

RADIOTERAPIA E CARDIOTOXICIDADE

RADIOTHERAPY AND CARDIOTOXICITY

Cristina Salvadori Bittar¹
Sílvia Moulin Ribeiro
Fonseca¹

1. Instituto do Câncer do Estado de
São Paulo – ICESP HCFMUSP,
São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência:
Avenida Doutor Arnaldo, 251
10º andar, Cerqueira Cesar,
São Paulo, SP, Brasil CEP: 01246-900.
cristina.bittar@gmail.com

Recebido em 10/08/2017,
Aceito em 07/11/2017

RESUMO

Os avanços da radioterapia aumentaram a taxa de sobrevivência dos pacientes em tratamento oncológico em até 90% em alguns casos. A prevalência acumulada de doença cardíaca relacionada com a radioterapia é estimada em 10% a 30% de 5 a 10 anos após o tratamento e é dose-dependente. A dose acumulada e seu fracionamento podem determinar os efeitos cardíacos agudos e crônicos da radioterapia. Além disso, a progressão da doença cardíaca induzida pela radiação a curto e longo prazo em cada paciente ainda não é completamente compreendida. Sabe-se que o dano cardíaco está relacionado com o dano endotelial que acomete a micro e a macrovasculatura, e o acompanhamento dos pacientes expostos deve seguir recomendações.

Descritores: Radioterapia; Fatores de risco; Cardiotoxicidade.

ABSTRACT

Advances in radiotherapy have increased the survival rate of cancer patients by up to 90% in some cases. The cumulative prevalence of radiotherapy-related heart disease is estimated at 10% to 30% five to ten years after treatment, and is dose-dependent. The accumulated dose and its fractionation may result in acute and chronic cardiac effects of radiotherapy. In addition, the progression of short- and long-term radiation-induced heart disease in each patient is still not fully understood. It is known that heart damage is related to endothelial damage, which affects the micro and macro vasculature, and the follow-up to these exposed patients should follow the recommendations.

Descriptors: Radiotherapy; Risk Factors; Cardiotoxicity.

INTRODUÇÃO

Os avanços na radioterapia nos últimos 50 anos definitivamente aumentaram a taxa de sobrevivência dos pacientes em tratamento oncológico. Pacientes com linfoma Hodgkin e não Hodgkin têm, após esses avanços, chance de cura de 80%, bem como pacientes com câncer de mama com cerca de 90%.¹

Entretanto, apesar do aumento da longevidade desses pacientes, surgiram os efeitos colaterais tardios dessa terapia. A cardiotoxicidade induzida pela radiação mediastinal é uma das principais preocupações durante o tratamento. A dose total acumulada de radioterapia depende do número de sessões e dose de irradiação.¹

Doses elevadas de radioterapia torácica são utilizadas geralmente como terapia adjuvante ou após cirurgias conservadoras em pacientes com câncer de mama; terapia adjuvante ou definitiva em pacientes com câncer de esôfago ou pulmão e como terapia complementar ao tratamento sistêmico do linfoma.²

A doença cardíaca induzida pela radiação (DCIR) pode envolver qualquer estrutura cardíaca incluindo pericárdio, miocárdio, valvas, sistema de condução e coronárias.³

A prevalência acumulada de doença cardíaca relacionada à radioterapia é estimada em 10 a 30% em cinco a 10 anos após o tratamento e é dose-dependente.

Entretanto essa prevalência é de difícil determinação devido aos dados disponíveis serem unicêntricos, geralmente retrospectivos e com o uso ainda de técnicas antigas de radioterapia. Além disso, pacientes com história coronariana prévia, foram excluídos e dados de investigação coronariana pré-radioterapia não estavam disponíveis.²

FATORES DE RISCO

O volume da área cardíaca irradiada é o principal determinante da DCIR. Em um estudo realizado entre 1971 e 1976, por Rutqvist et al, ainda com técnicas antigas de radioterapia, foram comparados os efeitos da radiação em pacientes com neoplasia de mama e, as que receberam maiores doses e volumes de irradiação cardíaca apresentaram um aumento de três vezes de morte por causas cardiovasculares. As pacientes submetidas a menor exposição cardíaca à radiação apresentaram risco semelhante à população em geral.^{4,5}

A dose acumulada e seu fracionamento podem determinar os efeitos cardíacos agudos e crônicos da radioterapia. No passado, pericardite era o efeito colateral mais comum em

pacientes recebendo radioterapia convencional para Linfoma de Hodgkin. A restrição da dose para 30 Gy com menor dose diária e bloqueio da região subcarinal reduziu a incidência de pericardite de 20 para 2,5%.²

A radiação também potencializou o risco de efeitos cardiotoxicos de alguns agentes quimioterápicos como as antraciclina.

