

# Cardiopatia Induzida por Radioterapia: O que Podemos Avaliar?

*Radiotherapy-Induced Heart Disease: What Can We Evaluate?*

Marcelo Goulart Paiva<sup>1</sup> 

DASA - Hospital 9 de Julho,<sup>1</sup> São Paulo, SP – Brasil

A radioterapia (RT) faz parte do tratamento oncológico desde 1899, sendo utilizada atualmente em mais de 50% dos pacientes.<sup>1</sup> Tumores de mama, pulmão, esôfago e linfomas são frequentemente submetidos ao tratamento por RT, apresentando melhora na sobrevida total e livre de doença. Por outro lado, ao incluirmos estruturas mediastinais como coração e os vasos próximos, observamos, em 10 a 30% dos pacientes, a ocorrência de eventos cardiovasculares adversos após 5 a 10 anos, designados de cardiopatia induzida por radioterapia (CIRT).<sup>2,3</sup>

O espectro da CIRT inclui doenças pericárdicas, doença arterial coronariana, doença orovalvar, cardiomiopatia, anormalidades de condução e disautonomia, levando a aumento da morbidade e mortalidade cardiovasculares nos sobreviventes.<sup>4</sup>

Serão considerados pacientes de alto risco aqueles submetidos a RT torácica anterior, cujo planejamento terapêutico envolva o coração e a presença de um ou mais fatores, como idade inferior a 50 anos, doença cardiovascular prévia, fatores de risco cardiovascular, localização do tumor próximo ao coração e fatores relacionados ao tratamento propriamente dito, como dose total acumulada (> 30 Gy), dose total sobre o coração (aumento do risco cardiovascular de 1,5 a 7% para cada 1 Gy), associação com antraciclina e ausência de cardioproteção.<sup>2,5</sup>

A radiação ionizante pode atingir todos os tecidos cardíacos, sendo responsável por lesões micro e macrovasculares. Precocemente observamos perda das células endoteliais, resposta inflamatória e lesão vascular resultando em rarefação capilar com consequente isquemia, fibrose, disfunção sistólica e diastólica. A lesão macrovascular manifesta-se por aterosclerose acelerada, disfunção endotelial, infiltração de macrófagos, inflamação e hemorragia intraplaca, tornando-a mais suscetível a ruptura.<sup>2</sup>

A avaliação pré-RT deve incluir, além de anamnese e exame físico, a multimodalidade de imagem na pesquisa de doença cardiovascular preexistente. Habitualmente é realizada tomografia de tórax no estadiamento ou planejamento

terapêutico, em que poderemos avaliar a presença de calcificação coronariana. A identificação desta apresenta boa correlação com estudos dedicados para pesquisa de escore de cálcio e para a estratificação do risco cardiovascular.<sup>4</sup> A ecocardiografia transtorácica (ETT) deve ser considerada em todos os pacientes para avaliação da função ventricular, e para pesquisa de doença orovalvar e pericárdica. Devemos, sempre que possível, avaliar a deformidade miocárdica por meio do *strain* longitudinal global.<sup>4</sup>

A presença de fatores de risco cardiovascular e doença coronariana em mulheres com câncer de mama submetidas a RT foi associada a um risco respectivamente 2 e 6 vezes maior de eventos cardiovasculares graves durante o acompanhamento.<sup>6</sup> Estudo realizado em pacientes com placa aterosclerótica na artéria descendente anterior demonstrou que eles, quando submetidos a RT (dose média sobre o ventrículo esquerdo > 5 Gy), apresentavam elevado risco de eventos cardiovasculares após acompanhamento médio de 9 anos.<sup>5</sup> Todos os pacientes identificados como de alto risco previamente à RT devem ser conduzidos conforme as diretrizes de prevenção e tratamento cardiovascular.

Face ao elevado risco de CIRT, diversos métodos de imagem podem ser empregados para acompanhamento e diagnóstico da cardiotoxicidade. A escolha dos exames complementares dependerá da experiência de cada centro e das características individuais do paciente, como: comorbidades, características da RT, associação ou não com antraciclina e surgimento de sintomas.

