

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA**

**LEONARDO AZEVEDO ALVARES
RODRIGO RAIMUNDO SANTANA DE CARVALHO NETO**

**ESTUDO OBSERVACIONAL CLÍNICO DE PACIENTES
PORTADORES DE LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA EM
TRATAMENTO COM MESILATO DE IMATINIBE MONITORADOS
COM PCR QUANTITATIVO PARA BCR-ABL.**

**BELÉM
2009**

LEONARDO AZEVEDO ALVARES

RODRIGO RAIMUNDO SANTANA DE CARVALHO NETO

**ESTUDO OBSERVACIONAL CLÍNICO DE PACIENTES
PORTADORES DE LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA EM
TRATAMENTO COM MESILATO DE IMATINIBE MONITORADOS
COM PCR QUANTITATIVO PARA BCR-ABL.**

**Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado para obtenção do grau em
Medicina pela Universidade Federal do Pará.
Orientador: Prof. José Alexandre Rodrigues
de Lemos
Co-orientadora: Tereza Cristina de B.
Azevedo**

BELÉM

2009

LEONARDO AZEVEDO ALVARES
RODRIGO RAIMUNDO SANTANA DE CARVALHO NETO

**ESTUDO OBSERVACIONAL CLÍNICO DE PACIENTES
PORTADORES DE LEUCEMIA MIELOÍDE CRÔNICA EM
TRATAMENTO COM MESILATO DE IMATINIBE MONITORADOS
COM PCR QUANTITATIVO PARA BCR-ABL.**

**Trabalho de Conclusão de Curso apresentado para obtenção do grau em Medicina pela
Universidade Federal do Pará.**

Banca examinadora:

Orientador

Nome/ Instituição

Nome/ Instituição

Aprovado em: ____/____/____

Conceito: _____

Aos meus pais que viveram junto comigo o sonho de me tornar médico. Meus incansáveis incentivadores e mais fiéis amigos, os quais possibilitaram de todas as formas que eu completasse essa e outras etapas da minha vida.

À Tereza Azevedo que sempre foi meu modelo de ética, profissionalismo e dedicação na carreira médica.

À Fernanda Borges por viver a rotina acadêmica junto a mim e dividir todos os momentos.

Leonardo Alvares

À minha família que possibilitou e sempre incentivou a realização deste curso.

Rodrigo Carvalho

AGRADECIMENTOS

Ao orientador deste trabalho, Prof. Dr José Alexandre Rodrigues Lemos por possibilitar a realização desta pesquisa, pela paciência no ensino da iniciação científica e por mostrar de fato o que é a realização de um verdadeiro projeto de pesquisa.

Às médicas hematologistas do Hospital Ophir Loyola que manejaram clinicamente os pacientes deste trabalho.

À toda equipe do laboratório de Biologia Molecular da FUNDAÇÃO HEMOPA (Hemocentro do Pará), que realizou os exames de todos os pacientes sempre de forma muito profissional e com a melhor técnica possível.

À Carolina Scerni, bióloga que realizou por bastante tempo pesquisa em Leucemia Mielóide Crônica e ajudou a darmos inicio a pesquisa nesta área.

À Wilma, bibliotecária do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará pela ajuda incansável na pesquisa bibliográfica.

À professora Silvia Bahia, coordenadora da disciplina do TCC do curso de Medicina da Universidade federal do Pará, pelo incondicional apoio científico aos seus alunos durante o curso e, sobretudo, durante a realização do trabalho de conclusão.

À Divisão de Ensino e pesquisa do Hospital Ophir Loyola por permitir a realização desta pesquisa com seus pacientes reconhecendo o possível retorno científico para a comunidade da saúde gerado pelo trabalho.

Ao Departamento de Arquivo Médico e Estatístico do Hospital Ophir Loyola pela ajuda no acompanhamento dos prontuários médicos dos pacientes da pesquisa.

Ao Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC), promovido em parceria pelo Conselho Nacional de Pesquisa e Desenvolvimento (CNPq) e Universidade Federal do Pará (UFPA), grande divulgador e incentivador da pesquisa entre os alunos em formação e que possibilita os primeiros aprendizados na produção científica. Este programa foi essencial patrocinador e colaborador de todas as etapas desta pesquisa.

“O dia em que quiserdes ter sabedoria com a mesma vontade com que quisestes respirar, então sereis um grande sábio.”

Arquimedes

RESUMO

A **leucemia mielóide crônica (LMC)** é uma doença mieloproliferativa originada da translocação recíproca entre os cromossomos 9 e 22, que funde seqüências genéticas do c-ABL e BCR, formando o cromossomo Filadélfia que codifica a síntese da oncoproteína BCR-ABL a qual possui atividade tirosino-quinase constitutiva que desregula as vias comuns de transdução celular, causando anormalidades no ciclo celular, inibição da apoptose e o aumento da proliferação celular. **Mesilato de Imatinibe** mostra-se capaz de induzir remissão hematológica, citogenética e apresenta boa resposta molecular. **Objetivos:** Comparar, em pacientes com leucemia mielóide crônica em fase crônica, a taxa de remissão molecular maior (RMM) entre os pacientes que receberam tratamento precoce (<1 ano entre o diagnóstico e início do tratamento) e tardio com imatinibe. **Métodos:** Entre Mai/2002 e Nov/2007, foram estudados 44 pacientes com LMC na fase crônica em tratamento com imatinibe, atendidos no Serviço de Hematologia do Hospital Ophir Loyola, Belém-Pará-Brasil. Os níveis do transcrito *BCR-ABL* foram medidos periodicamente através da técnica de reação em cadeia da polimerase quantitativa em tempo real, com intervalo médio de 6 meses entre os exames. **Resultados:** O grupo de pacientes que iniciou o tratamento com imatinibe até 1 ano após o diagnóstico apresentou probabilidade de 60% de entrar em RMM, enquanto a probabilidade para os que iniciaram o tratamento tardio foi de 40%. A probabilidade de não apresentar RMM até 1 ano após o início do tratamento ou de perder a RMM foi maior nos pacientes que iniciaram o tratamento tardiamente (79%) do que nos pacientes que receberam tratamento precoce (21%, $P=0,012$, *odds ratio*=5,75). A probabilidade de manter a RMM ao trigésimo mês de tratamento foi de 80% no grupo de tratamento precoce e de 44% no grupo de tratamento tardio ($P=0,0005$). **Conclusão:** Em pacientes com LMC em fase crônica tratados com imatinibe, as probabilidades de apresentar e de manter RMM são maiores no grupo de pacientes que inicia o tratamento precoce, ou seja, com intervalo entre o diagnóstico de LMC e o início do tratamento com imatinibe inferior a 1 ano.

Palavras-chave: Indução de remissão; leucemia mielóide crônica de fase crônica; proteínas de fusão BCR-ABL; reação em cadeia de polimerase via transcriptase reversa

ABSTRACT

Chronic myeloid leukemia (CML) is a disease that originates from a hematopoietic stem cell characterized by a reciprocal chromosomal translocation t(9;22) (q34;q11). This chromosomal translocation, also known as Philadelphia (Ph) chromosome, is responsible for the formation of the fusion gene BCR-ABL. This chimeric gene codes for a cytoplasmic protein with constitutive tyrosine-kinase activity that has a fundamental role in the leukemogenic process. Imatinib Mesylate shows good rates of haematologic remission, cytogenetic remission and good molecular response. **Objective:** To compare the major molecular remission (MMR) rate of early versus late imatinib therapy (initiation of imatinib therapy before or after 1 year from diagnosis) in patients with chronic myeloid leukemia (CML) in chronic phase. **Methods:** Between May 2002 and November 2007, 44 patients with CML in chronic phase were treated with second-line imatinib therapy at the Hematology Service of the Ophir Loyola Hospital in Belem, Brazil. The BCR-ABL transcript levels were measured at approximately 6 months intervals using the real-time quantitative polymerase chain reaction technique. **Results:** The early treatment group presented a probability of 60% of achieving MMR, while the probability for those that received the late treatment was 40%. The probability of not achieving MMR within 1 year of the initiation of imatinib therapy or losing MMR was higher in patients that received the late treatment (79%), compared with patients who received early treatment (21%, odds ratio=5.75, P=0.012). The probabilities of maintaining MMR at 30 months of treatment were 80% in the early treatment group, and 44% in the late treatment group (P=0.0005). **Conclusion:** In patients with CML in chronic phase treated with second-line imatinib therapy, the probability of achieving and maintaining MMR were higher in patients that received an early treatment approach compared with those in whom the time interval between the diagnosis of CML and the initiation of imatinib therapy was longer than 1 year.

Keywords (MeSH): Fusion proteins, BCR-ABL; leukemia, myeloid, chronic-phase; remission induction; reverse transcriptase polymerase chain reaction.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	10
1.1)OBJETIVO GERAL.....	11
1.2)OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	11
2)REVISÃO DE LITERATURA.....	11
2.1) GENÉTICA DA LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA	12
2.2) MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E ACHADOS LABORATORIAIS.13	
2.2.A) Fase crônica.....	15
2.2.B) Fase acelerada.....	15
2.2.C) Crise blástica.....	16
2.3)DIAGNÓSTICO.....	17
2.3.A) Citogenético.....	18
2.3.B) Molecular.....	18
2.4)PROGNÓSTICO.....	19
2.5) TRATAMENTO.....	19
2.5.A) Agentes Citostáticos.....	21
2.5.B) Interferon alfa.....	21
2.5.C) Mesilato de Imatinibe (STI571).....	22
2.5.C.1)Avaliação de resposta ao imatinibe em um paciente individual.....	24
2.5.C.2) Efeitos adversos do imatinibe.....	24
2.5.C.3) Continuação do imatinibe em pacientes responsivos.....	25
2.5.C.4) Monitorando pacientes em uso de imatinibe.....	26
2.5.C.5) Definição e manejo de falência de resposta ao imatinibe.....	28
2.5.C.6) Resistência ao imatinibe.....	29
2.5.C.7) O que fazer para pacientes com resistência ao imatinibe que ainda estão em fase crônica.....	30
2.5.D) Transplante de medula óssea.....	31
2.5.E) Tratamento da fase acelerada e blástica.....	32
2.6) DOENÇA RESIDUAL MÍNIMA.....	33
3) METODOLOGIA.....	34
3.1) TIPO DE PESQUISA.....	34
3.2) LOCAL.....	34
3.3) POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	34
3.3.A) Critério de inclusão.....	35
3.3.B) Critério de exclusão.....	35

3.4) COLETA DE DADOS.....	35
3.5) PROCEDIMENTOS.....	39
3.6) ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	39
4) RESULTADOS	40
5) DISCUSSÃO	42
6) CONCLUSÃO	46
REFERÊNCIAS	47
APÊNDICES	59
ANEXOS	63

1. INTRODUÇÃO

Os pacientes portadores de Leucemia Mielóide Crônica (LMC) em tratamento com mesilato de imatinibe precisam ser monitorados com a finalidade de distinguir aqueles que respondem ou não satisfatoriamente à terapia. A análise citogenética é usada como um bom fator preditivo, porém, além de ser trabalhosa e invasiva, apresenta sensibilidade limitada. Um bom teste de monitoramento deve ser sensível, fácil de executar e preferencialmente usar sangue periférico permitindo, assim, análises freqüentes. Logo, após a descrição e validação do uso da técnica de reação em cadeia de polimerase (PCR) quantitativo em tempo real como uma forma sensível e adequada de monitoramento da resposta ao tratamento com imatinibe, vários trabalhos têm sido desenvolvidos demonstrando sua eficácia e aplicabilidade na prática clínica. Adicionalmente, os diferentes transcritos BCR-ABL podem ser detectados e quantificados, mas o valor clínico dessa discriminação ainda é considerado controverso por alguns autores e tem sido questionado.

Desta forma, embora vários estudos sobre o monitoramento da terapia de LMC com o mesilato de imatinibe através da quantificação da carga leucêmica por PCR quantitativo em tempo real já tenham sido realizados, algumas questões ainda precisam ser respondidas, tais como: (i) o mesilato de imatinibe é realmente capaz de induzir remissão molecular completa? (ii) se a ausência da expressão de BCR-ABL não for possível, existe um nível desse transcrito em que o paciente consiga viver livre da doença? (iii) Até onde as manifestações clínicas da leucemia mielóide crônica são influenciadas pela remissão molecular em pacientes em uso de mesilato de imatinibe? (iv) O início precoce do tratamento o torna mais eficaz?? (v) o tratamento com mesilato de imatinibe tem fim? Se sim, quando?

Além disso, o estudo observacional de pacientes sob regime terapêutico com o mesilato de imatinibe pode fornecer dados que permitam a avaliação técnica de PCR na prática clínica, como forma de avaliar a resposta ao tratamento com a referida droga, bem como um entendimento mais eficiente de seus reais benefícios terapêuticos no controle da doença e a possibilidade de promover diagnóstico precoce de recaída molecular, identificando pacientes

em terapia que seriam beneficiados por uma forma de tratamento adicional, na busca de remissões mais prolongadas.

1.1) OBJETIVO GERAL:

Acompanhamento clínico de pacientes portadores de LMC monitorados através de PCR quantitativo para BCR-ABL;

1.2) OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar o grau de redução da doença concomitante à redução da carga leucêmica;
- Identificar grupos de prognóstico de acordo com o tempo de inclusão no protocolo imatinibe após diagnóstico;
- Comparar, em pacientes com leucemia mielóide crônica (LMC) em fase crônica, a taxa de remissão molecular maior (RMM) entre os pacientes que receberam tratamento precoce (<1 ano entre o diagnóstico e início do tratamento) e tardio com imatinibe.

