



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2013/2014

Maria Eduarda dos Santos Couto
Chronic myeloid leukemia:
can tyrosine kinase inhibitors achieve a "cure"?

Março, 2014

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Maria Eduarda dos Santos Couto
**Chronic myeloid leukemia:
can tyrosine kinase inhibitors achieve a "cure"?**

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Hematologia Clínica

**Trabalho efetuado sob a Orientação de:
Doutor Manuel Areias Sobrinho Simões**

**Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:
Acta Médica Portuguesa**

Março, 2014

FMUP

Eu, Maria Eduarda dos Santos Couto, abaixo assinado, nº mecanográfico 200802332, estudante do 6º ano do Ciclo de Estudos Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 14 / 03 / 2014

Assinatura conforme cartão de identificação:

Maria Eduarda dos Santos Couto

NOME

Maria Eduarda dos Santos Couto

CARTÃO DE CIDADÃO OU PASSAPORTE (se estrangeiro)

E-MAIL

TELEFONE OU TELEMÓVEL

13751010

eduarda.scouto@gmail.com

91 657 19 61

NÚMERO DE ESTUDANTE

DATA DE CONCLUSÃO

200802332

Julho de 2014

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Hematologia Clínica

TÍTULO ~~DISSERTAÇÃO~~/MONOGRAFIA (riscar o que não interessa)

Chronic myeloid leukemia: can tyrosine kinase inhibitors achieve a "cure"?

ORIENTADOR

Professor Doutor Manuel Sobrinho Simões

COORDINADOR (se aplicável)

É autorizada a reprodução integral desta ~~Dissertação~~/Monografia (riscar o que não interessa) para efeitos de investigação e de divulgação pedagógica, em programas e projectos coordenados pela FMUP.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 14 / 03 / 2014

Assinatura conforme cartão de identificação:

Maria Eduarda dos Santos Couto

DEDICATÓRIA

Ao Professor Manuel Sobrinho Simões. Por tudo aquilo que me fez aprender e crescer na minha Licenciatura em Medicina.

À minha família. Por todas as ocasiões e por mais alguma que já não recorde.

Chronic myeloid leukemia: can tyrosine kinase inhibitors achieve a "cure"?

Leucemia mielóide crónica: serão os inibidores da tirosina cínase capazes de produzir uma “cura”?

Maria Couto^a; Manuel Sobrinho-Simões^b

^a Medical Student at Faculty of Medicine of the University of Porto, Portugal

^b MD, PhD, Department of Clinical Hematology of Hospital São João and Faculty of Medicine of the University of Porto, Portugal

Contacto

E-mail: eduarda.scouto@gmail.com

Morada: Rua Nossa Senhora da Saúde, 178
3730-524 – Codal, Vale de Cambra

Título para o cabeçalho da revista:
CML: can TKI achieve a “cure”?

Chronic myeloid leukemia: can tyrosine kinase inhibitors achieve a "cure"?

Leucemia mielóide crónica: serão os inibidores da tirosina cínase capazes de produzir uma “cura”?

Abstract

Chronic myeloid leukemia (CML) is a malignant clonal disorder of the hematopoietic stem cell. A reciprocal translocation between chromosomes 9 and 22 creates the *BCR-ABL* fusion gene. The resultant abnormal protein is a constitutively active tyrosine kinase; this deregulated enzymatic activity is the main carcinogenic driver of the disease.

The understanding of this unique molecular feature led to a great improvement in the resources available for treatment of CML since the late 90's. Tyrosine kinase inhibitors (TKIs) are the most efficient group of drugs approved for CML. They are able to achieve long-term disease control; and recent evidence suggests that TKIs can be stopped safely in a proportion of patients with sustained, deep responses. It is still unknown whether TKIs are able to eradicate all malignant cells and thus achieve “cure” of CML. However, prolonged treatment-free remission has been demonstrated after TKI therapy. This may be conceptualized as an “operational cure”, achievable through different, not mutually exclusive, mechanisms of stem cell depletion, stem cell exhaustion or immunological control.

In this article we review the pathophysiology, treatment and current prognosis of CML. We also analyze future perspectives with the use of TKIs, particularly imatinib, nilotinib and dasatinib.

Key words: Chronic Myeloid Leukemia, BCR-ABL, Tyrosine kinase inhibitor, cure

Chronic myeloid leukemia: can tyrosine kinase inhibitors achieve a "cure"?

Leucemia mielóide crónica: serão os inibidores da tirosina cínase capazes de produzir uma “cura”?

Resumo

A leucemia mielóide crónica (LMC) é uma neoplasia da célula estaminal hematopoiética. Uma translocação recíproca entre os cromossomas 9 e 22 origina o gene de fusão *BCR-ABL*. A proteína anormal resultante é uma tirosina cínase constitutivamente activa, que activa uma cascata de sinalização, sendo este fenómeno o evento oncogénico central.