Na maioria dos casos assintomáticos, recomenda-se a realização de ETT para avaliação de anormalidades, além de pesquisa de isquemia miocárdica após 5 a 10 anos e posteriormente a cada 5 anos. Em pacientes considerados de alto risco, recomenda-se uma avaliação mais precoce, entre 6 e 24 meses após o término da RT.<sup>7</sup> Mais recentemente, a avaliação de doença arterial coronariana não obstrutiva pela angiotomografia de coronária permitiu o início precoce de medidas farmacológicas preventivas, como o uso de estatinas.<sup>1</sup> Nos pacientes sintomáticos, a realização dos exames deve seguir as recomendações das diretrizes de cada patologia.

A ETT (Figura 1), por se tratar de método amplamente disponível, não invasivo e sem utilização de radiação ionizante, se tornou rapidamente a primeira opção para o acompanhamento dos pacientes pós-RT. O emprego das diversas modalidades e recursos — como modo M, Doppler, 2D, 3D, contraste ultrassonográfico, ecocardiografia de estresse e ecocardiografia transesofágica — possibilita a detecção de alterações estruturais e funcionais críticas ao diagnóstico da CIRT. A redução do *strain* longitudinal global no segmento exposto a RT (Figura 1.C) pode ser vista precocemente e traduz uma disfunção subclínica com pior

