

MANEJO A LONGO PRAZO DOS SOBREVIVENTES

LONG-TERM MANAGEMENT OF SURVIVORS

Marcelo Goulart Paiva¹

1. Hospital 9 de Julho – São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência: Dr. Marcelo Goulart Paiva. Avenida Brasil 678, Jardim Paulista, São Paulo, SP, Brasil. 01430-000. mgpaiva@cardiol.br

Recebido em 11/08/2017,
Aceito em 09/10/2017

RESUMO

A melhora dos resultados do tratamento oncológico com consequente aumento na sobrevida dos pacientes fez surgir um grupo chamado de sobreviventes. A incidência aumentada de doença cardiovascular nessa população é responsável por morbidade e mortalidade significativas a longo prazo. Este estudo é uma abordagem multidisciplinar, com foco em prevenção, diagnóstico e tratamento da doença cardiovascular anos após o final do tratamento, que reforça a importância da cardio-oncologia.

Descritores: Cardiotoxicidade; Vigilância; Sobreviventes.

ABSTRACT

The improvement in the results of cancer treatment, with a consequent increase in patient survival, has led to the emergence of a group known as survivors. The increased incidence of cardiovascular disease in this population is responsible for significant long-term morbidity and mortality. This study is a multidisciplinary approach, with focus on the prevention, diagnosis and treatment of cardiovascular disease years after the end of treatment, which reinforces the importance of cardio-oncology.

Descriptors: Cardiotoxicity; Surveillance; Survivors.

Nas últimas três décadas, observamos um aumento significativo na sobrevida dos pacientes oncológicos decorrente do diagnóstico precoce, melhoria das técnicas cirúrgicas e dos tratamentos específicos (quimioterapia (QT), radioterapia (RT), hormonioterapia e imunoterapia), além do cuidado de suporte multidisciplinar.^{1,2} Nos Estados Unidos, dois de cada três adultos e quatro de cada cinco crianças com diagnóstico de câncer irão sobreviver cinco anos ou mais, projetando um aumento de 30% no número de sobreviventes na próxima década, atingindo cerca de 18 milhões em 2022.^{2,3}

A incidência de doença cardiovascular (DCV) induzida pelo tratamento oncológico depende de características do paciente, do tipo e duração do tratamento empregado. Quinze a vinte cinco anos após tratamento de tumores na infância observou-se uma mortalidade cardiovascular 8,2 vezes comparada ao grupo controle.⁴ Esta população apresentava um aumento de 15 vezes na incidência de insuficiência cardíaca congestiva (ICC), 10 vezes de doença arterial coronariana e nove vezes de acidente vascular cerebral.^{4,5} Nos adultos, um dos grupos mais estudados são as mulheres com diagnóstico de câncer de mama. Em recente revisão da literatura, a DCV no subgrupo acima de 50 anos foi maior causa de morte, superando a doença oncológica.^{5,6}

Depois de uma segunda neoplasia, a DCV é a maior causa de morbimortalidade em sobreviventes de tratamento para o câncer.⁷ Em um estudo do Children's Oncology Group, o acompanhamento sistemático,⁸ possibilitou a redução da incidência de ICC em 18%.

A maioria das recomendações para o acompanhamento de pacientes adultos sobreviventes é baseado na opinião de

especialistas ou em alguns estudos de poucas instituições. Faltam-nos ainda diretrizes baseadas em estudos comparativos, avaliando a eficácia dos diferentes acompanhamentos destes pacientes e a reprodutibilidade destes em diversos cenários. Assim, esforços devem ser empregados na avaliação desta população, levando em consideração os custos, riscos e benefícios da realização de exames complementares e tratamentos preventivos.

QUEM ACOMPANHAR?

