

FACULDADE EVANGÉLICA MACKENZIE DO PARANÁ
CURSO DE MEDICINA

CAMILA RAHAL TAUIL
MARIA CAROLINA CARVALHO GUEDES

**AVALIAÇÃO DA PRESENÇA DO VÍRUS EPSTEIN-BARR EM LESÕES POLIPOIDES
DE NASOFARINGE POR IMUNO-HISTOQUÍMICA**

CURITIBA

2020

CAMILA RAHAL TAUIL
MARIA CAROLINA CARVALHO GUEDES

**AVALIAÇÃO DA PRESENÇA DO VÍRUS EPSTEIN-BARR EM LESÕES POLIPOIDES
DE NASOFARINGE POR IMUNO-HISTOQUÍMICA**

Trabalho Científico de Curso apresentado ao curso de medicina da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná como requisito parcial para obtenção ao título de médico.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Martins Collaço

CURITIBA

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Biblioteca da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná)

T224 Tauil, Camila Rahal.

Avaliação da presença do vírus Epstein-Barr em lesões polipóides de nasofaringe por imuno-histoquímica / Camila Rahal Tauil, Maria Carolina Carvalho Guedes. — Curitiba, 2020.

Orientador : Prof. Dr. Luiz Martins Collaço.

Trabalho de Conclusão de Curso – Instituto Presbiteriano Mackenzie, Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curso de Medicina, 2020.

1. Pólipos nasais. 2. Infecções por vírus Epstein-Barr. 3. Imuno-Histoquímica. I. Guedes, Maria Carolina Carvalho. II. Título.

CDD 614.5812

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer ao Professor Collaço, que nos orientou desde o começo desse estudo com muito comprometimento, mesmo com a sua vida cheia de compromissos e responsabilidades. Agradecemos à Fernanda que cuida do laboratório e teve toda paciência do mundo para nos ensinar a fazer os blocos utilizados na análise.

Agradecemos a todo pessoal da patologia do HUEM pela ajuda e disposição quando fomos buscar os dados, blocos e lâminas para o nosso estudo.

Agradecemos às nossas famílias que nos apoiaram desde o começo do curso de medicina e incentivaram em todos os momentos difíceis da faculdade até agora. Agradecemos aos nossos namorados, Daniel e Júlia, que nos ajudaram com muito bom humor e apoio emocional, além de estarem ao nosso lado, apoiando e incentivando em todas as nossas realizações.

Agradecemos uma a outra a parceria e amizade que tivemos durante o trabalho e a vida, pois foi essencial para fazermos um trabalho de tamanha qualidade.

Agradecemos a Deus pela oportunidade de realizar esse trabalho.

Agradecemos a todas as pessoas e ferramentas que fizeram parte de nossa vida acadêmica.

Agradecemos aos nossos amigos sempre presentes em nossas vidas, pelos momentos de desabafos e ajuda quando precisamos.

Agradecer à faculdade pela oportunidade de podermos fazer esse trabalho, por todos os ensinamentos e todo crescimento que tivemos.

“O sucesso nasce do querer, da determinação e persistência em se chegar a um objetivo. Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos, no mínimo fará coisas admiráveis.”

José de Alencar

RESUMO

Introdução: Pólipos nasais afetam 0,2 a 4,3% da população trazendo consequências para a qualidade de vida, como obstrução nasal, rinorreia e anosmia. Acomete mais homens e maior prevalência com o aumento da idade. Polipose nasossinusal ocorre devido à inflamação crônica da mucosa respiratória do nariz e seios paranasais, geralmente encontrados nos meatos médios bilaterais. Pólipos antrocoanais ficam no antro maxilar podendo se estenderem para as coanas nasais, com uma parte cística e outra polipoide. Podem apresentar epitélio superficial do tipo respiratório com áreas de aspecto de transição e epitélio escamoso, células caliciformes e glândulas mucosas no eixo conjuntivo. **Objetivos:** Avaliar aspectos epidemiológicos dos pólipos nasais e a expressão imuno-histoquímica do marcador LMP-1 nas lesões polipoides de nasofaringe. **Método:** Pesquisa transversal e retrospectiva de 52 casos de pólipos nasais confirmados pela histopatologia, com blocos e lâminas do serviço de Anatomia Patológica do Hospital Universitário Evangélico Mackenzie datados de janeiro de 2015 a dezembro de 2018. A partir dos blocos de parafina originais foram confeccionados blocos teciduais multiamostrais (TMA) e marcados com LMP-1, imunomarcador para avaliar EBV, com posterior leitura das lâminas. **Resultados:** 52 amostras de 51 pacientes, 18 mulheres (35,3%) e 33 homens (64,7%), com média de idade de 45,17 anos. 51 de pólipos nasossinusais e 1 de pólipo antrocoanal (1,96%), este em paciente de 11 anos do sexo masculino. Do grupo de pólipo nasossinusal, 18 eram mulheres (36%) e 32 homens (64%) com média de idade de 45,86 anos. A topografia em 66,67% dos casos foi de lesão em cavidade nasal não especificando a localização. 11,77% dos casos foram positivos para o marcador LMP-1. **Conclusão:** No presente estudo predominaram os pólipos nasossinusais sendo maior o acometimento em homens com média de idade de 45,17 anos. A positividade para EBV por imuno-histoquímica foi de 11,77% e predominaram em células estromais.

Descritores: Pólipos nasais. EBV. Vírus Epstein-Barr. Imuno-histoquímica.

ABSTRACT

Introduction: Nasal polyps impacts 0.2 to 4.3% of the world's population reflecting consequences on quality of life, such as nasal obstruction, rhinorrhea and anosmia. The disease affects mostly men and the prevalence rises with age. Sinonasal polyposis occur due to chronic inflammation of nose and paranasal sinuses respiratory mucosa, and it's located in both middle meatus. Antrochoanal polyps are in the maxillary antrum and they can extend to the choanal area, divided in a cystic and a polypoid portions. They may also manifest respiratory superficial epithelium with areas of transition aspect and squamous epithelium, goblet cells and mucosa glands on the connective tissue.

Objectives: To evaluate epidemiological aspects of nasal polyps and the immunohistochemistry expression of the LMP-1 marker on nasopharynx polypoids injuries.

Method: A transversal and retrospective study of 52 cases of nasal polyps confirmed by paraffin blocks and slides histopathology of the Pathological Anatomy Service of the Mackenzie Evangelical University Hospital from January 2015 to December 2018. From the original paraffin blocks were developed tissue microarrays (TMA) and marked with LMP-1, immunomarker to evaluate EBV, then observe the slides. **Results:** 52 samples of 51 patients, 18 women (35,3%) and 33 men (64,7%), average age 45.17 years. 51 cases of sinonasal polyps and 1 case of antrochoanal polyp (1.96%), this patient was 11 years old male sex. The sinonasal polyp's group had 18 women (36%) and 32 men (64%) with average age 45,86 years. The topography in 66,67% of the cases was nasal cavity injury with no accurate location. 11.77% cases were positive to LMP-1. **Conclusion:** In this study sinonasal polyps were predominant affecting mostly men and average age 45,17 years. The immunohistochemistry positivity was 11.77%, mostly in stromal cells.