2) REVISÃO DE LITERATURA

A leucemia mielóide crônica (LMC) consiste em uma doença mieloproliferativa diagnosticada entre 1 a 2 pessoas por 100.000 habitantes por ano e tem uma ligeira preponderância no sexo masculino (1,4:1). A incidência aumenta com a idade, sendo a idade média de 45 a 50 anos ao diagnóstico. É rara em crianças e adolescentes. Pacientes com mais de 60 anos apresentam pior prognóstico (KANTARJIAN, 2005).

Caracteriza-se por uma superprodução de células granulocíticas, especialmente neutrófilos e ocasionalmente monócitos, que leva a uma esplenomegalia acentuada e a leucometrias muito elevadas. Uma anormalidade citogenética, o cromossomo Filadélfia está presente em mais de 95% dos casos. Antes da disponibilidade de tratamentos eficazes, os pacientes sobreviviam, em média, dois anos depois do diagnóstico (KANTARJIAN, 2005).

2.1) GENÉTICA DA LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA

A LMC origina-se a partir de uma desordem clonal caracterizada pelo cromossomo Filadélfia (NOWELL PC, 1960), proveniente de translocação recíproca entre os cromossomos 9 e 22, que funde seqüências genéticas do c-ABL e BCR, t(9;22)(q34;q11) (MELO, 2004; ROWLEY, 1973). O ponto de quebra, que ocorre na faixa q34 do cromossomo 9, possibilita a translocação do oncogene celular c-ABL para uma posição no cromossomo 22 chamado de região de agrupamento de ponto de quebra (bcr). O ponto de quebra no bcr varia de posição de paciente para paciente, mas é idêntico em todas as células de qualquer paciente (KANTARJIAN, 2005). A quebra no gene BCR ocorre quase sempre entre os éxons e13 e e14 (referidos como éxons b2 e b3, respectivamente) ou no íntron entre os éxons e14 e e15 (referidos como b3 e b4). Após a translocação os pacientes apresentam um mRNA quimérico em que cada exon b2 (exon 13) ou b3 (exon 14) de BCR está fundido com exon 2 ABL (transcritos b2a2 e b3a2 respectivamente). Os pacientes podem expressar o transcrito b2a2, b3a2 ou ambos (GROFFEN, 1984; MELO 1996). O valor clínico da discriminação dos transcritos é controverso. Alguns autores descrevem que os transcritos não possuem valor prognóstico (MILLS, 1991; UDOMSAKDI-AUEWARAKUL, 2000; PREJZNER, 2002) embora divergências sejam encontradas em outros trabalhos (FOIRETOS, 1993; LEMOS, 2005).

A aposição das seqüências genéticas c-ABL e BCR produz um novo gene híbrido (BCR/ABL), que codifica a síntese da oncoproteína BCR-ABL a qual possui atividade tirosino-quinase constitutiva que desregula as vias comuns de transdução celular, causando anormalidades no ciclo celular, inibição da apoptose e o aumento da proliferação celular, o que é crucial para o desenvolvimento da doença (HEISTERKAMP, 1985; KONOPKA, 1984). Por motivos desconhecidos, está claro que o efeito da quinase BCR-ABL constitutivamente

ativa, no início do curso da LMC, se dá principalmente nos progenitores granulocíticos e, em menor grau, em progenitores megacariocíticos (KANTARJIAN, 2005).

O BCR/ABL é encontrado apenas nas células hematopoéticas, e a incidência da LMC não está aumentada em gêmeos monozigóticos ou nos parentes de pacientes portadores de LMC (KANTARJIAN, 2005).

O cromossomo Filadélfia ocorre nas células mielóides, monocíticas e megacariocíticas, com menos frequência nos linfócitos B, raramente nos linfócitos T, mas não nos fibroblastos da medula. Esta distribuição coloca a anormalidade na LMC junto das células-tronco pluripotenciais. Estudos confirmam o achado de linhagem monoclonal, com linhagens múltiplas (KANTARJIAN, 2005).

Apesar de 100% das metáfases na análise citogenética, em geral, mostrarem a presença de cromossomo Filadélfia, algumas células-tronco progenitoras devem permanecer normais. As células diplóides normais surgem na cultura em longo termo de medula óssea, e depois do tratamento com interferon, imatinibe, quimioterapia em altas doses, e transplante de medula óssea (KANTARJIAN, 2005).

2.2) MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E ACHADOS LABORATORIAIS

A LMC está cada vez mais sendo diagnosticada em pacientes assintomáticos devido à realização de estudos hematológicos nos exames físicos de rotina ou nas avaliações por outras enfermidades (KANTARJIAN, 2005; PASQUINI, 2001).

Os sintomas da LMC são geralmente inespecíficos e são causados pela anemia, tamanho do baço, ou uma taxa metabólica basal aumentada, mas a maioria dos pacientes é assintomática ou levemente sintomática. Cansaço, perda de peso, mal-estar, saciedade precoce, e uma sensação de plenitude no quadrante superior esquerdo são os principais sintomas da LMC. A intensidade das manifestações clínicas depende do volume da doença

existente, traduzido pela leucocitose e organomegalia, ou seja, os pacientes com maiores leucometrias e baços de maior volume apresentam mais sintomas (KANTARJIAN, 2005; PASQUINI, 2001).

A função neutrofílica está geralmente normal ou apenas modestamente alterada no momento do diagnóstico, logo as infecções não são frequentes no momento do diagnóstico. Os sintomas leucostáticos como dispnéia, sonolência, perda de coordenação ou confusão que são causados pela viscosidade nos vasos cerebrais e pulmonares, são raros na fase crônica de LMC apesar de grandes leucometrias poderem estar sendo evidenciadas. Estes sintomas surgem mais frequentemente nos estágios tardios da doença, em que as células imaturas predominam. Todos os sintomas cedem se a leucometria e a esplenomegalia diminuem como resultado do tratamento eficaz (KANTARJIAN, 2005).

Quanto aos achados laboratoriais, todos os pacientes portadores de LMC apresentam leucometria elevada, variando de 10.000 a 0,5 milhão/ μ l. As células predominantes são as da série dos neutrófilos, com um desvio para esquerda e extensão para células blásticas. Além disso, os eosinófilos e basófilos estão normalmente aumentados em número. A medula óssea é hipercelular com uma hiperplasia mielóide acentuada e às vezes mostra evidências de um aumento de reticulina ou fibrose de colágeno. Cerca de 15% dos pacientes apresentam 5% ou mais de células blásticas no sangue periférico ou medula óssea no diagnóstico. As anormalidades bioquímicas na LMC incluem uma fosfatase alcalina acentuadamente reduzida nos neutrófilos, aumento nos níveis séricos de ácido úrico e desidrogenase láctica (KANTARJIAN, 2005).

O curso natural da doença é caracterizado por 3 fases seqüenciais durante as quais observa-se resistência progressiva à terapêutica (KARL PEGGS, 2003). As fases são: crônica, inicial, que pode evoluir para fase acelerada e posteriormente para blástica, sendo a média de sobrevivência de 4 a 6 anos (CARDAMA et al, 2005).

2.2.A) Fase crônica.

Acima de 90% de pacientes se apresentam com LMC na fase crônica, em que a doença se comporta de modo previsível, com os sintomas, sinais físicos e achados hematológicos anormais, que retornam ao normal depois do tratamento (KANTARJIAN, 2005).

As manifestações clínicas comuns são sintomas constitucionais como fadiga, perda de peso, sudorese e febrícula e os achados ao exame clínico de palidez, esplenomegalia e manifestações hemorrágicas discretas. A esplenomegalia está presente em aproximadamente 80% dos casos e, dependendo do seu volume, causa desconforto abdominal e determina efeitos compressivos de vísceras ocas. Também pode ocorrer infarto esplênico. Hepatomegalia pode ser encontrada e habitualmente é discreta a moderada. No sangue periférico é característica a leucocitose, comumente acima de 25.000/ μ l, raramente atingindo níveis superiores a 400.000/ μ l. Na contagem diferencial encontram-se granulócitos em todas as fases de maturação, predominando os mielócitos e as formas maduras, enquanto os mieloblastos e os promielócitos representam menos de 10%. Basofilia é um achado comum e a eosinofilia pode estar presente. Anemia normocrômica e normocítica discreta é comum. As plaquetas são normais ou aumentadas, 30% dos pacientes apresentam trombocitose e 10% trombocitopenia. A medula óssea mostra intensa hiperplasia granulocítica, exibindo morfologia normal com exceção dos ocasionais elementos mostrando sinais displásicos. O número de blastos é inferior a 10% e pode ser encontrada monocitose absoluta. A biópsia de medula óssea é indispensável para ratificar hiperplasia celular e presença de fibrose. As concentrações séricas de desidrogenase lática e ácido úrico estão elevadas (PASQUINI, 2001).

2.2.B) Fase acelerada

Caracteriza-se por progressiva resistência à terapêutica, aumento da esplenomegalia, da basofilia e do número de células blásticas, trombocitose ou trombocitopenia, mielofibrose, hepatomegalia e infiltração de linfonodos. Nesta fase, os pacientes podem estar assintomáticos ou apresentar febre, sudorese noturna, perda de peso e dores ósseas (PASQUINI, 2001, KANTARJIAN, 2005).

Estas características da fase acelerada requerem uma reavaliação da medula óssea, que, nesta fase acelerada, mostra freqüentes alterações displásicas na linhagem mielóide e em outras linhagens celulares e pode mostrar um aumento nas células blásticas e um aumento nos basófilos (KANTARJIAN, 2005).

TABELA 1: Fatores que caracterizam a fase Acelerada da leucemia Mielóide Crônica. (PASQUINI, 2001)

Fatores que caracterizam a fase acelerada* da leucemia mielóide crônica, segundo o International Bone Marrow transplant Registry.

Leucocitose superior a 100.000/ μ l não responsiva a hidroxiuréia.

Trombocitopenia, com contagem de plaquetas inferiores a 100.000/ μ l, não relacionada a quimioterapia.

Baço palpável mais que 10 cm de bordo costal esquerdo, não responsivo a hidroxiuréia.

Blastos e promielócitos mais que 10% e inferior a 20% no sangue da medula óssea.

Basófilos excedendo 20% no sangue periférico.

Anormalidade citogenética clonal adicional à presença de cromossomo Filadélfia.

* A presença de qualquer um dos achados indicados é suficiente para caracterização da fase acelerada

2.2.C) Crise blástica

Considera-se que a LMC está nesta fase quando o número de células blásticas é superior a 30% na medula óssea ou sangue periférico. Estas células imaturas são mieloblastos em 50%

dos casos, linfoblastos em 25% e no restante são células indiferenciadas ou bifenotípicas. Nesta fase é comum a presença de febre, sudorese noturna, anorexia, perda de peso e dores ósseas. A esplenomegalia aumenta e a infiltração extramedular pode estar presente, particularmente nos linfonodos, pele, ossos e sistema nervoso central. A crise blástica como manifestação inicial da LMC é incomum. Alguns pacientes quando tratados podem reverter este quadro para a fase crônica da doença, porém esta nova fase é de curta duração (PASQUINI, 2001).

Quando suspeita-se de uma fase acelerada ou crise blástica, o paciente deve ser observado por um período entre duas a quatro semanas, porque a porcentagem de blastos no sangue e na medula óssea pode aumentar transitoriamente após a interrupção do tratamento da LMC, especialmente se o paciente tiver sido tratado com hidroxiuréia ou interferon (IFN). É importante ser cauteloso na classificação dos pacientes como sendo portadores de uma crise blástica ou de uma fase acelerada por causa das implicações negativas sobre o prognóstico (KANTARJIAN, 2005).

2.3) DIAGNÓSTICO

A presença de uma leucocitose mielóide inexplicável com esplenomegalia deve levar a uma dosagem da fosfatase alcalina no sangue periférico e ao exame da medula óssea com análise citogenética. A hiperplasia mielóide da medula e uma hiper celularidade sugerem ainda mais o diagnóstico. O teste diagnóstico-padrão continua a ser a análise citogenética. A presença do cromossomo Filadélfia neste quadro clínico estabelece o diagnóstico. Quando o cromossomo Filadélfia não é encontrado em paciente com suspeita de LMC, deve-se procurar evidências moleculares da presença de um gene híbrido BCR-ABL, porque de 25 a 30% dos pacientes Filadélfia-negativos apresentam uma reorganização BCR-ABL (KANTARJIAN, 2005).

2.3.A) Citogenético

Sugere-se que o estudo citogenético da medula óssea seja feito em todos os pacientes com LMC antes do início do tratamento. Se a coleta da medula óssea não for eficaz, o método de FISH (fluorescence in situ hybridization) usando sangue periférico é válido para confirmar o diagnóstico. Este método tem a vantagem de detectar rearranjos “silenciosos” de BCR-ABL e também deleções que podem ou não ter significados prognósticos (HUGHES, 2006).

O estudo citogenético é obtido através da análise cariotípica realizada a partir da cultura de células de medula óssea ou sangue periférico. É um método extremamente específico, praticamente desconhecendo falso-positivos (uma vez que se detecta um cromossomo Filadélfia, não há ambigüidade), permite a visualização de diversos marcadores clonais simultaneamente na mesma célula, identificando precocemente a evolução da LMC. Apesar de sua especificidade, a sensibilidade deste método é baixa (1:100) e se as células leucêmicas apresentarem uma baixa taxa de proliferação, podem ser indetectáveis (GARICOCHEA, 2001).

2.3.B) Molecular

Em qualquer paciente em que a contagem de células sanguíneas sugere o diagnóstico de uma desordem mieloproliferativa crônica, a detecção de BCR-ABL no sangue periférico é provavelmente o melhor método de confirmar o diagnóstico de LMC. Sugere-se a mensuração do número de transcritos. O RT-PCR (Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction) ao diagnóstico identifica o transcrito observado e13a2 (b2a2) ou 14ea2 (b3a2) (HUGHES, 2006).

