

# Insuficiência cardíaca e doença valvar associadas à radioterapia

Eduardo Zea Dávila<sup>1</sup>, Sylvia Dávila Mora<sup>1</sup>, Marcio Ramos Neves<sup>2</sup>, Guilherme Pinella<sup>2</sup>, Eduardo Nani da Silva<sup>3</sup>, Mario Luiz Ribeiro<sup>3</sup>, Humberto Villacorta Junior<sup>4</sup>, Wolney de Andrade Martins<sup>4</sup>

## Resumo

A radioterapia utilizada no tratamento do câncer pode ocasionar lesões em todas as estruturas do coração, e é um fator de risco cardiovascular que interfere na expectativa de vida desses pacientes. A doença valvar induzida pela radioterapia é dependente da dose, acomete mais frequentemente as valvas mitral e aórtica. Seu diagnóstico é feito pelo antecedente de radioterapia no mediastino e achados ecocardiográficos como espessamento da cortina mitro-aórtica. Relata-se o caso de uma mulher que foi exposta há 30 anos à radioterapia devido a câncer de mama esquerda e após 20 anos apresentou doença valvar aórtica e doença arterial coronariana que precisou troca valvar e cirurgia de revascularização miocárdica. Foi readmitida com quadro de insuficiência cardíaca descompensada, em classe funcional IV da *New York Heart Association*. Pacientes com doença valvar induzida pela radioterapia precisam de um controle dos fatores de risco tradicionais e de um seguimento em longo prazo.

*Insuf Card* 2015; 10 (2): 99-103

**Palavras-chave:** Insuficiência cardíaca - Doença valvar cardíaca - Câncer - Radioterapia

## Summary

### *Heart failure and valve disease associated to radiotherapy*

Radiotherapy used to treatment of cancer can cause injuries in all structures of the heart, and is a cardiovascular risk factor that interferes with the life expectancy of these patients. The valve disease induced by radiation therapy is dose-dependent, affects most often the mitral and aortic valves. The diagnosis is made by radiotherapy prior mediastinal and echocardiographic findings as thickening of the mitral-aortic curtain. We report the case of a woman who was exposed for 30 years to radiotherapy because the left breast and after 20 years had aortic valve disease and coronary artery disease that required valve replacement and coronary artery bypass surgery. She was readmitted with decompensated heart failure in functional class IV of the *New York Heart Association*. Patients with valve disease induced by radiotherapy need a control of traditional risk factors and a long-term follow.

**Keywords:** Heart failure - Valvular heart disease - Cancer - Radiotherapy

<sup>1</sup> Médico Pós-graduado em Cardiologia. Universidade Federal Fluminense (UFF). Niterói. RJ. Brasil.

<sup>2</sup> Médico Residente em Cardiologia. UFF, Niterói. RJ. Brasil.

<sup>3</sup> Mestre em cardiologia pela UFF. Professor da Faculdade de Medicina. UFF. Niterói. RJ. Brasil.

<sup>4</sup> Doutor em Cardiologia. Universidade de São Paulo. São Paulo. Brasil.

Professor da Faculdade de Medicina. UFF. Niterói. RJ. Brasil.

**Instituição:** Universidade Federal Fluminense (UFF). Departamento de Medicina Clínica. Niterói (RJ). Brasil.

O autor e os coautores estão de acordo com todo o conteúdo expresso no manuscrito e assumem a responsabilidade pela veracidade do relato.

**Correspondência:** Dr. Eduardo Leandro Zea Dávila.

Avenida Marques do Paraná, 303, sexto andar, centro, Niterói, RJ, Brasil. CEP: 24030-215. Telefone: +552126299207.

