

Terapia com CAR-T Cells: Quais Efeitos Cardiovasculares Devemos Esperar?

CAR-T Cells Therapy: What Cardiovascular Adverse Effects Should We Expect?

Wolney de Andrade Martins,^{1,2} Roberto José Pessoa de Magalhães Filho,³ Tatiana de Fátima Gonçalves Galvão⁴

Universidade Federal Fluminense – Departamento de Medicina Clínica,¹ Niterói, RJ – Brasil

DASA Complexo Hospitalar de Niterói – Centro de Pesquisa Clínica,² Niterói, RJ – Brasil

Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro,³ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Hospital Israelita Albert Einstein,⁴ São Paulo, SP – Brasil

Resumo

A imunoterapia surgiu como tratamento específico, guiado por metas oncológicas, e trazia para os oncologistas e hematologistas, a falsa impressão de ser isenta de efeitos adversos, em especial, de complicações cardiovasculares. Entretanto, com a utilização desta terapia, observou-se que estes efeitos ocorriam, e algumas vezes poderiam ser fatais. A terapia com células T com receptores de antígenos quiméricos (CAR-T cells) acrescentou benefícios inequívocos para pacientes específicos. Em contraposição, surgiram os relatos de efeitos adversos (EA) cardiovasculares. Neste artigo procedeu-se revisão narrativa de aspectos conceituais, da aplicabilidade clínica, da síndrome de liberação de citocinas, dos EA extracardíacos, e sobretudo, dos EA cardiovasculares relacionados à CAR-T cells. A terapia com CAR-T cells está aprovada pelas agências regulatórias norte-americana, europeia e brasileira, inicialmente para tratamento de neoplasias hematológicas em estágio avançado, após falha ou refratariedade. Dentre os EA extracardíacos destacam-se a síndrome de liberação de citocinas e, conseqüentemente, encefalopatia, a síndrome de ativação macrofágica ou linfocitose hemofagocítica. Os EA cardiovasculares mais frequentemente descritos são as cardiomiopatias, a miocardite e a disfunção ventricular; as taquiarritmias, alterações no QT e demais alterações eletrocardiográficas; as doenças da pleura e do pericárdio; e alterações em biomarcadores. Recomenda-se, portanto, avaliação clínica prévia, eletrocardiograma, ecocardiograma, troponina e peptídeo natriurético tipo B. Deve-se monitorar o paciente durante o tratamento com ECG contínuo, ecocardiograma seriado e biomarcadores. Os pacientes com EA cardiovasculares graves devem ser internados em unidade cardiointensiva.

Palavras-chave

Imunoterapia Adotiva; Receptores de Antígenos Quiméricos; Neoplasias

Correspondência: Wolney de Andrade Martins •

Universidade Federal Fluminense – Departamento de Medicina Clínica – Rua

Marques do Paraná, 303, Sexto Andar. CEP 24030-215, Niterói, RJ – Brasil

E-mail: wolney_martins@hotmail.com

Artigo recebido em 04/01/2023, revisado em 12/01/2023,

aceito em 12/01/2023

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20230002>

Introdução

O tratamento do câncer (CA) evoluiu da cirurgia, radioterapia e quimioterapia, para um quarto e novo pilar que é a imunoterapia.¹ A imunoterapia surgiu como tratamento específico, guiado por metas oncológicas e, por isso, trazia aos oncologistas e hematologistas, a falsa impressão de ser isenta de efeitos adversos, como complicações cardiovasculares. Entretanto, com a utilização desta terapia, observou-se que esses efeitos não só ocorriam, como em algumas vezes podiam ser fatais. Outra modalidade de tratamento, a terapia com receptores de antígenos quiméricos (CAR-T cells) acrescentou benefícios inequívocos para pacientes específicos. Em contraposição, relatos de casos, seguidos por publicações de estudos do tipo coorte e estudos de farmacovigilância resultaram em evidências robustas da cardiotoxicidade pelo CAR-T cell. O tema CAR-T cell é desconhecido para a maioria dos cardiologistas. Partindo deste pressuposto, será realizada, neste artigo, uma breve revisão narrativa de aspectos conceituais, da aplicabilidade clínica, da Síndrome de Liberação de Citocinas (SLC), dos efeitos adversos extracardíacos, e sobretudo, dos efeitos adversos cardiovasculares.

