



SÍNDROME DE TAKOTSUBO INDUZIDA POR INIBIDORES DE CHECKPOINT IMUNOLÓGICOS

TAKOTSUBO SYNDROME INDUCED BY IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS

SÍNDROME DE TAKOTSUBO INDUCIDO POR INHIBIDORES DE PUNTOS DE CONTROL INMUNITARIOS

Letícia Bueno de Alckmim Morais¹, Carollayne Mendonça Rocha², Dayana Bomfim Santos¹, Ênio Ázara Oliveira¹, Gabriela Resende de Carvalho Ferraz¹, Gabriel Henrique Ferracioli Alvarenga³, Gustavo Alex Silva¹, Gustavo de Almeida Xavier⁴, Juliana Reis Silva⁴, Lara da Silva Paiva⁵, Luiz Otávio Paiva Flausino⁶, Natália Iohana Breña Fortunato⁷, Nathália Callegari Peraro¹, Thiago Milani Muniz de Souza⁴, Wesley Ramires de Souza Liberato¹

e3101995

<https://doi.org/10.47820/recima21.v3i10.1995>

PUBLICADO: 10/2022

RESUMO

Introdução: A síndrome de Takotsubo (ST) é uma síndrome cardíaca aguda caracterizada por anormalidades típicas da movimentação da parede regional que refletem o comprometimento da contratilidade miocárdica que leva à insuficiência cardíaca aguda na ausência de doença arterial coronariana epicárdica. A etiologia exata não é conhecida, porém, nota-se uma aparente relação entre o uso de inibidores de *checkpoint* imunológicos (ICIs) e o diagnóstico de ST. **Objetivo:** Esclarecer a relação entre ICIs e a ST, considerando ser um tema extremamente importante para os profissionais de saúde. **Materiais e métodos:** A busca na literatura se deu através da consulta na base de dados eletrônicos PubMed, a partir de "*takotsubo syndrome*" e "*immune checkpoint inhibitor therapy*". Delimitaram-se artigos publicados entre os anos de 2003 e 2022, com estudos que respondam à questão norteadora previamente definida. Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, obteve-se uma amostra final de 6 estudos para a revisão integrativa. **Resultado e discussão:** Os inibidores de *checkpoint* imunológico são cada vez mais utilizados para tratar certas doenças malignas devido à sua maior eficácia em comparação com a quimioterapia convencional. Os ICIs tornam-se tóxicos devido à remoção da autotolerância, que por sua vez induz processos autoimunes. **Conclusão:** Em resumo, esse estudo deixa claro que, com base na literatura disponível atualmente, pode-se concluir uma associação entre ICIs e ST, principalmente quando o ICI utilizado é o 5-fluorouracil.

PALAVRAS-CHAVE: Cardiotoxicidade. Miocardiopatia. Agente usado na quimioterapia do câncer.

ABSTRACT

Introduction: Takotsubo syndrome (ST) is an acute cardiac syndrome characterized by typical regional wall motion abnormalities that reflect impaired myocardial contractility leading to acute heart failure in the absence of epicardial coronary artery disease. The exact etiology is not known; however, an apparent relationship is noted between the use of immune checkpoint inhibitors (ICIs) and the diagnosis of ST. **Objective:** To clarify the relationship between ICIs and ST, considering it to be an extremely important topic for health professionals. **Materials and methods:** The literature search was performed by consulting the PubMed electronic database, starting with "*takotsubo syndrome*" and "*immune checkpoint inhibitor therapy*". We delimited articles published between 2003 and 2022, with studies that answered the guiding question previously defined. After applying the inclusion and

¹ Estudante de Medicina na Universidade José do Rosário Vellano - UNIFENAS, atualmente acadêmica do 12º semestre.

² Universidade José do Rosário Vellano - UNIFENAS

³ Graduando em medicina na Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS - Alfenas - Minas Gerais) - atualmente 8º período. Coordenador científico da Liga Acadêmica de Oftalmologia, Vice-presidente da liga de Nutrologia, Presidente do Projeto de extensão diabetes eu cuido, monitor de ANATOMIA I e EMBRIOLOGIA

⁴ Estudante de Medicina na Universidade José do Rosário Vellano - Unifenas- atualmente acadêmico do 11º semestre.

⁵ Estudante de Medicina no Centro Universitário das Américas - FAM, atualmente acadêmica do 12º semestre.

