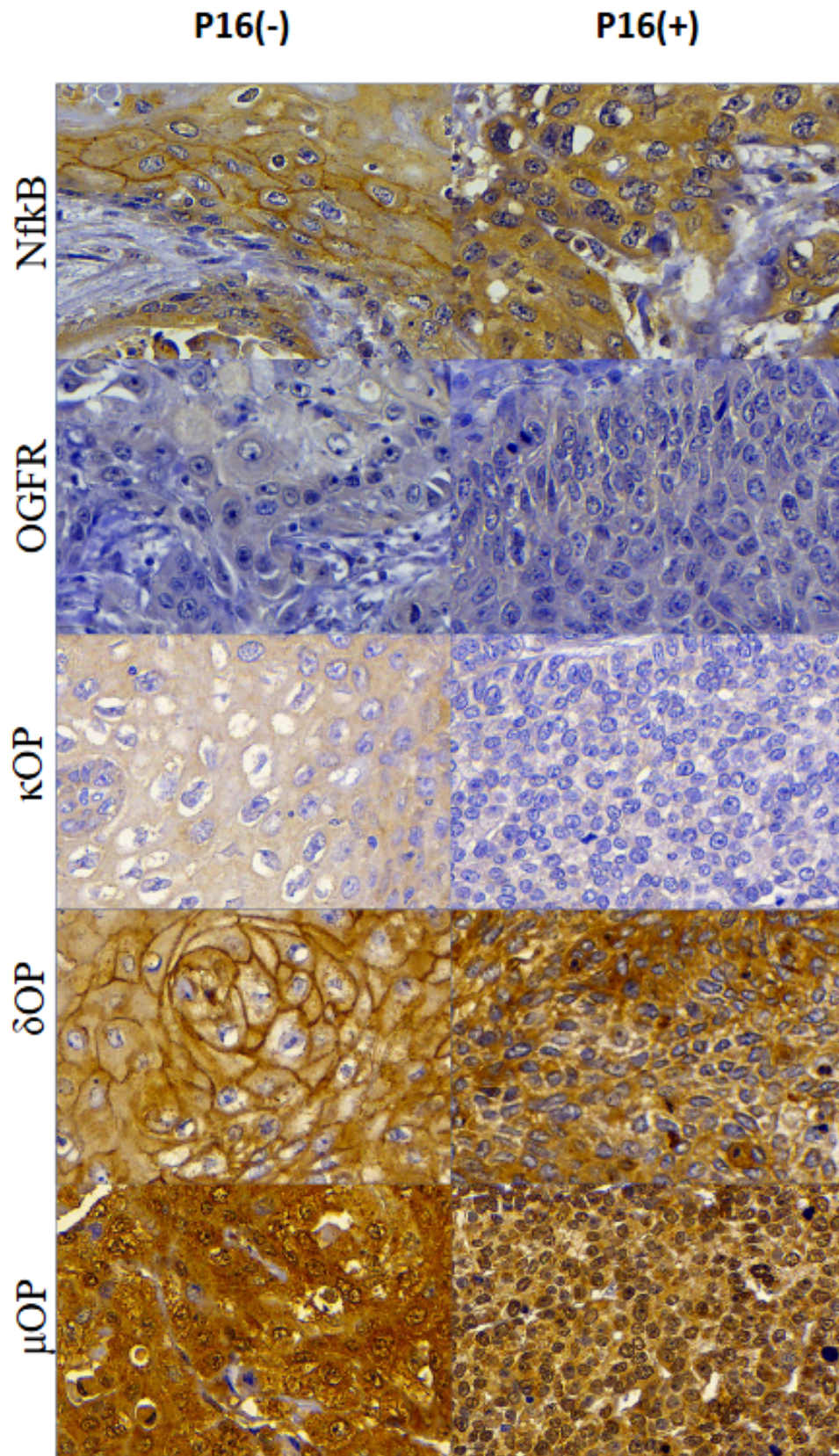
Dentre os tumores que receberam como tratamento adjuvante a quimioterapia, estes apresentaram uma melhor sobrevida global nos tumores p16 (+) ($p= 0,016$). O que demonstra que o tratamento adjuvante de radioterapia e quimioterapia melhora o prognóstico desses pacientes. (Tabela 4)

A baixa expressão de μ OP nos tumores p16 (-) está associada a melhor sobrevida global, uma vez que a média de sobrevida foi maior ($p= 0,013$ e $p=0,044$). Já nos tumores p16 (+) isso acontece tanto nos marcadores nucleares presentes como também em ambiente estromal. (Tabela 4)

Já a perda de expressão de δ OP nuclear ($p= 0,007$) possui uma relação com a melhor sobrevida global em a tumores p16 (-). E em citoplasma e estroma a perda de expressão está associada a melhor sobrevida global ($p= 0,034$ e $p= 0,007$). (Tabela 4)

Na pesquisa realizada, a presença de OGFR no núcleo é considerado um marcador de bom prognóstico em relação a sobrevida global para tumores p16 (+) ($p= 0,022$). Assim também como a perda de expressão de OGFR em estroma está associada a melhor prognóstico. ($p=0,033$). (Tabela 4)

Figura 2- Padrão de imunexpressão tumoral dos marcadores μ OP, δ OP, κ OP, OGFR Nf κ B em região nuclear e estromal



FONTE: Próprio autor

5 DISCUSSÃO

O CCEO apresenta maior incidência em indivíduos de faixa etária mais avançada, estando tradicionalmente associado a histórico prolongado e intenso de exposição a fatores de risco clássicos, especialmente tabagismo e etilismo. (Sung H et al.,2021). O que é confirmado a partir da caracterização da amostra desse estudo, uma vez que revelou um predomínio de pacientes do sexo masculino e com idade superior a 60 anos tanto para tumores p16(+) como p16(-), achados compatíveis com o perfil epidemiológico clássico do CCEO descrito na literatura.

A amostra analisada evidenciou a elevada proporção de tumores classificados em estágios avançados (T3/T4), frequentemente associados à presença de comprometimento linfonodal, achado que corrobora a tendência de diagnóstico tardio descrita para o CCEO. O estudo de Ferris (2023) afirma que esse perfil clínico pode impactar negativamente os desfechos oncológicos, uma vez que está relacionado a maior agressividade tumoral e pior prognóstico, reforçando a necessidade de identificação de biomarcadores capazes de auxiliar na estratificação prognóstica e no direcionamento terapêutico. (Ferris; Westra, 2023).

Verificou-se ainda uma associação significativa entre a indicação de quimioterapia e a positividade para p16, sugerindo uma influência da expressão p16 + na determinação da conduta terapêutica que influenciam também na sobrevida. A compreensão dos mecanismos responsáveis pela maior radiosensibilidade do carcinoma orofaríngeo p16+ é fundamental para o aprimoramento da estratificação prognóstica e para a individualização terapêutica. (Chen AM., 2025).