## Palavras-chave

Radioterapia; Ecocardiografia; Cardiotoxicidade

Correspondência: Marcelo Goulart Paiva •

Rua Periquito 210/92B. CEP: 04514-050. São Paulo, SP – Brasil

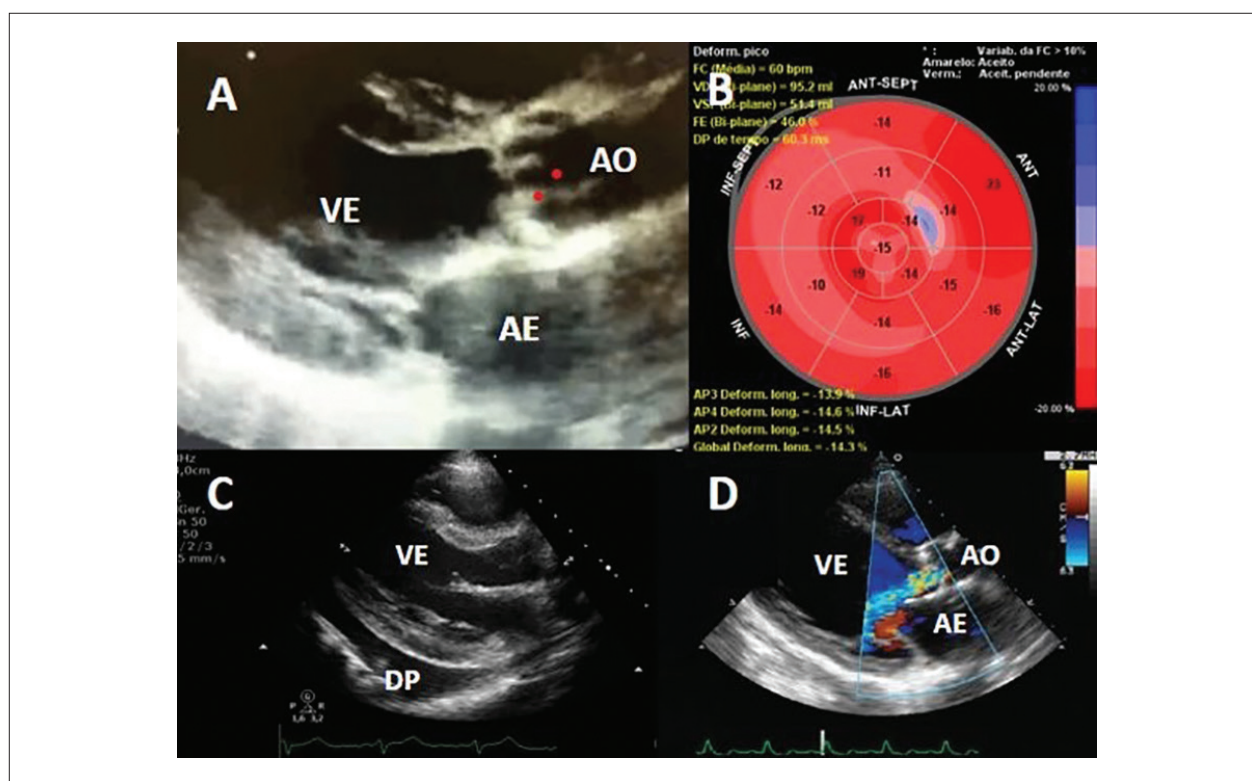
E-mail: mgpaiva123@gmail.com

Artigo recebido em 15/10/2022; revisado em 17/10/2022;

aceito em 02/11/2022

Editor responsável pela revisão: Daniela do Carmo Rassi Frota

DOI: <https://doi.org/10.36660/abcimg.2023358>



**Figura 1** – A) Corte paraesternal longitudinal, calcificação valva-aórtica, fibrosa mitroaórtica e folheto anterior da valva mitral, paciente de 72 anos com neoplasia de mama; B) Mapa Polar de paciente com 57 anos e tumor de transição esofagogástrica; C) Corte paraesternal longitudinal, presença de derrame pericárdico, paciente de 32 anos com linfoma de Hodgkin; D) Corte paraesternal longitudinal, presença de insuficiência aórtica, paciente de 65 anos com linfoma de Hodgkin. VE: ventrículo esquerdo; DP: derrame pleural; AO: aorta; AE: átrio esquerdo.

prognóstico.<sup>1,8,9</sup> O surgimento de derrame pericárdico (Figura 1.B) algumas semanas após o término da RT diminuiu de forma significativa após a redução da dose total nos protocolos mais modernos; entretanto, 10 a 20% dos casos podem evoluir para as formas crônica ou constrictiva após 20 anos. Os achados sugestivos de pericardite constrictiva são espessamento pericárdico, *bounce septal*, padrão restritivo do enchimento diastólico, variação > 25% do influxo mitral, pletora da veia cava inferior e reversão do fluxo diastólico expiratório nas veias hepáticas.<sup>2,7,11</sup> Os achados mais frequentes na disfunção miocárdica são a alteração de contratilidade segmentar (habitualmente na parede inferior), hipocinesia global e sinais de disfunção diastólica. Alterações na contratilidade segmentar não necessariamente estão relacionadas à presença de doença arterial coronariana e a avaliação conjunta pela ecocardiografia de estresse pode auxiliar no diagnóstico.<sup>12</sup> É importante lembrar que, para o cálculo da fração de ejeção (FE), se possível deve-se utilizar a ecocardiografia 3D e, na ausência dela, sempre realizar o método de Simpson pelo 2D. Apesar da importância da FE tanto no diagnóstico como no acompanhamento da cardiotoxicidade, não podemos nos esquecer da variabilidade intra e interobservador inerente ao método e da influência da pré e pós-carga. A disfunção subclínica avaliada pelo estudo da deformidade miocárdica, mais frequentemente utilizando a técnica do *speckle-tracking* bidimensional, apresenta resultados mais sensíveis e precoces, antes mesmo da alteração

da fração de ejeção. O estudo da função diastólica é de fundamental importância, pois vemos com frequência o surgimento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada decorrente da fibrose e disfunção endotelial.<sup>2,4,8,10</sup> A prevalência de doença orovalvar moderada ou grave é baixa nos primeiros 10 anos, sendo o comprometimento preferencial o da valva aórtica seguido da mitral. Os achados ecocardiográficos variam desde discreto espessamento e calcificação dos folhetos até os mais característicos, como espessamento e calcificação da cortina mitroaórtica, com envolvimento mais significativo dos folhetos (aórticos e folheto anterior da valva mitral) sem fusão comissural, o que possibilita o diagnóstico diferencial com cardite reumática (Figura 1.A). Funcionalmente, as lesões regurgitantes (Figura 1.D) são mais frequentes, porém, após 20 anos, observamos um aumento na incidência das estenoses valvares.<sup>2,4,7,12,13</sup>