Terapia com CAR-T Cells

CAR-T Cell: uma nova modalidade terapêutica

O sistema imune é importante arma no combate ao CA e diversos estudos comprovam sua atividade mesmo nas fases de pré-neoplasia. Entretanto, no momento do diagnóstico, a atividade do sistema imune é deficiente ou tolerante permitindo que ocorra a expansão tumoral. Nesse contexto, a busca por terapias específicas que reestabeleçam a capacidade do indivíduo no controle tumoral compõe a era moderna da imunoterapia na onco-hematologia.² Há cerca de 10 anos, foi testada, com sucesso, uma nova forma de terapia antitumoral no tratamento da Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) da infância, refratária aos tratamentos disponíveis tais como a poliquimioterapia e o transplante alogênico de medula óssea. Essa nova terapia celular avançada, desenvolvida por pesquisadores da Universidade da Pensilvânia, consistia na obtenção de linfócitos T do indivíduo enfermo e modificação dos receptores dessas células (TCR) por engenharia genética, para se alcançar alta afinidade e combater algum alvo específico expresso na superfície da célula neoplásica, como o CD19 presente nas células B da LLA.³ Posteriormente a essa

etapa de bancada de laboratório, o paciente era admitido no hospital e recebia um protocolo de linfodepleção de preparo, combinação de imunossuppressores, em geral fludarabina e ciclofosfamida, e infusão das CAR-T cells. O paciente permanecia internado, em observação por cerca de duas a três semanas, período em que ocorre a expansão e migração das células CAR-T para os sítios tumorais, e potenciais complicações do procedimento^{4,5} (Figura 1).

Aplicabilidade clínica

Por meio de estudos fase 2 pivotais, o princípio foi testado e sua eficácia e toxicidade comprovadas, com a cura de diversos casos de LLA e linfomas e controle do mieloma múltiplo recidivado refratário. Com isso, abriu-se um novo campo terapêutico, trazendo um alento para portadores de diversas moléstias hematológicas incuráveis. Uma verdadeira maré montante de estudos fase 2 e 3 testando diferentes estratégias, moléculas e alvos terapêuticos estão em curso neste momento (Tabela 1).

Síndrome de Liberação de Citocinas (SLC)

A terapia CAR-T cells apresenta uma incidência de eventos adversos (EA) específicos que devem ser reconhecidos precocemente e monitorados em regime de hospitalização, geralmente em unidades de transplante de medula, e por equipe multidisciplinar treinada para o manejo efetivo dessas complicações. A SLC é uma complicação frequente, podendo atingir até 90% dos pacientes submetidos à terapia, ocorrendo logo após as primeiras 24 horas até duas primeiras semanas após a infusão. Esta síndrome é atribuída à liberação aumentada de citocinas inflamatórias, como a interleucina-6

(IL-6), interferon-gama (IFN γ), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucina-1 (IL-1).¹¹ Os fatores de risco para seu aparecimento incluem o tipo de doença tratada, o tipo de produto de CAR-T manufaturado, a carga tumoral e a dose celular aplicada. Febre geralmente é o primeiro sintoma da SLC e muita atenção deve ser dada ao seu aparecimento que pode ocorrer já no primeiro dia após infusão. Sua persistência já eleva o grau desse EA e indica imediata intervenção com terapia anti-interleucina-6, tocilizumabe. Esse fármaco está indicado em todos os pacientes com sintomas acima de grau 2, e que, portanto, além da febre apresentem hipotensão ou hipoxemia. Para a maioria dos pacientes em que o tratamento é feito precocemente, não haverá evolução para os graus subsequentes e deterioração clínica, e posterior necessidade de vasopressores, ventilação mecânica ou tratamento intensivo (Figura 2). Entre os diagnósticos diferenciais dessa complicação estão sepse, síndrome de lise tumoral, tromboembolismo pulmonar e evento cardíaco primário ou choque cardiogênico.¹²

