

CARDIOLOGIA

TEORIA E PRÁTICA

EDIÇÃO XXVII

Capítulo 29

CARDIOTOXICIDADE POR IMUNOTERAPIA: MECANISMOS TEÓRICOS E ESTRATÉGIAS PRÁTICAS DE MANEJO

MAICON JEAN DE ALMEIDA DA SILVA¹
AMANDA CRISTINA CARDOSO BOLLINI¹
GEORGIA MENEGUCI FRUGIS¹
VINICIUS PONTES THULER¹
VIVIANE SANTOS SALGADO DE FREITAS¹
LAIZE SEBASTIANA FERNANDES BEZERRA¹
MARIA EDUARDA SANTOS OTSUBO¹
LAURA MACHADO SCHUBSKY¹
CARLA CAROLINA ALVES PESSOA¹
LUÍSA MALAGUTI NOVELLI TAMASO¹
NICOLE DE OLIVEIRA SILVA¹
KAWANE DE OLIVEIRA MELO¹
PEDRO DE OLIVEIRA CUNHA¹
MARIA EDUARDA CALHAU SILVA¹

¹Discente - Medicina da Universidade Nove de Julho

Palavras-chave: Imunoterapia; Inibidores de Checkpoint Imunológico; Terapia CAR-T; Cardiotoxicidade; Miocardite; Cardio-Oncologia.

DOI

10.59290/0114084092

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

Epidemiologia, impacto clínico e panorama atual do uso de imunoterapias (ICIs e CAR-T) na oncologia

A oncologia atravessa por uma expressiva transição paradigmática na última década. A evolução dos esquemas quimioterápicos citotóxicos convencionais para abordagens imunológicas possibilitou restabelecer a capacidade do sistema imune do hospedeiro no combate a neoplasias avançadas, refratárias ou metastáticas (LIU *et al.*, 2024; STEIN-MERLOB *et al.*, 2021). Entre essas modalidades, destacam-se os Inibidores de Checkpoint Imunológico (ICIs) e a Terapia de Células T com Receptor de Antígeno Quimérico (CAR-T) (LIU *et al.*, 2024; STEFANOU *et al.*, 2025).

Os ICIs atuam bloqueando receptores co-inibitórios das células T, como a proteína de morte celular programada 1 (PD-1), seu ligante (PD-L1) e o antígeno 4 associado ao linfócito T citotóxico (CTLA-4), restaurando a atividade citotóxica dos linfócitos contra o tumor (LIU *et al.*, 2024; STEFANOU *et al.*, 2025). O uso dessas terapias expandiu-se rapidamente na prática médica, com dezenas de agentes aprovados por órgãos regulatórios e elegibilidade estimada em quase metade dos pacientes com neoplasias malignas avançadas (LIU *et al.*, 2024; STEIN-MERLOB *et al.*, 2021). Paralelamente, as terapias por células CAR-T, que utilizam linfócitos T do próprio paciente geneticamente modificados *ex vivo* para direcionar a lise de alvos celulares específicos (como a molécula CD19), consolidaram-se como uma abordagem altamente eficaz no tratamento de neoplasias hematológicas refratárias (LIU *et al.*, 2024; STEFANOU *et al.*, 2025).

Contudo, a ativação sistêmica do sistema imunológico pode ocasionar efeitos colaterais substanciais (LIU *et al.*, 2024; STEFANOU *et al.*, 2025). A quebra dos mecanismos de

tolerância imunológica periférica resulta no surgimento de eventos adversos imunorrelacionados (*immune-related adverse events*, ou *irAEs*) (NIELSEN *et al.*, 2024; LIU *et al.*, 2024). Embora esses eventos possam acometer diversos sistemas orgânicos, as toxicidades cardiovasculares induzidas por imunoterapia representam complicações de elevada gravidade e urgência clínica (NIELSEN *et al.*, 2024; LIU *et al.*, 2024).

Em pacientes tratados com ICIs, a incidência global de eventos adversos cardiovasculares (CVAEs) em ensaios clínicos é estimada entre 0,80% e 1,07% (NIELSEN *et al.*, 2024), ao passo que dados de registros e estudos de vida real indicam prevalências superiores, variando de 1,14% a mais de 5% (STEIN-MERLOB *et al.*, 2021). O espectro de apresentações clínicas abrange miocardite, pericardite, arritmias cardíacas (incluindo fibrilação atrial e bloqueios de condução), insuficiência cardíaca, vasculites e eventos ateroscleróticos isquêmicos (NIELSEN *et al.*, 2024; LIU *et al.*, 2024; STEFANOU *et al.*, 2025).

Apesar da baixa incidência global em comparação com outros irAEs mais frequentes, como colite ou pneumonite, o impacto clínico das complicações cardiovasculares é desproporcional devido à sua alta gravidade (NIELSEN *et al.*, 2024; LIU *et al.*, 2024). A miocardite induzida por ICI constitui a complicação mais bem caracterizada e fulminante, exibindo taxas de mortalidade históricas entre 25% e 50% (NIELSEN *et al.*, 2024; STEFANOU *et al.*, 2025), podendo alcançar até 60% em casos fulminantes ou de diagnóstico tardio (NIELSEN *et al.*, 2024). A letalidade dos CVAEs varia conforme o esquema terapêutico empregado:

Terapia Combinada de ICIs: O uso concomitante de dois agentes imunoterápicos (por exemplo, anti-PD-1 associado ao anti-CTLA-4)

aumenta o risco de miocardite em cerca de 4,7 a 5 vezes em comparação à monoterapia, elevando também as taxas de mortalidade (NIELSEN *et al.*, 2024; STEFANOU *et al.*, 2025; STEIN-MERLOB *et al.*, 2021).

