

**QUANDO A CONSEQUÊNCIA TAMBÉM PODE SER CAUSA: A RELAÇÃO
BIDIRECIONAL ENTRE DOENÇA CARDIOVASCULAR E CÂNCER**
**WHEN THE CONSEQUENCE MAY ALSO BE THE CAUSE: THE BIDIRECTIONAL
RELATIONSHIP BETWEEN CARDIOVASCULAR DISEASE AND CANCER**

Ana Kalliny Jácome Silva¹; José Wanderley de Andrade Júnior²; Larissa Vitória dos Santos Silva²;
Marcos Emmanuel da Silva Cavalcante²; Maria Isabel Jéssica da Silva Dantas³; Elizabeth Laura Gomes
Custódio².

¹Acadêmica de Medicina da Afya Faculdade de Ciências Médicas – Campus João Pessoa – PB,
Brasil; ²Acadêmica de Medicina da Afya Faculdade de Ciências Médicas – Campus Garanhuns – PE,
Brasil; ³Docente de Medicina da Afya Faculdade de Ciências Médicas – Campus Garanhuns – PE,
Brasil.

Email do autor principal: Elizabeth.custodio@alunos.afya.com.br

Eixo Temático: Saúde

RESUMO

A relação entre doenças cardiovasculares (DCV) e câncer é tradicionalmente discutida a partir dos efeitos cardiovasculares da própria neoplasia e, sobretudo, da cardiotoxicidade relacionada ao tratamento oncológico. Entretanto, evidências epidemiológicas e experimentais recentes sugerem uma relação bidirecional, na qual a doença cardiovascular também pode influenciar a oncogênese, a progressão e o prognóstico do câncer, conceito denominado *reverse cardio-oncology*. O objetivo deste estudo foi analisar as evidências disponíveis sobre a influência das DCV sobre o câncer e discutir mecanismos que possam sustentar uma interação bidirecional entre essas condições. Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, baseada em revisões sistemáticas, metanálises e estudos de síntese publicados em bases biomédicas. Estudos observacionais e metanálises demonstram associação entre insuficiência cardíaca e maior incidência de câncer, embora fatores de confusão compartilhados possam explicar parte dessa relação. Entre os mecanismos propostos estão inflamação crônica, estresse oxidativo, ativação neuro-hormonal, alterações imunológicas, hematopoiese clonal e fatores secretados pelo coração capazes de modificar o microambiente tumoral. Apesar do avanço do conhecimento, grande parte das evidências permanece proveniente de modelos pré-clínicos e estudos observacionais, não permitindo estabelecer causalidade definitiva. Conclui-se que a relação entre DCV e câncer deve ser compreendida como potencialmente bidirecional e que investigar o caminho inverso pode ampliar a prevenção, o diagnóstico e o tratamento integrado dessas doenças.

Palavras-chave: Doenças Cardiovasculares; Câncer; Cardio-oncologia; *Reverse cardio-oncology*; Insuficiência Cardíaca.

ABSTRACT

The relationship between cardiovascular disease (CVD) and cancer has traditionally been discussed from the perspective of cardiovascular effects of cancer itself and, particularly, treatment-related cardiotoxicity. However, recent epidemiological and experimental evidence suggests a bidirectional relationship in which CVD may also influence cancer initiation, progression, and prognosis, a concept known as *reverse cardio-oncology*. This study aimed to analyze the available evidence on the influence of CVD on cancer and discuss mechanisms that may support a bidirectional interaction between these conditions. This is a narrative literature review based on systematic reviews,

meta-analyses, and review studies indexed in biomedical databases. Observational studies and meta-analyses demonstrate an association between heart failure and higher cancer incidence, although shared confounding factors may explain part of this relationship. Proposed mechanisms include chronic inflammation, oxidative stress, neurohormonal activation, immune alterations, clonal hematopoiesis, and cardiac-derived factors capable of modifying the tumor microenvironment. Despite advances in the field, much of the evidence remains derived from preclinical models and observational studies, preventing definitive causal conclusions. Therefore, the relationship between CVD and cancer should be considered potentially bidirectional, and investigating the reverse pathway may broaden integrated strategies for prevention, diagnosis, and treatment.

Keywords: Cardiovascular Diseases; Cancer; Cardio-Oncology; Reverse Cardio-Oncology; Heart Failure.