Apesar de muitas drogas apresentarem efeitos cardiotóxicos durante o tratamento, o objetivo da presente revisão é o acompanhamento e identificação de DCV no longo prazo (mais de dois anos pós tratamento), geralmente observado com antraciclina (doses superiores a 250 mg/m²), radioterapia (dose superior 35 Gy) ou quando associadas (antraciclina em dose superior a 100 mg/m² com radioterapia com dose superior a 15 Gy).⁹⁻¹¹

Outras drogas com potencial risco cardiotóxico durante o tratamento oncológico como os anticorpos monoclonais (ex: trastuzumabe, bevacizumabe e pertuzumabe), inibidores da tirosina quinase (ex: sunitinibe, pazopanibe, sofarenibe, outros), fluoropirimidinas (ex: 5-fluoracil e capecitabina), inibidores da proteasome (ex: carfilzomibe e bortezomibe) e agentes alquilantes (ex: ciclofosfamida), não apresentam manifestação cardiovascular "nova" no longo prazo.⁹⁻¹¹

Alguns pacientes são mais suscetíveis ao comprometimento cardíaco ao longo do tratamento oncológico. Durante a avaliação clínica, a identificação de um ou mais fatores de

risco, presença de comorbidades, o tempo decorrido entre o final do tratamento e a avaliação em questão, além do histórico pregresso de toxicidade aguda, são fundamentais na estratificação do risco de eventos futuros. Uma vez definido o quadro clínico atual e o risco futuro de toxicidade tardia, poderemos programar a melhor forma de monitorizar, prevenir e tratar estes pacientes no longo prazo.⁹⁻¹¹ (Tabela 1)

Cardinale et al, acompanhando 703 pacientes com dosagem de troponina I pré QT, pós QT precocemente (durante os primeiros três dias) e pós QT tardiamente (após um mês), identificou um subgrupo (70%) com troponinas I negativas em todas as amostras. Estes indivíduos mantiveram preservada a função ventricular esquerda além de uma baixa incidência de eventos cardiovasculares graves, apenas 1%, no follow up de três anos.¹²

Tabela 1. Fatores de risco para cardiotoxicidade.⁹⁻¹¹

Sexo feminino
Idade < 15 anos e > 65 anos
Cardiomiopatia ou ICC
FE < limite inferior do método (50%-55%)
Hipertensão arterial sistêmica
Diabetes Mellitus
Doença arterial coronariana
Tabagismo
Obesidade
Dose acumulada de antraciclina > 250mg/m ²
RT dose superior 35 Gy
Associação entre drogas cardiotoxícas e RT

Cardiomiopatia (hipertrofica, dilatada ou restritiva); ICC insuficiência cardíaca congestiva; FE fração de ejeção; RT radioterapia; drogas cardiotoxícas (antraciclina, ciclofosfamida, transtuzumabe).

COMO ACOMPANHAR?

Dentre as manifestações de cardiotoxicidade possíveis, os comprometimentos tardios mais comuns são a ICC, doença vascular (doença arterial coronariana e doença carotídea), doença orovalvar e pericárdica.^{13,14}

Todo paciente exposto a um tratamento cardiotoxico, assintomático do ponto de vista cardiovascular e sem alterações estruturais, deve ser considerado como estágio A segundo as diretrizes do American College of Cardiology (ACC) / American Heart Association (AHA). Na presença de alteração estrutural e assintomático estágio B, e na presença de sintomas, estágios C e D.^{13,15}

Recomendações para o *screening* em pacientes assintomáticos (estágios A/B) e intervenções com o objetivo de impedir a progressão da doença são os nossos maiores desafios e ainda carecem de uniformidade. A combinação entre avaliação clínica e a evidência ou não de lesão estrutural, mais do que uma recomendação formal, busca oferecer condições para uma abordagem mais geral e menos dependente de um único exame complementar. (Figura 1)

Na avaliação clínica procuramos identificar fatores de risco para cardiotoxicidade: sinais e sintomas de congestão sistêmica e pulmonar, doença orovalvar, angina, doença cérebro vascular, etc. Todos os pacientes de risco devem ser orientados sobre a importância de comunicar rapidamente qualquer manifestação que possa representar comprometimento cardiovascular.

