

CARDIOLOGIA

TEORIA E PRÁTICA

EDIÇÃO XXIV

Capítulo 20

TERAPIAS IMUNOBIOLÓGICAS EM CARDIOPATIAS CONGÊNITAS: AVANÇOS ATUAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS

ROBERTA SCHULTZ MACHADO DOS SANTOS¹
BETINA FOSSATI CHISTÉ FLORIAN¹
NATHÁLIA POZZOBON BRUM¹
LAURA HECK ZETTERMANN¹
JÚLIA PEREIRA AVILA¹
VITÓRIA FLORES DOS SANTOS¹
MARIA CLARA REIMANN¹
THEO FUTURO TELÖKEN¹
LORENNALIMA REGUEIRA COSTA¹
MARINA DALL'AGNOL REDEL¹

1. Discente – Medicina da Universidade do Vale do Rio dos Sinos (UNISINOS).

Palavras-chave
Imunobiológicos; Cardiopatias Congênitas; Tratamento.

DOI

10.59290/1002028429

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

A cardiopatia congênita (CC) pode ser definida como uma condição médica complexa, resultante de alterações no desenvolvimento do coração e dos grandes vasos antes mesmo do nascimento do paciente (MAXIMILIANO *et al.*, 2024). Essa anomalia altera a estrutura e funcionalidade do órgão, podendo apresentar sintomas de acordo com a gravidade e a especificidade do quadro clínico (CARVALHO *et al.*, 2024). Considera-se esse quadro associado a fatores genéticos, ambientais, uso de drogas lícitas e ilícitas e a presença de patologias adquiridas ao longo da gestação até a oitava semana, período em que ocorre a formação do coração (LINHARES *et al.*, 2021). As cardiopatias congênitas podem ser divididas em dois grupos, de acordo com a sua alteração fisiológica: acianóticas e cianóticas (SILVA *et al.*, 2018). As acianóticas são aquelas que apresentam lesões que não cursam com cianose, uma vez que não causam a obstrução de sangue venoso na circulação sistêmica, podendo-se relacionar com questões relacionadas a comunicações intercavitárias e intravasculares (NEVES *et al.*, 2020). Já as cianóticas cursam com cianose, pois o sangue não oxigenado entra na circulação sistêmica, necessitando, portanto, de intervenção imediata para melhores chances de sobrevivência (CARVALHO *et al.*, 2024).

Dentre as características esperadas diante do caso, destacam-se as alterações no fluxo sanguíneo, comunicações anormais e comprometimento na oxigenação. Além disso, manifestações clínicas como arritmia, taquipneia e sopro cardíaco também podem ser observadas, dependendo do quadro clínico do paciente (LINHARES *et al.*, 2021). Quanto à sua incidência, espera-se entre 0,8% a 1,2% em um panorama mundial (SILVA *et al.*, 2018). Esse cenário é

considerado contribuidor para as taxas de morbidade e mortalidade infantil ao redor do mundo. Realizando um recorte no panorama brasileiro, sua prevalência é de 9,58 para cada mil nascidos vivos, a partir dos quais a grande maioria dessas crianças são atendidas pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Cerca de 20% a 30% dos afetados, apresentam defeitos estruturais graves, resultando em 3% a 5% em óbito no período neonatal (SILVA *et al.*, 2018). Destaca-se que as cardiopatias congênitas compõem um grupo heterogêneo de anomalias e, justamente por isso, seu tratamento precisa ser individualizado e com equipe especializada no assunto para garantir uma maior sobrevida (MAXIMILIANO *et al.*, 2024). Por mais que seja difícil, é relevante ressaltar a importância de um diagnóstico precoce, ainda no período pré-natal (NEVES *et al.*, 2020). Assim, espera-se uma melhor compreensão do quadro clínico na sua íntegra e aumente as chances de sucesso no tratamento (SILVA *et al.*, 2018).

Com os avanços tecnológicos, o diagnóstico ainda no período fetal torna-se possível devido aos exames que são realizados ao longo da gestação, tais como ecocardiograma e ultrassonografia fetal (MAXIMILIANO *et al.*, 2024). As manifestações clínicas de pacientes com cardiopatias congênitas são distintas a cada caso, podendo variar desde defeitos leves até malformações complexas, às vezes incompatíveis com a vida e que necessitam de intervenção médica imediata (SILVA *et al.*, 2018). Uma das abordagens terapêuticas mais comuns é a cirurgia cardíaca, necessária para correção de defeitos anatômicos visando a melhora na função cardíaca e possibilitar um melhor fluxo sanguíneo (CARVALHO *et al.*, 2024). Além da abordagem cirúrgica, dependendo do caso, podem ser utilizadas estratégias como cateterismo cardíaco intervencionista (MAXIMILIANO *et al.*,

2024). O tratamento requer abordagem multidisciplinar, incluindo ferramentas medicamentosas e programas de reabilitação cardíaca (NEVES *et al.*, 2020). Para além das abordagens convencionais, inúmeros estudos e avanços vêm sendo realizados para explorar possibilidades dentro da área. Dentre elas, resalta-se as terapias com células-tronco, terapia gênica e o uso de biomateriais para reparos cardíacos (MAXIMILIANO *et al.*, 2024).

