

Miocardite: uma das faces da cardiotoxicidade decorrente do uso de antineoplásicos

Myocarditis: one of the faces of cardiotoxicity resulting from the use of anticancer drugs

Miocarditis: una de las caras de la cardiotoxicidad resultante del uso de medicamentos contra el cáncer

Mônica Regina Hosannah Silva e Silva¹, Paula Rita Leite da Silva², João Marcos Bemfica Barbosa Ferreira².

RESUMO

Objetivo: Descrever, a partir da literatura científica, a miocardite como cardiotoxicidade decorrente do uso de quimioterápicos e imunoterápicos nos pacientes oncológicos. **Métodos:** Estudo de Revisão Integrativa da Literatura de natureza qualitativa com abordagem descritiva e exploratória. Utilizou-se as bases de dados Scielo, Pubmed e Scopus. A análise dos dados incluiu a pré-análise, exploração do material e tratamento dos dados. Após a seleção e análise crítica, os estudos foram dispostos em quadro sinóptico para a definição e composição das categorias analíticas que responderam à pergunta norteadora da pesquisa. **Resultados:** Foram encontrados 10 artigos condizentes com nosso objetivo. Tanto a quimioterapia como a imunoterapia são consideradas tratamentos que causam cardiotoxicidade com frequência nos pacientes oncológicos. **Considerações finais:** Foi possível considerar os principais pontos da relação quimioterápicos e imunoterápicos oncológicos e os efeitos cardiovasculares. A cardiotoxicidade é um dos eventos adversos mais expressivos durante o tratamento oncológico, sendo responsável pelas complicações cardiovasculares no paciente com câncer. A miocardite emergiu como uma toxicidade grave associada tratamento com antineoplásicos, embora não apresente casos frequentes.

Palavras-Chave: Cardiotoxicidade, Miocardite, Neoplasias, Agente antineoplásico, Imunoterapia.

ABSTRACT

Objective: To describe, from the scientific literature, myocarditis as cardiotoxicity resulting from the use of chemotherapy and immunotherapy in cancer patients. **Methods:** An integrative literature review study of a qualitative nature with an exploratory descriptive approach. The following databases were used Scielo, Pubmed and Scopus. Data analysis included pre-analysis, material exploration and data processing. After the critical analysis, the studies were selected for analysis and analysis for the definition and composition of the analytical categories that answered the north question of the question. **Results:** Ten articles were found consistent with our objective. Both chemotherapy and immunotherapy are treatments that are common in cancer patients. **Final considerations:** It was possible to consider the main points of relationship between chemotherapeutic and immunotherapeutic oncology and cardiovascular effects. Cardiotoxicity is one of the most significant adverse events during cancer treatment, being responsible for complications in cancer patients. Myocarditis has emerged as a serious toxicity associated with antineoplastic treatment, although it appears to be infrequent cases.

Keywords: Cardiotoxicity, Myocarditis, Neoplasms, Antineoplastic agent, Immunotherapy.

¹ Fundação de Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM), Manaus - AM.

² Universidade do Estado do Amazonas (UEA), Manaus - AM.

RESUMEN

Objetivo: Describir, a partir de la literatura científica, la miocarditis como cardiotoxicidad resultante del uso de quimioterapia e inmunoterapia en pacientes oncológicos. **Métodos:** Estudio integrador de revisión bibliográfica de carácter cualitativo con enfoque descriptivo exploratorio. Se utilizaron las siguientes bases de datos Scielo, Pubmed y Scopus. El análisis de datos incluyó análisis previo, exploración de materiales y procesamiento de datos. Después del análisis crítico, los estudios fueron seleccionados para análisis y análisis para la definición y composición de las categorías analíticas que respondieron a la pregunta norte de la pregunta. **Resultados:** Se encontraron 10 artículos consistentes con nuestro objetivo. Tanto la quimioterapia como la inmunoterapia se consideran tratamientos que a menudo causan cardiotoxicidad en pacientes con cáncer. **Consideraciones finales:** Fue posible considerar los principales puntos de relación entre la oncología quimioterapéutica e inmunoterapéutica y los efectos cardiovasculares. La cardiotoxicidad es uno de los eventos adversos más significativos durante el tratamiento del cáncer, siendo responsable de las complicaciones en los pacientes oncológicos. La miocarditis ha surgido como una toxicidad grave asociada al tratamiento antineoplásico, aunque al parecer no presenta casos frecuentes.

Palabras clave: Cardiotoxicidad, Miocarditis, Neoplasias, Agente antineoplásico, Inmunoterapia.

INTRODUÇÃO

O avanço tecnológico e científico traz novos avanços terapêuticos para as doenças oncológicas, levando ao aumento da sobrevivência dos indivíduos com câncer. No entanto, essa modificação induz risco de vida ou leva à morbidade a longo prazo desses pacientes, com desenvolvimento de doenças cardiovasculares, relacionadas à toxicidade causada pelos medicamentos (HERRMANN J, 2020).