⁶ Médico formado pela Universidade José do Rosário Vellano - UNIFENAS

⁷ Estudante de Medicina na Universidade José do Rosário Vellano - UNIFENAS, atualmente acadêmica do 7º semestre.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

SÍNDROME DE TAKOTSUBO INDUZIDA POR INIBIDORES DE CHECKPOINT IMUNOLÓGICOS
Leticia Bueno de Aickmim Moraes, Carollayne Mendonça Rocha, Dayana Bomfim Santos, Énio Azara Oliveira,
Gabriela Resende de Carvalho Ferraz, Gabriel Henrique Ferracioli Alvarenga, Gustavo Alex Silva, Gustavo de Almeida Xavier,
Juliana Reis Silva, Lara da Silva Paiva, Luiz Otávio Paiva Flausino, Natália Iohana Breña Fortunato,
Nathália Callegari Peraro, Thiago Milani Muniz de Souza, Wesley Ramires de Souza Liberato

exclusion criteria, a final sample of 6 studies was obtained for the integrative review. Results and discussion: Immune checkpoint inhibitors are increasingly used to treat certain malignancies due to their greater efficacy compared to conventional chemotherapy. ICIs become toxic due to the removal of self-tolerance, which in turn induces autoimmune processes. Conclusion: In summary, this study makes it clear that, based on the currently available literature, one can conclude an association between ICIs and ST, especially when the ICI used is 5-fluorouracil.

KEYWORDS: *Cardiotoxicity. Myocardiopathy. Agent used in cancer chemotherapy.*

RESUMEN

Introducción: El síndrome de Takotsubo (ST) es un síndrome cardíaco agudo caracterizado por anomalías regionales típicas del movimiento de la pared que reflejan un deterioro de la contractilidad miocárdica que conduce a una insuficiencia cardíaca aguda en ausencia de enfermedad arterial coronaria epicárdica. Se desconoce la etiología exacta, sin embargo, se observa una aparente relación entre el uso de inhibidores del punto de control inmunitario (ICI) y el diagnóstico de ST. Objetivo: Aclarar la relación entre los ICIs y la TS, considerando que es un tema de gran importancia para los profesionales de la salud. Materiales y métodos: La búsqueda bibliográfica se realizó consultando la base de datos electrónica PubMed, a partir de "takotsubo syndrome" y "immune checkpoint inhibitor therapy". Se delimitaron los artículos publicados entre los años 2003 y 2022, con estudios que respondieran a la pregunta guía previamente definida. Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se obtuvo una muestra final de 6 estudios para la revisión integradora. Resultados y discusión: Los inhibidores del punto de control inmunitario se utilizan cada vez más para tratar ciertas neoplasias malignas debido a su mayor eficacia en comparación con la quimioterapia convencional. Las ICI se vuelven tóxicas debido a la eliminación de la autotolerancia, que a su vez induce procesos autoinmunes. Andreina Carbone concluyó que la cardiomiopatía de Takotsubo está asociada al tratamiento con 5-fluorouracilo (36,5%), capecitabina (9,7%), trastuzumab (9,7%) e inhibidor de puntos de control inmunitario (9,7%). Conclusión: En resumen, este estudio deja claro que, basándose en la literatura disponible actualmente, se puede concluir una asociación entre los ICI y la TS, especialmente cuando el ICI utilizado es el 5-fluorouracilo.

PALABRAS CLAVE: *Cardiotoxicidad. Miocardiopatía. Agente utilizado en la quimioterapia contra el cáncer.*

INTRODUÇÃO

A síndrome de Takotsubo (ST), também conhecida como síndrome do coração partido, cardiomiopatia de Takotsubo, miocárdio atordoado neurogênico, foi descrita pela primeira vez por um cardiologista japonês em 1990. Nos últimos anos, mais de 70 nomes foram introduzidos para chamar essa condição cardíaca, reforçando ainda mais a diversidade e heterogeneidade de características. É uma síndrome cardíaca aguda caracterizada por anormalidades típicas da movimentação da parede regional que refletem o comprometimento da contratilidade miocárdica que leva à insuficiência cardíaca aguda na ausência de doença arterial coronariana epicárdica. O termo *takotsubo* (*tako* = polvo, *tsubo* = pote) foi introduzido por Sato e Dote em 1990 e 1991 para descrever a silhueta do ventrículo esquerdo durante a sístole em cinco pacientes apresentando características clínicas de infarto do miocárdio, mas sem doença arterial coronariana obstrutiva. ^(1, 2, 3)

