

## Cardiotoxicidade associada aos inibidores de checkpoint: relato de caso

### Cardiotoxicity associated with checkpoint inhibitors: report case

DOI:10.34119/bjhrv5n6-111

Recebimento dos originais: 28/10/2022

Aceitação para publicação: 29/11/2022

#### **Tjarran Loiola de Santana**

Graduando em Medicina pela Universidade Tiradentes

Instituição: Universidade Tiradentes

Endereço: Av. Murilo Dantas, 300, Farolândia, Aracaju - SE, CEP:49032-490

E-mail: drtjarranloiola@outlook.com

#### **Lívia Amorim Porto**

Graduada em Medicina

Instituição: San Giovanni Oncologia

Endereço: Praça Tobias Barreto, 156, São José

E-mail: livia\_amorimporto@hotmail.com

#### **William Giovanni Panfiglio Soares**

Graduado em Medicina

Instituição: Universidade Federal de Sergipe

Endereço: Praça Tobias Barreto, 156, Aracaju - SE

E-mail: wg.soares@sangiovanni.com.br

#### **Anne Oliveira Gama**

Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário Tiradentes

Instituição: Centro Universitário Tiradentes

Endereço Av. Comendador Gustavo Paiva, n 5115, Cruz das Almas, Maceió - AL

E-mail: anne.gama@souunit.com.br

#### **Antônio Carlos Sobral Sousa**

Graduado em Medicina

Instituição: Universidade Federal de Sergipe

Endereço: Avenida Marechal Rondon Jardim S/N, Rosa Elze, São Cristóvão - SE

E-mail: acssousa@terra.com.br

#### **Juliane Dantas Seabra-Garcez**

Graduada em Medicina

Instituição: Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe

Endereço: R. Cláudio Batista, Palestina, Aracaju - SE, CEP:49060-676

E-mail: julianeseabra@gmail.com

**Milena dos Santos Barros Campos**

Graduada em Medicina

Instituição: Universidade Tiradentes

Endereço: Av. Murilo Dantas, 300, Farolândia, Aracaju - SE, CEP:49032-490

E-mail: millybarros@yahoo.com

**RESUMO**

Introdução: A evolução da imunoterapia no manejo do paciente oncológico tem se constituído em importante arsenal terapêutico das neoplasias malignas. Entretanto, deve-se conhecer os mecanismos de ação e os principais efeitos colaterais das drogas para adequada monitorização durante o tratamento. Objetivo- Relatar a ocorrência de miocardite após uso de imunoterapia para tratamento de adenocarcinoma de pulmão. Método-Trata-se de um caso clínico, cujas informações foram obtidas mediante análise cuidadosa do prontuário médico, da anamnese e da avaliação dos laudos dos exames complementares submetidos pelo paciente e de revisão de literatura. Conclusão Foi abordado um dos efeitos colaterais mais graves ocasionados por inibidores de *checkpoint*: a toxicidade cardíaca. O diagnóstico precoce permitiu a interrupção da imunoterapia e evitou eventos adversos maiores.

**Palavras-chave:** Miocardite, imunoterapia, toxicidade cardíaca, imunoterápicos, Neoplasias malignas.

**ABSTRACT**

Intoduction: The evolution of immunotherapy in the management of cancer patients had improved the therapeutic arsenal of malignant neoplasms. However, the mechanisms of action and main side effects of the drugs must be known for adequate monitoring during treatment. Objective- To report the occurrence of myocarditis after the use of immunotherapy for the treatment of lung adenocarcinoma Method -This is a clinical case, whose information was obtained through careful analysis of the medical record, the anamnesis and the evaluation of the reports of the complementary exams submitted by the patient and a literature review. Conclusion- the case reported addressed the discussion of one of the most serious side effects caused by check-point inhibitors: cardiac toxicity. Early diagnosis allowed interruption of immunotherapy and prevent more serious adverse events.

**Keywords:** Myocarditis, immunotherapy, cardiac toxicity, immunotherapeutics, malignant Neoplasms.

**1 INTRODUÇÃO**

Nas últimas décadas, a imunoterapia vem ganhando espaço no tratamento de diversos tipos de câncer e se consolidando cada vez mais como pilar terapêutico desde a adjuvância a diversas linhas de tratamentos paliativos, modificando o panorama do tratamento oncológico. Destarte, os fármacos *anti-cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4* (CTLA-4, ou CD152), para melanoma, e os agentes *anti-programmed cell death receptor-1* (PD1, ou CD274) e *anti-programmed cell death ligand 1* (PD-L1), foram inicialmente incorporados com sucesso à prática clínica, possibilitando benefícios a longo prazo, bem como, respostas duradouras.