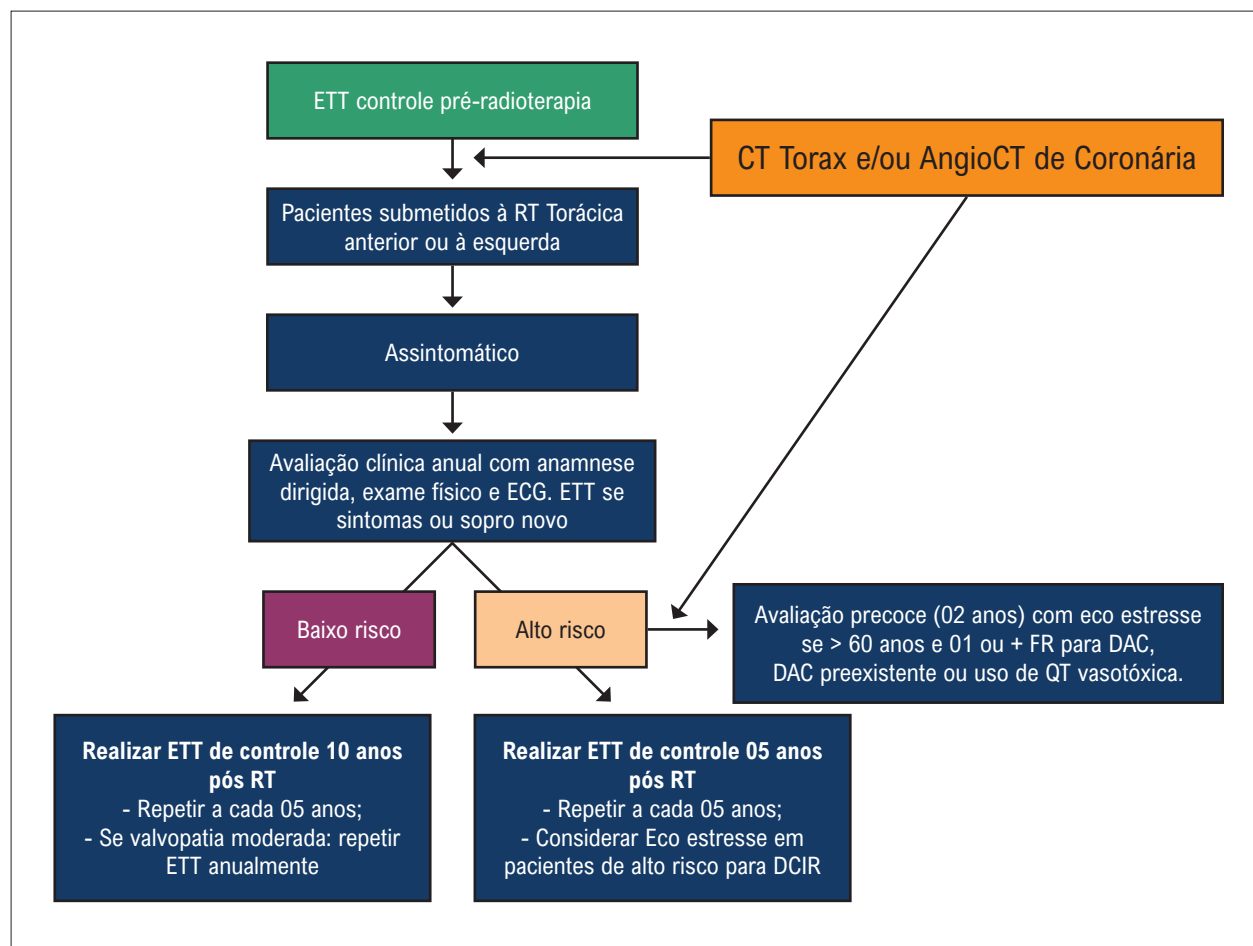
A ressonância magnética cardíaca (RMC) é especialmente útil nos casos de limitação da janela ecocardiográfica e é adotada como padrão ouro na avaliação da função ventricular. O uso do realce tardio por gadolínio, mapa T1 e aumento do volume extracelular, permite a caracterização tecidual miocárdica da presença de fibrose. O espessamento pericárdico, realce após contraste, presença de derrame e achados sugestivos de constrição nas imagens de cine-RNM sugerem comprometimento pericárdico. A avaliação das lesões orovalvares também é possível com uma acurácia maior para as lesões regurgitantes.<sup>1,2,4</sup>