Embora diversas vias moleculares tenham sido propostas para explicar a carcinogênese, incluindo alterações no reparo do DNA e na regulação do ciclo celular, ainda são necessários estudos adicionais para esclarecer os mecanismos predominantes envolvidos. Assim, o p16 reforça seu papel não apenas como marcador prognóstico, mas também como possível indicador preditivo de resposta terapêutica. (Chen AM., 2025).

Os níveis de expressão do κOP em diferentes localizações intracelulares podem prever o prognóstico de pacientes com tumores. Dessa forma o κOP desempenha um papel importante no desenvolvimento do câncer, podendo promover ou inibir o crescimento, a metástase e afetar o prognóstico do paciente.(Zhang et al.,2013).

De acordo com os resultados obtidos no nosso estudo podemos determinar que a baixa expressão de κ OP em região estromal está mais evidenciada em tumores de orofaringe p16 +, que biologicamente tendem a apresentar melhores prognósticos, então sugere-se que o κ OP pode ser um modulador de prognóstico do microambiente tumoral na orofaringe quanto a sua imunexpressão estromal.

Assim também como o OGFR, quando presente em núcleo foi mais expresso em p16+ que nos p16-, o que indica que a presença de OGFR está associado a melhor prognóstico tumoral, uma vez que a superexpressão de OGFR pode ativar p16 e p21, resultando em inibição do crescimento e migração tumoral em carcinomas hepatocelulares. (Jin; Jin., 2024)

No estudo de Zhang (2013) a alta expressão nuclear de κ OP foi significativamente relacionada com metástase linfonodal e conseqüentemente com a baixa sobrevida, entretanto não observaram outras possibilidades de correlações estatisticamente significantes entre a expressão de κ OP e outras características clínicas. O que condiz com os achados do nosso estudo, visto que em tumores p16(-), os quais de acordo com a literatura apresentam pior prognóstico. Dessa forma, houve uma relação de superexpressão de κ OP ao traçar uma correlação entre núcleo e estroma celular, relevância que não foi evidenciada em tumores p16(+). (Zhang et al.,2013).

Os casos de carcinoma espinocelular do esôfago com alta expressão de μ OP no citoplasma apresentaram maior probabilidade de metástase linfonodal. dessa forma o microambiente tumoral é influenciado pela presença desse marcador. O aumento da expressão do receptor μ OP em núcleo, citoplasma e estroma nos tumores p16+ pode estar relacionado à modulação transcricional induzida pelas oncoproteínas do HPV, além da intensa interação imunoestromal característica dessas neoplasias. Considerando que o MOR ativa vias como PI3K/AKT e MAPK, sua superexpressão pode refletir maior atividade proliferativa e remodelação tumoral (Zhang et al., 2021).

De acordo com os resultados do estudo embora a presença de μ OP no citoplasma possua relação inversa a presença de κ OP em núcleo a literatura não é clara ao elucidar uma relação entre a translocação dos marcadores e o significado fisiológico de tal estatística.

A elevação da expressão do receptor μ OP nuclear e estromal pode apresentar relação com a expressão citoplasmática e estromal do OGFR, sugerindo possível

interação funcional entre esses sistemas no microambiente tumoral. Considerando que o μ OP está frequentemente associado à ativação de vias pró-proliferativas, enquanto o eixo OGF–OGFr exerce papel regulador negativo do ciclo celular, as coexpressões subcelulares podem refletir um equilíbrio dinâmico entre sinais de progressão e mecanismos de controle proliferativo. Essa interação compartimentalizada pode contribuir para a modulação do comportamento biológico tumoral e influenciar desfechos clínicos (Dantas et al., 2023).

O aumento da expressão do receptor μ OP no núcleo e no estroma em tumores HPV - pode estar associado a um perfil biológico mais agressivo, enquanto a presença estromal pode indicar participação na modulação do microambiente tumoral. Em conjunto, essa distribuição compartimental sugere possível contribuição do μ OP para maior invasividade e pior prognóstico nesses tumores (Dantas et al., 2023).

Foi observada correlação inversa significativa entre a expressão nuclear e estromal do δ OP, indicando que níveis elevados de expressão nuclear estão associados a menor expressão no estroma, e vice-versa. Esse achado sugere uma possível redistribuição compartimental do receptor ou mecanismos regulatórios distintos entre os compartimentos celular e microambiental, o que pode refletir diferenças funcionais na atuação do δ OP dentro da dinâmica tumoral (Tripolt et al., 2021).

A correlação inversa observada entre a expressão citoplasmática de μ OP e κ OP nuclear sugere possível regulação cruzada entre subtipos opioides, refletindo equilíbrio funcional entre vias proliferativas e moduladoras do crescimento tumoral.

Nos tumores p16 +, a correlação inversa entre δ OP nuclear e estromal pode indicar redistribuição funcional do receptor, possivelmente associada à internalização e sinalização intracelular. A associação direta entre δ OP citoplasmático e OGFR estromal sugere interação entre sinalização proliferativa tumoral e mecanismos regulatórios mediados pelo eixo OGF–OGFR no microambiente. Ademais, a correlação entre OGFR nuclear e μ OP nuclear e estromal aponta para possível integração entre o sistema opioide clássico e o eixo regulador do crescimento celular. A relação direta entre OGFR estromal e nuclear reforça a hipótese de ativação coordenada desse sistema em diferentes compartimentos tumorais (Jin; Jin., 2024).

A correlação observada entre μ OP nuclear e NF- κ B citoplasmático, bem como entre δ OP estromal e NF- κ B nuclear, sugere possível acoplamento funcional entre o sistema opioide e a via inflamatória NF- κ B. Evidências experimentais demonstram que a ativação de receptores opioides pode induzir sinalização via PI3K/AKT culminando na ativação do NF- κ B em cancer de ovário, fator central na regulação de inflamação, sobrevivência celular e progressão tumoral. A associação entre μ OP estromal e aumento de NF- κ B reforça a hipótese de que o sistema opioide participe da modulação inflamatória do microambiente tumoral. (Mao et al.,2025).

No presente estudo, observou-se que pacientes com tumores p16- submetidos à radioterapia apresentaram melhor sobrevida global quando comparados aos não irradiados. Considerando que os carcinomas de orofaringe p16- estão frequentemente associados a comportamento biológico mais agressivo, o controle fisiológico local promovido pela radioterapia pode exercer um papel determinante no desfecho clínico positivos pacientes. partindo do pressuposto que os CCEO p16+ são geneticamente diferentes de tumores p16- em relação aos padrões de sobrevida, essa é uma questão clínica de grande relevância (Ang et al.,2010).