Os recursos disponíveis para o tratamento da LMC evoluíram de forma marcante desde o fim da década de 90, maioritariamente impulsionados pela compreensão da característica molecular única descrita anteriormente. Os inibidores da tirosina cínase (ITCs) são os fármacos mais eficazes aprovados para a LMC. São capazes de controlar a doença a longo prazo, impedindo a sua progressão; e há evidência recente a indicar que podem ser descontinuados de forma segura numa fracção dos doentes com respostas profundas sustentadas. Não é claro se os ITCs são capazes de erradicar todas as células leucémicas, permitindo “curar” a LMC; contudo, está demonstrada a possibilidade de remissões longas sem tratamento após suspensão da terapia com ITCs. Este tipo de remissão após interrupção do tratamento pode ser conceptualizado como uma “cura operacional”, atingível através de diferentes mecanismos (não mutuamente exclusivos) de depleção ou exaustão das células estaminais, ou de controlo imunológico.

Neste artigo revemos a patofisiologia, tratamento e prognóstico da LMC na era dos ITCs. Analisamos também perspectivas para o futuro da utilização de ITCs, particularmente imatinib, nilotinib e dasatinib.

Palavras-chave: Leucemia mielóide crónica, BCR-ABL, Inibidor da tirosina cínase, cura

Introduction

Chronic myeloid leukemia (CML) is a malignant clonal disorder of the hematopoietic stem cell. The first reports date from 1845, by John Hughes Bennett and Rudolf Virchow. In 1960 Peter Nowell and David Hungerford discovered an acrocentric chromosome in patients with CML and named it Philadelphia (Ph). In 1973 Janet Rowley demonstrated that Ph was the consequence of a translocation between two chromosomes: t(9;22)(q34;q11). CML was the first human malignancy to be strictly associated with a specific chromosomal abnormality. Only in 1980 was characterized the abnormal protein codified by the *BCR-ABL* gene, responsible for over-activating a tyrosine kinase cascade¹.

The over-activated signalization pathway is the main target for the most efficient group of drugs approved for CML: tyrosine kinase inhibitors (TKIs). Since TKIs are in use, the prognosis of the disease improved dramatically, with long-term disease control. As we gained experience with imatinib (IM), it became apparent that some patients are intolerant or resistant, through mechanisms that are only partially understood. Today, we already have a second generation of TKIs approved for first-line therapy (nilotinib and dasatinib).

In this article we review the pathophysiology, treatment and current prognosis of CML. We also analyze future perspectives with the use of TKIs, particularly imatinib, nilotinib and dasatinib.

Why is the *BCR-ABL* fusion gene so important in the leukemogenic process?

The protein codified by the *BCR-ABL* gene has the ability to transform hematopoietic progenitor cells by itself, through mechanisms that are still not completely understood².

CML requires the *BCR-ABL* fusion and its constitutively activated tyrosine kinase protein product, which is oncogenic in several ways: enhancement of self-renewal activity of leukemic cells; decrease in response to apoptotic stimuli; decrease in adherence of leukemic immature cells to bone marrow with premature release into the circulation; promotion of genomic instability^{2,3}. Functionally distinct domains in the

BCR-ABL gene were extensively characterized and identified as enhancers or supporters of these steps in the leukemogenic process⁴.

Evolution of CML therapy

Treatment for CML improved significantly in the last 60 years. In the 1950s, busulphan and hydroxyurea were the most important tools¹. Later, autologous hematopoietic stem cell transplant (HSCT) was practiced, but poor results suggested contamination of the autograft with leukemic cells⁵. Beginning in the 1980s allogeneic HSCT (allo-HSCT) demonstrated its ability to cure CML – to this day, it remains the only proven curative therapy, effective in patients that fail TKI therapy^{1, 5}.

Also in the 1980s, the efficacy of interferon α (IFN- α) was demonstrated; its mode of action is still not fully understood. Nowadays PEG-IFN- α (pegylated, a prolonged action formula) still has a role in treatment of CML, possibly through the elimination of leukemia initiating cells and improving the rate of major molecular response (MMR) obtained with IM alone⁶.

Supported by the molecular characterization of CML, drugs able to turn off the *BCR-ABL* tyrosine kinase were tested in the 1990s. TKIs are competitive inhibitors, blocking the ATP binding site on the tyrosine kinase oncoprotein *BCR-ABL* (only expressed in leukemic cells), inhibiting its downstream activity⁷. The results obtained are clearly superior to those obtained with any other drug approved before, with long-term disease control in the majority of patients. Score calculators for prognosis evaluation (Sokal, Euro, Hasford and EUTOS score) at diagnosis also support these findings⁸. Additionally, the number of allo-HSCT performed was greatly reduced⁵. Imatinib is the first-in-class TKI for CML therapy, but two other TKIs have already been approved by the Food and Drug Administration (FDA) for first-line use: nilotinib and dasatinib.

Imatinib, the milestone treatment for CML

IM was developed in 1992 and firstly used in Phase I trials in 1998. After IFN- α failure, a standard dose of 400 mg of IM achieved complete hematologic response (CHR) in 95% of the patients and complete cytogenetic response (CCyR) in 41%. The side effects are manageable, due to its specificity of action⁹.