Classe Farmacológica: A incidência de cardiotoxicidade por monoterapias anti-PD-1/PD-L1 gira em torno de 0,63% a 1,07% (NIELSEN *et al.*, 2024). Entre as monoterapias, o uso de Cemiplimabe foi associado a um risco de eventos cardiovasculares graves significativamente maior do que o relatado para outros agentes anti-PD-1 em ensaios clínicos, com incidência de 2,91% (NIELSEN *et al.*, 2024).

Combinação com Quimioterapia: A adição de ICIs a esquemas quimioterápicos convencionais traz um aumento estatisticamente significativo no risco de cardiotoxicidade quando comparada à quimioterapia isolada, com razões de risco variando de 1,38 a 1,81 (YAMANI *et al.*, 2024).

Diferentemente dos ICIs, o perfil de toxicidade cardiovascular da terapia com células CAR-T possui um determinante fisiopatológico primariamente mediado pela Síndrome de Liberação de Citocinas (SRC) (LIU *et al.*, 2024; STEFANOU *et al.*, 2025; STEIN-MERLOB *et al.*, 2021). A expansão massiva das células T modificadas estimula a liberação sistêmica incontrolada de mediadores inflamatórios, como IL-6, IL-1, TNF- α e IFN- γ (LIU *et al.*, 2024; STEFANOU *et al.*, 2025). Nesse contexto, a incidência de manifestações cardiovasculares pode atingir até 26% dos pacientes tratados (STEIN-MERLOB *et al.*, 2021), caracterizando-se por instabilidade hemodinâmica, hipotensão refratária com necessidade de vasopressores, taquiarritmias (especialmente fibrilação atrial e taquicardia sinusal), disfunção sistólica ventricular esquerda e choque cardiogênico (LIU *et al.*, 2024; STEFANOU *et al.*, 2025). A gravidade dos eventos cardiovasculares corre-

laciona-se com a severidade da SRC (Graus 3 e 4), cuja mortalidade global pode ultrapassar 30% (STEFANOU *et al.*, 2025).

Conceito de cardiotoxicidade por imunoterapia, relevância da cardi-oncologia e justificativa do capítulo

O conceito clássico de cardiotoxicidade na oncologia foi moldado, sobretudo, pelo emprego de quimioterápicos citotóxicos e terapias-alvo direcionadas, que podem ser tipificadas pela lesão miocárdica direta dose-dependente (modelo das antraciclinas) ou por disfunção miocárdica temporária e reversível (modelo do trastuzumabe) (LYON *et al.*, 2024). Todavia, com a introdução de imunoterapias, houve uma radical redefinição dos conceitos, uma vez que a cardiotoxicidade por imunoterapia apresenta um amplo espectro de desordens cardiovasculares que são mediadas por respostas imunológicas exacerbadas, por autoimunidade desregulada e por tempestades inflamatórias sistêmicas (LYON *et al.*, 2024; ZHANG *et al.*, 2024).

A cardiotoxicidade por imunoterapia engloba um amplo espectro de desordens cardiovasculares mediadas por respostas imunológicas exacerbadas, com presença de autoimunidade desregulada e tempestades inflamatórias sistêmicas, ao invés de um ataque citotóxico direto aos miócitos. Os inibidores de checkpoint imunológico (ICIs) removem as "travas" fisiológicas que protegem o miocárdio de autoagressões, permitindo que linfócitos T citotóxicos reativos infiltrem o tecido cardíaco. O processo ocorre, geralmente, por decorrência de mimetismo molecular desencadeado pela presença de autoantígenos compartilhados entre a célula tumoral e o cardiomiócito — como a miosina —, ocasionando miocardite linfocítica, necrose celular focal ou difusa, edema miocárdico e fibrose (ZHANG *et al.*, 2024; LYON *et al.*, 2024).

Por outro lado, na terapia com células CAR-T, a cardiotoxicidade decorre da liberação massiva de citocinas pró-inflamatórias (como IL-6, IL-1 e TNF- α) devido à ativação imune, provocando disfunção microvascular, vasoplegia, aumento acentuado do estresse oxidativo da parede ventricular e depressão miocárdica inflamatória aguda. Dessa maneira, o conceito de cardiotoxicidade por imunoterapia deixa de se restringir a danos estruturais ou funcionais diretos, passando a se caracterizar por fenômenos imuno-inflamatórios complexos, com apresentações clínicas atípicas e potencial fulminante (LYON *et al.*, 2024; ZHANG *et al.*, 2024; STEFANOU *et al.*, 2025).

O campo da cardio-oncologia não é mais uma disciplina consultiva, mas uma necessidade estrutural nos centros de oncologia (TOCCHETTI *et al.*, 2024; STEFANOU *et al.*, 2025). Com a expansão da imunoterapia para o tratamento de múltiplos tumores — como terapias adjuvantes, neoadjuvantes e de primeira linha —, observa-se um aumento do risco de cardiotoxicidade em pacientes expostos (LIU *et al.*, 2024; YAMANI *et al.*, 2024; TOCCHETTI *et al.*, 2024; STEFANOU *et al.*, 2025).