Idade mais jovem no início da radioterapia também foi um fator de risco observado em pacientes com neoplasia de mama e linfomas.

Fatores de risco convencionais como tabagismo, hipertensão arterial, diabetes *mellitus*, obesidade e dislipidemia também aumentaram o risco de DCIR. (Tabela 1)

FISIOPATOLOGIA

A progressão da doença cardíaca induzida pela radiação a curto e longo prazo em cada paciente ainda não são completamente compreendidos.⁴

Tabela 1. Fatores de risco de DCIR.

Irradiação de tórax anterior ou a esquerda
Dose cumulativa elevada (> 30 Gy)
Idade mais jovem (<50 anos)
Doses elevadas de fracionamento (>2Gy ao dia)
Presença de doença tumoral próxima ao coração ou tumor cardíaco
Falta de proteção de campo de irradiação
Quimioterapia concomitante (principalmente antraciclina)
Fatores de risco cardiovascular (diabetes mellitus, tabagismo, obesidade, hipertensão arterial e dislipidemia)
Doença cardiovascular pré-existente

Sabe-se que o dano cardíaco associado a radioterapia está relacionado ao dano endotelial, acometendo a micro e a macro vasculatura.

A radiação aumenta o estresse oxidativo e a formação de espécies reativas de oxigênio, consequentemente aumentando a resposta inflamatória. Dano microvascular (queda na densidade de capilares resultando em isquemia) é associado com fibrose, disfunção diastólica e insuficiência cardíaca. A fibrose primária relacionada à radiação não ocorre como um efeito direto, mas como uma resposta reparadora do tecido cardíaco à lesão do sistema microvascular. O dano macrovascular inclui aterosclerose acelerada e estenoses coronarianas. Na tabela abaixo destacamos a cascata fisiopatológica de lesão cardíaca induzida pela radioterapia. (Figura1)

LESÕES AGUDAS E TARDIAS

Os efeitos mais precoces são geralmente de difícil diagnóstico e menos prevalentes que as lesões tardias. As lesões tardias se manifestam vários anos após o tratamento e são em sua maioria de difícil distinção das doenças encontradas em pacientes com doença cardíaca de outras etiologias.

As lesões agudas mais comuns são pericardite aguda exsudativa, geralmente como reação a necrose e inflamação de tumores próximos ao coração. Pericardite também pode ocorrer semanas após a radioterapia apresentando-se como derrame pericárdico assintomático ou sintomático. Tampouco o derrame pericárdico é raro.

Como lesão aguda também pode ocorrer miocardite aguda, com inflamação, alterações de repolarização e disfunção miocárdica.²