The International Randomized Study of Interferon versus Imatinib (IRIS trial) compared IM with IFN- α plus cytarabine as a first-line agent in chronic phase (CP). After 18-months results were remarkable: CHR in 95.3% versus 55.5%; CCyR in 73.8% versus 8.5%; progression free survival (PFS) of 92.1% versus 73.5%¹⁰. CCyR at 1 year of IM was able to predict PFS and overall survival (OS)¹¹. In patients who attained CCyR, MMR was 39% (versus 2%) after 12 months¹². After 60 months 69% of patients assigned to IM group maintained their initially treatment and only 3% were in the combination group¹³. At this time CHR was 98% and CCyR was 87% in the IM group, with sustained reduction in the size of the leukemia progenitor pool (MMR in 65% to 90% in the IRIS substudy population)^{13, 14}. Early quantification of the *BCR-ABL* transcript (6, 12 and 18 months) predicted long-term event-free survival and non-progression to accelerated phase/ blast crisis (AP/BP)¹⁴. Patients with low and intermediate risk Sokal scores had better rates of CCyR than patients in the high risk group¹³.

A German study compared 400 with 800 mg of IM daily: double dose did not show to have progression advantage or significant impact in OS over the single dose; however dose-optimised IM achieves faster CCyR and MMR in the first year of treatment (giving better chances to discontinue treatment later), improves PFS, OS and represents an alternative for primary resistance to IM, as tolerated¹⁵.

Preudhomme et al. suggested that the combination of PEG-IFN- α 2a with IM could accomplish MMR faster and at higher rates for all Sokal score categories (64% versus 43% after 24-months) compared with IM alone¹⁶. Unfortunately this advantage was not found in two other trials (referenced in ¹⁷).

Results obtained were so impressive that IM was very quickly approved for first-line therapy (2001), for indefinitely use after its start⁸. In the long-term, this has translated into a major improvement on relative survival rate: from 21% (1973) to 80% (2008) in patients up to 79 years-old¹⁸. The categorized estimated survival rate improved from 6% (before 1975) to 87% (since 2001) for the CP, from 20% (before 1990) to 75% (since 2001) for the AP and from 6 to 7 months (since 2001) for the BP¹⁹.

Treatment discontinuation: is it possible and safe?

There are several advantages in discontinuing TKIs: toxic effects of prolonged therapy are avoided; health care costs of long-term treatment decreased; the patient has the feeling of cure and his/her quality of life improves²⁰⁻²². However, relapse risk is an important concern, certainly connected to an unfavorable prognosis over the long-term.

In 2010, Mahon et al. showed that IM discontinuation required a >5-log reduction in *BCR-ABL* transcripts for at least 2 years and that it should be only considered under strict molecular monitoring. The overall probability of sustained complete molecular remission (CMR) after 12 months of interruption was 41% in the STIM (Stop Imatinib) trial. The majority of molecular relapses occurred in the first 6 months (suggesting the presence of active residual leukemic cells with a fast kinetic of proliferation) and all of them were responsive to reintroduction of IM (there was no natural selection in favor of resistant clones). The pattern of relapse appears heterogeneous: a third of them did not follow logarithmic kinetics and less than 5% did not lead to a progression of the leukemic burden. Previous IFN- α treatment did not influence the overall probability of maintenance of CMR at 12 months. Relapses were more frequent in women, mainly from high risk Sokal score and in those with shorter period of IM exposure²³.

The Australian TWISTER study assessed the proportion of CML patients on IM for at least 3 years who remained in CMR (>4.5-log reduction) 2 years after ceasing therapy. Although it included fewer patients than the STIM trial, TWISTER provided similar findings (47.1% sustained treatment-free remission, after 24 months). All patients with molecular recurrence (the majority of them occurred in the first 4 months) responded to reintroduction of IM and in most CMR was rapidly regained. Previous treatment with IFN for more than 1 year allowed better results compared with patients exposed for shorter time. Additionally, the importance of Sokal score was confirmed: unfavorable disease biology at the very beginning was the single most important predictor of relapse risk²⁴.

A second attempt to discontinue IM after recurrence of the disease seems to be possible after a new sustained CMR (>2 years). It was reported maintained MMR of 25% after 32 months and rapid molecular recurrence of 75% (after a median time of 21 months; similar to, slower or faster than first recurrence)²⁵.

Second-generation tyrosine kinase inhibitors (2G-TKIs)

In spite of the success of IM, 28% of patients assigned to the IM arm in the IRIS trial were no longer on IM after year 1, for reasons that included lack of efficacy (11%) and intolerable adverse events (4%)¹³. As the understanding of the molecular pathogenesis of CML led to the design of IM, characterization of resistance mechanisms to IM drove the development of 2G-TKI, through two different pathways. The first approach led to a drug able to bind more tightly to the ABL kinase, in the inactive conformation³. Nilotinib showed 10-30 fold increased potency against major resistant mutants (except T315I)^{3, 26}. The second approach gave origin to a compound able to inhibit ABL also in its active conformation³. It is a significantly more potent ABL inhibitor than IM (325-fold *in vitro*), including most IM-resistant mutants (again, except T315I)^{3, 26}. Several possible mechanisms were proposed to explain the high efficiency of dasatinib in CML: an immunological phenomena (*in vitro* there seems to be a rapid and dose-dependent mobilization of non-leukemic lymphocytes and monocytes in blood), efficient inhibition of the stem cell compartment (differential susceptibility to drug efflux pumps, such as the multidrug resistance protein 1 highly expressed in hematopoietic stem cells), no degradation by P-glycoprotein (achieving higher intracellular concentrations in comparison with IM), targeting additional kinases that contribute to CyR^{27, 28}.

