

Avanços no Diagnóstico e Tratamento das Miocardites Ligadas à Imunoterapia do Câncer e a CAR-T Cell

Advances in Diagnosis and Treatment of Cancer Immunotherapy and CAR-T Cell-Related Myocarditis

Ariane Vieira Scarlatelli Macedo,¹ Aurea Grippa,^{2,3} Katia Regina Medeiros Luz,³ Nathalia Coelho de Castro Nunes,⁴ Sandrigo Mangini^{5,6}

Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo,¹ São Paulo, SP – Brasil

Hospital Universitário Antônio Pedro, UFF,² Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Complexo Hospitalar de Niterói, DASA,³ Niterói, RJ – Brasil

Hospital do Coração do Brasil, Rede D'or,⁴ Brasília, DF – Brasil

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,⁵ São Paulo, SP – Brasil

Hospital Israelita Albert Einstein,⁶ São Paulo, SP – Brasil

A imunoterapia moderna contra o câncer revolucionou a oncologia e suas indicações se expandiram rapidamente. Os inibidores de checkpoint imunológico (ICI) ativam o sistema imunológico e incluem anticorpos monoclonais que bloqueiam o antígeno-4 do linfócito T citotóxico (CTLA-4), o receptor de morte programada 1 (PD-1) e o ligante de morte programada-1, ou o gene 3 de ativação de linfócitos, que agem como “freios” na ativação de células T e células imunes. As respostas geralmente são duráveis e são otimizadas por terapia combinada. No entanto, as toxicidades desses agentes são causadas pela interrupção da tolerância imunológica das células T, manifestando-se como eventos autoimunes.¹ Mais recentemente, as terapias com células T do receptor de antígeno quimérico (CAR-T cell) surgiram como um tratamento imunológico inovador para pacientes que sofrem de neoplasias onco-hematológicas avançadas e refratárias. A infusão de células T modificadas, expondo receptores quiméricos na superfície celular, leva a uma resposta imune contra as células tumorais.

Inibidores de checkpoint imunológico

A incidência de miocardite nos pacientes em uso de ICI é baixa, cerca de 1%. Entretanto, diversas séries descrevem a mortalidade entre 30% e 40%, sendo este o cerne de todo esforço para a proteção miocárdica e identificação precoce dos sinais de instalação de resposta inflamatória, compreensão da estimulação das células T e macrófagos, e produção de citocinas.^{2,3} Observa-se a instalação da lesão precocemente após a primeira dose de imunoterapia com um período médio de instalação de 30 dias com resolução

média em 90 a 120 dias.⁴ Os pacientes acima dos 60 anos são os mais acometidos na maioria das séries.⁵

Pacientes com suspeita de miocardite associada a ICI podem desenvolver desde quadros assintomáticos com elevação de biomarcadores até apresentações graves incluindo choque cardiogênico, arritmias ventriculares e morte súbita. Dispneia e astenia são as queixas mais comuns relacionadas à miocardite associada a ICI; dor torácica também pode ocorrer.⁶ A combinação de ICIs parece ser um importante fator de risco em comparação à monoterapia.⁷

