

CAPÍTULO 55

ARTIGO DE REVISÃO

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO PRESERVADA EM PACIENTES ONCOLÓGICOS: DIAGNÓSTICO E PROGNÓSTICO

Autor Principal

Claudina Mendes Horevicht

Coautores

Ana Paula Ruthes

Guilherme Leão da Silva

Pedro de Souza Brito Neto

Carolina Casé Cardoso Matias Fontes

Fabiano Argeu de Moraes Junior

Max Steinert

Resumo A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) consolidou-se como uma entidade clínica complexa no cenário da onco-cardiologia, representando uma intersecção crítica onde a biologia tumoral e as terapias antineoplásicas contribuem para a disfunção miocárdica. Historicamente estimulada pela insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr), a ICFEp em pacientes oncológicos e sobreviventes apresenta-se como um desafio diagnóstico silencioso, frequentemente mascarado pelos sintomas sistêmicos do câncer. Esta condição é caracterizada por uma rigidez ventricular progressiva e elevação das pressões de enchimento, resultando em uma mortalidade cardiovascular significativamente elevada, que pode atingir índices até 12,6 vezes superiores aos de pacientes sem cardiopatia. A gênese da ICFEp neste contexto é multifatorial, envolvendo uma "hipótese de solo comum" de inflamação e estresse oxidativo, além da agressão iatrogênica direta de quimioterápicos, terapias-alvo e radioterapia. O manejo exige uma transição de modelos reativos para estratégias de monitoramento hemodinâmico proativo, utilizando biomarcadores e técnicas avançadas de imagem funcional, visando a preservação da reserva cardiovascular e a otimização da sobrevida a longo prazo.

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; Câncer; Cardiotoxicidade; Quimioterapia; Radioterapia.

1. EPIDEMIOLOGIA E SUBDIAGNÓSTICO NA ONCO-CARDIOLOGIA

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) é hoje reconhecida como a forma predominante de insuficiência cardíaca (IC) em diversas coortes de pacientes oncológicos, superando em prevalência a clássica falência sistólica (ICFEr). O "porquê" desse fenômeno reside na mudança do perfil do paciente com câncer: o aumento da sobrevida, graças aos avanços

terapêuticos, expõe os indivíduos ao envelhecimento biológico acelerado e ao acúmulo de danos cardiovasculares insidiosos.

1.1. Incidência oculta e variabilidade por fenótipo de câncer

O "como" a epidemiologia da ICfEp se manifesta revela uma variação substancial baseada no tipo de tumor e no regime de tratamento. Dados de registros contemporâneos, como o CARDIOTOX, sugerem que a incidência de ICfEp durante a terapia ativa gira em torno de 1,2%, mas esses números saltam para faixas entre 6,7% e 14,6% em estudos populacionais de longo prazo.

A prevalência é particularmente alarmante em sobreviventes de câncer de mama e neoplasias hematológicas. Nestes casos, a ICfEp atinge cerca de 6,68% das pacientes em um seguimento de 7 anos, um índice significativamente maior que os 3,96% registrados para a ICfEr no mesmo período. Essa disparidade sugere que o miocárdio, ao ser agredido por terapias como antraciclinas ou radioterapia torácica, tende a desenvolver uma via de remodelamento fibrótico e rigidez diastólica de forma mais frequente do que a dilatação e perda de contratilidade macroscópica.

1.2. O impacto prognóstico e a mortalidade cardiovascular

O ônus da ICfEp para o paciente oncológico é severo. A presença desta síndrome confere um risco de mortalidade cardiovascular até 12 vezes maior em comparação a pacientes sem IC. A razão dessa letalidade reside na redução drástica da reserva funcional. Pacientes com ICfEp possuem uma capacidade limitada de resposta a estressores hemodinâmicos, como cirurgias, infecções ou novos ciclos de tratamento antineoplásico, o que precipita episódios de descompensação aguda e morte súbita.

2. INTERAÇÃO ENTRE FATORES DE RISCO E TUMORIGÊNESE

O câncer e a ICfEp não são condições isoladas, mas compartilham condições fisiopatológicas em comum. Esta intersecção é alimentada por fatores de risco que predis põem o indivíduo a ambas as patologias de forma simultânea e sinérgica.

2.1. Mecanismos inflamatórios e estresse oxidativo

O motivo de como essa conexão ocorre envolve um estado de inflamação crônica sistêmica de baixa intensidade. O tecido tumoral secreta citocinas pró-inflamatórias (como TNF- α e IL-6) que não apenas auxiliam na evasão imunológica do câncer, mas também promovem a disfunção do endotélio microvascular coronariano. Essa disfunção endotelial reduz a biodisponibilidade de óxido nítrico e ativa vias de sinalização que levam à hipertrofia dos cardiomiócitos e à deposição excessiva de colágeno no interstício miocárdico, culminando na rigidez característica da ICfEp. A Tabela 1 detalha como os principais fatores de risco atuam de forma ambivalente no desenvolvimento do câncer e da ICfEp:

Tabela 1: Comparação de fatores de risco e mecanismos compartilhados

Fator de Risco	Mecanismo no Câncer	Mecanismo na ICFEp	Impacto Clínico na Onco-Cardiologia
Idade Avançada	Acúmulo de mutações genéticas e senescência celular.	Senescência cardiovascular e rigidez arterial sistêmica.	Principal preditor de ICFEp em sobreviventes idosos.
Obesidade	Estado pró-inflamatório (adipocinas) e resistência insulínica.	Inflamação microvascular e aumento das pressões de enchimento.	Fenótipo de ICFEp metabólica, comum em câncer de mama/endométrio.
Diabetes Mellitus	Via da insulina/IGF-1 promovendo proliferação celular.	Glicação avançada (AGEs) e fibrose miocárdica.	Agrava a disfunção diastólica e reduz a reserva funcional.
Hipertensão	Estresse mecânico e vias de sinalização de crescimento.	Hipertrofia de VE e aumento da pós-carga.	Fator precipitante comum em pacientes sob uso de inibidores de VEGF.
Tabagismo	Mutagênese direta via agentes carcinogênicos.	Estresse oxidativo e disfunção endotelial severa.	Aumenta o risco de ICFEp em 1,65 vezes em sobreviventes.

3. VULNERABILIDADE PERIOPERATÓRIA E ICFEp PRÉ-EXISTENTE

Um ponto crítico na jornada do paciente oncológico é o diagnóstico de ICFEp pré-existente no momento da cirurgia oncológica de grande porte.

3.1. O risco hemodinâmico e complicações cirúrgicas

A ICFEp é um fator de risco independente de mortalidade em cirurgias cardiotorácicas e não cardíacas. O motivo corresponde à incapacidade do ventrículo rígido em adaptar o débito cardíaco às mudanças abruptas de volume sanguíneo e à resposta inflamatória cirúrgica. Ao contrário do coração saudável, que utiliza o mecanismo de Frank-Starling para acomodar fluidos, o coração com ICFEp responde a pequenos aumentos de volume com elevações desproporcionais na pressão capilar pulmonar, resultando em edema pulmonar agudo e insuficiência respiratória pós-operatória.

3.2. Estratificação de risco e a fração de ejeção

O fato de o diagnóstico ser frequentemente negligenciado no pré-operatório deve-se à confiança exclusiva na fração de ejeção (FEVE). Como a FEVE está normal na ICFEp, o anestesista e o cirurgião podem subestimar o risco cardiovascular, classificando o paciente em uma categoria de risco menor do que a real. A utilização de biomarcadores (peptídeos natriuréticos) e a avaliação da função diastólica são, portanto, essenciais para uma estratificação de risco fidedigna em candidatos a ressecções tumorais complexas.

4. ANTRACICLINAS

As antraciclinas, como a doxorrubicina, são historicamente conhecidas pela indução de insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr). No entanto, a análise dos danos celulares revela que o comprometimento diastólico frequentemente precede a queda da fração de ejeção.

4.1. Estresse oxidativo e dano mitocondrial

A razão da indução de ICFEp pelas antraciclinas envolve a formação de complexos com o ferro intracelular, gerando espécies reativas de oxigênio (EROs). Estas EROs agredem as mitocôndrias dos cardiomiócitos, levando à depleção de ATP. Sem energia suficiente para a recaptação de cálcio pelo retículo sarcoplasmático durante a diástole (via bomba SERCA2a), o miocárdio não consegue relaxar plenamente, o que aumenta a rigidez ventricular.

4.2. Alterações na proteína titina e fibrose intersticial

A cronicidade desse dano consiste na modificação da titina, uma proteína "mola" responsável pela elasticidade do sarcômero. A agressão oxidativa altera o estado de fosforilação da titina, tornando-a mais rígida. Paralelamente, a ativação de fibroblastos em resposta ao dano celular resulta na deposição de colágeno tipo I e III no interstício, transformando a arquitetura miocárdica e consolidando o fenótipo de ICFEp em sobreviventes de longo prazo.

5. INIBIDORES DE PROTEASSOMA

Os inibidores de proteassoma (IPs), como o carfilzomibe e o bortezomibe, revolucionaram o tratamento do mieloma múltiplo, mas emergiram como potentes indutores de ICFEp aguda e subaguda.

5.1. Acúmulo de proteínas mal dobradas e agregotoxicidade

A forma como os IPs agride o coração baseia-se na inibição do sistema ubiquitina-proteassoma (UPS), responsável por degradar proteínas danificadas. No cardiomiócito, a falha do UPS leva ao acúmulo de agregados proteicos citotóxicos. Este acúmulo gera estresse no retículo endoplasmático e autofagia prejudicada, resultando em disfunção diastólica imediata.

5.2. Disfunção endotelial e hipertensão aguda

Particularmente tóxico (incidência de até 14,6% de eventos cardíacos), o carfilzomibe tem capacidade de induzir disfunção endotelial sistêmica severa e inibir a produção de óxido nítrico vascular. Isso provoca picos hipertensivos agudos que elevam bruscamente a pós-carga. Em um ventrículo sob estresse proteotóxico, esse aumento de pressão precipita a falência diastólica e o edema pulmonar repentino.

6. INIBIDORES DE VEGF E O EIXO VASCULAR-CARDÍACO

Terapias-alvo que bloqueiam o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), como o sunitinibe e o bevacizumabe, induzem a ICFEp através de um mecanismo predominantemente vascular.

6.1. Rarefação capilar e aumento da pós-carga

A rarefação de capilares e arteríolas periféricas resulta em bloqueio do VEGF, que impede a manutenção da rede microvascular, aumentando a resistência vascular sistêmica. O motivo desse processo resultar em ICFEp é que a hipertensão arterial induzida pelos medicamentos é frequentemente persistente e de difícil controle.