A doença oncológica no Brasil no triênio de 2020-2022 tem uma estimativa de ocorrência de 625 mil casos novos de câncer, sendo mais frequente o de pele não melanoma previsto para 177 mil casos novos, seguido pelo câncer de mama e próstata, com 66 mil cada, o de cólon e reto 41 mil, pulmão 30 mil e estômago 21 mil casos novos (INCA, 2019).

Na última década, os tratamentos contra o câncer vêm revolucionando e mostrando-se cada vez mais específicos, gerando um aumento nas taxas de sobrevivência do paciente em relação à doença, ou seja, melhoraram significativamente o prognóstico de pacientes oncológicos. No Brasil, a terapêutica oncológica inclui uma diversidade de tratamentos como a cirurgia, a radioterapia e a quimioterapia convencional, a terapia molecularmente direcionada e a imunoterapia. Esses tratamentos apresentam um risco efetivo de desenvolver complicações, trazendo uma maior incidência de efeitos colaterais, incluindo, a toxicidade cardiovascular (INCA, 2019).

A cardiotoxicidade é uma das mais graves complicações e pode se apresentar sob várias manifestações desde alterações eletrocardiográficas até insuficiência cardíaca aguda. A toxicidade cardíaca pelas antraciclinas, fármaco quimioterápico para tratamento de leucemias, linfomas e câncer de mama, é uma das mais bem descritas e é caracterizada por poder ser uma doença aguda, de início precoce ou tardia, reversível ou irreversível. A forma aguda acomete 1% dos pacientes em tratamento com essa classe de quimioterápicos. Além disso, a disfunção ventricular da cardiotoxicidade é um preditor para insuficiência cardíaca (NOWSHEEN S, et al., 2018).

A cardiotoxicidade pode ser classificada quanto a temporalidade em aguda ou crônica. A forma aguda aparece nos 12 primeiros meses de tratamento antineoplásico e a crônica, pode surgir até sete anos após o término do tratamento. Como manifestações clínicas da cardiotoxicidade, pode-se citar: alterações na repolarização ventricular e no intervalo QT, arritmias supraventriculares e ventriculares, síndrome coronariana aguda, pericardite, miocardite e insuficiência cardíaca. A Insuficiência Cardíaca é a manifestação crônica mais comum, podendo levar o paciente à morte (NOWSHEEN S, et al., 2018; HAJJAR LA, 2020).

A Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) definiu em 2020 na Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia que existem dois modelos de cardiotoxicidade, sendo o primeiro ou Tipo I representado pela classe das

antraciclina (doxorubicina, epirrubicina e idarrubicina) e ciclofosfamida. Esse tipo de cardiotoxicidade é caracterizado por redução na Fração de Ejeção de Ventrículo Esquerdo (FEVE) em torno de 5% a 25% dos casos, com início nas primeiras doses ofertadas aos pacientes e está relacionado à dose cumulativa, ou seja, quando essa é maior ou igual 400mg/m². Nesse tipo de cardiotoxicidade, ocorre dano permanente ao músculo cardíaco com aparecimento de apoptose, fibrose e disfunção cardíaca. O Tipo II de cardiotoxicidade é representado pelo Trastuzumabe, no qual a disfunção ventricular pode ocorrer em até 28% dos casos, sendo na maioria das vezes transitória e reversível, sem relação com dose terapêutica e apresenta melhor prognóstico (YUAN M, et al., 2018; SÁNCHEZ MD e MILIÁN MB, 2020; HAJJAR LA, 2020).

O tratamento com imunoterapia está entre os principais fármacos antineoplásicos com potencial cardiotoxígeno cuja manifestação é a disfunção ventricular. Os efeitos adversos estão associados a dose utilizada, velocidade de infusão, associação com outras drogas antineoplásicas, como os antracíclicos, insuficiência hepática e renal, podendo ocorrer dias após a sua infusão, ou mesmo após vários anos, demonstrando a importância do acompanhamento desses pacientes (SURY K, et al., 2018; ROMITAN DM, et al., 2020).

Em relação a prevalência e desfechos no câncer e doença cardiovascular, homens e mulheres diferem quanto a evolução clínica, incluindo a cardiotoxicidade. A prevalência de insuficiência cardíaca, cardiomiopatia, aterosclerose, tromboembolismo, arritmias e miocardite relacionada a cardiotoxicidade difere em ambos os sexos, não tendo ainda explicação para esse comportamento biológico (WILCOX NS, et al., 2022).