Expandindo até o momento suas indicações para carcinoma urotelial, neoplasias hematológicas, câncer gástrico, câncer de cabeça e pescoço, dentre outros (MENZIES, et. al. 2017). Entretanto o grande espectro de eventos adversos imunomediados (EAim), coloca em pauta o potencial cardiotoxíco dessa terapêutica, no qual o perfil de toxicidade é reflexo do desequilíbrio dos mecanismos de regulação do sistema imunológico a partir da ativação de células T em diferentes órgãos (GRABIE, et. al. 2007). Nesse sentido, uma gama de efeitos cardiovasculares adversos, como a miocardite, pericardite, arritmias podem repercutir negativamente tanto no desfecho clínico do paciente, quanto na continuidade do seu tratamento com inibidores do *checkpoint* imunológico (ICI). O presente artigo tem como objetivos reportar o caso clínico de miocardite após uso de pembrolizumabe e alertar sobre a importância do diagnóstico precoce das complicações cardiotoxícas da imunoterapia, que embora sejam de menor incidência, podem apresentar grave repercussão.

## 2 RELATO DE CASO

Paciente do gênero masculino, 60 anos, casado, aposentado, natural e residente em Aracaju - Sergipe, sedentário, etilista, tabagista (80 anos-maço), portador de sobrepeso, hipertensão arterial sistêmica (HAS), dislipidemia, hipotireoidismo, doença e obstrutiva crônica e doença renal crônica estágio III. Em uso de anti-hipertensivos de forma irregular.

No ano de 2014, foi internado por edema agudo de pulmão hipertensivo. Ao ecocardiograma (ECO), apresentava aumento leve do ventrículo esquerdo com disfunção sistólica leve e déficit segmentar, recebendo alta com as seguintes medicações: valsartana 320 mg/dia, bisoprolol 2,5 mg/dia, espironolactona 25 mg/dia, furosemida 40 mg/dia, sinvastatina 40 mg/dia. Durante a investigação ambulatorial de miocardiopatia dilatada, foi realizada cineangiogramia que demonstrou coronárias normais e a ressonância magnética cardíaca (RMC), por sua vez, exibiu diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (DDVE) 5,2 cm e sistólico do ventrículo esquerdo (DSVE) 4,6 cm, fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) 51%, átrio esquerdo (AE) 3,7 cm, hipocinesia ínfero-septal de VE, realce tardio mesocárdico, sugestivo de miocardite. Foram mantidos bloqueador do receptor ATI da angiotensina II (valsartana 320 mg/dia), beta-bloqueador (bisoprolol 2,5 mg/ dia) e estatina (sinvastatina 40 mg/ dia).

Em setembro de 2017, procurou pneumologista devido a tosse com expectoração hemoptoica. Realizou tomografia computadorizada de tórax que demonstrou lesão expansiva sólida peri-hilar superior esquerda. Na biópsia brônquica, foi diagnosticado adenocarcinoma de origem pulmonar, EGFR e ALK negativos e PD-L1 40%, em estágio III (cT3cN0M0). Foi

prescrita radioterapia torácica, 4600 Gy, de 12/01/2018 a 28/02/2018, associada à quimioterapia com carboplatina e paclitaxel semanais. Porém houve redução da FEVE para 40%, sendo que no ECO de 2016, estava acima de 50%. Em outubro do mesmo ano, após oito meses de conclusão da radioquimioterapia definitiva o paciente progrediu com metástases cerebrais, ósseas e em subcutâneo e recebeu radioterapia de crânio total 10 frações diárias de 300cGy e boost de 400cGy em 5 frações em nódulo subcutâneo em região frontal direita.

