

Progressão de Valvopatia Esquerda durante o Uso de Dopaminérgicos

Progression of Left Valve Disease during Use of Dopaminergic Drugs

Lívia Santana Barbosa, Ana Clara Tude Rodrigues, Shirlei Novillo Pereira, Hugo Leonardo Medeiros Vieira, Kamila Fernanda Staszko, José Lázaro Andrade

Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP - Brasil

Resumo

A cabergolina e a bromocriptina são drogas dopaminérgicas derivadas do ergot e utilizadas para tratamento de distúrbios hiperprolactinêmicos idiopáticos ou adenomas hipofisários, cujo mecanismo de ação é decorrente da redução da secreção de prolactina. Alguns relatos na literatura demonstram que a cabergolina pode causar valvopatia após sua administração a longo prazo. Relatamos o caso de um paciente com diagnóstico de macroprolactinoma que fez uso intercalado de cabergolina e bromocriptina e desenvolveu alterações valvares antes inexistentes.

Relato do Caso

Paciente do sexo masculino, 61 anos, em acompanhamento em um Serviço de Endocrinologia de hospital terciário desde os 22 anos de idade por macroprolactinoma diagnosticado após perda súbita da visão do olho direito e confirmado pela ressonância magnética (RM) do crânio/hipófise e exames laboratoriais. O paciente foi inicialmente tratado clinicamente, tendo posteriormente sido submetido a hipofisectomia transfrontal. Dois anos após a cirurgia, evoluiu com cefaleia e quadrantanopsia temporal superior esquerda, sendo diagnosticado recidiva tumoral, necessitando de nova cirurgia, seguida de radioterapia. O paciente apresentou na ocasião pan-hipopituitarismo, sendo tratado com medicações específicas (testosterona, prednisona, hidroclorotiazida e levotiroxina). Aos 26 anos, observou-se aumento progressivo dos níveis de prolactina, sendo introduzido bromocriptina (2,5 mg/dia), suspensa posteriormente devido à normalização dos níveis hormonais. O paciente abandonou o seguimento

por 13 anos, retornando por sintomas de hipogonadismo, quando foi reintroduzida a bromocriptina e iniciado acompanhamento com ecocardiogramas transtorácicos anuais. O ecocardiograma inicial mostrava valvas com morfologia e dinâmica normais, sem disfunção (Figura 1A, Figura 1B). Após 2 meses o paciente apresentou intolerância à bromocriptina (náuseas, boca seca e cefaleia), sendo substituída por cabergolina (0,5 mg/dia 4 x semana). Neste momento, novo ecocardiograma mostrou-se inalterado em relação ao inicial. No retorno após 2 anos, o paciente encontrava-se assintomático, porém, o exame físico descrevia sopro sistólico mitral, tendo sido realizado ecocardiograma que revelou valva mitral com espessamento discreto e diminuição discreta da mobilidade da cúspide posterior, sem estenose significativa, com refluxo excêntrico discreto. A valva aórtica apresentava-se discretamente espessada e com refluxo discreto (Vídeos 1 e 2, Figura 2A, Figura 2B, Figura 2C e Figura 2D). Após um ano do último retorno, ainda em uso da medicação, o ecocardiograma mostrou valva mitral espessada, com diminuição da mobilidade das cúspides e aumento do grau do refluxo para moderado, com jato direcionado para o septo interatrial, e valva aórtica discretamente espessada, com refluxo discreto. Foi então suspensa a cabergolina e optado por reintroduzir a bromocriptina; no entanto, ecocardiogramas sequenciais realizados continuavam a mostrar progressão da valvopatia mitral, com espessamento acentuado e aspecto de fibrose valvar estendendo-se até ao aparato subvalvar, levando à redução da abertura das cúspides. O refluxo permanecia moderado, no entanto, observou-se gradientes diastólicos átrio esquerdo-ventrículo esquerdo máximo e médio aumentados, estimados em 15 mmHg e 6 mmHg, respectivamente, e a área valvar estimada em 1,8 cm² pelo pressure half time (PHT). O refluxo aórtico, manteve-se inalterado (Figura 3A, Figura 3B, Figura 3C e Figura 3D). Apesar da evolução da valvopatia, o paciente permaneceu em uso de bromocriptina; a medicação foi suspensa somente aos 61 anos (2016), quando realizado novo ecocardiograma, exibindo valva mitral com moderado espessamento e fibrose valvar e subvalvar, com redução da abertura das cúspides e gradientes diastólicos máximo e médio estimados em 23 mmHg e 9 mmHg, respectivamente, e área valvar estimada em 1,6 cm² pelo PHT e planimetria (Figura 4A, Figura 4B, Figura 4C e Figura 4D). Observou-se ainda piora do refluxo, na ocasião graduado como moderado a importante. A valva aórtica mostrava ainda refluxo discreto, com gradiente sistólico aórtico máximo estimado em 15 mmHg (Vídeos 3 e 4). A descrição