No monitoramento laboratorial, também é de grande valia a dosagem da proteína C reativa e ferritina, aumentadas na SLC, e de fibrinogênio, cujos níveis são baixos na SLC.¹³

Efeitos adversos extracardíacos

No espectro das complicações associadas à SLC, uma nova forma de encefalopatia também foi relatada, a síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras (ICANS, *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*). Nos estudos KarMMa⁹ e Cartitude-1,¹⁰ ICANS ocorreu em 18% e 16% dos pacientes, e atingiu grau ≥ 3 em 4% e 2,1%, com tempo de aparecimento

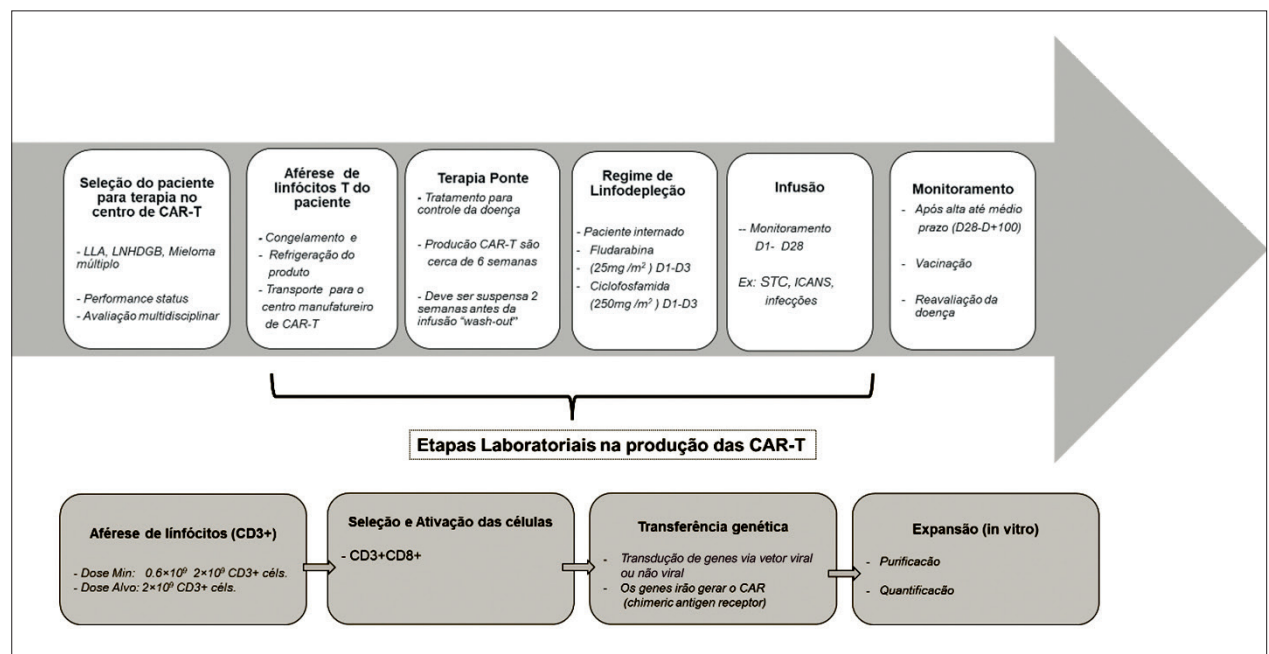


Figura 1 – Etapas do tratamento com CAR-T cells. Autoria própria, Fonte utilizada: adaptado de Hartmann et al.⁴ LLA: Leucemia Linfoblástica Aguda LNHDBG: Linfoma Não Hodgkin Difuso de Grandes Células B; STC: Síndrome de Tempestade de Citocinas; ICANS: síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunes.