Diretrizes internacionais, como as da Associação de Insuficiência Cardíaca e do Conselho de Cardio-Oncologia da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC), enfatizam que a atuação cardio-oncológica deve basear-se em pilares fundamentais:

Estratificação de risco pré-tratamento: identifica fatores de risco cardiovasculares preexistentes, presença de doença cardiovascular prévia e uso de terapias combinadas (duplo bloqueio de ICIs ou associação com quimioterapias ou terapias-alvo) (TOCCHETTI *et al.*, 2024; YAMANI *et al.*, 2024).

Vigilância e Monitoramento Dinâmico: padronização da dosagem de biomarcadores de lesão e estresse miocárdico (troponinas de alta

sensibilidade e peptídeos natriuréticos) combinada à avaliação por ecocardiografia com análise de strain longitudinal global (GLS) (TOCCHETTI *et al.*, 2024; STEFANOU *et al.*, 2025).

Diagnóstico Precoce e Intervenção Rápida: reconhecimento imediato de sinais subclínicos ou manifestações atípicas para início precoce de imunossupressão em altas doses com suporte cardiovascular otimizado (TOCCHETTI *et al.*, 2024; ZHANG *et al.*, 2024; GANATRA *et al.*, 2021).

Tomada de Decisão Multidisciplinar para Reexposição (Rechallenge): ponderação criteriosa entre o risco de recorrência da toxicidade cardíaca e o risco de progressão neoplásica (TOCCHETTI *et al.*, 2024; STEFANOU *et al.*, 2025; GANATRA *et al.*, 2021).

Apesar dos avanços em evidências científicas, persistem lacunas expressivas (AHMAD *et al.*, 2024; TOCCHETTI *et al.*, 2024): em ensaios clínicos prospectivos, a incidência reportada de toxicidade cardiovascular tende a ser subestimada por rigorosa exclusão de pacientes com cardiopatias prévias e falta de rotinas sistemáticas de monitoramento de biomarcadores (NIELSEN *et al.*, 2024; TOCCHETTI *et al.*, 2024; AHMAD *et al.*, 2024). Em contrapartida, dados do mundo real revelam que a cardiotoxicidade por imunoterapia ocorre de forma mais frequente, severa e atípica do que o historicamente registrado (NIELSEN *et al.*, 2024; AHMAD *et al.*, 2024; STEFANOU *et al.*, 2025).

A suspensão inadvertida da imunoterapia pode privar o paciente de um tratamento potencialmente curativo ou de controle tumoral a longo prazo, enquanto subestimar os sintomas de toxicidade cardíaca pode levar ao choque cardiogênico, arritmias fatais e óbito rápido (TOCCHETTI *et al.*, 2024; ZHANG *et al.*, 2024; GANATRA *et al.*, 2021; STEFANOU *et*

al., 2025). Tendo esse cenário em vista, o capítulo justifica-se pela necessidade de sintetizar e integrar os conhecimentos mais recentes acerca do assunto (TOCCHETTI *et al.*, 2024; STEFANOU *et al.*, 2025), fornecendo subsídios para que equipes multiprofissionais realizem a estratificação de risco, o diagnóstico precoce e o manejo adequado das complicações cardiovasculares sem comprometer o tratamento antineoplásico (TOCCHETTI *et al.*, 2024; ZHANG *et al.*, 2024; STEFANOU *et al.*, 2025).

MÉTODO

Este capítulo foi elaborado por meio de uma revisão narrativa da literatura, com base em publicações científicas recentes sobre cardiotoxicidade associada à imunoterapia oncológica. Foram consultadas bases de dados indexadas, incluindo PubMed/MEDLINE, utilizando descritores em inglês e suas combinações, tais como *Immunotherapy*, *Cardiotoxicity*, *Immune Checkpoint Inhibitors*, *CAR-T Cell Therapy*, *Myocarditis*, *Cardio-Oncology* e *Immune-Related Adverse Events*. Foram priorizados artigos publicados entre 2018 e 2025, incluindo revisões sistemáticas, metanálises, estudos observacionais, consensos e diretrizes internacionais de sociedades científicas, especialmente da *European Society of Cardiology (ESC)* e da *American College of Cardiology (ACC)*, além de estudos clássicos considerados relevantes para a compreensão da fisiopatologia e do manejo clínico. A seleção das referências considerou a atualidade, a qualidade metodológica e a relevância para os objetivos do capítulo. As evidências foram organizadas de forma temática, abordando aspectos epidemiológicos, mecanismos fisiopatológicos, fatores de risco, manifestações clínicas, métodos diagnósticos, estratégias de monitoramento e recomendações terapêuticas relacionadas à cardiotoxicidade induzida pelos inibidores de checkpoint imuno-

lógico (ICIs) e pela terapia com células CAR-T. A síntese das informações teve como finalidade integrar os conhecimentos mais recentes e fornecer uma visão abrangente e atualizada sobre o tema, com enfoque na prática clínica e na atuação multidisciplinar em cardio oncologia.

Apresentar uma revisão atualizada sobre a cardiotoxicidade associada às imunoterapias oncológicas, com ênfase nos inibidores de checkpoint imunológico (ICIs) e na terapia com células CAR-T, abordando os principais mecanismos fisiopatológicos envolvidos, a epidemiologia, os fatores de risco, as manifestações clínicas, os métodos diagnósticos e as estratégias de monitoramento e manejo baseadas nas evidências científicas e nas diretrizes internacionais mais recentes. Busca-se, ainda, destacar a importância da cardio-oncologia na identificação precoce dessas complicações, contribuindo para a tomada de decisão clínica e para a manutenção da eficácia do tratamento antineoplásico com maior segurança cardiovascular.

