



Multimodalidade em Imagem Cardiovascular na Caracterização de Lesão Valvar Aórtica Pós-Radioterapia: Relato de Quatro Casos

Multimodality in Cardiovascular Image in Aortic Valvar Lesion After Radiotherapy: Report of Four Case

Eliza de Almeida Gripp¹, Flávia Candolo Pupo Barbosa², Marcelo Iorio Garcia³, Rafael Rabischoffsky⁴, Juliana Serafim da Silveira⁵, Marcio Reisner⁶, Evandro Tinoco Mesquita⁷, Arnaldo Rabischoffsky⁸

¹. Aluna do programa de pós-graduação em Medicina (Cardiologia), em nível de Mestrado pela UFRJ (Universidade Federal do Rio de Janeiro). Especialista em Cardiologia pela Sociedade Brasileira de Cardiologia e Ecocardiografia pela DIC/ DEPECO Departamento de Imagem Cardiovascular/ Departamento de Ecocardiografia. Médica do Serviço de Ecocardiografia do Hospital Pró Cardíaco. Rio de Janeiro-RJ – Brasil-BR ². Mestre em Cardiologia pela Universidade Federal Fluminense. Especialista em Cardiologia pela Sociedade Brasileira de Cardiologia. Médico do Serviço de Ecocardiografia do Hospital Pró Cardíaco. Rio de Janeiro-RJ – Brasil-BR ³. Doutor em Cardiologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro. Médico do Serviço de Ecocardiografia do Hospital Pró Cardíaco. Rio de Janeiro-RJ – Brasil-BR ⁴. Residente de Cardiologia do Hospital Pró Cardíaco. Rio de Janeiro-RJ – Brasil-BR ⁵. Radiologista do Serviço de Pesquisa Clínica do Instituto Nacional do Câncer e do Serviço de Radiologia do Hospital Pró Cardíaco. Rio de Janeiro-RJ – Brasil-BR ⁶. Doutor em Medicina pela Universidade Federal do Rio de Janeiro. Médico Radioterapêutico do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho e das Clínicas Oncológicas Integradas. Rio de Janeiro-RJ – Brasil-BR ⁷. Doutor em Cardiologia pela Universidade de São Paulo. Professor Adjunto da Universidade Federal Fluminense. Diretor Clínico do Hospital Pró Cardíaco. Rio de Janeiro-RJ – Brasil-DF ⁸. Coordenador do Serviço de Ecocardiografia do Hospital Pró Cardíaco. Rio de Janeiro-RJ – Brasil-BR

RESUMO

A eficácia do tratamento de tumores como linfoma Hodgkin e o câncer de mama com o uso da radioterapia reduziu, significativamente, a morbidade e mortalidade desses pacientes. Todavia, com o aumento da sobrevida, as complicações cardiovasculares, entre elas, as lesões valvares começaram a surgir, anos ou até décadas após a radioterapia. O acompanhamento com o ecodopplercardiograma, após a radioterapia, é indispensável como medida de detecção precoce e acompanhamento evolutivo, devido ao seu baixo custo e fácil acesso. O objetivo deste estudo é relatar quatro casos de pacientes que desenvolveram lesão valvar aórtica após radioterapia..

Descritores: Ecocardiografia Doppler, Neoplasias Cardíacas/complicações, Radioterapia/complicações, Doenças das Valvas Cardíacas, Estenose da Valva Aórtica

SUMMARY

Treatment efficacy of tumors like Hodgkin's Lymphoma and breast cancer with the use of radiotherapy has significantly reduced morbidity and mortality of these patients. However, with the increase of survival, cardiovascular complication, e.g., valvar lesions has arisen years to decades after the end of radiotherapy. The following with echocardiography after radiotherapy is an essential step in early detection and following, because of low cost and easy access. The aim of this paper is to report four cases of patients that developed aortic valvar lesion after radiotherapy.