Para o diagnóstico da miocardite associada a ICI, o eletrocardiograma (ECG) e a troponina são métodos iniciais. Apesar de não demonstrar um padrão específico, o ECG está alterado em quase 90% dos casos e a apresentação de arritmias após início do ICI é altamente sugestiva, podendo incluir arritmias atriais, ventriculares e bloqueios atrioventriculares. A troponina é o biomarcador mais relevante neste contexto, já tendo sido demonstrado que seus valores na admissão, pico e alta são preditivos de eventos maiores. Mesmo em pacientes com curso favorável, a troponina pode permanecer elevada por semanas ou meses após o início da terapia imunossupressora, o que pode ser explicado pela meia vida longa dos ICIs.⁸ Pela frequente associação de miosite (30%), a pesquisa de creatinofosfoquinase (CPK) deve ser considerada.⁸ Da mesma forma, os peptídeos natriuréticos, BNP e NT-proBNP (marcadores de estresse miocárdico), podem aumentar e apresentam valor prognóstico quando mantidos em níveis elevados, a despeito do tratamento. O ecocardiograma fornece informação importante, especialmente em relação à função ventricular. No entanto, metade dos pacientes pode apresentar função ventricular normal; neste sentido, a utilização de técnicas mais refinadas, como a avaliação do *strain* longitudinal global parece agregar informação adicional para o diagnóstico e prognóstico.⁹ A ressonância magnética cardíaca (RMC) é a técnica não-invasiva mais utilizada para o diagnóstico de miocardite, através dos critérios de Lake Louise modificados, incluindo as técnicas de realce tardio e mapas paramétricos T1 e T2; no entanto, apesar de elevada especificidade, apresenta baixa sensibilidade, estando o realce tardio presente em apenas 48% dos casos, não sendo possível afastar o diagnóstico com exame negativo.¹⁰ Com base nesse cenário de limitação dos métodos não-invasivos,

Palavras-chave

Imunoterapia; Inibidores de Checkpoint Imunológico; Imunoterapia Adotiva; Miocardite; Neoplasias

Correspondência: Ariane Vieira Scarlatelli Macedo •

Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – Departamento de Medicina – R. Jaguaribe, 155. CEP 01224-001, Vila Buarque, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: arianevsm@yahoo.com.br

Artigo recebido em 13/04/2023, revisado em 14/04/2023, aceito em 14/04/2023

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20230025>

a biópsia endomiocárdica apresenta papel de destaque para confirmação do diagnóstico e deve ser considerada nos pacientes com suspeita de miocardite por ICI, especialmente quando os exames não-invasivos não estabelecem o diagnóstico; o padrão de infiltrado envolve linfócitos (CD3) e macrófagos (CD68) e, quando presentes em alto grau (acima de 50 células/campo), apresenta papel prognóstico, sugerindo padrão fulminante¹¹ (Tabela 1 e Figura 1).

Tabela 1 – Achados clínicos e de imagem para diagnóstico de miocardite associada a ICI

Dor torácica	14% a 37%
Dispneia / fadiga	71% a 76%
Síndrome miastênica <i>like</i>	11% a 30%
ECG alterado	46% a 89%
Arritmia ventricular	< 27%
Arritmia supraventricular	< 30%
Distúrbios de condução	< 17%
Parada cardíaca	7% a 9%
Troponina aumentada	46% a 94%
Peptídeos natriuréticos aumentados	65% a 100%
Ressonância magnética cardíaca	
Realce tardio	23% a 48%
Mapa T2	26%
Ecocardiograma	
Redução da FEVE	49% a 50%
Miosite	23% a 30%

ECG: eletrocardiograma; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; ICI: inibidores de checkpoint imunológico. Adaptado de Lehmann et al.⁸

O tratamento da miocardite foi extrapolado das terapias para toxicidades não cardíacas associadas a ICI, incluindo a cessação da ICI, tratamento de suporte e terapia com corticosteroides. Os eventos adversos relacionados ao sistema imunológico são tratados, usualmente com prednisona. No caso de miocardite, doses mais altas de esteróides (por exemplo, metilprednisolona intravenosa 1 g) têm sido defendidas. Além dos corticosteróides, outras terapias imunossupressoras visando principalmente os linfócitos T foram testadas para miocardite associada a ICI em um pequeno número de pacientes.¹² Essas terapias incluíram abatacept e inibidores da Janus quinase (tofacitinibe e ruxolitinibe). Entretanto, há o entendimento de que nem todas as miocardites por ICI podem ser semelhantes e há um subgrupo que não necessita de tratamento agressivo. Há estudos de coortes prospectivas em pacientes com suspeita de miocardite com base em aumentos assintomáticos de troponina e confirmada em biópsias endomiocárdicas que não receberam ou exigiram o início de terapias imunossupressoras com boa evolução clínica e em alguns casos mantiveram a imunoterapia.¹³ Esses casos destacam ainda mais a heterogeneidade clínica da miocardite por ICI e a importância crítica de estabelecer critérios para orientar o tratamento. Além disso, deve-se considerar o potencial crescimento tumoral após imunossupressão agressiva.¹² O principal desafio consiste na reexposição. Ainda não existem dados robustos que suportem essa decisão, devendo a conduta ser individualizada. Recomenda-se levar em consideração, juntamente com o oncologista, as opções terapêuticas disponíveis para o paciente e a gravidade do evento ocorrido.¹²

