

Associação entre Insuficiência Cardíaca Crônica e Risco de Câncer: Uma Revisão de Literatura

Association Between Chronic Heart Failure and Cancer Risk: A Literature Review

DOI:10.34119/bjhrv4n3-137

Recebimento dos originais: 05/04/2021

Aceitação para publicação: 03/05/2021

Renata Portella Almeida Grattapaglia

Acadêmica de Medicina da Universidade Católica de Brasília
Endereço: QS07- Lote 01, EPCT- Taguatinga, Brasília- DF, 71966-700
E-mail: renata.gratt@gmail.com

Ana Flávia Silva e Sousa

Acadêmica de Medicina da Universidade Católica de Brasília
Endereço: QS07- Lote 01, EPCT- Taguatinga, Brasília- DF, 71966-700
E-mail: anaflavias.e.s@gmail.com

Amanda de Souza Schlosser

Acadêmica de Medicina da Universidade Católica de Brasília
Endereço: QS07- Lote 01, EPCT- Taguatinga, Brasília- DF, 71966-700
E-mail: amandasschlosser@gmail.com

Carolinne da Silva Nunes Cruz

Acadêmica de Medicina da Universidade Católica de Brasília
Endereço: QS07- Lote 01, EPCT- Taguatinga, Brasília- DF, 71966-700
E-mail: carolinnedasilva@gmail.com

Ana Cláudia Cavalcante Nogueira

Médica Cardiologista e Docente da Universidade Católica de Brasília
Endereço: QS07- Lote 01, EPCT- Taguatinga, Brasília- DF, 71966-700
E-mail: nogueira.anaclaudia@gmail.com

RESUMO

INTRODUÇÃO: Segundo a Organização Mundial da Saúde, as doenças cardiovasculares e o câncer estão entre as maiores causas de óbito no mundo. Evidências recentes vêm revelando um compartilhamento dos fatores de risco entre as duas patologias apoiando a ideia que a incidência de câncer aumenta em pacientes com doença cardiovascular e insuficiência cardíaca, e pacientes com doenças cardiovasculares frequentemente morrem de câncer. Uma análise desta interrelação constitui um tópico relevante para uma abordagem mais holística de pacientes com estas condições. **METODOLOGIA:** Realizou-se uma revisão não exaustiva da literatura, com uma busca ativa de artigos nas bases de dados PubMed no idioma inglês. Foram aplicados filtros para artigos publicados nos últimos cinco anos. Os descritores utilizados para a pesquisa foram: “heart failure”, “cancer” e “risk” e foram retidos somente artigos publicados em revistas com fator de impacto no Journal Citation Reports acima de 3,5. **DISCUSSÃO:** As doenças

cardiovasculares em geral, e a insuficiência cardíaca crônica (ICC) em particular, parecem fortemente relacionadas ao câncer. Uma condição está mais frequentemente associada à outra do que poderia ser esperado pelo simples acaso. Pacientes que apresentam ICC, possuem um risco aumentado de desenvolver câncer. Essa hipótese amparou-se em diversos processos fisiopatológicos, dentre eles, o fato de que proteínas secretadas pelo coração, na ICC, possuem a capacidade de causar efeitos em órgãos periféricos, incluindo tumores. Essas proteínas, notadamente interleucinas 1 e 6, Fator de Necrose Tumoral alfa, Fator de crescimento endotelial vascular- VEGF e citocinas pró-inflamatórias, exercem efeitos exócrinos em células tumorais contribuindo para a oncogênese. Ademais, foi demonstrado que a ativação neuro-hormonal durante a ICC pode contribuir para processos tumorais. Sabe-se que a ativação do sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona, funciona como uma resposta compensatória da ICC. Entretanto, sua ativação crônica pode levar ao aumento da expressão do receptor Tipo 1 da Angiotensina II, o que está relacionado à proliferação celular e, portanto, ao desenvolvimento de um tumor. **CONCLUSÃO:** Pesquisas recentes têm apresentado diversas evidências associando a fisiopatologia da insuficiência cardíaca crônica com a progressão do câncer. Entretanto, trata-se de uma relação multifatorial complexa. Estudos mais amplos são necessários seja no sentido de elucidar por completo a conexão existente entre as duas patologias bem como para promover estratégias de prevenção, estimativa de risco e diagnóstico precoce.

