

Miocardite em Pacientes com Câncer: Revisão sobre um Problema Emergente na Cardio-Oncologia

Myocarditis in Cancer Patients: A Review of an Emerging Problem in Cardio-Oncology

Wolney de Andrade Martins^{1,2} e Eduardo Schlabendorff³

Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense,¹ Niterói, RJ – Brasil

DASA Complexo Hospitalar de Niterói,² Niterói, RJ – Brasil

Hospital Mãe de Deus,³ Porto Alegre, RS – Brasil

Resumo

Os pacientes com câncer (CA) têm multiplicidade de fatores etiológicos para desenvolver miocardite. A quimioterapia clássica, a radioterapia e, mais recentemente, a imunoterapia são descritas como possibilidades etiológicas para miocardite. Ademais, os pacientes com CA são imunodeprimidos e mais suscetíveis a infecções bacterianas e virais que podem cursar com miocardite. Nesta revisão narrativa, abordam-se as múltiplas causas possíveis para miocardites no paciente com CA. Será dado destaque para a miocardite por inibidor de imunocheckpoint (ICI). Geralmente, a miocardite por ICI acomete pacientes masculinos, com idade superior a 50 anos, que tratam CA de pulmão, melanoma ou CA de células renais e com comorbidades. A apresentação clínica é precoce, com elevação de troponina e alteração eletrocardiográfica. A letalidade é elevada. O tratamento é feito com a suspensão do ICI e corticoterapia. São abordadas as miocardites por ciclofosfamida, antracíclicos, 5-fluoruracil, cisplatina, carboplatina, inibidores da proteassoma, imunomoduladores, inibidores da tirosinaquinase e radioterapia.

Introdução

O câncer (CA) foi reconhecido como doença há muitos séculos, e atualmente sua incidência ultrapassa 140 casos novos por 100.000 habitantes/ano na maioria dos países desenvolvidos e em desenvolvimento. Há maior prevalência nos países do hemisfério Norte, mas, na grande maioria das nações, conta-se mais de 250 casos de CA por 100.000 habitantes. As complicações, mesmo que pouco frequentes, passam a ser mais percebidas quando a sobrevida aumenta e a doença se torna mais prevalente.¹

Palavras-chave

Miocardite; Neoplasias; Cardiotoxicidade; Inibidores de Checkpoint Imunológico; Tratamento Farmacológico; Imunoterapia

Correspondência: Wolney de Andrade Martins •

Universidade Federal Fluminense – Departamento de Medicina Clínica – Rua Marques do Paraná, 303, 6º andar. CEP 24030-215, Niterói, RJ – Brasil

E-mail: wolney_martins@hotmail.com

Artigo recebido em 07/02/2023, revisado em 09/02/2023, aceito em 09/02/2023

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20230009>

O tratamento do CA tem evoluído desde o pioneirismo do uso dos arsenicais em 1908, passando pela revolução da descoberta dos antracíclicos no final da década de 1960 e chegando à imunoterapia nos dias atuais.² Tanto a radioterapia como a quimioterapia clássica podem causar miocardite em pacientes sob maior risco de cardiotoxicidade. A imunoterapia reascendeu o medo pela miocardite como efeito adverso por sua elevada letalidade apesar da baixa incidência. Entretanto, não se pode negligenciar o fato da multiplicidade de etiologias para miocardites nos pacientes com CA.

O paciente com CA é, em regra, um imunossuprimido, que tem como agravante o uso da corticoterapia ou de outros imunomoduladores. Ademais, esse paciente é invadido por cateteres de longa permanência, procedimentos diagnósticos e terapêuticos e internações hospitalares. Tudo culmina em maior risco para infecções virais e bacterianas com potencial para miocardites de diversas etiologias infecciosas e de curso grave.

A importância clínica da miocardite no paciente com CA se justifica pela elevada mortalidade, assim como na interrupção ou no adiamento de tratamentos. Neste artigo, revisaremos as principais etiologias e situações clínicas em que o paciente com CA possa ter miocardite como complicação ou comorbidade.

As miocardites no paciente com câncer

Os inibidores de imunocheckpoint

De modo fisiológico temos moléculas inibidoras de células imunológicas e receptores de membrana que regulam a ativação de células T. Elas têm sido estudadas como uma possibilidade terapêutica contra alguns tumores malignos. Os inibidores de imunocheckpoint (ICI) são anticorpos monoclonais que objetivam atingir os receptores reguladores e, dessa forma, aumentar a ativação das células T contra as células tumorais. Portanto, inverte-se aqui a lógica tradicional da terapia oncológica citotóxica. Há uma ativação imune que resulta no bloqueio tumoral. Há vários receptores diferentes, que podem ser bloqueados simultaneamente por anticorpos específicos.³

Os ICI utilizados na prática clínica e relacionados aos efeitos adversos cardiovasculares são o *cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4* (CTLA-4), o *programmed cell death 1* (PD-1) e o *programmed cell death ligand 1* (PD-L1).

Em 2014, no processo regulatório inicial para liberação do uso clínico dos ICI, foram observados efeitos adversos nos sistemas neurológico, endócrino, pulmonar, gastrointestinal e renal.⁴ Raros efeitos cardiovasculares foram relatados, muito

provavelmente subnotificados conforme revisão de Hu et al.,⁵ que analisaram 22 ensaios clínicos envolvendo inibidores PD-1 e PD-L1; houve apenas uma miocardite reportada e, em 10 estudos envolvendo 1.784 pacientes, uma taxa de cardiotoxicidade de 0,7%.