Palavras-chave

Prolactinoma/diagnóstico; Prolactinoma/cirurgia; Bromocriptina/efeitos adversos; Doença das Valvas Cardíacas/fisiopatologia; Ecocardiografia; Espectroscopia de Ressonância Magnética.

Correspondência: Dra. Lívia Santana Barbosa •

Serviço de Ecocardiografia – Instituto de Radiologia (InRad)
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 75. CEP 05403-010, Cerqueira César, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: liviasb12@hotmail.com
Artigo recebido em 15/02/2017; revisado em 20/02/2017; aceito em 20/02/2017.

DOI: 10.5935/2318-8219.20170017

Relato de Caso

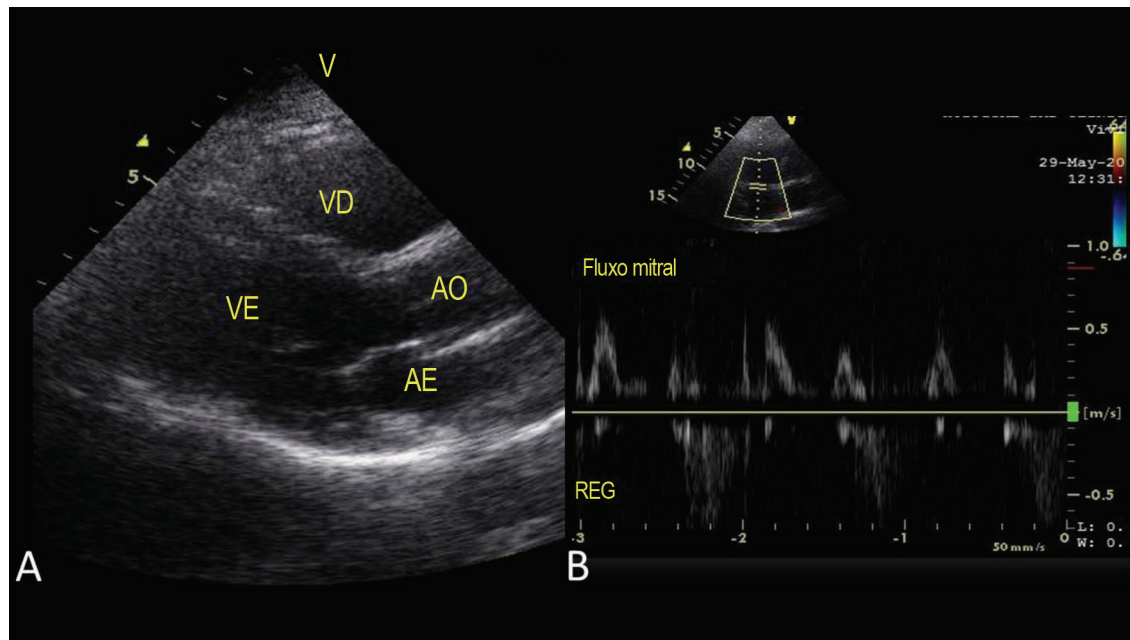
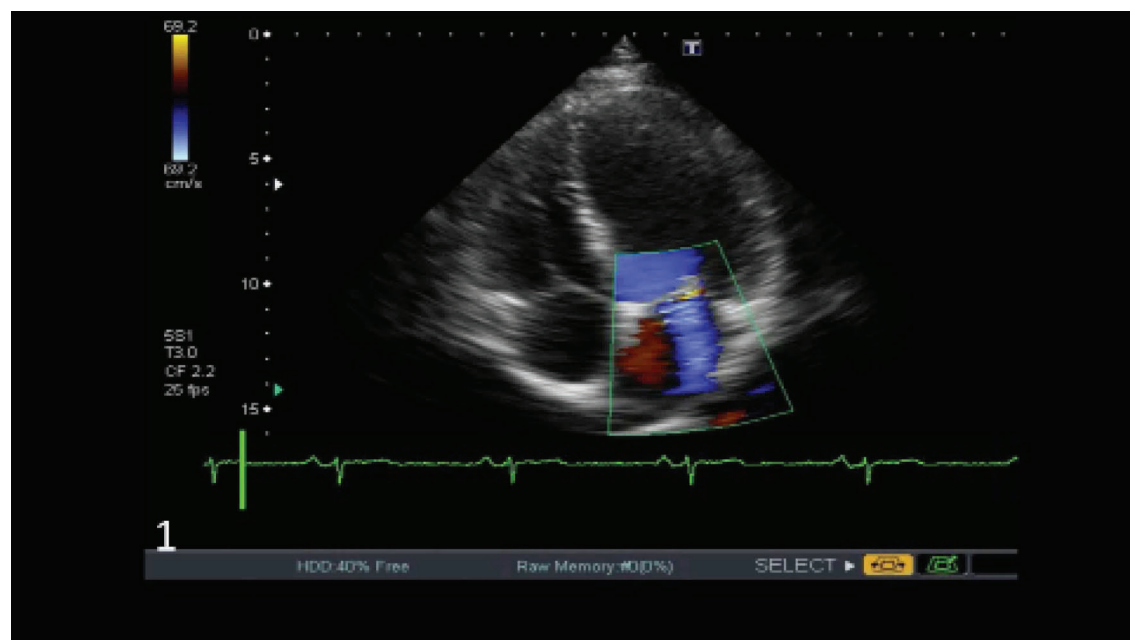
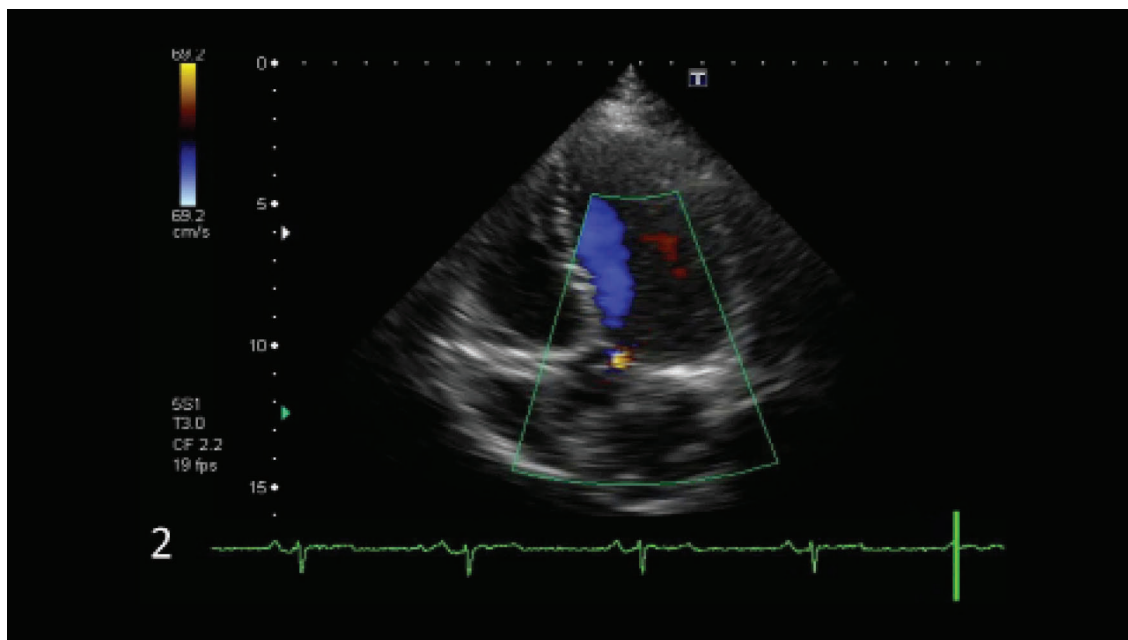