Palavras-chave: heart failure, cancer, risk.

ABSTRACT

INTRODUCTION: According to the World Health Organization, cardiovascular diseases and cancer are among the leading causes of death in the world. Recent evidence has been revealing a sharing of risk factors between the two pathologies supporting the idea that cancer incidence increases in patients with cardiovascular disease and heart failure, and patients with cardiovascular disease often die of cancer. An analysis of this interrelationship constitutes a relevant topic for a more holistic approach to patients with these conditions. **METHODOLOGY:** A non-exhaustive literature review was performed, with an active search for articles in the PubMed databases in the English language. Filters were applied to articles published within the last five years. The descriptors used for the search were: "heart failure", "cancer" and "risk" and only articles published in journals with Journal Citation Reports impact factor above 3.5 were retained. **DISCUSSION:** Cardiovascular diseases in general, and chronic heart failure (CHF) in particular, seem strongly related to cancer. One condition is more frequently associated with the other than might be expected by simple chance. Patients who have CHF have an increased risk of developing cancer. This hypothesis is supported by several pathophysiological processes, among them the fact that proteins secreted by the heart in CHF have the ability to cause effects on peripheral organs, including tumors. These proteins, notably interleukins 1 and 6, Tumor Necrosis Factor alpha, vascular endothelial growth factor (VEGF), and pro-inflammatory cytokines, exert exocrine effects on tumor cells, contributing to oncogenesis. Furthermore, it has been shown that neurohormonal activation during CHF may contribute to tumor processes. It is known that the activation of the Renin-Angiotensin-Aldosterone system, functions as a compensatory response of CHF. However, its chronic activation may lead to increased expression of the Angiotensin II Type 1 receptor, which is related to cell proliferation and therefore to the development of a tumor. **CONCLUSION:** Recent research has presented several evidences associating the pathophysiology of chronic heart failure with cancer progression. However, this is a

complex multifactorial relationship. More extensive studies are needed to fully elucidate the connection between the two pathologies and to promote strategies for prevention, risk estimation and early diagnosis.

Keywords: heart failure, cancer, risk.

1 INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares e o câncer estão entre as maiores causas de morte no mundo. Em países desenvolvidos, no ano de 2020, estima-se que um total de duas milhões de mortes foram causadas por doenças isquêmicas cardíacas, ao passo que, no mesmo período, aproximadamente três milhões de mortes foram causadas por câncer, com maior incidência do câncer pulmonar e colorretal (WHO, 2020). Ao analisar a prevalência e o impacto na qualidade de vida, nota-se que ambas as doenças compartilham entre si diversos fatores de risco, sendo os principais: hipertensão arterial sistêmica, obesidade, tabagismo e diabetes mellitus do tipo 2 (de Boer *et al*, 2019).

Dentre as principais doenças cardiovasculares, a insuficiência cardíaca crônica (ICC) pode ser considerada como uma das mais prevalentes, afetando mais de 23 milhões de pessoas no mundo (Rohde *et al*, 2018). Essa síndrome caracteriza-se por alterações progressivas na função cardíaca, com o desenvolvimento de um estado inflamatório crônico, a partir do recrutamento de células imunológicas e secreção de citocinas pró-inflamatórias (Van Linthout and Tschöpe, 2017). Todo esse processo fisiopatológico contribui para a redução do débito cardíaco, na maioria dos casos, e o aparecimento de sintomas congestivos sistêmicos, como ortopneia, dispneia paroxística noturna e refluxo hepato-jugular. Além disso, ao se avaliar a etiopatogenia da ICC, diversas condições podem estar envolvidas, tanto cardíacas quanto não cardíacas, sendo importante identificar corretamente a causa com o objetivo de promover uma estratégia terapêutica adequada (Rohde *et al*, 2018).