Posteriormente, em 2016, houve a publicação de série de casos de miocardite atribuída aos ICI.⁶ Sucederam-se relatos de outros casos isolados e séries de casos, estudos de farmacovigilância e registros multicêntricos que atestaram os efeitos adversos cardiovasculares com um alerta especial para a possibilidade de uma miocardite grave. Outros efeitos adversos cardiovasculares foram descritos, entre eles as arritmias e os distúrbios de condução; as doenças do pericárdio; as vasculites e a arterite temporal; a cardiomiopatia de Takotsubo; e a hipertensão arterial.⁷ Mais recentemente, um foco especial tem sido dado à aceleração da aterogênese pelos ICI com aumento de placas ateroscleróticas e o consequente risco três vezes maior de eventos como infarto do miocárdio, revascularização miocárdica e acidente vascular encefálico isquêmico.⁸⁻¹¹

A miocardite por ICI tem características clínicas peculiares, e daremos enfoque especial a ela neste artigo de revisão. Em paralelo, abordaremos as demais etiologias de miocardite no paciente com CA.

Miocardite por inibidor de imunocheckpoint

Aspectos epidemiológicos

À época da descrição dos primeiros casos de miocardite atribuída aos ICI, supunha-se que fosse um efeito adverso muito raro. A publicação crescente de séries de casos, estudos de farmacovigilância e registros passou a mostrar a incidência de miocardite por ICI na grandeza de 0,39% a 2,1%.^{12,13} Foram descritos casos de miocardite em amplo espectro etário, dos 20 aos 90 anos de idade, com predomínio no sexo masculino.¹²

À medida que se aumentou o monitoramento e o rastreamento dos pacientes sob uso de ICI com dosagem seriada de troponina cardíaca, peptídeo natriurético tipo B (BNP) e ecocardiograma, houve incremento da incidência relatada. Informações da literatura sobre a incidência de miocardite por ICI, o tempo de instalação após iniciada a imunoterapia e a incidência de eventos cardiovasculares graves (MACE) ou mortalidade encontram-se na Tabela 1.

Recentemente, foi publicado um grande registro de serviços de saúde, com 5.518 pacientes com CA sob uso de

ICI.¹³ Destes, 691 (12,5%) tiveram alguma cardiotoxicidade. Entre as diferentes manifestações de cardiotoxicidade, destacaram-se as arritmias e os distúrbios de condução em 9,3%, seguidas de miocardite em 2,1%, consistindo na maior incidência publicada até então. Infarto agudo do miocárdio esteve presente em 1,7% dos pacientes. As pericardites tiveram incidência de 1,2%, e as cardiomiopatias, de 0,9%. Neste registro de vulto, houve letalidade por miocardite em 47% dos pacientes. A ocorrência de efeitos adversos cardiovasculares implicou em menor sobrevida dos pacientes.

A partir do registro supracitado,¹³ pode-se traçar o perfil dos pacientes sob uso de ICI. Majoritariamente, eles têm idade superior a 50 anos, são do sexo masculino e tratam CA de pulmão, melanoma ou carcinoma de células renais. Apresentam como comorbidades a hipertensão arterial sistêmica, o diabetes melito, a doença pulmonar obstrutiva crônica, a doença hepática e a doença vascular periférica. Ou seja, um perfil muito semelhante àquele dos cardiopatas e que os coloca em alto risco cardiovascular.

Via de regra, a instalação da miocardite por ICI é precoce, em torno da terceira infusão ou entre o primeiro e o segundo mês. Entretanto, há casos de apresentação mais tardia.¹⁴

Etiologia e fisiopatologia

A maioria dos pacientes (84,9%) usou um ICI, e apenas 15,1% fizeram uso de dois ou três ICI. Os ICI mais utilizados foram da classe PD-1, como o pembrolizumabe e o nivolumabe. No geral, não houve diferença no risco de cardiotoxicidade entre os inibidores PD-1 e PD-L1. Entretanto, dados sugerem que o início da terapia com ipilimumabe e pembrolizumabe tem maior risco de efeitos adversos cardiovasculares do que com outros agentes.¹³

O mecanismo exato da agressão miocárdica pelo ICI é incerto. Há evidências de que antígenos comuns entre a célula tumoral e o miocárdio suscitem resposta a ambas as estruturas. Tal modelo se assemelha àquele que conhecemos nas miocardites virais.¹⁴

Diagnóstico, monitoramento e rastreamento

A magnitude clínica da miocardite por ICI consiste em sua elevada taxa de letalidade e eventos cardiovasculares graves. Séries demonstram que 50% dos pacientes que tiveram miocardite por ICI evoluíram para óbito. Portanto, mesmo que a incidência seja baixa, a elevada letalidade nos obriga a

Tabela 1 – Características epidemiológicas e clínicas da miocardite por inibidor de imunocheckpoint

Autores	Ano	Tipo de estudo	Incidência de miocardite (%)	Tempo médio/mediano de instalação (dias)	MACE (%)	Letalidade (%)
Mahmood SS et al.	2018	Registro multicêntrico	1,14	34	46,0	-
Salem JE et al.	2018	Registro multicêntrico	0,39	30	-	50,0
Li C et al.	2022	Registro nacional	2,10	115	-	47,0
Furukawa A et al.	2022	Ensaio clínico unicêntrico	10,30	44	3,2	-

MACE: eventos cardiovasculares graves como morte, infarto do miocárdio ou acidente vascular encefálico.

Artigo de Revisão

buscar o diagnóstico em suas fases iniciais para então instituir a terapêutica rapidamente. Assim, além de se aguardar a suspeição clínica, deve-se rastrear ativamente os pacientes sob risco em busca do diagnóstico precoce.