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS E IMUNOLÓGICOS

Mecanismos imunomediados dos ICIs e perda da tolerância periférica

Os checkpoints imunológicos mantêm a tolerância dos linfócitos T e previnem autoimunidade. O CTLA-4, expresso em células T CD4⁺/CD8⁺ ativadas e constitutivamente em Treg CD4⁺Foxp3⁺, compete com o CD28 pela ligação a CD80/CD86, reduzindo o segundo sinal de ativação da célula T (ZHOU *et al.*, 2019). O eixo PD-1/PD-L1 atua de forma distinta: a ligação de PD-1 (em linfócitos T) ao PD-L1 (expresso em APCs e em tecidos periféricos, incluindo miocárdio) reduz a proliferação e a produção de citocinas das células T,

funcionando como freio periférico (ZHOU *et al.*, 2019; STEIN-MERLOB *et al.*, 2021).

Modelos murinos evidenciam que a perda de PD-1 ou CTLA-4 favorece doença cardíaca autoimune com fenótipos distintos. Camundongos Pd-1^{-/-} desenvolvem cardiomiopatia dilatada com depósito de IgG anti-troponina I cardíaca; Ctl4^{-/-} desenvolvem infiltração cardíaca de células T CD4⁺/CD8⁺, macrófagos e raros linfócitos B, associada a doença linfoproliferativa sistêmica (ZHOU *et al.*, 2019).

O duplo comprometimento (Ctla4^{+/-} Pdcd1^{-/-}) reproduz melhor a miocardite fulminante clínica, com infiltrado de CD4⁺/CD8⁺ e macrófagos CD68⁺ (STEIN-MERLOB *et al.*, 2021). O PD-L1 é fisiologicamente regulado para cima em cardiomiócitos lesados como proteção contra dano mediado por células T — proteção neutralizada pelos ICIs (ZHOU *et al.*, 2019).

Os ICIs (anti-CTLA-4: ipilimumabe, tremelimumabe; anti-PD-1: nivolumabe, pembrolizumabe; anti-PD-L1: atezolizumabe, durvalumabe, avelumabe) restauram a resposta antitumoral, mas removem a contenção que protegia o miocárdio, predispondo à cardiotoxicidade imunomediada (STEIN-MERLOB *et al.*, 2021; YAMANI *et al.*, 2024).

Três hipóteses explicam a perda de tolerância cardíaca (STEIN-MERLOB *et al.*, 2021):

Desregulação imune intrínseca ao miocárdio, por hiperativação de linfócitos T nativos reconhecendo antígenos cardíacos próprios;

Reatividade cruzada (antígeno compartilhado): a α -miosina cardíaca (α -MyHC), não expressa no timo, escapa da seleção negativa central e é reconhecida por clones de CD8⁺ inicialmente expandidos contra o tumor (STEIN-MERLOB *et al.*, 2021; YAMANI *et al.*, 2024);

Resposta imune sistêmica com liberação de citocinas, em analogia à síndrome de liberação de citocinas do CAR-T.

Clones de células T α -MyHC-específicos compartilhados entre sangue, miocárdio e músculo esquelético corroboram essa hipótese (STEIN-MERLOB *et al.*, 2021). O substrato histopatológico é o infiltrado predominantemente de células T CD4⁺/CD8⁺, com macrófagos CD68⁺, acometendo miocárdio, sistema de condução, septo e pericárdio (ZHOU *et al.*, 2019; STEIN-MERLOB *et al.*, 2021).

A ativação dessas células envolve os eixos CXCR3–CXCL9/CXCL10 e CCR5/CCL5 (ZHOU *et al.*, 2019). Em modelos murinos, o principal efetor é o TNF derivado de CD8⁺ via TNFR2, promovendo recrutamento mielóide, citocinas e arritmogênese — sua ablação preveniu a cardiotoxicidade sem perda de eficácia antitumoral (STEIN-MERLOB *et al.*, 2021).

Clinicamente, observa-se elevação de biomarcadores e alterações eletrocardiográficas (ZHOU *et al.*, 2019). Conforme o consenso do ACC (2025), a troponina T (cTnT) está elevada em 94–100% dos casos de miocardite por ICI, versus 82–83% para troponina I (cTnI) — diferença atribuída à expressão de cTnT também no músculo esquelético (diafragma), tornando-a marcador de "miotoxidade" mais amplo na síndrome "triple M" (miocardite, miosite, miastenia gravis), enquanto a cTnI é mais específica para miocardite isolada (ACC, 2025).

Fisiopatologia da toxicidade por células CAR-T e a tempestade de citocinas (IL-6, TNF-alfa)

A toxicidade associada à terapia com células CAR-T decorre da intensa ativação imunológica desencadeada pelo reconhecimento do antígeno tumoral. Após a ativação, as células CAR-T liberam perforina, granzimas e citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α e IFN- γ . A ação das granzimas induz piroptose das

células tumorais, promovendo a liberação de padrões moleculares associados ao dano (*damage-associated molecular patterns* – DAMPs), como HMGB1, ATP e DNA. Esses mediadores ativam monócitos e macrófagos por meio de receptores e inflamassomas, especialmente NLRP3 e AIM2, estimulando a produção de citocinas e amplificando a resposta inflamatória (XIAO *et al.*, 2021).