Keywords: Nasal polyps. EBV. Epstein-Barr Virus. Immunohistochemistry.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Imunomarcção positiva (seta) para EBV em epitélio de superfície de pólipó nasal. 400x.....	21
Figura 2 - Imunomarcção positiva (seta) para EBV em epitélio Glandular de pólipó nasal. 400x.....	21
Figura 3 - Imunomarcção positiva (seta) para EBV em célula estromal de pólipó nasal. 400x.....	22

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dados epidemiológicos dos pólipos nasais (n=51)	23
Tabela 2 - Intervalos de idade dos pacientes com polipose nasossinusal (n=50)	24
Tabela 3 - Quantidade de lesões polipoides por topografia (n=51)	24
Tabela 4 - Marcação do vírus Epstein-Barr (n=51)	25
Tabela 5 - Epidemiologia dos casos positivados (n=6)	26
Tabela 6 - Localização histopatológica do vírus Epstein-Barr no Pólipo Nasal (n=6)	26

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACS	American Cancer Society
Anti-LMP-1	Anticorpo anti-proteína latente de membrana 1
CNF	Carcinoma de nasofaringe
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EBER	RNA codificado pelo Vírus Epstein-Barr
EBV	Epstein-Barr Vírus/Vírus Epstein-Barr
HE	Hematoxilina-Eosina
HHV-4	Herpesvírus Humano 4
HUEM	Hospital Universitário Evangélico Mackenzie
LMP-1	Proteína Latente de Membrana 1
NFκB	Fator nuclear kappa B
PACs	Pólipos antrocoanais
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PN	Polipose Nasossinusal
TMA's	Blocos teciduais multiamostrais
TNF	Fator de Necrose tumoral
RNA	Ácido ribonucleico

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	12
1.1	OBJETIVOS.....	13
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	14
2.1	O VÍRUS EPSTEIN-BARR.....	14
2.2	PÓLIPOS DE NASOFARINGE.....	15
2.2.1	Pólipos nasossinusais.....	15
2.2.2	Pólipos antrocoanais.....	16
2.3	EBV E POLIPOSE.....	18
2.4	OUTRAS ALTERAÇÕES EM CAVIDADE NASAL E ASSOCIAÇÃO COM EBV.....	18
3	METODOLOGIA.....	20
4	RESULTADOS.....	23
5	DISCUSSÃO	27
5.1	PERSPECTIVAS FUTURAS.....	29
6	CONCLUSÃO.....	30
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	31
	ANEXO 1 - PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP/FEMPAR)	35

1 INTRODUÇÃO

Polipose nasal é uma doença comum que deve ser estudada por suas morbidades que afetam a qualidade de vida, sendo elas obstrução nasal, rinorreia e anosmia. A prevalência dessa doença não é bem definida, portanto os valores encontrados na literatura são muito variados. No geral, a presença de pólipos nasais na população está entre 0,2 e 4,3%. É consenso afirmar a maior prevalência em homens e o aumento com a idade. A etiologia não é bem definida (BATEMAN; FAHY; WOOLFORD, 2003).

Polipose nasossinusal é a formação de pólipos devido à inflamação crônica da mucosa respiratória nasal e seios paranasais. Costumam ser bilaterais, causam obstrução nasal, rinorreia, hiposmia e rinosinusites de repetição (SOUZA et al., 2003). O pólipo tem epitélio superficial respiratório e mucosa com áreas de transição e epitélio escamoso. Existem células caliciais e glândulas submucosas. Os pólipos nasossinusais são encontrados na cavidade nasal principalmente no meato médio, mas não se sabe o porquê (BATEMAN; FAHY; WOOLFORD, 2003).

O pólipo antrocoanal é encontrado inicialmente no antro maxilar e cresce para as coanas nasais. É composto por uma parte cística e outra polipoide. Na parte antral tem formato de pera com um tronco largo e cístico, na parte coanal é menor e sólido. Geralmente é único e unilateral. Aparece em crianças e adultos jovens (BALIKCI et al., 2013).

Em um estudo realizado para identificar presença de herpesvírus e papiloma vírus humano em pólipos nasais, foi constatado que a presença de EBV se deu em 26,4% dos casos. Ainda foi encontrado EBV em 35% dos pacientes com rinosinusite crônica associada a pólipo nasal. Isso demonstra que é significativo a relação entre EBV e pólipos nasais (IOANNIDIS et al., 2015).

1.1 OBJETIVOS

Analisar aspectos epidemiológicos dos pólipos nasais.

Avaliar a expressão imuno-histoquímica do marcador LMP-1 entre as lesões polipoides de nasofaringe.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 O VÍRUS EPSTEIN-BARR

O vírus Epstein-Barr (EBV) é da família herpesvírus humano, subfamília gama-herpesvírus e gênero *Lymphocryptovirus*. EBV também é conhecido como Herpesvírus Humano 4 (HHV-4). Existem dois tipos principais em humanos, o EBV-1 e o EBV-2, ou tipos A e B. O vírus é estruturado por DNA linear fita dupla de 172 kb de cadeia dupla com mais de 85 genes, 1 nucleocapsídeo, 162 capsômeros, 1 tegumento proteico entre o nucleocapsídeo e o envelope, 1 envelope externo com glicoproteínas codificadas pelo vírus externo (EUROPEAN AGENCY FOR SAFETY AND HEALTH AT WORK, 2003).

A transmissão do EBV é via salivar adentrando o epitélio do anel linfático de Waldeyer na orofaringe causando a infecção primária. Geralmente é assintomático. O sistema imune faz o controle, porém o vírus pode ficar latente nas células B (EUROPEAN AGENCY FOR SAFETY AND HEALTH AT WORK, 2003). O EBV é capaz de transformar essas células latentes em linha celular de linfoblastóides infectados. Nesse caso, as células carregam múltiplas cópias do extracromossomo viral. A linha celular de linfoblastóides também é expressa em seus RNAs EBER1 e EBER2, de funções desconhecidas, porém presentes em todas as formas de latência da infecção por EBV (YOUNG; RICKINSON, 2004).

O papel oncogênico do EBV em linfoma de Hodgkin e outras doenças ainda precisa ser totalmente esclarecido. Um modelo sugere que o EBV inicialmente infecta células B “naive”, que se tornam ativadas e transformam-se em células B no centro germinativo por seleção de antígenos, mas então persistem devido à estabilização do programa de transcrição latente do EBV. A proteína latente de membrana EBV-codificada (LMP-1) tem um importante papel na oncogênese, já que ela pode prevenir células B de apoptose mediada por fator de necrose tumoral (TNF) pela ativação de uma variedade de sinalizações moleculares, como o fator nuclear κ B (NF κ B). Expressão constitutiva do antígeno nuclear-1 e dos LMP1/2A do EBV também podem bloquear uma maior diferenciação destas células B infectadas, dando tempo para acumulação de mutações adicionais adquiridas que levam à transformação neoplásica, (CHANG et al. 2008; GIESTA, 2012).

2.2 PÓLIPOS DE NASOFARINGE

A polipose nasal acomete 1% a 4% da população geral, sendo consideravelmente aumentada em população asmática, 13% (STIERNA, 1996; SOUZA et al., 2003). É mais frequente em pacientes do sexo masculino e em maiores de 50 anos, sendo mais rara em crianças e adolescentes. Quando associada a asma, a ocorrência das duas doenças é mais frequente no sexo feminino (BETTEGA et al., 2007).

Sua etiologia é incerta, possivelmente multifatorial ao ser causada por infecções bacterianas ou alterações estruturais como desvio de septo e condições inflamatórias que predispõe à formação da polipose nasal (SOUZA et al, 2003; BETTEGA et al., 2007).

A polipose nasal possui alta morbidade, determinando um impacto considerável na qualidade de vida dos portadores (BETTEGA et al., 2007). Ocorre alteração da função sinusal, que pode levar a anosmia, obstrução nasal, rinorreia anterior e posterior, espirros e prurido local (RADENNE et al., 1999; SOUZA et al., 2003), além de estar ligada a distúrbios do sono, cefaleias e irritabilidade (BETTEGA et al., 2007).