Ao se avaliar a prevalência de câncer na população mundial, estima-se que em 2020, aproximadamente 20 milhões de indivíduos foram acometidos, sendo que os três tipos mais prevalentes incluíram o câncer de mama, o câncer pulmonar e o câncer colorretal (WHO, 2020). Em relação à etiopatogenia, ainda que não tenha sido completamente esclarecida, tem-se como uma das possíveis hipóteses que fatores como obesidade, inatividade física e comportamentos sedentários podem exercer um papel fundamental no desenvolvimento da doença. Todas essas condições podem contribuir

para uma desregulação do metabolismo basal, além de promover um estado de inflamação crônica, assim como na ICC, capaz de favorecer o processo de tumorigênese (Friedenreich *et al*, 2021).

Diante do exposto, pode-se concluir que ambas as doenças compartilham tanto fatores de risco quanto processos fisiopatológicos. Essa relação entre o câncer e a ICC tem sido cada vez mais discutida na literatura. Historicamente, o principal foco dos estudos em cardio-oncologia tem buscado a prevenção de cardiotoxicidade em pacientes submetidos à quimioterapia. Ainda que estratégias de prevenção nessa área não tenham sido completamente elucidadas, estudos recentes vêm demonstrando uma nova relação entre estas duas doenças. Foi observado que pacientes que apresentam ICC, possuem um risco aumentado de desenvolver câncer. Essa hipótese amparou-se principalmente nos processos fisiopatológicos que ocorrem durante o desenvolvimento da ICC (Hasin *et al*, 2013).

Face à relevância mundial destas duas patologias e ao avanço recente da investigação da sua inter-relação, esse trabalho teve como objetivo revisar de forma crítica o estado da arte atual a respeito da relação existente entre a fisiopatologia da ICC e o risco de desenvolvimento de câncer.

2 METODOLOGIA

Este estudo envolveu uma revisão sistemática não exaustiva de literatura. Foi realizada uma busca ativa de artigos na base de dados PubMed, no idioma inglês. Foram aplicados filtros para artigos publicados de 2016-2021, incluindo especificamente estudos das categorias: revisões, revisões sistemáticas, ensaios clínicos, estudos duplo-cego randomizados e metanálises. As palavras-chave utilizadas na busca foram “cancer”, “heart failure” e “risk”, de forma combinada, presentes ou no título ou no resumo do artigo. Em seguida, filtros adicionais foram aplicados visando utilizar aqueles de maior qualificação científica.

3 RESULTADOS

Com base nos termos utilizados na busca, foram encontrados no total 223 artigos publicados indexados no PubMed no período do levantamento. Em seguida, foram excluídos aqueles estudos cujo tema envolvia o risco de cardiotoxicidade induzida por quimioterápicos em pacientes com câncer, além de outros estudos que não contemplavam a temática proposta nesta revisão. Foram selecionados estudos que correlacionaram o

risco de câncer em pacientes apresentando ICC, além de estudos que contemplaram os fatores fisiopatológicos e os fatores de risco em comum entre ambas as doenças, gerando, assim, um conjunto de 28 artigos. Em seguida, após uma análise preliminar, visando utilizar aqueles de maior qualificação científica, foram retidos os artigos publicados em revistas com fator de impacto no Journal Citation Reports 2018-2020 maior do que 3,5. A exceção foi a revisão de (Bertero *et al*, 2019) publicada em uma revista ainda sem fator de impacto que foi incluída considerando a qualidade da sua contribuição na revisão do tema. Com base na aplicação destes filtros, 14 artigos foram incluídos nesta revisão sistemática de literatura. Dos 14 artigos revisados, dois envolveram meta análises (Tini *et al*, 2020; Zhang *et al*, 2020), um apresentou um ensaio clínico (Hasin *et al*, 2016) e 11 foram revisões de literatura sobre aspectos específicos do tema abordado (Tabela 1).