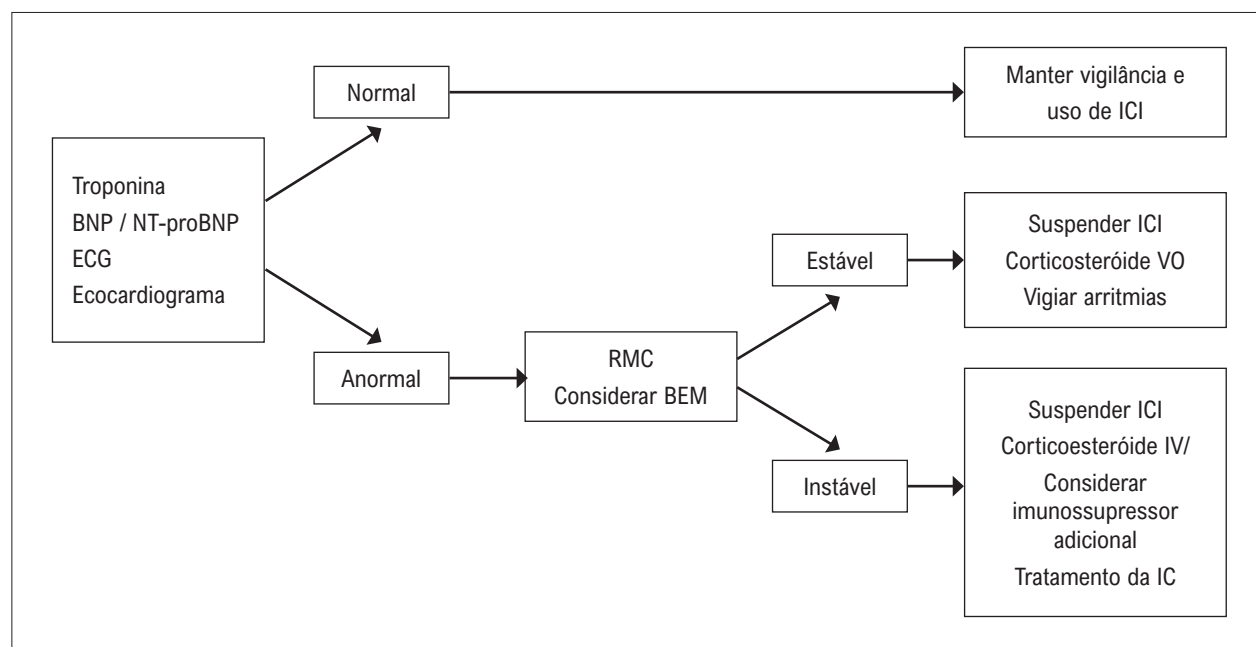


Figura 1 – Fluxograma de vigilância, diagnóstico e tratamento da miocardite associada a ICI. BEM: biópsia endomiocárdica; ECG: eletrocardiograma; IC: insuficiência cardíaca; ICI: inibidores de checkpoint imunológico; IV: intravenoso; RMC: ressonância magnética cardíaca; VO: via oral. Adaptado de Stein-Merlob et al.¹