Nas últimas décadas, tem-se reconhecido que processos inflamatórios e imunológicos exercem papel fundamental na fisiopatologia das cardiopatias congênitas, contribuindo para o remodelamento miocárdico, fibrose e disfunção endotelial. Evidências sugerem que alterações nas respostas imunes inatas e adaptativas, incluindo ativação de citocinas pró-inflamatórias e desequilíbrio entre mecanismos de defesa e reparo tecidual, podem influenciar tanto a gravidade quanto a evolução clínica dessas condições. Diante desse panorama, as terapias imunobiológicas emergem como uma alternativa inovadora e complementar às abordagens convencionais, voltadas à modulação de vias específicas do sistema imune, buscando atenuar processos inflamatórios e prevenir a progressão do dano cardíaco. Esses agentes, produzidos por biotecnologia e originalmente empregados em doenças autoimunes e inflamatórias sistêmicas, atuam no bloqueio de citocinas, receptores e células imunes específicos, com o intuito de reduzir processos de inflamação crônica e prevenir o remodelamento patológico do miocárdio. Tais avanços, impulsionados pelos progressos na imunologia cardiovascular, configuram um novo campo de investigação na cardiologia contemporânea, abrindo perspectivas para terapias mais personalizadas e eficazes no tratamento das cardiopatias congênitas (SILVA *et al.*, 2023; TORRES *et al.*, 2024; ZHANG *et al.*, 2025).

Este capítulo tem como objetivo apresentar os principais aspectos atuais do uso de imunobiológicos em pacientes com cardiopatias congênitas, oferecendo uma análise detalhada das abordagens existentes até 2025. Inicialmente, serão discutidos os conceitos gerais das cardiopatias congênitas, incluindo etiologia, fisiopatologia e os principais desafios relacionados ao diagnóstico e às terapias convencionais. Em seguida, serão exploradas as indicações para o uso de imunobiológicos, com ênfase nas evidências e atualizações mais recentes. Por fim, o capítulo abordará as terapias, suas limitações atuais e as perspectivas futuras para o avanço do tratamento dessas condições.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura desenvolvida com o objetivo de identificar, reunir e analisar as evidências científicas mais recentes acerca do uso de terapias imunobiológicas em cardiopatias congênitas, explorando seus mecanismos de ação, aplicações clínicas e perspectivas futuras. A busca foi realizada nas bases de dados PubMed e SciELO, utilizando a estratégia de pesquisa avançada com os descritores: “*imunobiológicos*” AND “*cardiopatía congênita*”, em idiomas português e inglês. Foram incluídos artigos publicados até o ano de 2025, priorizando aqueles com relevância clínica, metodológica e teórica, e excluídos estudos com baixa credibilidade científica, desatualizados ou que não apresentavam relação direta com o tema proposto.

Os resultados obtidos foram organizados e analisados de forma descritiva e comparativa, buscando-se integrar as principais evidências disponíveis sobre a interação entre mecanismos imunológicos e fisiopatologia das cardiopatias congênitas, bem como o potencial terapêutico

da imunomodulação. Essa abordagem metodológica permitiu construir uma visão ampla e crítica sobre o estado atual da pesquisa e as tendências emergentes no uso de imunobiológicos como alternativa terapêutica complementar no campo da cardiologia congênita.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A resposta imunológica exerce papel determinante na fisiopatologia das cardiopatias congênitas, influenciando tanto a lesão tecidual quanto os mecanismos de remodelamento miocárdico subsequentes. Em crianças com essas doenças, especialmente quando cianóticas, observam-se níveis elevados de citocinas inflamatórias como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina-6 (IL-6) e proteína C-reativa (PCR), além do aumento de marcadores apoptóticos, como a caspase-3, e de remodelamento como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) (NASSEF *et al.*, 2014).

O TNF- α e a IL-6 são reconhecidos como citocinas-chave na modulação da função cardíaca, promovendo ativação de genes inflamatórios, apoptose e desequilíbrio entre metaloproteínas e seus inibidores, favorecendo hipertrofia, fibrose e redução da contratilidade ventricular (LI *et al.*, 2021). A IL-1 β , por sua vez, apresenta efeito inotrópico negativo e prejudica a responsividade β -adrenérgica, intensificando a disfunção miocárdica. Nas cardiopatias congênitas, a hipóxia crônica e o estresse hemodinâmico estimulam ainda mais a liberação dessas citocinas, enquanto o aumento de VEGF, embora inicialmente adaptativo, pode contribuir para remodelamento patológico e disfunção endotelial (SINGAMPALLI *et al.*, 2021). Essas alterações configuram um estado inflamatório persistente que sustenta a lesão estrutural e funcional do miocárdio. A compreensão

desses mecanismos tem relevância clínica direta, uma vez que terapias voltadas à modulação da resposta inflamatória mostraram impacto positivo sobre o curso das doenças cardiovasculares. O bloqueio seletivo da interleucina-1 β por meio do anticorpo monoclonal canakinumabe reduziu significativamente a recorrência de eventos cardiovasculares, independentemente do perfil lipídico, validando o papel da via inflamatória na progressão do dano cardíaco (RIDKER *et al.*, 2017).