Pacientes com síndrome de Takotsubo podem apresentar uma variedade de padrões clínicos diferentes; ela é frequentemente precipitada por estresse emocional significativo ou doença física grave acompanhada de ativação do sistema nervoso simpático. A síndrome tem uma apresentação



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

SÍNDROME DE TAKOTSUBO INDUZIDA POR INIBIDORES DE CHECKPOINT IMUNOLÓGICOS
Leticia Bueno de Alckmim Moraes, Carollayne Mendonça Rocha, Dayana Bomfim Santos, Énio Azara Oliveira,
Gabriela Resende de Carvalho Ferraz, Gabriel Henrique Ferracioli Alvarenga, Gustavo Alex Silva, Gustavo de Almeida Xavier,
Juliana Reis Silva, Lara da Silva Paiva, Luiz Otávio Paiva Flausino, Natália Iohana Breña Fortunato,
Nathália Callegari Peraro, Thiago Milani Muniz de Souza, Wesley Ramires de Souza Liberato

clínica e eletrocardiográfica semelhante à de uma síndrome coronariana aguda (SCA). A principal característica da ST é a anormalidade regional da movimentação da parede do ventrículo esquerdo com um padrão circunferencial peculiar, resultando em um balão conspícuo do ventrículo esquerdo durante a sístole. ^(1, 2)

A etiologia exata não é conhecida. O miocárdio normal utiliza 90% de sua energia do metabolismo dos ácidos graxos e apenas 10% do metabolismo da glicose. Na síndrome de Takotsubo, parece haver uma mudança para a via da glicose com metabolismo de ácidos graxos prejudicado. Um estresse emocional significativo, gatilho físico ou doença neurológica/psiquiátrica geralmente precede o desenvolvimento da ST. Acima de 90% dos eventos emocionais são negativos, como a morte de parente próximo, desastres naturais, medo, conflitos familiares, trauma, entre outros. Menos de 10% dos gatilhos emocionais são eventos alegres, como aniversários, casamentos, ganhar na loteria, sendo esses eventos alegres constituintes da 'Síndrome do Coração Feliz'. Todos esses eventos emocionais e físicos agem como gatilhos que agem no coração via cérebro e liberação de catecolaminas induzida por estresse. ^(3, 4)

A toxicidade miocárdica por catecolaminas transmitidas pelo sangue tem sido sugerida como um dos mecanismos fisiopatológicos da ST. Isso se baseia na história de estresse emocional anterior ao início da doença em muitos pacientes com ST; há relatos da ocorrência de ST em pacientes com feocromocitoma, a indução de ST pela administração terapêutica e acidental de epinefrina, norepinefrina e outros inotrópicos de catecolaminas. A ST pode ser diagnosticada prontamente com acesso a imagens cardíacas modernas. A apresentação clínica geralmente é semelhante ao infarto agudo do miocárdio (IAM), com dor torácica e/ou dispneia, supra ou infra desnivelamento do segmento ST e/ou inversão da onda T no eletrocardiograma (ECG) de repouso, e elevação da troponina cardíaca sérica. ^(1, 2)

A terapia com inibidores de *checkpoint* imunológicos (ICIs) representa uma nova modalidade de tratamento para malignidades em estágio avançado, incluindo melanoma, câncer de células renais metastático e câncer de pulmão de células não pequenas. Os ICIs demonstraram proporcionar um benefício significativo na mortalidade e geralmente são bem tolerados. Os principais efeitos adversos associados aos ICIs são toxicidades imunomediadas, que podem afetar vários sistemas orgânicos diferentes. A cardiotoxicidade associada ao ICI pode se manifestar de várias maneiras, incluindo miocardite linfocítica fulminante, arritmias supraventriculares e ventriculares, doença pericárdica e até síndrome de Takotsubo. ⁽⁵⁾

Tendo em vista os estudos atuais mostrando relação entre a Síndrome de Takotsubo e o uso de inibidores de checkpoint imunológicos, essa revisão tem como objetivo agrupar os melhores estudos relacionados a esse tema para esclarecer essa relação, considerando ser um tema extremamente importante para os profissionais de saúde.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