Tabela 1. Relação dos artigos incluídos nesta revisão, em ordem cronológica da publicação, com as principais mensagens dos autores e o fator de impacto (FI) da revista na qual o estudo foi publicado.

Referência	Principal mensagem do artigo	FI
(Hasin <i>et al</i> , 2016)	Ocorre um aumento de 70% no risco de desenvolvimento de câncer em pacientes com ICC, além dos maiores índices de mortalidade. Além disso, existe uma maior chance de progressão neoplásica em pacientes com ICC com fração de ejeção reduzida	20,5
(Vermeulen <i>et al</i> , 2016)	Existem evidências de que drogas utilizadas para tratamento de ICC a base de NRG-1, foram responsáveis pela formação de novos complexos oncogênicos. A escolha do tratamento em monoterapia induz a resistência e manutenção da sinalização oncogênica	11,9
(Malhotra and Boffetta, 2016)	Ao ressaltar um estudo que fornece fortes evidências contra a hipótese de ligação entre ICC e câncer, conclui que é prematuro validar essa afirmativa com base em único estudo	20,5
(Ameri <i>et al</i> , 2018)	Um diagnóstico de câncer em indivíduos com ICC pré-existente não é raro e desafia os especialistas em ICC, bem como oncologistas, com questões complexas relacionadas à ICC e ao tratamento do câncer	11,6
(Lena <i>et al</i> , 2018)	Muitos pacientes com ICC e câncer mais avançados também sofrem de doenças com desordens metabólicas que podem levar a sarcopenia e caquexia	3,9
(Bertero <i>et al</i> , 2018)	O câncer não deveria ser negligenciado como comorbidade na ICC, pois existem dados biológicos que dão suporte à hipótese de que a ICC é uma condição oncogênica	23,6
(Anker <i>et al</i> , 2018)	Existe um compartilhamento de fatores de risco comuns entre ICC e Câncer, tais como hipertensão, obesidade, diabetes e tabagismo	11,6
(Boffetta and Malhotra, 2018)	Existe uma correlação entre a maior incidência de câncer em pacientes com ICC, devido a uma maior vigilância neste último grupo e conseqüentemente, o aumento de diagnósticos precoces	20,5
(Meijers and de Boer, 2019)	Existem fatores de risco comuns entre a ICC e câncer e é necessária uma abordagem holística para estimar melhor os riscos reais para doenças cardiovasculares e câncer	8,1
(Bertero <i>et al</i> , 2019)	A hiperativação do sistema nervoso simpático e do sistema renina-angiotensina-aldosterona, bem como a inflamação	n.d.

	crônica, são fatores essenciais para a disseminação do câncer na ICC	
(Ausoni and Azzarello, 2020)	A inflamação sistêmica de baixo grau, associada à insuficiência cardíaca, é capaz de exercer um papel fundamental em todas as etapas do processo de carcinogênese, sustentando a hipótese que relaciona a ICC e o desenvolvimento de câncer	3,9
(Zhang <i>et al</i> , 2020)	A ICC pode levar a um maior risco de desenvolvimento de câncer, e a presença concomitante de ambas as doenças é capaz de aumentar a taxa de mortalidade	3,53
(Cuomo <i>et al</i> , 2020)	O risco de desenvolvimento de câncer é maior em pacientes com ICC em comparação a população em geral. Ambas as doenças estão profundamente ligadas por mecanismos e vias fisiopatológicas	3,8
(Tini <i>et al</i> , 2020)	O câncer é uma causa de morte relevante em pacientes com Insuficiência Cardíaca com fração de ejeção reduzida. A terapêutica implementada em pacientes com ICC, não modificou a mortalidade por câncer, apesar de diminuir as mortes por causas cardiovasculares.	4,6