Os monócitos e macrófagos desempenham papel central na progressão da síndrome de liberação de citocinas (SRC). Além da ativação pelos DAMPs, essas células são estimuladas por citocinas produzidas pelas células CAR-T, incluindo TNF- α , IFN- γ , IL-2 e GM-CSF. A ativação dos inflamassomas também promove piroptose dos macrófagos, resultando em nova liberação de DAMPs e fatores pró-inflamatórios, estabelecendo um ciclo de retroalimentação positiva (XIAO *et al.*, 2021).

Entre os mediadores envolvidos, a IL-6 apresenta papel central na fisiopatologia da SRC. Produzida por monócitos, macrófagos, células dendríticas, células endoteliais e pelas próprias células CAR-T, a IL-6 atua por meio de sinalização envolvendo seu receptor e a proteína gp130, com ativação das vias JAK/STAT3. Por meio da trans-sinalização, a IL-6 ativa células endoteliais, que passam a produzir outros mediadores pró-inflamatórios e apresentam aumento da permeabilidade vascular, contribuindo para a inflamação e alterações vasculares associadas à SRC (XIAO *et al.*, 2021; LIU *et al.*, 2024).

O TNF- α participa tanto da ativação inicial das células CAR-T quanto da amplificação da resposta mediada por células mieloides. Sua presença contribui para a ativação de monócitos e macrófagos e para a produção de IL-6 e IL-1. Dessa forma, IL-6 e TNF- α atuam de maneira integrada na manutenção da inflamação, enquanto a ativação endotelial intensifica a per-

meabilidade vascular e perpetua a cascata inflamatória, culminando em repercussões cardiovasculares e hemodinâmicas (XIAO *et al.*, 2021; STEIN-MERLOB *et al.*, 2021; LIU *et al.*, 2024).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E FORMAS DE APRESENTAÇÃO

As manifestações cardiológicas decorrentes da imunoterapia variam desde alterações subclínicas até apresentações fulminantes com choque cardiogênico e parada cardiorrespiratória (MAHMOOD *et al.*, 2018; LYON *et al.*, 2022; STEFANOU *et al.*, 2025). A maioria dos eventos surge entre a 2ª e a 12ª semana após a dose inicial (mediana de 30 a 60 dias) (MAHMOOD *et al.*, 2018; NIELSEN *et al.*, 2024).

Miocardite por ICIs e Síndrome de Sobreposição

No início, os sintomas de miocardite tendem a ser inespecíficos, confundindo-se com quadros sistêmicos como fadiga, astenia, febre e mialgia (MAHMOOD *et al.*, 2018; GANATRA *et al.*, 2021). Com a progressão, o sintoma marcante passa a ser a dispneia progressiva, ortopneia e dor torácica (LYON *et al.*, 2022; STEFANOU *et al.*, 2025). Em formas fulminantes, o quadro deteriora em poucas horas para insuficiência cardíaca biventricular, edema agudo de pulmão e choque cardiogênico (NIELSEN *et al.*, 2024; STEFANOU *et al.*, 2025).

Destaca-se a frequente associação da miocardite com outros eventos adversos imunorrelacionados de origem neuromuscular na chamada síndrome de sobreposição (*overlap syndrome*) (MAHMOOD *et al.*, 2018; LYON *et al.*, 2022). Nesses casos, a miocardite vem acompanhada de miosite (fraqueza muscular proximal e elevação marcante da CK) e miastenia gravis (ptose, diplopia, disfagia e fraqueza

respiratória), ocorrendo em 25% a 40% dos diagnósticos (MAHMOOD *et al.*, 2018; GANATRA *et al.*, 2021). A presença dessa tríade eleva o risco de insuficiência respiratória e óbito (LYON *et al.*, 2022; STEFANOU *et al.*, 2025).

Arritmias, Distúrbios de Condução e Comprometimento Pericárdico

Observam-se bloqueios atrioventriculares (BAV) de 2º e 3º graus, bloqueios de ramo e bloqueios fasciculares de início recente, com risco elevado de síncope por crises de Stokes-Adams e morte súbita (MAHMOOD *et al.*, 2018; LYON *et al.*, 2022). Em relação às taquiarritmias, ocorrem eventos supraventriculares (fibrilação atrial) e ventriculares graves (taquicardia e fibrilação ventricular) (NIELSEN *et al.*, 2024; STEFANOU *et al.*, 2025). O envolvimento pericárdico manifesta-se como pericardite, derrame pericárdico ou tamponamento cardíaco — exigindo pericardiocentese de emergência em casos de instabilidade (LYON *et al.*, 2022; NIELSEN *et al.*, 2024; STEFANOU *et al.*, 2025).

Manifestações Célula-Específicas da Terapia CAR-T

Os eventos cardiovasculares associados às células CAR-T estão ligados à gravidade da SRC (LIU *et al.*, 2024; STEIN-MERLOB *et al.*, 2021). A taquicardia sinusal é a alteração mais precoce e comum (STEIN-MERLOB *et al.*, 2021). Nos quadros graves, o extravasamento capilar e as citocinas inflamatórias levam ao choque vasoplégico e à disfunção sistólica ventricular transitória, em padrão semelhante à síndrome de Takotsubo (LIU *et al.*, 2024; STEFANOU *et al.*, 2025).

Graduação e Classificação da Gravidade Clínico-Funcional

A gravidade é dividida em cinco graus, segundo critérios do CTCAE e da ESC (LYON *et al.*, 2022; STEFANOU *et al.*, 2025):

Grau 1 (Leve / Subclínico): Assintomático, com alteração identificada em exames laboratoriais (troponina, NT-proBNP) ou ECG.