Ponto de Vista

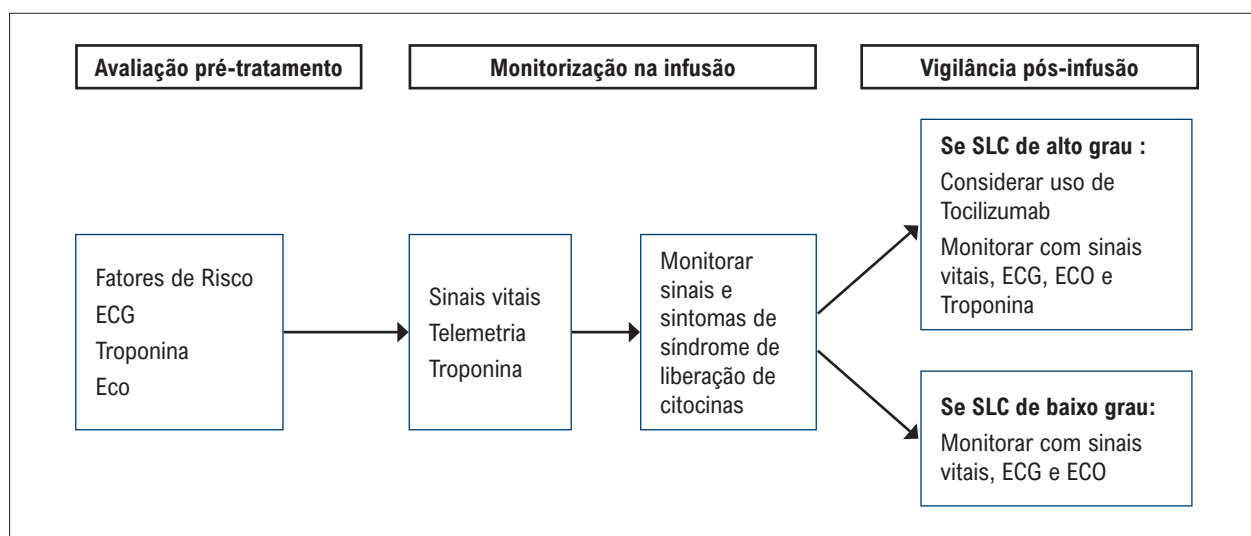


Figura 2 – Fluxograma de vigilância e tratamento da cardiotoxicidade por CAR-T cell. ECG: eletrocardiograma; Eco: ecocardiograma; SLC: síndrome de liberação de citocinas. Adaptado de Camilli et al.¹⁴

CAR-T cell

Ensaios clínicos de terapia com células CAR-T relataram baixas taxas de cardiotoxicidade, possivelmente devido à seleção de pacientes. No entanto, estudos de coorte retrospectivos subsequentes observaram eventos cardiovasculares adversos maiores em 10% a 20% dos pacientes.¹⁴

A lesão cardíaca associada à terapia CAR-T cell apresenta uma associação com o desenvolvimento de síndrome de liberação de citocinas (SLC) e dentre os sinais e sintomas de cardiotoxicidade podemos destacar a hipotensão, taquicardia, arritmias (incluindo atriais, ventriculares e QT prolongado) e sintomas de insuficiência cardíaca.¹⁴ Como os pacientes com SLC de grau ≥ 2 têm maior probabilidade de desenvolver cardiotoxicidade, uma abordagem geral para o manejo da SLC é usada com intervenções cardíacas específicas adicionais conforme necessário.¹⁴ Além de fluidos intravenosos, vasopressores e suplementação de oxigênio conforme necessário, o antagonista de IL-6 tocilizumabe deve ser considerado para SLC moderada a grave. Doses repetidas desses agentes podem ser necessárias, e esteroides são recomendados em casos refratários aos antagonistas de IL-6. Além disso, pacientes com SLC grau 3 ou 4 devem ser transferidos para terapia intensiva para monitoramento contínuo, controle de arritmias e choque circulatório, e fornecimento de pressão positiva não invasiva ou ventilação mecânica conforme necessário.¹⁵ A Figura 2 apresenta um fluxograma de vigilância e tratamento em relação à cardiotoxicidade por CAR-T cell.