A troponina I se elevou em 14,3% de todos os pacientes submetidos aos ICI, e essa elevação se deu em torno do 27º dia após o início do tratamento. A elevação da troponina foi mais frequente que a elevação do peptídeo natriurético tipo B (BNP) ou da creatinofosfoquinase.¹⁵

O eletrocardiograma (ECG) mostrou diversas alterações, enquanto o ecocardiograma foi normal na maioria dos pacientes.¹⁵ As alterações eletrocardiográficas mais frequentes no exame basal do paciente com miocardite por ICI são o aumento da frequência cardíaca, o prolongamento do intervalo QT corrigido por Fridericia, a baixa voltagem, o bloqueio do ramo esquerdo e as alterações da repolarização.¹⁶ O ECG também tem valor prognóstico, posto que os pacientes com miocardite por ICI, quando desenvolvem bloqueio de ramo esquerdo, ondas Q patológicas ou baixa voltagem, têm maior risco de mortalidade geral.¹⁶

Séries mostram que quase todos os casos de miocardite por ICI (94%) tinham troponinas elevadas e um eletrocardiograma anormal (89%), enquanto a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) pela ecocardiografia foi preservada em 51%. Portanto, foge-se aqui do padrão clássico de miocardite viral com dilatação cavitária e disfunção sistólica grave medida com FEVE reduzida. Isso pode ser um elemento de confusão ao clínico. Portanto, deve-se suspeitar de miocardite por ICI mesmo na vigência de FEVE preservada.¹⁷

Alguns fatores de associação com miocardite por ICI foram especulados, entre os quais a presença de diabetes melito, apneia do sono e índice de massa corporal elevado.¹⁷

A Sociedade para a Imunoterapia do Câncer (SITC) publicou uma diretriz em que recomenda:¹⁷

1. Considerar diagnóstico de miocardite por ICI nos pacientes com sintomas novos, novas arritmias ou bloqueios ou alteração de biomarcadores como a troponina e que tenham recebido ICI nas últimas 12 semanas. O paciente sob suspeita deve ser internado e avaliado por cardiologista.
2. Casos suspeitos devem ser submetidos à ressonância magnética cardíaca se disponível (com ou sem cateterismo cardíaco direito e biópsia do miocárdio), ECG e teste de troponina sérica.

A Sociedade Europeia de Cardiologia foi mais incisiva na conduta e recomendou em sua Diretriz de Cardio-Oncologia¹⁸ o seguinte:

1. ECG, peptídeos natriuréticos e ecocardiogramas em todos os pacientes que se submeterão aos ICI.
2. Ecocardiograma basal somente àqueles com elevado risco.
3. Medições seriadas de ECG e cTn devem ser consideradas antes das doses 2, 3 e 4 do ICI, e, se normais, reduzir a cada três doses até a conclusão da terapia para detectar sintomas subclínicos.

4. A avaliação cardiovascular é recomendada a cada 6 a 12 meses em pacientes de alto risco que requerem tratamento ICI em longo prazo (0,12 meses).

Os pacientes sob suspeita clínica de miocardite por ICI deverão prosseguir à confirmação diagnóstica com ressonância cardíaca. Ainda não há critérios muito específicos para miocardite por ICI à ressonância, e, dessa forma, recomenda-se a adoção dos critérios modificados de Lake Louise.¹⁸

A biópsia endomiocárdica está indicada quando o diagnóstico não pode ser confirmado de forma não invasiva, houver dúvidas diagnósticas por resultados conflitantes de exames ou nos doentes clinicamente instáveis.¹⁸

Diagnóstico diferencial

Estudos têm relatado aumento da incidência de doença cardiovascular aterosclerótica após uso de ICI, com consequente maior ocorrência de eventos agudos como infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral isquêmico e doença arterial grave.^{10,11} Portanto, ao levantar-se a hipótese diagnóstica de miocardite por ICI, devem ser descartadas as síndromes coronarianas agudas.

Outras manifestações de cardiotoxicidade precisam ser lembradas na vigência dos ICI: as arritmias malignas, as pericardiopatias e as cardiomiopatias em geral. A cardiomiopatia de Takotsubo deve ser lembrada, pois é frequente no paciente com câncer independentemente do uso de imunoterapia.¹³

Classificação da miocardite

A Diretriz Europeia de Cardio-Oncologia recomenda que todos os casos de miocardite associada a ICI devem ser classificados de acordo com a gravidade, em fulminante ou não fulminante. A partir dessa classificação, deve ser adotado o algoritmo de tratamento e seguimento.¹⁸

Outra possibilidade é seguir a recomendação do grupo de autores que propõe classificar em miocardite definida, provável e sugerida, conforme alterações clínicas, eletrocardiográficas, laboratoriais, de imagem e patológicas encontradas.¹⁴

Tratamento

Pacientes com suspeita de miocardite induzida por ICI e clinicamente estáveis devem receber corticosteroides em altas doses (1.000 mg de metilprednisolona intravenosa [IV] ou equivalente, diariamente por 3 a 5 dias, até a normalização da troponina). Deve ser iniciado o mais rápido possível uma vez que o diagnóstico seja considerado provável, seguido de 4 a 6 semanas e com redução gradual de prednisona de 1 a 2 mg/kg.¹⁸

Há consenso que a descontinuação imediata da terapia com ICI deve ser procedida em todos os casos de suspeita de miocardite associada a ICI, mesmo que ainda não confirmada. O reinício do tratamento com ICI nos pacientes que tiveram suspeita não confirmada deve ser realizado após discussão em equipe, com a avaliação da relação do risco versus benefício.¹⁸

Os pacientes com miocardite fulminante deverão ser internados em unidade de cuidados intensivos e receber

monitorização e suporte circulatório, com avaliação de tratamento imunossupressor de segunda linha.¹⁸

A resposta terapêutica deverá ser monitorada através de ECG e troponina seriados.