INTRODUÇÃO

Doenças cardiovasculares e câncer constituem importantes causas de morbimortalidade e, à medida que a população envelhece, torna-se cada vez mais frequente a coexistência dessas condições. A cardio-oncologia surgiu inicialmente diante do reconhecimento de que pacientes com câncer apresentam risco aumentado de complicações cardiovasculares, incluindo efeitos relacionados às terapias antineoplásicas. Essa perspectiva, entretanto, representa apenas uma direção da relação entre os dois grupos de doenças. A literatura contemporânea passou a investigar a possibilidade de que a doença cardiovascular também influencie o desenvolvimento e a evolução do câncer, dando origem ao conceito de *reverse cardio-oncology*.^{1,2}

Essa mudança de perspectiva não significa afirmar que uma doença cardiovascular seja, isoladamente, causa direta de câncer. Ambas compartilham fatores de risco, como idade, tabagismo, obesidade, diabetes mellitus e sedentarismo, além de processos biológicos semelhantes. Assim, uma associação epidemiológica pode refletir fatores compartilhados, causalidade parcial ou uma combinação de mecanismos. O desafio atual consiste justamente em separar essas possibilidades e compreender se a doença cardiovascular pode exercer efeitos próprios sobre a carcinogênese e a progressão tumoral.^{2,3}

A hipótese ganha relevância diante de estudos que identificaram maior incidência de câncer em pessoas com insuficiência cardíaca. Uma metanálise de nove estudos, envolvendo mais de 7,3 milhões de indivíduos, encontrou maior incidência de câncer em pacientes com insuficiência cardíaca, com hazard ratio de 1,43 (IC95% 1,21–1,68), além de associações com câncer de mama, pulmão, hematológico e colorretal. Outra revisão sistemática e metanálise, publicada em 2024, encontrou associação entre insuficiência cardíaca prévia e maior incidência global de câncer (HR 1,30; IC95% 1,04–1,62), bem como maior mortalidade por câncer. Entretanto, estudos populacionais também demonstram que parte dessa associação é atenuada após ajuste para comorbidades e medicamentos, reforçando a necessidade de cautela na interpretação causal.^{5,6,7}

Isto posto, o objetivo deste estudo foi analisar as evidências atuais sobre a relação bidirecional entre doença cardiovascular e câncer, com ênfase no conceito de *reverse cardio-oncology*, nos mecanismos fisiopatológicos propostos e nas lacunas que ainda impedem conclusões causais definitivas.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa, de caráter descritivo e exploratório, realizada a partir de literatura científica sobre a interação entre doenças cardiovasculares e câncer. Foram consultadas

publicações indexadas em bases biomédicas, com ênfase em PubMed/MEDLINE, priorizando revisões sistemáticas, metanálises e revisões de alta abrangência sobre *reverse cardio-oncology*, insuficiência cardíaca e incidência de câncer, mecanismos compartilhados e comunicação entre o coração e o microambiente tumoral. Também foram considerados trabalhos recentes, especialmente entre 2022 e 2026. A análise foi qualitativa, buscando identificar evidências epidemiológicas, mecanismos biológicos propostos e limitações metodológicas. Por utilizar exclusivamente dados secundários disponíveis publicamente, não houve participação direta de seres humanos.

RESULTADOS

A literatura recente sustenta a existência de uma associação entre doença cardiovascular e câncer, mas demonstra que a intensidade e a natureza dessa relação variam conforme a condição cardiovascular, o tipo de câncer e o desenho do estudo. Revisões sobre *reverse cardio-oncology* descrevem evidências epidemiológicas e pré-clínicas de que a doença cardiovascular, especialmente a insuficiência cardíaca, pode favorecer processos relacionados à carcinogênese e à progressão tumoral. A revisão abrangente publicada em 2026 destaca que o campo evoluiu de uma visão centrada na cardiotoxicidade para uma abordagem bidirecional, embora ressalte a necessidade de estudos clínicos direcionados a populações cardiovasculares para determinar com maior precisão os desfechos oncológicos.^{1,2,8}

Entre os dados clínicos, a associação mais estudada é entre insuficiência cardíaca e câncer. A metanálise de Jaiswal, *et al.* (2023) identificou aumento de 43% no risco de câncer em pacientes com insuficiência cardíaca, com resultados para câncer de mama, pulmão, hematológico e colorretal. Barbosa, *et al.* (2023). encontraram associação semelhante, com maior risco de câncer pulmonar, gastrointestinal, hematológico e do sistema reprodutor feminino, além de maior mortalidade por câncer. Esses achados reforçam a relevância clínica da hipótese, mas não demonstram, isoladamente, que a insuficiência cardíaca seja responsável pela ocorrência do câncer.^{5,6}