E-mail: wolney@cardiol.br

Recebido: 22/12/2014

Aceitado: 21/04/2015

## Introdução

O aumento na sobrevida dos pacientes com câncer é comprometida pelos efeitos adversos da terapia antineoplásica na integridade e função cardíaca. Assim os sobreviventes de câncer de mama, linfoma de Hodgkin (LH) e câncer de pulmão que foram tratados com radioterapia (RT) têm um risco elevado para desenvolver doenças cardiovasculares, as quais podem aparecer vários anos após a terapia. A irradiação no mediastino está associada a um amplo espectro de doenças cardíacas como pericardite, aterosclerose acelerada, fibrose do miocárdio, disfunção valvar e distúrbios na condução, além de acometer as estruturas adjacentes como os pulmões, os vasos linfáticos ou a tireóide as quais também podem prejudicar a função cardíaca. Essas doenças podem se manifestar em meses ou anos após a RT<sup>1,2</sup>. Uma estimativa da incidência global da doença cardíaca induzida por radiação situa-se entre 10% e 30% em 5 a 10 anos após o tratamento e com até o 88% dos pacientes apresentando-se assintomáticos<sup>3</sup>. Objetivamos aqui relatar um caso que mostra alguns dos efeitos adversos cardiovasculares da radioterapia em longo prazo.

## Relato do caso

### História e exame físico

Paciente feminina, de 71 anos, branca, natural de Niterói, Estado do Rio de Janeiro, Brasil, aposentada. Com história pregressa de câncer de mama esquerda em 1982 quando foi submetida à quimioterapia e radioterapia. Em 2000

foram diagnosticadas hipertensão arterial e insuficiência cardíaca. No ano 2008 apresentou dupla lesão aórtica com predomínio de insuficiência aórtica e foi então submetida à troca valvar biológica conjunta com cirurgia de revascularização miocárdica, com ponte de safena na coronária direita (Figura 1). No protocolo cirúrgico relatase valva aórtica com cúspides espessadas com fusão da suas comissuras e insuficiência mitral leve. No ano 2009 foi diagnosticada fibrilação atrial.

Em 2014, foi admitida por apresentar quadro de dois dias de dispneia progressiva que evoluiu de grandes para pequenos esforços (classe funcional IV da *New York Heart Association* -NYHA-), ortopneia e edema frio, simétrico, ascendente em membros inferiores.

No exame físico na admissão apresenta-se lúcida, orientada, hipocorada (++/4+), taquidispneica. Pressão arterial: 120x80 mm Hg; frequência cardíaca: 120 bpm, frequência respiratória: 30 irpm; SatO<sub>2</sub>: 90%. Turgência jugular patológica à 90°. Tireoide visível e palpável. Tórax com cicatriz de mastectomia esquerda. Bulhas cardíacas rítmicas, em 3 tempos pela presença de B3. Sopro sistólico aórtico (2+/6+). Murmulho vesicular diminuído em base do pulmão direito e estertores crepitantes em base do pulmão esquerdo. Fígado à 10 cm do rebordo costal direito. Membros inferiores com edema bilateral com sinal de cacifo (2+/4+).

### Exames complementares

No eletrocardiograma na admissão apresentou flutter atrial, hemibloqueio ânterosuperior esquerdo e bloqueio de ramo direito de terceiro grau. Na radiografia de tórax,