Zhang et al., (2015) estabeleceu a partir do seu estudo uma associação significativa entre a expressão citoplasmática do receptor μ opioide e a presença de metástases linfonodais em carcinoma de células escamosas. Esse achado sugere uma influência do μ OP na progressão tumoral especialmente nos processos relacionados à disseminação metastática (Zhang et al., 2015). Fator que influencia diretamente na sobrevida do paciente e pode ser evidenciado de acordo com os resultados do nosso estudo, uma vez que a baixa expressão em núcleo e citoplasma de μ op em tumores de CCEO p16(-) está associado a melhor sobrevida global, pois se observa que a média de sobrevida nesses casos foi maior. O que ressalta a importância da imunexpressão de μ op como marcador de sobrevida em CCEO p16(-).

Ao traçar uma relação entre sobrevida livre de doença e sobrevida global com expressão de μ OP, a análise multivariada do estudo de Zhang demonstrou que quanto maior a taxa de expressão pior a sobrevida do paciente. (ZHANG et al., 2020).

Um estudo in vitro analisou o efeito do OGF sobre a proliferação celular em câncer de ovário e concluiu que o eixo OGF-OGFr, demonstrou efeito inibitório

dose-dependente sobre a proliferação celular quando presentes em citoplasma e núcleo. De forma que a redução do crescimento tumoral foi revertida após o silenciamento do OGFR, evidenciando sua dependência funcional. Além disso, observou-se aumento na expressão de p16 e p21, sugerindo que o efeito antiproliferativo esteja relacionado à regulação do ciclo celular e seja exercido pelo OGFR (Donahue; Mclaughlin; Zagon, 2012). o que está de acordo com os resultados obtidos nos nossos estudos, visto que a presença de OGFR em núcleo é considerado um marcador de bom prognóstico para a média de sobrevida de tumores de orofaringe p16(+).

A presença do receptor δ OP tem sido associada à indução de migração e metástase em células de câncer de mama, mediada pela ativação da via de sinalização oncogênica JAK1/2-STAT3, o que pode favorecer a progressão tumoral por meio da intensificação da transição epitélio-mesenquimal. Adicionalmente, análises de dados demonstraram associações significativas entre a elevada expressão de δ OP e desfechos clínicos desfavoráveis, incluindo recorrência tumoral e redução da sobrevida, em carcinomas espinocelulares de cabeça e pescoço, língua e ovário. (Tripolt et al., 2021).

Em razão que a perda de expressão de δ OP tem melhor sobrevida global em tumores p16 (-) que nos tumores p 16 (+) a literatura não esclarece a causa de tal interferência direta na sobrevida ao comparar os dois grupos, entretanto há uma convergência com o estudo de (Tripolt et al., 2021). Ao se analisar que a perda de expressão de delta op na região tumoral está associado à melhor sobrevida global.

Este estudo apresenta limitações relacionadas ao seu delineamento retrospectivo, ao tamanho amostral reduzido associado a possíveis falhas documentais de prontuários e as limitações inerentes à imuno-histoquímica quanto ao estado de ativação dos marcadores analisados. Assim como a falta de estudos relacionados à temática do comportamento de receptores opioides no microambiente tumoral na literatura.

6 CONCLUSÃO

Os resultados indicam que o sistema opioide participa ativamente da biologia do carcinoma de células escamosas de orofaringe de forma dependente do status de p16, interagindo com OGFR e NF- κ B na modulação tumoral e inflamatória. Em tumores p16(-), menor expressão de μ OP e δ OP associou-se a melhor prognóstico, enquanto, nos p16(+), a interação μ OP-OGFR e a presença nuclear de OGFR sugerem efeito antiproliferativo. Assim, esses marcadores configuram potenciais biomarcadores prognósticos e alvos terapêuticos, embora estudos adicionais sejam necessários para elucidar seus mecanismos e aplicações clínicas.

REFERÊNCIAS

- ANG, K. K. *et al.* Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 363, n. 1, p. 24-35, 2010. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa0912217> . Acesso em: 12 jun. 2024.
- BRAY, F. *et al.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, New York, v. 74, n. 3, p. 229-263, 2024. Disponível em: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21834>. Acesso em: 17 jan. 2026.
- CHEN, A. M. *et al.* HPV-mediated radiosensitivity in oropharyngeal squamous cell carcinoma: molecular mechanisms and cellular pathways. **Current Oncology Reports**, New York, v. 27, n. 5, p. 634-641, 2025. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11912-025-01666-2>. Acesso em: 14 de fev. 2026.
- DANTAS, T. S. *et al.* Mu and kappa opioid receptor immunolabeling indicates the prognosis of oropharyngeal squamous cell carcinoma: a cross-sectional observational study. **Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 124, n. 6, p. 101554, 2023. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2468785523001751?via%3Dihub> . Acesso em: 25 jun. 2025.
- DANTAS, T. S. Perfil da imunoexpressão de receptores opioides em lesões potencialmente malignas e no carcinoma de células escamosas de boca e orofaringe e correlação clínico-patológica com marcadores de proliferação e morte celular. 2021. 94 f. Tese (Doutorado em Odontologia) - Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2021. Disponível em: <http://repositorio.ufc.br/handle/riufc/60778>. Acesso em: 14 de fev. 2026.
- DANTAS, T. S. *et al.* Influence of educational level, stage, and histological type on survival of oral cancer in a Brazilian population: a retrospective study of 10 years observation. **Medicine**, Philadelphia, v. 95, n. 3, p. e2314, 2016. Disponível em: https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2016/01190/influence_of_educational_level,_stage,_and.5.aspx Acesso em: 10 jun. 2025.
- DE SOUSA, A. M. *et al.* Analysis of the immunoexpression of opioid receptors and their correlation with markers of angiogenesis, cell proliferation and apoptosis in breast cancer. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, Bangkok, v. 22, n. 2, p. 633, 2021. Disponível em: https://journal.waocp.org/article_89498.html . Acesso em: 12 jul. 2024.
- DONAHUE, R. N.; MCLAUGHLIN, P. J.; ZAGON, I. S. Under-expression of the opioid growth factor receptor promotes progression of human ovarian cancer. **Experimental Biology and Medicine**, Thousand Oaks, v. 237, n. 2, p. 167-177, 2012.

Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1258/ebm.2011.011321> .
Acesso em: 10 out. 2025.

DUARTE, D. F. Opium and opioids: a brief history. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, Rio de Janeiro, v. 55, n. 1, p. 135-146, 2005. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rba/a/jphPg6dLHxQJDsxGtgmhjfJ/?lang=pt> . Acesso em: 01 nov. 2025.