Descriptors: Echocardiography, Doppler; Heart Neoplasms/complications; Radiotherapy/complications; Heart Valve Disease; Aortic Valve Stenosis

Instituição: Hospital Pró-Cardíaco; Rio de Janeiro, RJ-Brasil. BR

Correspondência: Rua Belisário Távora, nº 211/403 Laranjeiras 22245-070 Rio de Janeiro- RJ – Brasil-BR elizagripp@yahoo.com.br

Recebido em: 02/07/2012 - **Aceito em:** 06/08/2012



Introdução

O emprego da radioterapia aumentou significativamente a sobrevivência dos pacientes com linfoma Hodgkin e câncer de mama, possibilitando o surgimento de uma nova entidade: a doença valvar associada à radioterapia (DVAR), cuja real prevalência é desconhecida¹.

Estudos mostram que a irradiação torácica acarreta processo inflamatório, espessamento e progressiva fibrose valvar, anos após o tratamento². A ausência de doença valvar precoce pós-radioterapia não significa baixo risco para o surgimento tardio³.

A I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia⁴ disserta, entre as complicações cardiovasculares pós-radioterapia, as valvopatias, sendo a aórtica mais comum, devido a sua proximidade do campo de radiação. Sua prevalência aumenta quanto maior o intervalo de tempo desde a sua realização, assim como a severidade da lesão. A dose total de radiação, o tamanho do campo irradiado e o uso concomitante de quimioterapia (antraciclínicos) associada à dose cumulativa, aumentam o risco de alterações cardiovasculares^{1,3}. A irradiação também pode ocasionar lesões no miocárdio, pericárdio, artérias coronarianas e no sistema de condução.

A seguir, são relatados quatro casos de lesão valvar aórtica devido à radioterapia, observados no serviço de ecocardiografia de um centro de imagem cardiovascular terciário.

Relato dos casos

Caso 1: C.A.A, 56 anos, sexo masculino, diagnosticado linfoma Hodgkin aos 13 anos (1969). Realizado ecodopplercardiograma pré e pós-tratamento, sem alterações. O tratamento consistiu de doxorubicina e radioterapia em manto.

Em 2005, aos 49 anos, realizado ecodopplercardiograma que evidenciou valva aórtica tricúspide, espessa, com calcificação e estenose leve (gradiente médio= 23mmHg), com leve refluxo. Fração de ejeção (FE) pelo Simpson= 65%. Tomografia computadorizada sem contraste do tórax evidenciou calcificação valvar aórtica.

Em 2011, aos 55 anos, hipertenso, relatou cansaço aos médios esforços. Submetido a cateterismo cardíaco e realizado angioplastia com sucesso de coronária direita que apresentava obstrução de 75% ostial. Todavia, os sintomas permaneceram. Ao exame físico, observado um sopro sistólico 3+/6, em foco aórtico. Realizado ecodopplercardiograma, evidenciou estenose aórtica grave, gradiente médio= 43mmHg, área valvar (AV)= 0,9cm², com refluxo leve a moderado. FE pelo Simpson= 60%. Massa do VE/superfície corporal (SC) 98g/m² (normal até 115g/m²). Foi indicada troca valvar. Foi submetido à cirurgia com implante de prótese mecânica em 2.012. Paciente evoluiu em classe funcional I (Figura 1).