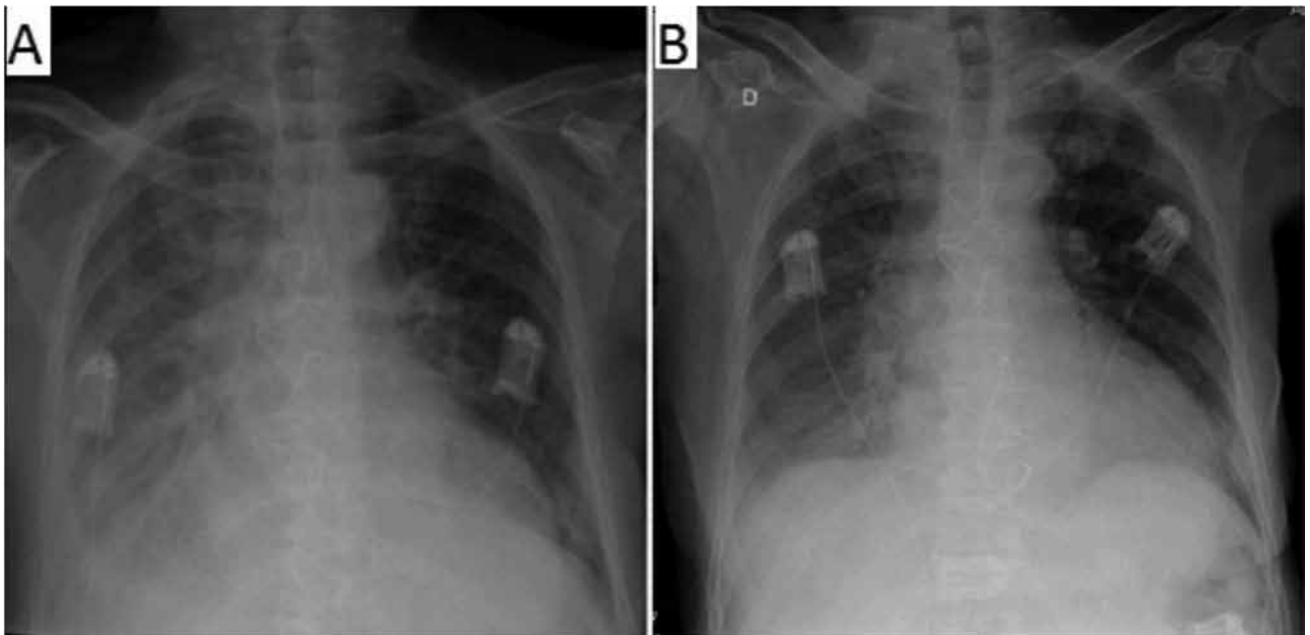


**Figura 1.** TC de tórax que mostra troca valvar aórtica com tubo aórtico e artéria coronária DA com calcificações (setas).

apresentou cardiomegalia, derrame pleural direito, inversão da trama vascular e sinais de congestão pulmonar (Figura 2). Hemograma e bioquímica normais. INR= 1,55. NTPró-BNP= 807 pg/mL. Colesterol total= 88 mg/dL, LDL-colesterol= 45 mg/dL, HDL-colesterol= 31 mg/dL. Ecocardiograma mostrou aumento das quatro cavidades com disfunção grave do ventrículo esquerdo; FEVE= 35%; disfunção contrátil do ventrículo direito; valva mitral espessada e prótese aórtica com regurgitação leve. Escore CHA2DS2-VASc= 5 e HAS-BLED=3.

### Evolução

Na unidade coronariana recebeu nitroglicerina e furosemida endovenosas; maleato de enalapril, carvedilol, atorvastatina, AAS e warfarina sódica, com otimização terapêutica progressiva, atingindo doses máximas. Foi transferida para a enfermaria em classe funcional II da NYHA. Na internação evidenciou-se queda progressiva dos níveis de hematócrito com melena. Foram então suspensos os antiagregantes e anticoagulantes. Submetida à



**Figura 2.** A. Radiografia de tórax na admissão no leito com sinais de insuficiência cardíaca descompensada. B. Após tratamento medicamentoso.



**Figura 3.** Endoscopia digestiva alta: lesão infiltrante no fundo gástrico com área de ulceração central e sangramento ativo.

endoscopia digestiva com achado de sangramento ativo e neoplasia gástrica avançada, tipo Borrmann V, com diagnóstico histopatológico de leiomiiosarcoma (Figura 3). A paciente teve indicação de tratamento cirúrgico, entretanto evoluiu ao óbito quatro dias após o diagnóstico.