Em contrapartida, a interleucina-10 (IL-10) exerce um papel protetor e anti-inflamatório na fisiopatologia das cardiopatias congênitas. Essa citocina atua inibindo a produção de mediadores pró-inflamatórios como TNF- α e IL-6, levando a uma redução da ativação de macrófagos e atenuando o dano tecidual secundário. Dessa forma, níveis adequados de IL-10 contribuem para conter a progressão da lesão miocárdica e favorecer um remodelamento cardíaco mais equilibrado.

Da mesma forma, a sua redução, associada a elevação dos níveis séricos de IL-6 e TNF- α , gera um desequilíbrio citocínico associado a pior prognóstico de desfechos cardiovasculares. Estudos demonstram que esse padrão é frequentemente observado em crianças com cardiopatias congênitas como a coarctação da aorta e, resulta na perda do controle inflamatório, favorecendo fibrose vascular, remodelamento patológico e pior função miocárdica. De forma semelhante, síndromes genéticas associadas a cardiopatias congênitas, como a síndrome de Turner e a deleção 22q11.2, também exibem baixa expressão de IL-10 e aumento de citocinas pró-fibróticas como IL-6 e TGF- β , perpetuando um estado inflamatório crônico (SINGAMPALLI *et al.*, 2021).

A compreensão desses mecanismos tem relevância clínica direta, uma vez que terapias voltadas à modulação da resposta inflamatória

demonstram impacto positivo sobre o curso das doenças cardiovasculares. O bloqueio seletivo da interleucina-1 β por meio do anticorpo monoclonal canakinumabe reduziu significativamente a recorrência de eventos cardiovasculares, independentemente do perfil lipídico, reforçando o papel da via inflamatória na progressão do dano cardíaco (RIDKER *et al.*, 2017).

Em síntese, as cardiopatias congênitas não representam apenas malformações estruturais, mas condições em que a ativação imunológica e a inflamação sustentam o remodelamento cardíaco e a disfunção progressiva. O estudo das citocinas e das vias de sinalização envolvidas fornece base para estratégias terapêuticas de imunomodulação, com potencial de melhorar o prognóstico desses pacientes (NASSEF *et al.*, 2014; LI *et al.*, 2021; SINGAMPALLI *et al.*, 2021).

Definição e classificação dos mecanismos de ação dos imunobiológicos

As terapias imunobiológicas correspondem a agentes terapêuticos obtidos por biotecnologia, capazes de modular de forma seletiva componentes específicos do sistema imunológico (IMBACH, 2018). Diferentemente das terapias imunossupressoras convencionais, que promovem supressão generalizada da resposta imune, os imunobiológicos apresentam ação direcionada a moléculas ou células envolvidas em vias patogênicas determinadas, permitindo maior especificidade farmacodinâmica e melhor perfil de segurança (YOON & WATSON, 2014; BSTEH, 2023). Os imunobiológicos compreendem uma ampla classe de produtos derivados de técnicas de engenharia genética e biologia molecular, incluindo anticorpos monoclonais, proteínas de fusão, citocinas recombinantes, antagonistas de receptores e terapias celulares ou gênicas (ROSENBERG & MOORE, 1994; IMBACH, 2018).

Entre essas categorias, destacam-se os anticorpos monoclonais (mAbs), moléculas altamente específicas capazes de reconhecer epítopos antigênicos e bloquear interações patológicas entre mediadores inflamatórios e seus receptores, atuando de maneira precisa em alvos imunológicos definidos (BSTEH, 2023). Já as proteínas de fusão representam estruturas híbridas formadas pela combinação de porções de receptores e imunoglobulinas, que funcionam como “receptores armadilhas”, neutralizando citocinas solúveis e modulando a resposta inflamatória sistêmica (YOON & WATSON, 2014).

Outra categoria relevante é a das citocinas recombinantes e de seus antagonistas, que exercem papel modulador direto sobre a resposta imune. Essas moléculas podem tanto amplificar vias anti-inflamatórias, como as mediadas por IL-10 e interferon- β , quanto inibir a ação de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 β e TNF- α , frequentemente implicadas no dano miocárdico e na progressão de processos fibrogênicos (IMBACH, 2018; GULLESTAD, 2001). Por fim, as terapias celulares e gênicas despontam como abordagens emergentes de imunomodulação avançada. Elas utilizam células imunes modificadas ou vetores genéticos capazes de interferir em vias inflamatórias, autoimunes ou fibrogênicas de forma sustentada, abrindo perspectivas para intervenções mais duradouras e específicas em contextos cardiovasculares complexos (HAN *et al.*, 2013; PAPAMICHAIL *et al.*, 2024).