SÍNDROME DE TAKOTSUBO INDUZIDA POR INIBIDORES DE CHECKPOINT IMUNOLÓGICOS
Leticia Bueno de Alckmim Moraes, Carollayne Mendonça Rocha, Dayana Bomfim Santos, Ênio Azara Oliveira,
Gabriela Resende de Carvalho Ferraz, Gabriel Henrique Ferracioli Alvarenga, Gustavo Alex Silva, Gustavo de Almeida Xavier,
Juliana Reis Silva, Lara da Silva Paiva, Luiz Otávio Paiva Flausino, Natália Iohana Breña Fortunato,
Nathália Callegari Peraro, Thiago Milani Muniz de Souza, Wesley Ramires de Souza Liberato

MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura que busca relacionar o tratamento com inibidores de *checkpoints* imunológicos com a Síndrome de Takotsubo. Essa categoria de trabalho é relatada na literatura como método de pesquisa desde 1980, sendo um dos métodos de pesquisa utilizados na prática baseada em evidências com a finalidade de reunir e sintetizar resultados de pesquisas sobre um tema ou questão, de forma ordenada e sistemática, possibilitando preencher lacunas com a realização de outros estudos, garantindo uma organização dos artigos atuais, gerando reflexões para a implementação de novas intervenções, possibilitando a síntese do estado do conhecimento do assunto abordado, dando suporte para a tomada de decisão e a melhoria da prática clínica. ^(6, 7)

Nesse trabalho foram seguidas seis etapas para sua conclusão, sendo elas: primeira etapa - identificação do tema e seleção da hipótese ou questão de pesquisa para a elaboração da revisão integrativa; segunda etapa - estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos/ amostragem ou busca na literatura; terceira etapa - definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados/ categorização dos estudos; quarta etapa - avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa; quinta etapa - interpretação dos resultados e a sexta etapa - apresentação da revisão/síntese do conhecimento. Seguindo a ordem, a questão de pesquisa definida para esse estudo foi: “A Síndrome de Takotsubo pode ser induzida por inibidor de *checkpoint* imunológico?”.

A busca na literatura se deu através da consulta na base de dados eletrônicos PubMed. A pesquisa foi realizada a partir de “*takotsubo syndrome*” e “*immune checkpoint inhibitor therapy*” combinados por meio dos operadores booleanos. Nessa primeira etapa de pesquisa foram encontrados 19 artigos. Como critérios de inclusão para o estudo delimitaram-se artigos publicados entre os anos de 2003 e 2022, com estudos que respondam à questão norteadora previamente definida, textos disponíveis na íntegra nos idiomas português, inglês e espanhol. Para critérios de exclusão definiram-se: artigos sem desfecho clínico, artigos de opinião, estudos de reflexão, editoriais, documentos ministeriais, teses, capítulos de livro, dissertações e estudos realizados em animais ou in vitro.

A seleção ocorreu através da leitura de títulos, resumos e, quando necessária, a leitura íntegra dos textos para selecioná-los conforme os critérios de inclusão e exclusão pré-definidos, sendo essa seleção realizada por dois pesquisadores independentes, um terceiro revisor era solicitado em caso de discordâncias. A interpretação dos dados foi fundamentada nos resultados da avaliação criteriosa dos artigos selecionados. Foi realizada a comparação com os artigos já disponíveis na literatura, além da identificação de conclusões e implicações resultantes da revisão integrativa. Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram considerados 19 artigos para leitura íntegra. Em seguida, obteve-se uma amostra final de 6 estudos para a revisão integrativa.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

SÍNDROME DE TAKOTSUBO INDUZIDA POR INIBIDORES DE CHECKPOINT IMUNOLÓGICOS
Leticia Bueno de Alckmim Moraes, Carollayne Mendonça Rocha, Dayana Bomfim Santos, Ênio Azara Oliveira, Gabriela Resende de Carvalho Ferraz, Gabriel Henrique Ferracioli Alvarenga, Gustavo Alex Silva, Gustavo de Almeida Xavier, Juliana Reis Silva, Lara da Silva Paiva, Luiz Otávio Paiva Flausino, Natália Iohana Breña Fortunato, Nathália Callegari Peraro, Thiago Milani Muniz de Souza, Wesley Ramires de Souza Liberato

RESULTADO E DISCUSSÃO

Os inibidores de *checkpoint* imunológico são cada vez mais utilizados para tratar certas doenças malignas devido à sua maior eficácia em comparação com a quimioterapia convencional. À medida que a familiaridade com esses agentes aumenta, torna-se evidente que um número significativo de pacientes tratados com ICIs apresenta eventos adversos com uma grande incidência de efeitos adversos cardiovasculares. ⁽⁸⁾

Na tabela 1 foram reunidos os principais estudos que relataram relação entre o tratamento com ICIs e a síndrome de Takotsubo, utilizando os critérios de inclusão e exclusão previamente organizados.