Anteriormente, era possível apenas a observação da presença ou ausência de transcritos BCR-ABL. Em 1993, Cross e colaboradores (1993) apresentaram uma técnica que permitia a expressão do número de transcritos como um índice BCR-ABL em uma escala logarítmica (HOCCHAUS, 1996). Este método de expressão de resultados foi adaptado para PCR em tempo real quando esta tecnologia tornou-se disponível (BRANDFORD, 1999; MENSIK, 1998). Hughes e colaboradores (2003) introduziram o conceito de redução de \log_{10} a partir de

um baseline para pacientes sem tratamento prévio. Pesquisadores atuam no sentido de criar uma escala internacional unificada para expressão de resultados (HUGHES, 2006).

O RT-PCR em tempo real é utilizado para mensurar os níveis de transcritos do cromossomo Filadélfia com grande sensibilidade, uma célula em cem mil. O nível de transcrito apresenta correlação com os níveis de células leucêmicas presentes no sangue e medula óssea (HUGHES et al, 2005). As técnicas de identificação e mensuração de transcritos BCR-ABL possibilitam maior avaliação de resposta à terapias específicas para LMC (TMO, interferon-alpha, inibidores de tirosino-quinase). O monitoramento individual de pacientes pode prever o risco de progressão da doença e a necessidade ou não de mudanças terapêuticas de acordo com seus resultados (HUGHES, 2006).

O PCR quantitativo em tempo real utilizado em análise de pacientes tratados com imatinibe tem mostrado uma forte relação do níveis de BCR-ABL mensurados com a porcentagem de metáfases na medula óssea (BRANDFORD, 2003; MULLER, 2003, WANG, HUGHES, 2003). Redução precoce de BCR-ABL predizem resposta citogenética na fase crônica em pacientes tratados com imatinibe e predizem prognóstico (BRANDFORD, 2003).

2.4) PROGNÓSTICO

O prognóstico varia de acordo com a fase evolutiva da doença. Na fase crônica, existem várias classificações visando individualizar grupos de risco em baixo, médio e alto. O mais utilizado é o score proposto por Sokal, que leva em conta a idade, o grau de esplenomegalia, a porcentagem dos blastos e o número de plaquetas (PASQUINI, 2001).

2.5) TRATAMENTO

As decisões terapêuticas na LMC se baseiam na idade do paciente e na fase da doença. Inicialmente a maioria dos doentes recebe um tratamento citorrredutor com hidroxiuréia para atingir um rápido controle de sua leucometria. Apesar do bussulfan ser o primeiro agente a

conseguir um controle hematológico efetivo na LMC, seu uso deve ser desestimulado, exceto em parte de um esquema de preparo para o transplante alogênico de células-tronco, porque o bussulfan isolado está relacionado com uma pior sobrevida (KANTARJIAN, 2005).

Os critérios de resposta hematológica, citogenética e molecular durante o tratamento estão resumidas na Tabela 2.

TABELA 2: Definição dos critérios de resposta hematológica, citogenética e molecular (KANTARJIAN, 2002; HOCCHAUS, 2002).

Resposta hematológica completa (CHR)	Normalização das contagens periféricas e desaparecimento de sinais e sintomas
Resposta hematológica parcial	Persistência de células imatura no sangue periférico, esplenomegalia e trombocitose.
Resposta citogenética completa (CCyR)	0% de metáfases Filadélfia positivas na medula óssea.
Resposta citogenética parcial	1 a 34% de metáfases Filadélfia positivas na medula óssea.
Resposta citogenética menor	35 a 90% de metáfases Filadélfia positivas na medula óssea.
Resposta citogenética maior	<35% de metáfases Filadélfia positivas na medula óssea.
Resposta citogenética ausente	>90% de metáfases Filadélfia positivas na medula óssea.
Resposta molecular	Proporção residual do gene BCR-ABL, dos transcritos ou da proteína (de acordo como método utilizado)

2.5.A) Agentes Citostáticos

Os agentes citostáticos são hidroxiuréia e bussulfan. Ao diagnóstico, reduz-se o volume da doença usando inicialmente a hidroxiuréia, a qual é capaz de controlar facilmente a fase crônica da LMC. A hidroxiuréia proporciona resposta hematológica rápida em 50-80% dos pacientes, é elemento adjuvante excelente às terapias mais definitivas, no entanto, as respostas citogenéticas são raras, e a hidroxiuréia não modifica a história natural da LMC (KANTARJIAN, 2005). Utiliza-se inicialmente a dose de 30 a 40 mg/kg, por via oral, diariamente. Esta dose deve ser ajustada de acordo com a redução da leucocitose. Raramente observa-se citopenias graves que, quando ocorrem, são de curta duração. Reações alérgicas, aftas orais e distrofia das unhas são efeitos colaterais pouco frequentes e de intensidade leve a moderada (PASQUINI, 2001).

O bussulfan tornou-se menos recomendado devido seus efeitos colaterais serem potencialmente mais graves, apesar de raros e, especialmente, devido à demonstrada influência negativa nos resultados dos transplantes de medula óssea. As remissões são duradouras e efeitos colaterais, além das citopenias, incluem azoospermia, amenorréia e, mais raramente, infiltrados pulmonares que poderão evoluir para insuficiência respiratória. A resposta hematológica com os agentes citostáticos pode ser completa, porém a resposta citogenética é excepcional (PASQUINI, 2001).

2.5.B) Interferon alfa

O interferon-alfa como agente isolado apresenta um efeito dose-resposta, mas seus efeitos colaterais aumentam conforme as doses se tornam maiores. As respostas hematológicas ocorrem entre 40-80% dos pacientes, as respostas citogenéticas entre 15-58% e as respostas citogenéticas completas entre 5-25% dos pacientes. A sobrevida média varia entre 60 a 90 meses, mas os pacientes que atingem uma resposta citogenética completa apresentam uma taxa de sobrevida de 10 anos entre 70 e 80% dos casos. Estudos randomizados evidenciaram que o interferon-alfa forneceu taxas de resposta

significativamente superiores e sobrevida maior que a observada com hidroxiuréia (KANTARJIAN, 2005).

No início, o uso do IFN induz, na maioria dos pacientes, sintomas similares a um quadro gripal. Febre, cefaléia, perda de peso, artralgia, mialgia e impotência são efeitos colaterais comuns. Manifestações neuropsiquiátricas (perda de memória e depressão) são mais comuns em pacientes mais idosos. Fenômenos auto-imunes, representados por trombocitopenia, anemia hemofílica, lúpus eritematoso e hipotireoidismo também podem ser observados. A intolerância e a citopenia intensa impedem que muitos pacientes recebam a dose máxima recomendada. Os efeitos colaterais do IFN podem ser suficientemente graves para impedir seu uso, como ocorre em 15% dos pacientes. Esses efeitos adversos, aliados à necessidade de injeção subcutânea diária, tornam este tratamento desconfortável. Apesar da comprovação de superioridade deste agente em relação aos citostáticos, há de se lembrar que o custo do IFN é pelo menos 200 vezes maior. A associação de IFN com citostáticos é capaz de aumentar a resposta citogenética e índices de sobrevida, porém também tornam maiores a toxicidade, particularmente relacionadas à neutropenia e à trombocitopenia (PASQUINI, 2001).

O interferon alfa foi o primeiro medicamento a induzir algum grau de redução de cromossomo Filadélfia na medula óssea. Foi introduzido no início dos anos 80 e se tornou o tratamento de escolha para pacientes não candidatos ao transplante de medula óssea (GOLDMAN, 2007).

2.5.C) Mesilato de Imatinibe (STI571)

A terapia da leucemia mielóide crônica foi revolucionada pela introdução do Imatinibe, o original inibidor da tirosino-quinase, que foi utilizado na clínica pela primeira vez em 1998 (DRUKER, 2001).

Inicialmente a fase pré-clínica moveu-se lentamente porque acreditava-se que a droga não seria um inibidor seletivo de tirosino-quinase envolvida na patogenia de células

leucêmicas, mas também de tirosino-quinases essenciais para a sobrevivência de células normais. Entretanto observou-se o contrário, evidenciando-se que o imatinibe agia inibindo especificamente o sítio de ligação para o ATP com a Abl quinase (DRUKER, 1996; DEININGER, 1997) e a fase clínica iniciou em paciente ditos resistentes ao interferon alfa em 1998.

O novo agente formulado para via oral induziu resposta citogenética em grande proporção de pacientes e apresentou limitada toxicidade. A dose máxima não foi estabelecida, mas a dosagem inicial de 400 mg/dia foi recomendada. Evidenciou-se que a droga é eliminada predominantemente pelo metabolismo hepático e que sua meia-vida seria de 18 horas, o que proporciona a administração única diária (KANTARJIAN, 2003).

O estudo IRIS (International Randomized Study of IFN- α plus ARA-C vs STI571) comparou prospectivamente a administração de 400 mg/dia de imatinibe com a combinação interferon-alfa e citarabina em pacientes sem tratamento prévio e em fase crônica em 1106 pacientes de 16 diferentes países em 2000 e publicou resultados preliminares em 2003. Depois de 12 meses de tratamento, o imatinibe foi associado com taxas significativamente mais elevadas de resposta citogenética (87% *versus* 35%) e resposta citogenética completa (76% *versus* 14%), assim como menores taxas de progressão (8% *versus* 26%) (O'BRIEN, 2003). Em cinco anos de seguimento os índices cumulativos de CHR (resposta hematológica completa) e CCyR (resposta citogenética completa) foram de 98% e 87% respectivamente. Estes números incluem pacientes que atingiram CHR ou CCyR, mas subsequentemente perderam resposta ou foram a óbito por causas não relacionadas a doença enquanto ainda respondiam a droga. O índice de pacientes que atingiu CCyR e continuaram em uso de imatinibe durante 5 anos foi de 68%. Quase noventa por cento (89,6%) dos pacientes que utilizaram imatinibe como primeira linha de tratamento apresentaram sobrevida livre de doença em 5 anos (GOLDMAN, 2007). Com bases nesses estudos, o imatinibe é agora considerado o tratamento-padrão nos pacientes portadores de LMC e que não têm indicação de transplante de células tronco alogênico.

Comparações recentes de sobrevida de pacientes tratados inicialmente com imatinibe com pacientes que receberam interferon-alfa em estudo multicêntrico francês e no MD

Anderson Center em Houston mostraram superioridade significativa dos pacientes tratados com imatinibe (ROY, 2006; KANTARJIAN 2006).

A dose recomendada pelo estudo IRIS para início de tratamento com imatinibe foi de 400 mg/dia, sendo esta a dose-padrão ainda aceita. Não há evidência que o início do tratamento com doses maiores ou aumento das doses em pacientes que já estão respondendo a terapia esteja associado com redução do risco de progressão da doença ou aumento da sobrevida, mas existem estudos que ainda pesquisam este aspecto (GOLDMAN, 2007).

2.5.C.1) Avaliação de resposta ao imatinibe em um paciente individual.

O *score* de Sokal continua sendo utilizado como preditor de resposta ao tratamento atualmente. Ele parece predizer a probabilidade de o paciente atingir CCyR e MMR (Resposta Molecular Maior) na era imatinibe (GOLDMAN, 2007). Novas técnicas laboratoriais que levam em consideração a expressão de genes estão sendo bastante eficazes em predizer resposta ao imatinibe (YONG, 2006; RADICH, 2006).

2.5.C.2) Efeitos adversos do imatinibe.

Alguns pacientes apresentam algum grau de toxicidade hematológica ao usar imatinibe 400 mg/dia e a proporção é maior com o aumento progressivo da dose (MARIN, 2002; DEININGER, 2003). A toxicidade pode assumir a forma de redução do número de células de uma única linhagem sanguínea ou pancitopenia. A causa desta mielossupressão ainda não foi bem evidenciada (GOLDMAN, 2007).

Efeitos tóxicos não-hematológicos podem ocorrer, como edema infra-orbital ou generalizado, dores ósseas ou articulares, rash cutâneo, alterações de enzimas hepáticas, hipopotassemia com níveis diminuídos de cálcio, 25-hidroxivitamina D. Ocasionalmente evidencia-se falência hepática (DEININGER, 2003; BERMAN, 2006). Na maioria dos casos, a interrupção do uso da droga é suficiente para correção dos efeitos tóxicos e a reintrodução da droga subsequentemente pode ser feita sem recorrência da toxicidade. Pode-se associar ou

não o uso de corticosteróides. No caso de pacientes julgados intolerantes a droga deve-se trocar o imatinibe por novos inibidores de tirosino-quinase (GOLDMAN, 2007).

Não há evidências consistentes de ocorrência de insuficiência cardíaca decorrente do uso de imatinibe. Aconselha-se evitar a concepção por alguns indícios de anormalidades fetais (GOLDMAN, 2007).

Em resumo, vários efeitos adversos diferentes podem ser atribuídos ao imatinibe, mas a maioria pode ser manejada com medidas relativamente simples. Todos os anos de experiência com imatinibe sugerem que os efeitos adversos sérios são raros (GOLDMAN, 2007).

2.5.C.3) Continuação do imatinibe em pacientes responsivos

Há evidências de que a incidência de progressão da doença estabiliza-se a cada ano de uso de imatinibe e não há indício de que a toxicidade aumenta com o passar do tempo. A maioria dos pacientes que para o uso da droga perdem em semanas ou meses a resposta que haviam adquirido. Estes fatos em conjunto sugerem que o melhor conselho para pacientes que respondem ao imatinibe é que continuem a droga indefinidamente, porém não se estabeleceu se deve ser com a dose-padrão (400 mg/dia) ou doses reduzidas (GOLDMAN, 2007).