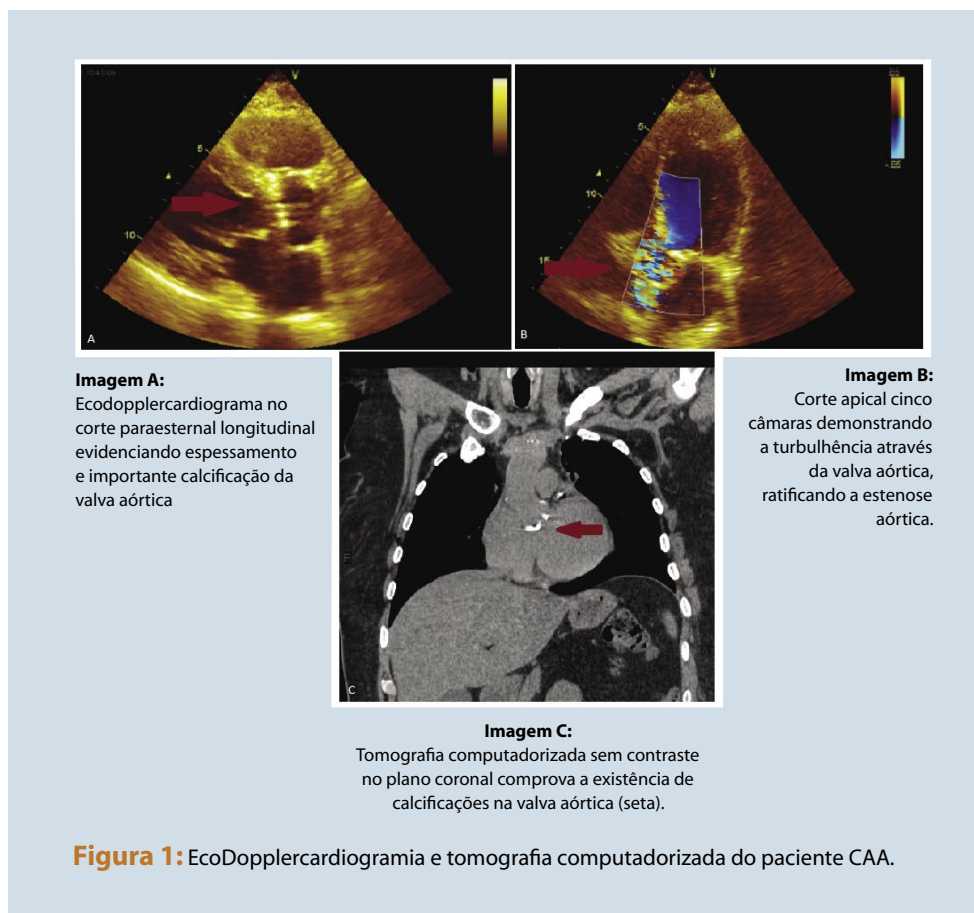


Figura 1: EcoDopplercardiogramia e tomografia computadorizada do paciente CAA.

Caso 2: C.M.P., sexo feminino, 53 anos, hipertensa, tratada com quimioterapia e radioterapia devido à rabdomiossarcoma de mediastino, aos 34 anos (1992).

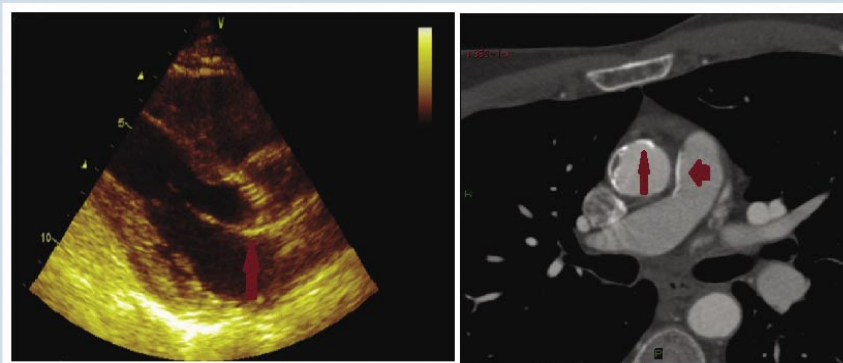


Imagem A:
Corte paraesternal longitudinal demonstrando espessamento valvar aórtico.

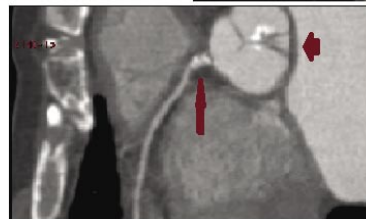


Imagem C:
Angiotomografia das artérias coronarianas: reconstrução multiplanar curva da coronária direita evidenciando calcificações no óstio coronariano (seta fina) e também na valva aórtica (seta grossa).
Escore total de cálcio de 121 (Agatston), no percentil 90% para faixa etária e sexo..

Imagem B:
Tomografia computadorizada sem contraste na altura dos vasos da base revela extensas calcificações parietais na aorta ascendente (seta fina) e também no tronco da artéria pulmonar (seta grossa)

Figura 2: EcoDopplercardiograma e tomografia computadorizada do paciente R.C.