Tabela 1. Visão geral dos estudos incluídos na revisão

Autor	Ano	Título	Pontos principais
Hiroshi Kadowaki (9)	2021	<i>Mechanisms and Management of Immune Checkpoint Inhibitor-Related Cardiac Adverse Events</i>	Os ICIs são amplamente e cada vez mais usados e serão aprovados para uso em uma gama mais ampla de câncer. O seu uso deve ser monitorado de perto visto o potencial em causar eventos cardíacos adversos como a síndrome de Takotsubo.
Diana Larisa Mocan-Hognogi (10)	2021	Immune Checkpoint Inhibitors and the Heart	Esse estudo cita uma possível fisiopatologia para a síndrome de Takotsubo levando em consideração a ação direta dos ICIs nas artérias coronárias, o que leva ao vasoespasm coronariano em múltiplas áreas
Michael Serzan (11)	2021	<i>Takotsubo Cardiomyopathy Associated With Checkpoint Inhibitor Therapy: Endomyocardial Biopsy Provides Pathological Insights to Dual Diseases</i>	Nesse estudo foi relatado um caso de cardiomiopatia de Takotsubo ocorrendo no cenário de tratamento com <i>nivolumab</i> e <i>ipilimumab</i> . A biópsia endomiocárdica identificou macrófagos pró-inflamatórios como possíveis mediadores da associação entre o tratamento com ICIs e o desenvolvimento da cardiomiopatia de Takotsubo.
Somedeb Ball (12)	2019	<i>Cardiovascular Toxicities of Immune Checkpoint Inhibitors: JACC Review Topic of the Week</i>	O artigo concluiu que os inibidores do checkpoint imunológico podem afetar vários componentes estruturais do sistema cardiovascular, levando a uma ampla gama



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

SÍNDROME DE TAKOTSUBO INDUZIDA POR INIBIDORES DE CHECKPOINT IMUNOLÓGICOS
Leticia Bueno de Alckmim Moraes, Carollayne Mendonça Rocha, Dayana Bomfim Santos, Énio Azara Oliveira,
Gabriela Resende de Carvalho Ferraz, Gabriel Henrique Ferracioli Alvarenga, Gustavo Alex Silva, Gustavo de Almeida Xavier,
Juliana Reis Silva, Lara da Silva Paiva, Luiz Otávio Paiva Flausino, Natália Iohana Breña Fortunato,
Nathália Callegari Peraro, Thiago Milani Muniz de Souza, Wesley Ramires de Souza Liberato

			de eventos adversos cardiovasculares dentre eles a síndrome de Takotsubo.
Dong-Yi Chen (13)	2019	<i>Cardiovascular toxicity of immune checkpoint inhibitors in cancer patients: A review when cardiology meets immuno-oncology</i>	Relatos anteriores de STT em pacientes com câncer sugeriram que os agentes quimioterápicos são um dos principais gatilhos. O <i>5-fluorouracil</i> foi o gatilho mais comumente relatado para ST com potencial para causar vasoespasmo coronariano grave.
Stephane Ederhy (14)	2018	<i>Takotsubo-Like Syndrome in Cancer Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors</i>	Em pacientes com ST, a prevalência de pacientes com histórico de câncer pode chegar a 29%. Vários medicamentos e particularmente a quimioterapia estão associados ao risco de desenvolver ST, incluindo agentes direcionados a moléculas, <i>trastuzumabe</i> e <i>fluorouracil</i> .

