

Efeitos tardios da radioterapia mediastinal sobre as valvas cardíacas: uma revisão narrativa

Late effects of mediastinal radiotherapy on the heart valves: a narrative review.

Marco Aurélio Santos Cordeiro^{1*}

1. Professor titular do curso de Medicina da Universidade Evangélica de Goiás – UniEVANGÉLICA – Anápolis, GO, Brasil.

Resumo

A utilização da radioterapia (RT) mediastinal para tratar tumores próximos ao coração pode resultar em doença valvar cardíaca induzida pela radiação, dentre outras patologias cardiovasculares. Pode haver um intervalo de latência de anos ou décadas entre a exposição à radiação e o desenvolvimento de doença valvar cardíaca clinicamente significativa, com o dano valvar caracterizado por fibrose e calcificação. O aumento de risco está relacionado à dose de radiação recebida, ao intervalo desde a última exposição e ao uso concomitante de quimioterapia cardiotoxicidade. Desfechos clínicos relevantes a longo prazo e o risco perioperatório de cirurgia valvar estão relacionados aos efeitos da radiação nas estruturas mediastinais, incluindo fibrose pulmonar, disfunção ventricular e constrição pericárdica. Novas técnicas de RT mediastinal estão sendo desenvolvidas para reduzir a dose de radiação no coração. Estratégias de vigilância e rastreamento são requeridas para este grupo de sobreviventes de câncer sob risco de desenvolver complicações valvares significativas.

Abstract

Utilization of mediastinal radiotherapy (RT) to treat tumors near the heart can result in radiation-induced valvular heart disease among other cardiovascular pathologies. There can be a latent interval of years or decades between radiation exposure and development of clinically significant heart valve disease, with valve damage characterized by fibrosis and calcification. Increased risk is related to radiation dose received, interval from last exposure and use of concomitant cardiotoxic chemotherapy. Long-term relevant clinical outcomes and the perioperative risk of valve surgery are related to the effects of radiation on mediastinal structures including pulmonary fibrosis, ventricular dysfunction and pericardial constriction. Newer mediastinal RT techniques to reduce the radiation dose to the heart are being developed. Surveillance and screening strategies for this group of cancer survivors at risk of developing significant valve complications are required.

Palavras-chave:

Radioterapia mediastinal. Irradiação mediastinal. Cardiopatia induzida por radiação. Doença valvar cardíaca induzida por radiação. Radioterapia. Doença valvar cardíaca. Câncer.

Keyword:

Mediastinal radiotherapy. Mediastinal irradiation. Radiation-induced heart disease. Radiation-induced heart valve disease. Radiotherapy. Heart valve disease. Cancer.

*Correspondência para/ Correspondence to:

Marco Aurélio Santos Cordeiro: marcocordeiro@unievangelica.edu.br

INTRODUÇÃO

Historicamente, acreditava-se que o coração fosse resistente aos efeitos da radioterapia (RT), como consequência do estado pós-mitótico dos cardiomiócitos¹. A existência de associação entre doença cardíaca e irradiação do mediastino foi sugerida pela primeira vez nos anos 1960, quando se tornou mais frequente a sobrevivência a longo prazo de portadores da Doença de Hodgkin (DH) submetidos a RT mediastinal².

Desde então, e em especial após a constatação de que a RT pode afetar todos os componentes estruturais do coração, a irradiação mediastinal para o tratamento de neoplasias malignas localizadas próximas ao coração (como os linfomas e os cânceres de mama, pulmão e esôfago) tem sido associada não apenas à especial elevação precoce (poucas semanas após a RT) da incidência de pericardite aguda, mas também ao aumento tardio (anos ou décadas depois da RT) da incidência de doenças do próprio pericárdio, das artérias coronárias, do miocárdio, do sistema de condução cardíaco e das valvas cardíacas³.

EPIDEMIOLOGIA

A RT pode causar dano direto tanto ao tecido valvar cardíaco quanto ao miocárdio circundante, com isso levando a espessamento fibrótico, retração e calcificação de todos os componentes do aparelho valvar⁴. Entretanto, apesar deste elevado potencial de dano, a prevalência de doença valvar cardíaca decorrente de irradiação mediastinal prévia é bastante variável.

Para se ter uma ideia de tal variabilidade, a detecção de anormalidades valvares por meio da ecocardiografia dentre os sobreviventes da DH submetidos a RT mediastinal varia entre 2,8% e 61,0%^{5,6}.