n.d. não disponível

4 DISCUSSÃO

A INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CRÔNICA E O CÂNCER APRESENTAM FATORES DE RISCO EM COMUM

Estudos clínicos vêm mostrando de forma consensual que o câncer e a insuficiência cardíaca crônica (ICC) estão inter-relacionados em diversos níveis, compartilhando alguns dos mesmos fatores de risco tais como: hipertensão arterial sistêmica, tabagismo, obesidade e diabetes (Anker *et al*, 2018). (Meijers and de Boer, 2019) compilaram diversas evidências clínicas mostrando uma clara associação entre o aumento de pressão arterial e o aumento da mortalidade relacionada ao câncer. Uma condição está mais frequentemente associada à outra do que poderia ser esperado pelo simples acaso. O compartilhamento quase obrigatório dos fatores de risco sugere, portanto, que essas condições podem ter muito mais em comum do que se acreditava anteriormente. Fatores de risco clássicos explicam parte dessa relação, e o combate ao tabagismo, estilo de vida sedentário e obesidade inevitavelmente reduzirá a incidência de ICC e o câncer.

A presença de Diabetes Mellitus também vem se mostrando associada a um maior risco de desenvolvimento de ICC, além de um aumento na incidência de câncer. Os principais mecanismos envolvidos incluem: aumento da inflamação, aumento do estresse oxidativo, efeitos diretos do excesso de glicose e sinalização da insulina. Ademais, foi demonstrado que o sobrepeso e a obesidade estão associados a um risco relativo

umentado de desenvolver câncer, principalmente devido ao estado de baixo grau de inflamação crônica presentes nesses pacientes (de Boer *et al*, 2019).

O câncer e a ICC não só compartilham fatores de risco, como também possuem apresentações clínicas semelhantes. Sintomas como dispneia, fadiga e anorexia podem estar presentes em ambas as condições. Pacientes com estágios mais avançados de câncer ou ICC, podem eventualmente evoluir para quadros de perda de massa muscular, sarcopenia e caquexia. Além disso, pacientes com insuficiência cardíaca ou câncer mais avançados, também sofrem de distúrbios metabólicos. Essas complicações estão relacionadas a uma maior morbidade e, conseqüentemente, um pior prognóstico, afetando negativamente a qualidade de vida (Lena *et al*, 2018).

Além disso, cabe destacar que alguns dos estudos utilizados para essa revisão demonstraram que pacientes com histórico de Infarto Agudo do Miocárdio e que evoluíram com ICC, apresentaram uma maior incidência de câncer, corroborando a existência de uma interconexão entre as doenças (Hasin *et al*, 2016; Malhotra and Boffetta, 2016). Uma das explicações potencialmente subjacentes a esse aumento de incidência pode também envolver o maior acompanhamento e vigilância de pacientes portadores de ICC, levando a um número mais elevado de diagnósticos precoces de câncer (Malhotra and Boffetta, 2016). Ademais, uma meta-análise com o objetivo de explorar a morbidade e mortalidade de câncer em pacientes com ICC, envolveu quatro estudos que demonstraram que os tipos de câncer mais prevalentes nessa população foram: câncer gastrointestinal, câncer de origem respiratória e câncer hematológico (Zhang *et al*, 2020).

O ESTADO DE INFLAMAÇÃO CRÔNICA NA ICC PODE PREDISPOR A UM MAIOR RISCO PARA A INCIDÊNCIA DE CÂNCER

Ao se analisar os processos etiopatogênicos envolvidos na ICC e no câncer, é possível observar que ambas as doenças compartilham mecanismos e vias fisiopatológicas. Estudos recentes vêm demonstrando que a ICC pode se configurar como uma condição oncogênica. (Bertero *et al*, 2019) revisaram diversas evidências que demonstraram uma incidência de câncer significativamente maior em pacientes ambulatoriais com ICC e fração de ejeção do ventrículo esquerdo reduzida, em comparação com a população em geral. (Tini *et al*, 2020) conduziram uma meta-análise de 61 estudos duplo-cego randomizados que avaliaram a mortalidade por câncer em pacientes com ICC com fração de ejeção reduzida. Mortalidade por câncer foi observada

em 15 desses estudos, sendo o câncer responsável por 6 a 14% de todas as mortes e por 17 a 67% de todas as mortes por causas não cardiovasculares.