Artigo de Revisão

Tabela 1 – Estudos pivotais da terapia com receptores de antígenos quiméricos (CAR-T cells) e síndrome de liberação de citocinas com aplicabilidade na prática clínica

Estudo clínico / Autores	Doença (Recidivado ou Refratário)	Tipo de CAR-T cell	Alvo	SLC/n total (%)	SLC (%) Grau 3-4	Tempo de início em dias (mediana)
Juliet Schuster et al. ⁶	Linfoma*	Tisagenlecleucel Kymriah®	CD19	64/111 (58)	22	3
Eliana Maude et al. ⁷	LLA	Tisagenlecleucel Kymriah®	CD19	58/75 (77)	25 (43 admissões uti)	3 (1-22)
Zuma-1 Neelapu SS et al. ⁸	Linfoma*	Axicabtagene ciloleucel Yescarta®	CD19	94/101 (93)	13	2 (1-12)
KarMMa Munshi NC et al. ⁹	Mieloma Múltiplo	Idecabtagene vicleucel# Abecma®	Anti-BCMA	107/128 (84)	5	1 (1-10)
Cartitude-1 Berdeja JG et al. ¹⁰	Mieloma Múltiplo	Ciltacabtagene autoleucel Carvykti®	Anti-BCMA	92/97 (95)	5,4	7 (1-12)

SLC: Síndrome de Liberação de Citocinas; LLA: Leucemia linfoblástica aguda; UTI: Unidade de Terapia Intensiva; *Linfoma não Hodgkin difuso de grandes células-B; # ainda não aprovada no Brasil.

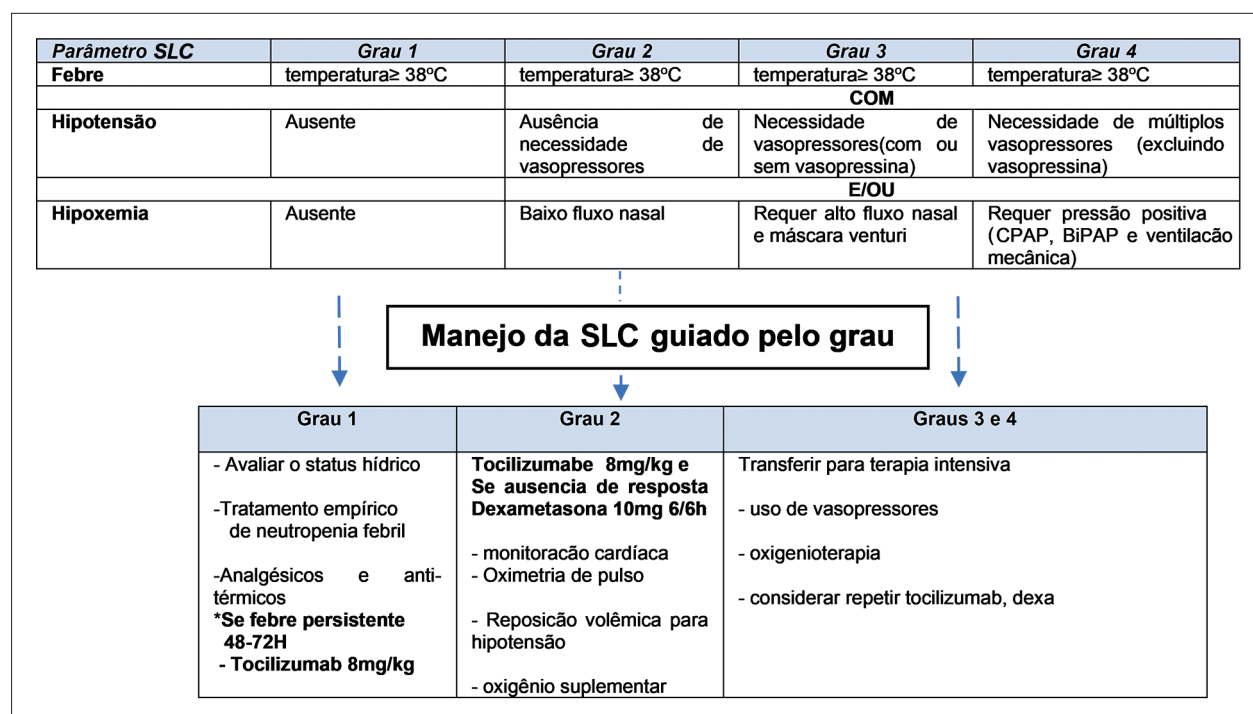


Figura 2 – Consenso da American Society for Transplantation and Cellular Therapy para graduação e conduta da síndrome de liberação de citocinas. Fonte: Adaptado de Lee et al.¹² SLC: Síndrome de Liberação de Citocinas.