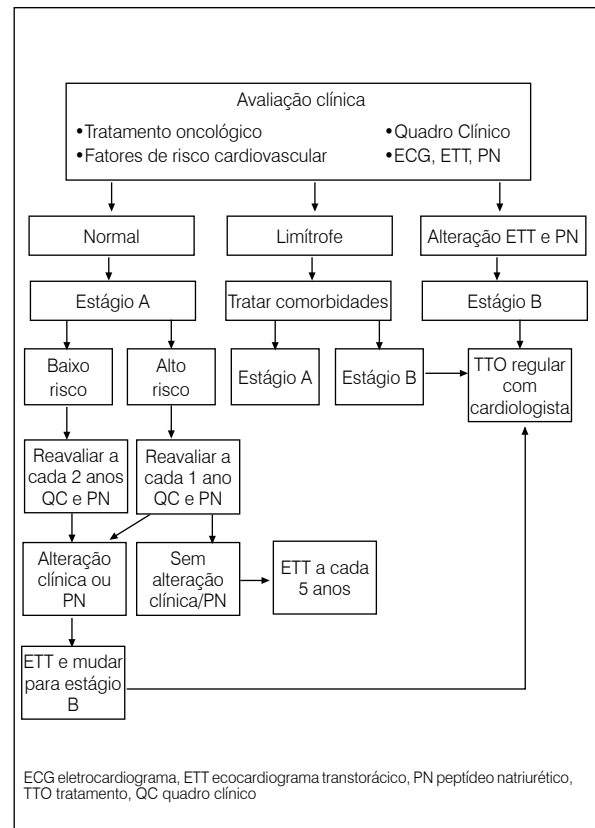


Figura 1. Algoritmo para follow up em sobreviventes.¹¹

Para a avaliação estrutural é recomendado a realização do eletrocardiograma (ECG), de peptídeo natriurético (PN) e do ecocardiograma transtorácico (ETT). A avaliação pela ETT pode ser substituída por outro método de imagem no caso de limitação técnica para a realização do mesmo. A ausência de alterações significativas nestes três exames coloca o paciente no estágio A.

A avaliação da fração de ejeção, certamente o mais conhecido e empregado indicador do comprometimento miocárdico durante e após o tratamento oncológico, pode ser realizada tanto pela ecocardiografia quanto pela medicina nuclear (MUGA) ou pela ressonância nuclear magnética (considerada hoje o padrão ouro). Entre três métodos, temos vantagens e desvantagens em todos eles, valendo apenas ressaltar que não devemos para fins de acompanhamento, comparar métodos distintos durante o follow up.¹⁶

Em nosso meio, a ecocardiografia é o método de imagem mais disponível, possibilitando ainda além do estudo da função sistólica, avaliar alterações estruturais, função diastólica, doença orovalvar e pericárdica. Na avaliação da detecção subclínica do comprometimento miocárdico (fração de ejeção preservada), temos observado comprometimento da reserva contrátil¹⁷ e da deformidade miocárdica (Strain Longitudinal Global) anos após o término da QT.¹⁸

No estágio A, a presença ou não dos fatores de risco para cardiotoxicidade define a necessidade de acompanhamento anual (um ou mais fatores de risco = alto risco) ou bianual (ausência de fatores de risco = baixo risco),⁹⁻¹¹ sendo recomendada apenas a avaliação clínica e a dosagem sérica do PN. Na presença de alteração (quadro clínico ou PN) um

novo ETT deverá ser realizado. Nos pacientes de alto risco o ETT deverá ser realizado de rotina a cada cinco anos.^{9-11,13}

No estágio B, por ocasião de alteração, quer seja no ECG ou no PN, o acompanhamento deverá ser realizado semestralmente e a realização de exames conforme a evolução do quadro.^{9-11,13}

Vale ressaltar que os pacientes que já apresentam alteração clínica e estrutural (estágios C e D) deverão seguir o acompanhamento conforme a evolução do quadro clínico e baseado nas diretrizes nacionais e internacionais conforme o comprometimento cardiovascular.