Na população geral, as valvas cardíacas esquerdas (mitral e aórtica) são habitualmente mais acometidas por doenças do que as valvas direitas (tricúspide e pulmonar), provavelmente em decorrência do regime de pressão maior ao qual as câmaras esquerdas estão sujeitas quando comparadas às direitas. Nas lesões valvares decorrentes de RT mediastinal não é diferente, havendo ainda um predomínio das insuficiências sobre as estenoses. Em ordem decrescente de incidência, foram verificadas a ocorrência de insuficiência aórtica (38,2%), insuficiência mitral (36,7%) e insuficiência tricúspide (20,4%) vários anos após o término da RT mediastinal. Quanto às estenoses, foi verificado um predomínio da estenose aórtica sobre a mitral, bem como destas sobre as estenoses das valvas tricúspide e pulmonar⁷. Além disso, para todos os tipos de lesões valvares secundárias a RT mediastinal, tanto a prevalência quanto o grau de comprometimento do aparelho valvar foram maiores dentre aqueles submetidos ao tratamento radioterápico mais de 20 anos antes da avaliação ecocardiográfica⁶.

FATORES DE RISCO

A dose de radiação, o intervalo de tempo decorrido desde o tratamento radioterápico e a

administração sequencial de quimioterapia (QT) cardiotoxica possuem associação independente com o surgimento de lesões valvares decorrentes de RT mediastinal.

Dose de radiação

Num grande estudo em que 83% dos pacientes receberam RT mediastinal, foi verificado um aumento gradual do risco de desenvolvimento de lesão valvar cardíaca à medida em que a dose de RT aumentava (para doses de 30 Gy, 31-35 Gy, 36-40 Gy e 40 Gy, o correspondente aumento no risco de doença valvar era de 1.4, 3.1, 5.4 e 11.8, respectivamente)⁸.

Intervalo desde a última exposição

A ausência de estudos prospectivos com intervalos regulares de rastreamento de lesões valvares decorrentes de RT mediastinal faz com que não haja uma compreensão muito clara a respeito da cronologia e história natural destas alterações. Entretanto, estudos observacionais claramente demonstram a existência de um longo intervalo de tempo entre a exposição à RT e o surgimento de disfunção valvar cardíaca. Apesar de não constituir uma função linear, existe um aumento progressivo no risco de desenvolvimento de doença valvar moderada ou importante ao longo do tempo (aproximadamente 1% após 10 anos, 4% após 15 anos e 6% após 20 anos de RT mediastinal)⁹.

QT cardiotoxica sequencial

A administração de esquemas quimioterápicos cardiotoxicos sequenciais, em especial aqueles contendo antraciclinas, aumenta o risco de doença valvar cardíaca em pacientes submetidos a RT mediastinal em cerca de duas vezes¹⁰. Doses menores de antraciclinas (entre 35 e 200 mg/m²) não tiveram impacto no risco de lesões valvares (HR 1.1, IC 95%: 0.6 a 2.0), enquanto doses maiores (de 200 a 325 mg/m², e de 350 a 880 mg/m²) aumentaram o risco de dano valvar em 1.5 (IC 95%: 1.1 a 2.2) e 3.3 (IC 95%: 1.5 a 7.1), respectivamente, em pacientes submetidos a RT mediastinal⁸.

FISIOPATOLOGIA

Estudos post-mortem demonstram que as valvas cardíacas de pacientes expostos a RT mediastinal exibem fibrose e espessamento focais ou difusos dos seus folhetos, acompanhados de calcificação dos mesmos. Entretanto, não foram observadas alterações inflamatórias ou processos de neovascularização. Devido à natureza avascular do tecido valvar cardíaco, é possível que o mecanismo de lesão induzida pela radiação tenha particularidades distintas daquelas observadas em outras estruturas vascularizadas do coração^{11,12}.

Apesar de muita especulação, os mecanismos intrínsecos do dano valvar cardíaco induzido pela RT mediastinal ainda não foram esclarecidos, muito embora já se tenha conhecimento de que a radiação é capaz de ativar fatores de crescimento fibrogênicos (como o fator de crescimento β 1 e miofibroblastos) e de estimular a

síntese de colágeno em outros tecidos do organismo¹³.

No que diz respeito ao papel da radiação no desenvolvimento da calcificação valvar, foi observada a indução de um fenótipo osteogênico nas células intersticiais aórticas submetidas a radiação, resultante do aumento na formação de fatores osteogênicos como a proteína morfogenética óssea 2, a osteopontina, a fosfatase alcalina e o fator de transcrição runx2. Estes fatores são essenciais à formação óssea e podem explicar o motivo da calcificação valvar ser comumente observada após a exposição dos tecidos cardíacos à RT mediastinal¹⁴.

MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

A ecocardiografia constitui a modalidade de diagnóstico por imagem considerada como de primeira linha para a detecção de doença valvar cardíaca. No caso específico das lesões induzidas pela RT mediastinal, os achados ecocardiográficos mais precoces são característicos, muito embora bastante inespecíficos. Espessamento difuso dos folhetos valvares e do aparelho valvar podem ocorrer inicialmente sem nenhuma anormalidade funcional concomitante¹⁵. No entanto, com o passar do tempo e em especial quando se detecta a presença de calcificação contígua, começam a ser observadas restrições à movimentação habitual dos folhetos valvares, com o aparecimento inicial de insuficiência e posterior progressão para estenose das valvas cardíacas. A raiz da aorta, o anel valvar aórtico, os folhetos da valva aórtica, o anel valvar

mitral, e as porções basal e média dos folhetos da valva mitral são tipicamente acometidos, sendo poupadas as comissuras e extremidades distais dos folhetos da valva mitral, ao contrário do que ocorre na valvopatia mitral de origem reumática¹⁶.

Tanto a ressonância magnética quanto a tomografia computadorizada cardíaca são úteis como métodos de imagem complementares à ecocardiografia na avaliação e planejamento terapêutico de pacientes portadores de lesões valvares decorrentes de RT mediastinal prévia. Em particular no que diz respeito ao planejamento terapêutico, ambos são capazes de fornecer informações essenciais como o tamanho e formato dos anéis valvares (especialmente das valvas aórtica, mitral e tricúspide), bem como particularidades anatômicas da aorta ascendente (em virtude do risco de fenômenos embólicos durante a sua manipulação) e dos vasos íleo-femorais (usados para acesso percutâneo)^{17,18}.

ABORDAGENS TERAPÊUTICAS

Não existem abordagens terapêuticas específicas para as lesões valvares induzidas por RT mediastinal. Assim sendo, estas devem ser conduzidas de modo semelhante às demais doenças valvares cardíacas de diversas outras etiologias.

Estratificação de risco perioperatório

Complicações específicas relacionadas a RT mediastinal prévia não foram contempladas nos escores de risco perioperatório de cirurgias

cardíacas. Pacientes com história de RT mediastinal e indicação de intervenção cirúrgica valvar cardíaca habitualmente possuem um grande número de comorbidades cardiopulmonares relacionadas à irradiação progressiva das estruturas do mediastino.

Apenas para se ter uma ideia da magnitude do problema, num estudo retrospectivo¹⁹ com dados provenientes de um único centro (*Mayo Clinic*, EUA) foram observadas as seguintes prevalências para diversas comorbidades cardiopulmonares, como: doença arterial coronária (60%), fibrose pulmonar (57%), pericardite constrictiva (22%) e distúrbios de condução (10%). Neste mesmo estudo, a mortalidade perioperatória foi de 12%, com os principais preditores deste desfecho sendo os seguintes: história de pericardite constrictiva, fração de ejeção reduzida já antes da cirurgia e tempos de circulação extracorpórea mais prolongados. Além disso, as prevalências das necessidades de ventilação mecânica prolongada e de implante de marcapasso definitivo (de 18% e 10%, respectivamente) também foram mais elevadas do que o habitual em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos nas valvas cardíacas e que não possuíam história prévia de RT mediastinal¹⁹.

Em outro estudo observacional também realizado num único centro (*Cleveland Clinic*, EUA), embora desta vez prospectivo, foram observados aumentos nas incidências de mortalidade intra-hospitalar (15,6% vs 2,4%) e de insuficiência respiratória (3,5 vezes maior) dentre os pacientes submetidos a extensa RT mediastinal

quando comparados àqueles que receberam menor exposição à radiação das estruturas do mediastino²⁰.

Por fim, vale ressaltar também que a manipulação da aorta ascendente durante cirurgias cardíacas realizadas em pacientes com extensa calcificação circunferencial deste segmento aórtico está associada de forma independente a um aumento significativo do risco de fenômenos embólicos (em particular para a circulação cerebral). Dessa forma, a identificação de tal condição antes da realização do procedimento cirúrgico deve levar à consideração de abordagens alternativas e menos invasivas²¹.

Troca valvar cirúrgica ou percutânea

Como já dito anteriormente, as lesões valvares induzidas por RT mediastinal não possuem uma abordagem terapêutica específica, devendo ser tratadas, pelo menos a princípio, de modo semelhante às demais lesões provenientes de outras etiologias.