FERRIS, R. L.; WESTRA, W. Oropharyngeal carcinoma with a special focus on HPV-related squamous cell carcinoma. **Annual Review of Pathology**, Palo Alto, v. 18, p. 515-535, 2023. Disponível em: <https://www.annualreviews.org/content/journals/10.1146/annurev-pathmechdis-031521-041424> . Acesso em: 17 dez. 2025.

GOPALAKRISHNAN, L. et al. Opioid receptors signaling network. **Journal of Cell Communication and Signaling**, Paris, v. 16, n. 3, p. 475-483, 2022. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12079-021-00653-z> . Acesso em: 04 jan. 2026

HEDNER, T.; CASSUTO, J. Opioids and opioid receptors in peripheral tissues. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, Oslo, v. 22, supl. 130, p. 27-46, 1987. <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/00365528709090997>. Acesso em: 28 ago. 2025.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). **Estimativa 2026: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2026. 168 p. Disponível em: <https://ninho.inca.gov.br/jspui/handle/123456789/17914> Acesso em: 12 fev. 2026.

JIN, Z.; JIN, Y. Opioid growth factor receptor overexpression exerts anti-hepatocellular carcinoma effects by activating p16 and p21 to inhibit proliferation and migration of HepG2 cells. **Folia Histochemica et Cytobiologica**, v. 62, n. 4, p. 180-190, 2024. Disponível em: https://journals.viamedica.pl/fovia_histochemica_cytobiologica/article/view/101622 . Acesso em: 03 jan. 2026.

KAPITZKE, D.; VETTER, I.; CABOT, P. J. Endogenous opioid analgesia in peripheral tissues and the clinical implications for pain control. **Therapeutics and Clinical Risk Management**, Auckland, v. 1, n. 4, p. 279-297, 2005. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/epdf/10.2147/tcrm.s12160394?needAccess=true> . Acesso em: 10 jan. 2026.

LECHNER, M. *et al.* HPV-associated oropharyngeal cancer: epidemiology, molecular biology and clinical management. **Nature Reviews Clinical Oncology**, London, v. 19, n. 5, p. 306-327, 2022. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41571-022-00603-7> . Acesso em: 06 dez. 2025.

LEVI, L. *et al.* Effect of opioid receptor activation and blockage on the progression and response to treatment of head and neck squamous cell carcinoma. **Journal of Clinical**

- Medicine**, Basel, v. 12, n. 4, p. 1277, 2023. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2077-0383/12/4/1277> . Acesso em: 30 mar. 2025.
- LIM, Y. X. *et al.* Clinical, morphologic and molecular heterogeneity of HPV-associated oropharyngeal cancer. **Oncogene**, London, v. 42, n. 40, p. 2939-2955, 2023. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41388-023-02819-y> Acesso em: 15 dez. 2025.
- LYDIATT, W.M. *et al.* Head and Neck Cancers—Major Changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual. **A Cancer Journal for Clinicians**, New York, v. 67, n. 2, p. 122-137, 2017 Disponível em: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21389> Acesso em: 23 set. 2024.
- MACHELSKA, H. *et al.* Opioid receptors in immune and glial cells—implications for pain control. **Frontiers in Immunology**, Lausanne, v. 11, p. 472575, 2020. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2020.00300/full> . Acesso em: 12 dez. 2024.
- MACHIELS, J. P. *et al.* Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: clinical practice guidelines. **Annals of Oncology**, Oxford, v. 31, n. 11, p. 1462-1475, 2020. Disponível em: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)39949-X/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)39949-X/fulltext) Acesso em: 27 out. 2025.
- MAO, H.; ZHAO, X.; SUN, S. C. NF- κ B in inflammation and cancer. **Cellular & Molecular Immunology**, Beijing, v. 22, n. 8, p. 811-839, 2025. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41423-025-01310-w> . Acesso em: 12 jan. 2026.
- MCLAUGHLIN, P. J. *et al.* Defects in the opioid growth factor receptor in human squamous cell carcinoma of the head and neck. **Cancer**, New York, v. 97, n. 7, p. 1701-1710, 2003. Disponível em: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.11237> . Acesso em: 10 jun. 2025.
- MCLAUGHLIN, P. J.; ZAGON, I. S. The opioid growth factor–opioid growth factor receptor axis: homeostatic regulator of cell proliferation and its implications for health and disease. **Biochemical Pharmacology**, Oxford, v. 84, n. 6, p. 746-755, 2012. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0006295212003619?via%3Dihub> . Acesso em: 13 dez. 2025.
- MORK, J. *et al.* Human papillomavirus infection as a risk factor for squamous-cell carcinoma of the head and neck. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 344, n. 15, p. 1125-1131, 2001. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM200104123441503> Acesso em: 13 dez. 2025.
- DE OLIVEIRA FILHO, O. V. *et al.* Mismatch repair proteins in oropharyngeal squamous cell carcinoma: a retrospective observational study. **Head and Neck Pathology**, New York, v. 15, n. 3, p. 803-816, 2021. Disponível em:

<https://link.springer.com/article/10.1007/s12105-021-01286-9> . Acesso em: 04 jan. 2026.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Câncer. 2022. Disponível em: <https://www.who.int/newsroom/fact-sheets/detail/cancer>. Acesso em: 08 de fev. 2026.

PANARESE, I. *et al.* Oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma: prognostic and predictive parameters in the etiopathogenetic route. **Expert Review of Anticancer Therapy**, London, v. 19, n. 2, p. 105-119, 2019. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14737140.2019.1561288#> . Acesso em: 08 de fev. 2026.

SHANG, Y.; FILIZOLA, M. Opioid receptors: structural and mechanistic insights into pharmacology and signaling. **European Journal of Pharmacology**, Amsterdam, v. 763, p. 206-213, 2015. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0014299915300078?via%3DiHub> . Acesso em: 26 jan. 2026.

SHINOMIYA, H.; NIBU, K. Etiology, diagnosis, treatment, and prevention of human papilloma virus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. **International Journal of Clinical Oncology**, Tokyo, v. 28, p.975-981, 2023. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10147-023-02336-8#citeas> . Acesso em: 04 fev. 2026.

SINGLETON, P. A. *et al.* Increased μ -opioid receptor expression in metastatic lung cancer. **British Journal of Anaesthesia**, Oxford, v. 113, supl. 1, p. i103-i108, 2014. Disponível em: https://academic.oup.com/bja/article-abstract/113/suppl_1/i103/2919930?login=false . Acesso em: 08 de fev. 2026.

STEIN, C. Opioid receptors. **Annual Review of Medicine**, Palo Alto, v. 67, p. 433-451, 2016. Disponível em: https://academic.oup.com/bja/article-abstract/113/suppl_1/i103/2919930?login=false . Acesso em: 14 jun. 2025.

SUNG, H. *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, New York, v. 71, n. 3, p. 209-249, 2021. Disponível em: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21660> . Acesso em: 06 abr. 2025.