Os pacientes submetidos a RT mediastinal com doses superiores a 35 Gy, mesmo assintomáticos, devem realizar investigação para a presença de doença arterial coronariana entre cinco e 10 anos após o término do tratamento, com reavaliação a cada cinco anos.^{9-11,13} (Figura 2) Observamos um comprometimento preferencial do tronco de coronária esquerda, porções proximais da artéria descendente anterior e coronária direita. Não existe uma recomendação específica para esta população, mas estudos demonstram uma maior sensibilidade da cintilografia de perfusão miocárdica em relação à ecocardiografia de estresse. A angiotomografia de coronária é uma opção interessante, lembrando que a lesão actínica por vezes aparece sem calcificação significativa, o que limitaria a avaliação pelo escore de cálcio.^{1,5,11,13} Em pacientes com tumores mediastinais (Linfoma Hodgkin), o risco de doença arterial coronariana varia entre quatro a sete vezes sendo a incidência de DCV, 40 anos após fim da RT, de 50%.¹⁹

O comprometimento pericárdico tardio, por vezes após 15 a 20 anos, pode se manifestar desde pericardite com derrame assintomático até pericardite constrictiva nos casos de doses elevadas de RT.^{11,14}

Ainda nos pacientes submetidos a RT mediastinal, há o risco de lesão orovalvar devido à lesão endotelial e

consequente fibrose, espessamento e calcificação. Em estudos de autópsia, cerca de 80% dos indivíduos apresentavam comprometimento valvar, predominando a insuficiência mitral, estenose aórtica e calcificação fibrosa mitro-aórtica. A probabilidade de estenose valvar aumenta em 13,9 vezes a cada 10 anos após a RT, sendo recomendado a realização de ETT em indivíduos assintomáticos após este período e posteriormente de cinco em cinco anos.^{11,14,20}

Devido ao risco aumentado de AVC, pacientes submetidos a RT na região cervical devem fazer ultrassom Doppler de carótidas para avaliação de aterosclerose subclínica após cinco anos.^{10,11}

O QUE FAZER?

A importante correlação entre os fatores de risco cardiovasculares e oncológicos só reforça a necessidade de mudança de hábitos de vida nesta situação. O receio do surgimento ou agravamento das intercorrências clínicas quanto a possibilidade de uma segunda neoplasia reforça a necessidade de mantermos constante vigilância e orientação em relação ao tabagismo, dieta saudável, controle da obesidade e realização de exercícios físicos.²¹

A realização de atividade física aeróbica, de moderada intensidade, é capaz de melhorar não só a função cardiopulmonar e endotelial, como também a qualidade de vida, reduzindo náusea, anorexia e fadiga (efeitos colaterais de QT) além de sintomas de estresse, ansiedade e depressão.^{13,22,23}

A restrição de sódio, gordura e aumento no consumo de frutas, verduras e legumes, contribuem para o controle de peso e redução do risco de DCV.²³

Intervenções combinadas demonstraram aumento na sobrevida de pacientes com câncer de mama que realizaram exercícios seis vezes na semana com duração de 30 minutos e consumo de cinco porções de frutas ou vegetais por dia. Tal benefício não foi observado quando uma mudança foi realizada isoladamente (exercício ou dieta).²³

Pacientes no estágio A, devem ser orientados com relação ao controle rigoroso dos fatores de risco cardiovascular (tabagismo, hipertensão, diabetes, dislipidemia e obesidade, assim como nos demais estágios (B, C e D). Nestes, seguem também as recomendações conforme as diretrizes brasileiras e internacionais visando à prevenção da progressão da disfunção, melhora dos sintomas e redução da mortalidade. Figura 3