Nesse contexto, este estudo aborda a miocardite como uma das doenças associadas a terapêutica antineoplásica. A miocardite é uma doença inflamatória do miocárdio de início agudo com uma multiplicidade de apresentações clínicas que variam desde formas assintomáticas a morte súbita, ou seja, tem apresentações clínicas heterogêneas, modificando de sintomas menores às condições cardíacas de alto risco com insuficiência cardíaca grave, arritmias refratárias e choque cardiogênico. Os sintomas incluem fadiga, dispnéia, edema, palpitações e morte súbita (AMMIRATI E, et al., 2021).

Trata-se de uma doença diagnosticada por critérios histológicos, imunológicos e imunológicos estabelecidos. É descrita como um infiltrado inflamatório do miocárdio com necrose e/ou degeneração dos miócitos adjacentes. Mas, a miocardite está deixando de ser um diagnóstico definitivo baseado em evidências histológicas de infiltrados inflamatórios no tecido cardíaco para um diagnóstico apoiado pelo aumento de troponina de alta sensibilidade em associação com achados específicos de Ressonância Magnética Cardíaca (RMC) (AMMIRATI E, et al., 2020).

Diante disso, os efeitos tóxicos cardiovasculares da terapêutica contra o câncer são a síntese de tais preocupações, e o conhecimento, a interpretação e o gerenciamento adequados são necessários e devem ser colocados no contexto do cuidado geral de pacientes individuais com câncer. Os cardiologistas de hoje precisam estar familiarizados não apenas com a cardiotoxicidade associada às terapias tradicionais contra o câncer, mas ainda mais com um repertório cada vez maior de terapias antineoplásicas (ROMITAN DM, et al., 2020).

Diante do exposto, o presente estudo teve como objetivo descrever, a partir da literatura científica, a miocardite como cardiotoxicidade decorrente do uso de quimioterápicos e imunoterápicos nos pacientes oncológicos.

MÉTODOS

O presente trabalho é um estudo de revisão integrativa da literatura sobre a miocardite oriunda do tratamento com quimioterápicos e imunoterápicos no tratamento contra o câncer. Esse método faz uma análise de estudos relevantes, compendia o conhecimento produzido e leva ao desenvolvimento de conclusões a respeito da temática. Trata-se de um método de pesquisa que abrange a seleção da questão norteadora, define os critérios para a seleção da amostra e a busca na literatura, além da avaliação, análise dos dados e apresentação dos resultados.

Dessa forma, a pesquisa foi orientada a partir da seguinte questão: Quais as evidências científicas sobre o desenvolvimento de miocardite em pacientes com câncer utilizando quimioterápicos e imunoterápicos?

As buscas das publicações ocorreram no período de maio e junho de 2022, com buscas realizadas nas bases de dados: Scientific Electronic Library Online (SCIELO), PUBMED e SCOPUS, por meio de termos cadastrados no site dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): Cardiotoxicidade, Miocardite, Neoplasias, Agente antineoplásico e Imunoterapia. Realizou-se o cruzamento a partir do operador booleano “and” a fim de obter uma busca mais específica.

Foram aplicados os seguintes critérios de elegibilidade: artigos disponíveis em meio eletrônico, textos completos que abordam o assunto e encontrados nas bases de dados internacionais, nos idiomas inglês e português, revisões bibliográficas, ensaios clínicos e publicados entre 2018 e 2022. Os critérios de exclusão aplicados foram: resumos de anais científicos, livros, artigos que não estejam na íntegra e em outros idiomas, fora do período pesquisado, estudos duplicados nas bases de dados e que não atendessem a temática proposta.

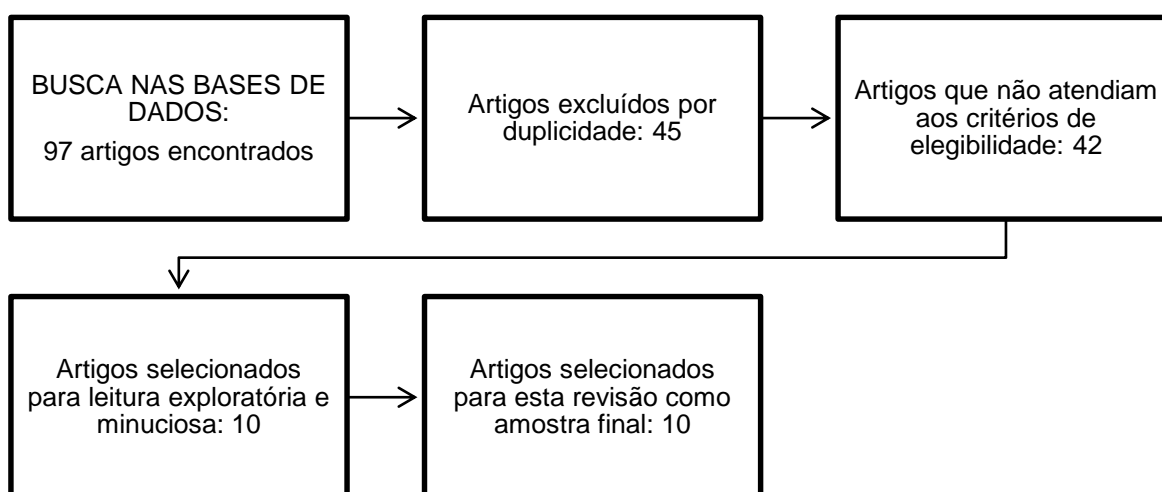
A análise dos dados incluiu a análise prévia, exploração do material e tratamento dos dados, seguida da interpretação dos resultados e definição das categorias temáticas do estudo. Posteriormente a análise crítica, os estudos foram organizados em quadro resumido contendo título, autor, ano de publicação e principais achados respondendo à pergunta norteadora da pesquisa (MINAYO MCS, 2012).