Entretanto, embora sejam recomendadas abordagens terapêuticas semelhantes, pacientes com doença valvar cardíaca induzida por RT mediastinal submetidos a tratamento cirúrgico possuem maior mortalidade a longo prazo (45% vs 72%) quando comparados aos que possuem valvopatias de origens distintas²².

Nesse sentido, vale frisar que as técnicas de abordagem percutânea das valvas cardíacas oferecem a possibilidade de estratégias alternativas e menos agressivas para pacientes que pos-

suam elevado risco de complicações perioperatórias em cirurgias cardíacas, incluindo aqueles com o chamado “tórax hostil” (extensa fibrose mediastinal e deformidades da caixa torácica) e a denominada aorta em porcelana^{23,24}.

Técnicas para reduzir a dose de radiação

Nas últimas décadas, houve grande evolução nas técnicas de RT. Modificações introduzidas no sentido de reduzir o campo de radiação mediastinal para o tratamento de DH foram responsáveis pelo declínio na estimativa média do risco absoluto de doença valvar cardíaca em 25 anos de 16,4% para 0,8%²⁵.

Mais recentemente, novas técnicas como a RT com intensidade modulada, a terapia com prótons e a RT conformacional 3D foram capazes de poupar os tecidos normais adjacentes aos tumores de doses desnecessárias de radiação. Quando diretamente comparadas entre si, a RT com intensidade modulada e a terapia com prótons foram superiores à RT conformacional 3D no que diz respeito à dose média de radiação para as várias estruturas cardíacas, como os ventrículos direito e esquerdo, os átrios direito e esquerdo, e as valvas aórtica, mitral e tricúspide²⁶.

Vigilância e rastreamento dos pacientes submetidos a RT mediastinal

A seguinte estratégia de vigilância e rastreamento dos pacientes que receberam RT mediastinal foi feita por pesquisadores britânicos, ligados ao renomado Sistema Nacional de Saúde (NHS – the National Health Service) daquele país²⁷.

Inicialmente, todo paciente submetido a RT mediastinal deve realizar um ecocardiograma trans-torácico 10 anos após o final do tratamento radioterápico. A partir do resultado deste exame inicial, 4 caminhos devem ser seguidos: 1- estrutura e função valvares normais = repetir o ecocardiograma a cada 5 anos; 2- estrutura valvar anormal, mas com disfunção discreta = repetir o ecocardiograma a cada 2 ou 3 anos; 3- disfunção valvar moderada = repetir o ecocardiograma anualmente; 4- disfunção valvar importante = considerar tratamento cirúrgico ou percutâneo (a depender do risco perioperatório).

CONCLUSÃO

A RT mediastinal constitui um importante fator de risco para o desenvolvimento de doença valvar cardíaca clinicamente significativa.

Sobreviventes de câncer que tenham sido submetidos a RT mediastinal necessitam de vigilância e rastreamento de doença valvar cardíaca durante muitos anos após o término do tratamento radioterápico.

As lesões patológicas predominantes são fibrose e calcificação das valvas cardíacas, em especial das localizadas nas câmaras esquerdas (aórtica e mitral). O risco de valvopatia induzida pela RT mediastinal aumenta progressivamente quanto maior tiver sido a dose total e o tempo de exposição à radiação.

Apesar da maioria dos pacientes permanecerem assintomáticos, um número não desprezível irá necessitar de intervenção valvar cirúrgica ou percutânea com o passar do tempo. Para aqueles que vierem a necessitar de intervenção cirúrgica, tanto o risco de complicações no período perioperatório quanto da ocorrência de desfechos desfavoráveis a longo prazo possuem correlação independente com complicações mediastinais da RT, em especial a existência de pericardite constrictiva, disfunção ventricular sistólica e fibrose pulmonar.

Por fim, técnicas modernas de RT mediastinal podem ser utilizadas para diminuir a dose total de radiação das estruturas cardíacas, com a consequente redução na incidência de doença valvar cardíaca.

DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram a inexistência de conflito de interesses.

Forma de citar este artigo: Cordeiro MAS. Efeitos tardios da radioterapia mediastinal sobre as valvas cardíacas: uma revisão narrativa. *Rev. Educ. Saúde* 2022; 10 (2): 95-102.