A diversidade estrutural e funcional dessas moléculas permite uma modulação imunológica direcionada, favorecendo o controle de processos patológicos específicos com mínima interferência nas funções imunes fisiológicas. Essa seletividade, associada ao potencial de combinação com terapias convencionais, coloca os imunobiológicos como uma das frentes mais promissoras da medicina personalizada

contemporânea (IMBACH, 2018; DAMJANOV *et al.*, 2014).

Alvos terapêuticos e relevância cardiovascular

Nas cardiopatias congênitas, evidências crescentes apontam que a inflamação crônica e a autoimunidade desempenham papéis centrais em processos de remodelamento miocárdico, fibrose intersticial e disfunção endotelial (DAMJANOV *et al.*, 2014; BLAGOV *et al.*, 2025). Assim, os imunobiológicos têm sido investigados como potenciais moduladores desses mecanismos, com atuação em três grandes eixos fisiopatológicos inter-relacionados.

O primeiro eixo refere-se à modulação inflamatória, com bloqueio de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α , IL-6 e IL-1, além da inibição da ativação de macrófagos e linfócitos T efetores, que contribuem para o dano tecidual e a disfunção ventricular (GULLESTAD, 2001; PAPAMICHAIL *et al.*, 2024). O segundo eixo envolve o controle da resposta autoimune, por meio da regulação da ativação linfocitária e da supressão da produção de autoanticorpos direcionados contra antígenos cardíacos, como a miosina e proteínas da matriz extracelular, mecanismos intimamente ligados à perpetuação da lesão miocárdica (HAN *et al.*, 2013). Por fim, o terceiro eixo diz respeito à atenuação dos processos fibrogênicos e de remodelamento, com interferência em vias mediadas por TGF- β e metaloproteinases da matriz (MMPs), reduzindo a deposição de colágeno, a rigidez ventricular e as alterações estruturais progressivas associadas à evolução das cardiopatias congênitas (DAMJANOV *et al.*, 2014; BLAGOV *et al.*, 2025).

Esses mecanismos integrados reforçam o potencial das terapias imunobiológicas como alternativas inovadoras e complementares às

estratégias tradicionais de manejo das alterações estruturais e inflamatórias do coração congênito. Embora a aplicação clínica ainda esteja em fase experimental, os resultados preliminares sugerem que a imunomodulação específica pode representar um novo paradigma no tratamento das cardiopatias congênitas, promovendo não apenas a estabilização funcional, mas também a possível reversão de danos estruturais a longo prazo (BSTECH, 2023; HAN *et al.*, 2013).

Diferenças em relação às terapias imunossupressoras clássicas

Os imunossupressores convencionais, como corticosteroides, ciclosporina e azatioprina, exercem efeito amplo sobre a resposta imune, reduzindo globalmente a proliferação linfocitária e a síntese de citocinas (YOON & WATSON, 2014). Embora eficazes em condições inflamatórias agudas, esses fármacos apresentam elevada toxicidade sistêmica, risco infeccioso e efeitos metabólicos adversos (ROSENBERG & MOORE, 1994). Em contraste, os imunobiológicos proporcionam imunomodulação seletiva, com interferência direta em alvos moleculares específicos e mínima supressão global da imunidade (IMBACH, 2018; DAMJANOV *et al.*, 2014). Essa seletividade confere vantagens clínicas relevantes, incluindo menor incidência de infecções oportunistas, maior previsibilidade farmacocinética e possibilidade de terapia personalizada conforme o perfil imunológico do paciente (PAPAMICHAIL *et al.*, 2024).

Em síntese, os imunobiológicos representam um avanço paradigmático no tratamento das doenças cardiovasculares de base imunoinflamatória, incluindo as cardiopatias congênitas, ao possibilitar intervenção precisa em vias moleculares-chave do remodelamento cardíaco e da fibrose (BLAGOV *et al.*, 2025; GULLES-

TAD, 2001). Sua aplicação em contextos congênitos ainda se encontra em estágio experimental, mas os resultados preliminares indicam potencial significativo para redefinir estratégias terapêuticas futuras (HAN *et al.*, 2013; DAM-JANOV *et al.*, 2014).

Aplicações no cenário das cardiopatias congênitas

O avanço das terapias imunobiológicas trouxe novas perspectivas para o manejo das cardiopatias congênitas, especialmente em contextos nos quais a inflamação, a autoimunidade e a fibrose miocárdica desempenham papel relevante na progressão da doença. Embora o tratamento convencional ainda se baseie em correção cirúrgica, medicamentos e dispositivos, a compreensão de que o sistema imune participa ativamente no remodelamento cardíaco tem estimulado o interesse em abordagens imunomoduladoras (GÓMEZ-ROMÁN *et al.*, 2021).