em mediana de 2 e 8 dias, respectivamente.^{9,10} Em geral, ocorre após a SLC e se apresenta clinicamente com um conjunto de diferentes sinais e sintomas como *delirium*, encefalopatia, afasia, letargia, dificuldade de concentração, agitação, cefaleia, tremores, convulsões, e, raramente, edema cerebral. Essa síndrome é em geral reversível, tem um sistema de graduação próprio e deve ser acompanhada por neurologistas durante todas as etapas do procedimento. Um dos sintomas mais precoces pode

ser a perda da grafia e por essa razão todos os pacientes são estimulados a escrever diariamente seu nome como uma simples forma de avaliação. Exames de neuroimagem, eletrocardiograma e medidas de suporte, assim como uso de anticonvulsivantes e corticosteroides podem ser necessários em alguns casos.

Entre outros EA reportados com frequência e de relevância são citopenias persistentes, às vezes caracterizando síndrome de ativação macrofágica ou linfocitose hemofagocítica

que pode ser tratada com Anakinra (não disponível no Brasil). O risco de infecções é multifatorial, e relacionado à neutropenia, à imunodeficiência profunda de células T e à hipogamaglobulinemia persistente.¹⁰ Todos os pacientes são revacinados iniciando após três meses do procedimento, incluindo SARS-CoV 2 e recebem profilaxia para *Pneumocitis carinii* com cotrimoxazol e para Herpes simples e Zoster com aciclovir. Pacientes com níveis de IgG <400mg/dL e aqueles com infecções bacterianas repetidas devem receber infusão de imunoglobulina. São preconizados o monitoramento de infecções virais tais como citomegalovírus, vírus Epstein Barr, HHV6 e adenovírus, assim como infecções fúngicas por *Aspergillus sp* e *Candida sp*.¹⁴

Cenário atual da CAR-T cells no Brasil e no mundo

A terapia com células CAR-T está aprovada pelas agências regulatórias norte-americana, europeia e pela ANVISA do Brasil, para tratamento de neoplasias hematológicas em estágio avançado, após falha ou refratariedade das terapias convencionais. Existem em andamento estudos fase 3 em hematologia para fases mais precoces da doença, e neoplasias mieloides, assim como linhas de pesquisa em tumores sólidos e doenças autoimunes. Diversas estratégias, alvos tumorais e terapia com células CAR-T alogênicas têm sido explorados a fim de reduzir o tempo entre a produção e o tratamento. Essa nova modalidade de terapia celular avançada está em expansão e é patenteada como produto da indústria farmacêutica com centros manufatureiros específicos distribuídos pelo mundo. No Brasil, as primeiras experiências estão ocorrendo em centros de referência em onco-hematologia em unidades de transplante de medula óssea. Os primeiros casos relatados foram de pacientes em estudos clínicos internacionais, e já estão em andamento os primeiros casos na saúde suplementar. Um obstáculo à implementação da terapia com CAR-T cells, além de sua alta complexidade, é o alto custo envolvido nessa terapia. Iniciativas de produção autônoma para garantir o acesso têm sido uma solução encontrada por diversos países tais como a China, a Espanha e o Canadá. No Brasil, o grupo do Hemocentro de Ribeirão Preto e o Instituto Butantan têm linhas de pesquisa no campo com manufatura própria e com histórico de infusões bem-sucedidas.¹⁵

Efeitos adversos cardiovasculares da terapia com células CAR-T

A terapia com CAR-T cells é relativamente nova na oncologia e o conhecimento dos efeitos adversos advém primeiramente de relatos de casos e, posteriormente, de registros retrospectivos das casuísticas de serviços de referência.

Os efeitos adversos cardiovasculares com CAR-T cells não são desprezíveis. Lefebvre et al.¹⁶ avaliaram 145 adultos submetidos à terapia com CAR-T cells e observaram 41 eventos (28,3%), incluindo-se morte cardiovascular, insuficiência cardíaca, síndrome coronariana aguda, acidente vascular encefálico isquêmico e novas arritmias. Os eventos aconteceram precocemente, na mediana de 11 dias após instituída a terapêutica. A presença de creatinina sérica elevada e a SLC graus 3 e 4 foram preditores de desfechos.