Os estudos que sustentam a ideia da ICC como uma condição oncogênica, tem se baseado principalmente, na hipótese da ativação neuro-hormonal e da ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, presentes na ICC, capazes de promover a proliferação e disseminação do câncer (Bertero *et al*, 2019; Bertero *et al*, 2018). Foi demonstrado que a hiperativação do receptor beta adrenérgico pode levar à oncogênese através de diversos mecanismos como: indução de proliferação celular através de diversas vias moleculares como CREB, NF-kB e AP-1 e resistência ao processo de apoptose por diversos mecanismos, como por exemplo inibição do gene p53. Ademais, foi observado que os receptores beta-adrenérgicos, além de exercerem um papel fundamental na fisiopatologia da ICC, estão expressos em todas as células neoplásicas, contribuindo para mediar o processo de proliferação celular (Cuomo *et al*, 2020).

Em relação à hiperativação do Sistema Nervoso Simpático, este parece contribuir para alterar o microambiente no qual o câncer se desenvolve e prolifera, através dos seguintes processos: liberação de prostaglandina E2, estímulo à expressão do VEGF-C (vascular endotelial growth factor C) pelos receptores beta-adrenérgicos e supressão das células NK (natural killers), facilitando o desenvolvimento e a disseminação neoplásica (Cuomo *et al*. 2020).

Além disso, uma outra hipótese envolvida está relacionada a um ambiente de baixo grau de inflamação crônica capaz de mediar tanto a ICC quanto o câncer (Ausoni and Azzarello, 2020; Bertero *et al*, 2019; Bertero *et al*, 2018). Durante o processo da ICC, o coração é capaz de secretar diversas substâncias envolvidas na resposta ao estresse, regulação de apoptose, reparação tecidual, remodelamento cardíaco e angiogênese. Entre as principais, pode-se incluir: Interleucinas 1 β , 6, 8, 18 e 33, Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α), Peptídeo Natriurético Atrial, Serpina A1 e Serpina A3. Essas substâncias podem causar um aumento de radicais livres de oxigênio e nitrogênio, além de reorientar o metabolismo de oxidativo para o glicolítico. Ao longo do tempo, esse estado inflamatório pode ser resolvido ou evoluir para um estado de inflamação crônica, capaz de favorecer a oncogênese (Ausoni and Azzarello, 2020). Nesse sentido, vem sendo proposta a ideia de prevenção de câncer em pacientes com ICC, através da detecção de fenótipos cardio-inflamatórios (Ausoni and Azzarello, 2020).

Por fim, cabe destacar que dentre todos os estudos avaliados nesta revisão de literatura, apenas um não demonstrou um aumento na incidência de câncer em pacientes

com ICC. Entretanto, os próprios autores reconhecem a prematuridade em validar essa afirmativa, destacando a necessidade de maior investigação (Boffetta and Malhotra, 2018).

ABORDAGENS TERAPÊUTICAS EM PACIENTES APRESENTANDO ICC E CÂNCER

Embora o manejo da ICC e de vários tipos de câncer se baseie em diretrizes baseadas em evidências, os dados disponíveis para informar as decisões dos médicos que cuidam de um paciente com ICC também diagnosticado com malignidade, ainda são muito escassos. Ao preparar um paciente com ICC para terapias antitumorais o primeiro objetivo é eliminar ou reduzir os principais fatores de risco cardiovascular residuais, como tabagismo, dislipidemia, hipertensão arterial e diabetes, por meio de estilo de vida e abordagens farmacológicas baseadas em evidências e aprovadas por diretrizes. A avaliação dos riscos das terapias oncológicas para um paciente com ICC com diagnóstico concomitante de câncer é um outro fundamental, uma vez que cada medicamento possui efeitos colaterais cardiovasculares, e a correção imediata das condições que podem exacerbar tais toxicidades é prática essencial no manejo dos pacientes (Ameri *et al*, 2018).