Na maior série publicada 6, dos 12 pacientes, mostraram recaída da doença em menos de 5 meses depois da interrupção do tratamento, mas os outros 6 pacientes continuaram a apresentar remissão molecular completa durante, em média, 15 meses de seguimento (ROUSSELOT, 2007). Esta observação aumenta as perspectivas de que o imatinibe continuado por tempo suficiente poderia erradicar leucemia residual em alguns pacientes. Entretanto, estudos *in vitro* mostram que células medulares quiescentes são muito resistentes ao imatinibe (GRAHAM, 2002) e algumas parecem sobreviver por longo tempo mesmo em pacientes que atingiram resposta molecular completa (MICHOR, 2005).

2.5.C.4) Monitorando pacientes em uso de imatinibe.

A resposta ao imatinibe em pacientes recém-diagnosticados como portadores de LMC em fase crônica varia consideravelmente tanto na velocidade de resposta quanto no grau de redução da quantidade de doença (Figura 1). É lógico tentar achar um nível de resposta em diferentes momentos e tentar classificar os pacientes como respondedores à droga ou não. De uma forma geral a resposta ao tratamento ocorre na seguinte seqüência: primeiro retorno do baço ao tamanho normal e normalização do número de células sanguíneas, depois a caracterização da medula óssea como Filadélfia negativa e eventualmente a redução do número de transcritos BCR-ABL no sangue e medula para níveis baixos ou mesmo indetectáveis em um paciente (KAEDA, 2002). Há duas grandes vantagens em monitorar a resposta dos pacientes. Primeiro, o grau de redução da doença no corpo do paciente correlaciona-se inversamente com a probabilidade de subsequente progressão da doença (HUGHES, 2003), e é importante reconhecer o paciente que não responde bem à terapia ou que perde a resposta à mesma, a fim de revisar a estratégia terapêutica (BACCARANI, 2006).

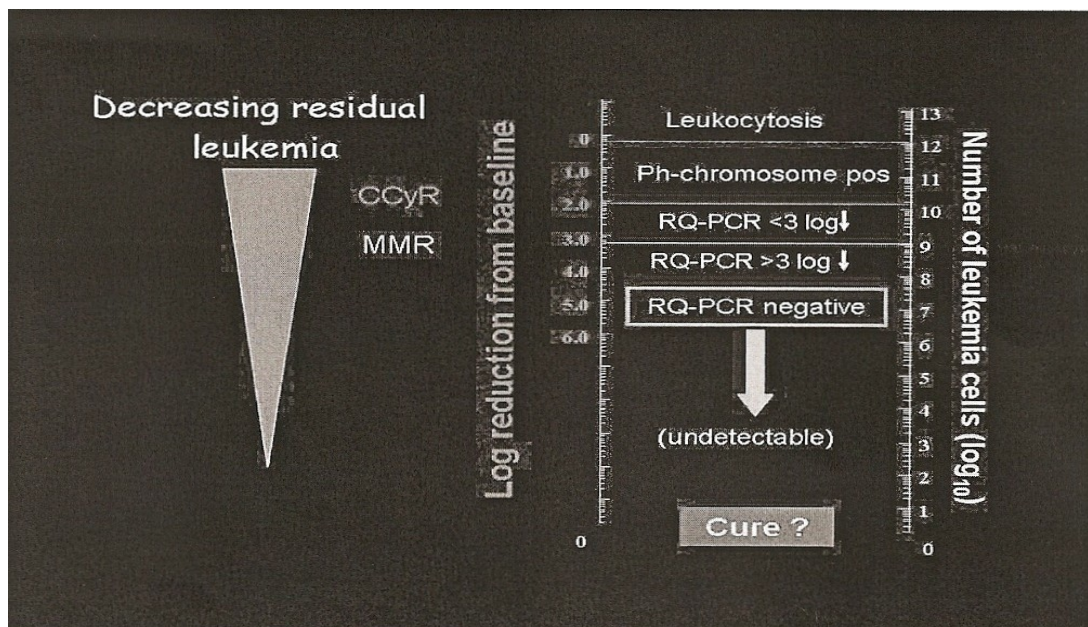


Figura 1: Representação esquemática da redução de doença residual em relação ao número de transcritos BCR-ABL no sangue periférico (escala à esquerda) e ao número estimado de células leucêmicas residuais no paciente (escala à direita).

Fonte: Goldman *et al*, 2007.

O método mais sensível para monitorar a quantidade de doença residual é a quantificação do número de transcritos BCR-ABL que pode ser feito através do sangue periférico, preferencialmente pela maior simplicidade e conveniência, ou medular. A metodologia envolve a reação em cadeia de polimerase quantitativa em tempo real (RQ-PCR) onde o número de transcritos BCR-ABL são correlacionados ao número de transcritos de um gene controle que é expressado tanto em células leucêmicas como em células normais. O resultado pode ser expresso de duas maneiras: através do índice de transcritos BCR-ABL em uma escala de $\log_{10} \times 100\%$ ou através da redução de log a partir de um *baseline* padronizado proveniente de resultados obtidos em séries de pacientes não tratados (HUGHES, 2003; HUGHES, 2006) (figura 2). Os esforços atuais atuam no sentido de criar uma padronização internacional para estes resultados, de tal forma que os resultados de um laboratório diagnóstico possam ser convertidos para uma escala internacional que seria aplicada mundialmente (GOLDMAN, 2007).

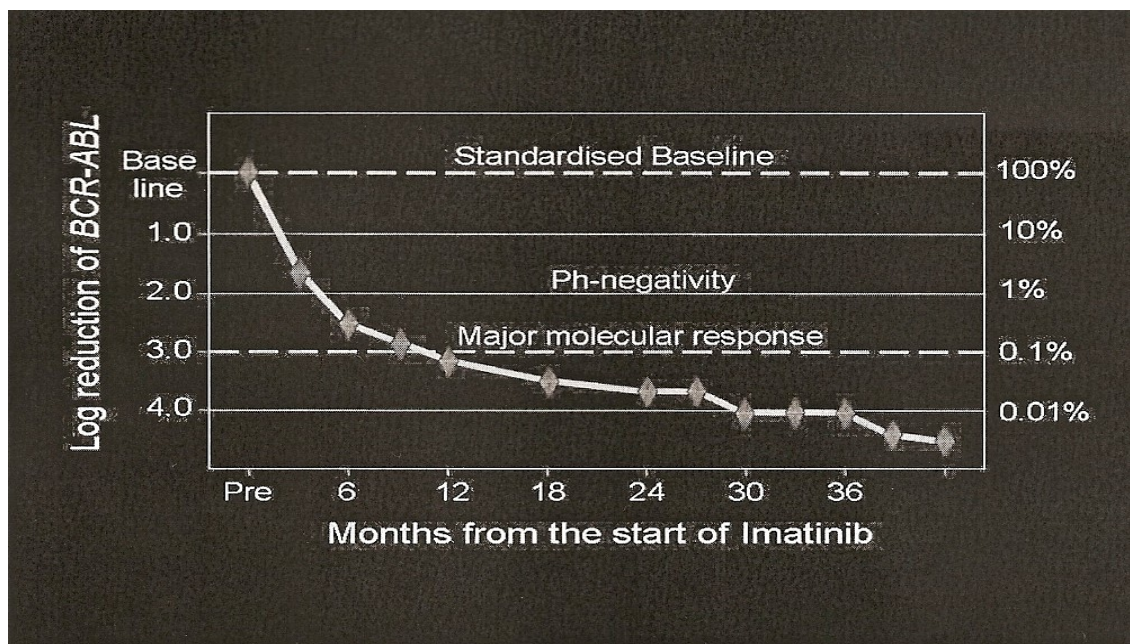


Figura 2: Representação esquemática da redução do número de transcritos BCR-ABL depois de iniciar uso de imatinibe na fase crônica da LMC. A escala mostra redução de LOG a partir de um *baseline* (escala à esquerda) e o índice do número de transcritos BCR-ABL em relação a um gene controle em porcentagem (escala à direita).

Fonte: Goldman *et al*, 2007.

Os pacientes devem realizar teste citogenético da medula óssea ao diagnóstico e repetir a cada 3 meses até atingir CCyR. Depois o teste citogenético da medula pode ser feito em intervalos de 1 ano. O número de transcritos BCR-ABL podem ser mensurados em intervalos de 3 meses após início do imatinibe, mas um valor pré-tratamento pode não ser muito informativo. Em pacientes com aumento de metáfases Filadélfia positivas na medula ou aumento do número de transcritos BCR-ABL, deveriam aumentar a frequência de monitorização (GOLDMAN, 2007). Portanto, a quantificação do BCR-ABL pode ser usada para monitorar a resposta clínica ao imatinibe, reduzindo a frequência de análises citogenéticas e, sobretudo, poupando os pacientes de freqüentes exames da medula que são invasivos e laboriosos (GOLDMAN, 2007).

2.5.C.5) Definição e manejo de falência de resposta ao imatinibe.

A literatura internacional sugere que pacientes que não respondem adequadamente ao imatinibe podem ser classificados no grupo de “falência” de resposta ou resposta sub-ótima (BACCARINI, 2006).

Tabela 3: Definição de falência ou resposta sub-ótima ao imatinibe.

TIME	FAILURE	SUBOPTIMAL RESPONSE	WARNINGS
Diagnosis	NA	NA	- High risk - Del(9q+) - Additional chromosome abnormalities in Ph-positive cells
3 months	- No hematologic response (HR) (stable disease or disease progression)	- Less than Complete HR (CHR)	
6 months	- Less than Complete HR (CHR) - No cytogenetic response (CyR) (Ph+ more than 95%)	- Less than Partial CyR (PCyR) (Ph+ more than 35%)	
12 months	- Less than PCyR (Ph+ more than 35%)	- Less than Complete CyR (CCyR)	- Less than major MoIR (MMoIR)
18 months	- Less than CCyR	- Less than MMoIR	
Any time	- Loss of CHR - Loss of CCyR - Mutation (ie T3151)	- ACA in Ph+ cells - Loss of MMoIR - Mutation	- Any rise in transcript level - Other chromosome abnormalities in Ph-negative cells

Fonte: Goldman *et al*, 2007.

Pacientes em falência de resposta devem ser considerados para mudança de tratamento e os pacientes classificados como resposta sub-ótima devem ser considerados para mudança na

estratégia terapêutica. Uma terceira categoria, “warnings”, é usada para identificar pacientes que por algum motivo espera-se que não respondam bem ao imatinibe. Esses pacientes podem fazer uso do imatinibe mas devem ser monitorados mais de perto do que os outros pacientes (GOLDMAN, 2007).

2.5.C.6) Resistência ao imatinibe.

O mecanismo de resistência difere de acordo se esta é primária ou secundária (HOCCHAUS, 2002; O'HARE, 2007).

A resistência primária ocorre em uma pequena proporção de pacientes recém-diagnosticados como portadores de leucemia mieloide crônica que nunca atingem resposta hematológica completa ou que nunca atingem resposta citogenética quando tratados com imatinibe, mesmo depois que a dosagem da droga aumenta para 600 ou mesmo 800 mg/dia. Isto pode ocorrer em consequência de uma heterogeneidade intrínseca a doença ou variações farmacocinéticas individuais (GOLDMAN, 2007).

A resistência secundária ocorre em uma minoria de pacientes que de início parecem responder ao imatinibe, atingem resposta citogenética ou mesmo resposta molecular maior e depois perdem esta resposta. Esta seqüência de eventos é mais comum em pacientes que iniciam tratamento em fases avançadas da LMC. Em alguns casos, pensa-se que a resistência secundária deve-se a amplificação do gene BCR-ABL com consequente *over-expression* da oncoproteína BCR-ABL. Em outros casos a resistência deve-se a *over-expression* da glicoproteína-P. Em uma grande proporção de pacientes que desenvolvem resistência secundária ao imatinibe sub- clones Filadélfia-positivos caracterizados por pontos de mutações no domínio BCR-ABL têm sido identificados e estão frequentemente associados com reativação da atividade enzimática desregulada da proteína BCR-ABL. Tais mutações são achadas mais comumente em pacientes tratados em fase avançada do que na fase crônica (GOLDMAN, 2007).

Pacientes com falência de tratamento devem ser pesquisados para avaliar a presença de mutações no domínio BCR-ABL (GOLDAMAN, 2007).

2.5.C.7) O que fazer para pacientes com resistência ao imatinibe que estão em fase crônica

O primeiro passo é definir se realmente o paciente adere ao tratamento prescrito. O médico deve ao máximo excluir a possibilidade de o paciente não estar usando a medicação ou de usá-la de forma intermitente ou dosagem reduzida. O próximo passo consiste em aumentar a dosagem da droga para 600 ou 800 mg/dia, pois isto deve induzir ou re-induzir resposta citogenética. Entretanto, muitos pacientes não toleram a dosagem de 800 mg/dia (KANTARJIAN, 2003; MARIN, 2003).

Pacientes que se enquadram em critério citogenético para resistência mesmo ao utilizarem dose de 800 mg/dia de imatinibe devem ser considerados para uso de inibidores de tirosino-quinase de segunda geração. Deve-se pensar, nesses casos, em mutações. Se não há evidência de mutações pode-se utilizar dasatinib ou nilotinib como terapia secundária. Em caso de presença de mutação, há evidências de que a resposta a essas duas drogas são insatisfatórias e deve-se pensar em trocar o tratamento para hydroxycarbamida, interferon-alpha ou cytarabina (GOLDMAN, 2007). O novo inibidor de tirosino-quinase MK-0457 pode ser eficaz em pacientes com mutações do domínio quinase (GILE, 2007).

Em pacientes com leucemia resistente ao imatinibe que sejam relativamente jovens e que possuam doador HLA- compatível, a possibilidade de transplante de medula deve ser considerada. Esta opção é preferida em relação ao uso de intensa quimioterapia em pacientes que apresentem mutações (JABBOUR, 2006). Não há evidências de que tratamento prévio com imatinibe em pacientes candidatos ao TMO aumente o risco de mortalidade (DEININGER, 2006; OEHLER, 2007), mas a experiência ainda é limitada.

De forma sucinta, pacientes que falham ao uso de imatinibe e não são indicados ao TMO podem utilizar dasatinib ou nilotinib. Para aqueles com possíveis doadores compatíveis,

não há recomendação direta atualmente. Uma possibilidade é administrar um inibidor tirosino-quinase de segunda geração por um período de tempo, por exemplo 6 ou 9 meses, e, na ausência de resposta mantida, proceder ao TMO.

2.5.D) Transplante de medula óssea

O transplante de medula óssea (TMO) constitui o método mais eficiente para induzir a remissão citogenética e molecular completa, determinando longa sobrevida e provavelmente cura em 70% dos pacientes. No entanto, este procedimento se aplica a pacientes que tenham menos de 55 anos e possuam doador HLA-compatível (PASQUINI, 2001). São identificados 5 principais fatores prognósticos para sobrevida após TMO: tipo de doador (aparentado *versus* não relacionado), idade do receptor, o estágio da doença, o sexo do doador e do receptor (mesmo ou diferente), e o intervalo entre o diagnóstico e o transplante (GRATWOHL, 1998).

A toxicidade e o risco de morte associado ao TMO aumentam com a idade. Somente 45% dos pacientes com LMC têm menos de 60 anos (a idade máxima para realização de transplantes em muitos centros) no momento do diagnóstico. Desses pacientes, somente 30% possuem doador HLA-compatível, e aproximadamente 80% do restante apresentam um doador aceitável não relacionado. Logo, o transplante é uma opção para aproximadamente 40% dos pacientes com LMC (PEGGS, 2003).

O TMO, que é potencialmente curativo em pacientes selecionados, portadores de LMC, é mais eficaz durante a fase crônica (GRATWOHL, 2006), quando está associado de 40 a 80% com três a cinco anos de taxas de sobrevida. A mortalidade relacionada aos transplantes varia de 5 a 10% dos casos, dependendo da idade do paciente, se o doador é ou não parente, do grau de compatibilidade, da positividade do paciente, dos esquemas quimioterápicos preparatórios e pós-transplantes e da experiência da instituição. A maioria dos estudos descreve taxas de três a cinco anos de sobrevida em 50 a 60% dos casos com taxas de recidiva menores de 20% (KANTARJIAN, 2005).

O risco de recidiva apresenta um platô por volta de 5 a 7 anos pós-transplante. Os dois fatores mais significativos que influenciam a sobrevida são: a idade do paciente e a fase da doença. As taxas de sobrevida livre de doença são de 40 a 80% na fase crônica da LMC, de 15 a 40% na fase acelerada da LMC, e de 5 a 20% na fase blástica da LMC. A toxicidade dos esquemas pré-operatórios é observado em 100% dos pacientes. A doença do enxerto versus hospedeiro aguda ocorre entre 10 a 60% dos pacientes e é causa de morte entre 10 a 15% dos casos (KANTARJIAN, 2005).

A principal limitação do transplante de células-tronco alogênico é a disponibilidade de doadores relacionados.

No início no século XXI a LMC constituía-se na mais freqüente indicação para TMO na Europa e havia um consenso em relação a maior precocidade possível para sua realização. Esta estratégia mudou depois do advento do imatinibe. Para muitos, o transplante precoce não é mais a primeira escolha no manejo da LMC, devendo-se a isso o declínio no número de transplantes em pacientes portadores de LMC depois do advento do imatinibe (GRATWOHL,2006).

2.5.E) Tratamento da fase acelerada e blástica

O transplante de células-tronco alogênico é a única terapia curativa para a fase acelerada e blástica da LMC. As taxas de cura se encontram nas faixas de 5 a 20% e 15 a 40% respectivamente. Além do transplante de células-tronco, o imatinibe é o único agente aprovado para a fase acelerada ou blástica da LMC. O tratamento isolado com imatinibe obtém bons resultados na fase acelerada da LMC, mas não na fase blástica (KANTARJIAN, 2005). O uso concomitante de IFN e agentes citostáticos é capaz de induzir remissão hematológica ocasionalmente, porém remissão citogenética é improvável, sendo esses índices inferiores durante a crise blástica (PASQUINI, 2001).

2.6) DOENÇA RESIDUAL MÍNIMA

As células leucêmicas residuais que escapam a quimioterapia ou dos regimes de condicionamento pré-transplantes estabelecem a fonte para a recaída da LMC, o que enfatiza a importância clínica da detecção da doença residual mínima (DRM) (LION, 1994), definida como um pequeno número de células leucêmicas que não podem ser detectadas por análise morfológica ou citogenética (MIYAMURA, 1993).

A expressão do RNAm de fusão BCR-ABL na medula óssea ou no sangue periférico pode ser usada como uma medida de DRM em pacientes com LMC. Expressões consistentemente baixas ou decrescentes constituem um fator de bom prognóstico (BARBANY, 2000).

O grau de redução na carga tumoral após a terapia é um fator prognóstico importante para pacientes com LMC (HEHLMANN e HEIMPEL, 1996). Assim, o objetivo principal da análise da DRM em pacientes LMC é determinar a resposta ao tratamento e permitir o diagnóstico precoce de recaída em nível molecular (HOCCHAUS, 2002).

Pacientes com LMC em apresentação ou recaída geralmente tem um volume total maior que 10^{12} células malignas (CLARKSON e STRIFE, 1993) e, devido as técnicas de citogenética convencionais, FISH, e Western Blot terem uma sensibilidade máxima de 1%, um paciente com resultado negativo pode abrigar até 10^{10} células residuais. Desta forma, a técnica RT-PCR para RNAm BCR-ABL é considerada o ensaio mais sensível no contexto da análise residual (HOCCHAUS, 2002) e tendo em vista os valores limitados do PCR qualitativo para monitorar pacientes LMC após a terapia, ensaios PCR quantitativos possibilitando o monitoramento da cinética residual do transcrito BCR-ABL foram desenvolvidas para monitorar pacientes após TMO (CROSS, 1993), terapia com interferon alfa (LION, 1995) e mesilato de imatinibe (STENTOFT, 2001; WANG, 2002).

3) METODOLOGIA

3.1) TIPO DE PESQUISA

Foi realizado estudo observacional retro-prospectivo descritivo.

3.2) LOCAL

A pesquisa foi realizada no Hospital Ophir Loyola, local em que foi feita a coleta de dados nos prontuários médicos dos pacientes pertencentes ao estudo, e na Fundação HEMOPA, local em que ocorreu coleta de sangue da população amostral e realização de reação em cadeia da polimerase quantitativa em tempo real (RQ-PCR).

Instituição: Universidade federal do Pará, Fundação HEMOPA (Hemocentro do Pará) e Hospital Ophir Loyola.

3.3) POPULAÇÃO DO ESTUDO

Entre Mai/2002 e Nov/2007, foram estudados 44 pacientes com LMC na fase crônica, atendidos no serviço de Hematologia do Hospital Ophir Loyola. Todos os pacientes receberam tratamento de segunda linha com imatinibe na dose de 400 mg/dia, conforme critérios de intolerância ao interferon previstos na portaria SAS 431 de 2001 do Ministério da Saúde do Brasil.

Foram definidos dois grupos: os que receberam tratamento precoce com imatinibe (definido como tempo entre diagnóstico de LMC e início do tratamento com imatinibe <1 ano) e os que receberam tratamento tardio (tempo entre diagnóstico e início do imatinibe >1

ano). A taxa de remissão molecular maior (RMM) foi definida como a redução de no mínimo 3 logs no nível de transcrito *BCR-ABL*.

Os pacientes foram informados sobre a pesquisa e, ao concordarem em participar, assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice 1)

3.3.A) Critérios de Inclusão

Pacientes admitidos no Hospital Ophir Loyola, com diagnóstico clínico, hematológico e molecular de LMC em tratamento com mesilato de imatinibe, mediante anuência prévia do sujeito da pesquisa e/ou de seu representante legal, após explicitação completa e pormenorizada da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos e seus potenciais riscos que possa acarretar, formulada em um termo de consentimento livre e esclarecido, autorizando sua participação voluntária na pesquisa.

3.3.B) Critérios de exclusão

A exclusão de pacientes deu-se mediante recusa em participar da pesquisa ou retirada de consentimento concedido previamente, o que poderia ocorrer em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma ou prejuízo ao seu cuidado. Os critérios de exclusão estenderam também aos pacientes em uso de outros medicamentos para LMC.

3.4) COLETA DE DADOS

Para a parte retrospectiva da pesquisa, foram analisados os prontuários de acompanhamento médico dos pacientes no Hospital Ophir Loyola, observando-se os dados

clínicos (sinais e sintomas da doença, bem como possíveis efeitos adversos do uso de Mesilato de Imatinibe) e hematológicos (número de glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas) no dia mais próxima à realização do exame RT-PCR no HEMOPA, de tal forma que a clínica do paciente pudesse ser associada ao máximo ao quadro molecular do mesmo. A dose de Imatinibe administrada ao paciente também era observada nesta coleta. Os transcritos considerados foram os observados ao diagnóstico. Esta porção retrospectiva correspondeu a informações a cerca do curso da terapia a partir de janeiro de 2002.

Para a parte prospectiva foi preenchido pelas médicas Hematologistas do Hospital Ophir Loyola um protocolo de pesquisa contendo o histórico de tratamento (Apêndice 2) quando o paciente era incluso ao estudo, bem como era preenchido um protocolo de pesquisa para acompanhamento clínico do paciente (Apêndice 3) no dia em que fosse solicitado ao paciente que realizasse o PCR na Fundação HEMOPA. Ao final da pesquisa, todos os pacientes possuíam uma ficha de histórico do tratamento e fichas de acompanhamento clínico em quantidade de acordo com o número de vezes que tivessem realizado PCR no HEMOPA a partir do início do estudo.

Todos esses dados coletados foram inclusos em programa criado no HEMOPA cuja explicitação se faz abaixo.

Sobre o programa.

O programa foi desenvolvido na linguagem Visual FoxPro com banco de dados nativo da própria linguagem. O processo de cadastramento dos dados realizava-se em uma estação de trabalho na Fundação HEMOPA e segue as seguintes etapas:

Cadastro de pacientes/amostras – o programa possui uma tela para cadastrar a amostra no momento de sua entrada no laboratório de biologia molecular. Nesta tela eram informados dados dos pacientes e da amostra, bem como resultado de exames executados nessa amostra.

3.5) PROCEDIMENTOS

Foram coletadas, de cada paciente, amostras de 5 mL de sangue periférico em tubo estéril contendo EDTA (anticoagulante etil-enediaminetetra-ácido acético) em intervalos de aproximadamente 6 meses. O material coletado foi utilizado para realização de hemograma e PCR quantitativo em tempo real para o gene quimérico BCR-ABL, técnica realizada no Laboratório de Biologia Molecular da Fundação HEMOPA.

Foi utilizado o método de RT-PCR (TaqMan, Applied Biosystems) através de quantificação relativa da expressão de *BCR-ABL* em relação ao gene controle *ABL*, de acordo com Lemos, et al. (2005). O gene controle *ABL* foi utilizado de acordo com recomendação do *Europe Against Cancer* (EAC) (BEILLARD et al., 2003; GABERT et al., 2003).

3.6) ANÁLISE ESTATÍSTICA

Análise univariada pelo método de regressão logística simples foi utilizada para calcular a probabilidade de RMM nos grupos que receberam tratamento precoce e tardio. A diferença entre o tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento com imatinibe nos grupos com e sem RMM foi avaliada através do teste *t* de Student para amostras independentes. A sobrevida com manutenção da RMM foi estimada através do método de Kaplan-Meier, considerando evento favorável a redução de ≥ 3 logs da expressão de *BCR-ABL*. Todas as hipóteses foram testadas considerando-se nível de significância bicaudado de 5%.

4) RESULTADOS

Dos 44 pacientes estudados, 18 (41%) eram homens e 26 (59%) mulheres. A idade variou entre 22 e 76 anos com mediana de 49 anos. Em 16 pacientes (37%), o tempo entre diagnóstico de LMC e início do tratamento com imatinibe foi <1 ano, e em 26 pacientes (63%), esse tempo foi >1 ano.

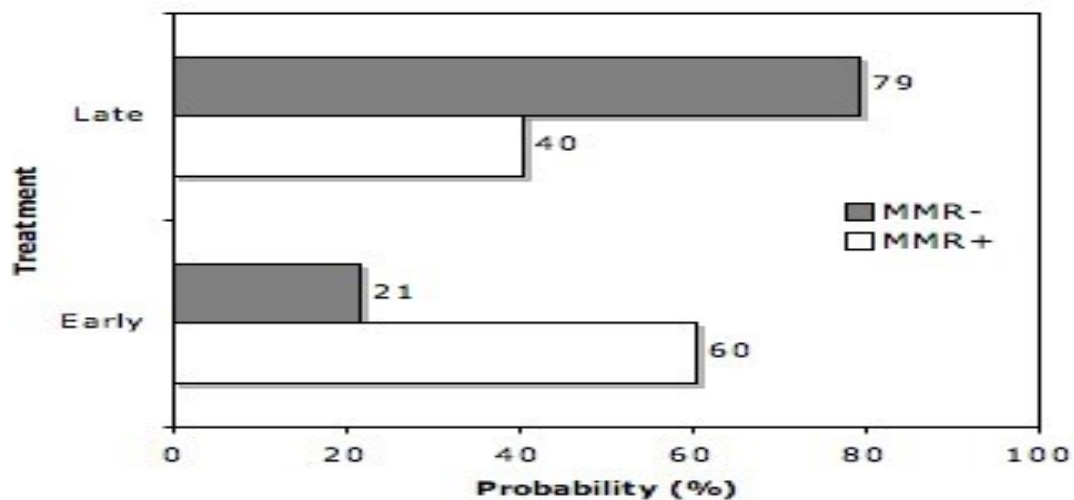


Figura 7. Análise univariada para probabilidade de alcance ou não de resposta molecular maior em início precoce ou tardio do tratamento com mesilato de imatinibe ($P=0,012$, *odds ratio*=5,75). RMM-: grupo de pacientes que não obtiveram RMM em um ano ou perderam resposta molecular, RMM+: grupo de pacientes que alcançaram redução igual ou maior que 3 logs em um ano de tratamento.

Fonte: Banco de dados

O grupo dos pacientes que recebeu tratamento precoce com imatinibe apresentou probabilidade de 60% de entrar em RMM, enquanto que no grupo que recebeu tratamento tardio, a probabilidade de RMM foi de 40%. A probabilidade de não reduzir 3 logs no nível de transcrito *BCR-ABL* até 1 ano ou de perder a RMM foi maior nos pacientes que iniciaram o tratamento tardiamente (79%) do que nos pacientes que iniciaram o tratamento até 1 ano após o diagnóstico (21%, $P=0,012$, *odds ratio*=5,75) (Figura 7).

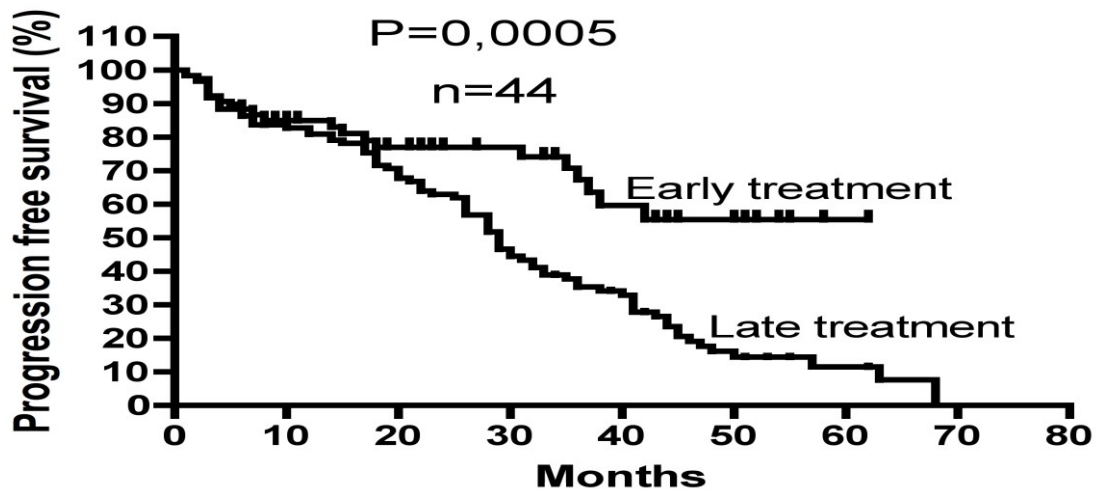


Figura 8. Análise de Kaplan-Meier da sobrevida com resposta molecular maior sustentada. Probabilidade de dois grupos, tratamento precoce e tardio de manterem a resposta molecular maior (RMM).

Fonte: Banco de dados.

Os pacientes que entraram em RMM apresentaram probabilidade de 80% de se manterem em RMM ao trigésimo mês caso tenham iniciado o tratamento precoce com imatinibe. Por outro lado, essa probabilidade é de apenas 44% nos pacientes que receberam tratamento tardio ($P=0,0005$) (Figura 8).

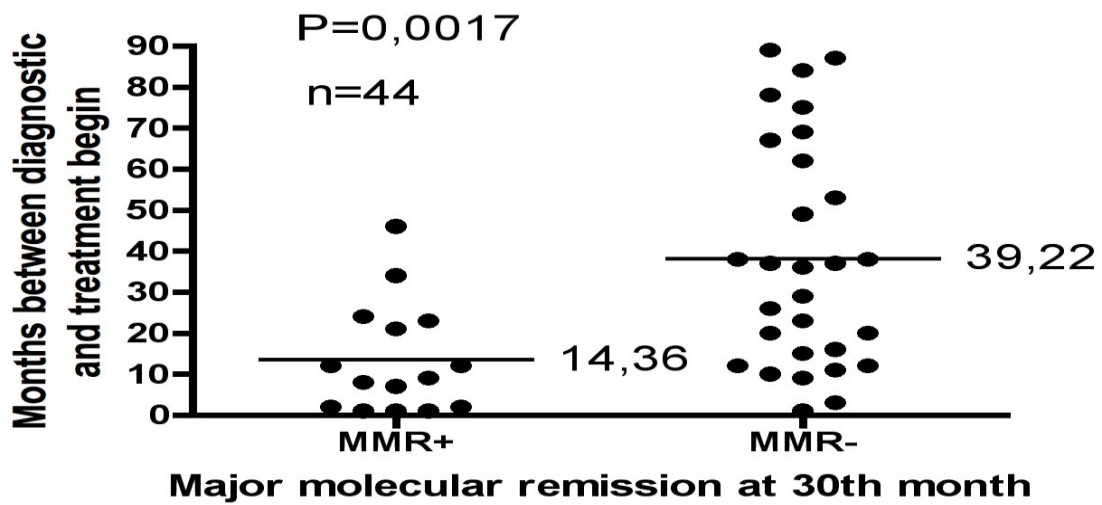


Figura 9. Médias do tempo em meses entre o diagnóstico e início do tratamento em dois grupos, que mantiveram e não mantiveram manutenção da RMM ao trigésimo mês de tratamento.

Fonte: Banco de dados.

Os pacientes que mantiveram RMM ao trigésimo mês de tratamento começaram o uso do imatinibe em torno de 1 ano após o diagnóstico, com média de 14,4 meses (DP±13,6) (Figura 9).

5) DISCUSSÃO

Ao se analisar a probabilidade de sobrevida livre de progressão da doença em manutenção de RMM+ pôde-se constatar diferença significativa ($p=0,0005$) entre os grupos de tratamento precoce e tardio com Imatinibe (Figura 8). No grupo de tratamento precoce observaram-se dois platôs: o primeiro de 17 à 34 meses e o segundo de 42 até mais de 60 meses de tratamento, sendo que neste último os pacientes apresentaram probabilidade de 55% de se manterem em RMM com tendência a permanência deste índice nos meses subsequentes. Entretanto, o grupo de terapêutica tardia com a droga apresentou queda acentuada e progressiva na probabilidade de sobrevida, sendo de apenas 10% aos 60 meses de

tratamento e contínua tendência a decrescer. Ressalta-se essa diferença significativa aos 60 meses de tratamento, ponto chave na avaliação de sobrevida em pacientes com câncer.

No estudo IRIS 2003 (Hughes et al., 2003), foi reportado que 39% dos pacientes com LMC em fase crônica, tratados em primeira linha com imatinibe, tiveram redução de 3 logs no nível de transcrito *BCR-ABL* no primeiro ano de tratamento. Além disso, os pacientes com resposta molecular apresentaram baixo risco de progressão nos 12 meses seguintes. No presente estudo, a taxa de RMM foi de 31%, e a duração média dessa resposta foi de 26 meses (DP±15). É possível que a diferença nas taxas de RMM entre o estudo IRIS e o presente trabalho seja atribuída à diferença no tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento com imatinibe. No estudo IRIS 2003, pacientes com LMC recém diagnosticada receberam tratamento com imatinibe em primeira linha. Na presente pesquisa o imatinibe foi usado como tratamento de segunda linha, sendo o tempo médio decorrido entre o diagnóstico e o início do imatinibe no grupo com resposta molecular de 21,1 meses (DP ±28,2). Estudo conduzido por Aziz *et al.* (2007), no Paquistão, considerou que a biologia da LMC não é diferente nos pacientes paquistaneses daquela de pacientes de países em desenvolvimento, mas as normas locais que regulam a terapêutica podem atrasar o início do tratamento, assim como ocorre com os pacientes brasileiros, prejudicando os resultados em relação à taxa de resposta molecular, que poderiam ser próximos às do estudo IRIS 2003.

Matsuo *et al.* (2007) analisaram 99 pacientes com LMC em fase crônica tratados com imatinibe, sendo um grupo formado por 43 pacientes com LMC recém diagnosticada e 56 pacientes com tratamento anterior. As taxas de sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP) foram, respectivamente, de 88,7% e 85,2% no primeiro grupo e de 79,8% e 76,6% no segundo, ambos no primeiro ano de tratamento. Como não foram observadas diferenças estatisticamente significativas em nenhum dos desfechos clínicos, os autores concluíram que não há diferença entre iniciar o tratamento em primeira linha ou em pacientes que tenham sido tratados anteriormente com interferon ou hidroxiuréia. Entretanto, os autores não relataram o tempo entre diagnóstico e o início do tratamento, sugerindo que o tempo decorrido naqueles pacientes com tratamento anterior não foi suficiente para produzir diferença significativa.

Roy *et al* (2006) realizaram um estudo a longo prazo avaliando a resposta de pacientes com LMC tratados com IFN-alfa mais citarabina e comparando com pacientes tratados com imatinibe. Os dois grupos eram similares sendo compostos por pacientes recém-diagnosticados (menos de 6 meses a partir do diagnóstico citogenético) em fase crônica que foram randomizados. O seguimento foi de 42 meses. Foi evidenciado que a resposta do grupo tratado com imatinibe é superior ao outro grupo em relação a resposta citogenética (o que prediz resposta molecular) e sobrevida livre de progressão da doença. Nos dois grupos, o alcance de resposta citogenética maior aos 12 meses de tratamento conferiu vantagem de sobrevida aos pacientes. Uma relação similar foi observada em pacientes tratados com imatinibe que atingiram resposta citogenética maior. Entretanto, apenas 14% dos pacientes tratados com interferon alfa atingiram resposta citogenética completa. Logo, constatou-se que o alcance de um estado mínimo de doença cedo é fator independentemente associado a melhores índices de sobrevida. Então, o considerável maior índice de resposta citogenética completa em um ano de terapia com imatinibe contribuiu para melhores índices de sobrevida aos 36 meses de seguimento. A superioridade do imatinibe em relação a combinação IFN-alfa mais ARA-C foi observada em todas as categorias do score de risco Sokal. Logo, neste estudo constatou-se que o elevado índice de resposta citogenética maior e sobrevida livre de doença foi suficientemente convincente para enfatizar o papel central do imatinibe no algoritmo terapêutico dos pacientes recém diagnosticados em fase crônica.

Comparações históricas prévias também evidenciam melhor sobrevida em pacientes tratados com imatinibe. Kantarjian *et al* (2003) analisaram resultados com terapia com imatinibe em pacientes recém diagnosticados em fase crônica em comparação a pacientes que receberam diferentes regimes de tratamento com interferon-alfa. Em todos os casos houve melhor resposta com imatinibe. Uma outra comparação foi feita entre pacientes em fase crônica tardia e com pacientes tratados com imatinibe depois de falência de resposta ao interferon-alfa. Em ambas as análises a terapia com imatinibe constituiu-se em fator prognóstico de sobrevida favorável independente de outros fatores.

Neste trabalho todos os pacientes receberam tratamento anterior com outra droga devido à legislação federal brasileira que não autorizava o tratamento com Imatinibe em primeira linha. Entretanto, em 23 de junho de 2008, data em que a fase clínica de coleta de dados desta pesquisa já havia terminado, foi aprovada e passou a vigorar a Portaria Número 347 do

Ministério da Saúde (alteração da Portaria SAS 431 de Outubro de 2001) que autoriza o uso do Mesilato de Imatinibe em primeira linha no tratamento de pacientes com LMC.

Devido à grande variação no tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento com imatinibe, chegando a 192 meses, foi possível definir dois grupos distintos de acordo com essa variável. No grupo que recebeu tratamento precoce com imatinibe, a probabilidade de evolução com RMM foi significativamente maior ($P=0,012$) do que no grupo que recebeu tratamento tardio (Figura 7). Este achado pode ser considerado suficiente para indicar o tratamento em primeira linha com o mesilato de imatinibe no Brasil.

Hocchaus *et al.* (2008) analisaram 454 pacientes com diagnóstico confirmado de LMC em fase crônica após falência de tratamento com IFN-alfa e que, então, iniciaram tratamento com imatinibe. A média de tempo do diagnóstico ao início do uso da droga foi de 34 meses e a média de duração de tratamento com a mesma foi de 65 meses. A média de sobrevida após seguimento de 6 anos era de 76%, o que pode ser confrontado com dados que mostram índice de mortalidade de 15% a 20% ao ano antes da era imatinibe. A maioria dos pacientes atingiu resposta citogenética, havendo prolongamento do índice de sobrevida. Não foi feita análise molecular. Logo, assim como no presente trabalho, evidencia-se que há resposta ao imatinibe iniciado tardiamente e que os índices de resposta e sobrevida livre de doença desses pacientes são melhores do que os apresentados por outros tratamentos na era pré-imatinibe, porém são consideravelmente inferiores aos índices dos pacientes que iniciam precocemente a terapia com a droga como primeira linha.

O tempo decorrido desde o diagnóstico e que caracteriza o tratamento tardio ou precoce não está definido na literatura. Verificamos que os pacientes que mantiveram RMM ao trigésimo mês começaram o tratamento em torno de 1 ano após o diagnóstico (média 14,4 meses, $DP\pm 13,6$) (Figura 9). Evidenciamos também que os pacientes tratados com imatinibe até 1 ano após o diagnóstico de LMC têm probabilidade de 80% de se manterem em RMM ao trigésimo mês de tratamento, enquanto que no grupo tratado tardiamente, essa probabilidade cai para 44% (Figura 8).

Portanto, considerando os resultados apresentados neste trabalho, sugerimos que 12 meses pode ser o tempo limite para iniciar o tratamento de LMC com imatinibe e que a partir desse tempo aumenta a probabilidade do paciente não sustentar a RMM.

6) CONCLUSÃO

Concluí-se que pacientes que iniciam terapia precocemente (< 1 ano após diagnóstico) tratamento para LMC com mesilato de imatinibe apresentam melhores índices de resposta e de sobrevida livre de eventos do que o grupo de tratamento tardio. O tempo entre o diagnóstico e o início do uso da droga pode ser considerado um fator prognóstico.

A literatura internacional, assim como este trabalho, evidenciam que o uso de imatinibe no manejo da LMC isoladamente já apresenta melhores respostas do que as terapias prévias a era imatinibe e que otimiza-se ainda mais o uso dessa droga quanto menor o tempo de início do uso da medicação.

Partindo-se do princípio que os profissionais da saúde e o governo devem proporcionar a melhor e mais eficaz terapia a seus pacientes e que a medicina baseada em evidências é fator chave para elucidação das terapias mais benéficas aos mesmos, este trabalho ratifica a importância da Portaria 347 de Junho de 2008 como fundamental para otimização do tratamento dos pacientes com leucemia mielóide crônica.

REFERÊNCIAS

AYRES M. et al. BioEstat 4.0: Aplicações Estatísticas nas áreas das ciências biológicas e médicas. Belém, Sociedade Civil Mimirauá, Brasília CNPQ, 2005.

AZIZ Z, IQBAL J, AKRAM M, SAEED S. Treatment of chronic myeloid leukemia in the imatinib era: perspective from a developing country. **Cancer**, v. 109, p.1138-45. 2007.

BACCARANI M., SAGLIO G., GOLDAMAN J. et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia. Recommendations from an expert panel on behalf of the European Leukemia-net. **Blood**, v.108, p.1809-1820. 2006.

BARBANY G., HAGBERG A., OLSSON-STTROMBERG U., et al. Manifold-assisted reverse transcription-PCR with real-time detection for measurement of the BCR-ABL fusion transcript in chronic myeloid leukemia patients. **Clinical Chemistry**, v.46, n.7, p.931-920. 2000.

BEILLARD E, PALLISGAARD N, VAN DER VELDEN VH, BI W, DEE R, VAN DER SCHOOT E, DELABESSE E, MACINTYRE E, GOTTARDI E, SAGLIO G, WATZINGER F, LION T, VAN DONGEN JJ, HOKLAND P, GABERT. Evaluation of candidate control genes for diagnosis and residual disease detection in leukemic patients using 'real-time' quantitative reverse-transcriptase polymerase chain reaction (RQ-PCR) - a Europe against cancer program. **Leukemia**. 2003, 17: 2474-86.

BERMAN E., NICOLAIDES M., MAKI R.G., et al. Altered bone and mineral metabolism in patients receiving imatinib mesylate. **New Engl J Med**, v.354, p.2006-2013. 2006.

BRANDFORD S., HUGHES T.P., RUDZKI Z. Monitoring chronic myeloid leukemia therapy by real-time quantitative PCR in blood is a reliable alternative to bone marrow cytogenetics. **Br J Haematol**, v.107, p.587-599. 1999.

BRANDFORD S, WALSH S, ET AL. Detection of BCR-ABL mutations in patients with CML treated with imatinib is virtually always accompanied by clinical resistance, and mutations in the ATP phosphate-binding loop (P-loop) are associated with a poor prognosis. **Blood**;102:276-83. 2003.

BRANDFORD S., RUDZKI Z., HARPER A., et al. Imatinib produces significantly superior molecular responses compared to interferon alfa plus cytarabine in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase. **Leukemia**, v.17, p.2401-9. 2003.

CLARKSON B. & STRIFE A. Linkage of proliferative and maturational abnormalities in chronic myelogenous leukemia and relevance to treatment. **Leukemia**, v.7, p.1683-1721. 1993.

COLOMBAT M., FORT M., CHOLLET C. et al. Molecular remission in chronic myeloid leukemia patients with sustained complete cytogenetic remission after imatinib mesylate treatment. *Haematologica*, v.91, p.162-168, 2006

CORTES J, TALPAZ M, et al. Molecular responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase treated with imatinib mesylate. *Clin Cancer Res* v.11, p.3425-32, 2005.

CROSS N.C.P., LIN F., CHASE A, BUNGEY J., et al. Competitive PCR to estimate the number of BCR-ABL transcripts in chronic myeloid leukemia patients after bone marrow transplantation. **Blood**, v.82, p.1929-1936. 1993.

CROSS N.C.P., et al. Minimal residual disease after allogeneic bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia in first chronic phase correlations with acute graft-versus-host disease and relapse. **British Journal of Haematology**, v.84, p.64-74, 1993.

DEININGER M.W.M., GOLDMAN J.M, LYDON N., MELO J.V. The tyrosine kinase inhibitor CGP57148B selectively inhibits the growth of BCR-ABL positive cells. **Blood**, v.90, p.3691-3698, 1997.

DEININGER M.W., O'BRIEN S.G., FORD J.M., et al. Practical management of patients with chronic myeloid leukemia receiving imatinib. **J Clin Oncol**, v.21, p.1637-1647. 2003.

DEININGER M., SCHLEUNING M., GREINIX H., SAYER H., FISCHER T. et al. The effect of prior exposure to imatinib on transplant-related mortality. **Haematologica** 2006, v.91, p.452-459. 2006.

DEININGER M, BUCHDUNGER E, DRUKER B. The development of imatinib as a therapeutic agent for chronic myeloid leukemia. **Blood**. v.105, p. 2640-2653, 2005.

DRUKER B.J., TAMURA S, BUCHDUNGER E et al. Effects of a selective inhibitor of the ABL tyrosine kinase on the growth of BCR-ABL positive cells. **Nature Medicine**. v.2, p.561-566. 1996.

DRUKER B.J., TALPAZ M., RESTA D.J. et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. **New Engl J Med.** V.344, p. 1031-1037. 2001.

FOIRETOS T., NILSSON G., AMAN P. et al. Clinical impact of breakpoint position within M-BCR in chronic myeloid leukemia. **Leukemia**, v.7, p.1225-1231. 1993.

GABERT J, BEILLARD E, VAN DER VELDEN VH, BI W, GRIMWADE D, PALLISGAARD N, BARBANY G, CAZZANIGA G, CAYUELA JM, CAVE H, PANE F, AERTS JL, DE MICHELI D, THIRION X, PRADEL V, GONZALEZ M, VIEHMANN S, MALEC M, SAGLIO G, VAN DONGEN JJ. Standardization and quality control studies of 'real-time' quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction of fusion gene transcripts for residual disease detection in leukemia - a Europe Against Cancer program. **Leukemia**. 2003, 17: 2318-57.

GARICOCHEA B. Biologia das células neoplásicas. Dinâmica da proliferação celular. Recaída, remissão e doença residual mínima. In: ZAGO M.A.; FALCÃO R.P & PASQUINI R. **Hematologia – Fundamentos e prática**. São Paulo. Atheneu, 2001, p.359-366.

GARICOCHEA B., ZAGO M.A. Bases moleculares e citogenéticas. Oncogenes e antioncogenes. In: ZAGO M.A.; FALCÃO R.P & PASQUINI R. **Hematologia – Fundamentos e prática**. São Paulo. Atheneu, 2001, p.367-381.

GILES F., CORTES J., JONES D. et al. MK-0457, a novel kinase inhibitor, is active in patients with chronic myeloid leukemia or acute lymphocytic leukemia with the T315I BCR-ABL mutation. **Blood**, v.109, p.500-502. 2007.

GOLDMAN, J. M. How I treat CML chronic myeloid leukemia in the imatinib era. **Blood** First edition paper, pré-publicação online em 12 de julho de 2007.

GRAHAM S.M., JORGENSEM H.G, ALLAN E. et al. Primitive, quiescent Philadelphia-positive stem cells from patients with chronic myeloid leukemia are insensitive to STI571 in vitro. **Blood**, v.99, p.319-325. 2002.

GRATWOHL A., HERMANS J., GOLDMAN J.M., et al. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. **Lancet**, v.352, p.1087-92. 1998.

GRATWOHL A, BRAND R, APPERLEY J. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in Europe 2006: transplant activity, long-term data and current results. An analysis by the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Haematologica* v. 91, p.513-521, 2006.

GROFFEN J., STEPHENSON J.R., HEISTERKAMP N. et al. Philadelphia chromosomal breakpoints are clustered within a limited region, bcr, on chromosome 22. **Cell**, v.36, p.93-99. 1984.

HEISTERKAMP N, STAM K, GROFFEN J ET AL. Structural organization of the bcr gene and its role in the PH' translocation. **Nature**, v.315, p.758-61. 1985.

HELMANN R. & HEIMPEL H. Current aspects of drug therapy in Philadelphia-positive CML: correlation of tumor burden with survival. **Leuk Lymphoma**, v.22, p.161-167, 1996.

HOCHHAUS A., LIN F., REITER A., et al. Quantification of residual disease in chronic myelogenous leukemia patients on interferon-alpha therapy by competitive polymerase chain reaction. **Blood**, v.87, p.1549-1555. 1996.

HOCCHAUS A., KREIL S., CORBIN A.S. et al. Molecular and chromosomal mechanisms of resistance imatinib (STI571) therapy. **Leukemia**, v.16, p.2190-2196. 2002.

HOCCHAUS A. Minimal residual disease in chronic myeloid leukaemia patients. **Best Practice & Research Clinical Haematology**, v.15, n.1, p.159-178. 2002.

HOCHHAUS A., DRUKER B., SAWYERS C., et al. Favorable long-term follow-up results over 6 years for response, survival, and safety with imatinib mesylate therapy in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of interferon- α treatment. **Blood**, v.111, n.3, p.1039-1043. 2008.

HUGHES T.P., KAEDA J., BRANDFORD S., RUDSKI Z., HOCHHAUS A., HENSLY M. et al. Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. **New Eng J Med**, v.349, p.1421-1430. 2003.

HUGHES T, BRANDFORD S. Molecular monitoring of BCR-ABL as a guide to clinical management in chronic myeloid leukaemia. **Semin Hematol**, v.40, p.62-8. 2003.

HUGHES T., DEININGER M., HOCCHAUS A. *et al.* Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors – recommendations for “harmonizing” current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results. **Blood**, v.108, p.28-37. 2006.

JABBOUR E., CORTES J., KANTARJIAN H.M. *et al.* Allogeneic stem cell transplantation for patients with chronic myeloid leukemia and acute lymphocytic leukemia after BCR-ABL kinase mutation-related imatinib failure. **Blood**, v.108, p.1421-1423. 2006.

KAEDA J., CHASE A., GOLDMAN J.M. Cytogenetic and molecular monitoring of residual disease in chronic myeloid leukaemia. **Acta Haematologica**, v. 107, p. 64-75. 2002.

KANTARJIAN H., SAWYERS C., HOCCHAUS A. *et al.* hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. **N Engl J Med**, v.346, n.9, p.645-652. 2002.

KANTARJIAN H., SAWYERS C., HOCCHAUS A. *et al.* hematologic and cytogenetic responses imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. **New Engl J Med**, v.346, p.645-652. 2003.

KANTARJIAN H., O'BRIEN S, CORTES J., *et al.* Imatinib mesylate therapy improves survival in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome- positive chronic myelogenous leukemia in the chronic phase. **Cancer**, v.98, p.2636-2642. 2003.

KANTARJIAN H.M, TALPAZ M, O'BRIEN S, GILES F *et al.* Dose escalation of imatinib mesylate can overcome resistance to standard-dose therapy in patients with chronic myelogenous leukemia. **Blood**, v.101, n.2, p. 473-475, jan 2003.

_____.; KEATING M.J. Leucemia Mielóide Crônica. In: GOLDMAN L.; AUSIELLO D. **Tratado de Medicina Interna – Cecil**, 22^a ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005, p 1331-6.

KANTARJIAN H., TALPAZ., O'BRIEN S. et al. Survival benefit with imatinib mesylate versus- interferon alfa-based regimens in newly diagnosed chronic phase myelogenous leukemia. **Blood**, v. 108, p.1835-1840, 2006.

KARL PEGGS, M.A, STEPHEN MACKINNON, M.D. Imatinib Mesylate – The New Gold Standard for Treatment of Chronic Myeloid Leukemia. **N. Eng. J. Med** . 348: 1048-1050. 2003.

KONOPKA JB, WATANABE SM, WITTE ON. Na alteration os the human c-abl protein in K562 leukemia cells unmasks associated tyrosine kinase activity. *Cell* 1984;37:1035-42.

LATAGLIATA R, BRECCIA M, CARMOSINO I, SARLO C at al. . CML cytogenetic relapse after cessation of imatinib therapy. *Leukemia Research*, v.29, n.2, p. 237-238, fev 2005.

LEMOS J A R, OLIVEIRA C M, SCERNI A C et al. Differential molecular response of the transcripts B2A2 and B3A2 to imatinib mesylate in chronic myeloid leukemia. *Genetics and Molecular Research*. v.4, n4, p. 803-811. dez 2005.

LION T., et al. Clinical implications of qualitative and quantitative polymerase chain reaction analysis in the monitoring patients with chronic myelogenous leukemia. **Bone Marrow Transplant**, v.14, p. 505-509. 1994.

LION T., et al. use of quantitative polymerase chain reaction to monitor residual disease in chronic myelogenous leukemia during treatment with interferon. **Leukemia**, v.9, p.1353-1360. 1995.

MARIN D., MARKTEL S., BUA M., ARMSTRONG L., et al. The use of imatinib (STI571) in chronic myeloid leukemia: some practical considerations. **Haematologica**, v.87, n.980-989. 2002.

MARIN D., GOLDMAN J.M., OLAVARRIA E., APPERLEY J.F., Transient benefit only from increasing imatinib dose in CML patients who do not achieve complete cytogenetic remissions on conventional doses. **Blood**, v.102, p.2702-2703. 2003.

MATSUO E., MIYAZAKI Y., TSUTSUMI C., Inoue Y., et al. Imatinib provides durable molecular and cytogenetic responses in a practical setting for both newly diagnosed and previously treated chronic myelogenous leukemia: a study in nagasaki prefecture, Japan. **Int J Hematol**, v. 85, p.132-9. 2007.

MELO J.V. The diversity of BCR-ABL fusion proteins and their relationship to leukemia phenotype. **Blood**, v.88, p.2375-2384. 1996.

MELO JV, DEININGER MW. Biology of chronic myelogenous leukaemia –signaling pathways of initiation and transformation. **Hematol Oncol Clin North Am**, v.18, p.525-68. 2004.

MENSIK E., VAN DE LOCHT A. Quantification of minimal residual disease in Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia patients using real-time quantitative RT-PCR. **Br J Haematol**, v.102, p.768-744. 1998.

MICHOR F., HUGHES T.P., IWASA Y. et al. Dynamics of chronic myeloid leukemia. **Nature**, v.435, p. 1267-1270. 2005.

MILLS K.I., BENN P., BURNIE G.D. Does the breakpoint within the major breakpoint region (M-bcr) influence the duration of chronic myeloid leukemia? An analytical comparison of current literature. **Blood**, v.78, p. 1151-1161. 1991.

MIYAMURA K., et al. detection of minimal residual disease in Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia: rationale for bone marrow transplantation from polymerase chain reaction point of view. **Leukemia and Lymphoma**, v.11, p.181-189.1993.

MULLER M.C., GATTERMANN N., LAHAYE T., et al. Dynamics of BCR-ABL mRNA expression in first-line therapy of chronic myelogenous leukemia patients with imatinib or interferon alpha/ara-c. **Leukemia**, v.17, p.2392-400. 2003.

NOWELL PC, HUNGERFORD DA. A minute chromossome in human chronic granulocytic leukemia. **Science** 1960; 132:1497.

O'BRIEN S.G., GUILHOT f., LARSON R.A., et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase myeloid leukemia. **New Engl J Med**, v.348, p. 994-10004, 2003.

OEHLER V.G., GOOLEY T., SYNDER D.S., et al. The effects of imatinib mesylate treatment before allogeneic transplantation for chronic myeloid leukemia. **Blood**, v.109, p.1782-1789. 2007.

O'HARE T., EIDE C.A., DEININGER M.W.N. Bcr-Abl kinase domain mutations, drug resistance and the road to a cure of chronic myeloid leukemia. **Blood**, doi:10.1182/blood-2007-03-066936. Pré-publicação on line em Maio de 2007o

PASQUINI R. Leucemia Mielóide Crônica. In: ZAGO M.A, FALCÃO R.P & PASQUINI R. **Hematologia – Fundamentos e Prática**. 1^a ed. São Paulo: Atheneu, 2001. p539-549.

PREJZENER W. Relationship of the BCR gene breakpoint and the type of BCR/ABL transcript to clinical course, prognostic indexes and survival in patients with chronic myeloid leukemia. **Med. Sci. Monit.**, v.8, p.193-197, 2002.

RADICH J., DAI H.D., MAO M. et al. Gene expression changes associated with progression and response in chronic myeloid leukemia. **Proc nat Acad Sci USA**, v.103, p.2794-2799. 2006.

ROUSSELOT P., HUGUET F., REA D. et al. Imatinib mesylate discontinuation in patients with chronic myelogenous leukemia in complete molecular remission for more than two years. **Blood**, v.109, p.58-60. 2007.

ROWLEY JD. A new consistent abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature*, v.3, p.243:290, 1973.

ROY L., GUILHOT J., KRAHNKE T et al. Survival advantage with imatinib compared to the combination interferon-alfa plus cytarabine in chronic phase CML: historical comparison between two phase III trials. **Blood**, v.108, p.1478-1484, 2006.

STENTOFT J., PALLISGAARD N., KJELDTSEN E. Kinetics of BCR-ABL fusion transcript levels in chronic myeloid leukemia patients treated with STI571 measured by quantitative polymerase chain reaction. **Eur J Haematol**, v.67, p.302-308, 2001.

UDOMSAKDI-AUEWARAKUL C, PRATYA Y, BOONMOH S, VATANAVICHARN S. Detection of molecular variants of BCR-ABL gene in bone marrow and blood of patients with chronic myeloid leukemia by reverse-transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR). **J. Med. Assoc. Thai**, v83, p. 928-935, 2000.

WANG L., et al. Serial monitoring of BCR-ABL by peripheral blood real time polymerase chain reaction predicts the marrow cytogenetic response to imatinib mesylate in chronic myeloid leukemia. **British Journal of Haematology**, v.118, p.771-778. 2002.

YONG A.S.M, SZYDLO R.M., GOLDMAN J.M. et al. Molecular profiling of CD34+ cells identifies low expression of CD7 along with high expression of proteinase 3 and elastase as predictors of longer survival in patients with CML. **Blood**. v.107, p.205-212. 2006.

APÊNDICES

APÊNDICE 1- Termo de consentimento livre e esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

* MONITORAMENTO COM PCR QUANTITATIVO PARA *BCR-ABL* DE PACIENTES PORTADORES DE LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA EM TRATAMENTO COM MESILATO DE IMATINIB

PACIENTE:.....

A Leucemia Mielóide Crônica (LMC) é uma doença caracterizada pelo crescimento maligno das células que formam o sangue. Ocorre em geral em adultos acima de 30 anos, a pessoa sente-se bem no início e num estágio mais avançado o paciente pode apresentar perda de peso, fraqueza e um aumento no volume abdominal. Os pacientes com LMC são diagnosticados através de testes hematológicos onde são pesquisadas células sanguíneas em um número maior do que o normal. Também podem ser detectados através da pesquisa do cromossomo Philadelphia, alteração que pessoas normais não possuem, que funciona como indicador da doença. Com o intuito de compreender melhor a LMC e seu tratamento, resolvemos realizar um estudo com os portadores da doença, que será utilizado como trabalho científico da Fundação HEMOPA / UFPA. Convidamos V. Sa. a participar do estudo, lembrando que sua participação é voluntária, podendo sair do estudo a qualquer momento e seu atendimento não será prejudicado por isso. Os que concordarem em participar do estudo não correrão nenhum tipo de risco, porque a pesquisa será baseada na observação e coleta de informações sobre o estado clínico e resultados de exames de rotina solicitados pelo médico responsável, contidas no prontuário médico. O paciente terá como benefício direto a avaliação de sua resposta ao tratamento adotado. Informamos que, nos casos de resistência ao tratamento com mesilato de imatinib, o sangue coletado para hemograma de rotina será usado para obtenção de DNA para futuro estudo.

- 1- Eu concordo em participar deste estudo, permitindo que as informações sobre meu estado clínico e os resultados dos exames de rotina sejam consultados em meu prontuário e utilizadas para fins de pesquisa e que o DNA do meu sangue seja guardado na Fundação HEMOPA para estudo futuro.
- 2- Eu sei que meus dados não serão fornecidos a ninguém fora do HEMOPA / UFPA, a menos que eu autorize.
- 3- Em caso de dúvidas sobre este assunto, poderei contactar o Prof. Dr. José Alexandre Rodrigues de Lemos, orientador do estudo, para maiores esclarecimentos através dos telefones 3242-9100 ou 3183-1558.
- 4- Eu estou ciente de que este documento ficará arquivado em meu prontuário e que uma cópia assinada deste consentimento será fornecida, aos pacientes deste estudo.

.....
Paciente

.....
Prof. Dr. José Alexandre Rodrigues de Lemos

Data:/...../.....

* Título do projeto

APÊNDICE 2 - Ficha de Acompanhamento de Pacientes Portadores de Leucemia Mielóide Crônica

(Uso do Médico)

Dados Gerais							
Nº Prontuário (HOL):					Data:		
Nome:						Sexo: <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	
Data de Nascimento:			Data do Diagnóstico:			Data de Óbito:	
Histórico do tratamento							
Medicação (marcar com X)						Intervalo	
Glivec	Interferon	Hydrea	Ara-C	Myleran	Transplante	Início	Término
						/ / a	/ /
						/ / a	/ /
						/ / a	/ /
						/ / a	/ /
						/ / a	/ /
						/ / a	/ /
						/ / a	/ /
						/ / a	/ /
						/ / a	/ /
						/ / a	/ /
						/ / a	/ /
						/ / a	/ /

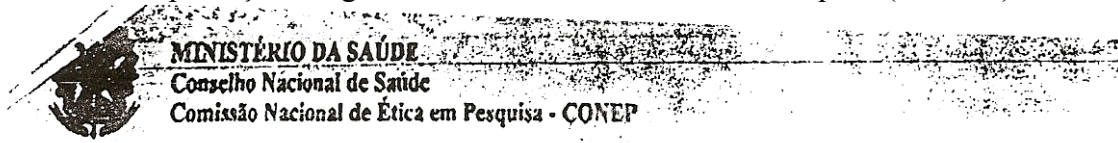
Médico (a): Dr.(a).

APÊNDICE 3- Dados no dia da solicitação de exame para PCR (BCR/ABL) (Uso do Médico)

Evolução do Caso	
Nome do Paciente:	
Data:	Fase: <input type="checkbox"/> Crônica <input type="checkbox"/> Acelerada <input type="checkbox"/> Blástica
Estado Geral do Paciente (Índice de Karnofsky): Estado Geral: () Muito Bom () Bom () Regular () Ruim	Baço (cm):
Tratamento Atual: <input type="checkbox"/> Glivec® Dose: _____ <input type="checkbox"/> Interferon <input type="checkbox"/> Hydrea <input type="checkbox"/> Ara-C <input type="checkbox"/> Myleran <input type="checkbox"/> Transplante	
Sinais, Sintomas da doença e possíveis efeitos adversos do Imatinibe:	
Hepatomegalia () Sim () Não	Câimbra () Sim () Não
Fadiga () Sim () Não	Edema palpebral () Sim () Não
Emagrecimento () Sim () Não	Edema de face () Sim () Não
Ganho de peso () Sim () Não	Cefaléia () Sim () Não
Astenia () Sim () Não	Prurido cutâneo () Sim () Não
Anorexia () Sim () Não	Diarréia () Sim () Não
Hemorr. Digestiva () Sim () Não	Dores em MMII () Sim () Não
Distúrbios digest. () Sim () Não	Ins. Renal () Sim () Não
Epigastria () Sim () Não	Eritema () Sim () Não
Artralgia () Sim () Não	Náuseas () Sim () Não
Lesões osteolíticas () Sim () Não	Vômitos () Sim () Não
	Descamação () Sim () Não
Anemia: () Sim () Não Leucócitos: () Normais () Aumentados () Diminuídos	
Plaquetas: () Normais () Aumentadas () Diminuídas	
Outras queixas:	
Interrupções no tratamento atual	
Intervalo	Causa
/ / a / /	
/ / a / /	

ANEXOS

ANEXO 1- Aprovação e registro da Comissão Nacional em Pesquisa (CONEP)



PARECER Nº 575/2001

Registro CONEP = 2318 (Este nº deverá ser citado nas correspondências referentes a este projeto)

Protocolo CEP = -

Processo nº 25000.039622/2001-48

Projeto de Pesquisa: "Diagnóstico citogenético e molecular do cromossomo philadelphia na leucemia mielóide crônica";

Pesquisador Responsável: Dr. José Alexandre Rodrigues de Lemos.

Instituição: Universidade Federal do Pará

Área Temática Especial: Genética Humana

Ao se proceder à análise do protocolo em questão, cabem as seguintes considerações:

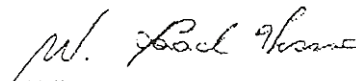
a) as informações enviadas atendem aos aspectos fundamentais da Resolução CNS 196/96, sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos;

b) o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa – CEP da instituição supracitada.

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 196/96, manifesta – se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Situação : Projeto aprovado.

Brasília, 05 de junho de 2001.


WILLIAM SAAD HOSSNE
Coordenador da CONEP-MS

ANEXO 2- Autorização para pesquisa no Hospital Ophir Loyola.



GOVERNO DO ESTADO DO PARÁ
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE .
HOSPITAL OPHIR LOYOLA



DIRETORIA DE ENSINO E PESQUISA
DEPARTAMENTO DE ENSINO E PESQUISA
DIVISÃO DE PESQUISA E PREVENÇÃO DE CÂNCER

AUTORIZAÇÃO PARA PESQUISA

Pesquisador 1:

Nome: **Leonardo Azevedo Alvares**

Curso: Medicina

Categoria: Acadêmica

Pesquisador 2:

Nome: **Rodrigo Raimundo Santana de Carvalho Neto**

Curso: Medicina

Categoria: Acadêmico

Clínicas e Serviços do HOL

Informamos que os Pesquisadores estão autorizados a realizar pesquisa/levantamento de dados para o trabalho: “**Estudo Observacional Clínico de Pacientes Portadores de Leucemia Mielóide Crônica em Tratamento com Mesilato de Imatinibe Monitorados com PCR Quantitativo para BCR-ABL**”.

Informamos ainda da obrigatoriedade da entrega do relatório ou a conclusão do trabalho a esta divisão.

() Autorização

(X) Reautorização

Período: 07 de maio de 2008 à 30 de dezembro de 2008

Horário: (x) 8h às 12h (x) 14h às 18h

Belém, 07 de maio 2008


Luciene Dias Cavalcante
Chefe da Div de Pesquisa