Em 2019, Alvi et al.¹⁷ estudaram 137 pacientes que receberam CAR-T cells em duas instituições hospitalares dos EUA. A elevação da troponina foi observada com expressiva frequência em pacientes que receberam CAR-T cells na vigência da SLC e eles tiveram risco subsequente de desenvolverem eventos cardiovasculares. Os pacientes com SLC mais graves têm maior risco de eventos adversos graves.

Historicamente, a cardiotoxicidade esteve associada à cardiomiopatia e à insuficiência cardíaca. Durante o tratamento com CAR-T cells, aproximadamente 10% dos pacientes desenvolvem cardiomiopatia, tendo sido preditor grau maior ou igual a 2 da SLC. Os pacientes com fatores de risco cardiovasculares desenvolvem mais frequentemente cardiomiopatia. Aproximadamente metade dos pacientes que desenvolvem disfunção ventricular não retornaram à função ventricular basal.¹⁸ Os efeitos adversos cardiovasculares correlacionam-se não somente com a SLC mas também com a neurotoxicidade.¹⁹

Informações com maior número de pacientes provêm de registro retrospectivo de farmacovigilância dos efeitos adversos cardiopulmonares do *Food and Drug Administration* dos Estados Unidos da América.¹⁹⁻²¹ Conforme o registro citado,²¹ entre 2.657 pacientes que utilizaram CAR-T cells industrializadas, houve relatos de efeitos adversos cardiopulmonares em 546 (20,5%), com sobreposição com a SLC em 373 pacientes (68,3%). A taxa de letalidade entre aqueles que apresentaram efeito adverso cardiopulmonar foi de 30,9%. Dentre as taquiarritmias, a fibrilação atrial foi a mais frequentemente relatada. Dentre os efeitos adversos cardiovasculares mais frequentes, destacam-se os listados na Tabela 2.

A partir desse registro de eventos, extraíram-se algumas inferências para aplicação na prática clínica, com destaque para: (a) avaliar o risco de cardiotoxicidade em candidatos à terapia CAR-T cells; (b) essa avaliação deve ser iniciada com anamnese e exame físico detalhados; (c) o ecocardiograma para aferir função e descartar doença valvar é recomendado rotineiramente; (d) cabe ao cardiologista otimizar o *status* cardiovascular do paciente candidato à CAR-T cells; (e) o reconhecimento e o tratamento precoces da SLC reduz o risco de cardiotoxicidade; (f) a maioria dos eventos adversos cardiopulmonares foi relatada nos primeiros 30 dias de tratamento; e (g) pacientes que receberam

Tabela 2 – Efeitos adversos cardiovasculares secundários à terapia com células T com receptores de antígenos quiméricos (CAR-T) conforme notificações ao Food and Drug Administration, Estados Unidos da América

Efeito adverso cardiopulmonar	n e Frequência (n total= 2657)	Taxa de Risco Intervalo de Confiança (95%)
Taquiarritmias	74 (2,8%)	2,21 – 3,51
Cardiomiopatias	69 (2,6%)	2,42 – 5,09
Doenças da pleura	46 (1,7%)	2,92 – 5,23
Doenças do pericárdio	11 (0,4%)	1,25 – 4,09

Fonte: Goldman et al.²¹

Artigo de Revisão

inibidor de *immunocheckpoint* prévio têm maior risco de cardiotoxicidade por CAR-T cells.²¹ Os efeitos cardiovasculares mais frequentemente relatados foram: hipotensão arterial grave com necessidade de suporte inotrópico (entre 4% e 33%); disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (entre 2% e 10%); edema pulmonar (entre 4% e 6%); sobrecarga volumétrica em 5%; alterações eletrocardiográficas; e alterações nos biomarcadores, especialmente NT-ProBNP e da troponina.²⁰