Figura 1 - Ecocardiograma inicial, antes do uso de medicação dopaminérgica. A - Plano paraesternal longitudinal mostrando valvas mitral e aórtica normais; B - Doppler pulsado transmitral mostrando fluxo normal. AE: átrio esquerdo; AO: aorta; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo.



Vídeo 1 – Ecocardiograma após 2 anos do uso de medicação dopaminérgica: Plano apical 4 câmaras mostrando valva mitral com espessamento discreto, diminuição discreta da mobilidade e abertura da cúspide posterior e refluxo excêntrico discreto.

Acesse o vídeo aqui: http://departamentos.cardiol.br/dic/publicacoes/revistadic/2017/v30_2/video_v30_2_178_portugues.asp



Vídeo 2 – Ecocardiograma após 2 anos do uso de medicação dopaminérgica: Plano apical 5 câmaras mostrando valva aórtica com refluxo discreto. Acesse o vídeo aqui: http://departamentos.cardiol.br/dic/publicacoes/revistadic/2017/v30_2/video_v30_2_178_portugues.asp

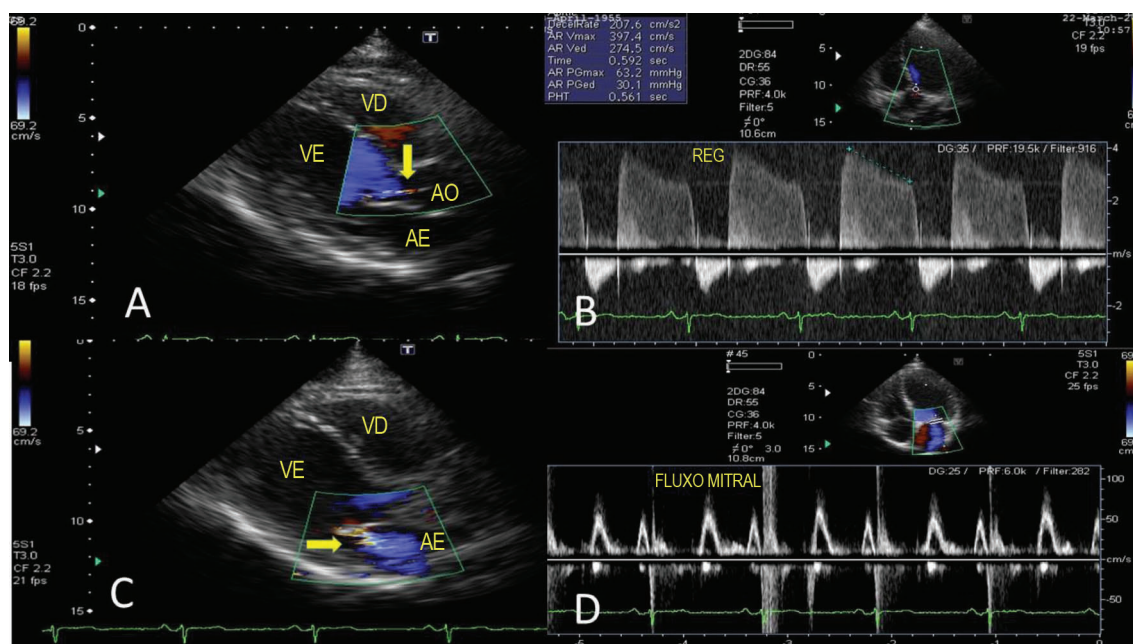


Figura 2 - Ecocardiograma após 2 anos do uso de medicação dopaminérgica. A e B - Plano paraesternal longitudinal e plano apical mostrando refluxo aórtico discreto ao mapeamento de fluxo em cores (seta amarela) e Doppler contínuo; C e D - mapeamento de fluxo em cores e Doppler pulsado mostrando refluxo mitral mínimo (seta amarela). AE: átrio esquerdo; AO: aorta; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo.

Relato de Caso

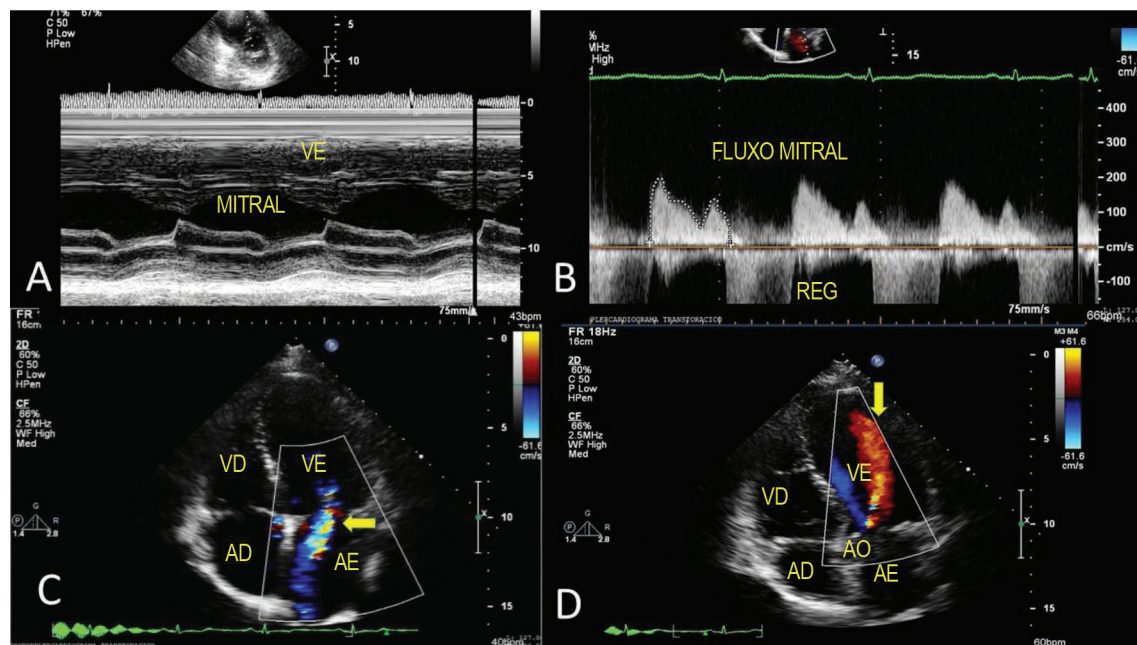
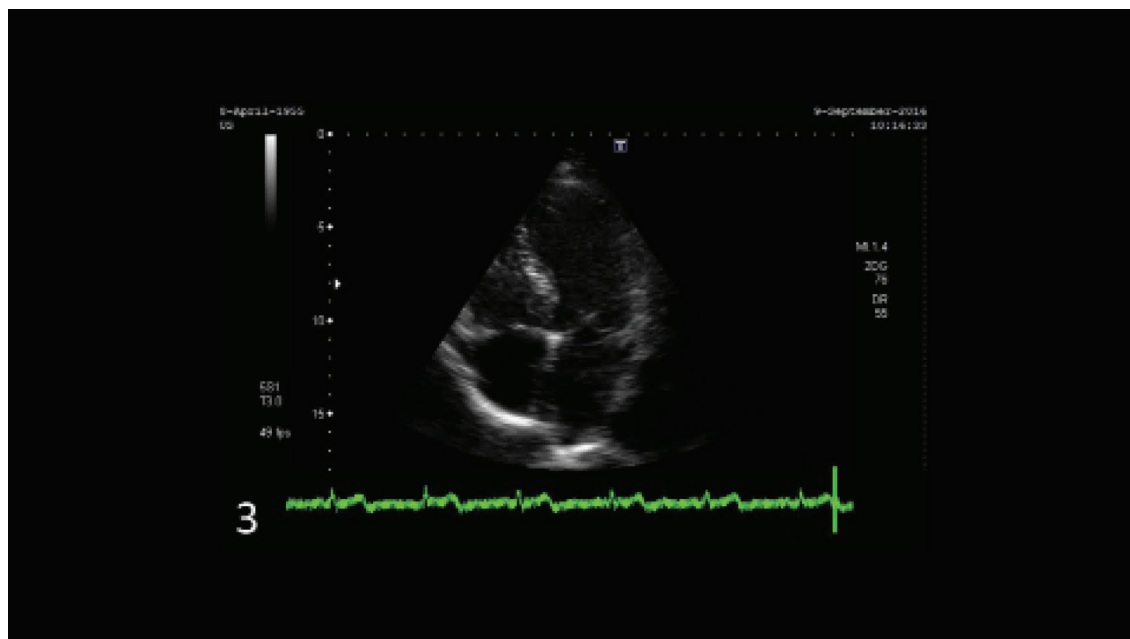
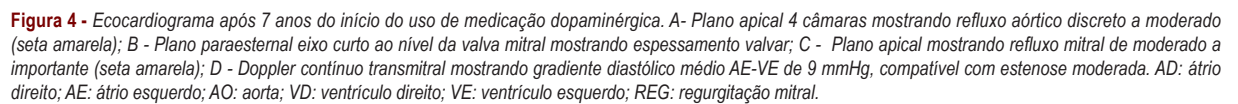


