



## PERSPETIVAS EM CARDIOLOGIA

# Novas perspetivas para a abordagem dos efeitos cardiovasculares dos inibidores da tirosinacina em doentes com leucemia mieloide crónica



Ana G. Almeida<sup>a,\*</sup>, António Almeida<sup>b</sup>, Teresa Melo<sup>c</sup>, Lurdes Guerra<sup>d</sup>,  
Luís Lopes<sup>e</sup>, Patrícia Ribeiro<sup>f</sup>, Marta Duarte<sup>g</sup>, Alexandra Mota<sup>h</sup>,  
Ricardo Fontes-Carvalho<sup>i</sup>

<sup>a</sup> Serviço de Cardiologia, Hospital Universitário de Santa Maria (CHLN), Centro Académico de Medicina de Lisboa e Centro Cardiovascular da Universidade de Lisboa, Faculdade de Medicina, Lisboa, Portugal

<sup>b</sup> Serviço de Hematologia, Instituto Português de Oncologia de Lisboa (IPOL FG), Lisboa, Portugal

<sup>c</sup> Serviço de Hematologia, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, Vila Nova de Gaia, Portugal

<sup>d</sup> Serviço de Hematologia, Assistente Hospitalar Senior de Hematologia, Lisboa, Portugal

<sup>e</sup> Barts Heart Centre, Barts Health NHS Trust, Institute of Cardiovascular Centre, University College Hospital, Londres, Inglaterra; Centro Cardiovascular da Universidade de Lisboa (CCUL), Lisboa, Portugal

<sup>f</sup> Serviço de Hematologia Clínica, Hospital dos Capuchos (CHLC), Lisboa, Portugal

<sup>g</sup> Serviço de Hematologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

<sup>h</sup> Serviço de Hematologia, Hospital de Santo António, Centro Hospitalar e Universitário do Porto, Porto, Portugal

<sup>i</sup> Serviço de Cardiologia, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, Vila Nova de Gaia, Portugal, Departamento de Cirurgia e Fisiologia, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

Disponível na Internet a 24 de janeiro de 2019

### PALAVRAS CHAVE

Cardio-oncologia;  
Quimioterapia;  
Inibidores da  
tirosinacina;  
Cardiotoxicidade;  
Leucemia mieloide  
crónica

**Resumo** O uso dos inibidores da tirosina cínase (ITC) para o tratamento da leucemia mieloide crónica alterou significativamente o prognóstico dessa doença e permitiu uma esperança de vida praticamente normal. Apesar dos seus inegáveis benefícios, o uso dos ITC está associado a um aumento do risco de efeitos colaterais sobre o sistema cardiovascular, nomeadamente no risco de eventos aterotrombóticos. Torna-se por isso necessário conhecer e prevenir os efeitos adversos desses fármacos de modo a permitir a continuação da terapêutica antileucémica e minimizar a toxicidade para os doentes. Este documento multidisciplinar, elaborado através de uma colaboração entre hematologistas e cardiologistas de vários serviços hospitalares portugueses, tem por objetivo rever a toxicidade cardiovascular associada aos vários ITCs e estabelecer sugestões para o seguimento desses doentes. São ainda propostas medidas para a avaliação e redução do risco cardiovascular desses doentes, critérios de referência e discutidas interações medicamentosas relevantes.

© 2018 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

\* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: [anagalmeida@gmail.com](mailto:anagalmeida@gmail.com) (A. G. Almeida).

**KEYWORDS**

Cardio-oncology;  
Chemotherapy;  
Tyrosine kinase  
inhibitors;  
Cardiotoxicity;  
Chronic myeloid  
leukemia

**New prospects for the management of cardiovascular effects of tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia**

**Abstract** The use of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) for the treatment of chronic myeloid leukemia has significantly altered the prognosis of this disease, enabling close to normal life expectancy.

Despite their undeniable benefits, the use of TKIs is associated with an increased risk of side effects on the cardiovascular system, particularly of atherothrombotic events. It is therefore necessary to understand and prevent the adverse effects of these drugs, in order to enable antileukemic therapy to continue and to minimize patients' toxic exposure.

This multidisciplinary consensus document, developed through a collaboration between hematologists and cardiologists, aims to review the cardiovascular toxicity associated with various TKIs and to establish recommendations for the follow-up of these patients. Measures are also proposed for the assessment and reduction of cardiovascular risk in these patients and referral criteria, and relevant drug interactions are discussed.

© 2018 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introdução

O tratamento da leucemia mieloide crónica (LMC) com inibidores da tirosina-cinase (ITC) veio modificar significativamente o prognóstico dessa doença e permitir uma sobrevivência aos cinco anos superior aos 90% com os ITC de última geração<sup>1-3</sup>.

Dado o aumento expectável da esperança de vida com essas novas terapêuticas – com uma sobrevida possivelmente sobreponível à da população em geral – levantam-se outros problemas, relacionados com o potencial impacto no prognóstico em longo prazo dos efeitos adversos desses fármacos, nomeadamente no sistema cardiovascular. Na verdade, tem sido descrito um aumento de eventos cardiovasculares associados à LMC por si e ao tratamento com ITCs, particularmente os de segunda geração<sup>4</sup>. Esses efeitos adversos compreendem sobretudo eventos arteriais trombóticos, o que obriga à avaliação dos fatores de risco cardiovascular e à instituição de medidas de prevenção apropriadas. Contudo, o estudo das complicações cardiovasculares associadas aos ITCs tem sido dificultado pelo facto de a LMC ocorrer num grupo etário em que a prevalência de doença cardiovascular e de fatores de risco é já significativa *per si*. Por outro lado, na maioria dos ensaios clínicos que avaliaram a eficácia e segurança desses novos fármacos, excluíram-se os indivíduos com doença cardiovascular prévia, pelo que não são conhecidos os efeitos dos ITC nas populações com patologia já existente. Finalmente, importa salientar que não existem até agora estudos prospetivos que tenham avaliado os efeitos dos ITCs na função ventricular e vascular, apenas são conhecidas as alterações metabólicas e os efeitos adversos *major* num seguimento em relativamente curto prazo<sup>5</sup>.

Os ITCs inibem o BCR-ABL como também outras cinasas, tais como PDGRF, kit e src, que são também expressas em células não hematopoiéticas, são responsáveis por efeitos adversos não hematológicos. Dos cinco ITCs atualmente disponíveis para o tratamento da LMC, o imatinib foi o primeiro e considerado *standard of care* durante anos. A observação de casos de resistência ou intolerância ao

imatinib em alguns doentes levou ao desenvolvimento de novos ITC, com efeito mais potente na inibição do BCR-ABL e com perfis de toxicidade distintos do imatinib. Os primeiros desses ITC de segunda geração foram o dasatinib e o nilotinib, que revelaram uma eficácia terapêutica mais elevada relativamente ao imatinib, pelo que agora equacionamos o seu uso em primeira linha<sup>6</sup>. Os restantes inibidores são usados com menor frequência. O bosutinib está indicado sobretudo em terceira linha, enquanto o ponatinib está indicado essencialmente para mutações específicas do BCR-ABL. Os perfis de toxicidade dos três agentes mais usados, o imatinib, o dasatinib e o nilotinib, são substancialmente diferentes. Importa conhecê-los, detetar os doentes de risco acrescido e propor atitudes preventivas e de monitoração adequadas e apropriadas. Resumem-se seguidamente as manifestações de toxicidade cardiovascular conhecidas.

## Efeitos colaterais cardiovasculares dos ITCs

Os efeitos adversos cardiovasculares dos ITCs não se expressam como manifestações de classe farmacológica, são específicos de cada agente farmacológico. Uma vez que alguns ITCs só foram recentemente disponibilizados, é possível que só após um uso em longo prazo se possa ter uma avaliação mais completa de todos os efeitos colaterais.

Contudo, de um modo geral, as alterações do intervalo QT poderão potencialmente ocorrer em associação à terapêutica com ITCs, como descrito adiante para cada um dos fármacos dessa classe. Como recomendações gerais para todos os ITCs, antes do início do tratamento deverá ser avaliado o intervalo QT através do eletrocardiograma e após o seu início esse deverá ser monitorado regularmente. Como não há dados específicos, sugerimos a realização de ECG aos três meses e aos 12 meses após o início do tratamento ([tabela 1](#)). Além disso, devem ser despistadas alterações eletrolíticas, como a hipomagnesiemia e a hipocaliemia, que podem aumentar o risco de arritmias.

## Imatinib

Relativamente ao imatinib, a ocorrência de insuficiência cardíaca (IC) foi descrita em estudos iniciais, não controlados. Num estudo *in vitro*, o imatinib afetou o potencial de membrana mitocondrial e a ultraestrutura celular, induzindo apoptose<sup>7</sup>. Estudos posteriores, que envolveram populações de maior dimensão, e análises de bases de dados multicêntricas não demonstraram aumento da incidência de insuficiência cardíaca, apenas foram registadas a incidência esperada para o grupo etário e comorbilidades<sup>5</sup>. Numa revisão de 1276 doentes, a grande maioria daqueles que desenvolveram IC já tinha fatores de risco para IC<sup>8</sup>. Outro efeito associado ao imatinib é a retenção hidro-salina, que é clinicamente ligeira, sendo os eventos graves como o derrame pleural de ocorrência rara. Entre as recomendações para os doentes tratados com imatinib encontram-se a monitoração cardíaca em doentes com cardiopatia prévia, que deverá ser efetuada através de seguimento em consulta de cardiologia.

## Dasatinib

No que respeita ao dasatinib, esse pode-se associar ao desenvolvimento de derrame pleural ou pericárdico, que ocorrem em cerca de 20% dos doentes<sup>9,10</sup>. Para os doentes em risco de desenvolver derrame pleural, nomeadamente com história de doença pulmonar ou insuficiência cardíaca congestiva, torna-se necessário ponderar outro ITC. A hipertensão pulmonar (HTP) é também uma complicação que pode ocorrer com o dasatinib, pode ocorrer em 0,35% dos casos<sup>10,11</sup>, pelo que nos doentes com HTP pré-existente podem ser considerados para ITCs opcionais. Raramente, em < 1% dos casos, pode também ocorrer prolongamento do intervalo QT nos doentes tratados com dasatinib.

## Nilotinib

Sobre os efeitos colaterais do nilotinib foi também descrito o prolongamento do intervalo QT em alguns estudos<sup>12</sup>. Contudo, em nenhum dos estudos publicados se verificou o aumento do intervalo QT corrigido para > 500 ms, revelou-se que a segurança do nilotinib é a esse respeito elevada<sup>13</sup>. Tal como supracitado, recomenda-se também a monitoração basal e no seguimento do ECG, assim como a atenção à administração de antiarrítmicos ou outros fármacos que prolonguem o intervalo QT e a correção da hipomagnesemia e da hipocalcemia.

Uma das toxicidades cardiovasculares mais debatidas dos ITCs de segunda geração são os eventos trombóticos arteriais. Uma análise do registo oncológico sueco revelou que a LMC por si aumenta a frequência de eventos cardiovasculares<sup>14</sup>. Adicionalmente, os ITC de segunda geração, nilotinib e dasatinib, estão associados a uma maior incidência desses eventos quando comparados com imatinib<sup>4</sup>. Essa observação está confirmada na análise comparativa dos eventos CV observados nos ensaios clínicos, nos quais esses ITC foram comparados com imatinib. Neste estudo verificou-se uma incidência de eventos trombóticos arteriais de 5% com dasatinib comparados com 2% com

imatinib e de 15,9% e 10% com as doses de 400mg e 300mg de nilotinib, respetivamente, comparados com 2,5% com imatinib. Esses eventos são ainda mais frequentes com ponatinib<sup>5</sup>, atingem uma incidência de 17,5%. Nesse contexto é particularmente importante referir que, apesar de mais frequente com ITC de segunda geração, a mortalidade associada a eventos trombóticos nos braços de ITC de segunda geração nos ensaios acima referidos não é superior àquela observada no braço dos doentes tratados com imatinib. Por outro lado, a mortalidade causada pela progressão de LMC é superior nos doentes tratados com imatinib do que naqueles tratados com dasatinib ou nilotinib, o que reforça a importância da eficácia antileucémica nesses doentes. Estudos retrospectivos multicêntricos de grande dimensão encontraram como fatores de risco *major* para o desenvolvimento de doença vaso-arterial periférica a idade mais avançada, o tempo de duração do tratamento e alterações metabólicas como a hipercolesterolemia ou a diabetes<sup>15</sup>. Numa análise que incluiu dados dos ensaios IRIS, TOPS, e ENESTnd, 92% dos doentes que vieram a manifestar doença vaso-arterial periférica tinham fatores de risco cardiovasculares, como diabetes, dislipidemia, hipertensão, idade avançada e tabagismo<sup>16</sup>. No ensaio ENESTnd, em cerca de 85% dos casos de síndrome coronária aguda havia pelo menos um fator de risco de aterosclerose prévio à terapêutica. Outro estudo revelou uma associação significativa de acidentes isquémicos com os níveis de colesterol e com outros fatores de risco cardiovascular<sup>17</sup>.

Enquanto os efeitos metabólicos conhecidos do nilotinib, potenciados na presença de hiperglicemia e hipercolesterolemia, podem aumentar a frequência de eventos cardiovasculares, devemos considerar que a população de doentes com LMC, com uma média de 67 anos, pertence a um grupo etário no qual a probabilidade de acidentes isquémicos é já importante, não só pela própria idade, mas pela agregação de fatores de risco. Por esses motivos tem sido discutido se os casos de acidentes isquémicos fazem parte da história natural dos doentes ou são secundários à terapêutica com nilotinib<sup>13</sup>. O nilotinib poderá, por outro lado, atuar aditivamente a fatores de risco cardiovasculares estabelecidos ou outras comorbilidades, por efeitos vasculares diretos (interação com o domínio do receptor 1 de discoidina [DDR1]) ou pelos efeitos metabólicos no nível da glicemia e colesterolemia, todos contribuem para a doença aterosclerótica oclusiva. É também levantada a questão da possível subestimativa da doença vascular que poderá já existir em fase pré-clínica antes do início da terapêutica.

Recentemente, Brescia et al.<sup>18</sup> avaliaram retrospectivamente uma série de doentes com LMC tratados com nilotinib. Aplicando o algoritmo de risco de doença cardíaca aterosclerótica da Sociedade Europeia de Cardiologia<sup>19</sup>, na sua versão para os países europeus de baixo risco de que faz parte Portugal, classificaram-se em graus de risco de eventos os doentes na fase pré-tratamento (e de seguimento) com nilotinib – baixo (< 1%), moderado (1-5%), elevado (5-10%) e muito elevado (> 10%) – tendo em conta as variáveis propostas (idade, sexo, colesterol, pressão arterial sistólica, tabagismo, diabetes, insuficiência renal, obesidade, doença cardiovascular prévia). Os autores encontraram uma

**Tabela 1** Recomendações para a avaliação inicial e seguimento dos doentes sob terapêutica com ITCs

	Basal	7 dias*	1 M	3M	6M	Follow-up (cada 6 M)**	Comentários
Avaliação clínica Basal: doença vascular periférica, cerebrovascular ou cardíaca prévia  Basal e seguimento: sintomas de angina, claudicação intermitente	x		X	x	x	x	
Avaliação e tratamento dos fatores de risco CV:HTA, Dislipidemia, DM2, Tabagismo, Obesidade	x		X	x	x	x	
Cálculo do risco cardiovascular Global ( <i>HeartScore</i> )	x						
Avaliação da função renal (creatinina plasmática e cálculo do <i>clearance</i> da creatinina)	x			x	x	x	Um doente com insuficiência renal é considerado de alto risco CV
Eletrocardiograma (ECG)	x	x	X		x		Avaliar especificamente o intervalo QTc Avaliar também se há sinais de enfarte do miocárdio prévio
Avaliação da glicemia, HbA1c e perfil lipídico	x			x	x	x	
Ecocardiograma transtorácico	x				x		A considerar, apesar de não haver evidência de agravamento da função ventricular esquerda com os ITCs

Explicar por baixo da tabela as diferenças entre as cruces "X" e "x"

\* Aconselhável, seguindo as recomendações da FDA.

\*\* Até estabilização hematológica.

incidência de 8,5% de acidentes isquémicos aos 48 meses de seguimento. As várias categorias de risco associaram-se a graus crescentes de incidência de eventos isquémicos, que foi nula para o grupo de baixo risco. Este trabalho sugere a necessidade de deteção precoce e ao longo do tratamento dos fatores de risco de aterosclerose de forma a evitar os eventos isquémicos. Especificamente, em cada consulta o doente deve ser questionado relativamente a sintomas de angina e de claudicação intermitente.

No que diz respeito ao efeito do nilotinib, e também do dasatinib e do imatinib, na função ventricular, a maioria dos estudos excluiu os doentes com disfunção ventricular

prévia e outros não efetuaram um estudo sistemático dirigido à função, nomeadamente recorreram à ecocardiografia sistemática. Não há assim de momento informação disponível que sugira que os ITCs afetem de forma significativa a função sistólica ventricular, avaliada pela fração de ejeção. Um estudo encontrou alterações da função diastólica, o que pode sugerir alterações mais subtis no nível da função ventricular<sup>20</sup>. Na atualidade, não existe evidência suficiente que demonstra que a função ventricular seja afetada significativamente, o que estudos futuros deverão explorar, nomeadamente se incluírem índices mais sensíveis de função ventricular.

**Tabela 2** Classificação do risco cardiovascular global e respetivas recomendações para cada categoria de risco\*

Risco CV	Características	Recomendações gerais
Baixo (< 1%)	Ausência de doença CV mas risco global < 1% baseado no SCORE	Recomendações para adoção de estilo de vida saudável (alimentação, exercício, cessação tabágica)
Intermédio (> 1% e < 5%)	Ausência de doença CV mas risco global 1-5% baseado no SCORE	- Correção dos fatores de risco  - Pesquisar sintomas/sinais de doença CV (coronária, cerebral, arterial periférica)
Alto (> 5% e < 10%)	Ausência de doença CV mas risco global 5-10% baseado no SCORE	- Correção dos fatores de risco – Apoio de especialista - Pesquisa de evidência clínica de doença vascular (coronária, cerebral, periférica) - Considerar a introdução de estatina
Muito alto (>= 10%)	Evidência de doença CV (atual ou prévia) ou risco global > 10% baseado no SCORE	- Correção dos fatores de risco  - Tratamento da doença CV  - Considerar apoio da consulta de cardiologia

\*De acordo com o modelo SCORE da Sociedade Europeia de Cardiologia e as Normas da Direção Geral de Saúde (ver Anexos 1 e 2) O cálculo do risco cardiovascular global é estimado com base no risco de eventos cardiovasculares no seguimento a 10 anos

**Tabela 3** Fármacos que podem ser usados em associação com ITCs para o controlo dos fatores de risco cardiovascular

Fator de risco	Grupo farmacológico	Fármacos	Comentários
Dislipidemia	Estatinas	Pravastatina Pitavastatina Atorvastatina Rosuvastatina	Pravastatina e pitavastatina não interferem com o citocromo P450  Vigiar os valores de CK
			Sinvastatina e lovastatina deverão ser evitadas
HTA	Inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs)	Enalapril Lisinopril Ramipril Perindopril Outros	Vigiar os níveis de potássio e função renal
	Antagonistas dos recetores da angiotensina (ARAs)	Candesartan Irbesartan Outros	Vigiar os níveis de potássio e função renal
	Bloqueadores-beta	Bisoprolol Carvedilol Nebivolol	Vigiar a frequência cardíaca (FC)
	Antagonistas dos canais de cálcio	Nifedipina Amlodipina	Vigiar a frequência cardíaca nos doentes medicados com diltiazem ou verapamil
		Diuréticos	Diltiazem Verapamil Tiazidas Indapamida
Diabetes	Antidiabéticos orais	Metformina (recomendada como tratamento inicial)	

## Bosutinib

Relativamente ao bosutinib, a maioria dos estudos publicados não demonstrou aumento da incidência dos eventos cardiovasculares<sup>21,22</sup>. Contudo, o bosutinib inibe vias de sinalização que também são inibidas pelo ponatinib, como as cínases da família SRC, pelo que até o completo esclarecimento dos mecanismos etiopatogénicos da toxicidade CV dos ITCs os hipotéticos eventos cardiovasculares associados com o bosutinib devem ser monitorados<sup>23</sup>. Relativamente ao efeito sobre o intervalo QTc, a maioria dos estudos não encontrou aumento da sua duração; num estudo de 288 doentes com LMC, observou-se um prolongamento pouco significativo em dois doentes (um > 500ms, outro aumento > 60ms), o que sugere um perfil seguro para o fármaco, mas confirma a necessidade de avaliação e monitoração eletrocardiográfica.<sup>23</sup>

## Ponatinib

Embora existam ainda poucos estudos publicados, o ponatinib parece estar associado a risco significativo de eventos cardiovasculares, sobretudo arteriais (doença arterial oclusiva em 20%), mas também venosos<sup>24</sup>. Por outro lado, a HTA é um efeito lateral frequentemente associado ao ponatinib, pelo que deve ser assegurado o seu controlo<sup>25</sup>.

Sugestão para a avaliação e monitoração do risco CV em doentes com LMC sob tratamento com ITCs

Tendo em conta a informação atualmente disponível, propomos o algoritmo em anexo como sugestão para a avaliação (Anexos 1 e 2) e seguimento dos doentes tratados com ITCs (tabelas 1, 2, 3 e 4).

## Conclusão

Independentemente das comorbilidades do doente, não existem contra-indicações absolutas para qualquer um dos ITCs.

O objetivo será estabelecer um equilíbrio, tentar obter a máxima eficácia com menor perfil de toxicidade. Todavia, como a eficácia antileucémica é a principal preocupação na doença avançada, o perfil de toxicidade poderá passar para segundo plano.

Nos doentes de muito alto risco CV com LMC em fase crónica recém-diagnosticada, o imatinib e dasatinib são atualmente as opções terapêuticas preferenciais. Nesse grupo de doentes, o nilotinib não está recomendado e estará indicado só após avaliação criteriosa dos factores de risco CV, gravidade e benefício terapêutico expectável com esse ITC. Nos doentes com risco CV ligeiro e moderado, qualquer um dos ITCs pode ser prescrito.

Em doentes com doença arterial periférica previamente diagnosticada o ponatinib não deve ser usado. Perante doença arterial periférica grave prévia, o nilotinib não está recomendado, apesar de poder ser instituído nos casos de doença arterial periférica ligeira a moderada, após avaliação dos riscos e benefícios<sup>5</sup>.

**Tabela 4** Lista de fármacos que aumentam o intervalo QT

Anti-infecciosos	Doenças neuropsiquiátricas
Azitromicina (Zitromax <sup>®</sup> )	Citalopram (Zitolex <sup>®</sup> )
Ciprofloxacina (Ciplox <sup>®</sup> , Ciproxina <sup>®</sup> )	Cloropromazina (Largactil <sup>®</sup> )
Claritromicina (Klacid <sup>®</sup> )	Clomipramina (Anafranil <sup>®</sup> )
Eritromicina (Eritrocina <sup>®</sup> )	Clozapina (Leponex <sup>®</sup> )
Levofloxacina (Tavanic <sup>®</sup> )	Fluoxetina (Prozac <sup>®</sup> , Diagassim <sup>®</sup> )
Moxifloxacina (Avelox <sup>®</sup> )	Haloperidol (Haldol <sup>®</sup> )
Metronidazol (Flagyl <sup>®</sup> )	Imipramine (Tofranil <sup>®</sup> )
Ofloxacina (Oflozet <sup>®</sup> )	Levomepromazina (Nozinan <sup>®</sup> )
Trimetoprim-Sulfametoxazol (Bactrim <sup>®</sup> )	Lítio
	Opioides: Metadona
	Metilfenidato (Concerta <sup>®</sup> )
Fluconazole (Diflucan <sup>®</sup> )	Ritalina <sup>®</sup> )
Itraconazole (Sporanox <sup>®</sup> )	Nortriptilina (Nortero <sup>®</sup> )
Cetoconazole (Nizoral <sup>®</sup> )	Olanzapina (Zyprexa <sup>®</sup> )
Voriconazole	Paroxetina (Seroxat <sup>®</sup> , Paxetil <sup>®</sup> )
	Quetipina (Seroquel <sup>®</sup> )
Antimaláricos	Risperidona (Risperdal <sup>®</sup> )
	Sertralina (Zoloft <sup>®</sup> )
	Tizanidina (Sirdalud <sup>®</sup> )
	Venlafaxina (Efexor <sup>®</sup> )
	Nota: os antidepressivos tricíclicos têm maior risco de prolongamento do intervalo QT que os inibidores da recaptção da serotonina
Doenças cardiovasculares	Diversos
Amiodarona (Cordarone <sup>®</sup> )	Alfuzosina (Benestan <sup>®</sup> )
Flecainida (Apocard <sup>®</sup> )	Tacrolimus
Propafenona (Rythmonorm <sup>®</sup> )	Ondansetron, granisetron, dolasetron
Sotalol (Darob <sup>®</sup> )	Domperidona (Motilium <sup>®</sup> , Cinet <sup>®</sup> )
Adrenalina (Epipen <sup>®</sup> )	Antirretrovíricos (alguns): lopinavir, nelfinavir, saquinavir
Ranolazina (Ranexa <sup>®</sup> )	
Outros antiarrítmicos que aumentam o QT (não vendidos em farmácia de ambulatório): quinidina, procainamida, disopiramida, dofetilide, ibutilide	

Os fármacos dessa tabela podem aumentar o intervalo QTc<sup>26,27</sup>. As decisões quanto ao uso de fármacos que prolonguem o intervalo QT devem ser tomadas com base numa análise de risco-benefício. Se possível devem ser usados fármacos opcionais. Em caso de necessidade de uso desses fármacos deve ser feita monitoração regular do intervalo QTc por eletrocardiograma. Baseado em Nielsen et al. e em Li et al.

Nota: Dentro de cada categoria, os fármacos são mostrados por ordem alfabética; foram incluídos os nomes comerciais dos fármacos vendidos em ambulatório em Portugal.

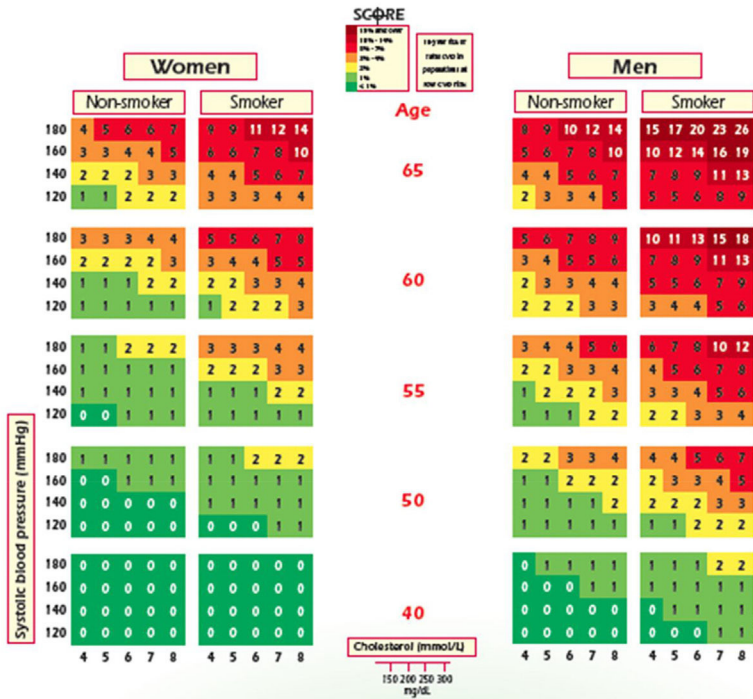
**Conflitos de interesse**

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

**Anexo 1. Avaliação do risco cardiovascular global segundo o *HeartScore* da Sociedade Europeia de Cardiologia<sup>16</sup>**

# SCORE - European Low Risk Chart

10 year risk of fatal CVD in low risk regions of Europe by gender, age, systolic blood pressure, total cholesterol and smoking status



**How do I use the SCORE charts to assess CVD risk in asymptomatic persons?**

- Use the low risk charts in Austria, Belgium\*, Cyprus, Denmark, Finland, France, Germany, Greece\*, Iceland, Ireland, Israel, Luxembourg, Malta, Monaco, The Netherlands\*, Norway, Portugal, San Marino, Slovenia, Spain\*, Sweden\*, Switzerland and the United Kingdom.
- Use the high risk charts in other European countries. Of these, some are at very high risk and the charts may underestimate risk in these. These include Armenia, Azerbaijan, Belarus, Bulgaria, Georgia, Kazakhstan, Kyrgyzstan, Latvia, Lithuania, Macedonia FYR, Moldova, Russia, Ukraine and Uzbekistan.
- Find the cell nearest to the person's age, cholesterol and BP value, bearing in mind that risk will be higher as the person approaches the next age, cholesterol or BP category.
- Check the qualifiers.
- Establish the total 10 year risk for fatal CVD.

**Relative Risk Charts**

Another approach to explaining risk to younger persons is to use cardiovascular risk age. For example, in the high risk chart, a 42 year old male hypertensive smoker has a risk of 4%, which is the same as a 65 year old with no risk factors, so that his risk age is 65. This can be reduced by reducing his risk factors.

**Risk estimation using SCORE: Outliers**

- The charts should be used in the light of the clinician's knowledge and judgement, especially with regard to local conditions.
- As with all risk estimation systems, risk will be overestimated in countries with a falling CVD mortality rate, and under estimated if it is rising.
- At any given age, risk appears lower for women than men. However, inspection of the charts shows that their risk is merely deferred by 10 years, with a 65 year old woman resembling a 55 year old man in terms of risk.
- Risk may be higher than indicated in the chart in:
  - Sedentary or obese subjects, especially those with central obesity
  - Those with a strong family history of premature CVD
  - Socially deprived individuals and those from some ethnic minorities
  - Individuals with diabetes - the SCORE charts should only be used in these with type 1 diabetes without target-organ damage; other diabetic subjects are already at very high risk.
  - Those with low HDL cholesterol\* or increased triglycerides, fibrogen, apolipoprotein (b) levels and perhaps increased high-sensitivity CRP
  - Asymptomatic subjects with evidence of pre-clinical atherosclerosis, for example plaque on ultrasonography.
  - Those with moderate to severe chronic kidney disease [GFR <60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>]

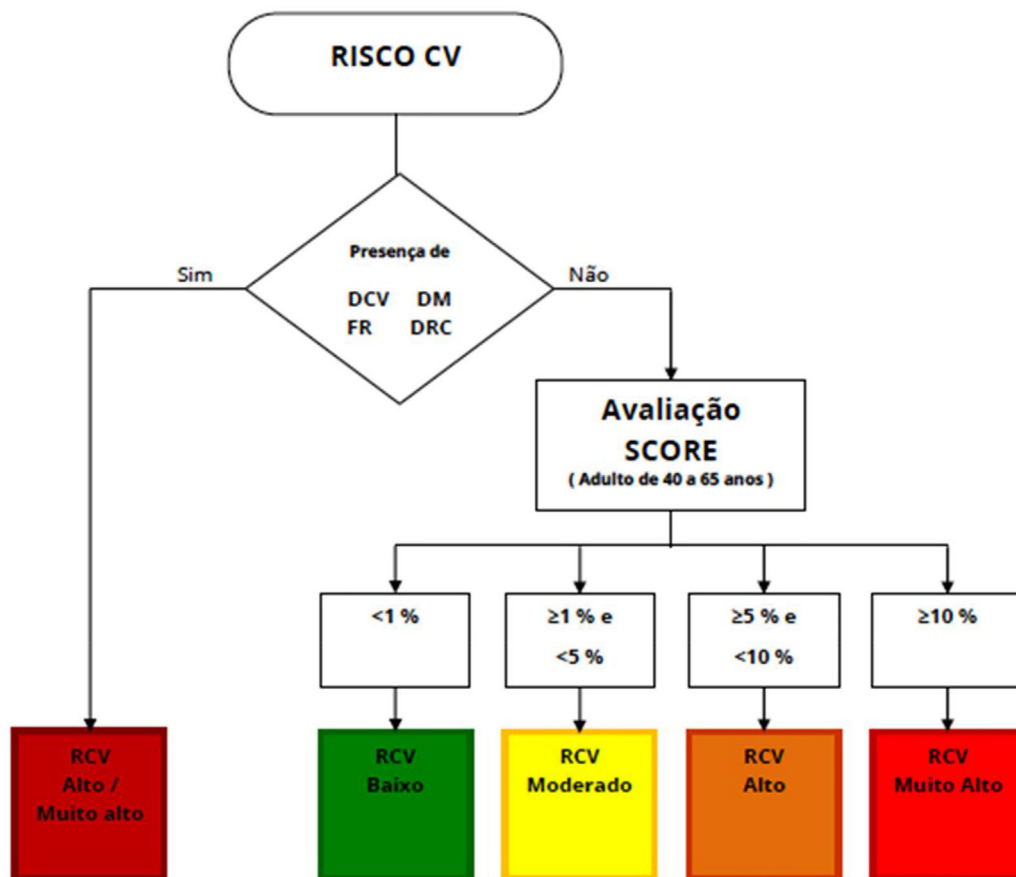
Piepoli MF, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J 2016; 37 (29): 2315-2381. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106. With permission of Oxford University Press on behalf of the European Society of Cardiology. This figure is not covered by the terms of the Creative Commons licence of this publication. For permission to reuse, please contact the rightsholder

Anexo 2. Algoritmo da DGS para avaliação do risco cardiovascular global segundo o *HeartScore* da Sociedade Europeia de Cardiologia (Norma da DGS, N<sup>o</sup> 005/2013, publicada em 19/3/2013, com atualização em 21/01/2015)



6. O algoritmo clínico

Risco cardiovascular (risco CV)



DCV - Doença cardiovascular (enfarte do miocárdio, síndrome coronário agudo, revascularização coronária ou outro procedimento de revascularização arterial, acidente vascular cerebral isquémico, doença arterial periférica)

DM - Diabetes mellitus tipo 2 ou tipo 1, com um ou mais fatores de risco cardiovascular e/ou lesão dos órgãos-alvo (tal como microalbuminúria)

FR - Fatores de risco vascular isolados, muito elevados, como sejam hipertensão arterial grave (de grau 3) ou dislipidemia familiar

DRC - Doença renal crónica moderada a grave (taxa de filtração glomerular inferior a 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>).

## Bibliografia

1. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2006;355:2408–17.
2. Kalmanti L, Saussele S, Lauseker M, et al. Safety and efficacy of imatinib in CML over a period of 10 years: data from the randomized CML-study IV. *Leukemia.* 2015;29:1123–32.
3. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2010;362:2260–70.
4. Valent P, Hadzijusufovic E, Scherthaner G, et al. Vascular safety issues in CML patients treated with BCR/ABL1 kinase inhibitors. *Blood.* 2014;125:901–6.
5. Steegmann JL, Baccarani M, Breccia M, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance



- of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. *Leukemia*. 2016;30:1648–71.
6. Mathisen MS, Kantarjian HM, Cortes J, et al. Practical issues surrounding the explosion of tyrosine kinase inhibitors for the management of chronic myeloid leukemia. *Blood reviews*. 2014;28:179–87.
  7. Kertelä R, Grazette L, Yacobi R, et al. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. *Nat Med*. 2006;12:908–16.
  8. Atallah E, Durand JB, Kantarjian H, et al. Congestive heart failure is a rare event in patients receiving imatinib therapy. *Blood*. 2007;110:1233–7.
  9. Krauth MT, Herndlhofer S, Schmook MT, et al. Extensive pleural and pericardial effusion in chronic myeloid leukemia during treatment with dasatinib at 100 mg or 50 mg daily. *Haematologica*. 2011;96:163–6.
  10. Kantarjian H, Pasquini R, Hamerschlak N, et al. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of first-line imatinib: a randomized phase 2 trial. *Blood*. 2007;109:5143–50.
  11. Mattei D, Feola M, Orzan F, et al. Reversible dasatinib-induced pulmonary arterial hypertension and right ventricle failure in a previously allografted CML patient. *Bone Marrow Transplant*. 2009;43:967–8.
  12. Shah DR, Shah RR, Morganroth J. Tyrosine kinase inhibitors: their on-target toxicities as potential indicators of efficacy. *Drug Safety*. 2013;36:413–26.
  13. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010;362:2251–9.
  14. Dahlén T, Edgren G, Höglund M, et al. Increased Risk of Cardiovascular Events Associated with TKI Treatment in Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia. Data from Swedish Population-Based Registries *Blood*. 2014;124:3134.
  15. Le Coutre P, Rea D, Abruzzese E, et al. Severe peripheral arterial disease during nilotinib therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103:1347–8.
  16. Giles FJ, Mauro MJ, Hong F, et al. Rates of peripheral arterial occlusive disease in patients with chronic myeloid leukemia in the chronic phase treated with imatinib, nilotinib, or non-tyrosine kinase therapy: a retrospective cohort analysis. *Leukemia*. 2013;27:1310–5.
  17. Kim TD, Rea D, Schwarz M, et al. Peripheral artery occlusive disease in chronic phase chronic myeloid leukemia patients treated with nilotinib or imatinib. *Leukemia*. 2013;27:1316–21.
  18. Breccia M, Molica M, Zacheo I, et al. Application of systematic coronary risk evaluation chart to identify chronic myeloid leukemia patients at risk of cardiovascular diseases during nilotinib treatment. *Ann Hematol*. 2015;94:393–7.
  19. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37:2315–81.
  20. Kim TD, le Coutre P, Schwarz M, et al. Clinical cardiac safety profile of nilotinib. *Haematologica*. 2012;97:883–9.
  21. Cortes JE, Jean Khoury H, Kantarjian H, et al. Long-term evaluation of cardiac and vascular toxicity in patients with Philadelphia chromosome-positive leukemias treated with bosutinib. *Am J Hematol*. 2016;91:606–16.
  22. Cortes JE, Khoury HJ, Kantarjian HM, et al. Long-term bosutinib for chronic phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib plus dasatinib and/or nilotinib. *Am J Hematol*. 2016;91:1206–14.
  23. Cortes JE, Kantarjian HM, Brummendorf TH, et al. Safety and efficacy of bosutinib (SKI-606) in chronic phase Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib. *Blood*. 2011;118:4567–76.
  24. Jain P, Kantarjian H, Jabbour E, et al. Ponatinib as first-line treatment for patients with chronic myeloid leukaemia in chronic phase: a phase 2 study. *Lancet Haematol*. 2015;2:e376–83.
  25. Douxfils J, Haguët H, Mullier F, et al. Association Between BCR-ABL Tyrosine Kinase Inhibitors for Chronic Myeloid Leukemia and Cardiovascular Events Major Molecular Response, and Overall Survival: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2016;2:625–32.
  26. Nielsen J, Graff C, Kanters JK, et al., Assessing QT interval prolongation and its associated risks with antipsychotics. *CNS drugs*. 2011;25:473–90.
  27. Li EC, Esterly JS, Pohl S, et al. Drug-induced QT-interval prolongation: considerations for clinicians. *Pharmacotherapy*. 2010;30:684–701.