



RENATA LUCENA MARKMAN

**AVALIAÇÃO DA PREVALÊNCIA DE ATEROMAS  
CALCIFICADOS DA CARÓTIDA EM RADIOGRAFIAS  
PANORÂMICAS DE PACIENTES COM CÂNCER DE  
CABEÇA E PESCOÇO SUBMETIDOS À RADIOTERAPIA**

Piracicaba  
2015





**Universidade Estadual de Campinas**  
**Faculdade de Odontologia de Piracicaba**

**RENATA LUCENA MARKMAN**

**AVALIAÇÃO DA PREVALÊNCIA DE ATEROMAS CALCIFICADOS  
DA CARÓTIDA EM RADIOGRAFIAS PANORÂMICAS DE  
PACIENTES COM CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO  
SUBMETIDOS À RADIOTERAPIA**

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestra em Estomatopatologia, Área de Concentração de Patologia.

Orientador: Prof. Dr. Marcio Ajudarte Lopes

Este exemplar corresponde à versão final da dissertação defendida pela aluna Renata Lucena Markman e orientada pelo Prof. Dr. Marcio Ajudarte Lopes.

---

Assinatura do Orientador

Piracicaba  
2015

Ficha catalográfica  
Universidade Estadual de Campinas  
Biblioteca da Faculdade de Odontologia de Piracicaba  
Marilene Girello - CRB 8/6159

L963a Lucena Markman, Renata, 1990-  
Avaliação da prevalência de ateromas calcificados da carótida em radiografias panorâmicas de pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos à radioterapia / Renata Lucena Markman. – Piracicaba, SP : [s.n.], 2015.

Orientador: Marcio Ajudarte Lopes.  
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

1. Neoplasias de cabeça e pescoço. 2. Radioterapia. 3. Doenças das artérias carótidas. 4. Radiografia panorâmica. I. Lopes, Marcio Ajudarte, 1967-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

**Título em outro idioma:** Evaluation of the prevalence of carotid artery atheromas in panoramic radiographs of head and neck cancer patients treated with radiotherapy

**Palavras-chave em inglês:**

Head and neck neoplasms

Radiotherapy

Carotid artery diseases

Radiography, panoramic

**Área de concentração:** Patologia

**Titulação:** Mestra em Estomatopatologia

**Banca examinadora:**

Marcio Ajudarte Lopes [Orientador]

Adriele Ferreira Gouvêa Vasconcellos

Ana Carolina Prado Ribeiro e Silva

**Data de defesa:** 24-07-2015

**Programa de Pós-Graduação:** Estomatopatologia



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
Faculdade de Odontologia de Piracicaba



A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa de Dissertação de Mestrado, em sessão pública realizada em 24 de Julho de 2015, considerou a candidata RENATA LUCENA MARKMAN aprovada.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Marcio Ajudarte Lopes", written over a horizontal line.

Prof. Dr. MARCIO AJUDARTE LOPES

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Adriele Ferreira Gouvêa Vasconcellos", written over a horizontal line.

Profa. Dra. ADRIELE FERREIRA GOUVÊA VASCONCELLOS

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Ana Carolina Prado Ribeiro e Silva", written over a horizontal line.

Profa. Dra. ANA CAROLINA PRADO RIBEIRO E SILVA



## RESUMO

Estudos sugerem que o tratamento radioterápico em região de cabeça e pescoço possa ser considerado um importante fator desencadeador da formação de calcificações em carótida. No entanto, evidências científicas para tal comprovação são limitadas. Portanto, os objetivos deste estudo foram identificar através de radiografias panorâmicas a prevalência de ateromas calcificados da carótida numa população com câncer de cabeça e pescoço antes e depois de serem submetidos à radioterapia e correlacionar com os aspectos sócio-demográficos e comorbidades destes pacientes. Foram selecionados, de forma retrospectiva, 180 pacientes tratados por radioterapia que tinham radiografias panorâmicas realizadas antes e após o término deste tratamento. Os dados clínicos foram coletados dos prontuários médicos. A análise das radiografias panorâmicas mostrou que 35% dos pacientes apresentaram ateromas calcificados da carótida. Não foi encontrada diferença significativa na prevalência de ateromas antes e após a radioterapia. Com relação aos achados clínicos, houve maior prevalência de acidentes vasculares cerebrais em pacientes com ateromas quando comparados aos pacientes que não apresentaram ateromas ( $p < 0,05$ ). Não foram observadas outras diferenças significativas com relação à idade, gênero, hipertensão arterial, diabetes mellitus, infarto agudo do miocárdio, localização do tumor e dose de radiação recebida. Sendo assim, podemos concluir que apesar da radioterapia não ter modificado a prevalência de ateromas calcificados da carótida nesta população estudada, esta alteração é frequentemente encontrada em pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Portanto, é importante que os cirurgiões-dentistas fiquem atentos quanto à presença de ateromas em radiografias panorâmicas de pacientes com câncer de cabeça e pescoço.

Palavras-chave: Neoplasias de cabeça e pescoço. Radioterapia. Aterosclerose da carótida. Radiografia panorâmica.



## **ABSTRACT**

Studies suggest that radiotherapy to the head and neck may be an important triggering factor for calcified carotid artery atheromas. However, scientific evidences to prove this matter are limited. Therefore, this essay aimed to identify the prevalence of calcified carotid artery atheromas observed by panoramic radiograph in a head and neck cancer population before and after radiotherapy and to correlate them with the sociodemographic features and comorbidities of these patients. For this research, 180 patients submitted to radiotherapy that had panoramic radiographs before and after this treatment, were selected retrospectively. Clinical data from these patients were collected from their medical records. The panoramic radiographs were examined and 35% of the patients demonstrated calcified carotid artery atheromas. There was no significant difference in the prevalence of atheromas before and after radiotherapy. According to clinical data, there was a greater prevalence of strokes in patients with calcified carotid artery atheromas when compared to patients who did not have atheromas ( $p<0.05$ ). Differences related to age, gender, arterial hypertension, diabetes mellitus, acute myocardial infarction, tumor location and radiotherapy dose were not observed. Thus, we can conclude that although radiotherapy did not alter the prevalence of calcified carotid artery atheromas in the studied population, this alteration is commonly found in head and neck cancer patients. Therefore, it is important that dentists be aware to the presence of calcified carotid artery atheromas in panoramic radiographs of head and neck cancer patients.

Keywords: Head and neck neoplasms. Radiotherapy. Carotid artery diseases. Panoramic radiograph.



## SUMÁRIO

DEDICATÓRIA	xiii
AGRADECIMENTOS ESPECIAIS	xv
AGRADECIMENTOS	xvii
1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO DA LITERATURA	3
3 PROPOSIÇÃO	11
4 MATERIAL E MÉTODOS	12
5 RESULTADOS	14
6 DISCUSSÃO	21
7 CONCLUSÃO	27
REFERÊNCIAS	28
ANEXO 1	37



## **DEDICATÓRIA**

Aos meus pais, Brivaldo e Andrea, que souberam me mostrar com incansável carinho e amor o verdadeiro valor de uma família. Eles que nunca mediram esforços para dar a mim e às minhas irmãs, a melhor educação, a melhor experiência, o melhor de si. Fonte de toda a minha admiração, sou realmente privilegiada em ser sua filha.

Às minhas queridas irmãs, Deborah e Carolina, que dividiram comigo os melhores momentos da minha vida, que acreditam mais no meu potencial do que eu mesma e que sempre tiveram carinhosas palavras de incentivo.

Ao meu querido Leonardo, com quem cresci e amadureci imensamente nestes quase nove anos de relacionamento. A sua serenidade e paciência inabaláveis foram imprescindíveis nas nossas conquistas.



## AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Aos meus avós Brivaldo Markman, Maria Ignez Calábria Markman (*in memorian*), José Hilton de Aquino Lucena e Sibylle Alice Tiburtius Lucena por todos os pães em formato de jacaré, por fazerem sempre os gostos dos netos, por todos os banhos de mangueira e todas as idas à praia, pequenas coisas que ficarão para sempre marcadas na minha memória. Obrigada pelo exemplo de integridade e bondade.

Aos meus tios e tias queridos que me receberam como filha - diversas vezes - em suas casas e em seus corações. Aos meus primos e primas com quem tenho o privilégio de dividir a nossa família.

Ao meu cunhado, Leonardo Costa Campos Moreira Lima, por todo o carinho e por representar o irmão que nunca tive.

A Alexandre Campos de Queiroz, Maria da Penha Gomes Rodrigues de Mattos e Rebeca Mattos Queiroz, que me acolheram com imenso carinho em sua família durante os últimos nove anos.

Às minhas inseparáveis amigas do Colégio Santa Maria, Danielle Mascarenhas, Gabriela Acioli, Gabriela Monteiro, Júlia Duarte, Malu Rosa, Maria Eduarda Vasconcelos, Natália Farias, Natália Figueiredo, Natália Monteiro, Nicolle Castro, Rafaela Borba e Thais Almeida por todos os felizes momentos de descontração compartilhados durante a infância e adolescência.

Às minhas amigas de turma na UFPE, Ludmilla Albuquerque, Mariana Amorim e Rhayssa Oliveira, por todas as horas de estudo compartilhadas, por todo apoio e conselhos oferecidos.