Figura 3 - Ecocardiograma após 4 anos do uso de medicação dopaminérgica. A - Plano paraesternal eixo curto, modo M, mostrando valva mitral com acentuado espessamento; B - Doppler contínuo transmitral mostrando gradiente diastólico AE-VE de 15 mmHg e 6 mmHg (médio e pico, respectivamente) e refluxo mitral; C e D - Plano apical com mapeamento de fluxo em cores mostrando refluxos mitral moderado e aórtico discreto (setas amarelas). AD: átrio direito; AE: átrio esquerdo; AO: aorta; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo; REG: regurgitação mitral.



Vídeo 3 – Ecocardiograma após 7 anos do uso de medicação dopaminérgica: Plano apical 4 câmaras mostrando valva mitral com espessamento acentuado e aspecto de fibrose valvar estendendo-se até o aparato subvalvar, levando à redução da abertura das cúspides.

Acesse o vídeo aqui: http://departamentos.cardiol.br/dic/publicacoes/revistadic/2017/v30_2/video_v30_2_178_portugues.asp



Relato de Caso

ecocardiográfica seriada encontra-se detalhada na Tabela 1. O paciente foi mantido sem antagonistas dopaminérgicos, apenas com controle hormonal, em função dos níveis adequados de prolactina; a RM da hipófise mostrava estabilidade do tamanho e volume do resíduo tumoral; atualmente encontra-se em acompanhamento das lesões valvares no Serviço de Cardiologia do mesmo hospital terciário.