Entre as situações clínicas de maior interesse, destacam-se as síndromes genéticas associadas à disfunção imunológica, a miocardite e os processos autoimunes materno-fetais. Em pacientes com síndrome de Down e cardiopatia congênita, por exemplo, foi identificado um perfil inflamatório diferenciado, com níveis reduzidos de IL-10, IL-6 e IL-8, e aumento de GM-CSF e eritropoetina, sugerindo uma resposta imune peculiar e potencialmente modulável (CARDOSO *et al.*, 2022). Essa variação na expressão de citocinas pode influenciar a recuperação pós-operatória e o grau de remodelamento cardíaco, indicando que a imunomodulação pode vir a ter papel terapêutico também em populações geneticamente predispostas.

A miocardite, frequentemente observada em crianças com CC, representa outro campo promissor para o uso de terapias biológicas. O bloqueio da interleucina-1 (IL-1) com o antagonista Anakinra tem se mostrado eficaz em casos

de miocardite fulminante pediátrica, promovendo melhora rápida da função ventricular e controle da inflamação (KANG *et al.*, 2022). Esses resultados, embora obtidos fora do contexto exclusivo das CC, reforçam a possibilidade de aplicar a imunomodulação a quadros inflamatórios secundários a defeitos congênitos, especialmente naqueles com disfunção ventricular e fibrose residual.

Outro cenário relevante envolve os mecanismos autoimunes materno-fetais. A presença de autoanticorpos anti-SSA/Ro e anti-SSB/La está associada ao bloqueio cardíaco congênito, resultado da inflamação do sistema de condução cardíaco fetal (REED *et al.*, 2023). Modelos experimentais também demonstram que a imunização materna contra a miocina cardíaca pode induzir malformações cardíacas estruturais em fetos de ratos, reforçando o papel da autoimunidade na gênese de algumas cardiopatias congênitas (HSU *et al.*, 2014). Esses achados abrem novas perspectivas para terapias preventivas no período pré-natal, ainda que de forma experimental.

No contexto pós-cirúrgico, o controle da inflamação e da fibrose tem se mostrado fundamental para evitar disfunção ventricular e deterioração hemodinâmica. A modulação de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 e IL-6, pode atenuar o processo fibrogênico e limitar o remodelamento adverso do miocárdio (VALLÉE *et al.*, 2023). Além disso, estudos em doenças cardiovasculares inflamatórias sugerem que o bloqueio seletivo da IL-1 β , por meio de agentes como o canakinumabe, reduz eventos cardíacos recorrentes, o que reforça o potencial translacional dessas terapias para as CC (RIDKER *et al.*, 2017).

Apesar do entusiasmo crescente, ainda existem limitações importantes. A maioria dos estudos disponíveis é experimental ou baseada em séries de casos, sem ensaios clínicos robustos

em pacientes com cardiopatia congênita. Os riscos de imunossupressão e infecção também merecem atenção, especialmente em crianças e indivíduos com comorbidades imunológicas, como ocorre em algumas síndromes genéticas. Além disso, a heterogeneidade anatômica e fisiopatológica das CC dificulta a padronização de protocolos terapêuticos e a extrapolação de resultados (GÓMEZ-ROMÁN *et al.*, 2021).

Assim, o uso de terapias imunobiológicas em cardiopatias congênitas ainda se encontra em fase inicial, mas apresenta um potencial transformador para a cardiologia moderna, unindo o conhecimento imunológico à prática clínica tradicional.

Segurança e efeitos adversos

Diante do avanço das terapias imunobiológicas como alternativas promissoras para modular respostas inflamatórias em cardiopatias congênitas, torna-se essencial discutir os aspectos que desafiam sua aplicação clínica, uma vez que ainda enfrenta importantes limitações de segurança e aplicabilidade. Nesse sentido, o entendimento dos riscos imunológicos, efeitos adversos sistêmicos, dilemas éticos, peculiaridades pediátricas e restrições de acesso é indispensável para que essas terapias possam ser incorporadas de forma segura e equitativa na prática assistencial (SINGAMPALLI *et al.*, 2021; JUI *et al.*, 2021).

A segurança do uso de terapias imunobiológicas em pacientes com cardiopatias congênitas permanece uma grande lacuna da literatura científica. Embora o papel da inflamação e da modulação imunológica na fisiopatologia dessas doenças esteja bem documentado, especialmente pela participação de citocinas que interferem diretamente na resposta inflamatória envolvida no remodelamento miocárdico, há poucos ensaios clínicos publicados que avaliam o uso de agentes biológicos nessas populações

(SINGAMPALLI *et al.*, 2021; JUI *et al.*, 2021). A maior parte do conhecimento disponível até o momento deriva de estudos experimentais e análises do perfil imunológico de crianças com CC, além de experiências clínicas em condições correlatas, como a síndrome pós-pericardiectomia e a pericardite recorrente pediátrica, nas quais o bloqueio de IL-1 tem mostrado benefício terapêutico e perfil de segurança aceitável. Devido aos efeitos adversos leves relatados nessas condições correlatas, levantam-se questionamentos sobre a possibilidade de extrapolar esses dados para condições próximas de cardiopatias congênitas (GÓMEZ-ROMÁN *et al.*, 2021).