À minha família felina, Mel, Mia e Lia companheiras incondicionais, que contribuem para minha felicidade diária.



## **AGRADECIMENTOS**

À Faculdade de Odontologia de Piracicaba, na pessoa de seu Diretor, Professor Doutor Guilherme Elias Pessanha Henriques.

À Coordenadora dos cursos de pós-graduação da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Professora Doutora Cíntia Pereira Machado Tabchoury, e ao coordenador do Programa de pós-graduação em Estomatopatologia, Professor Doutor Alan Roger dos Santos Silva.

Ao Professor Doutor Márcio Ajudarte Lopes, pela orientação, por ter me concedido a oportunidade de aprender com a sua imensurável experiência, pelo seu exemplo de profissional e de sua admirável dedicação à família.

À Coordenadora do Serviço de Odontologia Oncológica do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) Dra. Thais Bianca Brandão, pela atenção e oportunidades concedidas.

À Dra. Ana Carolina Prado Ribeiro por dividir toda a sua experiência no manejo odontológico de pacientes oncológicos e cuja contribuição para esta dissertação foi de valor inestimável.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela bolsa de mestrado concedida (Processo: 156473/2013-5).

Aos Professores Doutores das Áreas de Semiologia e Patologia da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Márcio Ajudarte Lopes, Alan Roger dos Santos Silva, Oslei Paes de Almeida, Pablo Agustín Vargas, Edgard Graner, Jacks Jorge Júnior, e Ricardo Della Coletta, pela maneira competente com que conduzem nosso grupo de trabalho.

Aos amigos que tive a oportunidade de conhecer enquanto pós-graduandos em Estomatopatologia, Ana Carolina Pellicoli, Camilla Borges, Carolina Carneiro, Débora Pereira, Diego Tetzner, Karina Moraes, Katya Díaz, Luciana Yamamoto, Marisol Martínez, Vinícius Torregrossa e Wagner Gomes, agradeço pelo convívio diário, por toda a ajuda recebida e por amenizarem um pouco as saudades de casa.

Aos profissionais do OROCENTRO e do Laboratório de Patologia, em especial ao Professor Alan Roger dos Santos Silva e Rogério de Andrade Elias por compartilharem suas experiências, bem como Aparecida Campion e Daniele Castelli.

A todos os demais profissionais e pessoas que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho ou estiveram presentes em minha vida me fornecendo o suporte necessário para a conquista dos meus objetivos.

## 1 INTRODUÇÃO

Câncer de cabeça e pescoço (CCP) é o termo utilizado para descrever um grupo diverso de tumores malignos que afetam a boca, faringe, laringe, cavidade nasal e seios paranasais. Os principais fatores de risco associados ao desenvolvimento do CCP são o consumo excessivo e frequente de álcool e tabaco (Syrigos et al., 2009).

O uso de modalidades de tratamento combinadas, incluindo cirurgia, radioterapia (RT) e quimioterapia (QT), resultou num aumento do controle da doença em região de cabeça e pescoço. No entanto, uma melhora no prognóstico trouxe como consequência um aumento dos efeitos colaterais agudos e crônicos da terapia (Forastiere et al., 2006).

Estudos apontam que as comorbidades podem ter um alto impacto na sobrevida de pacientes com câncer de boca em estágio avançado (Wutzi et al., 2007). Em estudo de Datema et al. (2010), dos 1371 pacientes com CCP avaliados quanto a presença de comorbidades, 32% apresentaram doenças cardiovasculares que podem se manifestar, nos casos mais graves, como infartos agudos do miocárdio (IAMs) ou acidentes vasculares cerebrais (AVCs).

Tabagismo e etilismo - fatores de risco reconhecidamente associados com o CCP - também estão associados ao desenvolvimento de ateromas calcificados da carótida (ACC). Com o objetivo de confirmar a hipótese de que pacientes com CCP apresentam uma maior prevalência de ACC, Friedlander et al. conduziram um estudo em 2012 a fim de determinar a prevalência de ACCs observados por meio de radiografias panorâmicas em pacientes com CCP e compará-la com grupo controle sem o diagnóstico de câncer. Os resultados confirmaram a hipótese, 52% dos pacientes recém-diagnosticados com CCP apresentaram ACCs em suas radiografias panorâmicas, enquanto que apenas 4% do grupo controle apresentou esta alteração.

Estudos sugerem que o tratamento radioterápico em região de cabeça e pescoço deva ser considerado um importante fator desencadeador da

formação de calcificações em carótida (Lam et al., 2001; Toprak et al., 2012; Bashar et al., 2014; Wilbers et al., 2014). No entanto, até o presente momento, a evidência científica sobre a real participação da radioterapia no desenvolvimento e formação de ateromas é limitada (Gujral et al., 2014).

Nesta dissertação, buscamos identificar a prevalência de ACCs em pacientes com CCP antes e depois de serem submetidos à RT por meio da avaliação de radiografias panorâmicas.

## **2 REVISÃO DE LITERATURA**

### **2.1 Considerações gerais**

As doenças cardiovasculares são as principais causas de morte no mundo, tendo sido observadas, no ano 2008, 17,3 milhões de mortes. Estima-se que o número de pessoas que morrerão em decorrência de doenças cardiovasculares, principalmente doença coronariana e acidentes vasculares cerebrais (AVCs), deverá alcançar o número de 23,3 milhões em 2030. A maioria dos problemas cardiovasculares pode ser prevenida abordando alguns fatores de risco como o tabagismo, obesidade, sedentarismo, hipertensão arterial, diabetes e hipercolesterolemia – que também são fatores de risco para a aterosclerose (Ross, 1999; Mathers e Loncar, 2006; World Health Organization, 2011).

No Brasil, as doenças cardiovasculares são responsáveis por 29,4% de todos os óbitos registrados no país, o que significa que aproximadamente 308 mil pessoas morrem em decorrência – principalmente - de infarto agudo do miocárdio (IAM) e AVC anualmente (Gomes, 2011).

O câncer, por sua vez, foi diagnosticado em 14,1 milhões de pessoas em 2012, sendo responsável por 8,2 milhões de mortes no mundo. Dos novos casos e mortes relatados, 57% e 65%, respectivamente, ocorreram em países menos desenvolvidos (Ferlay et al., 2013). No ano de 2015, o câncer responderá por 567 mil novos casos na população brasileira (INCA, 2014).

O CCP representa 6% de todos os cânceres e, anualmente, cerca de 640.000 novos casos são diagnosticados no mundo (Parkin et al., 2002). O tipo histológico mais comum nesta topografia é o carcinoma espinocelular (CEC), que corresponde a 95% de todos os CCP (Syrigos et al., 2009). Os fatores de risco mais importantes para o CEC de cabeça e pescoço são o tabagismo e o etilismo; e a probabilidade de desenvolver este tumor aumenta de acordo com o tempo de uso e a quantidade de álcool e tabaco consumida. (Matsumoto et al., 2004).

O câncer de boca é considerado um problema de saúde pública em todo o mundo. A última estimativa mundial apontou que ocorreriam cerca de 300 mil novos casos e 145 mil óbitos, para o ano de 2012, por câncer de boca. Destes, cerca de 80% ocorreram em países em desenvolvimento. Para o ano de 2015, no Brasil, são estimados 15.290 novos casos de câncer de boca, sendo 11.280 em homens e 4.010 em mulheres (INCA, 2014).

O tratamento do CCP é multidisciplinar e depende de vários fatores, particularmente da localização, do estadiamento clínico e do grau de diferenciação histológica do tumor. A cirurgia é a modalidade de tratamento mais reconhecida sendo há mais de um século considerada como tratamento de escolha para cânceres de boca (Shah e Gil, 2009). No entanto, aproximadamente dois terços dos pacientes com CCP são diagnosticados em estágios avançados, frequentemente com envolvimento de linfonodos cervicais e estruturas vitais como nervos, vasos e artérias de grande calibre (Sciubba e Goldenberg, 2006). Desta forma, várias pesquisas culminaram em um novo esquema de tratamento que utiliza a quimioterapia com cisplatina concomitante à radioterapia no tratamento de cânceres localmente invasivos e irresssecáveis, principalmente em cânceres de nasofaringe, laringe e orofaringe com o objetivo de preservar a fala e a deglutição e em pacientes operados com alto risco de recidiva (Forastiere et al., 2006).

Apesar dos recentes avanços nas terapias anticâncer nas últimas décadas, a sobrevida em 5 anos livre da doença para o câncer de boca é de aproximadamente 50%. Além disso, cerca de 30% dos pacientes desenvolvem um segundo tumor primário em até 10 anos após o tratamento (Huber e Terezhalmay, 2003).

## **2.2 Radioterapia**

O dogma central da radiobiologia declara que os efeitos citotóxicos diretos da radiação em células tumorais ocorrem devido à quebra da fita-dupla do DNA (Golden e Apetoh, 2015). Ao agir indiretamente, a radiação interage com moléculas de água ou oxigênio resultando na formação de pares de íons, espécies

reativas de oxigênio e radicais hidroxilas. Em ambas as formas de interação, o dano ao DNA não pode ser reparado pelas células malignas implicando em defeitos nos mecanismos de controle do ciclo celular que culminam em morte celular e diminuição da atividade maligna do tumor (Huber e Therezhalmy, 2003).