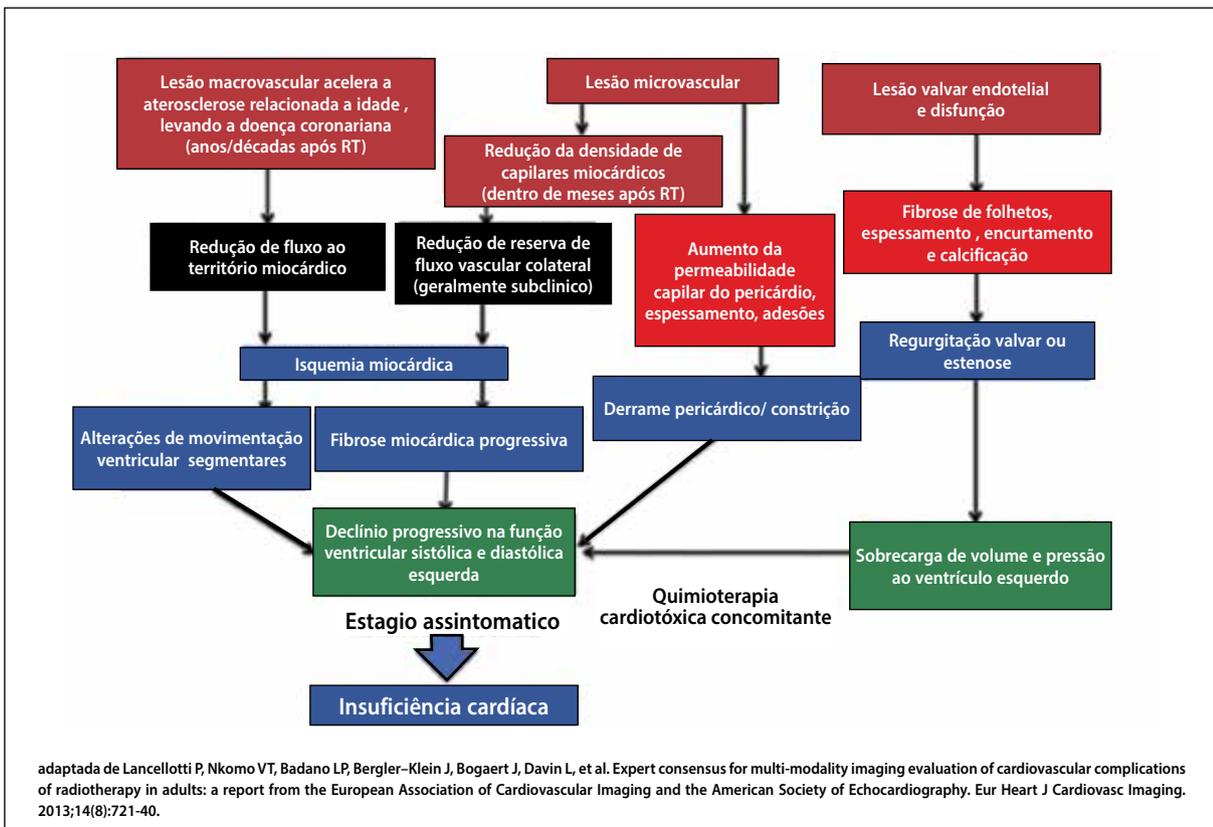


Figura 1. Exposição à radiação torácica prévia.

DOENÇA CORONARIANA

A doença coronariana é a causa mais comum de morte cardíaca em pacientes submetidos à radioterapia. Lesões ateroscleróticas são similares a indivíduos não irradiados e são caracterizados por proliferação intimal, acúmulo de macrófagos ricos em lipídios e formação de placa.⁶

Na doença coronariana relacionada à radiação, a camada média dos vasos está destruída com perda da musculatura lisa e a adventícia está marcadamente espessada e fibrótica.⁷

A distribuição da doença coronariana correlaciona-se com as áreas expostas a doses mais elevadas de radiação. Por exemplo, em pacientes com neoplasia de mama esquerda, a parede anterior do coração recebe doses mais elevadas de radiação consequentemente a artéria descendente anterior e ramos distais diagonais são mais envolvidos.⁸ Em pacientes com linfoma submetidos a radioterapia mediastinal, a região afetada é mais comumente a da artéria mamária interna e estruturas cardíacas mais basais e lesões coronarianas mais ostiais são vistas nestes pacientes.

A apresentação clínica da doença coronariana não difere da população geral. Ela pode se apresentar de forma silenciosa,⁹ de forma anginosa típica ou na forma de morte súbita. A forma silenciosa é mais frequente do que na população geral, possivelmente por apresentar também lesões nas terminações nervosas durante a radioterapia.

O tratamento de pacientes com aterosclerose relacionada à radioterapia pode ser realizado com intervenções percutâneas e revascularização cirúrgica. Nos casos de revascularização cirúrgica deve-se ter atenção pois as artérias mamárias internas também podem estar lesionadas pela radiação impedindo sua utilização nos enxertos.

Doença carotídea concomitante pode aumentar o risco perioperatório destes pacientes, além de fibrose pulmonar associada, aorta em porcelana e doenças valvares, com necessidade de tratamento cirúrgico em conjunto.

PERICÁRDIO

A doença pericárdica é uma manifestação frequente da DCIR e engloba um espectro de manifestações como pericardite aguda, derrame pericárdico, pericardite constritiva e tamponamento.

O mecanismo é resultante de um dano microvascular com aumento da permeabilidade e desenvolvimento de um exsudato rico em proteínas. O processo inflamatório associado causa pericardite, que pode complicar para pericardite crônica.³

Pericardite aguda: é rara, geralmente associada a necrose tumoral, secundária a altas doses de radioterapia para linfomas, com curso benigno. Apresenta-se com dor torácica, febre e alterações não específicas no eletrocardiograma. Tratamento: anti-inflamatórios não esteroidais, colchicina, esteróides.