Indivíduos com disfunção ventricular esquerda assintomática devem ser desencorajados a realizar exercícios isométricos intensos, da mesma forma que aqueles com doença clinicamente manifesta devem ser avaliados para correta prescrição da atividade.^{22,23}

O emprego dos inibidores da enzima de conversão de angiotensina (IECA), bloqueadores de receptores AT2 (BRA), beta bloqueadores (BB), e antagonistas da aldosterona são a pedra fundamental do tratamento medicamentoso.²⁴

Tais drogas já se mostraram eficazes na prevenção da cardiotoxicidade, quando utilizadas concomitantemente ao tratamento QT.^{2,5,10} No pós QT (principalmente no primeiro ano), é fundamental a identificação precoce da disfunção ventricular e rápido início do tratamento (nos primeiros seis meses), aumentando as chances de reversão da mesma e prevenção de eventos adversos futuros.^{25,26}

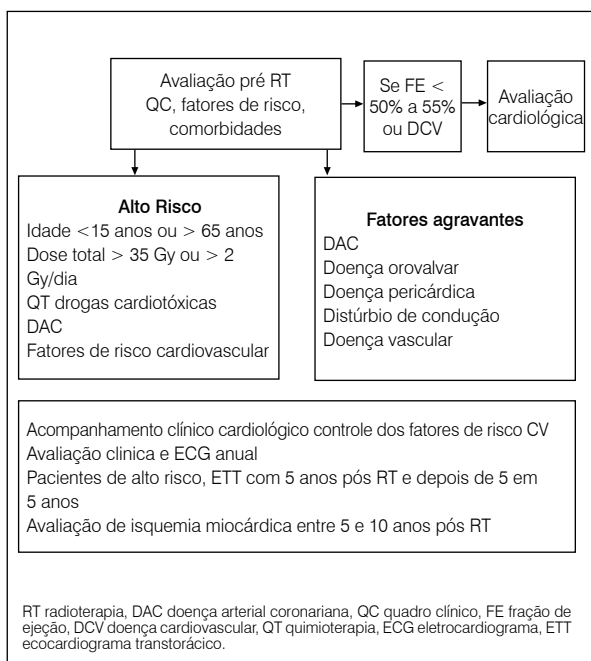


Figura 2. Algoritmo para follow up em sobreviventes pós RT.¹¹

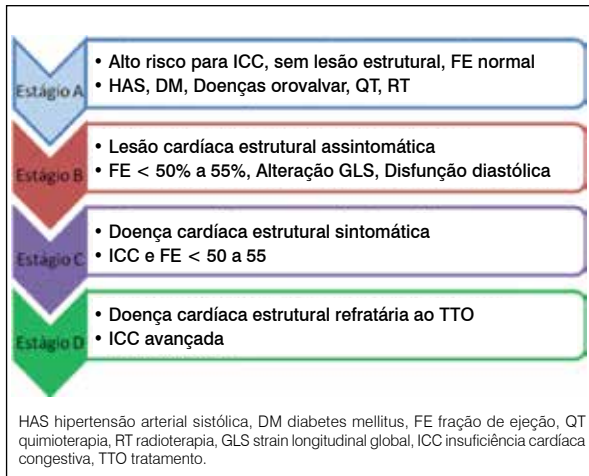


Figura 3. Estadiamento da ICC no contexto da cardiotoxicidade.