REFERÊNCIAS

1. Warren S. Effects of radiation on normal tissues. VI. Effects of radiation on the cardiovascular system. *Arch Pathol.* 1942; 34:1070-9.
2. Cohn KE, Stewart JR, Pajardo LF, Hancock EW. Heart disease following radiation. *Med (Baltimore).* 1967; 46(3):281-98.
3. Gottdiener JS, Katin MJ, Borer JS, et al. Late cardiac effects of therapeutic mediastinal irradiation: assessment by echocardiography and radionuclide angiography. *N Engl J Med.* 1983; 308:569-72.
4. Wethal T, Lund MB, Edvardsen T, et al. Valvular dysfunction and left ventricular changes in Hodgkin's lymphoma survivors. A longitudinal study. *Br J Cancer.* 2009; 101:575-81.
5. Glanzmann C, Kaufmann P, Jenni R, et al. Cardiac risk after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease. *Radiother Oncol.* 1998; 46(1):51-62.
6. Bijl JM, Roos MM, Van Leeuwen-Segarceanu EM, et al. Assessment of valvular disorders in survivors of Hodgkin's lymphoma treated by mediastinal radiotherapy ± chemotherapy. *Am J Cardiol.* 2016; 117(4):691-6.
7. Jaworski C, Mariani JA, Wheeler G, Kaye DM. Cardiac complications of thoracic irradiation. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61(23):2319-28.
8. Cutter DJ, Schaapveld M, Darby SC, et al. Risk of valvular heart disease after treatment for Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst.* 2015; 107:djv008.
9. Hull MC, Morris CG, Pepine CJ, et al. Valvular dysfunction and carotid, subclavian, and coronary artery disease in survivors of Hodgkin lymphoma treated with radiation therapy. *JAMA.* 2003; 290:2831-7.
10. Aleman BM, van den Belt-Dusevout AW, De Bruin ML, et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2007; 109: 1878-86.
11. Veinot JP, Edwards WD. Pathology of radiation-induced heart disease: a surgical and autopsy study of 27 cases. *Hum Pathol.* 1996; 27:766-73.
12. Brosius FC III, Waller BF, Roberts WC. Radiation heart disease. Analysis of 16 young (aged 15 to 33 years) necropsy patients who received over 3.500 rads to the heart. *Am J Med.* 1981; 70:519-30.
13. Yamold J, Brotons MC. Pathogenetic mechanisms in radiation fibrosis. *Radiother Oncol.* 2010. 97:149-61.
14. Nadlonek NA, Weyant MJ, Yu JA, et al. Radiation induces osteogenesis in human aortic valve interstitial cells. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012; 144:1466-70.

15. Perrault DJ, Levy M, Herman JD, et al. Echocardiographic abnormalities following cardiac radiation. *J Clin Oncol*. 1985; 3:546-51.
16. Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP, et al. 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(9):1013-32.
17. Kamdar AR, Meadows TA, Roselli EE, et al. Multidetector computed tomographic angiography in planning of reoperative cardiothoracic surgery. *Ann Thorac Surg*. 2008; 85(4):1239-45.
18. Desai MY, Windecker S, Lancellotti P, et al. Prevention, Diagnosis and Management of Radiation-Associated Cardiac Disease: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 74(7):905-27.
19. Handa N, McGregor CG, Danielson GK, et al. Valvular heart operation in patients with previous mediastinal radiation therapy. *Ann Thorac Surg*. 2001; 71:1880-4.
20. Chang AS, Smedira NG, Chang CL, et al. Cardiac surgery after mediastinal radiation: extent of exposure influences outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007; 133:404-13.
21. Abramowitz Y, Jilaihawi H, Chakravarty T, et al. Porcelain aorta: a comprehensive review. *Circulation*. 2015; 131:827-36.
22. Wu W, Masri A, Popovic ZB, et al. Long-term survival of patients with radiation heart disease undergoing cardiac surgery: a cohort study. *Circulation*. 2013; 127:1476-85.
23. Dijos M, Reynaud A, Leroux L, et al. Efficacy and follow-up of transcatheter aortic valve implantation in patients with radiation-induced aortic stenosis. *Open Heart*. 2015; 2:e000252
24. Franzen O, Baldus S, Rudolph V, et al. Acute outcomes of MitraClip therapy for mitral regurgitation in high-surgical-risk patients: emphasis of adverse valve morphology and severe left ventricular dysfunction. *Eur Heart J*. 2010; 31:1373-81.
25. Maraldo MV, Brodin NP, Vogelius IR, et al. Risk of developing cardiovascular disease after involved node radiotherapy versus mantle field for Hodgkin lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012; 83:1232-7.
26. Hoppe BS, Flampouri S, Su Z, et al. Effective dose reduction to cardiac structures using prótons compared with 3DCRT and IMRT in mediastinal Hodgkin lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012; 84:449-55.
27. Gujral DM, Lloyd G, Bhattacharyya S. Radiation-induced valvular heart disease. *Heart*. 2016; 102(4):269-76.