6.2. Remodelamento concêntrico do ventrículo esquerdo

A sobrecarga de pressão crônica estimula a hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo (HVE). Diferente da hipertrofia fisiológica do atleta, esta HVE é acompanhada por disfunção microvascular coronariana e redução da reserva de fluxo, impedindo o relaxamento ventricular eficiente durante o esforço e gerando os sintomas clássicos de dispneia e fadiga.

7. RADIOTERAPIA TORÁCICA E A DOENÇA CARDÍACA ACTÍNICA

A radioterapia para câncer de mama, linfomas e câncer de pulmão pode induzir ICFEp décadas após a exposição, um fenômeno conhecido como Doença Cardíaca Induzida por Radiação.

7.1. Microvasculopatia e fibrose difusa

O fato de a radiação causar dano miocárdico envolve a indução de senescência endotelial e ativação crônica de miofibroblastos. Os fótons de alta energia causam quebras no DNA das células endoteliais, resultando em inflamação perivascular. Esse processo resulta em ICFEp, pois a fibrose resultante não é apenas cicatricial, mas difusa e intersticial, infiltrando todo o miocárdio e tornando o coração "blindado" e incapaz de se expandir durante o enchimento diastólico.

8. CLASSES DE TERAPIAS ANTINEOPLÁSICAS E MECANISMOS DE INDUÇÃO DE ICFEp

A Tabela 2 organiza a complexidade das agressões iatrogênicas e suas respectivas manifestações fenotípicas:

Tabela 2: Complexidade e manifestações fenotípicas das agressões iatrogênicas

Classe Farmacológica	Exemplos Comuns	Mecanismo Primário de Dano	Manifestação na ICFEp
Antraciclinas	Doxorrubicina, Epirubicina	Estresse oxidativo e rigidez da proteína Titina.	Disfunção diastólica precoce e fibrose intersticial tardia.
Inibidores de Proteassoma	Carfilzomibe, Bortezomibe	Inibição do UPS, agregotoxicidade e hipertensão aguda.	Edema pulmonar agudo com FEVE normal; falha de relaxamento.
Inibidores de VEGF	Sunitinibe, Bevacizumabe	Hipertensão arterial severa e rarefação microvascular.	Hipertrofia concêntrica de VE e aumento da rigidez vascular.
Anticorpos Anti-HER2	Trastuzumabe, Pertuzumabe	Disrupção da sinalização de reparo NRG-1/ErbB.	Redução da reserva miocárdica (frequentemente reversível).
Inibidores de Checkpoint (ICIs)	Pembrolizumabe, Nivolumabe	Miocardite imunomediada e inflamação sistêmica.	Rigidez inflamatória

Classe Farmacológica	Exemplos Comuns	Mecanismo Primário de Dano	Manifestação na ICFEp
			aguda e possíveis arritmias atriais.
Radioterapia	Radiação mediastinal/torácica	Microvasculopatia e ativação de miofibroblastos.	Fibrose miocárdica difusa e pericardite constrictiva associada.
Terapias Hormonais	Inibidores de Aromatase, ADT	Alterações metabólicas e perda do efeito protetor do estrogênio.	Estresse oxidativo vascular e aumento da rigidez arterial.

9. O DESAFIO DO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL: A SOBREPOSIÇÃO DE SINTOMAS EM ONCOLOGIA

O diagnóstico da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) no paciente oncológico é frequentemente descrito como um "desafio dentro de um desafio". Essa complexidade é resultado da natureza inespecífica dos sintomas cardinais da insuficiência cardíaca (IC) — dispneia, fadiga e intolerância ao exercício — que são virtualmente onipresentes no curso clínico de uma neoplasia maligna ou como efeitos colaterais de tratamentos agressivos.

9.1. Fadiga relacionada ao câncer versus congestão cardíaca

Essa sobreposição se manifesta através de múltiplos mecanismos não cardíacos. Pacientes sob quimioterapia frequentemente desenvolvem anemia severa, que reduz a capacidade de transporte de oxigênio, resultando em dispneia aos esforços. Paralelamente, a sarcopenia oncológica (perda de massa muscular) e o descondicionamento físico decorrente de longos períodos de imobilização reduzem o limiar anaeróbico, mimetizando a fadiga da IC. Conseqüentemente, a ICFEp é muitas vezes ignorada, sendo os sintomas erroneamente atribuídos apenas à "fadiga relacionada com o câncer", o que atrasa a intervenção cardiovascular necessária e agrava o prognóstico.

10. BIOMARCADORES EM ONCO-CARDIOLOGIA: INTERPRETAÇÃO E LIMITAÇÕES DOS PEPTÍDEOS NATRIURÉTICOS

Os peptídeos natriuréticos (BNP e NT-proBNP) são os pilares laboratoriais para o diagnóstico de IC, mas a sua aplicação no contexto oncológico exige um discernimento técnico apurado. Sua utilidade reside no seu elevado valor preditivo negativo. Se os níveis estiverem baixos, a ICFEp é improvável. Porém, níveis elevados no paciente com câncer nem sempre confirmam a falência cardíaca estrutural.