Pacientes com ICC grave (estágios C e D), refratária ao tratamento clínico e considerados em remissão após cinco anos de tratamento oncológico, deverão ser considerados para possível terapia de ressincronização, dispositivo de assistência ventricular e transplante cardíaco. No registro United Network of Organ Sharing e no Interagency Registry of Mechanically Assisted Circulatory Support (INTERMACS), a cardiomiopatia induzida por QT, responde por 0,8% a 2,5% dos transplantes cardíacos e 0,5% dos suportes circulatórios mecânicos implantados.²⁷

Os pacientes com cardiotoxicidade submetidos à terapia de ressincronização respondem de forma semelhante aos demais. Candidatos a suporte mecânico apresentam uma incidência maior de disfunção biventricular e consequentemente uma necessidade maior de suporte biventricular. Por se tratar de pacientes mais jovens e com menos comorbidades, os resultados pós transplante cardíaco são favoráveis, em que se pese a descrição de um maior risco para neoplasia e infecção relacionadas à imunossupressão.²⁷

O tempo de manutenção do tratamento medicamentoso nos casos onde se observa a recuperação da função ventricular é ainda tema controverso. Na cardiotoxicidade tipo 1 é prudente a manutenção por tempo prolongado ou mesmo em definitivo, podendo ser reconsiderado em casos de estabilidade clínica com normalização da função ventricular esquerda e ausência de outra indicação para o uso das mesmas medicações (arritmia, hipertensão, diabetes ou uso de drogas cardiotóxicas). Na cardiotoxicidade tipo 2 recomenda-se a suspensão do tratamento farmacológico se normalização da função ventricular esquerda e após o término da QT.^{2,9,10,14}

A conduta na doença arterial coronariana aguda e crônica segue as diretrizes nacionais e internacionais, entretanto algumas considerações devem ser tomadas. A decisão sobre qual a melhor forma de investigação e se tratamento medicamentoso ou invasivo, deve se basear na sintomatologia do paciente, comorbidades, estadiamento da doença oncológica, tratamento empregado e a expectativa de sobrevida.^{1,10,11,28} Nos casos onde foi utilizada RT, ao considerarmos a cirurgia de revascularização miocárdica, devemos levar em conta a possível presença de fibrose mediastinal, calcificação da aorta torácica e restrição para o uso da artéria mamária interna, com aumento do risco de complicações.^{1,10} A opção pelo tratamento percutâneo vem ganhando preferência devido às dificuldades cirúrgicas, entretanto, a lesão coronariana

pode apresentar-se com calcificação, variando de pouco a muito importante, além de fibrose por lesão actínica. O emprego ou não de stent e a opção do esquema de antiagregação deve balancear o risco de trombose (status pró-trombótico) e hemorragia. Sem dúvida, a abordagem do “Heart Team” é sempre importante na análise caso a caso.²⁸

A presença de síndrome metabólica (aumento da resistência insulínica, hipertensão, sobrepeso, alteração no perfil lipídico) aumenta de forma significativa o risco de DCV nos pacientes com câncer de próstata submetidos à privação androgênica, nos tumores de testículo e tumores na infância submetidos a irradiação do sistema nervoso central, abdominal ou corpo total.^{10,14}

Nos pacientes com neoplasia de próstata, as alterações metabólicas surgem precocemente, de três a seis meses do início da terapia, diferindo apenas pelo acúmulo de gordura no subcutâneo e aumento do HDL. Consequentemente observa-se um aumento da DCV, sendo a doença coronariana, a maior causa de óbitos depois da doença neoplásica. Além das medidas não farmacológicas descritas anteriormente, o uso de aspirina parece estar associado à redução da mortalidade.²⁹

O tratamento das lesões orovalvares segue as recomendações das diretrizes nacionais e internacionais levando em consideração o risco elevado de complicações no caso de cirurgia e limitação para realização de plastia valvar. No caso do tratamento da estenose aórtica, a possibilidade do emprego de técnicas minimamente invasivas, como o implante percutâneo da valva aórtica, é uma alternativa interessante.^{20,23}