A radioterapia (RT) pode ser empregada como modalidade isolada de tratamento em tumores em estágios iniciais ou em associação ao procedimento cirúrgico com o intuito de melhorar o prognóstico, especialmente se as margens do tumor removido estiverem comprometidas, forem consideradas limítrofes ou quando há envolvimento regional de linfonodos (Brody et al., 2013; Ray-Chaudhuri et al., 2013). Além disso, também pode ser utilizada em associação à quimioterapia ou ainda como opção de tratamento paliativo em pacientes com tumores avançados (Rosales et al., 2009; Denaro et al., 2013).

Como regra geral, para os CCPs, o tumor primário recebe uma dose total de 70 Gy (Gray é a unidade de medida que representa a dose final de radiação absorvida pelo tecido) e a cadeia regional de linfonodos recebe 50 Gy em frações de 2Gy/dia, 5 dias por semana (Syrigos et al., 2009). O maior desafio do tratamento radioterápico na região de cabeça e pescoço é alcançar o controle da doença gerando o mínimo de toxicidade para os tecidos normais que estão inseridos no campo de radiação e morbidade mínima para o paciente (Thariat et al., 2011).

No passado, a radioterapia convencional para CCP se baseava em imagens bidimensionais e não enfatizava a proteção de estruturas vitais. No entanto, com o uso cada vez mais frequente de tomografias computadorizadas e avanços no planejamento, as técnicas mais recentes como a radioterapia de intensidade modulada (RIM) proporcionam o direcionamento dos feixes de radiação para o volume tumoral, reduzindo as doses de radiação para os tecidos não-alvo adjacentes ao tumor e, conseqüentemente, protegendo estes tecidos de efeitos colaterais (Gupta et al., 2012).

Embora sejam encontrados na literatura diversos estudos que avaliam as toxicidades provocadas pela RT, ainda não existem técnicas eficazes

que combatam o câncer sem causar efeitos colaterais. Como consequência, o manejo destas toxicidades permanece um desafio para os profissionais da saúde envolvidos no tratamento dos pacientes com CCP, especialmente, os cirurgiões-dentistas (Forastiere et al., 2006; Joshi, 2010).

As toxicidades agudas são aquelas que ocorrem durante o curso da RT ou até aproximadamente 3 meses após sua conclusão. Já as toxicidades tardias ou crônicas, são identificadas aproximadamente 3 meses após o término da RT e podem persistir por anos após a finalização do tratamento radioterápico. Os principais efeitos agudos da RT em cabeça e pescoço incluem mucosite, hipossalivação, disfagia, disgeusia e infecções na mucosa bucal como candidose e herpes recorrente. Os principais efeitos tardios incluem hipossalivação, trismo, cárie associada à radioterapia e osteorradioneecrose (Faria, 2013).

A observação clínica e o crescente número de pesquisas indicam que efeitos tardios tem sido subvalorizados e podem persistir por anos, muito além do que anteriormente se acreditava (Murphy, 2009). Consequentemente, observa-se um maior impacto na qualidade de vida dos pacientes oncológicos do que previamente reconhecido (Murphy et al., 2007).

### **2.3 Radiografia panorâmica na identificação de ateromas calcificados da carótida**

AVC e IAM são as principais causas de morbidade e mortalidade no mundo (Mathers e Loncar, 2006). Aproximadamente 20% dos indivíduos tratados com sucesso para o CCP também apresentam uma doença cardiovascular, que pode se manifestar, inicialmente, como um IAM fulminante ou AVC (Friedlander et al., 2012).

Com o objetivo de auxiliar o exame clínico odontológico, radiografias bucais são essenciais para o planejamento do tratamento a ser instituído nos pacientes com CCP pré-RT. Radiografias panorâmicas estão indicadas com o intuito de avaliar o envolvimento da maxila ou mandíbula pelo tumor, para identificar outras lesões como cistos e tumores e verificar a integridade da

dentição antes e depois do tratamento radioterápico, visto que pacientes com CCP frequentemente apresentam baixa tolerância a filmes intra-bucais devido à dor e ao trismo resultantes do próprio tumor ou ainda como consequência de cirurgia prévia (Brennan et al., 2008; Friedlander et al., 2012).

Em 1981, o Dr. Arthur H. Friedlander publicou pela primeira vez a possibilidade de identificar placas ateromatosas na artéria carótida por meio de radiografias panorâmicas. Desde então, diversos estudos tem sido publicados a fim de determinar o grau de confiança das radiografias panorâmicas em detectar ACCs quando confirmados por exames de ultrassonografia – considerados *gold standard* (Friedlander et al., 2005; Khosropanah et al., 2009, Garoff et al., 2014; Khambete et al., 2014). Caso exista suspeita da presença de ateromas durante a avaliação do exame de imagem pelo cirurgião-dentista, o paciente deverá ser encaminhado para avaliação médica (American Dental Association Council on Scientific Affairs, 2006; Gouvea et al., 2009).

A aterosclerose é uma doença de curso subclínico e qualquer método diagnóstico que permita a identificação de placas ateromatosas antes que o fluxo sanguíneo fique muito restrito, é de extrema importância (Friedlander et al., 2005; Alves et al., 2014).

ACCs geralmente se apresentam como uma placa radiopaca nodular, adjacente à vértebra cervical ou abaixo do espaço intervertebral C3-C4 – 1,5cm a 4,0cm abaixo do ângulo da mandíbula (Figuras 1 e 2) (Bayer et al., 2009). Podem se manifestar como placas irregulares, circulares ou heterogêneas, unilaterais ou bilaterais. Podem ser circulares quando pequenas, ou finas e retangulares quando de maior dimensão (Khambete et al., 2014). As placas ateroscleróticas devem ser distinguidas de outras radiopacidades, tais como, o osso hioide, a epiglote, a cartilagem cricoide, o ligamento estilo-hioideo, ligamento estilomandibular, sialólitos da glândula submandibular, flebólitos e linfonodos cervicais calcificados, que podem se apresentar próximos à região da artéria carótida (Friedlander, 1995; Henriques et al., 2011).

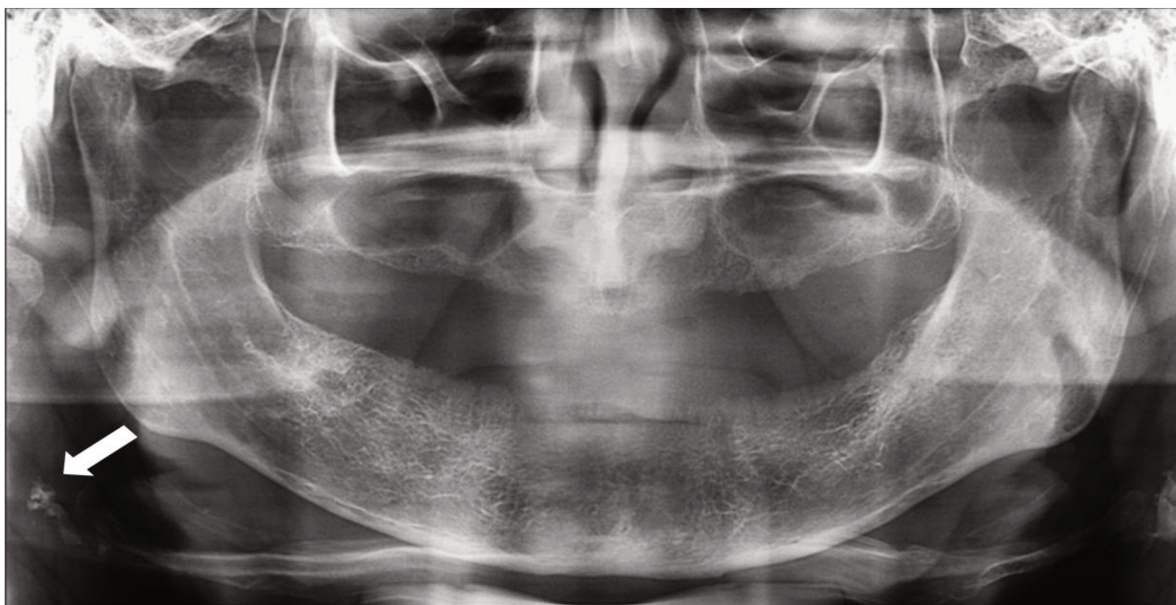


Figura 1 - Radiografia panorâmica digital apresentando um ACC (seta).