Em dezembro de 2018, o paciente estava assintomático e era mantida a FEVE de 40% no ECO. Diante da estabilidade cardiovascular e do controle da neoplasia em sistema nervoso central, foi optado por iniciar em abril de 2019, quimioterapia paliativa em primeira linha com ácido zoledrônico a cada 28 dias, além de pemetrexede, carboplatina e pembrolizumabe a cada 21 dias. No primeiro mês após início do tratamento, peptídeo natriurético cerebral (BNP) (23/05/2019): 67 pg/ml. Após 60 dias, repetida RMC (14/06/2019): FEVE 46%, mantendo mesmo déficit segmentar (hipocinesia ínfero-septal e antero-septal-médio-basal), correspondendo à fibrose mesocárdica prévia.

Em agosto de 2019, iniciou dispneia aos moderados esforços e edema discreto de membros inferiores, ausculta respiratória demonstrava congestão pulmonar. ECO 22/08/19: FEVE 40% (mantido resultado), mas *strain longitudinal global*: -13,6%. Exames laboratoriais (26/08/19): BNP: 1430 pg/ml, Creatinina: 1,9 e ureia 38. Na RMC (09/2019): FEVE 47%, hipocinesia difusa, mais acentuada em paredes ínfero-septal e antero-septal médio-basal e ínfero-medio-apical, realce mesocárdico em paredes ínfero-septal, antero-septal médio-basais, além das paredes ínfero-medio-basal e ínfero apical. Houve aumento da alteração segmentar do VE na RMC e piora clínica, mas sem mudança significativa da FEVE, ao comparar com a ressonância de 06/2019. Optou-se pela suspensão do pembrolizumabe, por quadro sugestivo de miocardite, de acordo com os critérios de *Lake Louise* modificado, possivelmente pelo uso de inibidor do *checkpoint*. Houve também a interrupção do ácido zoledrônico devido aumento da creatinina FRIEDRICH, et. al. MATTHIA 2009.

Na tomografia de tórax, persistia lesão com densidade de partes moles, de limites mal definidos, em região central peri-hilar e peri-broncovascular do segmento apical posterior esquerdo, havendo redução de suas dimensões em relação ao exame efetuado na semana anterior. A ressonância magnética de crânio teve como resultado ausência de sinais nítidos de lesões expansivas de captação anômala. Permaneceu com quimioterapia de manutenção com pemetrexede, mantendo suplementação de ácido fólico e vitamina B12 de uso contínuo.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os inibidores do *checkpoint* imunológico (ICI) tal qual o pembrolizumabe, droga utilizada no paciente do relato, revolucionaram o tratamento do câncer. Esses imunoterápicos atuam modulando o sistema imunológico e inibindo a apoptose dos linfócitos T, gerando restauração da resposta celular antitumoral (WALKER; SANSOM, 2011); (YANG, et. al. 2011). A ação anti-apoptótica dessas drogas se configuram de três diferentes formas, por inibição do CTLA-4 (ipilimumabe), do PD-1 (nivolumabe, pembrolizumabe) e do PDL-1 (atezolizumabe, durvalumabe, avelumabe) (HAJJAR, et. al. 2020). Dentro desse contexto, a cardiotoxicidade dessa modalidade de fármaco pode ser agrupada em duas grandes categorias: inflamatórias (miocardite, pericardite e vasculite) e não inflamatórias (síndrome Takotsubo-like, disfunção ventricular assintomática e arritmias) (ITO; ERNSTOFF, 2019). O paciente em questão apresentou quadro de miocardite, mas o diagnóstico precoce evitou desfecho fatal do ponto de vista cardiovascular.

A cardiotoxicidade imunomediada é uma complicação potencialmente fatal e dentre elas, a miocardite tem grande letalidade, apresentando taxa de mortalidade estimada em 39,6%. É sabido também, que o uso combinado de anti-PDL1 e anti-CTLA4, devido provavelmente ao mecanismo não redundante dessas terapias, tendem a cursar com maior gravidade. Pacientes que evoluíram a óbito em uso da terapia combinada, 25% das mortes foram devido a miocardite (BAIK, et. al. 2021). Estudo retrospectivo demonstrou que apesar da miocardite ser considerada efeito adverso de baixa incidência, em torno de 1%, apresenta elevada morbimortalidade (JOHNSON; BALKO, 2016).