TRIPOLT, S. *et al.* Opioids drive breast cancer metastasis through the δ -opioid receptor and oncogenic STAT3. **Neoplasia**, New York, v. 23, n. 2, p. 270, 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1476558621000014> . Acesso em: 08 de fev. 2026

YE, Y. *et al.* Advances in head and neck cancer pain. **Journal of Dental Research**, Thousand Oaks, v. 101, n. 9, p. 1025-1033, 2022. Disponível em:

<https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/00220345221088527> . Acesso em: 10 ago. 2025.

ZAGON, I. S. et al. Molecular characterization and distribution of the opioid growth factor receptor (OGFr) in mouse. *Molecular Brain Research*, Amsterdam, v. 84, n. 1-2, p. 106-114, 2000. Disponível em:
https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169328X00002321?casa_token=IcUvg3OcK5kAAAAA:___CYZukKwFDryHXEyWzV45WIOCnN29nk-Nin2PPowD_Qy9-78L0fvGiTFgDqwhs386cK8mLm68Ms. Acesso em: 08 de fev. 2026.

ZAGON, I. S. *et al.* T lymphocyte proliferation is suppressed by the opioid growth factor ([Met5]-enkephalin)–opioid growth factor receptor axis: implication for the treatment of autoimmune diseases. *Immunobiology*, Jena, v. 216, n. 5, p. 579-590, 2011. Disponível em:
https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0171298510001841?casa_token=JZqHYmtZqGUAAAAA:LliW2JUmrVnPdfUqiKWJ_v4ORFej3Jt_SG-uimB_oClGUWEnMuD1i396m3ASXmDrURIUZp2AOWrl . Acesso em: 14 jul. 2024.

ZAGON, I. S.; DONAHUE, R. N.; MCLAUGHLIN, P. J. Opioid growth factor–opioid growth factor receptor axis is a physiological determinant of cell proliferation in diverse human cancers. *American Journal of Physiology*, Bethesda, v. 297, n. 4, p. R1154-R1161, 2009. Disponível em:
<https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpregu.00414.2009> . Acesso em: 12 out. 2025.

ZAGON, I. S.; VERDERAME, M. F.; MCLAUGHLIN, P. J. The biology of the opioid growth factor receptor (OGFr). *Brain Research Reviews*, Amsterdam, v. 38, n. 3, p. 351-376, 2002. Disponível em:
https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165017301001606?casa_token=P-pyTAE7-XUAAAAA:kGdL0pZbT2wuH7A4YuGhTnEz8gks1HK7Ic9VgrpWXO7Iw0-yCym_-GDC46HOgfHp4Sf-iFquD96 . Acesso em: 14 out. 2025.

ZHANG, Y-F. *et al.* κ -Opioid receptor in the nucleus is a novel prognostic factor of esophageal squamous cell carcinoma. *Human Pathology*, v. 44, n. 9, p. 1756-1765, 2013. Disponível em:
https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0046817713000646?casa_token=kAJXCYlqdgYAAAAA:EyIrpTSewvTTBiPCxDZmI7jxWMSLmhHc6vcsWHF-nzhX36DQO3aGvQqRHbGPPu-PPKZPp6D6QByr Acesso em: 14 out. 2025.

ZHANG, Y.-F. *et al.* Association of mu-opioid receptor expression with lymph node metastasis in esophageal squamous cell carcinoma. *Diseases of the Esophagus*, Oxford, v. 28, n. 2, p. 196-203, 2015. Disponível em:
<https://academic.oup.com/dote/article-abstract/28/2/196/2328644?login=false> . Acesso em: 19 jan. 2026.

ZHANG, H. *et al.* Targeting the mu-opioid receptor for cancer treatment. *Current Oncology Reports*, New York, v. 23, p. 111, 2021. Disponível em:
<https://link.springer.com/article/10.1007/s11912-021-01107-w> . Acesso em: 17 jul. 2025.

ZHANG, H. *et al.* Increased μ -opioid receptor expression is associated with reduced disease-free and overall survival in laryngeal squamous cell carcinoma. **British Journal of Anaesthesia**, Oxford, v. 125, n. 5, p. 722-729, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0007091220306516> . Acesso em: 08 de fev. 2026.

APÊNDICE A - Tabela 1: Caracterização da amostra de pacientes com câncer de orofaringe tratamentos cirurgicamente p16(-) e p16(+)

	Total	p16		p-Valor
		-	+	
Sexo				
Masculino	38 (71.7%)	24 (75.0%)	14 (66.7%)	0,510
Feminino	15 (28.3%)	8 (25.0%)	7 (33.3%)	
Idade				
Até 60	14 (26.4%)	7 (21.9%)	7 (33.3%)	0,355
>60	39 (73.6%)	25 (78.1%)	14 (66.7%)	
Estadiamento clínico				
T1/2	25 (47.2%)	15 (46.9%)	10 (47.6%)	0,958
T3/4	28 (52.8%)	17 (53.1%)	11 (52.4%)	
Número de linfonodos acometidos				
N0	18 (37.5%)	12 (42.9%)	6 (30.0%)	0,364
N+	30 (62.5%)	16 (57.1%)	14 (70.0%)	
Radioterapia				
Sim	40 (75.5%)	22 (68.8%)	18 (85.7%)	0,160
Não	13 (24.5%)	10 (31.3%)	3 (14.3%)	
Quimioterapia				
Sim	24 (45.3%)	10 (31.3%)	14 (66.7%)*	0,011
Não	29 (54.7%)	22 (68.8%)*	7 (33.3%)	
Histórico de Fumo				
Sim	13 (24.5%)	9 (28.1%)	4 (19.0%)	0,453
Não	40 (75.5%)	23 (71.9%)	17 (81.0%)	
Histórico de etilismo				
Sim	15 (28.3%)	7 (21.9%)	8 (38.1%)	0,200
Não	38 (71.7%)	25 (78.1%)	13 (61.9%)	

*p<0,05, teste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson (n, %).