2.2.1 Pólipos nasossinusais

A polipose nasossinusal (PN) é uma doença inflamatória crônica da mucosa respiratória nasal e dos seios paranasais que se manifesta clinicamente pelo aparecimento de formações polipóides, geralmente bilaterais e que levam à obstrução nasal, rinorreia, hiposmia ou anosmia e rinosinusites de repetição (SOUZA et al. 2003).

Os pólipos são formações não neoplásicas, moles, brilhantes, translúcidos, pálidos, levemente acinzentados ou rosados, pedunculados e presos a uma base no corneto médio, hiato semilunar ou óstio dos seios maxilares e etmoidais. Quase sempre se originam na região do meato médio, podendo se expandir para a cavidade nasal, nasofaringe, narinas e seios paranasais (MIYAKE, 1998).

Acometem principalmente adultos de todas as raças e classes sociais. Observa-se uma predominância no sexo masculino e a população feminina geralmente é acometida pelos sintomas mais severos (DIAS, 2013).

São classificados em diferentes subtipos, de acordo com achados predominantes, tais como a presença ou não de intensa eosinofilia (HAUSEN, 2005; DIAS 2013). A tomografia quando realizada não permite diferenciar a polipose, pois pode variar conforme a inflamação no momento do exame. Sendo assim, seria necessário a realização de ressonância nuclear magnética (RNM) para diferenciar de maneira mais precisa (DIAS, 2013).

O diagnóstico diferencial inclui as tumorações nasais: cordoma, quemodectoma, neurofibroma, angiofibroma, papiloma invertido, carcinoma de células escamosas, sarcomas, encefalocelos ou meningoceles, lembrando da possibilidade de coexistência das lesões. Diferentemente dos pólipos nasossinusais, estes citados são unilaterais, dolorosos e podem sangrar com a manipulação (HAUSEN, 2005).

Dentre os objetivos do tratamento estão a eliminação dos sintomas causados pelos pólipos, o restabelecimento da respiração nasal e olfação, além de prevenir a recorrência dos pólipos (DIAS, 2013).

Nenhum dos tratamentos disponíveis na atualidade atingem os objetivos ideais, mas aliviam os sintomas. Na maioria dos pacientes, o tratamento é clínico-cirúrgico, o qual proporciona melhorias significativas no estado de saúde, com redução de sintomas e de uso de medicamentos (GLIKLICH, 1997). Alguns ainda utilizam corticosteroides tópicos ou sistêmicos, sendo as drogas mais eficazes. As quais atuam diminuindo o tamanho dos pólipos e melhorando a respiração nasal, mas não melhoram o olfato (KANAI et al, 1994).

2.2.2 Pólipos antrocoanais

Os pólipos antrocoanais (PACs) ou pólipos de Killian são lesões benignas que acometem principalmente crianças e adultos jovens. Estudos demonstram que o pólipo de Killian representa entre 4-6% de todos os pólipos nasais da população em geral, contudo, na população pediátrica essa porcentagem atinge 33% (BASAK et al., 1998) (FREITAS et al., 2006). São originárias a partir da hipertrofia da mucosa do seio maxilar que se prolonga para dentro da cavidade nasal, das coanas e parte posterior da nasofaringe, podendo se estender até a orofaringe (CHOUDHURY; HARIRI; SALEH, 2015).

A etiologia é pouco conhecida, sendo que não existem doenças associadas diretamente com o pólipio antrocoanal, como na polipose nasossinusal. Vale ressaltar que doenças alérgicas não apresentam papel significativo na fisiopatologia desse pólipio (SKŁADZIENÍ et al., 2001).

O pólipio aumenta de volume muito rapidamente, provavelmente devido ao retorno venoso do seu pedúnculo, que é comprimido pelo óstio, assim, o pólipio passa a ficar cada vez mais edematoso. Manifesta-se clinicamente por uma obstrução nasal, geralmente unilateral, mas que pode ser bilateral, especialmente nos casos em que o pólipio é extremamente volumoso, com importante desvio do septo nasal. Acompanha-se de secreção mucosa ou mucopurulenta e, excepcionalmente, pode obstruir o óstio da tuba auditiva promovendo otite média secretora. Na histopatologia, o pólipio de Killian apresenta-se com uma cavidade central cística rodeada por edema e com uma parede externa revestida por epitélio respiratório normal. Em alguns casos, encontram-se microcistos em seu interior, porém não são encontradas estruturas glandulares. (FREITAS et al., 2006).

Ao exame físico, através da rinoscopia anterior ou com o uso de nasofibroscópio, observa-se um pólipio único saindo pelo meato médio e projetando-se na coana, podendo preencher parcial ou totalmente o cavum. Na tomografia computadorizada (TC), observa-se opacificação e preenchimento homogêneo da cavidade do seio maxilar, da cavidade nasal ipsilateral e, eventualmente, do cavum, podendo evidenciar também desvio das paredes nasais e, em especial, do septo nasal, mas sem destruição óssea. Este é considerado o melhor exame de imagem para essa afecção. A tomografia também auxilia na escolha da técnica cirúrgica a ser utilizada, uma vez que mostra com clareza todos os limites da massa tumoral (FREITAS et al., 2006).

Os principais diagnósticos diferenciais são feitos com grande cisto mucoso de retenção, tumor de antro maxilar, mucocele, sinusite maxilar e com meningoencefalocele. O tratamento é exclusivamente cirúrgico, podendo utilizar vários tipos de acesso para abordagem do pólipio. Os mais utilizados são a microcirurgia endossinusal, a cirurgia endoscópica e a técnica de Caldwell-Luc (MARCON et al., 1997; FREITAS et al., 2006).

2.3 EBV E POLIPOSE

Estima-se que 90% das pessoas em todo o mundo estejam infectadas com o vírus Epstein-Barr, o qual provoca uma infecção assintomática e persistente em 95% dos indivíduos expostos. O EBV infecta principalmente os linfócitos B, mas também, as células epiteliais na orofaringe e nasofaringe. Acredita-se que a infecção começa com a interação do vírus às integrinas da célula hospedeira, seguida da fusão do envelope viral com a membrana das células, principalmente as células epiteliais basais. O vírus estabelece um status replicativo e é liberado para a saliva enquanto a célula hospedeira permanecer viva. Ele também estabelece diferentes formas de latência nas células com perfis variados e expressões complexas. Muitas dessas proteínas ou genes expresses como os RNAs codificados para EBV e proteínas latentes de membrana, são importantes para a posterior carcinogênese e são utilizadas como marcador para detectar o vírus em células tumorais (MARTINEZ, 2016).

Existem inúmeros estudos que citam a existência do Vírus Epstein-Barr em pólipos nasais. Entretanto, poucos explicam ou se aprofundam nesse assunto, sendo a maior parte deles de relatos de casos (IOANNIDIS, 2015; YILMAZ, 2019).

Um estudo realizado por COSTA et al. (2014) não encontrou associação entre o desenvolvimento dos pólipos nasais e o herpesvírus. Entretanto, mostra uma frequência elevada de EBV (10,5% de 35 amostras analisadas) em pólipos nasais, o que pode sugerir um papel causador ou ligação a persistência da inflamação no tecido linfóide.

2.4 OUTRAS ALTERAÇÕES EM CAVIDADE NASAL E ASSOCIAÇÃO COM EBV

Infecção por EBV está associada a vários cânceres (JEFFREY I. COHEN, 2000). Um deles é a malignização da infecção epitelial por EBV que resulta no desenvolvimento do carcinoma nasofaríngeo (KLEIN; KASHUBA, 2013), um subtipo do adenocarcinoma gástrico e alguns carcinomas da glândula salivar (YOUNG; RICKINSON, 2004). Dentre as doenças que podem acometer a nasofaringe estão infecções, inflamações e neoplasias (COTRAN; KUMAR; ROBBINS, 1996). O EBV se relaciona com todas essas causando doenças específicas (LIMA; RABENHORST, 2005).