Submetida à revascularização do miocárdico, havia 10 anos (2.002), o laudo cirúrgico citava a facilidade em acessar os vasos coronarianos. Realizado ecodopplercardiograma pré-operatório, mostrou espessamento da valva aórtica, tricúspide e estenose leve (gradiente médio= 9mmHg, AV= 1,6cm², massa do VE/SC= 83g/m²). FE pelo Simpson= 50%. Atualmente, a paciente está em classe funcional II, com leve disfunção ventricular esquerda, estenose grave, gradiente médio= 40mmHg, AV= de 0,6cm² e massa do VE/SC=115 g/m². Foi programada cirurgia cardíaca para troca valvar. Tomografia computadorizada de tórax evidenciou calcificações na valva aórtica.

Caso 3: R.C., 53 anos, sexo masculino, hipertenso, detectado tumor de Wilms, com 1 ano e 9 meses. Submetido à nefrectomia direita; iniciado radioterapia no mediastino devido à metástase.

Em 2.006, ecodopplercardiograma evidenciando valva aórtica tricúspide, calcificada, com estenose moderada, gradiente médio= 34mmHg e refluxo aórtico leve. FE pelo Simpson= 70%. Massa do VE/SC= 115g/m².

Em 2.009, aos 50 anos, relatou leve desconforto retroesternal, procurando assistência médica. Submetido

a cateterismo cardíaco com implante de stent em coronária direita, devido à estenose de 90% ostial. Realizado ecodopplercardiograma com estenose aórtica grave, gradiente médio= 52mmHg, AV= 0,8cm², leve refluxo e massa do VE/SC= 98g/m². Atualmente, está em classe funcional I. Tomografia computadorizada de tórax demonstrou calcificações da valva aórtica, da aorta ascendente e do tronco da artéria pulmonar (Figura 2).

Caso 4: F. G. N., 48 anos, sexo masculino, com diagnóstico de linfoma, aos 22 anos (1.986). Foi submetido à radioterapia e quimioterapia. Aos 45 anos (2.009), relatou taquicardia procurando assistência médica. Realizou ecodopplercardiograma,

o qual demonstrou valva aórtica espessada, tricúspide, calcificada, com estenose grave (gradiente médio= 42mmHg) e refluxo leve. FE Simpson= 52%, Massa do VE/SC= 131g/m². Atualmente, o paciente está em classe funcional I. Realizada tomografia computadorizada, demonstrou calcificações da valva aórtica e da aorta ascendente (Ver Tabela 1).

Discussão

A maioria das informações sobre complicações cardíacas são baseadas em estudos com pacientes com doença de Hodgkin ou câncer de mama, os quais desenvolveram sintomas após radioterapia ou em seu seguimento⁵. A radioterapia mediastinal está associada ao aumento de 2 a 7 vezes de risco de lesões valvares, infarto agudo do miocárdico, angina e insuficiência cardíaca⁶.

Estudo realizado por Van Rijswijk et al. relatou o desenvolvimento de lesão valvar em 60% dos pacientes com radioterapia prévia de mediastino. Fibrose e calcificação são alterações típicas observadas ao ecodopplercardiograma, com frequente evolução para insuficiência cardíaca e

**Tabela 1:** Resumo das características clínicas dos pacientes e dos exames realizados

Pacientes	I	II	III	IV
Tipo de tumor	linfoma de Hodgkin	rabdomiosarcoma de mediastino	tumor de Wirms	linfoma
Idade ao realizar Radioterapia	13 anos	34 anos	1 ano e 9 meses	22 anos
Diagnóstico da LVAR	46 anos	44 anos	47 anos	45 anos
Achados ao 1º ECO	Gd* = 23 mmHg , FE† = 65%	Gd = 9 mmHg, AV‡ 1,6 cm2, massa VE§ 83 g/m2, FE 50%	Gd = 34 mmHg FE=70% IAo// leve, massa VE 115 g/m2	Gd = 42mmHg, FE= 52% IAo leve, massa VE=131g/m2
Achados ao 2º ECO	Gd = 43 mmHg, AV 0,9 cm2 massa do VE = 98 g/m2, FE=60%	Gd = 40 mmHg, AV 0,6 cm2 massa VE = 115 g/m2. FE=47%	Gd = 52mmHg, AV= 0,8cm2 , IAo leve, FE = 76%	
Achados na TC	calcificações parietais da aorta ascendente	calcificações parietais da aorta ascendente e da valva aórtica	calcificação do tronco da artéria pulmonar, aorta ascendente e óstio de CD¶	calcificação parietal da aorta
Lesão coronariana	estenose óstio de CD 75%	lesão de TCE# distal 90%, DA** e CD ocluidas	lesão ostial de CD 90%	

morte⁶. Quanto mais jovem o paciente for submetido à radioterapia, maior probabilidade com o passar dos anos do surgimento da lesão valvar. Fatores de riscos associados: altas doses de radioterapia, mínima proteção de bloqueio cardíaco e o uso concomitante de drogas cardiotoxícas.

