

CLÁUDIO EDUARDO DE OLIVEIRA CAVALCANTI

**ESTUDO DA MORFOMETRIA E EXPRESSÃO
DE AgNOR NO EPITÉLIO DO TRATO
AERODIGESTIVO SUPERIOR E RESPIRATÓRIO
NO FUMO PASSIVO EM RATOS**

**UM MODELO EXPERIMENTAL PARA A ANÁLISE
DO CAMPO DE CANCERIZAÇÃO**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Doutor em
Medicina

Área de concentração: Clínica Cirúrgica
Orientador: Prof. Dr. Gilberto de Britto e
Silva Filho

**São Paulo
1996**

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Cavalcanti, Cláudio Eduardo de Oliveira

Estudo da morfometria e expressão de AgNOR no epitélio do trato aerodigestivo superior e respiratório no fumo passivo em ratos : um modelo experimental para a análise do campo de cancerização / Cláudio Eduardo de Oliveira Cavalcanti. -- São Paulo, 1996.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Cirurgia.

Área de concentração: Clínica Cirúrgica.

Orientador: Gilberto de Brito e Silva Filho.

Descritores: 1.POLUIÇÃO POR FUMAÇA DE TABACO/efeitos adversos
2.REGIÃO ORGANIZADORA DO NUCLÉOLO/patologia 3.EPITÉLIO/
ultraestrutura 4.SISTEMA DIGESTIVO/patologia 5.SISTEMA RESPIRATÓRIO/
patologia 6.ENFISEMA PULMONAR/induzido quimicamente

USP/FM/SBD-182/96

RESUMO

O conceito de “campo de cancerização” no trato aerodigestivo superior define que o epitélio das diversas regiões anatômicas deste trato se comporta como uma única cobertura de mucosa na resposta à agressão de um agente carcinogênico em comum. Foram utilizados 26 ratos machos Wistar adultos, divididos em 4 grupos: grupo I (controle) com oito ratos não expostos à fumaça do tabaco; grupos II, III e IV, constituídos de seis ratos, expostos à fumaça do cigarro durante quatro, oito e doze semanas, respectivamente. Formamos uma população de roedores fumantes passivos. Os animais desenvolveram enfisema pulmonar tempo dependente ($p=0,0002$), utilizado como parâmetro do grau de intoxicação a que foram submetidos. Analisamos todo o epitélio do trato aerodigestivo superior e respiratório dos ratos: cavidade oral, orofaringe, esôfago, laringe e brônquio. Realizamos a morfometria da espessura do epitélio, da paraqueratina e da queratina e a expressão de AgNOR como índice de atividade e de proliferação celular. Todos os órgãos receberam a ação dos carcinógenos do tabaco em um determinado tempo, respondendo inicialmente, de forma peculiar, com seus mecanismos de defesa específicos: na cavidade oral diminuiu a espessura do epitélio e da queratina, aumentando a paraqueratina, com diferença estatisticamente significativa ($p=0,0007$, $p=0,0006$, $p=0,0153$, respectivamente); na orofaringe, diminuiu a espessura do epitélio, da paraqueratina e da queratina, com significância estatística ($p=0,0019$, $p=0,0053$, $p=0,0007$, respectivamente); no esôfago, não ocorreu alteração significativa; houve na laringe um aumento da espessura do epitélio e, no brônquio, o aumento da espessura da queratina, sugestivos de significância estatística ($p=0,0791$ e $p=0,0741$, respectivamente). As alterações das expressões de AgNOR forneceram dados de grande valor biológico, de forma descritiva, da atividade celular nos parâmetros fisiológicos

normais, bem como após a exposição ao tabaco. E concluímos: o modelo experimental de fumante passivo de intoxicação no rato foi eficiente; os carcinógenos do cigarro inalados passivamente agredem as mucosas da cavidade oral, da orofaringe, do esôfago, da laringe e do brônquio, em um mesmo instante de tempo; o modelo experimental aponta as células-alvo a serem estudadas, e mostra a necessidade de estudos com marcadores do ciclo celular, de apoptose celular e da glutathiona (oxidante), para avaliar a teoria do “campo de cancerização”. Demonstramos experimentalmente como se comporta o epitélio do trato aerodigestivo superior e respiratório do rato em resposta à agressão pelo tabaco. O modelo experimental fornece substrato para o estudo do “campo de cancerização”.

SUMMARY

The definition of the "field cancerization" in the upper aerodigestive tract says that the line epithelium of the every anatomic region in this tract behaves as one layer to protect them against a common carcinogenic agent. It was used 26 adult males Wistar rats, divided in 4 groups: Group I with 8 unexposed tobacco smoke rats; Groups II, III e IV, with 6 exposed rats to the cigarette smoke, during 4, 8 and 12 weeks, respective. We created a passive smoke population. The animals developed lung emphysema time dependent ($p=0.0002$), to measure the intensity of the toxic effect in the animals. We studied the whole upper aerodigestive tract and respiratory mucous of the rats: oral cavity, oropharynx, esophagus, larynx and bronchus. We performed the morphometric study of the thickness of the epithelium, parakeratin, keratin and AgNOR expression as cell activity and proliferate index. All organs received carcinogenic agent action of the tobacco in the same time, reacting with their own specific defense mechanism: in the oral cavity the epithelium and keratin shrank their thickness, and increased the parakeratin, with statistical significance ($P=0.0007$, $p=0.0006$, $p=0.0153$, respective); in the oropharynx the epithelium, parakeratin e keratin diminished their thick, with statistical significance ($p=0.0019$, $p=0.0053$, $p=0.0007$, respective); in the esophagus there was no statistical significant changing; there was an increase of the epithelium in the larynx and keratin in the bronchus, suggesting statistical significance ($p=0.0791$ and $p=0.0741$, respective). The changing in the AgNOR expression gave us important biologic results, in descriptive way, about cell activity in normal physiologic status , as well as after the tobacco exposure. We conclude: our passive smoke intoxication experimental model in rats was efficient; the cigarette carcinogens inhaled damage the oral, oropharynx, esophagus, larynx and bronchus mucous membrane, and

at the same time; this experimental model shows the need to study end point markers of the cell cycle, cell apoptosis and glutathione, to evaluate the "field cancerization" theory. We reproduced experimental in the laboratory the behaving of the rat's upper aerodigestive and respiratory tracts in response to the tobacco carcinogen injury. This experimental model gives support to the study of the "field cancerization" theory.