A medicina nuclear (MN) pode contribuir com informações relevantes sobre a função e perfusão miocárdica tanto em repouso como no estresse (físico ou farmacológico). A necessidade do emprego de radiação e a possibilidade de avaliação da função ventricular por outros métodos restringiu o emprego da MN ao estudo da perfusão preferencialmente com  $^{201}\text{Tl}$  e  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ . A prevalência dos defeitos de perfusão miocárdica pós RT varia de 1 a 64%, dependendo do volume do ventrículo esquerdo irradiado, idade, tempo pós-RT e da metodologia do estudo de perfusão. A distribuição das alterações de perfusão nem sempre se correlaciona com doença arterial coronariana obstrutiva, podendo corresponder a alterações de microcirculação. Na presença de alterações perfusionais, observou-se associação com piora da função ventricular, necessidade de revascularização miocárdica e eventos adversos cardiovasculares.<sup>1,2,4</sup>

Como visto anteriormente, a identificação de calcificação coronariana em estudos realizados para estadiamento da doença oncológica ou planejamento da RT fornece informações importantes a respeito da presença de doença aterosclerótica e a necessidade do controle de fatores de risco

cardiovascular. A utilização da angio tomografia de artérias coronárias no acompanhamento pós-RT ainda é limitado. Em um estudo com 31 pacientes portadores de linfoma após 24 anos do tratamento radioterápico, a angiotomografia identificou a presença de doença coronariana em 12 e forma obstrutiva em 3, sendo apenas 1 identificado no exame funcional para pesquisa de isquemia. O melhor momento para *screening* e a existência de benefício em se repetir o exame ainda são motivos de discussão. Aparentemente, a angiotomografia apresenta um benefício maior que a pesquisa isolada do escore de cálcio, e a utilização de estudos de tomografia, por sua vez, pode evidenciar resultados falso negativos.<sup>1,2,4</sup>

A despeito do progresso das técnicas de RT, a CIRT ainda é frequente e pode se manifestar muitos anos após o término dela. O comprometimento simultâneo de diversas estruturas cardíacas, as comorbidades e as limitações para tratamento cardiovascular invasivo reforçam a necessidade de um controle rigoroso dos fatores de risco cardiovascular, estratégias de cardioproteção durante a RT e utilização da multimodalidade de imagem (Figura 2) para o diagnóstico precoce com objetivo de melhora dos resultados clínicos.<sup>1,2,4,14</sup>



**Figura 2** – Adaptado do Posicionamento Brasileiro sobre o Uso da Multimodalidade de Imagens na Cardio-Oncologia – 2021.7 ETT: ecocardiografia transtorácica; RT: radioterapia; ECG: eletrocardiograma; FR: fator de risco; DAC: doença arterial coronariana; QT: quimioterapia; DCIR: doença coronária induzida por radiação; CT: tomografia computadorizada.

### Potencial Conflito de Interesse

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.

### Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa, obtenção de dados, análise e interpretação dos dados, redação do manuscrito, revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Paiva MG.