Contudo, é importante destacar o caminho oposto ao apresentado, a fim de disponibilizar maior esclarecimento sobre o tema. Em estudo de base populacional dinamarquês, pacientes com insuficiência cardíaca apresentaram maior incidência de câncer; contudo, após ajustes sucessivos por comorbidades e medicamentos, a associação global deixou de ser evidente. Esse resultado demonstra que fatores como idade, diabetes, hipertensão, tabagismo, obesidade, doença renal e exposição aos cuidados de saúde podem contribuir para a associação observada. Dessa forma, a literatura apoia uma relação epidemiológica, mas ainda não permite estabelecer uma cadeia causal simples.⁷

Do ponto de vista fisiopatológico, a inflamação crônica aparece como um dos principais pontos de convergência. A insuficiência cardíaca é acompanhada por ativação persistente de vias inflamatórias e imunológicas, enquanto a inflamação também participa da iniciação e progressão de diferentes neoplasias. O estresse oxidativo, a disfunção endotelial e alterações metabólicas podem atuar de maneira semelhante, criando um ambiente sistêmico favorável à manutenção de processos patológicos em ambos os órgãos.^{2,3,8}

Outro mecanismo de interesse é a ativação neuro-hormonal. Na doença cardiovascular, especialmente na insuficiência cardíaca, há ativação persistente de sistemas neuro-hormonais. Acredita-se que alterações neuroendócrinas, juntamente com fatores derivados do coração, espécies reativas de oxigênio, citocinas, vesículas extracelulares e fatores relacionados à angiogênese, podem modificar o microambiente tumoral. Estudos recentes discutem a convergência dessas vias sobre angiogênese, imunossupressão, estresse oxidativo e progressão metastática. Entretanto, os próprios autores ressaltam que grande parte dessa evidência ainda deriva de modelos animais e estudos *in vitro*.⁹

A hematopoiese clonal constitui outro elo potencial entre as duas doenças. Alterações somáticas adquiridas em células hematopoéticas estão associadas ao risco de neoplasias hematológicas e também a doença cardiovascular, sugerindo que determinados processos biológicos podem contribuir simultaneamente para ambos os fenótipos. Essa observação desloca a discussão de uma relação exclusivamente órgão-a-órgão para uma perspectiva sistêmica, na qual fatores hematológicos, inflamatórios e imunológicos podem participar de diferentes manifestações da doença.¹⁰

A hipótese de retroalimentação também pode ser compreendida a partir da comunicação entre tecidos. A literatura sobre *reverse cardio-oncology* descreve fatores secretados pelo coração doente e respostas sistêmicas induzidas pela doença cardiovascular como potenciais moduladores do crescimento tumoral. Assim, em vez de uma sequência linear, pode existir uma rede de interações na qual fatores de risco compartilhados favorecem ambas as doenças, a doença cardiovascular modifica o ambiente sistêmico e o câncer, por sua vez, pode intensificar inflamação, trombose, alterações metabólicas e disfunção cardiovascular. Essa possibilidade é biologicamente plausível, mas ainda precisa ser demonstrada em estudos clínicos prospectivos.^{2,9}

DISCUSSÃO

A principal contribuição do *reverse cardio-oncology* é ampliar a pergunta tradicional da área. A cardio-oncologia foi consolidada em torno da prevenção, identificação e tratamento das complicações cardiovasculares relacionadas ao câncer e às terapias antineoplásicas. A perspectiva reversa propõe investigar se o coração doente também participa da história do câncer. Essa mudança não substitui a cardio-oncologia tradicional; complementa-a e propõe que a relação seja estudada como uma via potencialmente bidirecional.^{1,2,8}

Os resultados epidemiológicos tornam essa hipótese relevante, sobretudo pela associação repetida entre insuficiência cardíaca e maior incidência de câncer. Entretanto, a interpretação deve permanecer prudente. A coexistência das doenças pode ser explicada parcialmente por fatores de risco comuns, maior vigilância médica, envelhecimento e comorbidades. Por isso, as evidências atuais sustentam uma associação e mecanismos biologicamente plausíveis, mas ainda não justificam afirmar que a doença cardiovascular seja uma causa direta de câncer em humanos.^{5,6,7}

A questão mais promissora está em investigar a interação entre mecanismos compartilhados e específicos. Inflamação, estresse oxidativo, alterações metabólicas, ativação neuro-hormonal, disfunção imunológica e hematopoiese clonal podem representar pontos de convergência. Paralelamente, fatores derivados do coração podem influenciar o microambiente tumoral por vias relacionadas à angiogênese, imunidade e remodelamento tecidual. Essa perspectiva pode ajudar a explicar parte da interação, embora ainda não seja possível determinar quanto cada mecanismo contribui para o risco observado.^{2,3,8,9,10}

Do ponto de vista clínico, o conceito sugere que pacientes com doença cardiovascular não devem ser vistos exclusivamente sob a ótica de seus desfechos cardíacos. Isso não significa indicar rastreamento oncológico indiscriminado além das recomendações estabelecidas, mas reforça a importância de prevenção compartilhada, identificação de fatores de risco, adesão às estratégias de rastreamento apropriadas e integração entre cardiologia e oncologia.