Pericardite crônica: ocorre meses a anos após a radioterapia. Pericardiocentese ou janela pericárdica podem ser necessárias para pacientes sintomáticos ou com comprometimento hemodinâmico.³

Pericardite constritiva: é a forma mais grave de lesão pericárdica, podendo ocorrer como lesão tardia com sintomas de insuficiência cardíaca. O quadro clínico pode se tornar refratário com necessidade de pericardiectomia.

VÁLVULAS

A radioterapia pode lesar as valvas cardíacas causando estenoses e/ou insuficiências. Achados de patologia

mostram retração dos folhetos, espessamento fibrótico e calcificações tardias.

Doença valvar secundária a radioterapia é vista em 81% dos pacientes com DCIR. As válvulas mais afetadas são frequentemente aórtica e mitral, poupando tricúspide e pulmonar e mais relacionadas à insuficiência do que estenose.¹⁰ Apesar de comum, não repercutem clinicamente, sendo 70% dos pacientes assintomáticos.

O tratamento é o mesmo da população em geral, mas em pacientes com fibrose mediastinal extensa, o tratamento cirúrgico pode ser complicado com aumento da morbimortalidade perioperatória.

SISTEMA DE CONDUÇÃO

Alteração da repolarização ventricular assintomática é comum ocorrer durante radioterapia. Distúrbios de condução após a radioterapia podem se apresentar vários anos após, sendo difícil estabelecer causa e efeito e sua prevalência.

O bloqueio de ramo direito é mais comumente associado com radiação mediastinal, provavelmente devido sua proximidade com o endocárdio do mesmo lado. As lesões ao ramo direito podem ocorrer diretamente pela radiação ou indiretamente por fibrose miocárdica e isquemia.

Como manifestação mais séria pode ocorrer bloqueio atrioventricular total.

A radioterapia também é associada a prolongamento do intervalo QT corrigido (QTc).

Como dito anteriormente, relacionar distúrbio do sistema de condução com a radioterapia é um desafio. Os seguintes critérios podem ser usados para sugerir uma relação de bloqueios atrioventriculares e radiação prévia:³

- Dose total de radiação ao coração > 40 Gy;
- 10 anos ou mais após a terapia;
- Alterações como bloqueio de ramo direito;
- Envolvimento pericárdico prévio;
- Lesões cardíacas ou mediastinais associadas.

MIOCARDIOPATIAS

A radioterapia pode afetar diretamente os miócitos, levando a fibrose intersticial. Exposição a 250 mg/m² ou mais de antracilinas e radiação maior que 1200 cGy ao coração aumentam o risco relativo de duas a seis vezes comparado com sobreviventes não irradiados.¹¹ Lesão microvascular no miocárdio, resulta em isquemia crônica, com fibrose miocárdica, manifestando-se tipicamente como disfunção diastólica.³

A radioterapia torácica pode levar tanto a disfunção sistólica quanto a diastólica, bem como a miocardiopatia dilatada ou restritiva. Estudos mostram que a disfunção sistólica em pacientes expostos a radioterapia esta mais relacionada quando há associação com quimioterapia cardiotoxicidade.

O tratamento não difere do tratamento de outras miocardiopatias, com inibidores de ECA, bloqueadores de angiotensina, antagonistas de aldosterona e beta bloqueadores.

RECOMENDAÇÕES PARA ACOMPANHAMENTO APÓS RADIOTERAPIA

Todos os pacientes submetidos a radioterapia torácica devem ser avaliados quanto aos fatores de risco habituais para doença cardiovascular. Sugere-se que todos sejam

avaliados com ecocardiograma transtorácico prévio ao início do tratamento, para identificação de anomalias preexistentes. (Tabela 2)

No seguimento dos pacientes expostos a radioterapia deve-se procurar modificar fatores de risco a doença cardiovascular como: estimular a alimentação saudável e controle de peso, controle da pressão arterial, cessação do tabagismo, estimular práticas de exercício físico.

Tabela 2. Screening cardíaco antes e após radioterapia.

Antes Radioterapia
Screening completo e controle agressivo do fatores de risco
Ecocardiograma transtorácico basal para detectar alterações estruturais
Seguimento anual
História cardiovascular e exame físico
Ecocardiograma transtorácico se detectado sopros
Investigação cuidadosa de sintomas
Seguimento em cinco anos
Ecocardiograma transtorácico para pacientes assintomáticos de alto risco
Avaliação não invasiva de doença coronariana com ecocardiografia de stress ou imagem com ressonância magnética cardíaca
Repetir ecocardiograma transtorácico a cada cinco anos
Seguimento em 10 anos
Ecocardiograma transtorácico para pacientes assintomáticos de não alto risco
Repetir ecocardiograma a cada cinco anos

Adaptado de European Association Cardiovascular Imaging e American Echocardiography. Informação na referência¹⁰.