With a relatively short follow-up, 2G-TKI demonstrated to be superior to IM in terms of achieving faster and deeper cytogenetic and molecular responses (MRs) in the first year of treatment^{29, 30}.

Nilotinib: clinical efficiency

The FDA approved nilotinib for CML in 2007, after it showed to be an excellent option as a second-line agent for CML after IM resistance or intolerance, with 44% of CCyR, 56% of MMR and 87% OS after 24-months³¹.

Nilotinib was also highly efficient for untreated CML patients, achieving 97% of CHR, 97% of CCyR and 81% of MMR in the first year of treatment³². In another study with similar design, progression to BP was notified in only 1 of 73 patients after 6

months. Only 1 patient discontinued treatment for adverse events (nonhematologic or biochemical side effects)³³.

In the ENEST trial, nilotinib (300 mg and 400 mg twice daily) was compared with IM for newly diagnosed CP CML patients. CCyR was 80% and 78% versus 65%; MMR was 44% and 43% versus 22%, respectively and after year 1. Switching to nilotinib led to significantly faster and deeper molecular responses in patients with minimal residual disease (MRD) on IM therapy. Progression to the AP or BC was less frequent with nilotinib (less than 1% versus 4%), which may reflect its increased potency for unmutated *BCR-ABL* and also IM-resistant clones²⁹. After 24-months results were even better: comparing nilotinib (both doses) with IM, MMR was 71% and 67% versus 44%, respectively. There were fewer progressions to AP/BP and CML-related deaths in the nilotinib group³⁴.

Dasatinib: clinical efficiency

The FDA approved dasatinib for CML in 2010, with a recommended starting dose of 100 mg daily. The drug is highly efficient after IM resistance: comparing with IM (800 mg), CCyR was achieved in 40% versus 16%, MMR was 16% versus 4%; PFS was also higher with dasatinib. Cytopenias were more frequent and severe with dasatinib; pleural effusions are a distinctive side effect³⁵.

The DASISION trial compared dasatinib with imatinib for newly diagnosed patients and found that CCyR and MMR were higher among patients on dasatinib after 12-months (77% versus 66% and 46% versus 28%, respectively) and progression to AP/BP occurred less frequently with dasatinib (1.9% versus 3.5%)³⁰. After 24 months CCyR was 86% versus 82% and MMR was 64% versus 46%. Similar to nilotinib, dasatinib showed to be less vulnerable to resistance-conferring mutations in the *BCR-ABL* kinase domain than IM, reducing the risk of disease progression (except T315I)³⁶.

2G-TKI: obstacles still uncrossed

Firstly, a superior activity of 2G-TKI must be joined with long-term safety, similar to IM. It was not found direct improvement in OS; however, we should consider that early responses may be predictive of event-free survival, PFS and to a lesser extent, OS (regardless of the treatment modality)³⁷.

Additionally, 2G-TKI still don't seem to be able to eliminate all primitive leukemic stem cells: after 12 months, MMR is 44% for nilotinib and 46% for dasatinib. Considering the reported improvement in MMR when IM was combined with PEG-IFN- α 2, will there be a chance for a combination of 2G-TKI with PEG-IFN- α 2³⁸?

Another important topic refers to the economic disadvantage: 2G-TKI are far more expensive than IM. We cannot forget that nowadays treatment for CML requires long-term therapy, cost being a major concern²⁰.

Is there a place for 2G-TKI treatment interruption?

It is true that achievement of good responses to treatment enables patients to be eligible for discontinuation studies. In the STOP 2G-TKI trial treatment was administered for at least 3 years and patients were in sustained MMR (>3 log-reduction in *BCR-ABL* transcript measure) for 2 years (similar to the STIM and TWISTER trials, with no other justification for this time criteria). Even after IM intolerance or failure, at month 12, MMR was 58.3%. The median time to recurrence was 4 months and none of these patients progressed to AP/BP³⁹. It is hoped that the relapse rate found in STOP 2G-TKI will be even lower than that seen in the historical STIM trial.

Are there any other treatment options available in case of failure?

There are no firmly established guidelines to assist therapeutic decisions in these cases, which seems to be urgently needed and incorporated in practice⁴⁰. However, there are some recommendations available: change to another 2G-TKI (nilotinib, dasatinib or bosutinib), change to ponatinib if the T315I mutation is detected, allo-HSCT, integration in clinical trials⁸.

“Cure” from CML: is it achievable with TKI therapy?

Three different models (not mutually exclusive) were proposed to explain elimination of progenitor leukemic cells with TKIs: stem cell depletion, stem cell exhaustion and immunological control^{17, 21}. The first model is consistent with a biphasic response to IM: an initial, rapid, depletion of the more mature and sensitive cells and then slower depletion of less sensitive cells, remaining some precursors resistant to the

drug but susceptible to elimination with prolonged therapy. Stem cell exhaustion theory supports that there is a limited number of stem cells available (by mitosis and commitment to maturation) that become extinct once its progeny completes differentiation and enters senescence²¹. According to the immunological control theory, patients with MRD are immunologically controlled by an autologous T-cell response. An increase in the expression of leukemia associated antigens is expected to augment lymphocyte response and to be a highly efficient mechanism against the disease. Treatment discontinuation and relapse may be related to loss of this specific immunological response^{21, 41}.