A principal delas é o carcinoma de nasofaringe (CNF) que foi a primeira neoplasia de origem epitelial a ser associada ao EBV (WOLF et al., 1973) e é vastamente estudada no mundo todo (LIMA; RABENHORST, 2005).

A American Cancer Society (ACS) classifica o carcinoma de nasofaringe (CNF) como o tipo mais comum de câncer de nasofaringe. Ele se inicia nas células epiteliais, que revestem a superfície interna e externa do órgão e é classificado conforme o tipo histológico, em 3 tipos. O tipo 1 é o queratinizado bem diferenciado; o tipo 2 é o não queratinizado bem diferenciado e o tipo 3 é o não queratinizado indiferenciado. O CNF tipo III é composto por diversos tumores como linfopitelioma, o anaplásico, o de células clara e outros (KOMATSO, 2003). É esse tipo III, indiferenciado, que apresenta associação mais consistente com EBV em todo o mundo (YOUNG; DAWSON, 2014). O tipo II também pode ter perfil sorológico positivo para o EBV, enquanto o tipo I não possui (KOMATSU, 2003).

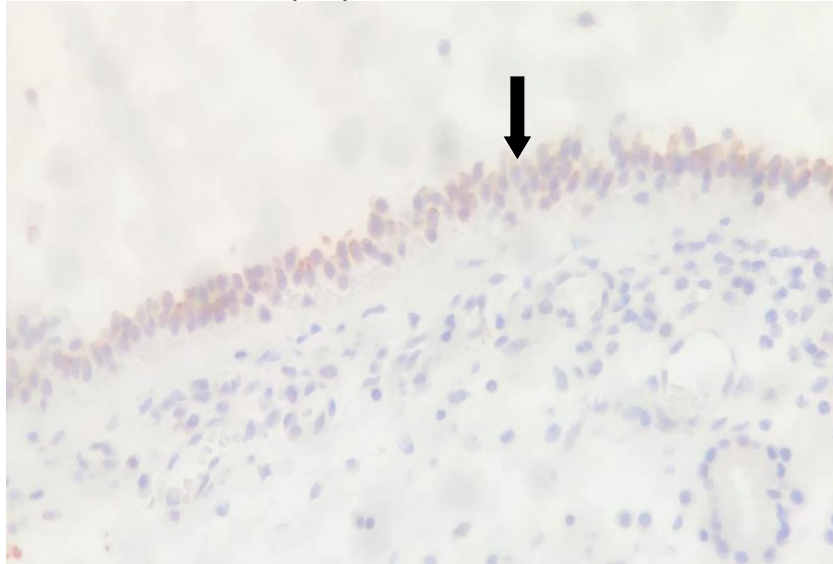
3 METODOLOGIA

Foi realizada uma pesquisa transversal e retrospectiva no arquivo eletrônico dos Serviços de Anatomia Patológica do Hospital Universitário Evangélico Mackenzie, Curitiba – Paraná, em busca dos casos com diagnóstico anatomopatológico de pólipos antrocoanal e nasossinusal ocorridos no período de janeiro de 2015 a dezembro de 2018, que totalizou 52 pólipos nasais, sendo 51 pólipos nasossinusais e 1 antrocoanal. Foram avaliados dados epidemiológicos como sexo, idade, topografia e diagnóstico histopatológico da lesão. A seleção desses casos incluiu blocos de parafina e lâminas histopatológicas coradas pela técnica Hematoxilina-Eosina (HE).

As lâminas histopatológicas foram revisadas no intuito de confirmar o tipo histológico da lesão. A partir dos blocos de parafina foram montados blocos teciduais multiamostrais (*tissuemicroarrays*, -TMAs). Os TMAs consistem em selecionar a área com representatividade da lesão nas lâminas originais, realizando marcação destas regiões. Após esta seleção, as lâminas são sobrepostas aos blocos de parafina com objetivo de obter o *punch* amostral. A partir deste é montado o bloco receptor, um molde de parafina onde são colocados até 20 amostras diferentes devidamente identificadas através de um plano cartesiano.

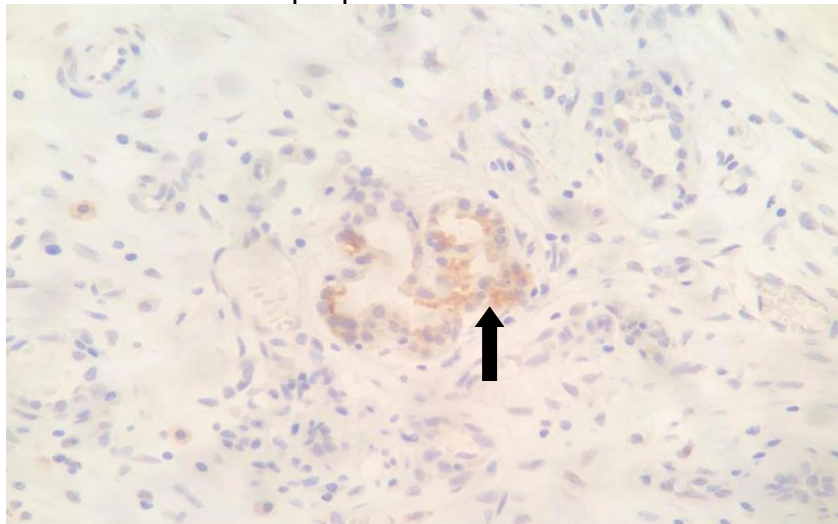
Os blocos multiamostrais foram submetidos à microtomia com espessura de 5µm para preparação das lâminas multiamostrais as quais foram coradas pela técnica de imuno-histoquímica. A imuno-histoquímica foi realizada em processador automático de tecidos DAKO com anticorpo primário monoclonal anti-LMP-1 (DAKO®). Este último processo foi dividido em duas fases: primeiro, a aplicação da técnica de imuno-histoquímica padronizada no material; e, em seguida, leitura em microscópio óptico dos preparados relatando positividade ou negatividade de marcação em células epiteliais de superfície ou glandular, bem como em células estromais. O critério para positividade foi a coloração castanha granular no citoplasma das células como expresso nas figuras 1, 2 e 3.

Figura 1- Imunomarcção positiva (seta) para EBV em epitélio de superfície de pólipso nasal. 400x



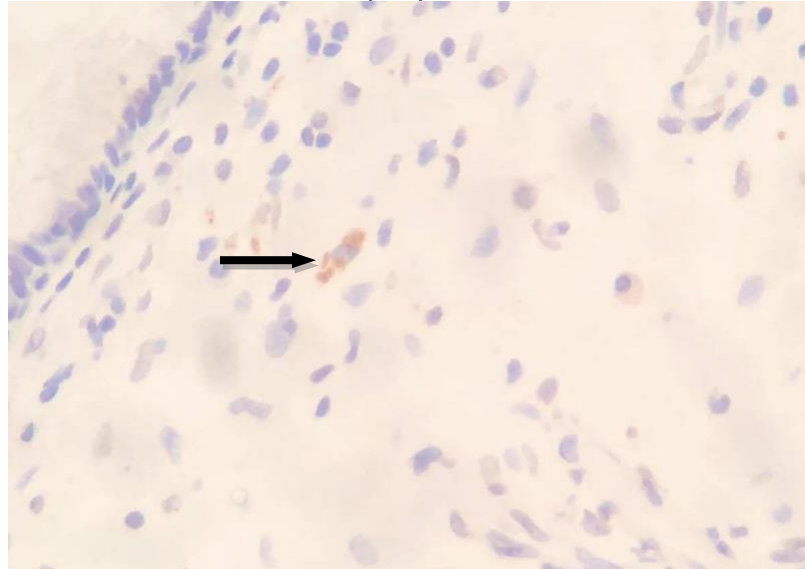
Fonte: Os autores (2020)

Figura 2- Imunomarcção positiva (seta) para EBV em epitélio glandular de pólipso nasal. 400x



Fonte: Os autores (2020)

Figura 3- Imunomarcação positiva (seta) para EBV em célula estromal de pólipso nasal. 400x



Fonte: Os autores (2020)

Como critérios de inclusão foram selecionados casos de pólipos com blocos de parafina localizados e preservados e que as informações clínicas constavam do prontuário. Os critérios de exclusão foram , casos que não preencheram os critérios de busca, em que lâminas ou blocos de parafinas não foram localizados, ausência dos dados clínicos e aqueles em que a revisão das lâminas não confirmaram o diagnóstico de pólipso ou não apresentaram epitélio de revestimento na lesão.