Ao se avaliar a melhor abordagem terapêutica em pacientes com a presença concomitante de câncer e ICC, alguns estudos demonstraram que as terapias utilizadas no tratamento de ICC, como bloqueadores do receptor de angiotensina, digoxinas, diuréticos e estatinas, poderiam promover o desenvolvimento tumoral embora existam controvérsias a este respeito (Ameri *et al*, 2018). A meta-análise de (Tini *et al*, 2020) demonstrou, entretanto, que a terapêutica implementada em pacientes com ICC não modificou a mortalidade por câncer, apesar de diminuir a mortalidade por causas cardiovasculares. Um estudo analisando um receptor da família dos fatores de crescimento humano, o ErbB2, observou que esse receptor está envolvido na fisiopatologia de ambas as doenças, de modo que sua ativação contribui para a melhora da ICC, ao passo que sua inibição promove a regressão tumoral (Vermeulen *et al*, 2016). Nesse sentido, o artigo aborda possíveis formas de ativação do ErbB2 para o tratamento de ICC, sem consequências negativas na progressão do tumor, mostrando-se como uma terapia possivelmente eficaz para pacientes apresentando ambas as condições.

5 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Diante do conhecimento disponível, fica evidente a estreita relação existente entre a ICC e o câncer, tanto em aspectos fisiopatológicos quanto em relação à presença de fatores de risco em comum. Além disso, as evidências atuais vêm demonstrando cada vez mais como a fisiopatologia da ICC está intimamente ligada ao maior risco de desenvolvimento e progressão tumoral, de maneira que um dos principais focos a ser considerado pelos cardiologistas e oncologistas diz respeito à detecção precoce de neoplasias em pacientes acometidos com ICC. No entanto, essa relação ainda se mostra muito complexa, de maneira que pesquisas mais detalhadas e voltadas para o estudo dos fatores secretados pelo coração insuficiente, poderiam contribuir para uma melhor estratificação de risco de câncer nesses pacientes, na medida em que esses fatores poderiam funcionar como potenciais biomarcadores tumorais (Cuomo *et al*, 2020).

A interconexão fisiopatológica entre as duas patologias, abre cada vez mais espaço para a busca por novas terapias farmacológicas capazes de atuar nas alterações metabólicas e inflamatórias tanto do câncer quanto da ICC, possivelmente contribuindo para a prevenção de processos neoplásicos em pacientes com doenças cardiovasculares pré-diagnosticadas (Ausoni and Azzarello, 2020). Por fim, uma abordagem focada na redução dos fatores de risco modificáveis entre ambas as doenças, torna-se essencial em pacientes acometidos com ICC na medida em que promove melhorias na qualidade de vida e reduz o risco de potenciais desenvolvimentos tumorais futuros (Cuomo *et al*, 2020).

Em conclusão, o diagnóstico de câncer não é um evento incomum em pacientes com ICC e possui implicações importantes no que se refere ao prognóstico e tratamento cardíaco e antitumoral. Uma estreita colaboração entre cardiologistas e oncologistas é fundamental para otimizar o manejo desses pacientes, entendendo os benefícios relativos da terapia para ICC e câncer e os riscos de suspender ou tratar de forma inadequada uma ou ambas as doenças. O impacto prognóstico de cada condição deve ser sempre bem definido e considerado na tomada de decisão. Uma abordagem multidisciplinar é encorajada e deve incluir outros profissionais de saúde, incluindo reabilitação cardíaca, psicologia e cuidados paliativos quando necessário.