Não há consenso quanto ao tratamento imunossupressor de segunda linha. Recentemente, houve relatos de complicações com o uso do infliximabe. Portanto, recomenda-se cautela com esse imunossupressor.¹⁹

Outras etiologias de miocardite no paciente com câncer

Miocardite secundária às terapias citotóxicas

Uma revisão sistemática investigou 5.100 casos reportados de miocardite induzidos por fármacos usando dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) entre 1967 e 2020. A amostra foi dividida em cinco classes de terapia: antipsicóticos, imunoterapias, vacinas, salicilatos e terapias citotóxicas. As terapias citotóxicas – alquilantes, antracíclicos e antimetabólitos – foram reportadas em 3,7% dos casos e foram mais frequentemente associadas à insuficiência cardíaca e à disfunção renal. As mulheres foram discretamente mais acometidas, representando 52% da amostra, e a mortalidade foi de 24%, ficando atrás apenas da mortalidade relacionada à classe de imunoterapias.¹⁹

Miocardite por ciclofosfamida

A ciclofosfamida é um agente alquilante derivado das mostardas nitrogenadas que apresenta potentes propriedades antineoplásicas, imunossupressoras e imunomoduladoras. Sua utilização é estabelecida há muito tempo na terapia do câncer e nos regimes de condicionamento de células-tronco pré-transplante.²⁰

Existe uma associação com a ocorrência de miocardite aguda, frequentemente de tipo hemorrágico e multifocal. Os metabólitos da ciclofosfamida causam dano oxidativo e direto ao endotélio capilar, resultando em edema, hemorragia intersticial e formação de microtrombos.²¹

A miocardiopatia secundária à ciclofosfamida tem como apresentações clínicas taquiarritmias, hipotensão arterial, insuficiência cardíaca, miocardite e alterações pericárdicas, ocorrendo geralmente de 2 a 10 dias após a infusão. A miocardite hemorrágica é uma condição rara; porém, uma vez estabelecida, progride de insuficiência cardíaca aguda para tamponamento pericárdico e choque cardiogênico, geralmente fatal. Pacientes que recebem doses elevadas de ciclofosfamida, pacientes idosos ou que já receberam terapias cardiotóxicas, como antracíclicos ou radioterapia torácica, apresentam maior risco. O diagnóstico de miocardite associada à ciclofosfamida pode ser suspeitado pelo ECG de repouso com a dispersão do intervalo QTc e pelo ecocardiograma, através da hipertrofia ventricular, queda da fração de ejeção e tamanho das cavidades dentro da normalidade. A ressonância magnética pode confirmar a suspeita diagnóstica. Os biomarcadores podem auxiliar no diagnóstico, apresentando elevações precoces no BNP e na troponina (Tabela 2).²⁰

Tabela 2 – Critérios propostos para o diagnóstico precoce de miocardite hemorrágica

Condições necessárias para o diagnóstico de miocardite hemorrágica

1. Dose > 40 mg/kg/dia ou 1,4 mg/m²/dia por 2 dias consecutivos
2. Sintomas de insuficiência cardíaca 3 -12 dias após a infusão
3. Elevação de troponina pelo menos 0,75 ng/dL na ausência de sintomas anginosos
4. Eletrocardiograma com baixa voltagem difusa

Além desses, seria necessária alguma alteração adicional em exame de imagem ou outra modalidade diagnóstica:

- Ecocardiograma: novo derrame pericárdico, aumento da espessura do septo ventricular durante a diástole associado a disfunção diastólica e regurgitação mitral funcional
- Ressonância magnética cardíaca
- Biópsia miocárdica: extravasamento intramiocárdico de sangue, fibrina ou microtrombos de fibrina/plaquetas em capilares e filamentos de fibrina no interstício

Adaptado de Wadia 2015.²²

Existe uma necessidade de alta suspeição na obtenção do diagnóstico precoce e na implementação das medidas terapêuticas que podem demandar, além do tratamento usual do quadro da insuficiência cardíaca, procedimento de drenagem pericárdica se evoluir para tamponamento e, por vezes, necessidade do uso de dispositivos de assistência ventricular como ponte para melhora ou decisão.²⁰

Miocardite por antracíclicos

As antraciclina podem apresentar uma manifestação rara de miocardite como cardiotoxicidade. Essa complicação não tem relação com a dose cumulativa, sendo reversível na maioria dos casos, possibilitando reexposição ao fármaco com o devido acompanhamento multidisciplinar. O mecanismo de toxicidade das antraciclina estaria relacionado diretamente ao estresse oxidativo consequente à sua metabolização, além da inibição da topoisomerase IIb, que, em última análise, resulta em dano ao DNA do cardiomiócito.²¹ Entre as antraciclina, as mais associadas com essa comorbidade seriam daunorrubicina, epirrubicina e doxorubicina. Muitas vezes, a miocardite ocorre em pacientes em uso de mais de uma terapia oncológica, podendo também estar relacionada aos mecanismos adicionais de cardiotoxicidade.¹⁹

Miocardite por 5-fluorouracil (5-FU)

As manifestações mais comuns da cardiotoxicidade associada às fluoropirimidinas são o quadro de angina pectoris e as síndromes coronarianas agudas. Outras manifestações menos comuns incluem miocardite e pericardite, fibrilação atrial e outras arritmias, insuficiência cardíaca e até mesmo morte.²³

Indícios visíveis de miocardite foram demonstrados em coelhos expostos a 5-fluorouracil (5-FU), em que houve hipertrofia do ventrículo esquerdo, focos de necrose miocárdica, espessamento de arteríolas intramiocárdicas e apoptose

Artigo de Revisão

disseminada nas células miocárdicas e endoteliais. Nesse estudo, o uso de uma dose única elevada de 5-FU tinha como objetivo diferenciar os efeitos tóxicos agudos do 5-FU, que resultaram em trombogênese e espasmo devido às lesões endoteliais, da cardiotoxicidade tardia após quatro injeções com intervalos de 7 dias, que levaram à apoptose das células miocárdicas e endoteliais sem evidências de espasmo. Esses resultados apoiam um mecanismo alternativo para a cardiotoxicidade do 5-FU além do espasmo vasomotor e da isquemia.²⁴

Em seres humanos, também houve demonstração de dilatação biventricular e necrose difusa com infiltrado inflamatório e proliferação do retículo sarcoplasmático com marcada vacuolização, semelhante ao que foi encontrado na cardiotoxicidade causada por doxorubicina. Tais achados foram demonstrados em necropsias de indivíduos tratados com 5-FU. Pode ser que essa condição represente as consequências de algum ou de uma combinação de todos os processos patológicos descritos anteriormente. Mais evidências clínicas de um processo cardiomiopático foram mostradas em estudos que demonstraram evidências ecocardiográficas de disfunção ventricular esquerda e mudanças neuroendócrinas caracterizadas por níveis elevados de peptídeo natriurético e ácido láctico no plasma em pacientes tratados com 5-FU, mesmo na ausência de mudanças significativas na FEVE, sugestivas de um processo subclínico.²⁴