A fisiopatogenia da lesão valvar baseia-se na disfunção endotelial, causada por um processo celular ativo, envolvendo inflamação crônica resultando em fluxo reduzido e mediado por vasodilatação das artérias no campo de irradiação. Essa disfunção compromete, principalmente, a óxido nítrico sintase endotelial, a produção de fatores de crescimento e fibrose, levando ao acúmulo de radicais livres e lesão direta ao DNA celular. A radioterapia também age diretamente nas valvas, levando a espessamento e fibrose, retração e calcificação⁷.

Em publicação por Heidenreich et al.³, 294 pacientes foram submetidos à radioterapia prévia, para tratamento de linfoma de Hodgkin, com altas doses de radioterapia de pelo menos 35 Gy e observaram que as anormalidades valvares aórticas são mais comuns do que mitral e tricuspídea, resultado da localização mais próxima do campo de radiação do que as outras valvas mencionadas. A maioria dos pacientes, desse estudo, que apresentava alteração estrutural valvar era assintomática, achados encontrados após realização de ecocardiograma. Pacientes que receberam radiação, há 10 anos, apresentavam prevalência de espessamento valvar menos significativo do

que aqueles irradiados havia 20 anos. Quando ajustado para idade e sexo, o risco de ter estenose aórtica aumentava a cada dez anos, após o tratamento. Esse estudo teve um seguimento de $3,2 \pm 1,3$ anos.

Técnicas com maior sensibilidade, como tomografia computadorizada e ressonância magnética cardíaca, podem melhorar a eficácia de detecção não só das lesões valvares como também das lesões ostiais coronarianas, principalmente de artéria descendente anterior (ADA) e artéria coronária direita (CD), devido a sua proximidade ao campo de radiação, calcificação da aorta, espessamento e calcificações do pericárdio^{1,5}.

O avanço das técnicas de radioterapia possibilitou uma redução da dose incidente sobre as coronárias ao longo das décadas⁸. Entretanto, a adição de esquemas de quimioterapia com antracíclicos e o uso do trastuzumab fazem com que a análise da dose espalhada no coração e coronárias seja cada vez mais importante.

A técnica tradicional consiste de dois campos tangentes que englobam o parênquima mamário, pele e parede torácica subjacente, porém, como o feixe não é modulado, acarreta dispersão da dose em tecido pulmonar logo abaixo da parede torácica e coração (principalmente, coronária descendente anterior esquerda e ventrículos), nos casos de radioterapia em mama esquerda.

O advento da radiação com intensidade modulada do feixe permite considerável redução da dose espalhada no