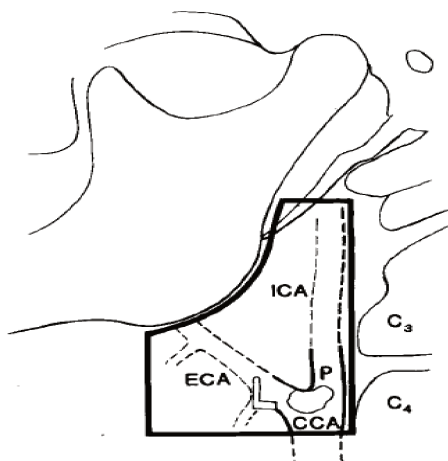


Figura 2 – Desenho esquemático da localização mais frequente do ateroma calcificado da carótida. A placa se localiza na bifurcação da artéria carótida comum (CCA) em artéria carótida interna (ICA) e artéria carótida externa (ECA). P = porção proximal da ICA; C3 e C4: vértebras cervicais 3 e 4.  
Fonte: Friedlander, 1995

Friedlander et al., (2005), ao avaliarem radiografias panorâmicas de 65 pacientes, observaram que em 100% das imagens sugestivas de ACCs, os pacientes apresentaram algum grau de estenose quando avaliados por ultrassonografia. Já Khosropanah et al. (2009), observaram que as radiografias panorâmicas obtiveram 50% de sensibilidade em detectar ACCs em pacientes sem doença coronariana e que essa porcentagem alcançou 66,6% em pacientes com doença coronariana.

Garoff et al. (2014) verificaram que 75% das radiografias panorâmicas de pacientes com estenose da carótida  $\geq 50\%$  foram corretamente identificadas como apresentando ACCs. Das 25% restantes que não foram identificadas corretamente, 95% apresentavam a calcificação abaixo da área abrangida pela radiografia.

No mesmo ano, Khambete et al. (2014) conduziram um estudo com o objetivo de determinar o grau de confiabilidade das radiografias panorâmicas na detecção de ACCs utilizando a ultrassonografia como *golden standard*. Neste estudo, as radiografias panorâmicas apresentaram 76% de sensibilidade e 98,66% de especificidade para detectar ACCs.

Diversos estudos empregam exames de radiografia panorâmica para avaliação de ACCs em diversas populações com diferentes doenças sistêmicas (Friedlander et al., 2013; Friedlander et al., 2014; Lee et al., 2014; Silva Júnior et al., 2014).

## **2.4 Ateromas calcificados de carótida associados à RT**

O evento inicial no desenvolvimento da aterosclerose é a disfunção endotelial que pode ser causada por alteração da taxa de LDL (lipoproteína de baixa densidade), radicais livres oriundos do tabagismo, hipertensão arterial e diabetes mellitus (Ross, 1999). As células endoteliais presentes na túnica íntima, camada mais interna das artérias, são induzidas pelo colesterol a expressar VCAM-1 (molécula de adesão celular vascular 1), responsável pela adesão dos monócitos e linfócitos T – leucócitos presentes nos estágios iniciais dos ateromas

– ao endotélio. Além de VCAM-1, P- e E-selectina também parecem contribuir com o recrutamento de leucócitos em ratos susceptíveis à aterosclerose (Libby, 2002).

Devido a esta alteração nas propriedades de adesão do endotélio, este adquire características pró-coagulantes, ao invés de anti-coagulantes e secreta moléculas vasoativas, citocinas e fatores de crescimento. Se a resposta inflamatória não for capaz de eliminar os agentes agressores, esta pode continuar indefinidamente. Após ciclos repetidos de acúmulo de células mononucleares, migração e proliferação de células musculares lisas e formação de tecido fibroso cicatricial, a lesão adquire um novo formato: uma capa de tecido fibroso que recobre um núcleo de lipídeos e tecido necrótico que invade o lúmen da artéria e provoca uma mudança no fluxo sanguíneo (Ross, 1999).

A associação entre a aterosclerose e a RT tem sido descrita por diversos autores (Freymiller et al., 2000; Lam et al., 2001; Abayomi, 2004; Tarantino et al., 2015). A radiação pode aumentar a expressão de moléculas de adesão celular como a molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1), VCAM-1, P-selectina e PECAM-1 (molécula-1 de adesão celular endotelial a plaquetas), levando a um aumento na interação dos leucócitos com as células endoteliais e favorecendo a transmigração leucocitária. Além disso, a radiação eleva a interação das plaquetas com o endotélio e reduz a expressão da trombomodulina - proteína do endotélio com propriedades anticoagulantes (Hoving et al., 2008).

Em 2000, Freymiller et al. demonstraram que pacientes com CCP submetidos à RT apresentavam uma maior prevalência de ACCs em radiografias panorâmicas pós-RT do que pacientes do grupo controle, sem câncer, mas com os mesmos fatores de risco. Este achado está de acordo com a maioria dos estudos publicados que observa uma maior prevalência de estenose da artéria carótida ou de ACCs em pacientes irradiados (Lam et al., 2001; Toprak et al., 2012; Bashar et al., 2014; Wilbers et al., 2014).

No entanto, Friedlander et al. conduziram um estudo em 2012 a fim de verificar a prevalência de ACCs em pacientes recém-diagnosticados com CCP antes de serem submetidos à RT. Estes pacientes apresentaram uma prevalência

de ateromas bem superior ao da população normal (52% x 4%) o que pode ser explicado pelo consumo excessivo de álcool e tabaco – fatores de risco para aterosclerose e CCP – por estes pacientes.

Em recente revisão sistemática da literatura, foi observado que embora os pacientes irradiados na região de cabeça e pescoço apresentassem uma incidência aumentada de AVC e maior prevalência de estenose da artéria carótida, esta diferença era relativamente menor quando os grupos controles eram melhor pareados para os mesmos fatores de risco que o grupo estudado (Gujral et al., 2014).

Por apresentarem uma prevalência de ACCs superior ao da população em geral, acompanhamento pós-RT e programas de prevenção e rastreamento de ACCs devem ser considerados para sobreviventes do CCP (Dorth et al., 2013). As radiografias panorâmicas - por serem exames odontológicos de rotina, apresentarem baixo custo e ser de simples execução, podem ser ferramentas auxiliares ao diagnóstico de ACCs, sendo o cirurgião-dentista, o profissional mais indicado para esta avaliação (Henriques et al., 2011).

### **3 PROPOSIÇÃO**

As finalidades desta dissertação encontram-se fundamentadas nos seguintes objetivos:

- Verificar por meio de radiografias panorâmicas a prevalência de ACCs em pacientes diagnosticados com CCP antes e depois de serem submetidos à RT.
- Comparar os aspectos sócio-demográficos e comorbidades dos pacientes que apresentaram ACCs (Grupo 1) nas radiografias panorâmicas com as dos pacientes que não apresentaram ACCs (Grupo 2).

## **4 MATERIAL E MÉTODOS**

Este estudo foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) sob o parecer 882.731 (Anexo 1).

### **4.1 Seleção dos pacientes, perfil clínico e critérios de inclusão da amostra**

Foram selecionados, por meio de um estudo retrospectivo, 333 pacientes diagnosticados com CEC de cabeça e pescoço e tratados por RT 3D-conformacional no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo – ICESP durante o período de janeiro de 2012 a agosto de 2014. Após excluir os pacientes que não concluíram o tratamento radioterápico e aqueles que não possuíam radiografias panorâmicas pré e/ou pós-RDT, a amostra final foi de 180 pacientes.

Os aspectos sócio-demográficos e comorbidades dos pacientes selecionados foram coletados dos prontuários eletrônicos disponíveis no sistema TASY, tais como: gênero, idade, hábitos (tabagismo e etilismo), localização do tumor primário, estadiamento clínico, se o paciente fez quimioterapia e dose total de radiação em Gray (Gy). Adicionalmente, foram coletadas informações da história médica pregressa do paciente, tais como, comorbidades como hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM), hipercolesterolemia, infarto agudo do miocárdio (IAM) e acidente vascular cerebral (AVC).

### **4.2 Avaliação Radiográfica da Presença de Ateromas Calcificados da Carótida**

As radiografias panorâmicas pré e pós-RT de pacientes com CEC de cabeça e pescoço selecionadas para este estudo foram todas digitais obtidas pelo mesmo equipamento - Digital Panoramic X-Ray System (Vatech, New Jersey - USA) utilizando 68 KVp, 8 mA e 0,14s – desta forma mantendo a padronização e qualidade das imagens. As radiografias foram avaliadas quanto à presença de

ACCs de acordo com os critérios previamente descritos na literatura (Friedlander, 1995).

As radiografias panorâmicas realizadas pré-RT foram comparadas com as radiografias pós-RT a fim de verificar a presença ou ausência das placas de ateroma antes e após o tratamento radioterápico. Estas radiografias foram avaliadas por 2 cirurgiões-dentistas previamente calibrados e, em caso de discordância, uma terceira opinião foi consultada.

Após a avaliação das radiografias, as informações clínicas dos pacientes do Grupo 1 (que apresentaram ACCs) foram comparadas com as do Grupo 2 (que não apresentaram ACCs) .

#### **4.3 Definição das comorbidades**

HAS foi definida como pressão arterial  $> 140/90$  mmHg e/ou uso de medicação anti-hipertensiva; hiperlipidemia foi definida como pacientes em uso de medicação hipolipemiante; diabetes mellitus foi definida como pacientes em uso de medicação hipoglicemiante.

#### **4.4 Análise estatística**

As características dos pacientes foram relatadas usando estatísticas descritivas. Variáveis quantitativas foram expressas como médias incluindo os valores mínimos e máximos e as variáveis qualitativas foram expressas como frequências e porcentagens. A comparação entre os grupos foi realizada utilizando o *Teste do Qui-quadrado* e *Teste da razão de Verossimilhança* quando o número de pacientes com determinada característica foi inferior a 5. Os testes demonstraram diferenças estatisticamente significativas quando o valor de  $p < 0,05$ .