Recomendações consensuais

Apesar de a terapia com CAR-T cells ser uma terapia nova, existem recomendações referendadas por sociedades de especialistas. Citaremos aqui primeiramente a Diretriz de Prática Clínica para Efeitos Adversos relacionados às células imunoefetoras da Sociedade para Imunoterapia do Câncer (SITC).¹ Eles se utilizaram da definição e nomenclatura de cardiotoxicidade estabelecida pelo *National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*. Consideram como efeitos adversos cardiovasculares secundários às CAR-T cells: (a) hipotensão arterial nova; (b) insuficiência cardíaca descompensada; (c) insuficiência cardíaca em conjunto com novas arritmias como fibrilação ou flutter atrial; (d) taquicardia ventricular não-sustentada; (e) intervalo QTc prolongado na presença ou ausência de medicações que prolonguem QT ou distúrbios eletrolíticos; (f) taquicardias de QRS estreito ou alargado; (g) pericardite; e (h) miocardite.¹ O ecocardiograma é o método acurado e acessível para mensuração da função ventricular previamente à terapia com CAR-T cells.

A SITC recomenda:¹

- Avaliação cardíaca basal prévia à CAR-T cell com ecocardiograma transtorácico, troponina sérica e fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP);
- Monitorar troponina e FEVE nos pacientes que desenvolverem SLC de grau ≥ 2 da *American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT)*;
- Pacientes com doença cardiovascular estabelecida e grave como insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio prévio, arritmias, devem ser avaliados e podem ser excluídos da terapia com CAR-T cells;
- Na evidência de cardiotoxicidade pela elevação de troponina, queda na fração de ejeção ou arritmias com significância clínica, deve-se considerar bloqueador de interleucina 6 e/ou corticoterapia;
- Antiagregantes plaquetários como Aspirina e Clopidogrel deverão ser suspensos previamente à terapia com CAR-T cells. Entretanto, os pacientes de alto risco como os submetidos a procedimentos de revascularização recente deverão ter julgamento individualizado com a equipe cardiovascular;

- Os anticoagulantes deverão ser convertidos em esquemas de fármacos de curta duração e se a plaquetometria cair para níveis abaixo de 50.000/ μ L, o anticoagulante deverá ser suspenso exceto se tiver havido trombose recente. Nestes casos, o anticoagulante deverá ser mantido em doses reduzidas ou considerar transfusão plaquetária.

A Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) recomenda na suspeita clínica de complicação cardiovascular:²²

- Fazer eletrocardiograma (ECG) basal
- Monitorar com ECG contínuo
- Fazer ecocardiograma transtorácico
- Dosar troponina cardíaca e peptídeo natriurético tipo B (BNP)
- Internar os pacientes graves em unidade cardiointensiva

Conclusões

Os eventos adversos cardiovasculares secundários à CAR-T cell são frequentes e graves, e justificam rastreamento, monitorização, diagnóstico precoce e intervenção para melhorar desfechos de sobrevida e qualidade de vida. Há carência de informação com metodologia criteriosa para responder perguntas específicas.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Martins WA, Magalhães Filho RJP, Galvão TFG; Análise e interpretação dos dados: Magalhães Filho RJP, Galvão TFG; Redação do manuscrito: Martins WA, Magalhães Filho RJP.

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.