Miocardite por cisplatina e carboplatina

A cisplatina tem sido amplamente utilizada para o tratamento de diversos tipos de CA, incluindo tumores de cabeça, pescoço, esôfago, pulmão, bexiga, ovário, colo do útero, mama, testículo, pênis, endométrio, mesotélio, entre outros, podendo alcançar taxas de remissão acima de 90% no CA de testículo.²⁵

O acúmulo de cisplatina nos túbulos proximais renais e no tecido cardíaco resulta na ativação do fator de transcrição redox-sensível, o fator nuclear kappa-B (NF-κB) e a proteína quinase ativada por mitogênio (MAPK). Esse processo resulta na infiltração de células imunes, tais como macrófagos e neutrófilos, e na produção de citocinas pró-inflamatórias, que combinados causam inflamação, morte celular e lesão tecidual.²⁵

Existem relatos de miocardite secundária ao uso de terapia com carboplatina em associação com paclitaxel no tratamento de timoma²⁶ e com carboplatina associada ao pemetrexede no tratamento de pacientes com CA de pulmão de não pequenas células.²⁷

Miocardite por inibidores de proteassoma e imunomoduladores

Os inibidores de proteassoma, como o carfilzomibe e o bortezomibe, e os imunomoduladores, como a lenalidomida, são utilizados para o tratamento de várias neoplasias hematológicas, incluindo mieloma múltiplo (MM), linfoma de células do manto, amiloidose de cadeia leve sistêmica, linfoma de células T, macroglobulinemia de Waldenström/linfoma linfoplasmocítico e outras.²⁸

O proteassoma é importante para manter a homeostase de proteínas cardíacas, mantendo a qualidade de proteínas

nos miócitos, preservando a massa celular e controlando a qualidade dos sarcômeros. A inibição da atividade proteossômica leva à acumulação de proteínas mal dobradas, o que pode resultar em apoptose celular, inflamação e miopericardite aguda.²⁸

A miocardite eosinofílica é uma condição rara secundária ao tratamento com lenalidomida. Resulta de um processo inflamatório com infiltração eosinofílica no miocárdio. A apresentação clínica pode variar de uma cardiomiopatia restritiva crônica até um quadro de miocardite aguda fulminante. Geralmente está associada a *rash* cutâneo pruriginoso, eosinofilia no sangue periférico e manifestação autoimune, como tireoidite, colite ou pneumonite. Também pode cursar com sintomas cardíacos de insuficiência cardíaca ou dor torácica, associados a alterações eletrocardiográficas e elevação de troponina na ausência de isquemia miocárdica.²⁹

De forma interessante, vemos na Tabela 3 que a maioria dos casos relatados são do sexo feminino e apresentam o quadro de miocardite geralmente no primeiro mês do início do tratamento.

Miocardite por inibidores da tirosinaquinase de Bruton

Os inibidores da tirosinaquinase de Bruton são amplamente utilizados para tratamento de neoplasias hematológicas como leucemia linfocítica crônica, linfoma de células do manto, macroglobulinemia de Waldenström, entre outras. Os efeitos adversos mais comumente descritos são hipertensão arterial, fibrilação atrial e sangramentos. Existe também associação menos frequente com insuficiência cardíaca e arritmias ventriculares.³⁵

Alguns relatos, porém, trazem também a possibilidade de miocardite após o início com inibidores da tirosinaquinase de Bruton. Na base de dados VigiBase da OMS, ao analisar mais de 13.000 pacientes em uso de ibrutinibe, dois casos de miocardite foram reportados como potenciais efeitos adversos. Mais recentemente, foi relatado um caso de miocardite eosinofílica aguda após início de ibrutinibe com infiltrado inflamatório gerando aumento da espessura do septo e com alterações que mimetizavam o quadro de amiloidose cardíaca.³⁶

Um artigo recente com ressonância cardíaca demonstrou que a incidência de alterações no realce tardio antes do início do ibrutinibe foi vista em 13,3% dos pacientes, ao passo que foi evidenciada em 54,8% dos pacientes em tratamento com ibrutinibe. Esse estudo também mostrou maior incidência de alterações no T1 nativo e T2 máximo quando comparado pacientes sem e com tratamento com ibrutinibe.³⁷

Miocardite por radioterapia

A cardiotoxicidade após radioterapia é bastante comum, sobretudo quando doses mais elevadas de radiação sobre o coração são utilizadas principalmente quando a mama esquerda ou tórax são o alvo de tratamento. Como principais cardiotoxicidades associadas à radioterapia, há pericardite aguda, miocardite, arritmias, disfunção miocárdica/insuficiência cardíaca e isquemia miocárdica (Figura 1).³⁸

Tabela 3 – Relatos de casos de miocardite por lenalidomida/bortezomibe

Esquema terapêutico	Idade (anos)	Sexo	Surgimento dos sintomas (dias)	Tratamento	Desfecho	Referência
Lenalidomida	85	F	17	Descontinuação do tratamento + corticoide + suporte clínico	Taquiarritmia grave, evoluindo para óbito	Carver Jr. et al., 2010 ³⁰
Lenalidomida + bortezomibe	59	F	20	Descontinuação do tratamento + corticoide + suporte clínico	Fração de ejeção de 20% sem melhora após a resolução do quadro	Sanchez-Petitto et al., 2020 ³¹
Lenalidomida + rituximabe	66	F	30	Descontinuação do tratamento + corticoide + suporte clínico	Recuperação completa	Jacob et al., 2020 ³²
Lenalidomida + rituximabe	86	F	14	Tratamento de suporte clínico	Melhora clínica com queda transitória da fração de ejeção para 25%, com melhora para 55% após iniciado tratamento para insuficiência cardíaca	Tse et al., 2021 ³³
Lenalidomida + bortezomibe	69	F	19	Descontinuação do tratamento + corticoide + suporte clínico	Melhora clínica	Verbesselt et al., 2022 ²⁹
Lenalidomida + bortezomibe	40	F	21	Suspensão temporária do bortezomibe + corticoide + suporte clínico	Melhora clínica, sendo mantido com lenalidomida	Alali et al., 2021 ²⁸
Lenalidomida + bortezomibe	53	M	No início do tratamento	Suspensão temporária do bortezomibe + corticoide + suporte clínico	Melhora clínica, sendo mantido com lenalidomida	Cheney et al., 2019 ³⁴

Fonte: o próprio autor. F: feminino; M: masculino.