Quanto aos aspectos éticos, este estudo não foi submetido à aprovação de Comitê de Ética em Pesquisa. Contudo, foram considerados os aspectos éticos em relação aos direitos autorais dos artigos selecionados.

RESULTADOS

Foram localizados 97 artigos usando a metodologia empregada. Destes, foram removidos 45 artigos duplicados e 42 que não atendiam aos critérios de elegibilidade. Foram selecionados 10 artigos após leitura minuciosa e selecionados como amostra final. Os detalhes da busca estão esquematizados no fluxograma da **Figura 1**.

Figura 1 - Fluxograma da busca dos artigos.



Fonte: Silva MRH, et al., 2022.

O **Quadro 1** apresenta a síntese dos 10 artigos selecionados a partir da metodologia aplicada, abrangendo o título do artigo, autores e ano de publicação do periódico e os principais achados de cada artigo. Foram escolhidos seguindo a relevância no tema proposto, o fator de impacto da revista publicada e as citações dos mesmos.

Quadro 1 - Principais achados segundo os critérios estabelecidos para esta revisão.

Nº	Título do artigo	Autor/ano	Principais achados
1	Rapid increase in reporting of fatal immune checkpoint inhibitor associated myocarditis	Moslehi JJ, et al. (2018)	Os inibidores de <i>checkpoint</i> imunológico (ICIs) melhoraram drasticamente os resultados clínicos em vários tipos de câncer e estão sendo cada vez mais usados em configurações de doenças anteriores e em combinação. Mas, recentemente, casos fulminantes de miocardite ICI foram relatados.
2	Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors	Hu JR, et al. (2019)	Uma série de casos relatou a toxicidade cardiovascular associada a inibidores de <i>checkpoint</i> imunológico (ICIs), mas têm sido subestimados devido ao seu surgimento recente, com dificuldades no diagnóstico e manifestações clínicas inespecíficas. Embora os ICIs tenham introduzido um benefício significativo de mortalidade em vários tipos de câncer, o aumento da resposta imune levou a uma série de toxicidades relacionadas ao sistema imunológico, incluindo toxicidade cardiovascular.
3	Cardiovascular toxicity of immune checkpoint inhibitors in cancer patients: A review when cardiology meets immunooncology	Chen DY, et al. (2020)	A cardiotoxicidade associada ao ICI pode se manifestar de várias maneiras, incluindo miocardite, arritmias e doença de condução, doença pericárdica, infarto agudo do miocárdio, disfunção não inflamatória do cardiomiócito e até cardiomiopatia tipo Takotsubo.
4	Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the CardioOncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society	Lyon AR, et al. (2020)	A aplicação de pró-formas de estratificação de risco permite que os médicos estratifiquem os pacientes com câncer em risco baixo, médio, alto e muito alto de complicações cardiovasculares antes de iniciar o tratamento, com o objetivo de melhorar as abordagens personalizadas para minimizar o risco de toxicidade cardiovascular das terapias contra o câncer.
5	Adverse cardiac effects of cancer therapies: cardiotoxicity and arrhythmia	Herrmann J, (2020)	A abrangência da cardiotoxicidade se ampliou ao incluir a miocardite associada aos ICIs e disfunção cardíaca no contexto da síndrome de liberação de citocinas com terapia de células T receptoras de antígenos quiméricos. Um aumento na incidência de arritmias relacionadas à inflamação, como fibrilação atrial, também pode ser esperado, além da ampliação do conjunto de terapêuticas contra o câncer que podem induzir o prolongamento do intervalo QT corrigido.