Todos os resultados e informações obtidos foram tabulados segundo protocolo de dados e estão expressos em tabelas comparativas.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP/FEMPAR) no dia 06 de agosto de 2019 (ANEXO 1).

4 RESULTADOS

Foram selecionados 52 cortes de lâminas amostrais de pólipos de 51 pacientes do Hospital Universitário Evangélico Mackenzie (HUEM), no período de janeiro de 2015 a dezembro de 2018. Desses, 51 corresponderam a pólipos nasossinusais e 1 de pólipos antrocoanal. Nessa amostra a mediana das idades dos pacientes foi de 49 anos e média de 45,17 anos \pm 19,29. No grupo estudado houve predomínio de homens que corresponderam a 64,7% da amostra. Os dados epidemiológicos levantados podem ser observados na Tabela 1.

Tabela 1: Dados epidemiológicos dos pólipos nasais (n=51)

Sexo	Idade Média	Pacientes (n)	% Pacientes
Feminino	45,6 (\pm 17,5)	18	35,3%
Masculino	46 (\pm 19,8)	33	64,7%

Fonte: Os autores (2020)

Houve um caso de pólipos antrocoanal que correspondeu a paciente masculino de 11 anos e que representou 1,96% da amostra estudada.

No grupo dos pacientes com pólipos nasossinusais, 18 eram mulheres (36,0%) e 32 homens (64,0%), a mediana das idades foi de 49 anos e a média 45,86 anos \pm 18,86. Foi realizada a distribuição dos pacientes com polipose nasal por intervalo das idades, isso está exposto na Tabela 2. O intervalo de idade de 45-56 anos concentrou a maior quantidade de pacientes com pólipos nasossinusais, sendo 38,89% do total das mulheres e 25%, dos homens.

Tabela 2: Intervalos de idade dos pacientes com polipose nasossinusais (n=50)

Intervalo de Idades	Feminino	Masculino	%
----------------------------	-----------------	------------------	----------

0 – 20	1	4	10%
21 - 32	4	5	18%
33 - 44	2	4	12%
45 - 56	7	8	30%
57 - 68	3	7	20%
69 – 80	1	4	10%

Fonte: Os autores (2020)

O levantamento dos prontuários, ainda permitiu a divisão dos pólipos quanto a topografia da lesão, como exposto na Tabela 3. A topografia mais frequente foi a de Cavidade nasal não especificada, sendo 66,67% dos casos, o que nos mostra que após a coleta do material, não houve um registro de lateralidade da maioria dos casos.

Tabela 3: Quantidade de lesões polipoides por topografia (n=51)

Topografia	N	%
Cavidade nasal não especificada	34	66,67%
Cavidade nasal bilateral	1	1,96%
Cavidade nasal D	6	11,76%
Corneto médio E	1	1,96%
Corneto inferior E	1	1,96%
Meato médio	5	9,80%

Septo	2	3,92%
Antrocoanal	1	1,96%

Fonte: Os autores (2020)

Houve positividade do vírus Epstein-Barr, pela análise do LMP-1, em pólipos nasais de 6 pacientes, o que corresponde a 11,77% de todos os casos analisados, como mostra a Tabela 4.

Tabela 4: Marcação do vírus Epstein-Barr (n=51)

Marcação	N	%
Positiva	6	11,77%
Negativa	45	88,23%

Fonte: Os autores (2020)

Os casos positivos predominaram em pacientes do sexo masculino com média de idade de 49,66 anos como mostra a Tabela 5. Todos os pólipos eram de natureza inflamatória e a topografia em cavidade nasal sem especificação da topografia.

Tabela 5: Epidemiologia dos casos positivos para EBV (n=6)

Sexo	Idade Média	n	%
Feminino	55,5 (\pm 2,12)	2	33,33%
Masculino	46,75 (\pm 19,67)	4	66,67%

Fonte: Os autores (2020)

Quanto a localização da positividade da imunomarcção nas lesões, houve predomínio nas células estromais, como mostra a Tabela 6.

Tabela 6: Localização histopatológica do vírus Epstein-Barr no Pólipo Nasal (n=6)

Localização	N	%	% (n=51)
Epitélio de superfície do pólipo	2	33,33%	3,92%
Glândulas	1	16,67%	1,96%
Célula estromal	3	50%	5,88%

Fonte: Os autores (2020)

5 DISCUSSÃO

Foram analisados 51 pacientes do HUEM, obtendo 52 amostras, onde 1 correspondia a pólipos antrocoanal os demais pólipos nasossinusais. A mediana das idades foi de 49 anos com média de 45,17 anos \pm 19,29. Na literatura, encontra-se uma variação de idade de 8 a 78 anos, entretanto com maior frequência de acometimento entre 41 e 50 anos tendo média de idades de 39,4 anos, como no artigo de CECHINEL (2018). Já para SOUZA et al. (2003), a idade média foi de 42,6 anos.

Os estudos mostram que a distribuição dos pólipos nasais entre os sexos é de aproximadamente 53,3% homens e 46,6% mulheres (SOUZA et al., 2003). Em nossa pesquisa 64,7% eram homens e 35,3% mulheres.

Nessa pesquisa foi encontrado apenas 1 caso de pólipos antrocoanal. O paciente era do sexo masculino e tinha 11 anos. Buscando na literatura nosso achado é concordante, visto que esta lesão é mais comum em homens (56,2%) e a prevalência de idade está entre 8 e 20 anos (FREITAS et al., 2006). Num levantamento a cerca de pólipos antrocoanais dentre os pólipos nasais, notou-se prevalência de 3,7% (HECK et al., 1950; TOWBIN et al., 1979; FREITAS et al., 2006). Em nossa pesquisa o resultado se aproximou da literatura perfazendo 1,96%.

No presente estudo a maioria dos casos foi de pólipos nasossinusais. Dentre eles, 36,0% corresponderam a mulheres e 64,0% homens. Esses dados se aproximam da literatura onde a maioria dos pacientes são homens, encontrados na proporção de 52% (AVELINO et al., 2013) e 53,3% (SOUZA et al., 2003). Em relação a idade, a média foi de 45,86 \pm 18,86 anos. Esse valor corrobora a bibliografia onde a média é acima de 40 anos (SOUZA et al., 2003; AVELINO et al., 2013).

Nos prontuários analisados para esse trabalho, a maioria dos pólipos não tiveram a topografia na cavidade nasal especificada (66,67%), e apenas 1 deles (1,96%) foi registrado como pólipos bilaterais. Tal aspecto contrasta com estudos que relatam alta frequência de pólipos bilaterais chegando a 54,3% (CECHINEL, 2018).