O mecanismo completo da miocardite imunomediada ainda não foi totalmente elucidado, possivelmente relacionada à extensa infiltração linfocítica no miocárdio com lesão celular associada à necrose (COLVIN, et. al. 2015). Notadamente, na fisiopatologia da doença há uma predileção seletiva da infiltração de células T nos miócitos, curiosamente o mesmo padrão que ocorre nas lesões de musculatura estriada esquelética, condizente com miosite e nas tumorações sólidas, sugerindo que os antígenos presentes nesses diferentes tecidos são reconhecidos pelo mesmo clone de células T em detrimento das outras células imunes (UPADHRATA, et. al. 2019); (ANQUETIL, et. al 2018). Ainda não está claro como a infiltração dessas células no tecido cardíaco desencadeiam processo inflamatório e subsequente lesão dos cardiomiócitos, o fato é que o baixo potencial regenerativo dessas células, faz com que essa degradação do tecido cardíaco produza efeitos deletérios (BAIK, et. al. 2021). Outros mecanismos de toxicidade cardíaca imunomediada também são validados em literatura. Estes incluem autoanticorpos aumentados e regulação positiva de células T ocorrendo uma reação

com antígenos compartilhados entre câncer e células normais. Além disso, o aumento da expressão de PD-LI no tecido muscular cardíaco poderia levar à morte celular de cardiomiócitos mediada por células T em configuração do uso de imunoterapia com anti-PD-I (WANG, et. al. 2018).

Em contraste com padrão temporal bem caracterizado das reações adversas relacionadas à quimioterapia clássica, a toxicidade imunorelacionada com as terapias anti-PD1/ PDL1 e anti-CTLA4 não possui intervalo de tempo bem estabelecido de início do quadro, podendo variar de 27 a 65 dias a partir do início dos sintomas ou até 90 dias após o início da terapia, como ocorre em 81% dos pacientes que apresentam tal complicação (CHEN, et. al. 2020); (ESCUDIER, et. al. 2017) e (MOSLEHI, et. al. 2018).

A miocardite pode apresentar-se como uma patologia de diagnóstico difícil, pois seu quadro clínico cursa com sintomas altamente inespecíficos como: dispneia, ortopneia, palpitações, dor torácica e fadiga ou mesmo, por vezes, inicialmente assintomático, podendo chegar a desfechos graves do ponto de vista cardiovascular (UPADHRATA, et. al. 2019). Embora, boa parte desses pacientes apresentem-se assintomáticos, biomarcadores cardíacos elevados, notadamente a troponina, e a alteração do eletrocardiograma ocorrem em grande parte dos pacientes que evoluem com miocardite. Redução da fração de ejeção ocorre somente em cerca de 50% dos casos, portanto não parece ser bom preditor para diagnóstico. (MAHMOOD, et. al. 2018). No caso abordado, os sintomas, a elevação de biomarcador e a realização de RMC possibilitaram o diagnóstico de miocardite pelos critérios de *Lake Louise* modificado (FRIEDRICH, et. al. 2009). Alguns algoritmos foram propostos para investigação e diagnóstico de miocardite provocada por inibidores de *checkpoint*, enfatizando que a alteração precoce de biomarcadores e do eletrocardiograma (ECG) suscitem elevado grau de suspeição dessa condição (BONACA; MARC 2019).

Sistema de classificação hierárquica recente incorpora os sintomas e o diagnóstico para classificar os casos como miocardite possível, provável ou definitiva estabelecendo em padrão decrescente de prioridade: biópsia (anatomopatológico), exames de imagem, alterações de ECG, sinais e sintomas e alteração de biomarcadores. No caso da miocardite definitiva o diagnóstico é dado com biópsia endomiocárdica (EMB) com avaliação anátomo patológica definida como presença de infiltrados inflamatórios com degeneração ou necrose de miócitos associadas ou RMC diagnóstica + sinais e sintomas + (biomarcadores ou ECG) ou ECO + sinais e sintomas + biomarcadores + ECG + angiografia negativa. No diagnóstico de miocardite provável, é suficiente a RMC diagnóstica apenas ou RMC sugestiva + alteração de sinais e sintomas, ECG ou biomarcadores ou ECO + sinais e sintomas (associada a elevação de

biomarcadores ou ECG) ou sinais e sintomas com evidências em PET scan excluindo-se outros diagnósticos possíveis. No diagnóstico de miocardite possível, a RMC sugestiva ou biomarcador) ou ECO + (sinais e sintomas ou apenas ECG) ou elevação de biomarcadores com (sinais e sintomas ou ECG) excluindo-se outros diagnósticos possíveis (MOSLEHI, et. al. 2018) (GANATRAS; NEILA, 2018). Tal sistema tem mostrado boa eficácia para apoiar a suspeição clínica de miocardite (MAHMOOD, et. al. 2018); (BONACA; MARC 2019).