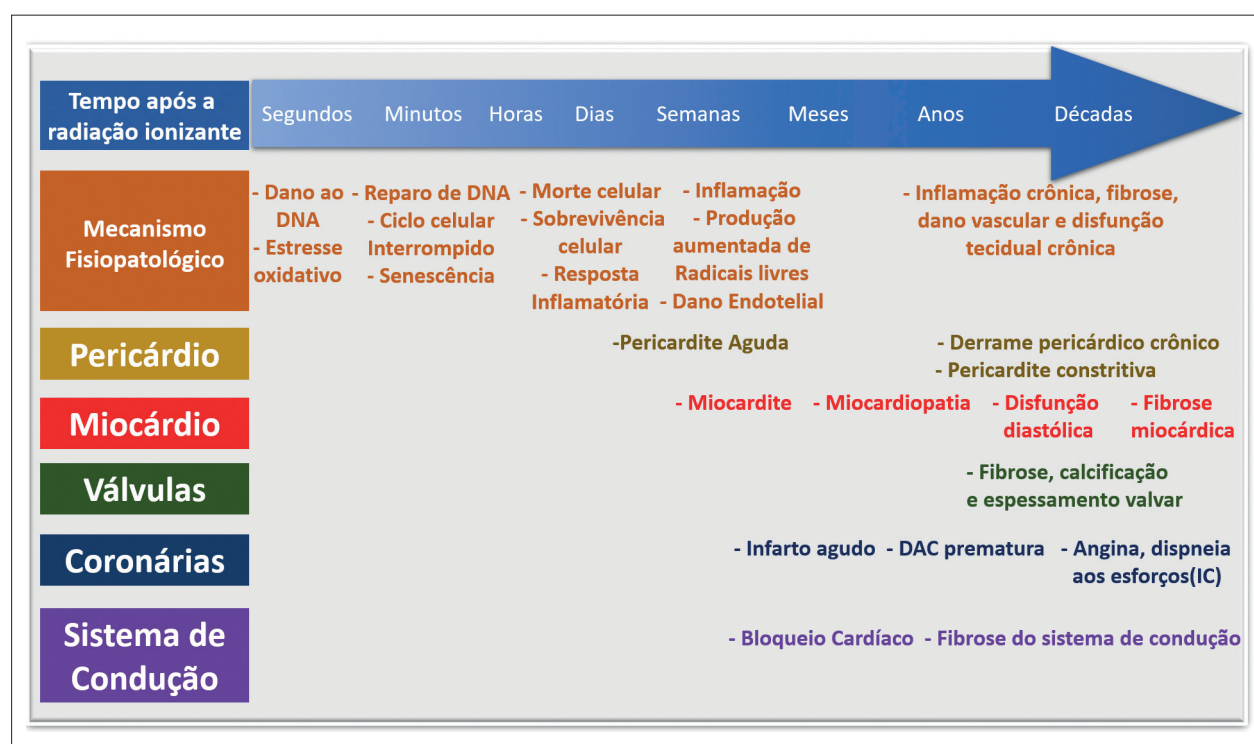


Figura 1 – Sequência de alterações cardiovasculares após exposição à radiação ionizante. Adaptado de Liu et al., 2022³⁸

Artigo de Revisão

Em resposta à radiação ionizante, ocorre uma liberação de citocinas pró-inflamatórias e pró-fibrose, como fator de necrose tumoral (TNF), interleucina (IL) 1, IL-6, IL-8, fator de crescimento fibroblástico básico (bFGF), fator de crescimento semelhante à insulina (IGF), fator de crescimento do tecido conectivo (CTGF), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e fator de crescimento transformador β (TGF- β 1). O TGF- β 1 é conhecido por estar mais relacionado ao desenvolvimento de fibrose tecidual e tem funções de regulação do crescimento, diferenciação celular e promoção da proliferação celular, inibindo a manutenção da reposta inflamatória.³⁹

A fibrose miocárdica difusa pode ocorrer após doses de radiação superiores a 25-30 Gy. Pacientes que foram expostos a radioterapia com campos envolvendo o coração apresentam seis vezes mais risco de insuficiência cardíaca.⁴⁰

A miocardite aguda causada pela radiação resulta de inflamação no miocárdio e pode ser identificada por alterações reversíveis no ECG e por aumento de biomarcadores plasmáticos, como proteína C-reativa, troponina I e CK-MB. É recomendado realizar ecocardiografia para medir a fração de ejeção sistólica e o *strain* longitudinal global (GLS), e deve ser considerada a realização de ressonância magnética cardíaca.⁴⁰

Em um estudo, 6% dos 1.820 sobreviventes de CA tratados com quimioterapia contendo antraciclina ($n = 1.050$), radiação ($n = 306$) ou ambos ($n = 464$) apresentaram fração de ejeção tridimensional reduzida ($< 50\%$). Usando GLS, 32% dos pacientes com fração de ejeção normal apresentaram sinais de disfunção sistólica, e 9%, sinais de disfunção diastólica.⁴¹