Vários relatos de casos e séries de casos descreveram a cardiomiopatia Takotsubo-like como manifestação de cardiotoxicidade relacionada à ICI. Em uma análise conjunta de 30 pacientes com complicações relacionadas à ICI, a cardiomiopatia do tipo Takotsubo estava presente em 4 pacientes (14%).⁽⁹⁾ Os *checkpoints* imunológicos são reguladores inibitórios da ativação das células T e medeiam as funções efetoras dessas células durante as respostas fisiológicas para proteger das reações autoimunes. A terapia ICI para cânceres avançados promove a atividade imunológica contra tumores, sendo aplicada em muitos pacientes com câncer. O uso generalizado da terapia com ICI revelou a carga de eventos adversos relacionados ao sistema imunológico com várias manifestações e características de órgãos. Uma vez que os *checkpoints* imunológicos são altamente relevantes para a manutenção da homeostase miocárdica a inibição das vias dos *checkpoints* imunológicos tem sido associada a várias formas de cardiotoxicidade em modelos pré-clínicos e pacientes.⁽¹⁵⁾

Os ICIs tornam-se tóxicos devido à remoção da autotolerância, que por sua vez induz processos autoimunes, em relação ao coração, notou-se que está levando à insuficiência cardíaca aguda e até mesmo à morte por diversos mecanismos, como: miocardite, pericardite, arritmia e cardiomiopatia de Takotsubo.⁽¹⁰⁾ Os gatilhos potenciais para a síndrome de Takotsubo em pacientes com câncer incluem a turbulência emocional de um diagnóstico de câncer, o estado inflamatório da própria patologia e o estresse físico da cirurgia do câncer, terapia antineoplásica sistêmica e tratamento com radiação. Foi levantada a hipótese de que os mediadores paraneoplásicos circulantes podem modificar os adrenorreceptores no tecido cardíaco, levando à disfunção contrátil.⁽¹⁶⁾



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

SÍNDROME DE TAKOTSUBO INDUZIDA POR INIBIDORES DE CHECKPOINT IMUNOLÓGICOS
Leticia Bueno de Alckmim Moraes, Carollayne Mendonça Rocha, Dayana Bomfim Santos, Énio Azara Oliveira,
Gabriela Resende de Carvalho Ferraz, Gabriel Henrique Ferracioli Alvarenga, Gustavo Alex Silva, Gustavo de Almeida Xavier,
Juliana Reis Silva, Lara da Silva Paiva, Luiz Otávio Paiva Flausino, Natália Iohana Breña Fortunato,
Nathália Callegari Peraro, Thiago Milani Muniz de Souza, Wesley Ramires de Souza Liberato

O estudo de Michael Serzan relatou um caso de cardiomiopatia de Takotsubo ocorrendo no cenário de tratamento com *nivolumab* e *ipilimumab* com características clínicas e de imagem cardíaca que se sobrepuseram à miocardite. A biópsia endomiocárdica confirmou ausência de infiltrado de células T e identificou macrófagos pró-inflamatórios como possíveis mediadores da associação entre o tratamento com ICI e o desenvolvimento da cardiomiopatia de Takotsubo. ⁽¹¹⁾ O artigo de Samedeb Ball observou que os ICIs têm sido associados à ST (caracterizada por balonização apical do ventrículo esquerdo) e síndrome coronariana aguda. ⁽¹²⁾

A cardiotoxicidade associada ao ICI pode se manifestar de várias maneiras, incluindo miocardite, arritmias e doença de condução, doença pericárdica, infarto do miocárdio, disfunção não inflamatória do cardiomiócito e até mesmo cardiomiopatia do tipo Takotsubo. Um total de 6 casos de ST associada a ICI foram relatados, 2 envolveram *pembrolizumabe*, 1 envolveu *ipilimumabe*, 1 com terapia combinada de *durvalumabe* e *tremelimumabe* e 2 com terapia combinada de *nivolumabe* e *ipilimumabe*. ⁽¹³⁾ A maioria dos efeitos cardiotóxicos parece ser de natureza inflamatória. A avaliação clínica de uma combinação de biomarcadores, eletrocardiografia, imagem cardíaca e biópsia endomiocárdica pode ser usada para confirmar um possível diagnóstico. ⁽¹⁷⁾

Vários medicamentos e particularmente a quimioterapia, estão associados ao risco de desenvolver ST, incluindo agentes direcionados a moléculas (*axitinibe*, *sunitinibe* e *bevacizumabe*), *trastuzumabe* e *fluorouracil*. Os inibidores de *checkpoint* imunológico melhoraram o manejo e o prognóstico de vários tipos de câncer. Ao reativar a resposta imune contra células tumorais, a administração de ICIs pode levar a eventos adversos relacionados ao sistema imunológico. Miocardite é a principal manifestação clínica da cardiotoxicidade relacionada ao ICI. ⁽¹⁴⁾ Andreina Carbone concluiu que cardiomiopatia de Takotsubo está associada ao tratamento com 5-fluorouracil (36,5%), capecitabina (9,7%), trastuzumab (9,7%) e inibidor de checkpoint imunológico (9,7%). ⁽¹⁸⁾