Discussão

Os agonistas dopaminérgicos, em especial a cabergolina e a bromocriptina, por meio de sua ação agonista específica em receptores dopaminérgicos D2, inibem a secreção de prolactina.¹ Essas drogas têm uma alta afinidade para os receptores de serotonina 5-HT 2B que estão presentes em valvas cardíacas; esses receptores mediam a mitogênese levando à proliferação de fibroblastos.² A maioria dos estudos não relatou relação linear entre a gravidade das lesões valvares e a dose cumulativa; uma possível explicação poderia ser que, em doses baixas, a fibrose valvar poderia se desenvolver apenas na presença de fatores pró-fibróticos adicionais (predisposição genética, doença degenerativa valvar subjacente desconhecida e hipertensão).³ Essas drogas, principalmente a cabergolina, causam espessamento, retração e rigidez nas valvas, o que resulta em falha de coaptação e insuficiência clinicamente significativa, com necessidade de substituição cirúrgica em alguns pacientes.⁴ Análises histopatológicas distintas, demonstram aumento de fibroblastos e deposição de matriz mixóide celular na superfície das valvas.⁵

Em nosso paciente, optou-se por acompanhamento clínico em função principalmente da escassa sintomatologia. Grande parte dos pacientes permanece assintomática após o uso de agonistas dopaminérgicos, sendo o risco da valvopatia subestimado, por isso, a importância dos controles ecocardiográficos.⁶ A progressão valvar com evolução rápida para regurgitação mitral grave e choque cardiogênico, no entanto, é rara.⁶

A cabergolina tem sido associada a um maior risco de acometimento valvar, particularmente em pacientes que receberam doses diárias excedendo 3 mg/dia.¹ O risco de

lesão mostra-se aumentado apenas se o uso da medicação for igual ou superior a 6 meses.⁷ Em nosso caso, o paciente apresentava ecocardiograma normal no início do tratamento. Com o decorrer dos anos observou-se o aparecimento de espessamento valvar, com piora progressiva das lesões em valvas mitral e aórtica (refluxo e diminuição de sua abertura). A dose utilizada (0.5 mg/dia) foi menor que aquela descrita na literatura como causa de acometimento valvar. O uso das medicações porém, foi por tempo demasiadamente prolongado (mais de 20 anos), sendo de forma continuada por quase dois anos, o que poderia justificar as alterações encontradas.

Em nosso paciente as lesões acometeram exclusivamente as valvas aórtica e mitral. Alguns estudos relatam maior acometimento de valvas à esquerda após o uso de cabergolina. Não há, no entanto, consenso na literatura.⁸ Relatos de casos com acometimento de valvas à direita, com espessamento e retração da valva tricúspide levando a insuficiência cardíaca direita, têm sido mais relacionados ao uso de bromocriptina. O uso alternado de bromocriptina com cabergolina talvez tenha se relacionado à ausência de alterações em valvas tricúspide e pulmonar.⁸

O tratamento das lesões valvares é semelhante àquele utilizado para lesões decorrentes de outras etiologias, podendo, portanto, evoluir para cirurgia de troca valvar em casos de alterações graves com fibrose valvar acentuada.⁵

A bromocriptina, por outro lado, não parece ser uma alternativa mais segura em indivíduos que recebam tratamento com cabergolina, ou que apresentem anormalidades preexistentes sugerindo fibrose valvar miocárdica ou intersticial pulmonar.² Alterações fibróticas podem ocorrer nas valvas, resultando em coaptação incompleta e regurgitação de moderada a grave. A via exata que conduz à valvopatia é desconhecida, embora o agonismo dos receptores 5-HT (2B) no coração também esteja implicado como um mediador no processo.³

O ecocardiograma durante o acompanhamento foi essencial para a demonstração do acometimento valvar, mostrando a progressão das lesões associadas ao uso alternado da bromocriptina e cabergolina.