O LMP-1 é uma proteína de membrana latente do Epstein-Barr Vírus (EBV) (KIESER; STERZ, 2015). Quando uma célula é infectada pelo EBV, sua detecção é feita pela procura do anticorpo para o LMP-1 (WANG et al., 1990). Foi realizada imunohistoquímica com o marcador LMP-1 nos casos de pólipos nasais e houve positividade

em 6 casos, o que representa 11,77% da amostra. Os resultados encontrados na literatura se aproximaram do obtido nessa pesquisa. TAO et al. (1996) pelo método de imuno-histoquímica com LMP-1 obtiveram 3 resultados positivos em uma amostra de 13 casos. No entanto, os autores trabalharam com material congelado e poucas células estromais foram positivas, detectadas em cortes seriados da amostra. Em pesquisas desenvolvidas para se avaliar a presença do EBV em pólipos nasais utilizando métodos diferentes do presente estudo, constatou-se que 17,1% dos pólipos nasais testaram positivo para o DNA do EBV no tecido da lesão (HAFEZ et al., 2006). GARZARO et al. (2016) em seu estudo obtiveram 10,5% de prevalência do EBV em pólipos nasais. Já no trabalho de IOANNIDIS et al. (2015), 26,4% dos pólipos nasais foram positivos para EBV, pelo método de PCR.

Dentro dos resultados positivos foi feita uma divisão por sexo, sendo 2 de 6 pacientes mulheres e o restante homens. Observou-se ainda uma média de idade de 49,66 anos. TAO et al. (1996) chegou a outro resultado, onde a maioria dos casos positivos eram mulheres (2 de 3 pacientes). Já em relação a média de idade desses pacientes se aproximou do presente estudo (41,67 anos).

Em nossa pesquisa, 100% dos pólipos nasais positivos para EBV são inflamatórios, o que está de acordo com o achado de CECHINEL (2018). Ainda se observou que todos foram encontrados em cavidade nasal não especificada, contudo não se encontrou dados comparativos na literatura pesquisada.

Nos 6 casos positivos, as a localização da marcação correspondeu a epitélio de superfície do pólipo, glândulas e células estromais. Desses, 3 estavam em células estromais, representando 50% dos pólipos positivos pela imuno-histoquímica por LMP-1 e 5,88% de todos os casos de pólipos nasais; 2 ocorreram em epitélio de superfície do pólipo (3,92% dos pólipos); 1 pólipo positivou em glândula, ou seja, 1,96% de todos os pólipos e 16,67% dos pólipos marcados pela imuno-histoquímica. Outros autores também verificaram positividade com diferentes métodos. No estudo de TAO et al. (1996), com o mesmo método de pesquisa do EBV, das 3 amostras positivas todas tinham as células estromais como topografia. Em outro estudo por hibridização in situ também se notou a positividade em células estromais, não ocorrendo marcação em as células epiteliais (SHAM et al., 2011). BUDININGRUM et al. (2013) em estudo por

imunofluorescência encontraram positividade em células epiteliais. Na literatura pesquisada não se observou relato de positividade para EBV em epitélio glandular.

5.1 PERSPECTIVAS FUTURAS

Ampliar o estudo com novas amostras de pacientes com polipose de nasofaringe visando verificar se a ampliação da amostra modifica o índice de positividade, tal como o encontrado por HAFEZ et al. (2006); AVELINO et al. (2013); GARZARO et al. (2013).

6 CONCLUSÃO

Os pólipos nasossinusais predominaram na amostra, sendo a maioria em homens e média de idade de 45,17 anos.

A positividade da imunomarcção para o vírus Epstein-Barr em pólipos nasais foi de 11,77%, com predominância em células estromais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AVELINO, M. A. G.; WASTOWSKI, I. J.; FERRI, R. G.; et al. Interleukin-17A expression in patients presenting with nasal polyposis. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 79, n. 5, p. 616–619, 2013. Sociedade Brasileira de Otorrinolaringologia.
- BALIKCI, H. H. et al. Antrochoanal polyposis: Analysis of 34 cases. **European Archives of Oto-Rhino-Laryngology**, v. 270, n. 5, p. 1651–1654, 2013.
- BASAK S., KARAMAN C.Z., AKDILLI A., METIN K.K. Surgical approaches to antrochoanal polyps in children. **Int J Pediatr Otorhinolaryngol** 1998;46(3):197-205.
- BATEMAN, N. D.; FAHY, C.; WOOLFORD, T. J. Nasal polyps: Still more questions than answers. **The Journal of Laryngology & Otology**, v. 117, n. 01, p. 1–9, 2003.
- BETTEGA S., SOCCOLI A.T., KOERNER H.N., MOCELLIN M. Epidemiological Analysis in Patients with Nasal Polyps. **Int. Arch. Otorhinolaryngol.** 2007;11(3):243-247
- BUDININGRUM, A.; ROFII, A.; SUHARJONO, S.; FATCHIYAH, F. PARP-1 expression against Epstein-Barr virus LMP-1 and BZLF-1 in undifferentiated nasopharyngeal carcinoma. **Journal of Experimental and Integrative Medicine**, v. 3, n. 4, p. 299, 2013. ScopeMed International Medical Journal Management and Indexing System.
- CECHINEL, P. E. Pólipos Nasais: Aspectos Clínicos e Epidemiológicos. 2018. 55f. Trabalho de Conclusão de Curso de Medicina - **Universidade Federal de Sergipe**, 2018.
- CHANG, K.-C.; CHEN, P. C.-H.; JONES, D.; SU, I.-J. Changing patterns in the frequency of Hodgkin lymphoma subtypes and Epstein–Barr virus association in Taiwan. **Cancer Science**, v. 99, n. 2, p. 345–349, 2008. John Wiley & Sons, Ltd.
- CHOUDHURY, N.; HARIRI, A.; SALEH, H. Endoscopic management of antrochoanal polyps: a single UK centre's experience. **European Archives of Oto-Rhino-Laryngology**, v. 272, n. 9, p. 2305–2311, 2015. Springer Verlag.
- COSTA, C.; GARZARO, M.; BOGGIO, V.; et al. Detection of Herpesviruses 1-6 and Community-Acquired Respiratory Viruses in Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis. **Intervirology**, v. 57, n. 2, p. 101–105, 2014. S. Karger AG.
- COTRAN, J. C. A.; KUMAR, V.; ROBBINS, S. L. **Patologia estrutural e funcional. 5a ed.** [s.l.] Editora Guanabara Koogan S.A., 1996.
- DIAS, A. I. de L. M. Aspectos histopatológicos da polipose nasossinusal pré e pós corticoterapia tópica. 2013. 62 f. **Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, Campinas, SP.**

EUROPEAN AGENCY FOR SAFETY AND HEALTH AT WORK. **Biological agents. Safety and Health**, v. 100, n. september, 2003. Disponível em: <<https://osha.europa.eu/en/tools-and-publications/publications/factsheets/41>>

FREITAS, M. R. DE; GIESTA, R. P.; PINHEIRO, S. D.; SILVA, V. C. DA. Pólipo antrocoanal: uma revisão de dezesseis casos. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v. 72, n. 6, p. 831–835, 2006. FapUNIFESP (SciELO).

GARZARO, M.; CAVALLO, R.; COSTA, C.; BOGGIO, V.; RAIMONDO, L.; RIVA, G.; PECORARI, G. Evaluation of Herpesviruses 1-6 and Community-Acquired Respiratory Viruses in Patients with Nasal Polyposis. **Otolaryngology-Head and Neck Surgery**, p. 129-130, 2013.

GIESTA, R. P. Estudo do valor Preditivo e Prognóstico de Marcadores Imunológicos no Linfoma de Hodgkin Clássico no Ceará - Brasil. 2012.