TÉCNICAS MODERNAS DE RADIOTERAPIA

Nos últimos anos, têm sido estudadas novas técnicas de radioterapia com menor exposição a radiação sem reduzir chances de cura ao tumor. As três principais estratégias

empregadas para redução de toxicidade cardíaca são: reduzir dose de radiação; reduzir campo e volume de radiação e usando as novas formas de aplicação da radioterapia.

Novas técnicas incluem radioterapia de intensidade modulada, em que são utilizadas imagens tomográficas de três dimensões acopladas a uma programação computadorizada que controla o sistema dinâmico de radioterapia. Esta estratégia propicia que as doses de radioterapia sejam “esculpidas” em três dimensões usando de forma exata o desenho de áreas a serem tratadas e protegidas.

Outra técnica é a radioterapia guiada por imagem (IGRT), que surgiu da necessidade de localizar de forma mais precisa o tumor ou os órgãos internos, acometidos pela doença, no momento do tratamento, de modo que ocorra uma melhor correlação com as imagens de referência.

O objetivo da IGRT é garantir com a maior precisão possível que o tumor estará dentro do campo de irradiação em todos os dias do tratamento, uma vez que eles podem mudar de posição entre os tratamentos, ou ainda em um mesmo tratamento. Isso pode ocorrer devido aos movimentos respiratórios, ao preenchimento ou esvaziamento de alguns órgãos, ou mesmo por pequenas alterações de posicionamento de um dia para o outro.

A IGRT envolve radioterapia conformada guiada por imagem, como tomografia, ultrassom e raios X, realizados diariamente na sala de tratamento, antes do procedimento radioterápico. A imagem obtida é comparada com a imagem realizada no processo de planejamento e então são feitos os ajustes necessários. Isso permite maior precisão no tratamento, poupando os tecidos normais adjacentes. Em alguns casos, os médicos implantam pequenos marcadores no tumor, ajudando a visualizar a movimentação do tumor ou dos órgãos.¹¹

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES: Cada autor contribuiu individual e significativamente para o desenvolvimento do manuscrito. CSB e SMRF realizaram a pesquisa bibliográfica, revisão do manuscrito e contribuíram para o conceito intelectual do estudo.

REFERÊNCIAS

- Adams MJ, Lipshultz SE, Schwartz C, Fajardo LF, Coen V, Constine LS. Radiation-associated cardiovascular disease: manifestations and management. *Semin Radiat Oncol*. 2003;13(3):346-56.
- 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. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14(8):721-40.
- Donnellan E, Phelan D, McCarthy CP, Collier P, Desai M, Griffin B. Radiation-induced heart disease: A practical guide to diagnosis and management. *Cleve Clin J Med*. 2016;83(12):914-922
- Darby SC, Cutter DJ, Boerma M, Constine LS, Fajardo LF, Kodama K, et al. Radiation-related heart disease: current knowledge and future prospects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(3):656-65.
- Rutqvist LE, Lax I, Fornander T, Johansson H. Cardiovascular mortality in a randomized trial of adjuvant radiation therapy versus surgery alone in primary breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;22(5):887-96.
- Yusuf SW, Howell RM, Gomez D, Pinnix CC, Ilescu CA, Banchs J. Radiation-related heart and vascular disease. *Future Oncol*. 2015;11(14):2067-76. doi: 10.2217/fon.15.129.
- Virmani R, Farb A, Carter AJ, Jones RM. Pathology of radiation-induced coronary artery disease in human and pig. *Cardiovasc Radiat. Med*. 1999;1(1):98-101.
- Lind PA, Pagnanelli R, Marks LB, Borges-Neto S, Hu C, Zhou SM, et al. Myocardial perfusion changes in patients irradiated for left-sided breast cancer and correlation with coronary artery distribution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;55(4):914-20.
- Rademaker J, Schöder H, Ariaratnam NS, Strauss HW, Yahalom J, Steingart R, et al. Coronary artery disease after radiation therapy for Hodgkin's lymphoma: coronary CT angiography findings and calcium scores in nine asymptomatic patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;191(1):32-7.
- Carlson RG, Mayfield WR, Normann S, Alexander JA. Radiation-associated valvular disease. *Chest*. 1991; 99(3):538-45.
- Taylor CW, Kirby AM. Cardiac Side-effects From Breast Cancer Radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2015;27(11):621-9.