10.1. Interferência da inflamação e estado metabólico

A interpretação pode ser confundida de acordo com o estado inflamatório sistêmico induzido pelo tumor. Células inflamatórias e citocinas podem estimular a liberação de peptídeos natriuréticos independentemente do estresse de parede ventricular. Além disso, muitos pacientes oncológicos com ICFEp apresentam o fenótipo de obesidade, o qual, paradoxalmente, pode levar a níveis de NT-proBNP falsamente baixos devido ao aumento do *clearance* pelos adipócitos. Portanto, o diagnóstico não deve se apoiar apenas nos biomarcadores, mas sim em uma integração com a probabilidade clínica pré-teste e dados de imagem.

11. FRONTEIRAS DA IMAGEM MULTIMODAL: ALÉM DA FRAÇÃO DE EJEÇÃO

A insuficiência da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) como referência única na onco-cardiologia é um dos pontos centrais desta análise. O motivo é claro: a FEVE é uma medida de volume sistólico macroscópico que permanece normal na ICFEp, mesmo quando o miocárdio já apresenta alterações estruturais graves.

11.1. Ecocardiografia funcional e *strain* longitudinal global (GLS)

A detecção precoce envolve a técnica de *speckle tracking* para medir o GLS. O GLS avalia a deformação intrínseca das fibras miocárdicas longitudinais, que são as primeiras a sofrer danos por fibrose ou toxicidade. Uma redução no GLS, mesmo com FEVE normal, indica uma disfunção sistólica subclínica que frequentemente coexiste com a ICFEp. A avaliação da função diastólica através da relação E/e' e do volume do átrio esquerdo é essencial. O átrio esquerdo aumentado é um marcador crônico de pressões de enchimento elevadas.

11.2. Ressonância magnética cardiovascular (RMC) e mapeamento T1/T2

A RMC é referência para a caracterização tecidual do miocárdio. Através do mapeamento T1 e do cálculo do volume extracelular (ECV), é possível quantificar a fibrose miocárdica difusa induzida por antraciclinas ou radioterapia de forma não invasiva. O mapeamento T2 permite identificar edema miocárdico agudo, essencial para distinguir uma miocardite induzida por inibidores de *checkpoint* de uma ICFEp crônica.

12. TESTE DE EXERCÍCIO CARDIOPULMONAR (TECP): AVALIAÇÃO DINÂMICA DA RESERVA

Muitos pacientes com ICFeP apresentam parâmetros normais em repouso, manifestando a disfunção apenas quando a demanda metabólica aumenta. O TECP, nesse caso, é uma ferramenta relevante, pois é capaz de avaliar a interação entre o coração, os pulmões e os músculos esqueléticos durante o esforço.

12.1. VO₂ pico e eficiência ventilatória (VE/VCO₂ slope)

O teste diferencia as causas de dispneia por meio da análise do consumo de oxigênio (VO₂). Sobreviventes de câncer com ICFeP exibem um VO₂ pico reduzido e um aumento na inclinação VE/VCO₂, refletindo ineficiência ventilatória e pressões pulmonares elevadas. O teste permite separar com precisão o descondicionamento muscular da falência cardíaca hemodinâmica, orientando de forma segura os programas de reabilitação.

13. ALGORITMOS DIAGNÓSTICOS E PARÂMETROS DE IMAGEM NA ICFeP ONCOLÓGICA

A Tabela 3 aborda os critérios essenciais para a investigação diagnóstica rigorosa nesta população:

Tabela 3: Critérios para a investigação diagnóstica na ICFeP oncológica

Ferramenta Diagnóstica	Parâmetro Chave	Interpretação no Contexto Oncológico	Mecanismo de Falha Diagnóstica Comum
Biomarcadores	NT-proBNP / BNP	Níveis elevados sugerem aumento de pressão atrial/ventricular.	Falsos positivos por inflamação tumoral; falsos negativos por obesidade.
Ecocardiografia	Relação E/e' > 9	Indica pressões de enchimento do ventrículo esquerdo elevadas.	Pode ser normal em repouso e alterar-se apenas no esforço.
Ecocardiografia	Strain Longitudinal (GLS)	Redução (< 18%) indica dano	Ignorado em avaliações

Ferramenta Diagnóstica	Parâmetro Chave	Interpretação no Contexto Oncológico	Mecanismo de Falha Diagnóstica Comum
		miocárdico subclínico.	focadas apenas na FEVE.
Ecocardiografia	Volume Átrio Esquerdo	Marcador de sobrecarga pressórica crônica.	Pode estar aumentado em atletas ou por fibrilação atrial isolada.
Ressonância (RMC)	Realce Tardio (LGE)	Identifica fibrose cicatricial (ex: pós-infarto ou radioterapia).	Não detecta fibrose difusa; exige mapeamento T1/ECV.
Teste de Esforço	VO2 Pico / Reserva de Enchimento	Avalia a capacidade funcional máxima e resposta hemodinâmica.	Subutilizado devido à logística e custo; essencial para prognóstico.

14. TERAPIA FARMACOLÓGICA NA ICFEp ONCOLÓGICA: EVIDÊNCIAS E DESAFIOS

O tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) em pacientes oncológicos exige uma abordagem que equilibre a proteção cardiovascular com a continuidade do tratamento antineoplásico. O manejo é complexo devido à escassez de dados específicos para esta população, uma vez que pacientes com câncer são historicamente excluídos dos grandes ensaios clínicos de insuficiência cardíaca.