SITUAÇÕES ESPECIAIS

Sobreviventes de tumores na infância

O número crescente de sobreviventes de tumores na infância, altas taxas de cura e o frequente emprego de antraciclina fazem com que esta população apresente altíssimo risco para surgimento de ICC. A recomendação³⁰ é de que se inicie o acompanhamento (avaliação clínica e ETT) o mais breve possível, não posterior a dois anos, repetindo após cinco anos do término da QT e a partir daí, sempre de cinco em cinco anos. A periodicidade pode aumentar conforme a presença de fatores de risco individuais. Ainda há controvérsias no emprego dos PN para acompanhamento e sobre o uso dos IECA no estágio B.³⁰

Gravidez

Existem poucos dados na literatura a fim de embasar alguma recomendação a respeito da gestação em sobreviventes. Alterações na volemia e fisiologia cardiovascular são responsáveis pelo aumento do débito cardíaco. Assim, da mesma forma que em outras cardiopatias, há o risco de descompensação durante e após o período gestacional. Recomenda-se avaliação clínica e ETT antes ou de preferência ainda no primeiro trimestre gestacional.^{10,13,30}

Recorrência da doença oncológica ou segunda neoplasia

Qualquer paciente, mesmo em estágio A e de baixo risco, caso precise ser submetido a novo tratamento cardiotoxíco, deverá ser considerado de alto risco, sendo necessária uma abordagem mais agressiva com relação a monitorização e cardioproteção.¹³

CONCLUSÃO

A prevalência da DCV e de fatores de risco em sobreviventes de tratamentos oncológicos reforça a importância de unidades de cardio-oncologia não só no acompanhamento destes pacientes no longo prazo, mas também na busca da melhor forma de como fazê-lo.