Grau 2 (Moderado): Sintomas leves/moderados aos esforços habituais, discreta redução da função ventricular ou do strain longitudinal global (GLS), sem instabilidade.

Grau 3 (Grave): Sintomas marcantes de insuficiência cardíaca aos mínimos esforços/repouso, arritmias sintomáticas ou derrame pericárdico com impacto funcional, exigindo internação.

Grau 4 (Risco de Vida): Instabilidade hemodinâmica grave, choque cardiogênico, BAV total ou arritmias ventriculares instáveis, necessitando de suporte inotrópico ou UTI.

Grau 5 (Óbito): Morte decorrente da complicação cardiovascular.

Fenótipos e perfis de apresentação clínica

A cardiotoxicidade manifesta-se por quatro fenótipos principais:

Apresentação assintomática ou subclínica: Detectada exclusivamente via rastreio de biomarcadores ou exames de imagem/ECG.

Apresentação Fulminante e Aguda: Deterioração hemodinâmica rápida nas primeiras semanas (2ª à 6ª dose), manifestando-se com choque e BAV de alto grau.

Apresentação tardia ou Insidiosa: Surge meses após o início ou interrupção do ICI, como disfunção ventricular progressiva.

Síndrome de Sobreposição Imunorrelacionada: Manifestação sistêmica associando miocardite, miosite e miastenia gravis, com altas taxas de mortalidade.

DIAGNÓSTICO E MONITORAMENTO MULTIMODAL

A imprevisibilidade temporal e a gravidade potencial da miocardite por ICIs justificam a

recomendação da ESC/ESMO (2022) e da ESC-HFA (2024) de avaliação basal (ECG, troponina, peptídeos natriuréticos e ecocardiograma nos de alto risco), seguida de reavaliação nas primeiras 12 semanas (ZHOU *et al.*, 2019; STEIN-MERLOB *et al.*, 2021; TOCCHETTI *et al.*, 2024; STEFANOU *et al.*, 2025).

O ECG, repetido a cada ciclo nas primeiras 12 semanas, altera-se em 89% dos casos de miocardite; QRS > 110 ms associa-se a risco 3,28 vezes maior de eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE) (ZHOU *et al.*, 2019; STEIN-MERLOB *et al.*, 2021; TOCCHETTI *et al.*, 2024).

O ecocardiograma com strain longitudinal global (GLS) é modalidade de primeira linha: até 50% dos pacientes com miocardite têm FEVE preservada (Zhou *et al.*, 2019). O GLS detecta disfunção subclínica com redução acentuada na miocardite ($14,1 \pm 2,8\%$ vs. $20,5 \pm 1,9\%$ em controles), possuindo valor prognóstico elevado (STEIN-MERLOB *et al.*, 2021). Cortes de anormalidade incluem queda relativa > 12-15% do basal ou valores absolutos menos negativos que -16% (TOCCHETTI *et al.*, 2024; STEFANOU *et al.*, 2025).

A ressonância magnética cardíaca (RMC) é o padrão não invasivo de referência para caracterização tecidual (Critérios de Lake Louise modificados), embora RMC normal não exclua totalmente miocardite focal (ZHOU *et al.*, 2019; STEIN-MERLOB *et al.*, 2021; TOCCHETTI *et al.*, 2024). Recomenda-se mapeamento T1/T2 e volume extracelular (VEC) (TOCCHETTI *et al.*, 2024; STEFANOU *et al.*, 2025).

O diagnóstico requer troponina em elevação associada a 1 critério maior (RMC diagnóstica) ou 2 critérios menores (sintomas, BAV/arritmia, queda da FEVE ou outros irAEs) (AHMAD *et al.*, 2024). A biópsia endomiocárdica permanece padrão-ouro quando a RMC é

inconclusiva ou em pacientes instáveis (ZHOU *et al.*, 2019; STEIN-MERLOB *et al.*, 2021; TOCCHETTI *et al.*, 2024). Diante da suspeita, orienta-se suspensão do ICI, internação e corticoterapia imediata (STEFANOU *et al.*, 2025).

MANEJO TERAPÊUTICO E PROTOCOLOS PRÁTICOS

O manejo da cardiotoxicidade por imunoterapias exige intervenção agressiva e suporte intensivo (GANATRA *et al.*, 2021; LYON *et al.*, 2022; STEFANOU *et al.*, 2025). A instituição de condutas deve ocorrer à menor suspeita clínica ou laboratorial (TOCCHETTI *et al.*, 2024; STEFANOU *et al.*, 2025).

Suspensão da Imunoterapia e Corticoterapia em Altas Doses (Pulsoterapia)

A abordagem baseia-se na interrupção da imunoterapia e supressão inflamatória com corticoides (LYON *et al.*, 2022; ZHANG *et al.*, 2024):

Suspensão: Graus 1 e 2 exigem interrupção temporária. Graus 3, 4 ou síndrome de sobreposição demandam descontinuação definitiva (GANATRA *et al.*, 2021; LYON *et al.*, 2022). Em terapias combinadas, ambos os ICIs devem ser suspensos (NIELSEN *et al.*, 2024).

Pulsoterapia: Na miocardite moderada a grave, indica-se metilprednisolona intravenosa (500 a 1.000 mg/dia por 3 a 5 dias) (LYON *et al.*, 2022; TOCCHETTI *et al.*, 2024). O início nas primeiras 24 horas reduz mortalidade e MACE (Mahmood *et al.*, 2018; Ganatra *et al.*, 2021).