14.1. Inibidores de SGLT2

Os inibidores de SGLT2 (como a empagliflozina e a dapagliflozina) revolucionaram o tratamento da ICFEp, devido a mecanismos pleiotrópicos. Além da natriurese e diurese osmótica que reduzem a pré-carga e a pressão capilar pulmonar, esses medicamentos promovem uma mudança metabólica no cardiomiócito, favorecendo o consumo de corpos cetônicos (3-hidroxiacetil-CoA), que é uma fonte de energia mais eficiente em termos de oxigênio para o coração estressado. No paciente oncológico, o uso de SGLT2i é particularmente vantajoso, pois não induz

a fadiga profunda frequentemente associada aos betabloqueadores, permitindo a manutenção da qualidade de vida durante a quimioterapia.

14.2. O papel dos ARNI e antagonistas de mineralocorticoides (MRAs)

A utilização de inibidores da neprilisina e receptores de angiotensina (ARNI) e de MRAs (como a espironolactona) corresponde à necessidade de modular a fibrose intersticial, por meio da inibição das vias da aldosterona e do aumento dos peptídeos natriuréticos endógenos, que promovem o relaxamento miocárdico e reduzem a rigidez ventricular. Porém, em pacientes oncológicos sob regimes nefrotóxicos (como a cisplatina), o uso de MRAs exige monitorização rigorosa da função renal e do potássio sérico para evitar complicações eletrolíticas graves.

15. GESTÃO MULTIDISCIPLINAR DAS COMORBIDADES METABÓLICAS

A ICFEp é frequentemente descrita como uma síndrome sistêmica de inflamação microvascular, onde as comorbidades desempenham um papel etiológico primário.

15.1. Hipertensão Arterial e a toxicidade dos inibidores de VEGF

O controle pressórico rigoroso é o determinante mais importante para estabilizar a função diastólica. A hipertensão, nesse caso, impõe uma pós-carga persistente que acelera a hipertrofia e a fibrose. Em pacientes que utilizam inibidores de VEGF, causadores de hipertensão aguda, o uso de vasodilatadores de primeira linha (como IECA ou bloqueadores de canais de cálcio di-hidropiridínicos) é essencial para prevenir crises de insuficiência cardíaca descompensada.

15.2. Obesidade, diabetes e o fenótipo inflamatório

A obesidade central no paciente oncológico (especialmente após tratamentos hormonais para câncer de mama ou próstata) atua como um órgão endócrino pró-inflamatório. A gordura visceral agride o coração por meio da secreção de adipocinas, que infiltram o epicárdio, gerando inflamação local e fibrose. O manejo envolve o controle glicêmico e, em sobreviventes estáveis, estratégias de perda de peso que preservem a massa muscular, evitando o agravamento da sarcopenia oncológica.

16. REABILITAÇÃO CARDIOVASCULAR E EXERCÍCIO FÍSICO

A intolerância ao exercício é o sintoma mais debilitante para o sobrevivente de câncer com ICFEp. O motivo dessa limitação é multifatorial: a rigidez miocárdica impede o aumento do volume sistólico durante o esforço, enquanto a toxicidade muscular periférica prejudica a extração de oxigênio.

16.1. O impacto da gordura intramuscular e sarcopenia

Sobreviventes de câncer com exposição prévia a antraciclinas apresentam uma característica única: o aumento da gordura intermuscular esquelética, que está

diretamente associado à menor capacidade de exercício e consumo de oxigênio (VO₂ pico). O condicionamento aeróbico e de resistência, que promovem a angiogênese muscular, melhoram a sensibilidade à insulina e aumentam a densidade mitocondrial, ajudando a compensar a falha cardíaca central através de uma maior eficiência periférica.

17. INTERVENÇÕES TERAPÊUTICAS E ESTRATÉGIAS DE MANEJO NA ICfEp ONCOLÓGICA

A Tabela 4 resume as recomendações atuais para o manejo integrado, baseadas em níveis de evidência adaptados para o cenário oncológico.

Tabela 4: Recomendações atuais para o manejo integrado da ICfEp e do câncer

Categoria de Intervenção	Fármaco / Ação	Nível de Evidência (Adaptado)	Objetivo Clínico e Mecanismo
Terapia de Primeira Linha	Inibidores de SGLT2 (Empagliflozina / Dapagliflozina)	Classe I	Redução de pressões de enchimento e hospitalizações; melhora metabólica miocárdica.
Controle de Volume	Diuréticos de Alça (Furosemida)	Classe I	Alívio sintomático imediato da congestão pulmonar e edema periférico.
Modulação de Fibrose	MRA (Espironolactona)	Classe IIb	Redução da fibrose intersticial e melhora da função diastólica a longo prazo.
Gestão Pressórica	IECA / BRA / ARNI	Classe IIa / IIb	Controle da pós-carga e mitigação do remodelamento concêntrico induzido por VEGF.
Intervenção de Estilo de Vida	Treinamento Físico Supervisionado	Classe I	Melhora do VO ₂ pico, redução da gordura intramuscular e

Categoria de Intervenção	Fármaco / Ação	Nível de Evidência (Adaptado)	Objetivo Clínico e Mecanismo
			otimização da reserva funcional.
Monitorização Ativa	Vigilância da Função Renal e Potássio	Essencial	Prevenir iatrogenia durante regimes de quimioterapia nefrotóxica associada a MRAs.

18. O VALOR PROGNÓSTICO DA ICFEp EM SOBREVIVENTES DE LONGO PRAZO

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) não representa apenas uma limitação sintomática, mas um marcador determinante da sobrevida global em sobreviventes de câncer. O potencial de impacto é resultado da estreita correlação entre a reserva cardiovascular e a resiliência biológica do indivíduo.