GLIKLICH, RE.; METSON, R. Metson R. Effect of sinus surgery on quality of life. **Otolaryngol Head Neck Surg.** 117 (1): 12-7, 1997.

HAFEZ, M. M.; SOLIMAN, A.; ABU-BEDAIR, F. A.; MAHMOUD, M. A.; MANSOUR, M. T. A Study on The Role of Epstein-Barr Virus Infection in The Pathogenesis of Nasopharyngeal Carcinoma. **Egyptian Journal of Medical Microbiology**, v. 15, n. 3, 2006.

HAUSEN, M. P. Polipose Nasossinusal. 2005. Disponível em: <https://forl.org.br/Content/pdf/seminarios/seminario_49.pdf>

HECK, W. E.; HALLBERG, O.E.; WILLIAMS, H. L. Antrochoanal polyp. **AMA Arch Otolaryngol.** 1950 Oct;52(4):538-48.

IOANNIDIS, D.; LANCHANAS, V.A.; FLOROU, Z.; BIZAKIS, J.G.; PETINAKI, E.; SKOULAKIS, C. E. Herpes viruses and human papilloma virus in nasal polyposis and controls. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 81, n. 6, p. 658–662, 2015.

JEFFREY I. COHEN, M. D. Epstein - Barr Virus Infection. **The New England Journal of Medicine**, v. 343, n. 7, p. 481–492, 2000.

KANAI, N.; DENBURG, J.; JORDANA, M.; DOLOVICH, J. Nasal polyp inflammation: Effect of topical nasal steroid. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 150, n. 4, p. 1094–1100, 1994. American Thoracic Society.

KIESER, A.; STERZ, K. R. The latent membrane protein 1 (LMP1). **Current Topics in Microbiology and Immunology**. v. 391, p.119–149, 2015. Springer Verlag.

KLEIN, G.; KASHUBA, E. Nasopharyngeal Carcinoma. **Brenner's Encyclopedia of Genetics: Second Edition**, v. 5, p. 4–5, 2013.

KOMATSU, C. L. Neoplasias de Nasofaringe, 2003. Disponível em:
<https://forl.org.br/Content/pdf/seminarios/seminario_21.pdf>.

LIMA, M. A. P. DE; RABENHORST, S. H. B. Associação do vírus Epstein-Barr (EBV) com tumores sólidos. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 52, n. 085, p. 10, 2005.

MARCON R.P.; SEGATTO A.C.F.; CONCI I.; DARTONA M.B.; SLOMPO M.A. Pólipo de Killian. **Revista Científica da AMECS** 1997; 6(2):202-4.

MARTINEZ, L. C. C. Expresion del Virus del Papiloma Humano y Virus Epstein-Barr en Carcinomas Sinonasales y Papiloma Nasal Invertido. 2016. **Universidad Autonoma de Nuevo Leon, Facultad de Medicina**. Disponível em:
<<http://eprints.uanl.mx/id/eprint/18062>>

MIYAKE, M. A. M. Polipose Nasossinusal: Diagnóstico e Tratamento. **Caderno de Debates do BJORL**. v.64, ed.3, p. 11-21, 1998.

RADENNE, F.; LAMBLIN, C.; VANDEZANDE, L. M.; et al. Quality of life in nasal polyposis. **The Journal of allergy and clinical immunology**, v. 104, n. 1, p. 79–84, 1999.

SHAM, C. L.; TO, K. F.; CHAN, P. K. S.; LEE, D. L. Y.; TONG. M.C.F.; VAN HASSELT, C.A. Prevalence of human papillomavirus, Epstein-Barr virus, p21, and p53 expression in sinonasal inverted papilloma, nasal polyp, and hypertrophied turbinate in Hong Kong patients. **Head and Neck**, v. 34, n. 4, p. 520–533, 2011. Head Neck.

STIERNA, P. L. E. Nasal polyps: Relationship to infection and inflammation. **Allergy and Asthma Proceedings**, 1996. OceanSide Publications Inc.

SKŁADZIEŃ, J. et al. Morphological and clinical characteristics of antrochoanal polyps: comparison with chronic inflammation-associated polyps of the maxillary sinus. **Auris Nasus Larynx**, v. 28, n. 2, p. 137-141, 2001.

SOUZA, B. B. DE, FENILE SERRA, M.; DORGAM, J. V.; et al. Polipose nasossinusal: doença inflamatória crônica evolutiva? **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v. 69, n. 3, p. 318–325, 2003.

TAO, Q.; SRIVASTAVA, G.; DICKENS, P.; HO, F. C. S. Detection of Epstein-Barr virus-infected mucosal lymphocytes in nasal polyps. **American Journal of Pathology**, v. 149, n. 4, p. 1111–1118, 1996. American Society for Investigative Pathology.

TOWBIN, R.; DUNBAR, J. S.; BOVE, K. **Antrochoanal Polyps**. American Journal of Roentgenology, 132(1):27-31. 1979.

WANG, F.; TSANG, S. F.; KURILLA, M. G.; COHEN, J. I.; KIEFF, E. Epstein-Barr virus nuclear antigen 2 transactivates latent membrane protein LMP1. **Journal of Virology**, v. 64, n. 7, p. 3407–3416, 1990. American Society for Microbiology.

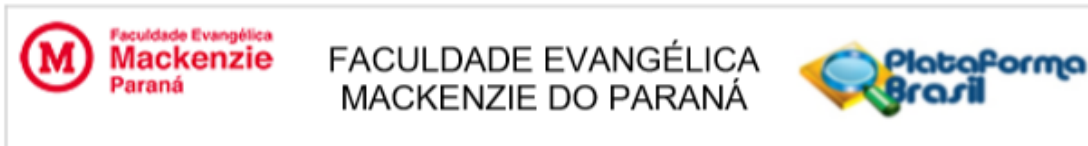
YILMAZ, E.; ALATAS, N.; UCAR, F.; CORA, T.; BURUK, K.; UNLU, Y. Investigation of

Human Papillomavirus (HPV) and Epstein-Barr Virus (EBV) in antrochoanal polyps. **American Journal of Otolaryngology - Head and Neck Medicine and Surgery**, v. 40, n. 3, p. 389–392, 2019. W.B. Saunders.

YOUNG, L. S.; RICKINSON, A. B. Epstein-Barr virus: 40 Years on. **Nature Reviews Cancer**, v. 4, n. 10, p. 757–768, 2004.

YOUNG, L. S.; DAWSON, C. W. Epstein-Barr virus and nasopharyngeal carcinoma **Chinese Journal of Cancer**. V. 33, n.12, 2014.

ANEXO 1 – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP/FEMPAR)



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA PRESENÇA DO VÍRUS EPSTEIN BARR EM LESÕES POLIPÓIDES DE NASÓFARINGE POR IMUNOHISTOQUÍMICA

Pesquisador: LUIZ MARTINS COLLAÇO

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 17959119.1.0000.0103

Instituição Proponente: INSTITUTO PRESBITERIANO MACKENZIE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.488.960

Apresentação do Projeto:

Dentre as doenças que podem acometer a nasofaringe estão infecções, inflamações e neoplasias (COTRAN; KUMAR; ROBBINS, 1996). O EBV se relaciona com todas essas causando doenças específicas (PEREIRA DE LIMA; HELENA; RABENHORST, 2005). Poliposenasossinusal é a formação de pólipos devido à inflamação crônica da mucosa respiratória nasal e seios paranasais. Costumam ser bilaterais, causam obstrução nasal, rinorreia, hiposmia e rinosinusites de repetição (SOUZA et al., 2005). O pólipo tem epitélio superficial respiratório e mucosa com áreas de transição e epitélio escamoso. Existem células calcificantes e glândulas submucosas. Os pólipos nasossinuais são encontrados na cavidade nasal principalmente no meato médio, mas não se sabe o porquê (BATEMAN; FAHY; WOOLFORD, 2003). O pólipo antrocoanal é encontrado inicialmente no antro maxilar e cresce para as coanas nasais. É composto por uma parte cística e outra polipoide. Na parte antral tem formato de pera com um tronco largo e cístico, na parte coanal é menor e sólida. Geralmente é único e unilateral. Aparece em crianças e adultos jovens (BALIKCI et al., 2013). Em um estudo realizado com o objetivo de identificar o agente causador de pólipos nasais, encontrou-se EBV em 26.4% dos casos. Ainda foi encontrado EBV em 35% dos pacientes com rinosinusite crônica associada a pólipo nasal. Isso demonstra que é significativo a relação entre EBV e pólipos nasais (IOANNIDIS et al., 2015).