CONCLUSÃO

Em resumo, esse estudo deixa claro que, com base na literatura disponível atualmente, podemos concluir uma associação entre ICIs e ST, principalmente quando o ICI utilizado é o 5-*fluorouracil*. Porém, ensaios clínicos são necessários para avaliar com maior precisão essa associação, visto que estratégias de tratamento durante a fase aguda devem ser encontradas, para reduzir o risco de problemas cardiovasculares residuais em sobreviventes de ST e para prevenir a recorrência em casos de alto risco.

REFERÊNCIAS

1. Lyon AR et al. Pathophysiology of Takotsubo syndrome: JACC state-of-the-art review. Journal of the American College of Cardiology. 2021;77(7):902-921.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

SÍNDROME DE TAKOTSUBO INDUZIDA POR INIBIDORES DE CHECKPOINT IMUNOLÓGICOS
Leticia Bueno de Alckmim Moraes, Carollayne Mendonça Rocha, Dayana Bomfim Santos, Énio Azara Oliveira,
Gabriela Resende de Carvalho Ferraz, Gabriel Henrique Ferracioli Alvarenga, Gustavo Alex Silva, Gustavo de Almeida Xavier,
Juliana Reis Silva, Lara da Silva Paiva, Luiz Otávio Paiva Flausino, Natália Iohana Breña Fortunato,
Nathália Callegari Peraro, Thiago Milani Muniz de Souza, Wesley Ramires de Souza Liberato

2. Tornvall Per et al. Epidemiology, pathogenesis, and management of takotsubo syndrome. *Clinical Autonomic Research*. 2018;28(1):53-65.
3. Cammann VL. et al. Takotsubo syndrome: Uncovering myths and misconceptions. *Current Atherosclerosis Reports*. 2021;23(9):1-8.
4. Gupta S, Gupta MM. Takotsubo syndrome. *Indian heart jornal*. 2018;70(1):165-174.
5. Yang Shu, Asnani Aarti. Cardiotoxicities associated with immune checkpoint inhibitors. *Current Problems In Cancer*. 2018;42(4):422-432.
6. Souza MT de; Silva MD da; Carvalho R de. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein (São Paulo)*. 2010;8:102-106.
7. Mendes Karina Dal Sasso, Silveira Renata Cristina de Campos Pereira, Galvão Cristina Maria. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & contexto-enfermagem*. 2008;17:758-764.
8. Oldfield Kieran et al. Immune checkpoint inhibitor-induced takotsubo syndrome and diabetic ketoacidosis: rare reactions. *BMJ Case Reports CP*. 2021;14(2):e237217.
9. Kadowaki Hiroshi et al. Mechanisms and management of immune checkpoint inhibitor-related cardiac adverse events. *JMA Journal*. 2021;4(2):91-98.
10. Mocan-Hognogi Diana Larisa et al. Immune Checkpoint Inhibitors and the Heart. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021;1129.
11. Serzan Michael et al. Takotsubo cardiomyopathy associated with checkpoint inhibitor therapy: endomyocardial biopsy provides pathological insights to dual diseases. *Cardio Oncology*. 2021;3(2)330-334.
12. Ball Samedeb et al. Cardiovascular toxicities of immune checkpoint inhibitors: JACC review topic of the week. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74(13):1714-1727.
13. Chen Dong-Yi et al. Cardiovascular toxicity of immune checkpoint inhibitors in cancer patients: a review when cardiology meets immuno-oncology. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2020;119(10):1461-1475.
14. Ederhy Stephane et al. Takotsubo-like syndrome in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2018;11(8):1187-1190.
15. Michel Lars, Rassaf Tienush, Totzeck Matthias. Cardiotoxicity from immune checkpoint inhibitors. *IJC Heart & Vasculature*. 2019;25:100420.
16. Desai Aakash et al. Takotsubo cardiomyopathy in cancer patients. *Cardio-oncology*. 2019;5(1):1-16.
17. Lyon AR. et al. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity. *The lancet oncology*. 2018;19(9):e447-e458.
18. Carbone Andreina et al. Takotsubo cardiomyopathy as epiphenomenon of cardiotoxicity in patients with cancer: a meta-summary of case reports. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2021;78(1):e20-e29.