18.1. Capacidade de exercício, VO2 pico e gordura intramuscular

A ICFEp deteriora o prognóstico, principalmente, com a redução severa da capacidade de exercício. Sobreviventes de câncer com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) preservada, especialmente aqueles com exposição prévia a regimes de antraciclinas, apresentam um consumo máximo de oxigênio (VO2 pico) significativamente inferior aos seus pares saudáveis.

Estudos de composição corporal revelam que essa limitação está associada ao acúmulo de gordura intramuscular esquelética, um subproduto do estado inflamatório crônico e da toxicidade mitocondrial. Esta redução na tolerância ao exercício é o núcleo do fenótipo da ICFEp e atua como um preditor independente de mortalidade por todas as causas. Quando um sobrevivente não consegue atingir limiares mínimos de esforço, o risco de eventos cardiovasculares fatais e de recorrência de doenças metabólicas aumenta exponencialmente.

19. ICFEp VERSUS ICFEr NO CÂNCER DE MAMA

Uma das constatações mais disruptivas da onco-cardiologia moderna é a evidência de que a ICFEp pode gerar um prognóstico pior do que a insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr) em contextos específicos, como o câncer de mama.

19.1. O risco de hospitalizações e mortalidade

Essa disparidade é alarmante devido a dados de coortes populacionais que mostram que sobreviventes de câncer de mama com o fenótipo de ICfEp apresentam um risco substancialmente maior de hospitalizações recorrentes relacionadas com a insuficiência cardíaca em comparação com aquelas que desenvolvem ICfEr.

Isso ocorre por causa da natureza sistêmica da ICfEp. Enquanto a ICfEr é muitas vezes uma falha mecânica focal, que pode responder de forma mais previsível à terapia farmacológica padrão, a ICfEp é impulsionada por uma série de comorbidades (obesidade, hipertensão, diabetes) que são agravadas pelos tratamentos hormonais oncológicos. Consequentemente, a mortalidade nestas pacientes é significativamente aumentada, desafiando a percepção clínica de que a manutenção da fração de ejeção normal seria um indicativo de segurança cardiovascular.

20. LACUNAS DE CONHECIMENTO E DESAFIOS PARA A INVESTIGAÇÃO FUTURA

Apesar dos avanços significativos, o manejo da ICfEp em oncologia ainda é limitado por lacunas críticas que exigem ensaios clínicos bem delineados e focados nesta população específica.

20.1. Segurança das terapias de perda de peso (GLP-1)

Uma questão central de incerteza reside na segurança e eficácia de medicamentos antiobesidade, como os agonistas do receptor de GLP-1, em pacientes com câncer ativo. Embora estes medicamentos melhorem a função diastólica e reduzam a inflamação na ICfEp metabólica, a perda de peso acelerada pode incluir uma perda significativa de massa muscular (sarcopenia). No câncer, a preservação muscular é essencial para a tolerância à quimioterapia, e a indução de perda de massa magra pode, paradoxalmente, piorar os desfechos oncológicos.

20.2. Interações farmacológicas e inclusão em ensaios clínicos

A possibilidade de interações farmacológicas desfavoráveis entre as terapias para ICfEp (como os SGLT2i e MRAs) e os novos agentes antineoplásicos (terapias-alvo e imunoterapias) permanece subestudada. É necessário, portanto, que os futuros ensaios de insuficiência cardíaca incluam pacientes com histórico de câncer, permitindo a validação de estratégias terapêuticas num cenário de multimorbidade realista.

REFERÊNCIAS

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229-263.
2. Borlaug BA, Sharma K, Shah SJ, Ho JE. Heart failure with preserved ejection fraction: JACC scientific statement. *J Am Coll Cardiol.* 2023;81(18):1810-1834.
3. Wong J, Soh CH, Wang B, Marwick T. Long-term risk of heart failure in adult cancer survivors: A systematic review and meta-analysis. *Heart.* 2024;110(15):1188-1195.
4. Von Kemp B, Manderlier B, Van Den Bussche K, De Ridder M, Neyns B, Schots H, et al. Does HFpEF represent a risk factor and a marker of cardiotoxicity in patients undergoing cancer treatment? *Eur Heart J.* 2024;45(Suppl 1):ehae666.3161.
5. Reding KW, Cheng RK, Vasbinder A, Ray RM, Barac A, Eaton CB, et al. Lifestyle and cardiovascular risk factors associated with heart failure subtypes in postmenopausal breast cancer survivors. *JACC CardioOncol.* 2022;4(1):53-65.
6. Saiki H, Petersen IA, Scott CG, Bailey KR, Dunlay SM, Finley RR, et al. Risk of heart failure with preserved ejection fraction in older women after contemporary radiotherapy for breast cancer. *Circulation.* 2017;135(15):1388-1396.
7. Cornell RF, Ky B, Weiss BM, Dahm CN, Gupta DK, Du L, et al. Prospective study of cardiac events during proteasome inhibitor therapy for relapsed multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2019;37(22):1946-1955.
8. Herrmann J, Lenihan D, Armenian S, Barac A, Blaes A, Cardinale D, et al. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: An International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. *Eur Heart J.* 2022;43(4):280-299.
9. López-Sendón J, Alvarez-Ortega C, Zamora Auñón P, Buño Soto A, Lyon AR, Farmakis D, et al. Classification, prevalence, and outcomes of anticancer therapy-induced cardiotoxicity: The CARDIOTOX registry. *Eur Heart J.* 2020;41(18):1720-1729.
10. Kwan ML, Cheng RK, Iribarren C, Shen H, Laurent CA, Roh JM, et al. Risk of heart failure with preserved versus reduced ejection fraction in women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2022;193(3):669-675.
11. Sturgeon KM, Deng L, Bluethmann SM, Zhou S, Trifiletti DM, Jiang C, et al. A population-based study of cardiovascular disease mortality risk in US cancer patients. *Eur Heart J.* 2019;40(47):3889-3897.