Será realizada uma pesquisa transversal e retrospectiva no arquivo eletrônico dos Serviços de

Endereço: Rua Padre Anchieta, 2770
Bairro: Bigorriho **CEP:** 80.730-000
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3240-5570 **Fax:** (41)3240-5584 **E-mail:** comite.etica@feper.edu.br



Continuação do Parecer: 3.488.980

Anatomia Patológica do Hospital Nossa Senhora das Graças (Centro de Patologia de Curitiba) e do Hospital Universitário Evangélico Mackenzie, em busca dos casos com diagnóstico anátomopatológico de lesões polipoides de nasofaringe ocorridos no período janeiro de 2015 e dezembro de 2018. Totalizando um número de 100 prontuários eletrônicos nos dois hospitais pesquisados. Dos casos selecionados, serão avaliados dados epidemiológicos, tais como sexo, idade, topografia e diagnóstico histopatológico da lesão, visando encontrar alguma correlação. A seleção desses casos incluirá blocos de parafina e lâminas histopatológicas coradas pela técnica Hematoxilina-Eosina (HE). As lâminas histopatológicas serão revisadas no intuito de confirmar o tipo histológico da lesão. A partir dos blocos de parafina serão montados blocos teciduais multiamostrais (tissuemicroarrays, -TMAs), que serão utilizados para o preparo das lâminas multiamostrais - nas quais serão realizados os estudos imunohistoquímico com anticorpo primário monoclonal anti-LMP-1 (DAKO®). Este último processo será dividido em duas fases: primeiro, a aplicação da técnica de imuno-histoquímica padronizada no material; e, em seguida, leitura dos preparados identificando negatividade ou positividade nos epitélios das lesões. Os pesquisadores responsáveis declaram estar cientes das normas que envolvem as pesquisas com seres humanos, no que diz respeito à coleta de dados; a qual apenas será iniciada após a aprovação do projeto por parte do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade

Evangélica Mackenzie do Paraná – CEP/FEMPAR. Existe o risco de ocorrer a quebra do sigilo dos dados do prontuário dos pacientes, o extravio das lâminas, blocos de parafina e a alteração dos materiais contidos nelas. A fim de evitar essas situações, apenas as acadêmicas irão manipular os dados dos prontuários sem revelar os nomes dos pacientes, os identificando apenas por números. Além disso, as lâminas também serão manipuladas exclusivamente pelas acadêmicas, sob supervisão do orientador, e será registrado o momento de retirada e devolução das lâminas para não haver risco do extravio do material. A pesquisa terá como benefício a investigação da associação entre lesões polipoides da nasofaringe e o vírus Epstein Barr, o que agrega dados aos estudos já existentes sobre tais lesões.

Crítérios de inclusão: Serão incluídos todos os casos de pólipos com blocos localizados e dados clínicos presentes.

Crítérios de exclusão: Serão excluídos todos os casos que não preencherem os critérios de busca, em que lâminas ou blocos de parafinas não foram localizados, ausência dos dados clínicos e aqueles que a revisão das lâminas não demonstrarem problemas de processamento ou epitélio de revestimento ausente.

Endereço: Rua Padre Anchieta, 2770
Bairro: Bigorriho **CEP:** 80.730-000
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3240-5570 **Fax:** (41)3240-5584 **E-mail:** comite.etica@fepar.edu.br



Continuação do Parecer: 3.488.980

Todos os resultados e informações obtidos serão tabulados segundo protocolo de dados, e então expressos por meio de gráficos e tabelas. E, a análise estatística será realizada por métodos paramétricos e não paramétricos, com significância de $p < 0,05$.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a expressão imunohistoquímica do marcador do vírus EBV entre as lesões polipoides de nasofaringe e os tipos de histológicos destas lesões.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Existe o risco de ocorrer a quebra do sigilo dos dados do prontuário dos pacientes, o extravio das lâminas, blocos de parafina e a alteração dos materiais contidos nelas. A fim de evitar essas situações, apenas os pesquisadores irão manipular os dados dos prontuários sem revelar os nomes dos pacientes, os identificando apenas por números. Além disso, as lâminas também serão manipuladas exclusivamente pelos pesquisadores, sob supervisão do pesquisador responsável, e será registrado o momento de retirada e devolução das lâminas para não haver risco do extravio do material.

Benefícios:

A pesquisa terá como benefício a investigação da associação entre lesões polipoides da nasofaringe e o vírus Epstein Barr, o que agrega dados aos estudos já existentes sobre tais lesões

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Não há.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não foram encontrados óbices éticos, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional CNS nº 001 de 2013, manifesto pela aprovação do projeto de pesquisa.

Endereço: Rua Padre Anchieta, 2770	
Bairro: Bigorriho	CEP: 80.730-000
UF: PR	Município: CURITIBA
Telefone: (41)3240-5570	Fax: (41)3240-5584
	E-mail: comite.etica@fepar.edu.br



Continuação do Parecer: 3.488.980

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná – CEP/FEMPAR, de acordo com as atribuições definidas na Resolução 466/12 CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto conforme proposto para início da pesquisa.

Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos.

É dever do CEP acompanhar o desenvolvimento do projeto, por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_1396513.pdf	26/07/2019 15:37:18		Aceito
Folha de Rosto	folharosto.pdf	26/07/2019 15:34:40	MARIA CAROLINA CARVALHO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	TCCpdf.pdf	12/07/2019 15:30:25	MARIA CAROLINA CARVALHO GUEDES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	TCCword.doc	12/07/2019 15:29:49	MARIA CAROLINA CARVALHO GUEDES	Aceito
Outros	artigo3.pdf	11/07/2019 17:31:45	MARIA CAROLINA CARVALHO	Aceito
Outros	artigo2.pdf	11/07/2019 17:31:12	MARIA CAROLINA CARVALHO	Aceito
Outros	artigo1.pdf	11/07/2019 17:30:53	MARIA CAROLINA CARVALHO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	autoservico.pdf	11/07/2019 15:06:32	MARIA CAROLINA CARVALHO GUEDES	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	autoinstitucional.pdf	11/07/2019 15:06:19	MARIA CAROLINA CARVALHO GUEDES	Aceito

Situação do Parecer:

Endereço: Rua Padre Anchieta, 2770
 Bairro: Bigorrião CEP: 80.730-000
 UF: PR Município: CURITIBA
 Telefone: (41)3240-5570 Fax: (41)3240-5584 E-mail: comite.etica@fepar.edu.br



Continuação do Parecer: 3.488.980

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CURITIBA, 06 de Agosto de 2019

Assinado por:
ANA CRISTINA LIRA SOBRAL
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Padre Anchieta, 2770

Bairro: Bigorrilho

CEP: 80.730-000

UF: PR **Município:** CURITIBA

Telefone: (41)3240-5570

Fax: (41)3240-5584

E-mail: comite.etica@fepar.edu.br