Referências

1. World Health Organization. Cancer Today. Geneva: 1. World Health Organization; 2020 [cited 2022 Nov 6]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/home>.
2. DeVita VT Jr, Chu E. A History of Cancer Chemotherapy. *Cancer Res.* 2008;68(21):8643-53. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6611.
3. Jiménez-Alejandro R, Ruiz-Fernández I, Martín P. Pathophysiology of Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Myocarditis. *Cancers.* 2022;14(18):4494. doi: 10.3390/cancers14184494.
4. Mahmood SS, Fradley MC, Cohen JV, Nohria A, Reynolds KL, Heinzerling LM, et al. Myocarditis in Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(16):1755-64. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.037.
5. Hu YB, Zhang Q, Li HJ, Michot JM, Liu HB, Zhan P, et al. Evaluation of Rare but Severe Immune Related Adverse Effects in PD-1 and PD-L1 Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *Transl Lung Cancer Res.* 2017;6(Suppl 1):S8-S20. doi: 10.21037/tlcr.2017.12.10.
6. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, Chalkias S, Gorham J, Xu Y, et al. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med.* 2016;375(18):1749-55. doi: 10.1056/NEJMoa1609214.
7. Ball S, Ghosh RK, Wongsangsak S, Bandyopadhyay D, Ghosh GC, Aronow WS, et al. Cardiovascular Toxicities of Immune Checkpoint Inhibitors: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(13):1714-27. doi: 10.1016/j.jacc.2019.07.079.
8. Drobni ZD, Alvi RM, Taron J, Zafar A, Murphy SP, Rambarat PK, et al. Association between Immune Checkpoint Inhibitors with Cardiovascular

Outras etiologias

Em algumas situações, é difícil determinar o agente causal da miocardite, pois pacientes estão em tratamento com múltiplos fármacos e, às vezes, apresentam infecção recente por coronavírus, vacinação para covid-19 ou outros vírus comumente associados ao quadro de miocardite.^{42,43}

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Martins WA, Schlabendorff E.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

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

Events and Atherosclerotic Plaque. *Circulation.* 2020;142(24):2299-311. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049981.

9. Inno A, Chiampan A, Lanzoni L, Verzè M, Molon G, Gori S. Immune Checkpoint Inhibitors and Atherosclerotic Vascular Events in Cancer Patients. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:652186. doi: 10.3389/fcvm.2021.652186.
10. Poels K, Neppelenbroek SIM, Kersten MJ, Antoni ML, Lutgens E, Seijkens TTP. Immune Checkpoint Inhibitor Treatment and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: An Emerging Clinical Problem. *J Immunother Cancer.* 2021;9(6):e002916. doi: 10.1136/jitc-2021-002916.
11. Vuong JT, Stein-Merlob AF, Nayeri A, Sallam T, Neilan TG, Yang EH. Immune Checkpoint Therapies and Atherosclerosis: Mechanisms and Clinical Implications: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(6):577-93. doi: 10.1016/j.jacc.2021.11.048.
12. Salem JE, Manouchehri A, Moey M, Lebrun-Vignes B, Bastarache L, Pariente A, et al. Cardiovascular Toxicities Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: An Observational, Retrospective, Pharmacovigilance Study. *Lancet Oncol.* 2018;19(12):1579-89. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30608-9.
13. Li C, Bhatti SA, Ying J. Immune Checkpoint Inhibitors-Associated Cardiotoxicity. *Cancers.* 2022;14(5):1145. doi: 10.3390/cancers14051145.
14. Palaskas N, Lopez-Mattei J, Durand JB, Iliescu C, Deswal A. Immune Checkpoint Inhibitor Myocarditis: Pathophysiological Characteristics, Diagnosis, and Treatment. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(2):e013757. doi: 10.1161/JAHA.119.013757.