12. Armstrong GT, Joshi VM, Ness KK, Marwick TH, Zhang N, Srivastava D, et al. Comprehensive echocardiographic detection of treatment-related cardiac dysfunction in adult survivors of childhood cancer: Results from the St. Jude lifetime cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(23):2511-2522.
13. Palmer C, Mazur W, Truong VT, Nagueh SF, Fowler JA, Shelton K, et al. Prevalence of diastolic dysfunction in adult survivors of childhood cancer: A report from SJLIFE cohort. *JACC CardioOncol*. 2023;5(3):377-388.
14. Withaar C, Li S, Meems LMG, Silljé HHW, de Boer RA. Aging and HFpEF: Are we running out of time? *J Mol Cell Cardiol*. 2022;168:33-34.
15. National Cancer Institute. Age and cancer risk [Internet]. 2024. Disponível em: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/age>.
16. Dobbin SJH, Shen L, Petrie MC, Packer M, Solomon SD, McMurray JJV, et al. Characteristics and outcomes of patients with a history of cancer recruited to heart failure trials. *Eur J Heart Fail*. 2023;25(4):488-496.
17. Chen QF, Katsouras CS, Liu C, Shi J, Luan X, Ni C, et al. Gender-specific risks for incident cancer in patients with different heart failure phenotypes. *ESC Heart Fail*. 2025;12(1):497-507.
18. Ergatoudes C, Schaufelberger M, Andersson B, Pivodic A, Dahlström U, Fu M. Non-cardiac comorbidities and mortality in patients with heart failure with reduced vs. preserved ejection fraction: A study using the Swedish Heart Failure Registry. *Clin Res Cardiol*. 2019;108(9):1025-1033.
19. de Boer RA, Meijers WC, van der Meer P, van Veldhuisen DJ. Cancer and heart disease: Associations and relations. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(12):1515-1525.
20. Lyon AR, Dent S, Stanway S, Earl H, Brezden-Masley C, Cohen-Solal A, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: A position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the HFA of the ESC in collaboration with IC-OS. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(11):1945-1960.
21. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(1):4-131.
22. Nguyen LS, Baudinaud P, Brusset A, Nicot F, Pechmajou L, Salem JE, et al. Heart failure with preserved ejection fraction as an independent risk factor of mortality after cardiothoracic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;156(1):188-193.e2.
23. Marui A, Nishiwaki N, Komiya T, Hanyu M, Tanaka S, Kimura T, et al. Comparison of 5-year outcomes after coronary artery bypass grafting in heart failure patients with versus without preserved left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2015;116(4):580-586.

24. Bohsali F, Klimpl D, Baumgartner R, Sieber F, Eid SM. Effect of heart failure with preserved ejection fraction on perioperative outcomes in patients undergoing hip fracture surgery. *J Am Acad Orthop Surg.* 2020;28(4):e131-e138.
25. Knuf KM, Maani CV, Cummings AK. Clinical agreement in the American Society of Anesthesiologists physical status classification. *Perioper Med (Lond).* 2018;7:14.
26. Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, Hall TS, Abdelhamid M, Barbato E, et al. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur Heart J.* 2022;43(39):3826-3924.
27. Xu-Cai YO, Brotman DJ, Phillips CO, Michota FA, Tang WH, Whinney CM, et al. Outcomes of patients with stable heart failure undergoing elective noncardiac surgery. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(3):280-288.
28. Healy KO, Waksmonski CA, Altman RK, Stetson PD, Reyentovich A, Maurer MS. Perioperative outcome and long-term mortality for heart failure patients undergoing intermediate- and high-risk noncardiac surgery: Impact of left ventricular ejection fraction. *Congest Heart Fail.* 2010;16(2):45-49.
29. Hertzberg D, Sartipy U, Lund LH, Rydén L, Pickering JW, Holzmann MJ. Heart failure and the risk of acute kidney injury in relation to ejection fraction in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Int J Cardiol.* 2019;274:66-70.
30. Huang YY, Chen L, Wright JD. Comparison of perioperative outcomes in heart failure patients with reduced versus preserved ejection fraction after noncardiac surgery. *Ann Surg.* 2022;275(4):807-815.
31. Gao WD. One size does not fit all: Perioperative management of patients with heart failure with preserved ejection fraction. *J Clin Anesth.* 2024;94:111409.
32. Shah A, Sabharwal N, Day JR. Heart failure with preserved ejection fraction: Implications for anaesthesia. *BJA Educ.* 2024;24(5):155-163.
33. Nicoara A, Swaminathan M. Diastolic dysfunction, diagnostic and perioperative management in cardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2015;28(1):60-66.
34. Chen CC, Feng TY, Wang SC, Chen TH, Chou SJ, Jan HC. SGLT-2 inhibitor induced euglycemic diabetes ketoacidosis in post laparoscopic distal pancreatectomy: A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2025;128:111006.
35. Keramida K, Farmakis D, Rakisheva A, Tocchetti CG, Ameri P, Asteggiano R, et al. The right heart in patients with cancer. A scientific statement of the HFA of the ESC and the ESC Council of Cardio-Oncology. *Eur J Heart Fail.* 2024;26(10):2077-2093.