REFERÊNCIAS

- Ameri P, Canepa M, Anker MS, Belenkov Y, Bergler-Klein J, Cohen-Solal A *et al* (2018). Cancer diagnosis in patients with heart failure: epidemiology, clinical implications and gaps in knowledge. *Eur J Heart Fail* **20**(5): 879-887.
- Anker MS, von Haehling S, Landmesser U, Coats AJS, Anker SD (2018). Cancer and heart failure—more than meets the eye: common risk factors and co-morbidities. *Eur J Heart Fail* **20**(10): 1382-1384.
- Ausoni S, Azzarello G (2020). Development of Cancer in Patients With Heart Failure: How Systemic Inflammation Can Lay the Groundwork. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* **7**(222).
- Bertero E, Ameri P, Maack C (2019). Bidirectional Relationship Between Cancer and Heart Failure: Old and New Issues in Cardio-oncology. *Cardiac Failure Review* **5**(2): 106-111.
- Bertero E, Canepa M, Maack C, Ameri P (2018). Linking Heart Failure to Cancer. *Circulation* **138**(7): 735-742.
- Boffetta P, Malhotra J (2018). Impact of Heart Failure on Cancer Incidence. *J Am Coll Cardiol* **71**(14): 1511-1512.
- Cuomo A, Pirozzi F, Attanasio U, Franco R, Elia F, De Rosa E *et al* (2020). Cancer Risk in the Heart Failure Population: Epidemiology, Mechanisms, and Clinical Implications. *Current Oncology Reports* **23**(1): 7.
- de Boer RA, Meijers WC, van der Meer P, van Veldhuisen DJ (2019). Cancer and heart disease: associations and relations. *Eur J Heart Fail* **21**(12): 1515-1525.
- Friedenreich CM, Ryder-Burbidge C, McNeil J (2021). Physical activity, obesity and sedentary behavior in cancer etiology: epidemiologic evidence and biologic mechanisms. *Mol Oncol* **15**(3): 790-800.
- Hasin T, Gerber Y, McNallan SM, Weston SA, Kushwaha SS, Nelson TJ *et al* (2013). Patients with heart failure have an increased risk of incident cancer. *J Am Coll Cardiol* **62**(10): 881-886.
- Hasin T, Gerber Y, Weston SA, Jiang R, Killian JM, Manemann SM *et al* (2016). Heart Failure After Myocardial Infarction Is Associated With Increased Risk of Cancer. *J Am Coll Cardiol* **68**(3): 265-271.
- Lena A, Coats AJS, Anker MS (2018). Metabolic disorders in heart failure and cancer. *ESC Heart Failure* **5**(6): 1092-1098.
- Malhotra J, Boffetta P (2016). Association of Increased Cancer Risk With Heart Failure*. *J Am Coll Cardiol* **68**(3): 272-273.

Meijers WC, de Boer RA (2019). Common risk factors for heart failure and cancer. *Cardiovasc Res* **115**(5): 844-853.

Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DCd, Rassi S *et al* (2018). Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* **111**: 436-539.

Tini G, Bertero E, Signori A, Sormani Maria P, Maack C, De Boer Rudolf A *et al* (2020). Cancer Mortality in Trials of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Heart Association* **9**(18): e016309.

Van Linthout S, Tschöpe C (2017). Inflammation - Cause or Consequence of Heart Failure or Both? *Curr Heart Fail Rep* **14**(4): 251-265.

Vermeulen Z, Segers VFM, De Keulenaer GW (2016). ErbB2 signaling at the crossing between heart failure and cancer. *Basic Research in Cardiology* **111**(6): 60.

WHO. (2020). *Vol. 2021*. Organization WH (ed.). WHO: Geneva, Switzerland.

Zhang H, Gao Y, Wang L, Tian L, An N, Yang X *et al* (2020). Does heart failure increase the risk of incident cancer? A meta-analysis and systematic review. *Heart Failure Reviews* **25**(6): 949-955.