Os efeitos adversos mais frequentemente descritos em estudos pediátricos envolvendo patologias cardíacas e uso de imunobiológicos incluem infecções bacterianas e virais, sobretudo de vias respiratórias superiores, reações locais autolimitadas no sítio de aplicação e raros relatos de citopenias transitórias e elevação discreta de transaminases (MOTA *et al.*, 2015; IMAZIO *et al.*, 2021). Em diretrizes de segurança para imunobiológicos, também são descritos riscos teóricos de reativação de vírus latentes como HBV, HSV e CMV e hipersensibilidade sistêmica geralmente reversível em casos isolados (SBIM, 2024). Diante dessa predisposição, o uso de imunobiológicos deve ser cuidadosamente avaliado, preferencialmente em centros especializados, com acompanhamento conjunto de cardiologia, imunologia e infectologia pediátrica, a fim de minimizar riscos infecciosos e metabólicos e garantir segurança, apoio emocional e monitorização integral (CFM, 2019).

Em vista disso, antes de iniciar imunobiológicos recomenda-se triagem para tuberculose latente, hepatites virais e HIV, além de hemograma e avaliação da função hepática e renal,

conforme recomendações de segurança para terapias biológicas (MOTA *et al.*, 2015). A atualização vacinal deve ser realizada previamente, evitando vacinas de vírus vivos durante o tratamento e por um intervalo após a suspensão, conforme diretrizes para pacientes imunossuprimidos (SBIM, 2024). Durante o uso, monitorar febre persistente, sintomas respiratórios e alterações hematológicas/hepáticas é prudente, dado o perfil de eventos adversos descrito em populações pediátricas com envolvimento cardíaco e em programas de farmacovigilância (MOTA *et al.*, 2015; IMAZIO *et al.*, 2021). No pós-operatório de cardiopatias congênitas, a vigilância deve ser intensificada em razão da resposta inflamatória sistêmica associada a maior risco de complicações (MACHADO *et al.*, 2022).

Considerações pediátricas

Além das questões de segurança, o uso de terapias imunobiológicas no contexto das cardiopatias congênitas pediátricas levanta múltiplas reflexões clínicas e éticas que ultrapassam o simples uso *off-label*. Em primeiro lugar, a prescrição fora da bula é prática frequente em cardiologia pediátrica: estudos mostram que cerca de 78% das crianças hospitalizadas com cardiopatias congênitas recebem ao menos um medicamento em uso *off-label*. Essa condição impõe desafios éticos e clínicos que exigem justificativa científica rigorosa, consentimento livre e esclarecido e a participação ativa da família em todas as etapas da decisão terapêutica (JITCÃ *et al.*, 2024).

As crianças não podem oferecer consentimento legal pleno, mas sua capacidade em desenvolvimento para compreender deve ser respeitada, de forma que a prática ética em pediatria requer envolver as crianças nas discussões de acordo com seu grau de maturidade, reco-

nhecendo sua autonomia emergente e seu direito de participar das decisões que afetam sua saúde. Dessa maneira, o princípio de assentimento da criança deve ser valorizado, buscando sempre conciliar os valores de beneficência e não maleficência com o consentimento dos responsáveis, especialmente em contextos de intervenções invasivas ou de alto risco, como cirurgias cardíacas (ALDERSON, 2022). A comunicação com a família deve esclarecer riscos, incertezas, expectativa realista de benefícios e alternativas, especialmente em terapias com evidência limitada (LYNCH & KIRSCH, 2022).

Acesso ao SUS

No contexto do sistema público de saúde, o acesso às terapias imunobiológicas representa um desafio ampliado diante das barreiras estruturais e econômicas. Dessa forma, no SUS, a incorporação de novas tecnologias depende da avaliação da CONITEC, que considera critérios de efetividade, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário antes de autorizar a inclusão no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) (CONITEC, 2024). Embora imunobiológicos como “Tocilizumabe”, “Infliximabe” e “Etanercepte” já estejam incorporados ao SUS para o tratamento de doenças autoimunes, não há, até o momento, registro público de recomendação da CONITEC que contemple o uso dessas terapias em cardiopatias congênitas pediátricas.

Diversos estudos evidenciam que a judicialização da saúde, especialmente para medicamentos de alto custo, tornou-se um meio frequente de acesso fora das indicações oficiais, o que pode aprofundar desigualdades regionais e expor fragilidades no processo de incorporação tecnológica do SUS (VIEIRA, 2023). Embora os dados específicos para imunobiológicos em

cardiopatias congênitas sejam incipientes, o padrão observado sugere que áreas com menor estrutura de apoio jurídico ou equipes médicas especializadas podem enfrentar barreiras maiores no acesso a essas terapias.

Diante desse panorama, a literatura em bioética pediátrica e políticas públicas de saúde ainda precisa explorar a incorporação de terapias de alto custo em doenças raras, equilibrando inovação científica, responsabilidade social e sustentabilidade financeira. Assim, a incorporação responsável de imunobiológicos em cardiopatias congênitas depende não apenas de evidências clínicas robustas, mas também de políticas que integrem ciência, ética e gestão equitativa dos recursos do SUS (DJORDEVIC, 2023; ZIMMERMANN *et al.*, 2021).