Os biomarcadores, como dosagem de troponina, BNP, banda miocárdica de creatina quinase (CK-MB), CK total são frequentemente elevados nos casos de miocardite (CHEN; HUANG, 2020). No relato de caso do paciente, o aumento do BNP contribuiu para a suspeição diagnóstica, porém a literatura aborda algumas limitações, como: a baixa especificidade do marcador, a possibilidade de alteração mesmo com pressões de enchimento preservadas e a elevação crônica em pacientes com câncer, tornando insuficientes de forma isolada para a concretização do diagnóstico (PIROZZI, et. al. 2021).

Nesse sentido, a literatura aborda a RMC como poderosa ferramenta diagnóstica pois, pode detectar edema miocárdico e realce tardio por gadolínio (RTG), configurando-se como um dos exames não invasivos mais específicos para confirmação de miocardite (GANATRA; NEILAN, 2018). Em estudo retrospectivo de pacientes com miocardite imunomediada, o RTG estava presente em apenas 48% dos pacientes (CHEN; HUANG, 2020), não podendo ser levado como critério de maior especificidade para o diagnóstico. A inflamação miocárdica pode não se desenvolver imediatamente no momento do início dos sintomas ou mesmo na detecção de alteração de biomarcadores, fazendo-se necessário o acompanhamento seriado do laboratório e exames de imagem.

No caso clínico em questão, o histórico de miocardite prévia, associada a outros fatores de risco cardiovascular, tais como tabagismo, diabetes mellitus, obesidade podem aumentar o risco para toxicidade cardíaca imunomediada. Foi observado por Mahmood et. al. (2018) que mais comumente, indivíduos com fatores de risco cardiovasculares ou mesmo com desordens cardíacas pré-existentes apresentavam maior chance de desenvolver miocardite. Demonstraram também que 70% dos pacientes que desenvolveram miocardite, tinham FEVE preservada antes de iniciar a terapia.

Com o aumento do uso de ICI para tratamento de diversos tipos de câncer, um recente protocolo recomenda a dosagem de troponina e ECG nas primeiras 6 semanas do tratamento, avaliando no ECG principalmente: alterações inespecíficas de onda T, bloqueios cardíacos, elevação do seguimento ST (que simulam infartos), além disso, novas ondas Q também podem ser observadas (GIANNI, et. al. 2006); (BASSO, et. al. 2022).

Na literatura, como opinião de especialistas, recomenda-se o acompanhamento de pacientes com ECO ou RMC nas fases iniciais e posterior da terapia com ICI, como conduta benéfica na avaliação de cardiotoxicidade inicial. (UPADHRASTA, et. al. 2019) (HAJJAR, et. al. 2020).

O tratamento da cardiotoxicidade baseia-se em 2 pilares fundamentais, o primeiro é a descontinuidade do tratamento imunoterapico e o segundo é a corticoterapia em altas doses que se configura atualmente como tratamento de primeira linha. Realizado o diagnóstico deve ser utilizada metilprednisolona intravenosa na dose de 1000mg por dia durante 3 dias, seguido de prednisona oral 1-2mg/kg diariamente, geralmente por 4-6 semanas (YANG; ASNANI, 2018); (KUSHNIR; WOLF, 2017); (JAIN, et. al. 2017); (BRAHMER, et. al. 2018). A redução da duração depende de diversos fatores como: melhora da função cardíaca, redução de biomarcadores, gravidade da apresentação clínica e envolvimento de outros órgãos (HAJJAR, et. al. 2020). Apesar da corticoterapia em altas doses demonstrar taxas de sucesso no tratamento da miocardite, por outro lado ela pode ter impacto negativo em desfechos oncológicos, reduzindo taxas de sobrevidas (FAJE, et. al. 2018). Nesse sentido, vale salientar que em casos de miocardite refratária ao uso de corticoides os agentes de segunda linha como imunoglobulina, micofenolato mofetil e tacrolimus podem ser consideradas para o tratamento da patologia. (JAIN, et. al. 2017) (NORWOOD, et. al. 2017) (REDDY, et. al. 2017) (FRIGERI, et. al. 2018).