## Discussão

O efeito adverso da terapia antineoplásica no coração tem sido demonstrado amplamente em muitos estudos. É um fator que aumenta a mortalidade por causas cardiovasculares nos pacientes oncológicos. Todas as doenças cardiovasculares induzidas pela radioterapia podem ocasionar algum grau de insuficiência cardíaca<sup>4</sup>.

Aleman et al.<sup>5</sup> em 2007 observaram uma taxa de risco sete vezes maior para desenvolver doença valvar entre os sobreviventes de Linfoma de Hodgkin tratados com RT em comparação àqueles que não a receberam. A incidência atual de disfunção valvar clinicamente significativa nesta população é 1% aos 10 anos, 4% aos 15 anos e 6% aos 20 anos<sup>6</sup>.

Sugere-se que a retração da valva é a alteração inicial que causa insuficiência valvar, e leva um máximo de 20 anos para desenvolver espessamento, calcificação, que podem resultar em estenose. Estima-se uma incidência de 6% a 15% de regurgitação mitral ou aórtica moderada ou grave<sup>7-9</sup>.

As alterações valvares são mais frequentes nas valvas aórtica e mitral e podem estar relacionadas com a direção do feixe da radioterapia, a susceptibilidade dos diferentes tecidos ou da localização mais próxima dos campos de irradiação no mediastino. Destaca-se também que as valvas do ventrículo esquerdo são mais suscetíveis ao trauma pela alta pressão naquela cavidade<sup>10-12</sup>.

Um mecanismo proposto da estenose aórtica induzida pela radiação é a mudança no fenótipo nas células intersticiais da valva aórtica, por um estímulo pró-inflamatório como é a radiação. O fenótipo osteogênico caracteriza-se pela expressão de fatores como a proteína morfogenética do osso (BMP-2), que é necessária para a formação do osso; a osteopontina (OPN), uma proteína remodeladora do osso; a fosfatase alcalina (ALP), uma enzima que ajuda à mineralização dos ossos; e o fator de transcrição Runx2 que é necessário para a formação dos ossos. A radiação induz um incremento de duas vezes no nível de BMP-2, de sete vezes do OPN, três vezes no ALP e duas vezes no fator de transcrição Runx2. Fatores estes que também são encontrados elevados em pacientes com calcificação da válvula aórtica sem história de irradiação no mediastino<sup>13</sup>. No ecocardiograma, relata-se um padrão típico, mas não específico de espessamento e calcificação que é mais visualizado na doença avançada. Este padrão inclui a válvula mitral, a válvula aórtica e a aponurose que se estende da base do folheto mitral anterior ao seio aórtico não coronariano. Tal região anatômica é definida como a cortina mitro-aórtica<sup>14</sup>. Tipicamente, essas modificações poupam as pontas da válvula mitral e as comissuras, a

fibrose e calcificação podem ser contíguas ou dispersas aleatoriamente e pode apresentar “*tethering*” mitral pelas cordoalhas encurtadas<sup>15</sup>. Essas características também ajudam a fazer o diagnóstico diferencial com a doença valvar reumática. A calcificação adicional na raiz da aorta aumenta a probabilidade de que a doença seja pela RT em comparação a outras etiologias<sup>14</sup>.

A ecocardiografia transtorácica é o método de eleição para o rastreamento da doença valvar induzida pela radioterapia em assintomáticos e deve ser iniciado após dez anos de irradiação. Entretanto nos pacientes com alto risco, o rastreamento deve ser feito aos cinco anos após terminada a RT. Após o exame de triagem inicial devem ser realizados ecocardiogramas seriados a cada cinco anos<sup>15-18</sup>.