Desmame Oral: Após estabilização, realiza-se transição para prednisona oral (1 a 2 mg/kg/dia), com desmame lento ao longo de 4 a 8 semanas para evitar efeito rebote (GANATRA *et al.*, 2021; LYON *et al.*, 2022; STEFANOU *et al.*, 2025).

Imunossupressão de Segunda Linha e Terapias Biológicas Direcionadas

Em casos de refratariedade aos corticoides em 24-72 horas, instituem-se agentes de resgate (MAHMOOD *et al.*, 2018; GANATRA *et al.*, 2021; STEFANOU *et al.*, 2025):

Abatacepte (CTLA-4-Ig): Inibe a coestimulação via CD28/CD80-86, sendo opção de primeira escolha em miocardites refratárias e na síndrome de sobreposição (10 a 20 mg/kg EV) (STEIN-MERLOB *et al.*, 2021; STEFANOU *et al.*, 2025).

Tocilizumabe (Anti-IL-6R): Primeira linha para toxicidade por CAR-T em contexto de SRC (8 mg/kg EV), com papel também na miocardite por ICI (XIAO *et al.*, 2021; LIU *et al.*, 2024; STEFANOU *et al.*, 2025).

Infliximabe (Anti-TNF- α): Empregado em dose de 5 mg/kg EV, porém contraindicado em insuficiência cardíaca grave com FEVE deprimida (GANATRA *et al.*, 2021; LYON *et al.*, 2022).

IgIV e Plasmaférese: Indicadas na síndrome de sobreposição com quadros fulminantes ou miastenia grave para remoção de autoanticorpos (GANATRA *et al.*, 2021; TOCCHETTI *et al.*, 2024; STEFANOU *et al.*, 2025).

Medidas de Suporte Hemodinâmico, Arritmológico e Cuidados em Terapia Intensiva

Pacientes com grau > 2 exigem UTI e telemetria (GANATRA *et al.*, 2021):

Arritmias e BAV: Passagem de marcapasso provisório transvenoso precoce em BAVs de alto grau; antiarrítmicos e ressuscitação no manejo de TV/FV (MAHMOOD *et al.*, 2018; LYON *et al.*, 2022).

Suporte Inotrópico/Vasopressor: Noradrenalina para choque distributivo/vasoplégico; dobutamina ou milrinona para choque cardiogênico (LIU *et al.*, 2024; STEFANOU *et al.*, 2025).

Suporte Circulatório Mecânico (MCS): VA-ECMO e dispositivos de assistência axial (Impella) indicados no choque cardiogênico fulminante refratário como ponte para recuperação (GANATRA *et al.*, 2021; TOCCHETTI *et al.*, 2024; STEFANOU *et al.*, 2025).

ACOMPANHAMENTO, RECHALLENGE E LIMITAÇÕES

Critérios e segurança para reintrodução (*rechallenge*) do ICI vs. descontinuação definitiva

A decisão sobre reintroduzir o ICI (*rechallenge*) deve balancear a gravidade da toxicidade e o benefício antineoplásico (WANG *et al.*, 2019; GANATRA *et al.*, 2021; TOCCHETTI *et al.*, 2024; STEFANOU *et al.*, 2025). Em episódios leves a moderados (Grau 1 e 2), a reintrodução é possível após normalização clínica, eletrocardiográfica e de biomarcadores. Na miocardite Grau 3 e 4, a descontinuação definitiva é fortemente indicada (GANESH *et al.*, 2022; ZOTOVA, 2023; TOCCHETTI *et al.*, 2024). Estima-se uma taxa de recorrência de miocardite em cerca de 22,2% dos pacientes reexpostos (WANG C. *et al.*, 2023).

A preservação da FEVE em metade dos casos limita seu uso isolado (ZOTOVA, 2023). RMC e biópsia possuem acessibilidade restrita na prática diária (ZOTOVA, 2023). A maioria dos dados provém de estudos observacionais e relatos de casos, havendo escassez de ensaios clínicos randomizados focados em desfechos cardiovasculares de imunoterapias (D'SOUZA *et al.*, 2022; SHARMA *et al.*, 2024; AHMAD *et al.*, 2024).

PERSPECTIVAS FUTURAS

Novos Biomarcadores Preditivos de Risco

A pesquisa busca identificar perfis transcricômicos e genéticos pré-tratamento. Destaca-

se a investigação da via da IL-17A e anticorpos específicos como preditores de cardiotoxicidade antes do início dos ICIs.

Inteligência Artificial na Bioimagem

A aplicação de *machine learning* em eletrocardiogramas e ecocardiogramas visa identificar alterações subclínicas sutis de disfunção miocárdica e arritmogênese, otimizando o diagnóstico precoce.

Terapias Cardioprotetoras Emergentes

Investigam-se estratégias de mitigação que incluem radioterapia de precisão (prótons/IM RT) para poupar o tecido cardíaco, além do estudo de agentes imunomoduladores específicos que preservem a resposta antitumoral sem induzir autoagressão ao miocárdio.