Referências

1. Maus MV, Alexander S, Bishop MR, Brudno JN, Callahan C, Davila ML, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Clinical Practice Guideline on Immune Effector Cell-Related Adverse Events. *J Immunother Cancer*. 2020;8(2):e001511. doi: 10.1136/jitc-2020-001511.
2. Lopes R, Caetano J, Ferreira B, Barahona F, Carneiro EA, João C. The Immune Microenvironment in Multiple Myeloma: Friend or Foe? *Cancers*. 2021;13(4):625. doi: 10.3390/cancers13040625.
3. June CH, O'Connor RS, Kawalekar OU, Ghassemi S, Milone MC. CAR T Cell Immunotherapy for Human Cancer. *Science*. 2018;359(6382):1361-5. doi: 10.1126/science.aar6711.
4. Hartmann J, Schübler-Lenz M, Bondanza A, Buchholz CJ. Clinical Development of CAR T Cells-Challenges and Opportunities in Translating Innovative Treatment Concepts. *EMBO Mol Med*. 2017;9(9):1183-97. doi: 10.15252/emmm.201607485.
5. Wells DA, Summerlin J, Halford Z. A Review of CAR T-Cell Therapies Approved for the Treatment of Relapsed and Refractory B-Cell Lymphomas. *J Hematol Oncol Pharm*. 2022;12(1):30-42.
6. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2019;380(1):45-56. doi: 10.1056/NEJMoa1804980.
7. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378(5):439-48. doi: 10.1056/NEJMoa1709866.
8. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377(26):2531-44. doi: 10.1056/NEJMoa1707447.
9. Munshi NC, Anderson LD Jr, Shah N, Madduri D, Berdeja J, Lonial S, et al. Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2021;384(8):705-16. doi: 10.1056/NEJMoa2024850.
10. Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, Jakubowiak A, Agha M, Cohen AD, et al. Ciltacabtagene Autoleucel, a B-Cell Maturation Antigen-Directed Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (CARTITUDE-1): A Phase 1b/2 Open-Label Study. *Lancet*. 2021;398(10297):314-24. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00933-8.
11. Stein-Merlob AF, Rothberg MV, Holman P, Yang EH. Immunotherapy-Associated Cardiotoxicity of Immune Checkpoint Inhibitors and Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy: Diagnostic and Management Challenges and Strategies. *Curr Cardiol Rep*. 2021;23(3):11. doi: 10.1007/s11886-021-01440-3.
12. Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, Ghobadi A, Turtle CJ, Brudno JN, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(4):625-38. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.12.758.
13. Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, Wierda W, Gutierrez C, Locke FL, et al. Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy - Assessment and Management of Toxicities. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(1):47-62. doi: 10.1038/nrclinonc.2017.148.
14. Hungria V, Pirola AA, Schmid J Filho, Crusoe E, Magalhães RJPM Filho, Maiolino A, et al. CAR-T Cell Therapy for Multiple Myeloma: A Practical Toolkit for Treatment in Brazil. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2022:S2531-1379(22)01304-9. doi: 10.1016/j.htct.2022.08.002.
15. Picanco-Castro V, Pereira CG, Swiech K, Malmegrim KCR, Covas DT, Porto GS. Emerging CAR T Cell Therapies: Clinical Landscape and Patent Technological Routes. *Hum Vaccin Immunother*. 2020;16(6):1424-33. doi: 10.1080/21645515.2019.1689744.
16. Lefebvre B, Kang Y, Smith AM, Frey NV, Carver JR, Scherrer-Crosbie M. Cardiovascular Effects of CAR T Cell Therapy: A Retrospective Study. *JACC CardioOncol*. 2020;2(2):193-203. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.012.
17. Alvi RM, Frigault MJ, Fradley MG, Jain MD, Mahmood SS, Awadalla M, et al. Cardiovascular Events Among Adults Treated with Chimeric Antigen Receptor T-Cells (CAR-T). *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(25):3099-108. doi: 10.1016/j.jacc.2019.10.038.
18. Ganatra S, Redd R, Hayek SS, Parikh R, Azam T, Yanik GA, et al. Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy-Associated Cardiomyopathy in Patients With Refractory or Relapsed Non-Hodgkin Lymphoma. *Circulation*. 2020;142(17):1687-90. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048100.
19. Guha A, Addison D, Jain P, Gutierrez JM, Ghosh A, Roddie C, et al. Cardiovascular Events Associated with Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy: Cross-Sectional FDA Adverse Events Reporting System Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;26(12):2211-6. doi: 10.1016/j.bbmt.2020.08.036.
20. Ghosh AK, Chen DH, Guha A, Mackenzie S, Walker JM, Roddie C. CAR T Cell Therapy-Related Cardiovascular Outcomes and Management: Systemic Disease or Direct Cardiotoxicity? *JACC CardioOncol*. 2020;2(1):97-109. doi: 10.1016/j.jacc.2020.02.011.
21. Goldman A, Maor E, Bomze D, Liu JE, Herrmann J, Fein J, et al. Adverse Cardiovascular and Pulmonary Events Associated with Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(18):1800-13. doi: 10.1016/j.jacc.2021.08.044.
22. 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.