A doença arterial coronariana induzida pela RT é precoce, com um número desproporcional de lesões coronarianas e comprometimento predominante da artéria coronária direita e descendente anterior. Na histologia se apresenta com um espessamento fibrointimal sem núcleo lipídico<sup>19,20</sup>. Num estudo com 2.168 mulheres que receberam RT entre os anos de 1958 e 2001, os eventos coronarianos aumentaram 7,4% por cada Gy administrado<sup>21</sup>. As mulheres que receberam RT têm 1,76 vezes maior risco de morte por causas cardíacas que as mulheres que não foram expostas. O risco ganha magnitude a partir dos dez anos da RT<sup>22,23</sup>. As mulheres com irradiação da mama esquerda têm 1,56 vezes mais risco de morte por causas cardíacas que aquelas que receberam RT na mama direita, além de maior risco de infarto do miocárdio<sup>22,24</sup>. A irradiação da mama esquerda também se relaciona com maior prevalência de anormalidades no teste ergométrico<sup>25</sup>. Pode existir um período de doença subclínica por mais de vinte anos desde a RT<sup>3</sup>. O tratamento da doença valvar e doença arterial coronariana em pacientes com câncer e, especificamente as relacionadas com a RT, é o mesmo que na população em geral<sup>26,27</sup>. Entretanto, deve-se considerar como agravantes ao tratamento de tais lesões que o efeito da irradiação no mediastino pode resultar em fibrose significativa com pericardite constritiva, doença miocárdica restritiva, doença coronariana e fibrose aórtica. Todas essas alterações podem incrementar o risco cirúrgico nos pacientes com história de RT no mediastino<sup>13</sup>. Vale ressaltar que os pacientes que apresentam doença valvar induzida pela RT não precisam de profilaxia para endocardite, a menos que o paciente tivera endocardite infecciosa prévia<sup>15</sup>.

No relato deste caso a paciente recebeu QT e RT e apresentou após vinte anos como manifestações cardíacas, a doença valvar com dupla lesão aórtica e doença arterial coronariana com comprometimento da artéria coronária direita. Todas as lesões são descritas como típicas da RT.

## Conclusões

A irradiação do mediastino acomete todas as estruturas do coração e causa um amplo espectro de doenças cardíacas agudas e crônicas. A prevalência atual da doença cardíaca



induzida pela RT é difícil de determinar pela carência de estudos prospectivos.

O aumento na sobrevida dos pacientes com câncer pela quimioterapia e radioterapia, requer que o oncologista e o cardiologista implementem estratégias para a identificação e redução dos fatores de risco cardiovascular, assim como um seguimento adequado posterior à terapia.

### Fontes de financiamento

A linha de pesquisa em cardio-oncologia do Curso de Pós-Graduação em Ciências Cardiovasculares da UFF recebeu fomento da Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ).

### Conflito de interesses

Não há conflitos de interesses pertinentes.