Perspectivas futuras

As perspectivas futuras das terapias imunobiológicas em cardiopatias congênitas apontam para um cenário de crescente integração entre imunologia, genética e medicina cardiovascular, com o objetivo de desenvolver estratégias terapêuticas mais precisas e personalizadas. A identificação de biomarcadores inflamatórios e genéticos poderá permitir a seleção individualizada de pacientes que se beneficiem da imunomodulação, favorecendo uma abordagem preventiva e direcionada. Além disso, o avanço de técnicas como a terapia gênica e as terapias celulares promete ampliar o potencial de regeneração miocárdica e controle do remodelamento cardíaco, atuando de forma complementar às cirurgias corretivas e aos tratamentos convencionais.

Paralelamente, espera-se um aumento na realização de ensaios clínicos multicêntricos voltados à população pediátrica e neonatal, visando estabelecer protocolos seguros, doses adequadas e perfis de risco-benefício específicos.

A incorporação dessas terapias ao SUS dependerá não apenas de evidências clínicas robustas, mas também da formulação de políticas públicas sustentáveis e equitativas que garantam o acesso a tecnologias inovadoras. Assim, o futuro das terapias imunobiológicas nas cardiopatias congênitas tende a consolidar-se como um campo interdisciplinar, capaz de unir ciência básica, bioética e prática clínica em prol de uma cardiologia personalizada e imunomoduladora.

CONCLUSÃO

Os avanços recentes na compreensão da fisiopatologia das cardiopatias congênitas evidenciam que essas doenças vão muito além de simples malformações anatômicas, envolvendo mecanismos complexos de inflamação e remodelamento miocárdico mediados por respostas imunológicas específicas. A ativação de citocinas pró-inflamatórias (como TNF- α , IL-6 e IL-1 β), o desequilíbrio entre mediadores inflamatórios e anti-inflamatórios (IL-10) e a participação de fatores de crescimento e apoptose sustentam um estado inflamatório crônico que contribui para a progressão do dano cardíaco, fibrose e disfunção endotelial. Tais achados reforçam a importância de se considerar a imunomodulação como estratégia terapêutica complementar ao manejo convencional das CC.

A imunomodulação cardiovascular, por meio de terapias imunobiológicas, representa uma das inovações mais promissoras da medicina personalizada contemporânea. Diferentemente dos imunossupressores clássicos, os imunobiológicos atuam de forma seletiva em vias moleculares-chave, bloqueando citocinas, receptores e células imunes específicas, com potencial para reduzir inflamação crônica, limitar o remodelamento patológico e, possivelmente, reverter danos estruturais. Resultados preliminares em situações clínicas como miocardite, síndromes

genéticas e processos autoimunes materno-fetais sugerem benefícios relevantes, incluindo melhora da função ventricular, controle da inflamação e redução de eventos cardíacos recorrentes.

No entanto, a implementação clínica dessas terapias ainda enfrenta desafios significativos. As principais limitações incluem a escassez de ensaios clínicos robustos em populações pediátricas com cardiopatias congênitas, o risco de efeitos adversos (principalmente infecções e citopenias) e dilemas éticos relacionados ao uso *off-label* em crianças. Em relação ao contexto do SUS, o acesso às terapias imunobiológicas enfrenta barreiras estruturais e econômicas, pois sua incorporação depende da avaliação cri-

teriosa de efetividade, segurança e custo-efetividade pela CONITEC. A judicialização do acesso a medicamentos de alto custo evidencia desigualdades regionais e limitações do sistema público, ressaltando a necessidade de políticas públicas que conciliam inovação científica, equidade e sustentabilidade financeira.