Nº	Título do artigo	Autor/ano	Principais achados
6	Cardiomyopathies and Arrhythmias Induced by Cancer Therapies	Romitan DM, et al. (2020)	Este estudo descreve os três tipos de cardiomiopatia, ou seja, cardiomiopatia primária (tóxica), referida como tipo I relacionada à terapia do câncer e caracterizada por dano direto ao cardiomiócito; cardiomiopatia secundária, referida como tipo II relacionada à terapia do câncer em relação a alterações na perfusão, inervação ou modificações no nível hormonal; e cardiomiopatia tipo III, simplesmente conhecida como miocardite que descreve a infiltração de células inflamatórias nas células miocárdicas.
7	5-FU Cardiotoxicity: Vasospasm, Myocarditis, and Sudden Death	More LA, et al. (2021)	Descreve os efeitos adversos cardiotoxícos com o 5-fluorouracil (5-FU), principalmente o vasoespasma coronário, disfunção ventricular esquerda, arritmia (taquicardia ventricular – sem substrato aterosclerótico) e miocardite.
8	Cardiotoxicidade associada à terapia quimioterápica oncológica: Identificação dos fatores de risco	Silva PGMP, et al. (2021)	Considerada à classe de quimioterápicos com risco para a cardiotoxicidade (como a miocardite e outros), sendo eles trastuzumabe, antraciclina e lapatinibe.
9	Immune checkpoint inhibitor–associated myocarditis: manifestations and mechanisms	Moslehi J, et al. (2021)	Os ICIs transformaram o tratamento de vários tipos de câncer, mas estão associados à inflamação e dano tecidual em múltiplos órgãos. A miocardite emergiu como uma toxicidade grave associada a esse tratamento, porque, embora aparentemente infrequente, muitas vezes é fulminante e letal.
10	Multimodality Advanced Cardiovascular and Molecular Imaging for Early Detection and Monitoring of Cancer Therapy-Associated Cardiotoxicity and the Role of Artificial Intelligence and Big Data	Kuan JM, et al. (2022)	Inibidores de tirosina quinase e inibições de checkpoint imunológico são consideradas terapias causadoras de eventos cardiotoxícos, incluindo cardiomiopatia, infarto do miocárdio, miocardite, arritmia, hipertensão e trombose. A imagem nuclear usando radiotraçadores direcionados pode ter mais especificidade e ajudar a fornecer informações sobre os mecanismos de cardiotoxicidade.

Fonte: Silva MRH, et al., 2022.

DISCUSSÃO

A prática oncológica atual, incluindo planejamento de tratamento e protocolos para tratamentos de câncer com potencial toxicidade, oferece oportunidades únicas para avaliar de forma abrangente a saúde cardiovascular antes do início do tratamento do câncer, permitindo que cardiologistas e outros profissionais de saúde, trabalhando em parceria com oncologistas e hemato-oncologistas, otimizem o manejo de doenças cardiovasculares preexistentes e fatores de risco modificáveis com o objetivo de reduzir o risco de complicações cardiovasculares durante e após a terapêutica do câncer (LYON AR, et al., 2020). Cabe a equipe multidisciplinar, ao avaliar o paciente, verificar todos os riscos e os benefícios de cada terapia antineoplásica para executar as estratégias de prevenção de injúria cardiovascular (HAJJAR LA et al., 2020).

Lyon AR, et al. (2020) descreveram ferramentas de estratificação de risco consideradas práticas, fáceis de usar e baseadas em evidências para oncologistas, hemato-oncologistas e cardiologistas, facilitando sua prática clínica. Trata-se da aplicação de estratificadores de risco que seleciona pacientes oncológicos antes de receber antineoplásicos conhecidos por causar insuficiência cardíaca ou outras toxicidades cardiovasculares graves, como miocardite, inclusive, a fulminante. Essa ferramenta permite que os médicos estratifiquem os pacientes com câncer em risco baixo, médio, alto e muito alto de complicações cardiovasculares, podendo melhorar as suas condutas e minimizar o risco cardiovascular.

Segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) através da I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia, a toxicidade cardiovascular associada as terapias antineoplásicas são clinicamente variáveis, apresentado hipertensão arterial, insuficiência cardíaca, disfunção ventricular assintomática, miocardite, pericardite, arritmias atriais e ventriculares, isquemia miocárdica, vasoespasm coronário (HAJJAR LA, 2020).

Romitan DM, et al. (2020) descrevem em seu estudo os três tipos de cardiomiopatias associadas ao tratamento antineoplásico. Consideram como cardiomiopatia primária, tóxica ou como tipo I por ser caracterizada por dano direto aos cardiomiócitos; cardiomiopatia secundária, mencionada como tipo II, a relacionada a alterações na perfusão, inervação ou modificações a nível hormonal; e cardiomiopatia tipo III, conhecida como miocardite que descreve a infiltração de células inflamatórias nas células miocárdicas.

O fármaco antineoplásico 5 – fluorouracil (5-FU) é considerado um dos causadores mais comuns de cardiotoxicidade. O mecanismo de ação dessa droga é a cessação da replicação do DNA (ácido desoxirribonucleico) bloqueando a enzima TYMS (timidilato sintetase), levando a instabilidade genômica, com quebra do DNA e dificuldade de restauração do mesmo. A cardiotoxicidade se manifesta por disfunção sistólica aguda, fibrilação ventricular sem doença arterial coronariana e miocardite (MORE et al, 2021).