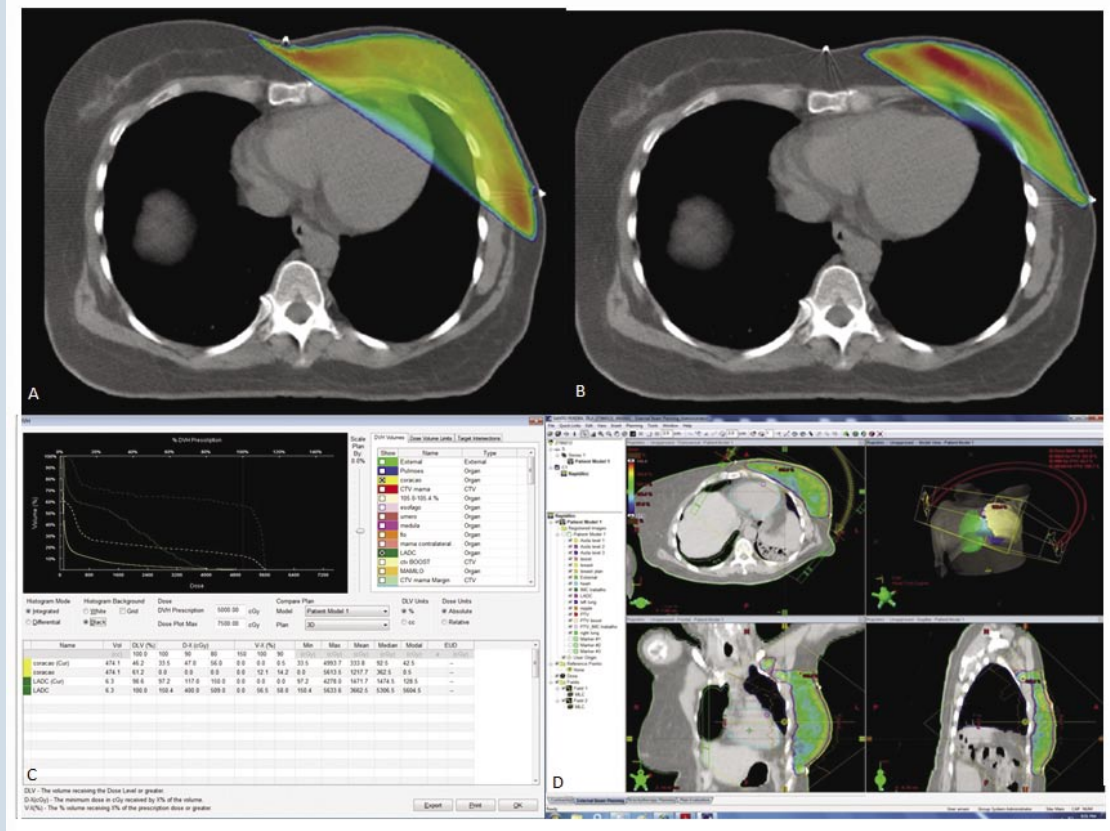


Imagem A: Distribuição de dose em planejamento de radioterapia externa sobre mama esquerda com radioterapia conformacional.
Imagem B: Distribuição da dose sobre a mama esquerda pela técnica h-DAO (IMRT). Imagens cedidas pelas Clínicas Oncológicas Integradas realizada no dia 16/04/2012 com o software Prowess.
Imagem C: Histograma dose volume demonstrando a redução de dose em coronária descendente anterior e sobre coração com a técnica h-DAO comparada a técnica conformacional. Cedida pelas Clínicas Oncológicas Integradas realizada no dia 16/04/2012 com o software Prowess
Imagem D: Planejamento de radioterapia de mama esquerda com VMAT. Cedida pela Clínica Integrada realizada em 21/05/2012 usando o software de planejamento Eclipse. Cedida pelas Clínicas Oncológicas Integradas realizada no dia 21/05/2012 usando o software de planejamento Eclipse.

Figura 3: Radioterapia de mama: comparação entre planejamento conformacional e com intensidade modulada do feixe

coração, o que provavelmente acarretará uma redução da taxa de mortalidade por evento cardíaco.

A Radioterapia de Intensidade Modulada (IMRT) consiste na modulação do feixe de radiação por meio de algoritmos de cálculos computacionais, os quais permitem a concentração da dose no volume alvo e importante redução da dose nos tecidos normais circunvizinhos. Além disso, proporciona uma cobertura de dose, sobre o alvo, mais homogênea, diminuindo os pontos quentes (pontos com dose acima da dose prescrita).

Uma série de estudos na literatura demonstrou que a IMRT é capaz de reduzir a dose espalhada em pele, pulmão, coração e coronárias, levando a menor incidência de toxicidade cutânea e cardíaca em 15 anos^{9,10}.

Entretanto, a radioterapia continua em um crescente desenvolvimento e, atualmente, vem sendo empregada uma técnica considerada a evolução da IMRT. Esta consiste na modulação do feixe por meio de campos de radiação na forma de arcos (VMAT- Volumetric Modulated Arc Therapy). Apesar de existirem poucos estudos sobre o VMAT aplicado no câncer de mama, é possível observar redução da dose em coração, pele e pulmão, quando comparadas as técnicas convencional e IMRT¹¹ (Figura 3).