Although TKI therapy leads to excellent response rates in the long-term, leukemic cells remain detectable even in patients in sustained CMR; it is reasonable to hypothesize that these may constitute a reservoir for disease relapse^{24, 42, 43}. In 2010 a genomic DNA-based PCR (using primers specific for each individual genomic *BCR-ABL* fusion, the molecular fingerprint of each CML case) was compared with standard *BCR-ABL* transcript quantification in patients in sustained CMR. Both patients submitted to allo-HSCT and patients treated with IM were analyzed. Residual amounts of the original leukemic clone were found in all IM-treated patients tested (all of which were negative for *BCR-ABL* transcripts); and in 1 of 9 patients in long-term remission after allo-HSCT⁴². Shortly after, a group in Australia again demonstrated that DNA-based quantitative PCR was more sensitive for detection of residual amounts of the leukemic clone⁴³. In the TWISTER trial, 13 of 17 patients had detectable *BCR-ABL* DNA at study entry and several years after imatinib withdrawal even though they were negative for transcripts; interestingly, only 8 of these relapsed (62%)²⁴. Considering the persistence of leukemic cells, should we be referring to an “operational cure” instead of “cure” in the strictest sense? MRD became a point of exhaustive investigation. Are routine methods for quantification of the disease trustable enough for decision-making?

Apart from disease detection methods, the pathophysiology of the disease must be also reviewed on the importance of *BCR-ABL* as the main target for therapy^{44, 45}. If *BCR-ABL* is the single, or the crucial, driver of disease progression, it should be continuously inhibited. New drugs are needed to promote the three models of TKI action described above (*BCR-ABL* used as an immunological target, as with IFN- α , may improve on the results achieved when it is used solely as a biochemical target)¹⁶. New therapeutics on modulation of *BCR-ABL* responsive CD8⁺ lymphocytes also improved significantly disease control. In 2005 there was a trial with vaccination for CML

(against p210 protein) with success in elimination of residual disease and induction of CMR⁴⁶. Later, the EPIC study showed that patients vaccinated with *BCR-ABL* peptides (e14a2) increased their number of CD4⁺ lymphocytes and improved disease control⁴⁷.

Considering *BCR-ABL*–independent survival mechanisms of leukemic cells, new signaling, and possibly “drugable”, pathways should be characterized⁴⁴. Possible new targets include the self-renewal process, stem cell homing and interaction between cells and their microenvironment in the bone marrow⁴⁵. Combination of agents with different mechanisms of action (including TKIs) targeting different key pathways for the cancer should be considered.

Besides the discussion on the dominance of *BCR-ABL*-dependent or independent mechanisms in MRD, it is for certain that treatment must be implemented rapidly and aggressively, preventing disease progression, achieving better long-term disease control, improving OS and ensuring maintenance of patient's quality of life⁴⁴.

Concluding remarks

According to Jorge Cortes “our first shot is always our best shot”. Nowadays, imatinib, nilotinib and dasatinib take that responsibility with very good results. However, new emerging resistant clones are continuously being found and elimination of the last single clone of CML cells does not seem to be a reality.

CML is one of the most searched diseases in the world and a chance of definitive cure will certainly emerge from research efforts toward a comprehensive understanding of the biology of leukemic stem cells. There is a real need of more accurate disease evaluation methods and different drugs for CML (*BCR-ABL* as the main target or not, for both disease control and eventually achievement of a “cure”).

CML patients are expected to have a life expectancy similar to the general population. Human intelligence and hard work are the ingredients needed to achieve that goal. We can always do more and better with the knowledge attained and the resources available.