Em síntese, as terapias imunobiológicas representam um campo emergente com potencial de transformar o manejo das cardiopatias congênitas, integrando imunologia, genética e cardiologia em uma abordagem personalizada. O futuro dessa área depende da consolidação de evidências clínicas robustas, da superação de barreiras éticas e econômicas e da incorporação responsável dessas tecnologias ao sistema de saúde.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALDERSON, P. Children's consent and ethical practice in pediatric care. London: Routledge, 2022.
- BLAGOV, A.V. *et al.* Cytokines are the basis of the development and suppression of inflammation in atherosclerosis. *Revista de Cardiovascular Medicine*, v. 26, 2025. doi: 10.31083/RCM26421.
- BSTEHL, G. Monoclonal antibodies: a revolution in immunology and medicine. *Immunome Research*, v. 19, 2023. doi: 10.35248/1745-7580.23.19.229.
- CARDOSO, A. *et al.* Interleukin-10 induces interferon- γ -dependent emergency myelopoiesis. *Cell Reports*, v. 37, 2021. doi: 10.1016/j.celrep.2021.109887.
- CARVALHO, B.A.B. *et al.* Cardiopatias congênitas: da fisiopatologia ao tratamento: reconhecimento e intervenções. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, v. 6, 2024. doi: 10.36557/2674-8169.2024v6n11p2612-2627.
- COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS - CONITEC. Relatórios de recomendação. Brasília: Ministério da Saúde, 2024.
- CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA - CFM. Código de ética médica. Brasília: CFM, 2019.
- DAOU, D. Inflammatory mechanisms in heart failure with preserved ejection fraction. *Physiology*, v. 38, 2023. doi: 10.1152/physiol.00004.2023.
- DAMJANOV, N. *et al.* Biologics, cardiovascular effects and cancer. *BMC Medicine*, v. 12, p. 48, 2014. doi: 10.1186/1741-7015-12-48.
- DJORDJEVIC, D. Ethical challenges and opportunities in the development and deployment of high-cost therapies. *Journal of Medical Ethics*, v. 7, 2023. doi: 10.1177/27550834231177507.
- GÓMEZ-ROMÁN, J.J. *et al.* Usefulness of interleukin-1 receptor antagonist in refractory post-pericardiotomy syndrome in children. *Anales de Pediatría*, 2021.
- GULLESTAD, L. Cytokines as new treatment targets in chronic heart failure. *Trials*, v. 2, p. 271, 2001. doi: 10.1186/cvm-2-6-271.
- HAN, L.N. *et al.* Advances in monoclonal antibody application in myocarditis. *Journal of Clinical Immunology*, v. 33, p. 456, 2013. doi: 10.1631/jzus.BQICC711.
- IMAZIO, M. *et al.* Interleukin-1 blockers in pericardial diseases. *European Heart Journal*, v. 42, p. 2620, 2021. doi: 10.1136/heartjnl-2020-318869.
- IMBACH, P., editor. Antibody therapy: substitution, immunomodulation, monoclonal immunotherapy. Cham: Springer, 2018.
- JÎTCĂ, G. *et al.* Off-label drug use in pediatric cardiology: ethical and clinical implications. *Journal of Clinical Medicine*, v. 13, e6051, 2024.
- JUI, E. *et al.* The immune and inflammatory basis of acquired pediatric cardiac disease. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, v. 8, e701224, 2021. doi: 10.3389/fcvm.2021.701224.
- LINHARES, I.C. *et al.* Importância do diagnóstico precoce das cardiopatias congênitas: uma revisão integrativa. *Revista Eletrônica Acervo Científico*, v. 35, e8621, 2021. doi: 10.25248/reac.e8621.2021.
- LYNCH, S. & KIRSCH, R. Shared decision-making in complex pediatric care: balancing ethics and empathy. *Journal of Patient Experience*, 2024.
- MACHADO, D. *et al.* Inflammatory response in congenital heart surgery with cardiopulmonary bypass. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 118, p. 561, 2022.
- MAXIMILIANO, J.V.V.T. *et al.* Avanços e desafios no diagnóstico e tratamento de cardiopatias congênitas: uma revisão sistemática. *Periódicos Brasil. Pesquisa Científica*, v. 3, p. 90, 2024. doi: 10.36557/pbpc.v3i1.12.
- MOTA, L.M.H. *et al.* Recomendações de segurança e monitoramento no uso de agentes biológicos em doenças autoimunes. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 55, p. 281, 2015.
- NEVES, R.A.M.S. *et al.* Cardiopatias congênitas: manifestações clínicas e tratamento. *Revista Científica Online*, v. 12, 2020.
- PAPAMICHAIL, A. *et al.* Targeting key inflammatory mechanisms underlying heart failure: a comprehensive review. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 25, 2024. doi: 10.3390/ijms25010510.
- ROSENBERG, M. & MOORE, G., editors. The pharmacology of monoclonal antibodies. Berlin: Springer, 1994.

SILVA, L.D.C. *et al.* Diagnóstico precoce das cardiopatias congênitas: uma revisão integrativa. *Journal of Management & Primary Health Care*, v. 9, 2018. doi: 10.14295/jmphc.v9i0.336.

SINGAMPALLI, K.L. *et al.* Congenital heart disease: an immunological perspective. *Frontiers in Immunology*, v. 12, e708780, 2021. doi: 10.3389/fcvm.2021.701375.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÕES - SBIM. Calendário de vacinação e recomendações para pacientes imunossuprimidos. São Paulo: SBIm, 2024.

VIEIRA, F.S. Judicialization and right to health in Brazil: a trajectory of matches and mismatches. *Revista de Saúde Pública*, v. 57, e1, 2023. doi: 10.11606/s1518-8787.2023057004579.

ZHANG, X. Molecular genetics of congenital heart disease. *Science China Life Sciences*, v. 68, p. 2225, 2025. doi: 10.1007/s11427-024-2861-9.

ZIMMERMANN, B.M. *et al.* A systematic review of moral reasons on orphan drug reimbursement for rare diseases. *Frontiers in Pharmacology*, v. 12, e674464, 2021. doi: 10.1186/s13023-021-01925-y.