Em recente estudo publicado no *New England Journal of Medicine*, o abatacept, uma proteína de fusão que se liga a CD80/CD86 e impede o segundo sinal co-estimulatório de ativação de células T, foi utilizado com sucesso no tratamento de miocardite imunomediada refratária ao uso de corticoide, podendo ser uma promessa de tratamento nestes casos (SALEM, et. al. 2019).

Embora já apresentasse um possível diagnóstico de cardiotoxicidade pós primeiro ciclo de paclitaxel e radioterapia, com FEVE de 40% mantida no acompanhamento, o paciente em questão permaneceu assintomático até 1 mês após o último ciclo (do total de 5 ciclos) de carboplatina, pemetrexede e pembrolizumabe (com manutenção do pembrolizumabe), quando cursou com dispneia aos moderados esforços, edema discreto de membros inferiores e ausculta respiratória sugestiva de congestão pulmonar. Nesse contexto, Hajjar et. al. 2020 preconizam que os pacientes em condição de imunoterapia que desenvolvam insuficiência cardíaca com fração de ejeção maior ou igual a 40% tenham o seu tratamento suspenso temporariamente e que sejam implementadas as terapias para insuficiência cardíaca. Traçando um paralelo entre as recomendações supracitadas e a condução do caso analisado, é possível

notar que o paciente do caso foi conduzido com a suspensão da terapia com ICI e não foi implementada a corticoterapia, visto que à época do diagnóstico ainda não existia forte recomendação para tratamento com corticosteroides no início do quadro e apenas na persistência dos sintomas após suspensão da terapia com ICI, o que não aconteceu no caso em questão (WAINSTEIN , et. al. 2017)

#### **4 CONCLUSÃO**

A miocardite associada ao tratamento com ICI embora tenha baixa incidência apresenta alta letalidade, e ainda difícil manejo terapêutico. Sendo fundamental, portanto, o diagnóstico precoce para evitar ou minimizar complicações cardiovasculares.

**REFERÊNCIAS**

- Anquetil, C., Salem, J.-E., Lebrun-Vignes, B., Johnson, D. B., Mammen, A. L., Stenzel, W., Léonard-Louis, S., Benveniste, O., Moslehi, J. J., & Allenbach, Y. (2018). Immune checkpoint inhibitor-associated myositis: Expanding the spectrum of cardiac complications of the immunotherapy revolution. *Circulation*, 138(7), 743–745. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035898>
- Baik, A. H., Tsai, K. K., Oh, D. Y., & Aras, M. A. (2021). Mechanisms and clinical manifestations of cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors. *Clinical Science*, 135(5), 703–724. <https://doi.org/10.1042/CS20200331>
- Basso, C. (2022). Myocarditis. *New England Journal of Medicine*, 387(16), 1488–1500. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2114478>
- Bonaca, Marc P., et al. “Myocarditis in the Setting of Cancer Therapeutics: Proposed Case Definitions for Emerging Clinical Syndromes in Cardio-Oncology”. *Circulation*, vol. 140, no 1, julho de 2019, p. 80–91. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034497>
- Brahmer, J. R., Lacchetti, C., & Thompson, J. A. (2018). Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American society of clinical oncology clinical practice guideline summary. *Journal of Oncology Practice*, 14(4), 247–249. <https://doi.org/10.1200/JOP.18.00005>
- Chen, D.-Y., Huang, W.-K., Chien-Chia Wu, V., Chang, W.-C., Chen, J.-S., Chuang, C.-K., & Chu, P.-H. (2020). Cardiovascular toxicity of immune checkpoint inhibitors in cancer patients: A review when cardiology meets immuno-oncology. *Journal of the Formosan Medical Association*, 119(10), 1461–1475. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2019.07.025>
- Colvin, M. M., Cook, J. L., Chang, P., Francis, G., Hsu, D. T., Kiernan, M. S., Kobashigawa, J. A., Lindenfeld, J., Masri, S. C., Miller, D., O’Connell, J., Rodriguez, E. R., Rosengard, B., Self, S., White-Williams, C., & Zeevi, A. (2015). Antibody-mediated rejection in cardiac transplantation: Emerging knowledge in diagnosis and management: a scientific statement from the american heart association. *Circulation*, 131(18), 1608–1639. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000093>
- Escudier, M., Cautela, J., Malissen, N., Ancedy, Y., Orabona, M., Pinto, J., Monestier, S., Grob, J.-J., Scemama, U., Jacquier, A., Lalevee, N., Barraud, J., Peyrol, M., Laine, M., Bonello, L., Paganelli, F., Cohen, A., Barlesi, F., Ederhy, S., & Thuny, F. (2017). Clinical features, management, and outcomes of immune checkpoint inhibitor-related cardiotoxicity. *Circulation*, 136(21), 2085–2087. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030571>
- Faje, Alexander T., et al. “High-Dose Glucocorticoids for the Treatment of Ipilimumab-Induced Hypophysitis Is Associated with Reduced Survival in Patients with Melanoma: Steroids and Hypophysitis Outcomes”. *Cancer*, vol. 124, no 18, setembro de 2018, p. 3706–14. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1002/ncr.31629>.
- Friedrich, Matthias G., et al. “Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis: A JACC White Paper”. *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 53, no 17, abril de 2009, p. 1475–87. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.02.007>.
- Frigeri, M., Meyer, P., Banfi, C., Giraud, R., Hachulla, A.-L., Spoerl, D., Friedlaender, A., Pugliesi-Rinaldi, A., & Dietrich, P.-Y. (2018). Immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis: A new