No estudo de Silva PGMP, et al. (2021), os principais fatores de risco apontados são a idade, histórico familiar, hipertensão arterial, diabetes mellitus, associação com câncer de mama, uso de quimioterápicos como trastuzumabe, antraciclina e lapatinibe.

Outra classe de agentes antineoplásicos são os alquilantes (ciclofosfamida, ifosfamida, melfalan), utilizados para tratamento de câncer de mama e pulmão. Os efeitos cardiotoxicos envolvem a hipertensão arterial sistêmica (HAS), insuficiência cardíaca, arritmias, doença arterial coronariana e miocardite hemorrágica (HAJJAR LA, 2020).

No que diz respeito ao tratamento com imunoterápicos, este surgiu como um dos pilares a fim de dar um maior suporte científico e médico frente o combate ao câncer, visando melhorar o reconhecimento do tumor e desencadear as respostas imunes anticancerígenas adequadas (HU JR, et al., 2019).

No contexto da imunoterapia, as estratégias utilizadas são por meio de citocinas não-específicas, do uso de terapias com anticorpos monoclonais, terapia celular adotiva, vacinas contra o câncer e inibidores de checkpoint imunológico (ICIs). No entanto, por mais que estes novos tratamentos sejam comprovadamente eficientes, eles também apresentam um alto grau de toxicidade cardiovascular (HU JR, et al., 2019; CHEN DY, et al., 2020).

Um dos mais utilizados são os inibidores de checkpoint imunológico (ICIs) que revolucionaram o tratamento do câncer ao operarem modulando o sistema imunológico, inibindo a apoptose de células T

citotóxicas, com ação anti-tumor, restaurando a resposta celular. No sistema imune adaptativo, as células T são reguladas por mecanismo de estimulação e inibição. Como vias inibitórias, incluem-se as proteínas CTLA – 4 (cytotoxic T lymphocyte associated antigen), PD -1 (programmed death receptor – 1) e seus ligantes específicos B7 e PD-L1 (ligante do receptor PD – 1), respectivamente. Essa dupla via inibitória age diminuindo a proliferação e migração de células T citotóxicas e aumentando as células T regulatórias. As células tumorais expressam esses ligantes profusamente permitindo a evasão imune contra os tumores e a proliferação celular. O tratamento com ICI tem como base o uso de anticorpos monoclonais que inibem a expressão de proteínas e seus ligantes [CTLA – 4 (*cytotoxic T lymphocyte associated antigen*); PD -1 (*programmed death receptor – 1*); PD-L1 (ligante do receptor PD – 1) que impedem a apoptose das células T citotóxicas (MAHMOOD S, et al., 2018; DARNELL E, et al., 2020).

No miocárdio, o sistema inibitório CTLA-4/PD-1 age regulando a proliferação celular de células TCD4+ e TCD8+, suprimindo a ativação da resposta imune-inflamatória. Em modelos experimentais, o bloqueio dos receptores PD-1 ou CTLA-4, mecanismo dos ICIs, induz a infiltração de células T e inflamação no músculo cardíaco com potencial evolução para miocardite e cardiopatia dilatada. Com base nesses achados, foi aventado como mecanismos de cardiotoxicidade: 1. Desregulação imune no miocárdio por reativação exacerbada de células T; 2. Reação cruzada de células T anti-tumor com o miocárdio; 3. Resposta do sistema imune induzindo liberação exacerbada de citocinas e inflamação local (STEIN-MERLOB AF, et al., 2021).

O uso dos ICIs introduziu uma redução significativa de mortalidade em vários tipos de câncer, porém, como efeitos adversos secundários, associados à inflamação e dano tecidual em múltiplos órgãos, foram observadas alterações dermatológicas, gastrointestinais, hepáticas, endócrinas, pulmonares e cardiovasculares secundárias a ativação imune induzida pelo fármaco. A toxicidade cardiovascular é pouco frequente, porém, possui alto risco de mortalidade, sendo a miocardite o efeito adverso mais descrito nessa população pela potencial de gravidade e evolução fatal. A miocardite associada ao uso dos ICIs, mais comumente, ocorre precocemente no curso do tratamento com frequência de 80% nos primeiros três meses (MAHMOOD S, et al., 2018; HU JR, et al., 2019; DARNELL E, et al., 2020; HAJJAR LA, 2020; CHEN DY, et al., 2020; HERRMANN J, et al., 2020; MOSLEHI J, et al., 2021).