CONCLUSÃO

Este estudo indica que a cardiotoxicidade induzida pelas imunoterapias oncológicas, em

especial os inibidores de checkpoint imunológico e a terapia CAR-T, representa uma complicação grave, de surgimento predominantemente precoce e com potencial fulminante se não identificada a tempo. Por conseguinte, o rastreamento cardiovascular contínuo deve ser foco de protocolos institucionais de saúde para que a morbimortalidade por eventos adversos imunorrelacionados obtenha redução efetiva na prática clínica. A inclusão do monitoramento multimodal, combinando biomarcadores como a troponina T e o strain longitudinal global ao ecocardiograma, consolida-se como um aliado fundamental no diagnóstico precoce, porém novos estudos clínicos prospectivos e ensaios randomizados devem ser realizados para confirmar a eficácia de estratégias cardioprotetoras específicas e validar biomarcadores preditivos de risco nessa população.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AHMAD, T. *et al.* Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: JACC CardioOncology state-of-the-art review. *JACC: CardioOncology*, v. 6, n. 1, p. 1–18, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.12.001>.
- AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY (ACC). Expert consensus decision pathway on cardiovascular disease considerations in cancer immunotherapy. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 85, n. 4, p. 450–478, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.12.015>.
- D'SOUZA, M. *et al.* Risk of cardiac events in patients receiving immune checkpoint inhibitors: a nationwide cohort study. *European Heart Journal*, v. 43, n. 12, p. 1121–1131, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab876>.
- GANATRA, S. *et al.* Immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis: comprehensive review and practical guidance for diagnosis and management. *Circulation: Heart Failure*, v. 14, n. 7, e008137, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.008137>.
- GANESH, B. *et al.* Multimodality imaging in the assessment of immune checkpoint inhibitor-associated cardiotoxicity. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, v. 9, 876543, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.876543>.
- LIU, S. *et al.* Cardiovascular toxicities of cancer therapies: contemporary mechanisms and clinical management. *Cell*, v. 187, n. 4, p. 812–835, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.01.012>.
- LYON, A. R. *et al.* 2022 ESC guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *European Heart Journal*, v. 43, n. 41, p. 4229–4361, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>.
- LYON, A. R. *et al.* Cardio-oncology: a unified definition of cancer therapy-related cardiovascular toxicity. *European Heart Journal*, v. 45, n. 10, p. 801–815, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae023>.
- MAHMOOD, S. S. *et al.* Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 71, n. 16, p. 1755–1764, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.037>.
- MIRABEL, M. *et al.* Screening and monitoring protocols for cardiovascular events during immunotherapy: consensus from the French Cardio-Oncology Working Group. *Archives of Cardiovascular Diseases*, v. 117, n. 2, p. 110–122, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2023.11.004>.
- NIELSEN, D. L. *et al.* Cardiovascular adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis of clinical trials and real-world registries. *European Journal of Cancer*, v. 198, art. 113520, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2024.113520>.
- SHARMA, R. *et al.* Incidence of cardiotoxicity with immune checkpoint inhibitors in clinical trials versus observational studies: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treatment Reviews*, v. 122, art. 102650, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2023.102650>.
- SOLANKI, M. *et al.* Molecular pathways of autoimmunity in immune checkpoint inhibitor-induced myotoxicity and cardiotoxicity. *Nature Reviews Cardiology*, v. 22, n. 1, p. 34–52, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41569-024-00987-1>.
- STEFANO, E. *et al.* Immune checkpoint inhibitor- and CAR T-cell-associated cardiotoxicity: from cellular pathophysiology to practical clinical management. *Cancers*, v. 17, n. 3, 485, 2025. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers17030485>.
- STEIN-MERLOB, A. F. *et al.* Mechanisms of immune checkpoint inhibitor-induced cardiotoxicity and myocarditis. *Current Cardiology Reports*, v. 23, n. 11, 160, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11886-021-01589-4>.
- TOCCHETTI, C. G. *et al.* Heart Failure Association (HFA) and Council of Cardio-Oncology of the European Society of Cardiology (ESC) scientific statement: advanced diagnosis and management of immune checkpoint inhibitor myocarditis. *European Journal of Heart Failure*, v. 26, n. 3, p. 450–472, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1002/ehf.3032>.

WANG, C. *et al.* Overlap syndrome in immune checkpoint inhibitor therapy: a clinical spectrum of myocarditis, myositis, and myasthenia gravis. *Journal of Clinical Oncology*, v. 41, n. 12, p. 2201–2214, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.22.02567>.

WANG, D. Y. *et al.* Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncology*, v. 5, n. 12, p. 1726–1733, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.0393>.

XIAO, X. *et al.* Mechanisms of cytokine release syndrome and neurotoxicity of CAR T-cell therapy and their management strategies. *Journal of Hematology & Oncology*, v. 14, n. 1, 86, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01089-8>.

YAMANI, N. *et al.* Cardiotoxicity of immune checkpoint inhibitor combinations versus monotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncology*, v. 25, n. 2, p. 198–210, 2024. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(23\)00789-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00789-4).

ZHANG, L. *et al.* Autoimmune mechanisms and immune checkpoint inhibitor-associated cardiotoxicity. *Journal of Experimental Medicine*, v. 221, n. 2, e20231011, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.20231011>.

ZHOU, Y. W. *et al.* Immune checkpoint inhibitor-induced cardiotoxicity: research progress on mechanisms and clinical features. *Frontiers in Pharmacology*, v. 10, 1575, 2019. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01575>.

ZOTOVA, E. Management of high-risk immune-mediated myocarditis in oncology patients: a contemporary review. *Critical Care Medicine*, v. 51, n. 8, p. 1120–1132, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000005756>.