### Aprovação Ética e Consentimento Informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

## Referências

- Bergom C, Bradley JA, Ng AK, Samson P, Robinson C, Lopez-Mattei J, et al. Past, Present, and Future of Radiation-Induced Cardiotoxicity: Refinements in Targeting, Surveillance, and Risk Stratification. *JACC CardioOncol.* 2021;3(3):343-59. doi: 10.1016/j.jacc.2021.06.007.
- Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP, Bergler-Klein J, Bogaert J, Davin L, 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. doi: 10.1016/j.echo.2013.07.005.
- Ganatra S, Chatur S, Nohria A. How to Diagnose and Manage Radiation Cardiotoxicity. *JACC CardioOncol.* 2020;2(4):655-60. doi: 10.1016/j.jacc.2020.07.010.
- Mitchell JD, Cehic DA, Morgia M, Bergom C, Toohey J, Guerrero PA, et al. Cardiovascular Manifestations from Therapeutic Radiation: A Multidisciplinary Expert Consensus Statement from the International Cardio-Oncology Society. *JACC CardioOncol.* 2021;3(3):360-80. doi: 10.1016/j.jacc.2021.06.003.
- van den Bogaard VAB, Spoor DS, van der Schaaf A, van Dijk LV, Schuit E, Sijtsma NM, et al. The Importance of Radiation Dose to the Atherosclerotic Plaque in the Left Anterior Descending Coronary Artery for Radiation-Induced Cardiac Toxicity of Breast Cancer Patients? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021;110(5):1350-9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2021.03.004.
- Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brønnum D, et al. Risk of Ischemic Heart Disease in Women After Radiotherapy for Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2013;368(11):987-98. doi: 10.1056/NEJMoa1209825.
- Melo MDT, Paiva MG, Santos MVC, Rochitte CE, Moreira VM, Saleh MH, et al. Brazilian Position Statement on the Use of Multimodality Imaging in Cardio-Oncology - 2021. *Arq Bras Cardiol.* 2021;117(4):845-909. doi: 10.36660/abc.20200266.
- Yu AF, Ho AY, Braunstein LZ, Thor ME, Lee Chuy K, Eaton A, et al. Assessment of Early Radiation-Induced Changes in Left Ventricular Function by Myocardial Strain Imaging After Breast Radiation Therapy. *J Am Soc Echocardiogr.* 2019;32(4):521-8. doi: 10.1016/j.echo.2018.12.009.
- Villarraga HR, Herrmann J, Nkomo VT. Cardio-Oncology: Role of Echocardiography. *Prog Cardiovasc Dis.* 2014;57(1):10-8. doi: 10.1016/j.pcad.2014.05.002.
- Hamza A, Tunick PA, Kronzon I. Echocardiographic Manifestations of Complications of Radiation Therapy. *Echocardiography.* 2009;26(6):724-8. doi: 10.1111/j.1540-8175.2008.00878.x.
- Heidenreich PA, Schnittger I, Strauss HW, Vagelos RH, Lee BK, Mariscal CS, et al. Screening for Coronary Artery Disease After Mediastinal Irradiation for Hodgkin's Disease. *J Clin Oncol.* 2007;25(1):43-9. doi: 10.1200/JCO.2006.07.0805.
- Hering D, Faber L, Horstkotte D. Echocardiographic Features of Radiation-Associated Valvular Disease. *Am J Cardiol.* 2003;92(2):226-30. doi: 10.1016/s0002-9149(03)00546-0.
- Malanca M, Cimadevilla C, Brochet E, Iung B, Vahanian A, Messika-Zeitoun D. Radiotherapy-Induced Mitral Stenosis: A Three-Dimensional Perspective. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(1):108.e1-2. doi: 10.1016/j.echo.2009.08.006.
- Dolmazi OB, Farag ES, Boekholdt SM, van Boven WJP, Kaya A. Outcomes of Cardiac Surgery After Mediastinal Radiation Therapy: A Single-Center Experience. *J Card Surg.* 2020;35(3):612-9. doi: 10.1111/jocs.14427.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons