

RELATO DE CASO: CARDIOTOXICIDADE INDUZIDA POR QUIMIOTERÁPICOS

Autores

Juliane Pioto Vilas Boas

Discnete da União das Faculdades dos Grandes Lagos

Prof. Dra Tatiana Assad Domingos Theodoropoulos

Docente da União das Faculdades dos Grandes Lagos

Resumo

Uma definição padronizada de cardiotoxicidade é essencial para fins assistenciais e de pesquisa nessa população. Nas últimas duas décadas, as definições de cardiotoxicidade dos ensaios clínicos de oncologia são baseadas nas medidas da fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Sendo apresentada de forma aguda, subaguda ou crônica. Dentre os efeitos adversos dos quimioterápicos no sistema cardiovascular destaca-se, pela sua maior frequência, a agressão miocárdica com disfunção ventricular sistólica. Neste estudo, relatamos um caso clínico, conduta diagnóstico e terapêutica de uma paciente com diagnóstico de câncer de mama ductal invasivo, que desenvolveu cardiotoxicidade decorrente do uso de quimioterápicos.

Palavra Chave

Câncer, cardiotoxicidade, quimioterápico

ABSTRACT

A standardized definition of cardiotoxicity is essential for care and research purposes in this population. In the past two decades, definitions of cardiotoxicity in clinical oncology trials are based on measurements of left ventricular ejection fraction. Being presented in an acute, subacute or chronic form. Among the adverse effects of chemotherapeutic drugs on the cardiovascular system, myocardial aggression with systolic ventricular dysfunction stands out due to its greater frequency. In this study, we reported a clinical case, diagnostic and therapeutic conduct of a patient diagnosed with invasive ductal breast cancer, who developed cardiotoxicity due to the use of chemotherapeutic drugs.

KEYWORDS

Cancer, cardiotoxicity, chemotherapy

1. INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas tem ocorrido em todo mundo , significativo aumento da incidência do câncer de mama e consequentemente da mortalidade associada à neoplasia. Ao que tudo indica, o câncer de mama é o resultado da interação de fatores genéticos com estilo de vida, hábitos reprodutivos e meio ambiente (JOHNSON-THOMPSON, 2000.) .O Instituto Nacional de Câncer (INCA) estima que para cada ano do triênio 2020/2022, sejam diagnosticados no Brasil 66.280 novos casos de câncer de mama, com um risco estimado de 61,61 casos a cada 100 mil mulheres (INCA, 2020).

Diferentes esquemas terapêuticos para os diferentes tipos de câncer foram largamente desenvolvidos, levando à cura subsequente da doença ou ao claro aumento da sobrevida e qualidade de vida.

No entanto, é documentado que diferentes agentes antineoplásicos (antimetabólitos, antraciclinas e agentes biológicos, hormonais, alquilantes e antimicrotúbulos) têm potencial cardiotoxico (DE OLIVEIRA SÁ, 2009).

Atualmente, observa-se uma mudança no paradigma em relação ao prognóstico do paciente oncológico, que passa a ser visto como um portador de uma doença crônica que ao longo de sua evolução pode apresentar descompensações agudas, como as manifestações cardiovasculares (YEH, 2004).

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A cardiotoxicidade apresenta-se de forma aguda, subaguda ou crônica. A cardiotoxicidade aguda ou subaguda caracteriza-se por alterações súbitas na repolarização ventricular, alterações no intervalo Q-T, arritmias supraventriculares e ventriculares, síndromes coronarianas agudas, pericardite e miocardite, geralmente observadas desde o início até 14 dias após o término do tratamento.

A cardiotoxicidade crônica pode ser diferenciada em dois tipos, de acordo com o início dos sintomas clínicos. O primeiro subtipo ocorre dentro de um ano após o término da quimioterapia, e o segundo ocorre geralmente após um ano do término da quimioterapia. A manifestação mais típica de cardiotoxicidade crônica é a disfunção ventricular sistólica ou diastólica que pode levar a insuficiência cardíaca congestiva até a morte cardiovascular (ALBINI A, 2009).

Dentre os efeitos adversos dos quimioterápicos no sistema cardiovascular destaca-se, pela sua maior frequência e gravidade, a agressão miocárdica com disfunção ventricular sistólica e insuficiência cardíaca. O aparecimento dessa complicação pode determinar interrupção do tratamento quimioterápico e comprometer a cura ou o adequado controle do câncer (ALBINI, 2010). É válido ressaltar que a insuficiência cardíaca tem pior prognóstico que muitas neoplasias e pode comprometer seriamente a evolução do paciente em tratamento (YEH, 2009).

A ocorrência da disfunção ventricular sistólica e diastólica assintomática ou sintomática varia nas séries clínicas entre 5% e 30%, sendo mais frequente em pacientes que se apresentam com os clássicos fatores de risco como: extremos de idade, disfunção ventricular prévia, hipertensão arterial, diabetes, uso de associação de quimioterápicos, radioterapia mediastinal e suscetibilidade genética (STEWART, 2001). Cabe ressaltar que os efeitos cardiotóxicos clássicos são cumulativos e têm relação com a dose, a velocidade de infusão, a associação de drogas e as insuficiências hepática e renal. Teoricamente, qualquer quimioterápico tem potencial para causar toxicidade (SINGAL, 1998).

Assim, existe uma classificação de cardiotoxicidade, baseada no tipo de alteração histopatológica e na evolução clínica descritas nos pacientes acometidos. Classicamente, estão bem definidos os efeitos tóxicos para os miócitos de fármacos do grupo das antraciclinas (cardiotoxicidade tipo I) que são muito utilizados em vários tipos de neoplasias.

A cardiotoxicidade das antraciclinas (doxorubicina, epirubicina e idarrubicina) caracteriza-se por queda na fração de ejeção do ventrículo esquerdo, ocorre em 5% a 25% dos casos, inicia-se nas primeiras doses, e está relacionada à dose cumulativa, especialmente com doses acima de 400 mg/m² de superfície corpórea. Nessa, observa-se dano permanente miocárdico, caracterizado por apoptose dos miócitos, resultando em fibrose e perda da função cardíaca e a toxicidade relacionada à ciclofosfamida, também do tipo I, geralmente é aguda ou subaguda e tem relação com a dose, sendo irreversível na maioria dos casos (SENGUPTA, 2008). A ciclofosfamida e a ifosfamida estão relacionadas à disfunção ventricular em até 10% a 20% dos casos (ALBINI, 2010).

O segundo grupo em importância como causa de toxicidade tem como representantes o trastuzumabe e o bevacizumabe (cardiotoxicidade tipo II). O trastuzumabe causa disfunção ventricular em até 28% dos casos (MONSUEZ, 2010). Nessa, ocorre disfunção transitória reversível dos miócitos, sem que haja relação com a dose, resultando em melhor prognóstico (CHU, 2007). O sunitinibe e o bevacizumabe determinam cardiotoxicidade em 3% a 12% dos casos (SEIDMAN, 2002).

A toxicidade cardiovascular pode ser verificada em eventos pré-clínicos e clínicos. A cardiotoxicidade pré-clínica pode ser detectada por técnicas bioquímicas (dosagem de troponina ou de BNP) ou histopatológicas (biópsia endomiocárdica). Já a cardiotoxicidade clínica pode se manifestar de diversas formas.

Uma das mais acuradas definições de cardiotoxicidade é a formulada pelo Comitê de Revisão e Avaliação dos Estudos Clínicos de Trastuzumabe. De acordo com essa classificação, a cardiotoxicidade associada a quimioterápicos pode se apresentar como uma das seguintes formas clínicas: 1) miocardiopatia com redução da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE), quer seja global, quer segmentar, acometendo mais gravemente o septo interventricular; 2) sintomas associados à IC; 3) sinais associados à IC, tais como B3, taquicardia ou ambos; 4) redução na FEVE em comparação com a basal, de pelo menos 5% até menos de 55%, com sinais ou sintomas de IC concomitantes, ou redução na FEVE na faixa de pelo menos 10% até menos de 55%, sem sinais ou sintomas concomitantes. Qualquer um dos quatro critérios é suficiente para confirmar o diagnóstico de cardiotoxicidade. Os eventos podem ainda ser classificados de acordo com a classificação da New York Heart

Association (NYHA). Essa definição não inclui dano cardiovascular subclínico que pode ocorrer precocemente em resposta a alguns agentes quimioterápicos. Portanto, não temos até hoje ainda uma classificação ideal.

Os sinais e sintomas de insuficiência cardíaca são importantes para o diagnóstico. No entanto, muitas vezes podem ser semelhantes às complicações do próprio câncer. Para o diagnóstico da miocardiopatia associada à quimioterapia, é importante definir a classe e o quimioterápico utilizado, sua dose cumulativa, o uso prévio de outros quimioterápicos cardiotoxicos, e a presença de outros fatores de risco cardiovasculares. São fatores de risco para cardiotoxicidade de quimioterápicos: hipertensão, idade maior que 60 anos, disfunção do ventrículo esquerdo prévia, irradiação torácica prévia (ALTENA, 2009).

3. OBJETIVO

Este trabalho teve por objetivo descrever, através de um relato de caso, fisiopatologia, manifestações clínicas e o tratamento, correlacionando com caso clínico de uma paciente do sexo feminino, destacando a importância da intervenção clínica precoce de modo a contribuir com o aprofundamento sobre o conhecimento deste quadro. Faz-se necessário estudar a cardiotoxicidade decorrente do uso de quimioterápicos para pacientes oncológicos a fim de ajudar pesquisas clínicas e resolução de casos.

4. METODOLOGIA

Inicialmente, os dados foram coletados em prontuário. Em sequência, a paciente foi entrevistada pela Discente e Docente da Faculdade União dos Grandes Lagos, para complementação das informações, tendo assinado um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O trabalho foi aprovado pela Plataforma Brasil, número do parecer : 4.055.078

Foi efetuado um estudo retrospectivo, a partir dos dados de prontuário e exame clínico (anamnese e exame físico), fazendo correlação com a Literatura Médica pesquisada.

3.RELATO DO CASO

Paciente E.M.P.V.B., 47 anos, branca, aposentada, natural de Fernandópolis, São Paulo, procurou o Serviço de Mastologia em São José do Rio Preto, para exames de rotina anual. Sem comorbidades e sem histórico social de tabagismo, elitismo ou qualquer problema de ordem cardiovascular.

Durante avaliação foi detectado nódulo de mama esquerda e submetida a tratamento cirúrgico (Mastectomia Total Bilateral e cirurgia plástica reparadora com próteses). Anatomopatológico evidenciou Carcinoma Ductal Invasivo e margens livres, positivo para progesterona. Após 2 meses, iniciou-se a quimioterapia com *trastuzumab*, em 8 ciclos (previstos 12). Na avaliação inicial, eletrocardiograma e função ventricular normal (FEVE 60% ao Ecocardiograma).

No oitavo ciclo de QT, apresentou piora clínica súbita e procura de emergência por dispneia progressiva nos últimos dias (em repouso no momento da admissão), ascite e derrame pleural, complicados por tromboembolismo de Veia Porta. Ecocardiograma de emergência demonstrou diminuição da Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (FEVE) de 60% para 36%, sugerindo cardiotoxicidade decorrente do tratamento quimioterápico.

Houve necessidade de internação por 15 dias para compensação clínica com o tratamento habitual de Insuficiência Cardíaca (furosemda 20mg ao dia, carvedilol 50mg ao dia, espironolactona 25mg ao dia), com

excelente resposta clínica. Mediante a hipótese diagnóstica de Cardiotoxicidade induzida pelo *trastuzumab*, a quimioterapia foi suspensa. Novos Ecocardiogramas controle, demonstraram piora inicial da FEVE para 30% e, ao longo dos meses seguintes, gradativa melhora da função ventricular mostrados na figura 1 (FEVE 40% após 13 meses e cerca de 4 anos após, FEVE 50,3%)

Atualmente, 8 anos após o tratamento, a paciente encontra-se assintomática, em uso de Carvedilol e Espironolactona.

01/11/2013

Relação Átrio Esquerdo / Aorta	1,13	1.0 ± 0.5
Fração de Ejeção (Teicholz)	60 %	> 58 %
Massa Ventricular Esquerda	202 g	94 a 276 g
Relação Massa / Superfície Corporal	113,77 g/m ²	
Percent Encurt Cavidade	32 %	-
Relação Septo / PPVE	1,00	< 1.3

14/06/2014

Volume Diastólico Final	201	73 a 156 ml
Volume Sistólico Final	141	18 a 57 ml
Volume Sistólico	60	54 a 99 ml
% Encurtamento Sistólico	14	-
Fração de Ejeção (Teicholz)	30	> 58 %

29/07/2015

DAE : 37 mm (Normal de 18 a 40)	DDVD: 20 mm (Normal de 18 a 40)	ESP.SEPITO: 8,5 mm (Normal de 6 a 10)	ESP.PAREDE: 8,5 mm (Normal de 6 a 10)
DSVE: 47,3 mm (Normal de 26 a 39)		%D: 19,8 (Normal de 27 a 46)	FE(Teich): 40,0 % (Normal de 53 a 77)
Rel.Septo/Parede: 1,00 Massa VE: 229,9 g Índice de Massa: 131,4 g/m ² Rel.V/M: 0,84 Esp.Relativa: 0,25 (Normal até 276) (Normal até 95)			

06/09/2019

DAE : 37 mm (Normal de 18 a 40)	DDVD: 33 mm (Normal de 18 a 40)	ESP.SEPITO: 7 mm (Normal de 7 a 11)	ESP.PAREDE: 7 mm (Normal de 7 a 11)
DSVE: 41,5 mm (Normal de 26 a 39)		%D: 25,9 (Normal de 27 a 46)	FE(Teich): 50,3 % (Normal de 53 a 77)
Rel.Septo/Parede: 1,00 Massa VE: 161,0 g Índice de Massa: 88,5 g/m ² Rel.V/M: 1,00 Esp.Relativa: 0,25 (Normal até 276) (Normal até 95)			

Figura 1: Fração de ejeção , pelo Método Teicholz, demonstrada antes do tratamento quimioterápico (01/11/2013); durante o tratamento quimioterápico (14/06/2014) comprovando a cardiotoxicidade advinda tratamento; 12 meses do tratamento quimioterápico (29/05/2015); 48 meses após o término do tratamento (06/09/2019)

5. DISCUSSÃO

A disfunção ventricular após quimioterapia (QT) tem sido alvo de recentes estudos e de novas pesquisas (VAN DALEN, 2011). Esse fato reflete melhora no tratamento do câncer, proporcionando aos pacientes uma longevidade maior, e consequentemente aumentando as potenciais complicações da exposição aos quimioterápicos (HAQ, 1985).

Durante muito tempo, considerou-se que a disfunção ventricular pós-QT fosse uma situação clínica irreversível. Esse conceito se baseava em estudos antigos, nos quais o diagnóstico somente era feito em fases bastante avançadas da afecção. Atualmente, com os fármacos utilizados para insuficiência cardíaca, e com

avanços diagnósticos, tornou-se possível identificar a doença em fases mais precoces e até mesmo proporcionar melhora da função ventricular, mesmo quando ela já está instalada.

As drogas que efetivamente mudaram o prognóstico de pacientes com IC são aquelas que podem atuar no processo de remodelamento, proporcionando melhora de função e redução dos diâmetros ventriculares. Nesse contexto, os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores de receptores AT2, betabloqueadores e bloqueadores da aldosterona são drogas de primeira linha para o tratamento da IC, independentemente da etiologia (TALLAJ, 2005).

Também é importante discutir a indicação de transplante cardíaco para pacientes com IC avançada, não responsiva ao tratamento clínico otimizado, embora ainda se discuta que a terapêutica imunossupressora pode predispor ao aumento da incidência de câncer.

Ao longo dos últimos anos, a terapêutica oncológica tem evoluído drasticamente. O desenvolvimento e a implementação de intensivos tratamentos antineoplásicos melhoraram substancialmente o prognóstico dos doentes oncológicos. No entanto, apesar do benefício clínico inquestionável deste tipo de terapia, não se deve subestimar o perfil de segurança no seu uso. De fato, devido aos seus mecanismos de ação, muitos destes fármacos podem causar efeitos nefastos no sistema cardiovascular. (RUI ADÃO, 2013)

A proteção da função cardíaca representa atualmente um desafio constante para a indústria farmacêutica, as autoridades reguladoras e para os médicos que enfrentam, na prática clínica, reações adversas a diversos agentes terapêuticos. A avaliação de doentes expostos a fármacos antineoplásicos, a análise do risco envolvido na utilização destes para qualquer indivíduo ou grupo de doentes com câncer, a prevenção ou redução de lesão cardíaca, a monitorização da função cardíaca durante e após a terapêutica, e o tratamento da cardiotoxicidade relacionada com a quimioterapia tem gerado uma vasta área de conhecimento científico, a cardio-oncologia. (RUI ADÃO, 2013)

Os anticorpos monoclonais são um dos paradigmas da terapia-alvo oncológica e amplamente utilizados no tratamento antineoplásico. No câncer da mama, aproximadamente 15 a 25% dos pacientes apresentam amplificação do gene HER2, resultando na sobre-expressão do recetor HER2 (recetor-2 do fator de crescimento epidérmico humano). O *trastuzumab* liga-se especificamente ao domínio extracelular do HER2, resultando na inibição da respetiva transdução do sinal. Regimes de quimioterapia sem antraciclinas apresentam taxas menores de disfunção cardíaca quando comparados com regimes de uso combinado de *trastuzumab* e antraciclinas. Por outro lado, a associação de *trastuzumab* com vinorelbina, gemcitabina ou DOX lipossomal não demonstra um risco significativo de cardiotoxicidade. (RUI ADÃO, 2013)

Um dos principais fatores de risco cardiotoxícos associados ao uso antineoplásico de *trastuzumab* é a associação com elevadas doses cumulativas de antraciclinas ($> 300\text{mg/m}^2$), a pré-existência de hipertensão arterial sistémica, um índice de massa corporal superior a 25 e a idade avançada dos doentes. Por outro lado, o uso terapêutico simultâneo de irradiação torácica com *trastuzumab* é clinicamente viável. (RUI ADÃO, 2013)

Embora ainda não sejam conhecidos os mecanismos intracelulares exatos associados à ação fisiopatológica do *trastuzumab*, acredita-se que estes estejam intimamente relacionados com a sua ação inibitória sobre a sinalização cardíaca do HER2. Diversos estudos evidenciaram o importante papel do HER2 na sobrevivência e no desenvolvimento dos cardiomiócitos. De fato, ratos manipulados geneticamente com níveis reduzidos de HER2 desenvolvem cardiomiopatia dilatada, menor capacidade adaptativa a condições de sobrecarga de pressão e maior sensibilidade à toxicidade associada ao uso de antraciclinas. Por outro lado, a sobre-expressão de HER2 e/ou ativação da via de sinalização HER2/HER4 promovida pela neuregulina (NRG) confere, a nível celular, maior proteção face ao stress oxidativo e impede a ocorrência de apoptose. Na verdade,

foram determinados elevados níveis séricos de HER2 em indivíduos com insuficiência cardíaca crônica e, mais recentemente, foi demonstrado em ensaios clínicos que a administração de NRG-1 recombinante humana no tratamento de IC crônica estável melhora a função cardíaca, para além de ser bem tolerada pelos doentes. De acordo com estes dados, se, por um lado, o *stress* cardíaco promove o aumento da expressão de HER2 e a ativação da via HER2/HER4 pela NRG, por outro, a inibição do HER2 pelo *trastuzumab* induz o desenvolvimento de disfunção ventricular. (RUI ADÃO, 2013)

Além dos efeitos na função ventricular, a quimiotoxidade pode manifestar-se por isquemia miocárdica, arritmias, hipertensão arterial, doenças pericárdicas e doença tromboembólica, como o que ocorreu neste caso (miocardiopatia e trombose de Veia Porta).