O manejo de pacientes assintomáticos com doença valvar ainda não está claro. Há uma tendência pelos trabalhos de iniciar o acompanhamento ecocardiográfico, após dez anos de irradiação, pela observação da alta prevalência dessa lesão nesses pacientes³.



Entretanto, fazem-se necessários novos estudos com número maior de pacientes, utilizando a terapia atual, na qual a dose de radioterapia é menor do que a observada nos trabalhos prévios (entre 20 a 30 Gy), com a utilização do bloqueio cardíaco protetor, para avaliar a real prevalência de pacientes com doença valvar assintomáticos; da taxa de progressão de pacientes assintomáticos para sintomáticos e se a detecção com o tratamento precoce trará benefícios aos pacientes.

Nesses quatro casos, foram observados, ao ecodoppler cardiograma, o acometimento da cortina mitroaórtica, calcificação valvar aórtica e da aorta ascendente, devendo ser ressaltado o aspecto evolutivo da lesão valvar. A tomografia computadorizada foi útil para complementar o diagnóstico com os outros achados, como lesão coronariana e calcificação do tronco de artéria pulmonar.

A I Diretriz Brasileira Cardio-Oncologia⁴ enfatiza a cooperação entre cardiologistas e oncologistas objetivando identificar, precocemente, complicações cardiovasculares dos pacientes oncológicos. O uso do ecodoppler cardiograma para detecção e acompanhamento das anormalidades valvares é fundamental. Devido à progressão da doença com o tempo e, de acordo com os dados existentes na literatura, o ideal é realizá-lo 10 anos pós-radioterapia¹² e o seguimento deve ser feito ao longo de toda a vida.

Referências

- Carlson RG, Mayfield WB, Normann S, Alexander JA. Radiation – associated valvular disease. *Chest*. 1991; **99**(3):538-45.
- Veinot JP, Edwards WD. Pathology of radiation-induced heart disease: a surgical and autopsy study of 27 cases. *Hum Pathol*. 1996; **27**(8):766-73.
- Heindenreich PA, Hancock SI, Lee BK, Mariscal CS, Schinttger I. Asymptomatic cardiac disease following mediastinal irradiation. *J Am Coll Cardiol*. 2003; **42**(3):743-9.
- Kalil Filho R, Hajjar LA, Bacal F, Hoff PM, Diz M del P, Galas FRGB, et al. I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2011; **96**(2supl.1): 1-52.
- Benjamin F, Byrd III, Lisa A. Cardiac complications of mediastinal radiotherapy. *J Am Coll Cardiol*. 2003; **42**(4):750-1.
- van Rijswijk S, Huijeregts MA, Lust E, Strack van J, Schijndel R. Mini-review on cardiac complications after mediastinal irradiation for Hodgkin lymphoma. *Neth J Med*. 2008; **66**(6):234-7.
- Wethal T, Lund MB, Edvardsen T, Fossa SD, Pripp AH, Holte H, et al. Valvular dysfunction and left ventricular changes in Hodgkin's lymphoma survivors: a longitudinal study. *Br J Cancer*. 2009; **101**(4):575-81.
- Darby SC, McGale P, Taylor CW, Peto R. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300,000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncol*. 2005; **6**(8):557-65.
- Pignol JP, Olivetto I, Rakovitch E, Gardner S, Sixel K, Beckham W, et al. A multicenter randomized trial of breast intensity-modulated radiation therapy to reduce acute radiation dermatitis. *J Clin Oncol*. 2008; **26**(13):2085-92.
- Dogan N, Cuttino L, Lloyd R, Bump EA, Arthur DW. Optimized dose coverage of regional lymph nodes in breast cancer: the role of intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007; **68**(4):1238-50.
- Popescu CC, Olivetto IA, Beckham WA, Ansbacher W, Zavgorodni S, Shaffer R, et al. Volumetric modulated arc therapy improves dosimetry and reduces treatment time compared to conventional intensity-modulated radiotherapy for locoregional radiotherapy of left-sided breast cancer and internal mammary nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010; **76**(1):287-95.
- Galderisi M, Marra F, Esposito R, Lomoriello V, Pardo M, Divitiis O. Cancer therapy and cardiotoxicity: the need of serial Doppler echocardiography. *Cardiovasc Ultrasound*. 2007; **5**(4):1-14.