O espectro clínico da toxicidade cardiovascular varia desde manifestações clínicas inespecíficas caracterizada por elevação assintomática de marcadores de injúria miocárdica (elevação de troponina ultrasensível e NT-pro BNP) até eventos cardíacos maiores definidos como morte, choque cardiogênico, parada cardiorrespiratória e bloqueio atrioventricular total. Além de descrição da miocardite, arritmias supraventriculares e ventriculares, pericardite, síndrome coronariana aguda e cardiomiopatia tipo Takotsubo (HU JR, et al., 2019; CHEN DY, et al., 2020).

Em estudo de farmacovigilância, observou-se que a miocardite é 11 vezes mais comum em pacientes sob tratamento com ICIs do que qualquer outra terapia e o desfecho morte ocorreu em 50% dos pacientes. Em relação a monoterapia (bloqueio de uma via) ou terapia combinada (PD-1 e PD-L1/CTLA-4), foi observado maior frequência de miocardite com uso da terapia combinada, além de maior severidade da doença e evolução fatal (SALEM JE, et al., 2018; MOSLEHI J, et al., 2018; MOSLEHI J, et al., 2021; STEIN-MERLOB AF, et al., 2021).

Dentre os agentes ICIs, o surgimento de efeitos adversos cardiovasculares teve maior associação com uso de antagonistas de CTLA-4 (ipilimumab) comparado ao inibidor PD-1 ou PD-L1. Outros prováveis fatores associados sugeridos são: sexo masculino, idade acima de 80 anos, história de insuficiência cardíaca e/ou síndrome coronariana aguda, porém, há necessidade de maior investigação (STEIN-MERLOB AF, et al., 2021).

Quando instaladas as complicações cardíacas associadas aos antineoplásicos a primeira estratégia para o manejo é identificar e avaliar a gravidade da cardiotoxicidade. Vários testes diagnósticos, incluindo eletrocardiograma (ECG), radiografia de tórax, ecocardiograma, ressonância magnética cardíaca, biomarcadores cardíacos (troponina e BNP ou NT-Pro BNP), biomarcadores inflamatórios (Velocidade de Hemossedimentação (VHS), proteína C reativa (PCR) e contagem de leucócitos) são recomendados em pacientes com suspeita de cardiotoxicidade (BRAHMER JB, et al., 2018).

A avaliação de um caso suspeito de miocardite é embasada em: 1. Paciente em uso ou que já usou ICI; 2. Sintomas cardiovasculares novos; 3. Elevação de troponina e BNP; 4. Alterações eletrocardiográficas; 5. Alterações ecocardiográficas e 6. Técnicas de imagem adicionais (ressonância cardíaca). A biopsia endomiocárdica (BEM) é considerada padrão-ouro para o diagnóstico, porém, por ser invasiva e pelos potenciais riscos, é indicada para casos específicos de maior gravidade ou refratariedade ao tratamento (STEIN-MERLOB AF, et al., 2021).

A elevação de biomarcadores, particularmente troponina e BNP, são sensíveis, mas carecem de especificidade na miocardite associada ao ICI. O grau de troponina elevação tem sido associada a piores desfechos. O eletrocardiograma detecta as complicações do uso de ICIs: alterações do ritmo associadas a miocardite e as arritmias associadas ao uso dos ICIs. É uma ferramenta de triagem sensível, porém de limitado valor diagnóstico. A ecocardiografia é essencial para avaliação inicial em casos de suspeição de miocardite, bem como, a utilização da técnica de strain longitudinal global (SGL) para detecção da disfunção sistólica do ventrículo esquerdo em fases precoces. A redução da SGL em 1,5 a 4,4 vezes está associado a risco maior de desfecho cardiovascular fatal (STEIN-MERLOB AF, et al., 2021; AWADALLA M, et al., 2020).

A Ressonância Magnética Cardíaca (RMC) surgiu como uma ferramenta importante para a diagnóstico de miocardite associada a ICI devido à alta resolução imagens e caracterização de tecidos usando a técnica de tardio realce (LGE) e imagem STIR ponderada em T2 de edema miocárdico. Em estudo mais recente para o uso da RNM em suspeição de miocardite induzida por ICIs, foi observado uma variedades de padrões na técnica de realce tardio que incluiu: subendocárdio/transmural, subepicárdico, mesocárdico e difuso. A presença de edema miocárdico foi baixa, em torno de 28% dos pacientes. Foi sugerido que a RMC deve ser realizada pelo menos 4 dias após a admissão (ZHANG L, et al., 2020).

Recentemente o uso da inteligência artificial (IA) e big data de modalidades de imagem surgiram para ajudar a prever e detectar sinais precoces de cardiotoxicidade e resposta a medicamentos cardioprotetores, além de fornecer informações sobre o valor agregado da imagem molecular e correlações com resultados cardiovasculares. A IA, por meio do treinamento de modelos de *machine* e *deep learning*, tem mostrado um potencial notável na prevenção e diagnóstico de disfunção cardíaca relacionada à terapêutica do câncer (CTRCD). A imagem nuclear usando radiotraçadores direcionados, alguns dos quais já são usados clinicamente, pode ter mais especificidade e ajudar a fornecer informações sobre os mecanismos de cardiotoxicidade, inclusive na cardiomiopatia mediada por antraciclina e na miocardite por ICI (KUAN JM, et al., 2022).