### Referências

1. Adams M, Hardenbergh P, Constine L, Lipshutz S. Radiation – associated cardiovascular disease. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003;45:55-75.
2. Bovelli D, Plataniotis G, Roila F. On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2010;5:277-82.
3. Carver J, Shapiro C, Ng A, Jacobs L, Schwartz C, Virgo K, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Evidence Review on the Ongoing Care of Adult Cancer Survivors: Cardiac and Pulmonary Late Effects. *J Clin Oncol* 2007;25:3991-4008.
4. Kalil Filho R, Hajjar LA, Bacal F, Hoff PM, Diz M del P, Galas FRBG, et al. I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol* 2011;96(2 supl.1):1-52.
5. Aleman B, Van de Belt Dusebout A, De Bruin M, Van 't Veer M, Baaijens M, de Boer J. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood* 2007;109:1878-86.
6. Hull M, Morris C, Pepine C, Price N. Valvular dysfunction and carotid, subclavian, and coronary artery disease in survivors of Hodgkin Lymphoma treated with radiation therapy. *JAMA* 2003;290:2831-37.
7. Tamura A, Takahara Y, Mogi K, Katsumata M. Radiation induced valvular disease is the logical consequence of irradiation. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2007;55:53-6.
8. Carlson R, Mayfield W, Normann S, Alexander J. Radiation associated valvular disease. *Chest* 1991;99:538-45.
9. Heindenreich P, Hancock S, Lee B, Mariscal C, Schnittger I. Asymptomatic cardiac disease following mediastinal irradiation. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:743-9.
10. Van Rijswijk S, Huijbregts M, Lust E, Strack van Schijndel R. Mini-review on cardiac complications after mediastinal irradiation for Hodgkin lymphoma. *Neth J Med* 2008;66:234-7.
11. Warda M, Khan A, Massumi A, Mathur V, Klima T, Hall R. Radiation Induced Valvular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1983;2:180-5.
12. Brosius F, Waller B, Roberts W. Radiation heart disease. Analysis of 16 young (aged 15 to 33 years) necropsy patients who received over 3500 rads to the heart. *Am J Med* 1981;70:519-30.
13. Nadlonek N, Weyant M, Yu J, Cleveland J, Reece T, Meng X, Fullerton D. Radiation Induces osteogenesis in human aortic valve interstitial cells. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;144:1466-70.
14. Hering D, Faber L, Horstkotte D. Echocardiographic features of radiation-associated valvular disease. *Am J Cardiol* 2003;92:226-30.
15. Lancellotti P, Nkomo V, Badano L, Bergler J, Bogaert J, Davin L. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: A report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:1013-32.
16. Heindenreich P, Hancock S, Lee B, Mariscal C, Schnittger I. Asymptomatic cardiac disease following mediastinal irradiation. *J Am Coll Cardiol* 2003;42: 743-9.
17. Gripp E, Barbosa F, Garcia M, Rabischoffsky R, Silveira J, Reisner M. Multimodalidade em imagem cardiovascular na caracterização de lesão valvar aórtica pós-radioterapia: Relato de Quatro casos. *Rev Bras Ecocardiogr Imagem Cardiovasc.* 2013;26:115-20.
18. Groarke J, Nguyen P, Nohria A, Ferrari R, Cheng S, Moslehi J. Cardiovascular complications of radiation therapy for thoracic malignancies: the role for non-invasive imaging for detection of cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2014;35:612-23.
19. Celik T, Yuksel C, Demirkol S, Iyisoy A, Ulutin C. Coronary artery disease associated with radiation therapy. *Central European Journal de Medicina* 2010;5:180-3
20. Taylor CW, Nisbet A, McGale P, Darby S. Cardiac Exposures in Breast Cancer Radiotherapy: 1950s-1990s. *Inter J Radiat Oncol* 2007;69:1484-95.
21. Darby S, Ewertz M, McGale P, Bennet A, Goldman U, Brønnum D, et al. Risk of Ischemic Heart Disease in Women after Radiotherapy for Breast Cancer. *New Engl J Med* 2013;368:987-98.
22. Bouillon K, Haddy N, Delalogue S, Garbay J, Garsi J, Brindel P. Long-term cardiovascular mortality after radiotherapy for breast cancer. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:445-52.
23. Ewertz M, Bonde A. Late effects of breast cancer treatment and potentials for rehabilitation. *Acta Oncologica* 2011;50:187-93.
24. Harris E, Correa C, Hwang WT, Liao J, Litt H, Ferrari V. Late Cardiac Mortality and Morbidity in Early-Stage Breast Cancer Patients After Breast-Conservation Treatment. *J Clin Oncol* 2006;24:4100-6.
25. Correa C, Litt H, Hwang WT, Ferrari V, Solin L, Harris E. Coronary Artery Findings After Left-Sided Compared With Right-Sided Radiation Treatment for Early-Stage Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:3031-7.
26. Veeragandham R, Goldin M. Surgical management of radiation induced heart disease. *Ann Thorac Surg* 1998;65:1014-19.
27. Yusuf, SW, Sami S, and Daher IN. Radiation-induced heart disease: a clinical update. *Cardiol Res Pract* 2011: 1-9.