Conclusão

O microambiente imunológico cardíaco modifica-se ao longo da terapêutica para o câncer, especialmente na

utilização de ICI/CAR-T cell, mostrando-se mais propenso à estimulação desordenada das células T e macrófagos. Dessa forma, ocasiona-se a infiltração miocárdica com linfócitos e citocinas. Questionamentos acerca da predisposição genética individual mantêm-se como objetivo de estudo e mostram um campo promissor no melhor entendimento da predisposição e proteção dos indivíduos em imunoterapia.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Macedo AVS, Grippa A, Luz KRM, Nunes NCC, Mangini S.

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

- 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.
- Herrmann J. Adverse Cardiac Effects of Cancer Therapies: Cardiotoxicity and Arrhythmia. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(8):474-502. doi: 10.1038/s41569-020-0348-1.
- Rubio-Infante N, Ramírez-Flores YA, Castillo EC, Lozano O, García-Rivas G, Torre-Amione G. A Systematic Review of the Mechanisms Involved in Immune Checkpoint Inhibitors Cardiotoxicity and Challenges to Improve Clinical Safety. *Front Cell Dev Biol*. 2022;10:851032. doi: 10.3389/fcell.2022.851032.
- Dong H, Qi Y, Kong X, Wang Z, Fang Y, Wang J. PD-1/PD-L1 Inhibitor-Associated Myocarditis: Epidemiology, Characteristics, Diagnosis, Treatment, and Potential Mechanism. *Front Pharmacol*. 2022;13:835510. doi: 10.3389/fphar.2022.835510.
- 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):1579-1589. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30608-9.
- Mahmood SS, Fradley MG, 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.
- Zaha VG, Meijers WC, Moslehi J. Cardio-Immuno-Oncology. *Circulation*. 2020;141(2):87-89. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042276.
- Lehmann LH, Cautela J, Palaskas N, Baik AH, Meijers WC, Allenbach Y, et al. Clinical Strategy for the Diagnosis and Treatment of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis: A Narrative Review. *JAMA Cardiol*. 2021;6(11):1329-37. doi: 10.1001/jamacardio.2021.2241.
- Moslehi J, Lichtman AH, Sharpe AH, Galluzzi L, Kitsis RN. Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis: Manifestations and Mechanisms. *J Clin Invest*. 2021;131(5):e145186. doi: 10.1172/JCI145186.
- Awadalla M, Mahmood SS, Groarke JD, Hassan MZO, Nohria A, Rokicki A, et al. Global Longitudinal Strain and Cardiac Events in Patients with Immune Checkpoint Inhibitor-Related Myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(5):467-78. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.049.
- Zhang L, Awadalla M, Mahmood SS, Nohria A, Hassan MZO, Thuny F, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis. *Eur Heart J*. 2020;41(18):1733-43. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa051.
- Moslehi J, Salem JE. Immune Checkpoint Inhibitor Myocarditis Treatment Strategies and Future Directions. *JACC CardioOncol*. 2022;4(5):704-7. doi: 10.1016/j.jacc.2022.11.005.
- Champion SN, Stone JR. Immune Checkpoint Inhibitor Associated Myocarditis Occurs in Both High-Grade and Low-Grade Forms. *Mod Pathol*. 2020;33(1):99-108. doi: 10.1038/s41379-019-0363-0.
- Camilli M, Maggio L, Tinti L, Lamendola P, Lanza GA, Crea F, et al. Chimeric Antigen Receptor-T Cell Therapy-Related Cardiotoxicity in Adults and Children Cancer Patients: A Clinical Appraisal. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1090103. doi: 10.3389/fcvm.2023.1090103.
- 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.