15. Furukawa A, Tamura Y, Taniguchi H, Kawamura A, Nagase S, Hayashi A, et al. Prospective Screening for Myocarditis in Cancer Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors. *J Cardiol*. 2023;81(1):63-7. doi: 10.1016/j.jcc.2022.07.009.
16. Power JR, Alexandre J, Choudhary A, Ozbay B, Hayek S, Asnani A, et al. Electrocardiographic Manifestations of Immune Checkpoint Inhibitor Myocarditis. *Circulation*. 2021;144(18):1521-3. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055816.
17. Brahmer JR, Abu-Sbeih H, Ascierto PA, Brufsky J, Cappelli LC, Cortazar FB, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Clinical Practice Guideline on Immune Checkpoint Inhibitor-Related Adverse Events. *J Immunother Cancer*. 2021;9(6):e002435. doi: 10.1136/jitc-2021-002435.
18. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, 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). *Eur Heart J*. 2022;43(41):4229-361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244.
19. Nguyen LS, Cooper LT, Kerneis M, Funck-Brentano C, Silvain J, Brechot N, et al. Systematic Analysis of Drug-Associated Myocarditis Reported in the World Health Organization Pharmacovigilance Database. *Nat Commun*. 2022;13(1):25. doi: 10.1038/s41467-021-27631-8.
20. Dhesi S, Chu MP, Blevins G, Paterson I, Larratt L, Oudit GY, et al. Cyclophosphamide-Induced Cardiomyopathy: A Case Report, Review, and Recommendations for Management. *J Invest Med High Impact Case Rep*. 2013;1(1):2324709613480346. doi: 10.1177/2324709613480346.
21. Montera MW, Marcondes-Braga FG, Simões MV, Moura LAZ, Fernandes F, Mangine S, et al. Brazilian Society of Cardiology Guideline on Myocarditis - 2022. *Arq Bras Cardiol*. 2022;119(1):143-211. doi: 10.36660/abc.20220412.
22. Wadia S. Acute Cyclophosphamide Hemorrhagic Myopericarditis: Dilemma Case Report, Literature Review and Proposed Diagnostic Criteria. *J Clin Diagn Res*. 2015;9(11):OE01-OE3. doi: 10.7860/JCDR/2015/15054.6758.
23. More LA, Lane S, Asnani A. 5-FU Cardiotoxicity: Vasospasm, Myocarditis, and Sudden Death. *Curr Cardiol Rep*. 2021;23(3):17. doi: 10.1007/s11886-021-01441-2.
24. Sara JD, Kaur J, Khodadadi R, Rehman M, Lobo R, Chakrabarti S, et al. 5-Fluorouracil and Cardiotoxicity: A Review. *Ther Adv Med Oncol*. 2018;10:1758835918780140. doi: 10.1177/1758835918780140.
25. Dugbartey GJ, Peppone LJ, Graaf IA. An Integrative View of Cisplatin-Induced Renal and Cardiac Toxicities: Molecular Mechanisms, Current Treatment Challenges and Potential Protective Measures. *Toxicology*. 2016;371:58-66. doi: 10.1016/j.tox.2016.10.001.
26. Sasaki H, Yano M, Kawano O, Hikosaka Y, Fujii Y. Thymoma Associated with Fatal Myocarditis and Polymyositis in a 58-Year-Old Man Following Treatment with Carboplatin and Paclitaxel: A Case Report. *Oncol Lett*. 2012;3(2):300-2. doi: 10.3892/ol.2011.501.
27. Makunts T, Saunders IM, Cohen IV, Li M, Moumedjian T, Issa MA, et al. Myocarditis Occurrence with Cancer Immunotherapy Across Indications in Clinical Trial and Post-Marketing Data. *Sci Rep*. 2021;11(1):17324. doi: 10.1038/s41598-021-96467-5.
28. Alali Y, Baljevic M. Bortezomib-Induced Perimyocarditis in a Multiple Myeloma Patient: A Case Report. *Case Rep Oncol*. 2021;14(3):1853-9. doi: 10.1159/000520382.
29. Verbesselt M, Meekers E, Vandenbergh P, Delforge M, Vandenbriele C. Combined Lenalidomide/Bortezomib for Multiple Myeloma Complicated by Fulminant Myocarditis: A Rare Case Report of Widely Used Chemotherapy. *Eur Heart J Case Rep*. 2022;6(3):ytac093. doi: 10.1093/ehjcr/ytac093.
30. Carver JR, Nasta S, Chong EA, Stonecypher M, Wheeler JE, Ahmadi T, et al. Myocarditis During Lenalidomide Therapy. *Ann Pharmacother*. 2010;44(11):1840-3. doi: 10.1345/aph.1P044.
31. Sanchez-Petitto G, Hardy N, Burke A, McCusker MG, Li A, Badros AZ. Eosinophilic Myocarditis in a Patient with Multiple Myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2020;20(7):e392-e394. doi: 10.1016/j.clml.2020.03.015.
32. Jacob R, Strati P, Palaskas N, Lopez-Mattei JC, Marmagkiolis K, Buja LM, et al. Lenalidomide-Induced Myocarditis, Rare But Possibly Fatal Toxicity of a Commonly Used Immunotherapy. *JACC Case Rep*. 2020;2(13):2095-2100. doi: 10.1016/j.jaccas.2020.07.033.
33. Tse YH, Chan WS, Chim CS, Tse HF. Lenalidomide-Induced Focal Myocarditis Mimicking Acute ST Segment Elevation Myocardial Infarction. *Postgrad Med J*. 2021;97(1154):762-3. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-139107.
34. Cheney A, Krieger E, Dardas T, Vincent L. From Multiple Myeloma to Myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(9 Supplement 1):2597. doi: 10.1016/S0735-1097(19)33203-6.
35. Sestier M, Hillis C, Fraser G, Leong D. Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors and Cardiotoxicity: More Than Just Atrial Fibrillation. *Curr Oncol Rep*. 2021;23(10):113. doi: 10.1007/s11912-021-01102-1.
36. Isaza N, Bolen M, Griffin B, Popovic Z. Ibrutinib-Induced Acute Eosinophilic Myocarditis Mimicking Infiltrative Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(9 Supplement 1):2887. doi: 10.1016/S0735-1097(19)33493-X.
37. Buck B, Chum AP, Patel M, Carter R, Nawaz H, Yildiz V, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients with Ibrutinib-Associated Cardiotoxicity. *JAMA Oncol*. 2023:e226869. doi: 10.1001/jamaoncol.2022.6869.
38. Liu D, Fu Y, Liu S, Chen M, Hsu R, Hsu W. The Risk of Cardiovascular Toxicity Caused by Cancer Radiotherapy—A Narrative Review. *Therap Radiol and Oncol*. 2022;6:4. doi: doi.org/10.210.
39. Liu LK, Ouyang W, Zhao X, Su SF, Yang Y, Ding WJ, et al. Pathogenesis and Prevention of Radiation-induced Myocardial Fibrosis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017;18(3):583-7. doi: 10.22034/APJCP.2017.18.3.583.
40. Nielsen KM, Borchsenius JJ, Offersen BV, Langer SW, Nielsen HM, Rasmussen VG, et al. Cardiovascular Complications Following Thoracic Radiotherapy in Patients with Cancer. *Ugeskr Laeger*. 2016;178(39):V05160362.
41. Armstrong GT, Joshi VM, Ness KK, Marwick TH, Zhang N, Srivastava D, et al. Comprehensive Echocardiographic Detection of Treatment-Related Cardiac Dysfunction in Adult Survivors of Childhood Cancer: Results from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(23):2511-22. doi: 10.1016/j.jacc.2015.04.013.
42. Mechali H, Benmalek R, Choukallah H, Maaroufi A, Habbal R, Benouna EGM, et al. Cardiac Involvement in Cancer Patients Under Chemotherapy and Diagnosed with COVID-19: Case Report and Literature Review. *Pan Afr Med J*. 2022;41:45. doi: 10.11604/pamj.2022.41.45.23951.
43. Brage ET, Ruiz JR, Martín JC, Rodríguez JDO, Tocino RV, Diego SR, et al. Fulminant Myocarditis in a Patient with a Lung Adenocarcinoma after the Third dose of Modern COVID-19 Vaccine. A Case Report and Literature Review. *Curr Probl Cancer Case Rep*. 2022;6:100153. doi: 10.1016/j.cpcr.2022.100153.