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Caracterização da amostra

A amostra estudada foi de 180 pacientes (n=180), sendo 151 (83,89%) do gênero masculino e 29 (16,11%) do gênero feminino. A média de idade dos pacientes selecionados para participar da pesquisa foi de 59,4 anos, variando entre 20 e 85 anos. A maioria dos pacientes apresentou histórico de tabagismo e etilismo; sendo 111 (62,01%) ex-tabagistas e ex-etilistas (Tabela 1).

Os sítios anatômicos dos CCP encontrados na amostra estudada foram: laringe 42 pacientes (23,33%), hipofaringe 8 pacientes (4,44%), seio piriforme 3 pacientes (1,67%), orofaringe 38 pacientes (21,11%), fossa amigdalina 4 pacientes (2,22%) base de língua 13 pacientes (7,22%), nasofaringe 14 pacientes (7,78%), seio maxilar 2 pacientes (1,11%), cavidade nasal e carcinoma primário oculto de cabeça e pescoço com metástase regional 1 paciente (0,56%) cada um, língua 12 pacientes (6,67%), assoalho bucal 11 pacientes (6,11%), palato duro 9 pacientes (5%), palato mole 6 pacientes (3,33%), lábio e trígono retromolar 5 pacientes (2,78%) cada um, gengiva 4 pacientes (2,22%) e mucosa jugal 2 pacientes (1,11%).

Com relação ao estadiamento clínico do tumor, 13 (7,43%) foram diagnosticados em estadios I e II e 162 pacientes (92,57%) foram diagnosticados em estadios III e IV e todos foram submetidos à RT adjuvante ou exclusiva por meio de aceleradores lineares Sinergy (Elekta), 6 MeV. A radiografia panorâmica pós-RT foi obtida em média 9,03 meses após o término do tratamento radioterápico. A dose total de radiação recebida variou entre 30 e 70Gy, sendo a média de 65,73 Gy por paciente.

Onze (6,11%) pacientes apresentaram hipercolesterolemia, 63 (35%) eram hipertensos, 22 (12,22%) diabéticos e 5 (2,78%) tinham histórico de AVC e IAM.

Tabela 1 - Perfil clínico-patológico de uma população com CEC de cabeça e pescoço tratada por RT no ICESP entre janeiro de 2012 e agosto de 2014.

Variáveis		Frequência (n)	Porcentagem (%)
Gênero	Feminino	29	16.11
	Masculino	151	83.89
	Total	180	100
Idade	< 50 anos	24	13.33
	De 50 a 70 anos	127	70.56
	> 70 anos	29	16.11
	Total	180	100
Hábitos	Tabagista e etilista atual	9	5.03
	Ex-tabagista e ex-etilista	111	62.01
	Somente etilista atual	1	0.56
	Somente ex-etilista	20	11.17
	Somente tabagista atual	2	1.12
	Somente ex-tabagista	22	12.29
	Nunca fumaram ou beberam	14	7.82
	Total	179	100
Localização do tumor	Laringe	42	23.33
	Hipofaringe	8	4.44
	Seio piriforme	3	1.67
	Orofaringe	38	21.11
	Fossa amigdaliana	4	2.22
	Base de língua	13	7.22
	Nasofaringe	14	7.78
	Seio maxilar	2	1.11
	Cavidade nasal	1	0.56
	Carcinoma primário oculto de cabeça e pescoço com metástase regional	1	0.56
	Língua	12	6.67
	Assoalho bucal	11	6.11
	Palato duro	9	5
	Palato mole	6	3.33
	Lábio	5	2.78
	Trígono retromolar	5	2.78
	Gengiva	4	2.22
	Mucosa jugal	2	1.11
	Total	180	100

*Continua*

Continuação

Variáveis		Frequência (n)	Porcentagem (%)
Estadio clínico do tumor	I	7	4
	II	6	3.43
	III	29	16.57
	IV	133	76
	Total	175	100
Quimioterapia	Não	44	24.44
	Sim	136	75.56
	Total	180	100
Radioterapia	< 50 Gy	10	5.55
	≥ 50 a ≤ 60 Gy	32	17.78
	> 60 a ≤ 70 Gy	138	76.67
	Total	180	100
Comorbidades			
<i>Hipertensão arterial</i>	Não	117	65
	Sim	63	35
	Total	180	100
<i>Diabetes</i>	Não	158	87.78
	Sim	22	12.22
	Total	180	100
<i>Hipercolesterolemia</i>	Não	169	93.89
	Sim	11	6.11
	Total	180	100
AVC	Não	175	97.22
	Sim	5	2.78
	Total	180	100
<i>Infarto agudo do miocárdio</i>	Não	175	97.22
	Sim	5	2.78
	Total	180	100

AVC = acidente vascular cerebral.

## 5.2 Avaliação das radiografias panorâmicas

Após a avaliação das radiografias panorâmicas, 57 pacientes (31,67%) apresentaram ACCs nas radiografias pré e pós-RT, 4 (2,22%)

apresentaram ACCs somente nas radiografias pós-RT e 2 (1,11%) apresentaram ACCs somente nas radiografias pré-RT (Tabela 2). Os primeiros avaliadores discordaram na avaliação das radiografias de 31 pacientes (17,22%) pacientes, mas após discutirem em conjunto, concordaram em 25 (80,65%) destes casos, necessitando de um terceiro avaliador apenas em 6 (19,35%) casos.

Tabela 2 – Avaliação das radiografias panorâmicas pré e pós-RT quanto à presença de ACCs.

Pacientes		
Grupo 1 - com ACCs	n	%
Rx pan pré e pós-RT	57	31.67
Rx pan pós-RT	4	2.22
Rx pan pré-RT	2	1.11
Total	63	35
Grupo 2 - sem ACCs	n	%
Rx pan pré e pós-RT	117	65

Rx pan = radiografia panorâmica

### 5.3 Comparação das informações clínicas entre os dois grupos

Nos dois grupos estudados, a maioria dos pacientes era do gênero masculino (Grupo 1 com 84,13% x Grupo 2 com 83,76%) e não foi encontrada diferença estatisticamente significativa ( $p>0,05$ ) entre os grupos quando comparados quanto à prevalência de ACCs por gênero (Tabela 3).

Cento e vinte sete pacientes estudados (70,56%) tinham entre 50 e 70 anos de idade e eram ex-tabagistas e ex-etilistas. As localizações dos tumores mais comumente encontradas foram: orofaringe, cavidade oral e laringe. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre estas características nos grupos estudados.

No grupo 1, 91,94% dos pacientes tinham tumores localmente avançados nos estágios III e IV. No grupo 2, este percentual foi de 92,92%. Em relação à dose de radiação recebida, a maioria dos pacientes nos dois grupos (76,92% x 73,02%) recebeu uma dose de 60 a 70Gy.

Quando comparados quanto às comorbidades, os grupos não apresentaram diferenças estatisticamente significantes para idade, HAS, IAM, hipercolesterolemia e diabetes. No entanto, dos 5 pacientes com história pregressa de AVC, 4 foram identificados com ACCs ( $p < 0,05$ ). Pacientes com ACCs tiveram um risco 7,42 (IC 95% 6,95 – 7,94) vezes maior de desenvolver um AVC do que pacientes sem esta alteração.

Tabela 3 – Comparação dos aspectos sócio-demográficos e comorbidades dos pacientes com e sem ACCs.

Variáveis		Com ACCs		Sem ACCs		Total		Valor de p
		n	%	n	%	n	%	
Gênero	Feminino	10	5.56	19	10.56	29	16.11	0.9492
	Masculino	53	29.44	98	54.44	151	83.89	
Idade	< 50 anos	6	3.33	18	10	24	13.33	0.5359
	De 50 a 70 anos	46	25.56	81	45	127	70.56	
	> 70 anos	11	6.11	18	10	29	16.11	
Hábitos	Tabagista e etilista atual	3	1.68	6	3.35	9	5.03	0.0755
	Ex-tabagista e ex-etilista	46	25.7	65	36.31	111	62.01	
	Somente etilista atual	0	0	1	0.56	1	0.56	
	Somente ex-etilista	8	4.47	12	6.7	20	11.17	
	Somente tabagista atual	1	0.56	1	0.56	2	1.12	
	Somente ex-tabagista	3	1.68	19	10.61	22	12.29	
	Nunca fumaram ou beberam	2	1.12	12	6.7	14	7.82	
Localização	Orofaringe	23	12.78	38	21.11	61	33.89	0.2832
do tumor	Cavidade Oral	17	9.44	31	17.22	48	26.67	