APÊNDICE B - Tabela 2: Comparação dos imunomarcadores μ OP; κ OP; δ OP; OGFR e NFkB em pacientes com câncer de orofaringe tratamentos cirurgicamente p16(-) e p16(+)

	Total	p16		p-Valor
		-	+	
uOP tumor nucleo	57.20±36.0 2	50.11±35.95	66.78±34.8 7	0,150
uOP tumor citoplasma	90.88±22.0 4	86.01±28.1 0	97.46±4.25	0,105
uOP estroma	55.42±34.0 0	48.79±35.7 8	64.38±30.1 5	0,154
kOP tumor nucleo	1.98±5.36	2.63±6.89	1.17±2.41	0,411
kOP tumor citoplasma	48.26±44.2 6	42.44±45.8 8	57.13±41.1 4	0,241
kOP estroma	14.27±28.7 0	23.85±35.8 7	2.44±5.28	0,020
dOP tumor nucleo	16.67±16.6 7	19.34±17.7 0	12.83±14.7 5	0,235
dOP tumor citoplasma	92.73±15.8 5	91.21±15.6 1	94.91±16.4 4	0,480
dOP estroma	64.91±31.8 0	60.93±31.2 6	70.23±32.8 2	0,400
OGFR tumor nucleo	27.91±25.7 4	18.50±18.5 8	42.33±28.9 9	0,004
OGFR tumor citoplasma	53.58±39.2 3	49.33±40.7 8	60.09±37.1 3	0,416
OGFR estroma	30.55±35.2 6	21.39±31.2 2	42.75±37.6 4	0,076
NFkBp65 tumor nucleo	9.30±18.71	5.56±10.91	14.90±25.9 1	0,123
NFkBp65 tumor citoplasma	81.63±34.6 0	80.10±35.3 4	83.92±34.4 8	0,737
NFkBp65 estroma	64.04±42.9 4	61.18±44.1 0	68.34±42.1 6	0,611

*p<0,05, teste Mann-Whitney (média±DP).

APÊNDICE C - Tabela 3: Correlação entre os imunomarcadores μ OP; κ OP; δ OP; OGFR e NFkB analisados em pacientes com câncer de orofaringe tratamentos cirurgicamente p16(-) e p16(+)

		uOP			kOP			dOP			OGFR			NFkB p65		
		Nucleo	Citoplasma	Estroma	nucleo	Citoplasma	Estroma	nucleo	Citoplasma	Estroma	nucleo	Citoplasma	Estroma	nucleo	Citoplasma	Estroma
p16 = - uOP tumor nucleo	r=	-	0.341	0.550*	-0.120	0.124	0.048	0.164	-0.086	-0.179	0.380	0.763*	0.532*	-0.051	0.580*	0.420
	p-Valor	-	0.111	0.007	0.625	0.573	0.846	0.489	0.720	0.493	0.089	<0.001	0.023	0.825	0.006	0.058
uOP tumor citoplasma	r=	-	-	-0.027	-0.298	0.495*	0.108	-0.045	0.358	0.188	0.101	0.276	0.384	-0.191	0.210	-0.110
	p-Valor	-	-	0.902	0.215	0.016	0.658	0.851	0.121	0.470	0.662	0.225	0.116	0.407	0.360	0.635
uOP estroma	r=	-	-	-	0.207	-0.109	-0.044	-0.063	-0.181	-0.078	0.668*	0.398	0.650*	0.297	0.233	0.665*
	p-Valor	-	-	-	0.396	0.620	0.857	0.793	0.444	0.766	0.001	0.074	0.004	0.192	0.309	0.001
kOP tumor nucleo	r=	-	-	-	-	-0.306	0.481*	-0.211	0.117	0.084	0.306	0.026	-0.153	0.455	-0.327	-0.167
	p-Valor	-	-	-	-	0.177	0.027	0.400	0.644	0.766	0.202	0.917	0.571	0.058	0.185	0.507
kOP tumor citoplasma	r=	-	-	-	-	-	0.008	-0.146	0.475*	0.101	-0.119	0.188	-0.120	-0.019	0.138	-0.195
	p-Valor	-	-	-	-	-	0.974	0.507	0.022	0.671	0.587	0.390	0.615	0.930	0.520	0.362
kOP estroma	r=	-	-	-	-	-	-	0.149	0.080	0.136	0.090	0.137	-0.182	0.120	0.049	-0.088
	p-Valor	-	-	-	-	-	-	0.554	0.752	0.628	0.714	0.577	0.499	0.635	0.847	0.727
dOP tumor nucleo	r=	-	-	-	-	-	-	-	-0.271	-0.560*	-0.077	-0.018	0.103	-0.360	0.339	-0.218
	p-Valor	-	-	-	-	-	-	-	0.210	0.010	0.748	0.941	0.694	0.142	0.169	0.385
dOP tumor citoplasma	r=	-	-	-	-	-	-	-	-	0.463*	-0.074	0.152	-0.339	0.060	-0.058	0.022
	p-Valor	-	-	-	-	-	-	-	-	0.040	0.755	0.522	0.183	0.813	0.818	0.931
dOP estroma	r=	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.147	0.075	-0.117	0.524*	-0.456	-0.055

	p-Valor	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.574	0.775	0.678	0.037	0.076	0.839
OGFR tumor nucleo	r=	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.610*	0.782*	0.187	0.095	0.401
	p-Valor	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.002	<0.001	0.444	0.699	0.089
OGFR tumor citoplasma	r=	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.495*	0.014	0.334	0.333
	p-Valor	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.027	0.954	0.162	0.163
OGFR estroma	r=	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0.236	0.265	0.355
	p-Valor	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.362	0.303	0.161
NFkBp65 tumor nucleo	r=	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0.375	-0.083
	p-Valor	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.071	0.699
NFkBp65 tumor citoplasma	r=	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.510*
	p-Valor	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.011
NFkBp65 estroma	r=	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	p-Valor	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
p16 = + uOP tumor nucleo	r=	-	0.614*	0.963*	-0.301	0.264	0.022	-0.109	0.518	0.084	0.592*	0.355	0.535*	0.483	0.256	0.364
	p-Valor	-	0.009	<0.001	0.257	0.305	0.936	0.711	0.058	0.785	0.026	0.213	0.049	0.068	0.358	0.182
uOP tumor citoplasma	r=	-	-	0.560*	-0.699*	0.138	-0.461	0.019	-0.040	-0.356	0.234	0.232	0.283	0.098	0.379	0.232
	p-Valor	-	-	0.019	0.003	0.596	0.072	0.948	0.892	0.232	0.420	0.425	0.326	0.728	0.164	0.405
uOP estroma	r=	-	-	-	-0.228	0.319	0.135	-0.130	0.523	0.132	0.583*	0.417	0.596*	0.446	0.329	0.508
	p-Valor	-	-	-	0.395	0.212	0.619	0.659	0.055	0.667	0.029	0.138	0.025	0.095	0.231	0.053
kOP tumor nucleo	r=	-	-	-	-	-0.152	0.785*	0.079	-0.111	0.128	-0.065	-0.239	-0.106	0.098	-0.114	0.026

NFkBp65 estroma	r=	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	p-Valor	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

*p<0,05, correlação de Spearman.