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Na última década os tratamentos contra o câncer vêm revolucionando e mostrando-se cada vez mais refinados e pontuais, gerando um aumento nas taxas de sobreviventes em todo o mundo em relação a doença, requerendo a necessidade de especialistas com conhecimento a respeito da interação câncer e doenças cardiovasculares. Desta forma, a cardio-oncologia mostra-se cada vez mais relevante ao ocupar-se também da análise do risco cardiovascular diante do diagnóstico oncológico, assim como das necessidades do paciente antes, durante e após a terapêutica antineoplásica. Por meio desta revisão, foi possível considerar os principais pontos da relação quimioterápicos e imunoterápicos oncológicos e os efeitos cardiovasculares. A miocardite emergiu como uma toxicidade grave associada tratamento com antineoplásicos, embora aparentemente não apresente casos frequentes. No desenvolvimento deste estudo, foi possível notar limitadas publicações envolvendo à miocardite como efeito cardiotoxico do uso de antineoplásicos.

REFERÊNCIAS

1. AMMIRATI E, et al. "Management of Acute Myocarditis and Chronic Inflammatory Cardiomyopathy: An Expert Consensus Document." *Circulation Heart failure*, 2020; 13(11): e007405.
2. BRAHMER JR, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology*, 2018; 36(17): 1714-1768.

3. CHEN DY, et al. Cardiovascular toxicity of immune checkpoint inhibitors in cancer patients: A review when cardiology meets immuno-oncology. *Journal of Formosan Medical Association*, 2020; 119(10): 1461-1475.
4. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>. Acessado em: 20 de maio de 2022.
5. HAJJAR LA, et al. Diretriz Brasileira de Cardio-oncologia – 2020. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 2020; 115(5): 1006-1043.
6. HERRMANN J. Adverse cardiac effects of cancer therapies: cardiotoxicity and arrhythmia. *Nat Rev Cardiol*, 2020; 17(8): 474-502.
7. HU JR, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors. *Cardiovascular Research*, 2019; 115(5): 854-868.
8. KWAN JM, et al. Multimodality Advanced Cardiovascular and Molecular Imaging for Early Detection and Monitoring of Cancer Therapy-Associated Cardiotoxicity and the Role of Artificial Intelligence and Big Data. *Frontier in Cardiovascular Medicine*, 2022; 9: 829553
9. LYON AR, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *European Journal Heart Failure*, 2020; 22(11): 1945-1960.
10. MINAYO MCS. Análise qualitativa: teoria, etapas e fidedignidade. *Ciências e saúde coletiva (Internet)*, 2012; 17(3): 621-626.
11. MORE LA, et al. 5-FU Cardiotoxicity: Vasospasm, Myocarditis, and Sudden Death. *Currents Cardiology Reports*, 2021; 23(3): 17.
12. MOSLEHI J, et al. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Lancet*. 2018; 391(10124): 933.
13. MOSLEHI J, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis: manifestations and mechanisms. *Journal of Clinical Investigation*, 2021; 131(5): e145186.
14. NOWSHEEN S, et al. Trastuzumab in Female Breast Cancer Patients with Reduced Left Ventricular Ejection Fraction. *Journal of The American Heart Association*, 2018; 7(15): 1-12.
15. ROMITAN DM, et al. Cardiomyopathies and Arrhythmias Induced by Cancer Therapies. *Biomedicines*, 2020; 8(11): 496.
16. SÁNCHEZ MD, MILIÁN MB. Sinais elétricos de arritmias ventriculares malignas e morte súbita: importância em pacientes recebendo terapia anticâncer. *Revista Cubana do Cardiologia y Cirurgia Cardiovascular*, 2020; 23(15): 1-5.
17. SILVA PGMP, et al. Cardiotoxicidade associada à terapia quimioterápica oncológica: Identificação dos fatores de risco. *Research, Society and Development*, 2021; 10(2): e9110212299.
18. SURY K, et al. Cardiorenal complications of immune checkpoint inhibitors. *Nat Rev Nephrol*, 2018; 14: 571–588.
19. WILCOX NS, et al. Sex-Specific Cardiovascular Risks of Cancer and Its Therapies. *Circulation Research*, 2022; 130(4): 632-651.
20. YUAN M, et al. The incidence of atrial fibrillation with trastuzumab treatment: A systematic review and meta-analysis. *Cardiovascular Therapeutics*, 2018; 36(6): 12475-1280.