*Continua*

Continuação

Variáveis		Com ACCs		Sem ACCs		Total		Valor de p
		n	%	n	%	n	%	
Localização do tumor	Laringe	18	10	26	14.44	44	24.44	
	Nasofaringe	1	0.56	13	7.22	14	7.78	
	Hipofaringe	3	1.67	5	2.78	8	4.44	
	Seio maxilar	1	0.56	1	0.56	2	1.11	
	Carcinoma primário oculto de cabeça e pescoço com metástase regional	0	0	1	0.56	1	0.56	
	Cavidade nasal	0	0	1	0.56	1	0.56	
	Seio piriforme	0	0	1	0.56	1	0.56	
Estádio clínico do tumor	I	1	0.57	6	3.43	7	4	0.1446
	II	4	2.29	2	1.14	6	3.43	
	III	13	7.43	16	9.14	29	16.57	
	IV	44	25.14	89	50.86	133	76	
Radioterapia	< 50 Gy	2	1.11	8	4.44	10	5.56	0.3465
	≥50 a < 60 Gy	14	7.78	18	10	32	17.78	
	≥60 a ≤ 70 Gy	47	26.11	91	50.56	138	76.67	
Comorbidades								0.5229
Hipertensão Arterial	Não	39	21.67	78	43.33	117	65	
	Sim	24	13.33	39	21.67	63	35	
Diabetes	Não	57	31.67	101	56.11	158	87.78	0.4173
	Sim	6	3.33	16	8.89	22	12.22	

Continua

*Continuação*

Variáveis		Com ACCs		Sem ACCs		Total		Valor de p
		n	%	n	%	n	%	
<i>Hipercolesterolemia</i>	Não	60	33.33	109	60.56	169	93.89	0.5792
	Sim	3	1.67	8	4.44	11	6.11	
<i>AVC</i>	Não	59	32.78	116	64.44	175	97.22	0.0363
	Sim	4	2.22	1	0.56	5	2.78	
<i>Infarto agudo do miocárdio</i>	Não	61	33.89	114	63.33	175	97.22	0.8139
	Sim	2	1.11	3	1.67	5	2.78	

*AVC = Acidente vascular cerebral.*

## 6 DISCUSSÃO

O CEC de cabeça e pescoço acomete principalmente homens entre a sexta e sétima décadas de vida, sendo que aproximadamente dois terços dos casos de CEC nesta região são diagnosticados em estágios clínicos localmente avançados frequentemente com envolvimento de linfonodos cervicais (Syrigos et al., Väisänen et al., 2014).

A amostra de pacientes estudada nesta dissertação apresentou perfil epidemiológico e clínico-patológico dentro dos parâmetros esperados para o CCP já que a média de idade foi de aproximadamente 59,4 anos, com grande predileção para o gênero masculino e a maioria absoluta dos pacientes em questão foi diagnosticada com tumores em estágio clínico avançado.

A laringe, orofaringe e cavidade oral são as três localizações mais acometidas pelo CCP na população idosa e a maioria dos pacientes afetados por esta doença são tabagistas e etilistas de longa data (Syrigos et al., 2009; Väisänen et al., 2014).

Neste estudo, as localizações para CCP mais frequentemente encontradas foram orofaringe, cavidade oral e laringe o que está de acordo com a literatura. A grande maioria dos pacientes apresentou histórico prévio para tabagismo e etilismo com 62% ex-tabagistas e ex-etilistas. Como esta informação foi coletada do prontuário eletrônico, pacientes que relataram ter parado de fumar ou de consumir bebidas alcoólicas foram descritos como ex-tabagistas e ex-etilistas, sem ser considerado um tempo mínimo de abstinência para serem classificados como tal.

Após terminar o tratamento radioterápico, os pacientes tratados para CCP devem ser mantidos em rigoroso acompanhamento, pois apresentam um risco aumentado de desenvolver um novo câncer ou recorrência do tumor no trato aerodigestivo superior. Além disso, o acompanhamento de perto favorece a identificação e manejo de algumas complicações tardias do tratamento

radioterápico como xerostomia, cáries associadas à RT e osteorradionecrose (Hancock et al., 2003).

Aterosclerose da artéria carótida induzida pela RT para CCP tem sido descrita há mais de 30 anos (Elerding et al., 1981) e pacientes irradiados na região de cabeça e pescoço apresentam uma maior prevalência de ACCs, estenose da artéria carótida e AVCs quando comparados à população normal (Cheng et al., 2002; Lam et al., 2001; Dorresteijn et al., 2002). Os fatores de risco associados com o desenvolvimento de aterosclerose foram descritos como sendo: idade avançada, diabetes mellitus, hipertensão arterial, hipercolesterolemia, obesidade, tabagismo e dano vascular causado pela RT (Gujral et al., 2014).

As radiografias panorâmicas pré e pós-RT dos 180 pacientes desta amostra, foram avaliadas quanto à presença de ACCs. Em 57 pacientes (31,67%), as calcificações foram observadas tanto nas radiografias pré-RT quanto nas pós-RT. Em 6 casos (3,33%) as calcificações foram observadas apenas na radiografia pré-RT ou apenas na pós-RT. No entanto, acredita-se que isto esteja relacionado à dificuldade de posicionamento dos pacientes com CCP durante a tomada da radiografia panorâmica. Esta população pode apresentar tumores com grande volume, sequelas decorrentes do tratamento cirúrgico e/ou radioterápico e deficiências físicas - o que pode ter modificado o campo abrangido pelo exame de imagem, tornando mais difícil a identificação dos ACCs. Estas calcificações provavelmente seriam detectadas em ambas as radiografias caso não houvesse alteração da angulação entre os exames pré e pós-RT. Garoff et al. (2014) descreveram em seu estudo que o principal motivo para não detectar ACCs em radiografias panorâmicas é quando a calcificação apresenta-se fora dos limites deste exame de imagem.

Neste estudo, foi encontrada uma prevalência de ACCs identificados por meio de radiografia panorâmica de 35% em pacientes com CCP. Este número foi consistente com Friedlander et al. (2012) que observaram uma alta prevalência (52%) desta alteração em pacientes recém-diagnosticados com CCP. A diferença entre os valores se deve provavelmente às diferenças de idade, hábitos

alimentares e consumo de álcool e tabaco que variam de acordo com as áreas geográficas (Johansson et al., 2011).

Em 2010, Strenja-Linić et al. conduziram um estudo a fim de verificar a prevalência de estenose da artéria carótida em pacientes irradiados para carcinoma de laringe utilizando o exame de ultrassonografia. Os resultados obtidos foram muito semelhantes aos observados nesta dissertação, pois 33,33% da população examinada apresentou significativa estenose da artéria carótida e na maioria dos pacientes foi observada mais de uma placa de ateroma na região. Outros estudos relataram uma prevalência de ACCs de 2,76 a 4,8% na população em geral – número bem inferior ao encontrado na população com CCP (Bayer et al., 2011; Garay et al., 2014).

No presente estudo, não houve diferenças significativas entre os grupos 1 e 2 quanto aos fatores de risco para a aterosclerose como idade, hipertensão arterial, diabetes mellitus, tabagismo e hipercolesterolemia. Este achado encontra-se de acordo com Toprak et al. (2012) no qual os fatores de risco não influenciaram significativamente a espessura da artéria carótida no período pós-RT e com Friedlander et al. (2012) que não encontraram diferenças significativas dos fatores de risco entre os grupos com ou sem ACCs.

Pacientes com doenças sistêmicas ou tabagistas de longa data avaliados por meio de radiografias panorâmicas apresentam uma maior prevalência de ACCs quando comparados à população livre de doença (Alves et al., 2014). Em 2007, Kumagai et al. verificaram que pacientes com longo histórico de tabagismo e sem histórico de CCP, apresentaram uma maior prevalência de ACCs (14,1%) quando comparados à pacientes não tabagistas (4,8%). No mesmo ano, Ardakani et al. avaliaram ACCs em radiografias panorâmicas de 128 pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e obtiveram uma prevalência de 43%. Lee et al. (2014) encontraram uma prevalência de 21% de ACCs em pacientes com insuficiência renal crônica que é frequentemente associada com diabetes mellitus, hipertensão arterial e doença coronariana.

O tabagismo está associado com um aumento consistente da espessura das camadas da artéria carótida quando avaliadas através de ultrassonografia, pois causa disfunção vasomotora, inflamação e modificação dos lipídeos - componentes essenciais para iniciação e progressão da aterosclerose. Alteração da função vasodilatadora é uma das primeiras manifestações da aterosclerose e a fumaça do cigarro tem sido associada com a diminuição da disponibilidade de óxido nítrico - um radical livre responsável pela vasodilatação do endotélio vascular. Além disso, o tabagismo também amplia a oxidação de LDL, aumentando sua captação pelos macrófagos da parede dos vasos (Ambrose e Barua, 2004).

Diabetes tipo 1 e 2 também são poderosos fatores de risco para doença arterial coronariana, AVCs e doença vascular periférica. A aterosclerose responde por aproximadamente 80% de todas as mortes de pacientes diabéticos e a exposição prolongada à hiperglicemia é reconhecida como um dos principais fatores na patogênese das complicações oriundas da diabetes. A falta de controle da glicemia é capaz de induzir um grande número de alterações a nível celular no tecido vascular, o que potencializa o processo aterosclerótico (Aronson, 2008).