References

1. Geary CG. The story of chronic myeloid leukaemia. *British journal of haematology*. 2000;110(1):2-11.
2. Ren R. Mechanisms of BCR-ABL in the pathogenesis of chronic myelogenous leukaemia. *Nature reviews Cancer*. 2005;5(3):172-83.
3. Druker BJ. Translation of the Philadelphia chromosome into therapy for CML. *Blood*. 2008;112(13):4808-17.
4. Quintas-Cardama A, Cortes J. Molecular biology of bcr-abl1-positive chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2009;113(8):1619-30.
5. Pavlu J, Szydlo RM, Goldman JM, Apperley JF. Three decades of transplantation for chronic myeloid leukemia: what have we learned? *Blood*. 2011;117(3):755-63.
6. Talpaz M, Hehlmann R, Quintas-Cardama A, Mercer J, Cortes J. Re-emergence of interferon-alpha in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2013;27(4):803-12.
7. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, Peng B, Buchdunger E, Ford JM, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *The New England journal of medicine*. 2001;344(14):1031-7.
8. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013;122(6):872-84.
9. Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, Guilhot F, Schiffer C, Gambacorti-Passerini C, et al. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *The New England journal of medicine*. 2002;346(9):645-52.
10. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *The New England journal of medicine*. 2003;348(11):994-1004.
11. de Lavallade H, Apperley JF, Khorashad JS, Milojkovic D, Reid AG, Bua M, et al. Imatinib for newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia: incidence of sustained responses in an intention-to-treat analysis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(20):3358-63.
12. Hughes TP, Kaeda J, Branford S, Rudzki Z, Hochhaus A, Hensley ML, et al. Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *The New England journal of medicine*. 2003;349(15):1423-32.
13. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *The New England journal of medicine*. 2006;355(23):2408-17.
14. Hughes TP, Hochhaus A, Branford S, Muller MC, Kaeda JS, Foroni L, et al. Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: an analysis from the International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS). *Blood*. 2010;116(19):3758-65.
15. Hehlmann R, Laussek M, Jung-Munkwitz S, Leitner A, Muller MC, Pletsch N, et al. Tolerability-adapted imatinib 800 mg/d versus 400 mg/d versus 400 mg/d plus interferon-alpha in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(12):1634-42.
16. Preudhomme C, Guilhot J, Nicolini FE, Guerci-Bresler A, Rigal-Huguet F, Maloisel F, et al. Imatinib plus peginterferon alfa-2a in chronic myeloid leukemia. *The New England journal of medicine*. 2010;363(26):2511-21.
17. Sobrinho-Simoes MR, D. M.; Melo J. V. Chronic myeloid leukemia: the possibility of a cure. *Advances in the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia: Future Medicine Ltd*; 2013. p. 114-28.
18. Bjorkholm M, Ohm L, Eloranta S, Derolf A, Hultcrantz M, Sjoberg J, et al. Success story of targeted therapy in chronic myeloid leukemia: a population-based study of patients diagnosed in Sweden from 1973 to 2008. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(18):2514-20.
19. Kantarjian H, O'Brien S, Jabbour E, Garcia-Manero G, Quintas-Cardama A, Shan J, et al. Improved survival in chronic myeloid leukemia since the introduction of imatinib therapy: a single-institution historical experience. *Blood*. 2012;119(9):1981-7.
20. Leukemia EiCM. The price of drugs for chronic myeloid leukemia (CML) is a reflection of the unsustainable prices of cancer drugs: from the perspective of a large group of CML experts. *Blood*. 2013;121(22):4439-42.

21. Melo JV, Ross DM. Minimal residual disease and discontinuation of therapy in chronic myeloid leukemia: can we aim at a cure? *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2011;2011:136-42.
22. Ibrahim AR, Eliasson L, Apperley JF, Milojkovic D, Bua M, Szydlo R, et al. Poor adherence is the main reason for loss of CCyR and imatinib failure for chronic myeloid leukemia patients on long-term therapy. *Blood*. 2011;117(14):3733-6.
23. Mahon FX, Rea D, Guilhot J, Guilhot F, Huguet F, Nicolini F, et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *The lancet oncology*. 2010;11(11):1029-35.
24. Ross DM, Branford S, Seymour JF, Schwarzer AP, Arthur C, Yeung DT, et al. Safety and efficacy of imatinib cessation for CML patients with stable undetectable minimal residual disease: results from the TWISTER study. *Blood*. 2013;122(4):515-22.
25. Legros L, Rousselot P, Giraudier S, Tulliez M, Huguet F, Nicolini FE, et al. Second attempt to discontinue imatinib in CP-CML patients with a second sustained complete molecular response. *Blood*. 2012;120(9):1959-60.
26. O'Hare T, Walters DK, Stoffregen EP, Jia T, Manley PW, Mestan J, et al. In vitro activity of Bcr-Abl inhibitors AMN107 and BMS-354825 against clinically relevant imatinib-resistant Abl kinase domain mutants. *Cancer research*. 2005;65(11):4500-5.
27. Ross DM, Bartley PA, Goyne J, Morley AA, Seymour JF, Grigg AP. Durable complete molecular remission of chronic myeloid leukemia following dasatinib cessation, despite adverse disease features. *Haematologica*. 2011;96(11):1720-2.
28. Copland M, Hamilton A, Elrick LJ, Baird JW, Allan EK, Jordanides N, et al. Dasatinib (BMS-354825) targets an earlier progenitor population than imatinib in primary CML but does not eliminate the quiescent fraction. *Blood*. 2006;107(11):4532-9.
29. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre P, Etienne G, Lobo C, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *The New England journal of medicine*. 2010;362(24):2251-9.
30. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, Cortes J, Shah S, Ayala M, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *The New England journal of medicine*. 2010;362(24):2260-70.
31. Kantarjian HM, Giles FJ, Bhatta KN, Pinilla-Ibarz J, Larson RA, Gattermann N, et al. Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. *Blood*. 2011;117(4):1141-5.
32. Cortes JE, Jones D, O'Brien S, Jabbour E, Konopleva M, Ferrajoli A, et al. Nilotinib as front-line treatment for patients with chronic myeloid leukemia in early chronic phase. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(3):392-7.
33. Rosti G, Palandri F, Castagnetti F, Breccia M, Levato L, Gugliotta G, et al. Nilotinib for the frontline treatment of Ph(+) chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2009;114(24):4933-8.
34. Kantarjian HM, Hochhaus A, Saglio G, De Souza C, Flinn IW, Stenke L, et al. Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukaemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial. *The lancet oncology*. 2011;12(9):841-51.
35. Kantarjian H, Pasquini R, Hamerschlak N, Rousselot P, Holowiecki J, Jootar S, et al. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of first-line imatinib: a randomized phase 2 trial. *Blood*. 2007;109(12):5143-50.
36. Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE, Baccarani M, Agarwal MB, Undurraga MS, et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood*. 2012;119(5):1123-9.
37. Jain P, Kantarjian H, Nazha A, O'Brien S, Jabbour E, Romo CG, et al. Early responses predict better outcomes in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia: results with four tyrosine kinase inhibitor modalities. *Blood*. 2013;121(24):4867-74.
38. Mahon FX. Is going for cure in chronic myeloid leukemia possible and justifiable? *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2012;2012:122-8.
39. Rea D. Abstract 916. Discontinuation of Second Generation (2G) Tyrosine Kinase Inhibitors (TKI) in Chronic Phase (CP)-Chronic Myeloid Leukemia (CML) Patients with Stable Undetectable BCR-ABL Transcripts. *ASH 2012, 54rd Annual Meeting*. 2012.
40. Bixby D, Talpaz M. Mechanisms of resistance to tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia and recent therapeutic strategies to overcome resistance. *Hematology* 2009:461-76.

41. Butt NM, Rojas JM, Wang L, Christmas SE, Abu-Eisha HM, Clark RE. Circulating bcr-abl-specific CD8+ T cells in chronic myeloid leukemia patients and healthy subjects. *Haematologica*. 2005;90(10):1315-23.
42. Sobrinho-Simoes M, Wilczek V, Score J, Cross NC, Apperley JF, Melo JV. In search of the original leukemic clone in chronic myeloid leukemia patients in complete molecular remission after stem cell transplantation or imatinib. *Blood*. 2010;116(8):1329-35.
43. Bartley PA, Ross DM, Latham S, Martin-Harris MH, Budgen B, Wilczek V, et al. Sensitive detection and quantification of minimal residual disease in chronic myeloid leukaemia using nested quantitative PCR for BCR-ABL DNA. *International journal of laboratory hematology*. 2010;32(6 Pt 1):e222-8.
44. Irvine DA, Heaney NB, Holyoake TL. Optimising chronic myeloid leukaemia therapy in the face of resistance to tyrosine kinase inhibitors--a synthesis of clinical and laboratory data. *Blood reviews*. 2010;24(1):1-9.
45. Corbin AS, Agarwal A, Loriaux M, Cortes J, Deininger MW, Druker BJ. Human chronic myeloid leukemia stem cells are insensitive to imatinib despite inhibition of BCR-ABL activity. *The Journal of clinical investigation*. 2011;121(1):396-409.
46. Bocchia M, Gentili S, Abruzzese E, Fanelli A, Iuliano F, Tabilio A, et al. Effect of a p210 multipeptide vaccine associated with imatinib or interferon in patients with chronic myeloid leukaemia and persistent residual disease: a multicentre observational trial. *Lancet*. 2005;365(9460):657-62.
47. Rojas JM, Knight K, Wang L, Clark RE. Clinical evaluation of BCR-ABL peptide immunisation in chronic myeloid leukaemia: results of the EPIC study. *Leukemia*. 2007;21(11):2287-95.

ANEXO

Normas de Publicação da Revista *Acta Médica Portuguesa*.

Normas de Publicação da Acta Médica Portuguesa



Acta Médica Portuguesa's Publishing Guidelines

Conselho Editorial ACTA MÉDICA PORTUGUESA
Acta Med Port 2013, 5 de Novembro de 2013

1. MISSÃO

Publicar trabalhos científicos originais e de revisão na área biomédica da mais elevada qualidade, abrangendo várias áreas do conhecimento médico, e ajudar os médicos a tomar melhores decisões.

Para atingir estes objectivos a Acta Médica Portuguesa publica artigos originais, artigos de revisão, casos clínicos, editoriais, entre outros, comentando sobre os factores clínicos, científicos, sociais, políticos e económicos que afectam a saúde. A Acta Médica Portuguesa pode considerar artigos para publicação de autores de qualquer país.

2. VALORES

- Promover a qualidade científica.
- Promover o conhecimento e actualidade científica.
- Independência e imparcialidade editorial.
- Ética e respeito pela dignidade humana.
- Responsabilidade social.

3. VISÃO

Ser reconhecida como uma revista médica portuguesa de grande impacto internacional.

Promover a publicação científica da mais elevada qualidade privilegiando o trabalho original de investigação (clínico, epidemiológico, multicêntrico, ciência básica).

Constituir o fórum de publicação de normas de orientação.

Ampliar a divulgação internacional.

Lema: "Primum non nocere, primeiro a Acta Médica Portuguesa"

4. INFORMAÇÃO GERAL

A Acta Médica Portuguesa é a revista científica com revisão pelos pares (*peer-review*) da Ordem dos Médicos. É publicada continuamente desde 1979, estando indexada na PubMed / Medline desde o primeiro número. Desde 2010 tem Factor de Impacto atribuído pelo Journal Citation Reports - Thomson Reuters.

A Acta Médica Portuguesa segue a política do livre acesso. Todos os seus artigos estão disponíveis de forma integral, aberta e gratuita desde 1999 no seu site www.actamedicaportuguesa.com e através da Medline com interface PubMed.

A taxa de aceitação da Acta Médica Portuguesa é apro-

ximadamente de 55% dos mais de 300 manuscritos recebidos anualmente.

Os manuscritos devem ser submetidos *online* via "Submissões Online" <http://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/about/submissions#onlineSubmissions>.