APÊNDICE D - Tabela 4: Análise da sobrevida global

	Pacientes vivos	SG (meses) p16-	p-Valor	Pacientes vivos	SG (meses) p16+	p-Valor
	n/N (%)	Média±DP (IC95%)	r	n/N (%)	Média±DP (IC95%)	r
Total	18/32 (56.3%)	57.53±8.43 (41.00-74.05)	-	12/21 (57.1%)	75.92±11.14 (54.08-97.76)	0,527
Sexo						
Masculino	12/24 (50.0%)	46.37±8.52 (29.67-63.06)	0,225	7/14 (50.0%)	66.02±13.12 (40.31-91.73)	0,325
Feminino	6/8 (75.0%)	75.57±15.80 (44.60-106.54)		5/7 (71.4%)	92.00±17.12 (58.44-125.56)	
Idade						
Até 60	6/7 (85.7%)	82.29±10.85 (61.03-103.54)	0,151	5/7 (71.4%)	92.29±16.69 (59.58-124.99)	0,308
>60	12/25 (48.0%)	51.31±9.17 (33.33-69.29)		7/14 (50.0%)	57.79±11.32 (35.60-79.97)	
T						
T1/2	7/15 (46.7%)	49.83±10.03 (30.17-69.50)	0,603	5/10 (50.0%)	69.70±16.18 (37.99-101.41)	0,580
T3/4	11/17 (64.7%)	66.26±11.58 (43.57-88.95)		7/11 (63.6%)	79.21±14.26 (51.27-107.15)	
N						
N0	5/12 (41.7%)	50.20±12.14 (26.39-74.00)	0,384	4/6 (66.7%)	67.00±13.98 (39.59-94.41)	0,719
N+	11/16 (68.8%)	63.58±10.52 (42.95-84.20)		8/14 (57.1%)	75.53±13.75 (48.58-102.48)	
RT						
Sim	15/22 (68.2%)	69.08±9.74 (49.99-88.17)	0,023	11/18 (61.1%)	79.91±11.85 (56.68-103.14)	0,325
Não	3/10 (30.0%)	29.10±9.53 (10.42-47.78)		1/3 (33.3%)	49.67±27.09 (0.00-102.75)	
QT						
Sim	6/10 (60.0%)	41.99±9.75 (22.89-61.10)	0,957	10/14 (71.4%)	92.01±11.75 (68.98-115.04)	0,016
Não	12/22 (54.5%)	56.52±9.89 (37.13-75.91)		2/7 (28.6%)	30.00±10.82 (8.79-51.21)	
Fumo						
Sim	4/9 (44.4%)	41.63±14.64 (12.94-70.33)	0,299	2/4 (50.0%)	57.75±20.28 (17.99-97.51)	0,757
Não	14/23 (60.9%)	58.81±10.24 (38.74-78.89)		10/17 (58.8%)	77.66±12.29 (53.57-101.75)	
Alcool						

Sim	3/7 (42.9%)	33.86±11.40 (11.52-56.19)	0,387	4/8 (50.0%)	55.38±14.63 (26.70-84.05)	0,495
Não	15/25 (60.0%)	59.57±9.53 (40.89-78.26)		8/13 (61.5%)	81.85±13.54 (55.31-108.38)	
uOP_tumor_nucleo						
Até 75%	16/21 (76.2%)	70.71±8.93 (53.20-88.22)	0,013	8/9 (88.9%)	107.44±11.84 (84.24-130.65)	0,026
>75%	2/11 (18.2%)	34.45±10.17 (14.52-54.39)		4/12 (33.3%)	47.33±11.07 (25.64-69.03)	
uOP_tumor_citoplasma						
<100%	15/21 (71.4%)	65.70±9.14 (47.79-83.61)	0,044	9/13 (69.2%)	86.38±14.01 (58.92-113.85)	0,336
#ERROR!	3/11 (27.3%)	39.67±11.77 (16.59-62.75)		3/8 (37.5%)	50.63±11.40 (28.28-72.97)	
uOP_estroma						
Até 75%	13/18 (72.2%)	72.15±11.12 (50.34-93.95)	0,192	9/11 (81.8%)	99.18±13.32 (73.08-125.28)	0,047
>75%	5/14 (35.7%)	43.31±9.68 (24.35-62.28)		3/10 (30.0%)	38.60±7.77 (23.37-53.83)	
kOP_tumor_nucleo						
0%	13/20 (65.0%)	65.07±10.85 (43.80-86.35)	0,502	9/13 (69.2%)	85.41±12.35 (61.21-109.61)	0,116
>0%	5/12 (41.7%)	48.41±10.76 (27.32-69.50)		3/8 (37.5%)	55.50±17.80 (20.62-90.38)	
kOP_tumor_citoplasma						
<100%	8/13 (61.5%)	57.36±12.17 (33.52-81.21)	0,700	7/13 (53.8%)	71.86±14.30 (43.83-99.88)	0,721
=100%	4/8 (50.0%)	54.03±16.40 (21.88-86.17)		2/4 (50.0%)	41.50±16.27 (9.62-73.38)	
kOP_estroma						
0%	12/17 (70.6%)	71.82±11.08 (50.11-93.53)	0,145	11/16 (68.8%)	83.67±11.64 (60.85-106.49)	0,054
>0%	6/15 (40.0%)	43.14±9.88 (23.77-62.51)		1/5 (20.0%)	40.00±18.00 (4.72-75.28)	
dOP_tumor_nucleo						
0%	9/10 (90.0%)	85.83±7.46 (71.22-100.45)	0,007	6/11 (54.5%)	67.64±15.68 (36.91-98.37)	0,486
>0%	9/22 (40.9%)	40.96±9.55 (22.24-59.68)		6/10 (60.0%)	82.77±14.37 (54.59-110.94)	
dOP_tumor_citoplasma						
<100%	10/16 (62.5%)	66.03±11.57 (43.36-88.70)	0,551	9/12 (75.0%)	92.24±11.36 (69.98-114.50)	0,034
=100%	8/16 (50.0%)	48.83±10.11 (29.01-68.65)		3/9 (33.3%)	50.44±16.71 (17.69-83.19)	
dOP_estroma						
Até 75%	12/19 (63.2%)	65.63±10.76 (44.53-86.72)	0,576	10/13 (76.9%)	94.06±10.59 (73.31-114.81)	0,007
>75%	6/13 (46.2%)	47.60±10.74 (26.56-68.65)		2/8 (25.0%)	41.75±16.38 (9.65-73.85)	
OGFR_tumor_nucleo						
0%	10/14 (71.4%)	63.79±12.28 (39.72-87.86)	0,434	6/6 (100.0%)	-	0,022
>0%	8/18 (44.4%)	52.05±10.30 (31.85-72.24)		6/15 (40.0%)	-	
OGFR_tumor_citoplasma						
Até 75%	14/20 (70.0%)	69.65±10.73 (48.61-90.69)	0,132	7/11 (63.6%)	78.18±14.74 (49.30-107.07)	0,758
>75%	4/12 (33.3%)	34.97±7.61 (20.06-49.88)		5/10 (50.0%)	72.00±15.43 (41.77-102.23)	