Na HAS, os pacientes frequentemente apresentam altas concentrações de angiotensina II, o principal produto do sistema renina-angiotensina. A angiotensina II é um potente vasoconstrictor que além de causar HAS, também contribui na aterogênese, estimulando o crescimento da musculatura lisa dos vasos. Este peptídeo ainda é capaz de se ligar a receptores específicos do músculo liso, resultando na ativação da fosfolipase C o que gera um aumento do cálcio intracelular e uma maior contração do músculo liso, aumento da síntese proteica e hipertrofia do músculo liso. É capaz de aumentar a atividade da lipoxigenase de músculo liso, o que aumenta a inflamação e oxidação de LDL. A hipertensão arterial também tem atividade pró-inflamatória, pois aumenta a formação de peróxido de hidrogênio e radicais livres como ânion superóxido e radicais hidroxila no plasma. Estas substâncias reduzem a formação

de óxido nítrico pelo endotélio vascular, o que aumenta a adesão leucocitária e resistência periférica (Ross, 1999).

Desta forma, fatores de risco para doença cardiovascular (hipertensão arterial, diabetes, tabagismo e idade avançada) frequentemente encontrados na população com CCP podem representar um importante viés nos artigos que consideram a RT capaz de induzir a aterosclerose (Tarantino, 2015).

Aterosclerose induzida ou acelerada pela RT tem sido mencionada em diversos estudos (Freymiller et al., 2000; Abayomi, 2004; Strenja-Linić et al., 2010; Tarantino et al., 2015). Mudanças nas camadas dos vasos afetados pela RT se desenvolvem gradualmente durante um longo período de tempo, geralmente de 1 a 3 anos após o tratamento radioterápico (Friedlander e Freymiller, 2003; Toprak et al., 2012). Nesta dissertação não foram observadas diferenças na prevalência de ACCs em pacientes avaliados por meio de radiografia panorâmica antes e depois da RT. No entanto, o tempo de acompanhamento pós-RT desta população foi mais curto do que o descrito na literatura (9 meses em média).

As toxicidades agudas da RT surgem durante o tratamento e frequentemente regredem logo após a sua conclusão. Entretanto, alguns efeitos agudos podem persistir e se tornar permanentes ou tardios. As toxicidades tardias geralmente desenvolvem-se 90 dias após o término da RT e resultam em desafios para o paciente, que são devastadores do ponto de vista físico, emocional e social (Ganzer et al., 2015). As consequências de uma injúria vascular induzida pela RT frequentemente são graves, até mesmo fatais e tem um significativo impacto na qualidade de vida dos pacientes (Abayomi, 2004).

Indivíduos com ACCs nas radiografias panorâmicas tem um risco maior de desenvolver eventos cardiovasculares do que indivíduos com a mesma idade e mesmos fatores de risco, mas sem ateromas (Friedlander e Cohen, 2007). Nesta dissertação, 80% dos pacientes com histórico de AVC prévio foram identificados com ACCs nas radiografias panorâmicas.

No momento, as evidências que comprovam o efeito da RT sobre a indução de ACCs são limitadas. Muitos estudos são retrospectivos, não tem

grupos controle com mesmos fatores de risco para aterosclerose, tem amostras pequenas ou pouco tempo de acompanhamento pós-RT (Gujral et al., 2014).

Neste contexto, apesar do desenho do estudo ter sido retrospectivo e analisado um limitado tempo de acompanhamento pós-RT, esta dissertação apresentou uma amostra maior do que a maioria dos estudos e utilizou radiografias panorâmicas digitais que apresentam qualidade superior quando comparadas às radiografias convencionais facilitando a identificação de ACCs. Além disso, todos os pacientes foram tratados por RT 3D-conformacional – o que torna esta população estudada mais homogênea.

## **7 CONCLUSÃO**

- 1- Neste estudo, 35% dos pacientes apresentaram ACCs em radiografias panorâmicas.
- 2- Radioterapia não modificou a prevalência de ateromas durante o período de acompanhamento desta amostra.
- 3- Pacientes com ACCs tiveram mais AVCs que pacientes sem ateromas (risco 7,42 vezes maior).
- 4- Não houve diferenças entre pacientes com e sem ACCs com relação à hipertensão arterial, diabetes, dose de radiação, idade e IAM.
- 5- Os cirurgiões-dentistas devem estar atentos a esta entidade, principalmente numa população irradiada para CCP, e devem encaminhar os pacientes para avaliação médica caso esta alteração seja detectada.

## REFERÊNCIAS \*

Abayomi OK. Neck irradiation, carotid injury and its consequences. *Oral Oncol.* 2004; 40(9): 872–8.

Adarkani FE, Ardakani MA, Mohammadi Z, Sheikha MH. Evaluating calcified carotid artery atheromas in panoramic radiographs of patients with type 2 diabetes mellitus. *Oral Radiol.* 2007; 23: 6-9.

Alves N, Deane NF, Garay I. Detection of common carotid artery calcifications on panoramic radiographs: prevalence and reliability. *Int J Clin Exp Med.* 2014; 7(8): 1931-9.

Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: An update. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43: 1731-7.

American Dental Association Council on Scientific Affairs. The use of dental radiographs: update and recommendations. *J Am Dent Assoc.* 2006; 137: 1304-12.

Aronson D. Hyperglycemia and the pathobiology of diabetic complications. *Adv Cardiol.* 2008; 45: 1-16.

Bashar K, Healy D, Clarke-Moloney M, Burke P, Kavanagh E, Walsh SR. Effects of neck radiation therapy on extra-cranial carotid arteries atherosclerosis disease prevalence: systematic review and a meta-analysis. *Plos One.* 2014; 9(10): 1-12.

Bayer S, Helfgen EH, Bös C, Kraus D, Enkling N, Mues S. Prevalence of findings compatible with carotid artery calcifications on dental panoramic radiographs. *Clin Oral Invest.* 2011; 15:563-9.

\* De acordo com as normas da UNICAMP/FOP, baseadas na padronização do International Committee of Medical Journal Editors. Abreviatura dos periódicos em conformidade com o Medline.

Brennan MT, Woo S, Lockhart PB. Dental Treatment Planning and Management in the Patient Who Has Cancer. *Dent Clin North Am.* 2008; 52; 19-37.

Brody S, Omer O, Mcloughin J, Stassen L. The dentist's role within the multi-disciplinary team maintaining quality of life for oral cancer patients in light of recent advances in radiotherapy. *J Irish Dent Assoc.* 2013; 59(3):137-46.

Cheng SW, Ting AC, Wu LL. Ultrasonic analysis of plaque characteristics and intimal-medial thickness in radiation-induced atherosclerotic carotid arteries. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2002; 24:499–504.

Datema FR, Ferrier MB, Schroeff MP, Jong RJB. Impact of Comorbidity on Short-term Mortality and Overall Survival of Head and Neck Cancer Patients. *Head Neck.* 2010; 32; 728-36.

Denaro N, Russi EG, Merlano MC. Strategies for Non-Resectable Head and Neck Cancer. *Current Treat Opt Oncology.* 2013.

Dorresteijn LDA, Kapelle, AC, Boogerd W, Klokman WJ, Balm AJM, Keus RB, et al. Increased risk of ischemic stroke after radiotherapy on the neck in patients younger than 60 years. *J Clin Oncol.* 2001; 20: 282-8.

Dorth JA, Patel PR, Broadwater G, Brizel DM. Incidence and risk factors of significant carotid artery stenosis in asymptomatic survivors of head and neck cancer after radiotherapy. *Head Neck.* 2014; 36(2): 215-9.

Elerding SC, Fernandez RN, Grotta JC, Lindberg RD, Causay LC, McMurtrey MJ. Carotid artery disease following external cervical irradiation. *Ann Surg.* 1981; 194: 609-15.

Faria KM. Avaliação dos efeitos diretos da radioterapia sobre a microvascularização, a inervação e a matriz extracelular da polpa dental de pacientes oncológicos [dissertação]. Piracicaba, SP: Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Departamento de Diagnóstico Oral. 2013.

Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer [internet] 2013; [acesso 2015 jan 6]. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr> .

Forastiere AA, Trotti A, Pfiser DG, Grandis JR. Head and Neck Cancer: Recent Advances and New Standards of Care. J Clin Oncol. 2006; 24(17):2603-5.

Freymler EG, Sung EC, Friedlander AH. Detection of radiation-induced cervical atheromas by panoramic radiography. Oral Oncol. 2000; 36; 175-9.

Friedlander AH. Panoramic radiography: The differential diagnosis of carotid artery atheromas. Spec Care Dent. 1995; 15(8):223-7.

Friedlander AH, Aghazadehzanai N, Chang TI, Harada N, Garret NR. Prevalence of calcified carotid artery atheromas on panoramic images of individuals with primary hyperparathyroidism. Dentomaxillofac Radiol. 2013; 42(8).

Friedlander AH, Cohen SN. Panoramic radiographic atheromas portend adverse vascular events. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2007; 103: 830-5.

Friedlander AH, El-Saden SM, Aghazadehsanai N, Chang TI, Harada ND, Garret NR. Association of calcified carotid atheromas visualized on panoramic images and aortic arch calcifications seen on chest radiographs of postmenopausal women. *J Am Dent Assoc.* 2014; 145(4): 345-51.

Friedlander AH, Freymiller EG. Detection of radiation-accelerated atherosclerosis of the carotid artery by panoramic radiography. A new opportunity for dentists. *J Am Dent Assoc.* 2003; 134 (10): 1361-5.

Friedlander AH, Garret NR, Chin EE, Baker JD. Ultrasonographic confirmation of carotid artery atheromas diagnosed via panoramic radiography. *JADA.* 2005; 136: 635-40.