As principais limitações da literatura estão relacionadas à heterogeneidade dos estudos, à predominância de dados observacionais e pré-clínicos e à dificuldade de separar causalidade de fatores de confusão. Estudos prospectivos que acompanhem populações com doença cardiovascular, com controle adequado dos fatores de risco e avaliação sistemática de desfechos oncológicos, são necessários. Também são importantes pesquisas translacionais com amostras humanas para confirmar

se os mecanismos demonstrados em modelos experimentais ocorrem de forma semelhante em pacientes.^{8,9}

CONCLUSÃO

A relação entre doença cardiovascular e câncer parece ser mais complexa do que a sequência tradicional em que o câncer ou seu tratamento produz consequências cardiovasculares. Evidências epidemiológicas e experimentais sustentam o conceito emergente de *reverse cardio-oncology* e indicam que a doença cardiovascular, especialmente a insuficiência cardíaca, pode estar associada a maior risco de desenvolvimento e progressão de câncer. Entretanto, a existência de fatores de risco compartilhados e a predominância de estudos observacionais impedem, até o momento, afirmar causalidade direta.

Investigar o caminho inverso significa “rebobinar” a história e questionar se a consequência também pode participar da causa e se coração e câncer podem integrar uma rede de mecanismos que se retroalimentam. Essa hipótese não deve ser tomada como conclusão estabelecida, mas como uma fronteira relevante de investigação. Sua compreensão poderá ampliar a prevenção e favorecer uma abordagem verdadeiramente integrada entre cardiologia e oncologia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. KOELWYN, G. J. et al. Reverse cardio-oncology: Exploring the effects of cardiovascular disease on cancer pathogenesis. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, v. 163, p. 1-8, 2022. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2021.09.008.
2. JHA, A. K.; MISHRA, T. K. Reverse cardio-oncology: A budding concept. *Indian Heart Journal*, v. 75, n. 6, p. 398-402, 2023. DOI: 10.1016/j.ihj.2023.09.004.
3. HU, X. Common biological processes and mutual crosstalk mechanisms between cardiovascular disease and cancer. *Frontiers in Oncology*, 2024. DOI: 10.3389/fonc.2024.1453090.
4. ZHANG, H. et al. Does heart failure increase the risk of incident cancer? A meta-analysis and systematic review. *Heart Failure Reviews*, v. 25, n. 6, p. 949-955, 2020. DOI: 10.1007/s10741-019-09876-0.
5. JAISWAL, V. et al. Association between heart failure and the incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis. *European Heart Journal - Open*, v. 3, n. 5, oead073, 2023. DOI: 10.1093/ehjopen/oead073.
6. BARBOSA, C. et al. The association between pre-existing heart failure and cancer incidence: A systematic review and meta-analysis. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, v. 43, n. 7, p. 399-414, 2024. DOI: 10.1016/j.repc.2023.10.015.
7. HJORTSHØJ, C. S. et al. Prevalence and incidence of various cancer subtypes in patients with heart failure vs matched controls. *International Journal of Cardiology*, 2020. DOI: 10.1016/j.ijcard.2020.05.056.
8. MEIJERS, W. C. et al. Forward and reverse cardio-oncology. *Physiological Reviews*, v. 106, n. 1, p. 587-644, 2026. DOI: 10.1152/physrev.00041.2024.
9. JI, S.; ZHANG, N.; HU, X. Reverse cardio-oncology: neuroendocrine axis activation and cardiovascular-disease-derived factors synergistically remodel the tumor microenvironment. *Cellular & Molecular Immunology*, v. 49, n. 4, 98, 2026. DOI: 10.1007/s13402-026-01243-0.
10. SANO, S.; WANG, Y.; WALSH, K. Clonal Hematopoiesis and Its Impact on Cardiovascular Disease. *Circulation Journal*, v. 83, p. 2-11, 2019. DOI: 10.1253/circj.CJ-18-0871.