Uma boa gestão e avaliação do perfil de segurança cardíaco destes doentes são essenciais, sendo necessário um estudo mais rigoroso dos efeitos a longo prazo das várias estratégias terapêuticas. Neste contexto, é cada vez mais importante o estabelecimento de uma parceria dinâmica entre a área da Oncologia e da Cardiologia, de forma a reduzir o risco de mortalidade e melhorar a qualidade de vida destes indivíduos, sem interferir, se possível, no tratamento específico antineoplásico. (RUI ADÃO, 2013)

6. CONCLUSÃO

Relatamos o caso de uma paciente com Neoplasia de Mama, tratada com *trastuzumab* pós cirurgia de mastectomia radical bilateral, que evoluiu com cardiotoxicidade e insuficiência cardíaca clínica, necessitando de tratamento cardiológico específico. A evolução foi favorável quanto à neoplasia e quanto ao tratamento da IC, demonstrando que a identificação precoce de cardiotoxicidade é fundamental para a melhora prognóstica

7.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBINI A, Pennesi G, Donatelli F, Cammarota R, De Flora S, Noonan DM. **Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention.** J Natl Cancer Inst. 2009;Janeiro 6, v:102-1 pág.14-25.

ALTENA R, Perik PJ, van Veldhuisen DJ, de Vries EG, Gietema JA. **Cardiovascular toxicity caused by cancer treatment: strategies for early detection.** Lancet Oncol. 2009; vol: 10, pág 391-399.

Ministério da Saúde. **Estimativas da incidência e mortalidade por câncer no Brasil** [Internet]. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer; 2020.

BOCCHI E, Braga F, Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR, et al/Sociedade Brasileira de Cardiologia. III **Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica.** Arq Bras Cardiol. 2009; vol: 93(1 suppl.1), pág 1-71.

CHU TF, Rupnick MA, Kerkela R, Dallabrida SM, Zurakowski D, Nguyen L, et al. **Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib.** Lancet(London, England) 2007; vol: 370(9604)2011-2019

HAQ MM, Legha SS, Choksi J, Hortobaggy GN, Benjamin RS, Ewer M, et al. **Doxorubicin-induced congestive heart failure in adults.** Cancer. 1985; vol: 56(6),pág 1361-5.

JOHNSON THOMPSON MC, Guthrie J. **Ongoing research to identify environmental risk factors in breast carcinoma.** *Cancer* 2000; vol: 88, pág 224-229.

MICHEL POMPEU BARROS DE OLIVEIRA SÁ, Rafael Alessandro Ferreira Gomes, Niedjon Peixoto Carvalho Silva, MARCUS VILLANDER BARROS DE OLIVEIRA SÁ, Ivaldo Calado Filho. **Cardiotoxicity and chemotherapy.** *Rev Bras Clin Med*, 2009; vol: 7, pág 326-330

MONSUEZ JJ, Charniot JC, Vignat N, Artigou JY. **Cardiac side-effects of cancer chemotherapy.** *Int J Cardiol.* 2010; vol: 1441, pág 3-15.

RUI ADÃO, Gilles de Keulenaer, Adelino Leite-Moreira, Carmen Brás-Silva, **Cardiotoxicidade associada à terapêutica oncológica: mecanismos fisiopatológicos e estratégias de prevenção,** *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 2013, vol: 32, pág 395-409.

SEIDMAN A, Hudis C, Pierri MK, Shak S, Paton V, Ashby M, et al. **Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience.** *J Clin Oncol.* 2002; vol 20(5), pág 1215-1221..

SENGUPTA PP, Northfelt DW, Gentile F, Zamorano JL, Khandheria BK. **Trastuzumab-induced cardiotoxicity: heart failure at the crossroads.** *Mayo Clin Proc.* 2008; vol: 83(2), pág 197-203.

SINGAL PK, Iliskovic N. **Doxorubicin-induced cardiomyopathy.** *N Engl J Med.* 1998; vol: 339(13), pág 900-5.

TALLAJ JA, Franco V, Rayburn BK, Pinderski L, Benza RL, Paamboukian S, et al. **Response of doxorubicin-induced cardiomyopathy to the current management strategy of heart failure.** *J Heart Lung Transplant.* 2005; vol: 24(12), pág 2196-2201.

VAN DALEN EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LC. **Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines.** *Cochrane Database Syst Rev.* 2008.

YEH ET, Bickford CL. **Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management.** *J Am Coll Cardiol.* 2009; vol: 53(24), pág 2231-2247.

YEH ET, Tong AT, Lenihan DJ, Yusuf SW, Swafford J, Champion C, et al. **Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management.** *Circulation.* 2004; vol: 109(25), pág 3122-3131.