Friedlander AH, Lande A. Panoramic radiographic identification of carotid arterial plaques. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1981; 52(1): 102-4.

Friedlander AH, Tajima T, Garret NR. Panoramic Radiographs of Head and Neck Cancer Patients Are Often Evidence of Carotid Artery Atherosclerotic Lesions: A Sign of High-Risk Comorbid Illness. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012; 70: 1096-101.

Ganzer H, Touger-Decker R, Byham-Gray L, Murphy BA, Epstein JB. The eating experience after treatment for head and neck cancer: A review of literature. *Oral Oncol.* 2015 May 15. doi: 10.1016/j.oraloncology.2015.04.014. [Epub ahead of print].

Garay I, Duque Netto H, Olate S. Soft tissue calcified in mandibular angle area observed by means of panoramic radiography. *Int J Clin Exp Med.* 2014; 7: 51-6.

Garoff M, Johansson E, Ahlqvist J, Jäghagen EL, Arnelöv C, Wester P. Detection of calcifications in panoramic radiographs in patients with carotid stenoses  $\geq 50\%$ . *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2014; 117(3): 385-91.

Golden EB, Apetoh L. Radiotherapy and immunogenic cell death. *Seminars in Radiation Oncology*. 2015; 25(1):11-7.

Gouvea AF, Vargas PA, Jorge J, Lopes MA. Using panoramic radiographs to detect carotid artery calcifications: Are they a helpful diagnostic tool? *Gen Dent*. 2009; 57(5):480-4.

Gujral DM, Chanal N, Senior R, Harrington KJ, Nutting CM. Radiation-induced carotid artery atherosclerosis. *Radiother Oncol*. 2014; 110(1):31-8.

Gupta T, Narayan CA. Image-guided radiation therapy: Physician's perspectives. *J Med Phys*. 2012; 37(4): 174-82.

Hancock PJ, Epstein JB, Sadler GR. Oral and dental management related to radiation therapy for head and neck cancer. *J Can Dent Assoc*. 2003; 69:585-90.

Henriques JCG, Kreich EM, Baldani MH, Luciano M, Castilho JCM, Moraes JC. Panoramic Radiography in the Diagnosis of Carotid Artery Atheromas and the Associated Risk Factors. *Open Dent J*. 2011; 5: 79-83.

Huber MA, Terezhalmay GT. The head and neck radiation oncology patient. *Quintessence Int*. 2003; 34(9): 693-717.

Hoving S, Heeneman S, Gijbels MJJ, Te Poele JAM, Russel NS, Daemen MJAP, et al. Single-dose and fractionated irradiation promote initiation and progression of atherosclerosis and induce an inflammatory plaque phenotype in *apoe*<sup>-/-</sup> mice. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*. 2008; 71(3):848-57.

INCA. Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil. Ministério da Saúde, 2013.

Johansson EP, Ahlqvist J, Garoff M, Karp K, Jäghagen EL, Ester P. Ultrasound screening for asymptomatic carotid stenosis in subjects with calcifications in the area of the carotid arteries on panoramic radiographs: a cross-sectional study. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2011; 11(44): 1-9.

Joshi VK. Dental treatment planning and management for the mouth cancer patient. *Oral Oncol*. 2010; 46; 475-9.

Khambete N, Kumar R, Risbud M, Joshi A. Reliability of digital panoramic radiographs in detecting calcified carotid artery atheromatous plaques: A clinical study. *Indian J Dent Res*. 2014; 25(1): 36-40.

Khosropanah SH, Shahidi SH, Bronoosh P, Rasekhi A. Evaluation of carotid calcification detected using panoramic radiography and carotid Doppler sonography in patients with and without coronary artery disease. *Br Dental J*. 2009; 207: 1-4.

Kumagai M, Yamagishi T, Fukui N, Chiba M. Carotid artery calcification seen on panoramic dental radiographs in the Asian population in Japan. *Dentomaxillofac Radiol*. 2007; 36: 92-6.

Lam WW, Leung SF, So NM, Wong KS, Liu KH, Ku PK, et al. Incidence of carotid stenosis in nasopharyngeal carcinoma patients after radiotherapy. *Cancer*. 2001; 92(9): 2357–63.

Lee JY, Antoniazzi MCC, Perozini C, Ruivo GF, Pallos D. Prevalence of CAC in patients with chronic renal disease identified by panoramic radiography. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2014; 118(5): 612-8.

Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002; 420(6917):868-74.

Mathers CD, Loncar, D. Projection of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. *Plos One*. 2003; 3(11): 2011-30.

Matsumoto M, Natsugoe S, Okumura H, Ishigami S, Takatori H, Nakashima H, et al. Clinicopathological and biological characteristics of esophageal squamous cell carcinoma associated with head and neck cancer. *Oncology*. 2004; 67: 98-102.

Murphy BA, Ridner S, Wells N, Dietrich M. Quality of life research in head and neck cancer: A review of the current state of the science. *Crit Rev Oncol Hematology*. 2007; 62(3):251-67.

Murphy BA. Late treatment effects: reframing the question. *Lancet Oncol*. 2009; 10(6):530-1.

Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005; 55; 74–108.

Ray-Chaudhuri A, Shah K, Porter RJ. The oral management of patients who have received radiotherapy to the head and neck region. *Br Dent J*. 2013; 214(8): 387-93.

Rosales ACMN, Esteves SCB, Jorge J, Almeida OP, Lopes MA. Dental Needs in Brazilian Patients Subjected to Head and Neck Radiotherapy. *Braz Dent J*. 2009; 20(1):74-7.

Ross R. Atherosclerosis – An inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999; 340(2):115-26.

Sciubba JJ, Goldenberg D. Oral complications of radiotherapy. *Lancet Oncol.* 2006; 7(2): 175-83.

Shah JP, Gil Z. Current concepts in management of oral cancer – Surgery. *Oral Oncol.* 2009; 45: 394-401.

Silva Júnior NG, Pedreira EN, Tuji FM, Warmling LV, Ortega KL. Prevalence of calcified carotid artery atheromas in panoramic radiographs of HIV-positive patients undergoing antiretroviral treatment: a retrospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2014; 117(1):67-74.

Strenja-Linić I, Vojniković B, Čaljkusić-Mance T, Tićac R, Bonifačić D, Kovačević, D. Focused High Risk – Population Screening for Carotid Stenosis and Retinal Microangiopathia after Radiotherapy for Laryngeal Carcinoma. *Coll Antropol.* 2010; 2: 49-52.

Syrgios KN, Karachalios D, Karapanagiotou EM, Nutting CM, Manolopoulos L, Harrington KJ. Head and neck cancer in the elderly: An overview on the treatment modalities. *Cancer Treat Rev.* 2009; 35; 237-45.

Tarantino N, Santoro F, Ferraretti A, Di Biase M, Brunetti ND. Radiation induced atherosclerotic plaque on descending thoracic aorta. *Int J Cardiol.* 2015; 179:34-5.

Thariat J, Bolle S, Demizu Y, Marcy PY, Hu Y, Santini J. New techniques in radiation therapy for head and neck cancer: IMRT, Cyberknife, protons, and carbon

ions. Improved effectiveness and safety? Impact on survival? Anticancer Drugs. 2011; 22 (7): 596-6.

Toprak U, Aytas I, Ustuner E, Habiboglu R, Aslan N, Pasaoglu E, et al. Sonographic assessment of acute changes in plaque size and ecogenicity and in intima-media thickness of carotid arteries after neck radiation therapy. J Clinical Ultrasound. 2012; 40(9): 566-71.

Väisänen JA, Syrjälä AMH, Pesonen PRO, Pukkila MJ, Koivunen PT, Alho OP. Characteristics and medical-care-seeking of head and neck cancer patients: A population-based cross sectional survey. Oral Oncol. 2014; 50(8): 740-5.

Wilbers J, Dorresteyn LD, Haast R, Hoebbers FJ, Kaanders JH, Boogerd W, et al. Progression of carotid intima media thickness after radiotherapy: A long-term prospective cohort study. Radiotherapy and Oncology. 2014; 113: 359-63.

Wutzi A, Ploder O, Kermer C, Millesi W, Ewers R, Klug C. Mortality and Causes of Death After Multimodality Treatment for Advanced Oral and Oropharyngeal cancer. J Oral Maxillof Surg. 2007; 65; 255-60.

## ANEXO 1

FACULDADE DE MEDICINA DA  
UNIVERSIDADE DE SÃO  
PAULO - FMUSP



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** AVALIAÇÃO CLÍNICA, IMAGINOLÓGICA E DA CONDIÇÃO ODONTOLÓGICA DE PACIENTES COM CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO PRÉ E PÓS-TRATAMENTO RADIOTERÁPICO

**Pesquisador:** Ana Carolina Prado Ribeiro

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 35762314.5.1001.0065

**Instituição Proponente:** FUNDACAO FACULDADE DE MEDICINA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 882.731

**Data da Relatoria:** 21/10/2014

**Recomendações:**

Aprovação

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Aprovação

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Aprovado

SAO PAULO, 24 de Novembro de 2014

---

Assinado por:  
Paulo Euripedes Marchiori  
(Coordenador)