CONFLITOS DE INTERESSE

O autor declarou não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Hermann J, Lerman A, Sandch NP, Villarraga HR, Mulvagh SL, Kohli M. Evaluation and Management of Patients With Heart Disease and Cancer: Cardio-Oncology. *Mayo Clin Proc.* 2014;89(9):1287-306.
2. Curigliano G, Cardinale D, Dent Susan, Criscitiello C, Aseyev O, Lenihan D, et al. Cardiotoxicity of Anticancer Treatments: Epidemiology, Detection, and Management. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(4): 309-25.
3. Lenihan DJ, Oliva S, Chow EJ, Cardinale D. Cardiac Toxicity in Cancer Survivors. 2013;119 (Suppl 11):2131-42.
4. Armstrong GT, Kawaguchi T, Leisenring W, Stratton K, Stovall M, Hudson MM, et al. Aging and Risk of Severe, Disabling, life-threatening, and fatal events in Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2014;32(12):1218-27.
5. Yet ET, Bickford CL. Cardiovascular Complications of Cancer therapy: Incidence, Pathogenesis, Diagnosis, and Management. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(24):2231-47.
6. Pinder MC, Duan Z, Goodwin JS, Hortobagyi GN, Giordano SH. Congestive Heart Failure in Older Women Treated with Adjuvant Anthracycline Chemotherapy for Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(25):3808-815.
7. Alexander S, Pole JD, Gibson P, Lee M, Hesser T, Chi SN, et al. Classification of treatment-related mortality in children with cancer: a systematic assessment. *Lancet Oncol.* 2015;16(16):e604-610.
8. Children's Oncology Group. Long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent and young cancer. 2008. www.survivorshipguidelines.org
9. Arsenian SH, Lacchetti C, Barac A, Carver J, Constine LS, Dendururi N, et al. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2017; 35(8):893-911.
10. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatment and cardiovascular toxicity of European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2016;37(36):2768-801.
11. López-Fernández, Martín García A, Beltrán AS, Monteiro Luis Á, García Sanz R, Mazón Ramos P, et al. Cardio-Onco-Hematology in Clinical Practice. Position Paper and Recommendation. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2017;70(6):474-86.
12. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation.* 2004;109(22):2749-54.
13. Carver JR, Szalda D, Ky B. Asymptomatic Cardiac Toxicity in Long-Term Cancer Survivors: Defining the Population and Recommendations for Surveillance. *Semin Oncol.* 2013;40(2):229-38.
14. Aleman BMP, Moser EC, Nuver J, Suter TM, Maraldo MV, Specht L, et al. Cardiovascular disease after cancer therapy. *EJCSuppl.* 2014;12(1):18-28.
15. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A reprint of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(6):776-803.
16. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert Consensus for Multimodality Imaging Evaluation of Adult Patient during and after Cancer Therapy: A report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27(9):911-39.
17. Paiva MG, Petrilli AS, Moisés VA, Macedo CR, Tanaka C, Campos O. Cardioprotective Effect of Dexrazoxane During Treatment With Doxorubicin: A study using low dose dobutamine stress echocardiography. *Pediatric Blood Cancer.* 2005; 45:(7)902-8.
18. Santos MVC, Mancuso F, Macedo C, Dias C, Petrilli S, Lamas S, et al. Função sistólica global e segmentar do ventrículo esquerdo em sobreviventes de osteossarcoma – Estudo com ecocardiografia convencional e strain bidimensional longitudinal. *SOCESP 2017 (online).* www.socesp2017.com.br
19. van Nimwegen FA, Schaapveld M, Janus CP, Krol AD, Peersen EJ, Raemaekers JM, et al. Cardiovascular disease after Hodgkin Lymphoma treatment: 40 years disease risk. *JAMA Intern Med.* 2015;175(6):1007-17.
20. Gujral DM, Lloyd G, Bhattacharyya S. Radiation-induced Valvular Heart Disease. *Heart.* 2016;102 (4):269-76.
21. Al-Kindi SG, Oliveira GH. Prevalence of preexisting Cardiovascular Disease in Patients with Different Types of Cancer: The Unmet Need for Onco-Cardiology. *Mayo Clin Proc.* 2016;91 (1):81-3.
22. Almeida EMP, Andrade RG, Cecatto RB, Brito CMM, Camargo FP, Pinto CA, et al. Exercício em pacientes oncológicos: reabilitação. *Acta Fisiatr.* 2012;19(2):82-9.
23. Demark-Wahnefried W, Roges LQ, Alfano CM, Thompson CA, Courmeya KS, Meyerhardt JA, et al. Practical Clinical Interventions for Diet Physical Activity and Weight Control in Cancer Survivors. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(3):167-89.
24. Bacal F, Nussbaum ACAS, Pires PV. Tratamento da Cardiotoxicidade. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo.* 2012;22(3):20-4.
25. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation.* 2015;131(22): 1981-8.
26. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomo G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacological therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(3):213-20.
27. Oliveira GH, Qattan MY, Al-Kindi S, Park SJ. Advanced Heart Failure Therapy for Patients with Chemotherapy-Induced Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail.* 2014;7(6):1050-8.
28. Iliescu CA, Grines CL, Herrmann J, Yang EH, Cilingiroglu M, Charitakis K, et al. SCAI Expert Consensus Statement: Evaluation, Management, and Special Considerations of Cardio-Oncology Patients in the Cardiac Catheterization Laboratory (endorsed by the cardiological society of india, and sociedad Latino Americana de Cardiologia intervencionista). *Catheter Cardiovasc Interv.* 2016;87(5):e202-23.
29. Bathia N, Santos M, Jones LW, Beckman JA, Penson DF, Morgans AK, et al. Cardiovascular Effects of Androgen Deprivation Therapy for the Treatment of Prostate Cancer: ABCDE steps to reduce cardiovascular Disease in patients with prostate cancer. *Circulation.* 2016;133(5):537-41.
30. Arsenian SH, Hudson MM, Mulder RL, Chen MH, Constine LS, Dwyer M, et al. Recommendation for Cardiomyopathy Surveillance for Survivors of Childhood Cancer: A report from international, late effects of childhood cancer guideline harmonization group. *Lancet Oncol.* 2015;16(3):e12336.