36. Bonaca MP, Lang NN, Chen A, Amiri-Kordestani L, Lipka L, Zwiewka M, et al. Cardiovascular safety in oncology clinical trials: JACC: CardioOncology primer. *JACC CardioOncol.* 2025;7(1):83-95.
37. Coats AJS, Heymans S, Farmakis D, Anker SD, Backs J, Bauersachs J, et al. Atrial disease and heart failure: The common soil hypothesis proposed by the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2022;43(9):863-867.
38. Farmakis D, Filippatos G. Cancer begets atrial fibrillation and vice versa? *Eur Heart J.* 2024;45(25):2214-2216.
39. Keramida K, Filippatos G, Farmakis D. Cancer treatment and atrial fibrillation: Use of pharmacovigilance databases to detect cardiotoxicity. *Eur J Heart Cardiovasc Pharmacother.* 2021;7(4):321-323.
40. Bloom MW, Vo JB, Rodgers JE, Ferrari AM, Nohria A, Deswal A, et al. Cardio-oncology and heart failure: A scientific statement from the Heart Failure Society of America. *J Card Fail.* 2025;31(4):415-455.
41. Yogeswaran V, Wadden E, Szewczyk W, Barac A, Simon MS, Eaton C, et al. A narrative review of heart failure with preserved ejection fraction in breast cancer survivors. *Heart.* 2023;109(16):1202-1207.
42. Haugnes HS, Wethal T, Aass N, Dahl O, Klepp O, Langberg CW, et al. Cardiovascular risk factors and morbidity in long-term survivors of testicular cancer: A 20-year follow-up study. *J Clin Oncol.* 2010;28(31):4649-4657.
43. Sayour NV, Paál ÁM, Ameri P, Meijers WC, Minotti G, Andreadou I, et al. Heart failure pharmacotherapy and cancer: Pathways and pre-clinical/clinical evidence. *Eur Heart J.* 2024;45(14):1224-1240.
44. Saavedra-Alvarez A, Pereyra KV, Toledo C, Iturriaga R, Del Rio R. Vascular dysfunction in HFpEF: Potential role in the development, maintenance, and progression of the disease. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:1070935.
45. Keramida K, Thymis J, Anastasiou M, Katogiannis K, Kotsantis I, Economopoulou P, et al. Endothelial glycocalyx integrity in oncological patients. *Int J Cardiol.* 2022;360:62-67.
46. Guazzi M. Pulmonary hypertension in heart failure preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2014;7(2):367-377.
47. Puwanant S, Priester TC, Mookadam F, Bruce CJ, Redfield MM, Chandrasekaran K. Right ventricular function in patients with preserved and reduced ejection fraction heart failure. *Eur J Echocardiogr.* 2009;10(6):733-737.
48. Aschauer S, Kammerlander AA, Zotter-Tufaro C, Ristl R, Pfaffenberger S, Bachmann A, et al. The right heart in heart failure with preserved ejection

- fraction: Insights from cardiac magnetic resonance imaging and invasive haemodynamics. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(1):71-80.
49. Leiva O, Beaty W, Soo S, Agarwal MA, Yang EH. Cancer therapy-associated pulmonary hypertension and right ventricular dysfunction: Etiologies and prognostic implications. *Rev Cardiovasc Med*. 2024;25(3):87.
 50. Gürdoğan M, Demir M, Yalta K, Gülertop Y. Cancer therapy-related pulmonary hypertension: A review of mechanisms and implications for clinical practice. *Anatol J Cardiol*. 2023;27(6):299-307.
 51. Özgür Yurttaş N, Eşkazan AE. Dasatinib-induced pulmonary arterial hypertension. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(5):835-845.
 52. Ranchoux B, Günther S, Quarck R, Chaumais MC, Dorfmueller P, Antigny F, et al. Chemotherapy-induced pulmonary hypertension: Role of alkylating agents. *Am J Pathol*. 2015;185(2):356-371.
 53. Hagenburg J, Savale L, Lechartier B, Ghigna MR, Chaumais MC, Jaïs X, et al. Pulmonary hypertension associated with busulfan. *Pulm Circ*. 2021;11(3):20458940211030170.
 54. Schroll S, Arzt M, Sebah D, Nüchterlein M, Blumberg F, Pfeifer M. Improvement of bleomycin-induced pulmonary hypertension and pulmonary fibrosis by the endothelin receptor antagonist bosentan. *Respir Physiol Neurobiol*. 2010;170(1):32-36.
 55. National Cancer Institute. Definition of targeted therapy NCI Dictionary of Cancer Terms [Internet]. 2024. Disponível em: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms>.
 56. National Cancer Institute. List of targeted therapy drugs approved for specific types of cancer [Internet]. 2024. Disponível em: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/targeted-therapies/approved-drug-list>.
 57. de Wit S, Glen C, de Boer RA, Lang NN. Mechanisms shared between cancer, heart failure, and targeted anti-cancer therapies. *Cardiovasc Res*. 2023;118(18):3451-3466.