challenge for cardiologists. *Canadian Journal of Cardiology*, 34(1), 92.e1-92.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.09.025>

Ganatra, S., & Neilan, T. G. (2018). Immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *The Oncologist*, 23(8), 879–886. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0130>

Gianni, M., Dentali, F., Grandi, A. M., Sumner, G., Hiralal, R., & Lonn, E. (2006). Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: A systematic review. *European Heart Journal*, 27(13), 1523–1529. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl032> ECG 50

Grabie, N., Gotsman, I., DaCosta, R., Pang, H., Stavarakis, G., Butte, M. J., Keir, M. E., Freeman, G. J., Sharpe, A. H., & Lichtman, A. H. (2007). Endothelial programmed death-1 ligand 1 (Pd-1) regulates cd8 + t-cell-mediated injury in the heart. *Circulation*, 116(18), 2062–2071. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.709360>

Hajjar, L. A., Costa, I. B. S. da S. da, Lopes, M. A. C. Q., Hoff, P. M. G., Diz, M. D. P. E., Fonseca, S. M. R., Bittar, C. S., Rehder, M. H. H. dos S., Rizk, S. I., Almeida, D. R., Fernandes, G. dos S., Beck-da-Silva, L., Campos, C. A. H. de M., Montera, M. W., Alves, S. M. M.,

Fukushima, J. T., Santos, M. V. C. dos, Negrão, C. E., Silva, T. L. F. da, ... Kalil, R. (2020).

Diretriz Brasileira de Cardio-oncologia – 2020. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 115(5), 1006–1043. <https://doi.org/10.36660/abc.20201006>

Ito, F., & Ernstoff, M. S. (Orgs.). (2019). *Immune checkpoint inhibitors in cancer*. Elsevier.

Jain, V., Bahia, J., Mohebtash, M., & Barac, A. (2017). Cardiovascular complications associated with novel cancer immunotherapies. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*, 19(5), 36. <https://doi.org/10.1007/s11936-017-0532-8>

Johnson, D. B., Balko, J. M., Compton, M. L., Chalkias, S., Gorham, J., Xu, Y., Hicks, M., Puzanov, I., Alexander, M. R., Bloomer, T. L., Becker, J. R., Slosky, D. A., Phillips, E. J., Pilkinton, M. A., Craig-Owens, L., Kola, N., Plautz, G., Reshef, D. S., Deutsch, J. S., ... Moslehi, J. J. (2016). Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. *New England Journal of medicine*, 375(18), 1749–1755. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609214>

Kushnir, I., & Wolf, I. (2017). Nivolumab-induced pericardial tamponade: A case report and discussion. *Cardiology*, 136(1), 49–51. <https://doi.org/10.1159/000447053>

Mahmood, S., Fradley, M. G., Cohen, J. V., Nohria, A., Reynolds, K. L., Heinzerling, L. M., Sullivan, R. J., Damrongwatanasuk, R., Chen, C., Gupta, D., Kirchberger, M. C., Moslehi, J., Shah, S., Ganatra, S., Thavendiranathan, P., Lawrence, D. P., Groarke, J. D., & Neilan, T. G. (2018). Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Journal of the American College of Cardiology*, 71(11), A699. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(18\)31240-3](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(18)31240-3)