Tabela 1 - Parâmetros ecocardiográficos evolutivos correspondentes aos anos de 2009 a 2016, durante uso de drogas dopaminérgicas

ANO	DROGAS	PROLACTINA (ng/ml)	IAO (grau)	IM (grau)	IT (grau)	GsVAo (mmHg)	GdVM (mmHg)	AVM (cm ²)
2009	cabergolina	80,3 a 1,5	0	0	0	-	-	-
2010	cabergolina	2,5	0	0	0	-	-	-
2011	cabergolina	2 a 10	I	I	I	-	-	-
2012	cabergolina	4 a 15,2	I	II	I	-	4	-
2013	bromocriptina	4 a 15,2	I	II	I	-	4	-
2014	bromocriptina	3,4 a 18,6	I	II	I	7	6	1,8
2015	bromocriptina	3,4 a 18,6	I	II/III	I	7	5,5	1,6
2016	bromocriptina	87,3	I	II/III	I	15	9	1,6

AVM: Área valvar mitral; GdVM: Gradiente diastólico mitral médio; GsVAO: Gradiente sistólico valvar aórtico; IAO: Insuficiência aórtica; IM: Insuficiência mitral; IT: Insuficiência tricúspide; 0: sem insuficiência; I: grau discreto; II: grau moderado; III: grau importante.

Conclusão

O uso da prolongado da cabergolina associada à bromocriptina parece estar relacionado a um risco substancial de acometimento de valvas cardíacas, em especial as do lado esquerdo do coração, justificando-se assim o acompanhamento ecocardiográfico seriado.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Barbosa LS, Rodrigues ACT; Obtenção de dados: Barbosa LS, Pereira SN; Análise e interpretação dos dados: Barbosa LS, Rodrigues ACT, Pereira SN, Vieira HLM, Staszko KF, Andrade JL; Redação do manuscrito: Barbosa LS, Rodrigues ACT, Pereira SN, Staszko KF, Andrade JL; Revisão crítica do manuscrito quanto ao

conteúdo intelectual importante: Barbosa LS, Rodrigues ACT, Pereira SN, Vieira HLM, Staszko KF, Andrade JL.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

1. Shruti K, Anurag RL, Rishikesh P, Milind P, Prafulla K, Tushar B, et al. Long-term cardiac (valvulopathy) safety of cabergoline in prolactinoma. *Indian J Endocrinol Metab.* 2017;21(1):154-9.
2. Antonini A, Poewe W. Fibrotic heart-valve reactions to dopamine-agonist treatment in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2007;6(9):826-9.
3. Elenkova A, Shabani R, Kalinov K, Zacharieva S. Increased prevalence of subclinical cardiac valve fibrosis in patients with prolactinomas on long-term bromocriptine and cabergoline treatment. *Eur J Endocrinol.* 2012;167(1):17-25.
4. Pinero A, Marcos-Alberca P, Fortes J. Cabergoline-related severe restrictive mitral regurgitation. *N Engl J Med.* 2005;353(18):1976-7.
5. Hanada T, Shimizu K, Murakami R, Ota T, Okada S, Inoue S, et al. Mitral valve replacement for cabergoline-related severe mitral regurgitation. *Kyobu Geka.* 2007;60(11):1018-21.
6. Luedde M, Helmke B, Katus HA, N Frey. Severe mitral valve regurgitation with fatal cardiogenic shock in a patient on long-term cabergoline treatment. *International. Int J Cardiol.* 2009;133(3):97-8.
7. Schade R, Andersohn F, Suissa S, Haverkamp W, Garbe E. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med.* 2007; 356(4):29-38.
8. Boguszewski CL, dos Santos CM, Sakamoto KS, Marini LC, de Souza AM, Azevedo M. A comparison of cabergoline and bromocriptine on the risk of valvular heart disease in patients with prolactinomas. *Pituitary.* 2012;15(1): 44-9.