OGFR_estroma						
0%	14/18 (77.8%)	72.26±9.39 (53.85-90.66)	0,033	6/7 (85.7%)	99.14±14.68 (70.37-127.92)	0,106
>0%	4/14 (28.6%)	39.85±10.43 (19.41-60.29)		6/14 (42.9%)	61.94±13.39 (35.69-88.19)	
NFkBp65_tumor_nucleo						
0%	13/23 (56.5%)	57.98±10.07 (38.25-77.70)	0,826	10/14 (71.4%)	89.16±13.06 (63.56-114.76)	0,116
>0%	5/9 (55.6%)	53.22±12.08 (29.55-76.90)		2/7 (28.6%)	45.43±13.41 (19.15-71.70)	
NFkBp65_tumor_citoplasma						
<100%	12/16 (75.0%)	70.23±10.21 (50.22-90.23)	0,076	5/8 (62.5%)	80.88±17.91 (45.78-115.97)	0,733
=100%	6/16 (37.5%)	41.39±9.93 (21.92-60.85)		7/13 (53.8%)	69.18±13.64 (42.44-95.92)	
NFkBp65_estroma						
<100%	13/20 (65.0%)	37.48±7.64 (22.51-52.45)	0,251	8/12 (66.7%)	85.35±14.09 (57.72-112.97)	0,310
=100%	5/12 (41.7%)	-		4/9 (44.4%)	60.89±16.35 (28.84-92.94)	

*p<0,05, teste Log-Rank Mantel-Cox (Média±DP).

ANEXO A- PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA

INSTITUTO DO CÂNCER DO
CEARA - ICC



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: CORRELAÇÃO ENTRE A IMUNO-EXPRESSÃO DE RECEPTORES OPIOIDES COM A SOBREVIVÊNCIA DE PACIENTES COM CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO

Pesquisador: Thinali Sousa Dantas

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 87533625.7.0000.5528

Instituição Proponente: Instituto do Câncer do Ceará

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 7.672.520

Apresentação do Projeto:

Projeto apreciado previamente por este CEP, sendo emitido parecer de número 7.532.296, com pendências a serem atendidas

Objetivo da Pesquisa:

Ver Comentários e Considerações sobre a Pesquisa

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Ver Comentários e Considerações sobre a Pesquisa

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

No dia 21/05/2025 foram submetidos os documentos:

1 Projeto_mestrado_CEP.pdf

2 PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2456084.pdf

1) Riscos Pesquisador deve acrescentar aos riscos a possibilidade de esgotamento de material após realização da pesquisa e como pesquisador irá evitar este risco: **PENDÊNCIA ATENDIDA**

"Risco de dano ou perda das lâminas e blocos de biopsia [...] Também há a possibilidade de esgotamento de material após realização da pesquisa, assim, utilizaremos o mínimo de material necessário para as análises".

PÁGINA 8 DO ARQUIVO "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2456084.pdf" E

Endereço: PAPI JÚNIOR, 1222

Bairro: RODOLFO TEÓFILO

CEP: 60.430-230

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3286-4478

Fax: (85)3286-4478

E-mail: cep.icc@fct.edu.br

INSTITUTO DO CÂNCER DO
CEARA - ICC



Continuação do Parecer: 7.672.620

PÁGINA 11 DO ARQUIVO "Projeto_mestrado_CEP.pdf"

2) Critério de exclusão Pesquisador deverá acrescentar/detalhar que não utilizará amostras as quais a pesquisa pode interferir na realização de análises posteriores: PENDÊNCIA ATENDIDA
"Critério de Exclusão: Como critério de exclusão, podemos descartar pacientes que possuam seus materiais danificados, inconclusivos/insuficientes ou que o material esteja fragilizado, impossibilitando a realização de pesquisas futuras e que os dados clínicos não sejam de possível acesso"

PÁGINA 8 DO ARQUIVO "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2456084.pdf" E

PÁGINA 10 DO ARQUIVO "Projeto_mestrado_CEP.pdf"

3) Especificar qual será a fonte pagadora: PENDÊNCIA ATENDIDA

"Fonte de financiamento: Autor principal/orientador"

AUSENTE NO ARQUIVO "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2456084.pdf" E

PÁGINA 18 DO ARQUIVO "Projeto_mestrado_CEP.pdf"

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Ver Comentários e Considerações sobre a Pesquisa

Recomendações:

Ver Comentários e Considerações sobre a Pesquisa

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Ver Comentários e Considerações sobre a Pesquisa

Considerações Finais a critério do CEP:

O Colegiado desse CEP acompanha o parecer do relator aprovando-o como se apresenta.

LEMBRETES IMPORTANTES: I - A responsabilidade do pesquisador é indelegável e indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais, cabendo-lhe, após aprovação deste Comitê de Ética em Pesquisa; II - conduzir o processo de Consentimento e de Assentimento Livre e Esclarecido; III - apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento; IV - manter os

Endereço: PAPI JÚNIOR, 1222
Bairro: RODOLFO TEÓFILO CEP: 60.430-230
UF: CE Município: FORTALEZA
Telefone: (85)3285-4478 Fax: (85)3285-4478 E-mail: ccep.icc@f1.edu.br

Continuação do Parecer: 7.672.620

dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período mínimo de 5 (cinco) anos após o término da pesquisa; V - apresentar no relatório final que o projeto foi desenvolvido conforme delineado, justificando, quando ocorridas, a sua mudança ou interrupção. Este relatório final deverá ser protocolado via notificação na Plataforma Brasil.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_2456084.pdf	21/05/2025 20:42:49		Aceito
Brochura Pesquisa	Projeto_mestrado_CEP.pdf	21/05/2025 20:41:48	ANA MIRIAN DA SILVA CAVALCANTE	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA_cep.pdf	01/04/2025 21:42:28	Thinali Sousa Dantas	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_CEP.pdf	01/04/2025 21:41:19	Thinali Sousa Dantas	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO_cep.pdf	01/04/2025 21:23:31	Thinali Sousa Dantas	Aceito
Outros	Termo_fei_depositario.pdf	01/04/2025 21:04:04	Thinali Sousa Dantas	Aceito
Outros	PARECER_CTC_assinado.pdf	01/04/2025 21:01:52	Thinali Sousa Dantas	Aceito
Folha de Rosto	folha_derosto.pdf	01/04/2025 20:59:35	Thinali Sousa Dantas	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: PAPI JÚNIOR, 1222 CEP: 60.430-230
 Bairro: RODOLFO TEÓFILO
 UF: CE Município: FORTALEZA
 Telefone: (85)3288-4478 Fax: (85)3288-4478 E-mail: cep.icc@icc.edu.br