Menzies, A. M., Johnson, D. B., Ramanujam, S., Atkinson, V. G., Wong, A. N. M., Park, J. J., McQuade, J. L., Shoushtari, A. N., Tsai, K. K., Eroglu, Z., Klein, O., Hassel, J. C., Sosman, J. A., Guminski, A., Sullivan, R. J., Ribas, A., Carlino, M. S., Davies, M. A., Sandhu, S. K., & Long, G. V. (2017). Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab. *Annals of Oncology*, 28(2), 368–376. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw443>

Moslehi, J. J., Salem, J.-E., Sosman, J. A., Lebrun-Vignes, B., & Johnson, D. B. (2018). Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *The Lancet*, 391(10124), 933. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30533-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30533-6)

Norwood, T. G., Westbrook, B. C., Johnson, D. B., Litovsky, S. H., Terry, N. L., McKee, S. B., Gertler, A. S., Moslehi, J. J., & Conry, R. M. (2017). Smoldering myocarditis following immune checkpoint blockade. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, 5(1), 91. <https://doi.org/10.1186/s40425-017-0296-4>

Pirozzi, F., Poto, R., Aran, L., Cuomo, A., Galdiero, M. R., Spadaro, G., Abete, P., Bonaduce, D., Marone, G., Tocchetti, C. G., Varricchi, G., & Mercurio, V. (2021). Cardiovascular toxicity of immune checkpoint inhibitors: Clinical risk factors. *Current Oncology Reports*, 23(2), 13. <https://doi.org/10.1007/s11912-020-01002-w>

Reddy, N., Moudgil, R., Lopez-Mattei, J. C., Karimzad, K., Mouhayar, E. N., Somaiah, N., Conley, A. P., Patel, S., Giza, D. E., & Iliescu, C. (2017). Progressive and reversible conduction disease with checkpoint inhibitors. *Canadian Journal of Cardiology*, 33(10), 1335.e13-1335.e15. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.05.026>

Salem, Joe-Elie, et al. "Abatacept for Severe Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis". *New England Journal of Medicine*, vol. 380, no 24, junho de 2019, p. 2377-79. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1056/NEJMc1901677>.

Upadhrasta, S., Elias, H., Patel, K., & Zheng, L. (2019). Managing cardiotoxicity associated with immune checkpoint inhibitors. *Chronic Diseases and Translational Medicine*, 5(1), 6-14. <https://doi.org/10.1016/j.cdtm.2019.02.004>

Wainstein, A. J., Calabrich, A., Melo, A. C. de, Buzaid, A. C., Katz, A., Anjos, C. A. dos, Ferreira, C. G., Baldotto, C., Mathias, C. M. de C., Yen, C. T., Sternberg, C., Gomes, E. E., Moura, F., Junior, G. de C., Fernandes, G. dos S., Hoff16, P. M. G., Schmerling, R., Munhoz, R. R., Barroso-Sousa, R., ... Lima, V. C. C. de. (2017). Brazilian guidelines for the management of immune-related adverse events associated with checkpoint inhibitors. *Brazilian Journal of Oncology*, 13(43), 1-15. <https://www.brazilianjournalofoncology.com.br/details/6/en-US>

Walker, L. S. K., & Sansom, D. M. (2011). The emerging role of CTLA4 as a cell-extrinsic regulator of T cell responses. *Nature Reviews Immunology*, 11(12), 852-863. <https://doi.org/10.1038/nri3108>

Wang, D. Y., Salem, J.-E., Cohen, J. V., Chandra, S., Menzer, C., Ye, F., Zhao, S., Das, S., Beckermann, K. E., Ha, L., Rathmell, W. K., Ancell, K. K., Balko, J. M., Bowman, C., Davis, E. J., Chism, D. D., Horn, L., Long, G. V., Carlino, M. S., Johnson, D. B. (2018). Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncology*, 4(12), 1721. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.3923>

Yang, J., Riella, L. V., Chock, S., Liu, T., Zhao, X., Yuan, X., Paterson, A. M., Watanabe, T.,

Vanguri, V., Yagita, H., Azuma, M., Blazar, B. R., Freeman, G. J., Rodig, S. J., Sharpe, A. H.,