A Acta Médica Portuguesa rege-se de acordo com as boas normas de edição biomédica do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), do Committee on Publication Ethics (COPE), e do EQUATOR Network Resource Centre Guidance on Good Research Report (desenho de estudos).

A política editorial da Revista incorpora no processo de revisão e publicação as Recomendações de Política Editorial (*Editorial Policy Statements*) emitidas pelo Conselho de Editores Científicos (Council of Science Editors), disponíveis em <http://www.councilscienceeditors.org/i4a/pages/index.cfm?pageid=3331>, que cobre responsabilidades e direitos dos editores das revistas com arbitragem científica. Os artigos propostos não podem ter sido objecto de qualquer outro tipo de publicação. As opiniões expressas são da inteira responsabilidade dos autores. Os artigos publicados ficarão propriedade conjunta da Acta Médica Portuguesa e dos autores.

A Acta Médica Portuguesa reserva-se o direito de comercialização do artigo enquanto parte integrante da revista (na elaboração de separatas, por exemplo). O autor deverá acompanhar a carta de submissão com a declaração de cedência de direitos de autor para fins comerciais.

Relativamente à utilização por terceiros a Acta Médica Portuguesa rege-se pelos termos da licença *Creative Commons* 'Atribuição – Uso Não-Comercial – Proibição de Realização de Obras Derivadas (by-nc-nd)'.

Após publicação na Acta Médica Portuguesa, os autores ficam autorizados a disponibilizar os seus artigos em repositórios das suas instituições de origem, desde que mencionem sempre onde foram publicados.

5. CRITÉRIO DE AUTORIA

A revista segue os critérios de autoria do "International Committee of Medical Journal Editors" (ICMJE).

Todos designados como autores devem ter participado significativamente no trabalho para tomar responsabilidade

pública sobre o conteúdo e o crédito da autoria.

Autores são todos que:

1. Têm uma contribuição intelectual substancial, directa, no desenho e elaboração do artigo
2. Participam na análise e interpretação dos dados
3. Participam na escrita do manuscrito, revendo os rascunhos; ou na revisão crítica do conteúdo; ou na aprovação da versão final

As condições 1, 2 e 3 têm de ser reunidas.

Autoria requer uma contribuição substancial para o manuscrito, sendo pois necessário especificar em carta de apresentação o contributo de cada autor para o trabalho.

Ser listado como autor, quando não cumpre os critérios de elegibilidade, é considerado fraude.

Todos os que contribuíram para o artigo, mas que não encaixam nos critérios de autoria, devem ser listados nos agradecimentos.

Todos os autores, (isto é, o autor correspondente e cada um dos autores) terão de preencher e assinar o “Formulário de Autoria” com a responsabilidade da autoria, critérios e contribuições; conflitos de interesse e financiamento e transferência de direitos autorais / *copyright*.

O autor Correspondente deve ser o intermediário em nome de todos os co-autores em todos os contactos com a Acta Médica Portuguesa, durante todo o processo de submissão e de revisão. O autor correspondente é responsável por garantir que todos os potenciais conflitos de interesse mencionados são correctos. O autor correspondente deve atestar, ainda, em nome de todos os co-autores, a originalidade do trabalho e obter a permissão escrita de cada pessoa mencionada na secção “Agradecimentos”.

6. COPYRIGHT / DIREITOS AUTORAIS

Quando o artigo é aceite para publicação é mandatório o envio via *e-mail* de documento digitalizado, assinado por todos os Autores, com a partilha dos direitos de autor entre autores e a Acta Médica Portuguesa.

O(s) Autor(es) deve(m) assinar uma cópia de partilha dos direitos de autor entre autores e a Acta Médica Portuguesa quando submetem o manuscrito, conforme minuta publicada em anexo:

Nota: Este documento assinado só deverá ser enviado quando o manuscrito for aceite para publicação.

Editor da Acta Médica Portuguesa

O(s) Autor(es) certifica(m) que o manuscrito intitulado: _____ (ref.

AMP _____) é original, que todas as afirmações apresentadas como factos são baseados na investigação do(s) Autor(es), que o manuscrito, quer em parte quer no todo, não infringe nenhum *copyright* e não viola nenhum direito da privacidade, que não foi publicado em parte ou no todo e que não foi submetido para publicação, no todo ou em parte, noutra revista, e que os Autores têm o direito ao *copyright*.

Todos os Autores declaram ainda que participaram no trabalho, se responsabilizam por ele e que não existe, da

parte de qualquer dos Autores conflito de interesses nas afirmações proferidas no trabalho.

Os Autores, ao submeterem o trabalho para publicação, partilham com a Acta Médica Portuguesa todos os direitos a interesses do *copyright* do artigo.

Todos os Autores devem assinar

Data: _____

Nome (maiúsculas): _____

Assinatura: _____

7. CONFLITOS DE INTERESSE

O rigor e a exactidão dos conteúdos, assim como as opiniões expressas são da exclusiva responsabilidade dos Autores. Os Autores devem declarar potenciais conflitos de interesse. Os autores são obrigados a divulgar todas as relações financeiras e pessoais que possam enviesar o trabalho.

Para prevenir ambiguidade, os autores têm que explicitamente mencionar se existe ou não conflitos de interesse.

Essa informação não influenciará a decisão editorial mas antes da submissão do manuscrito, os autores têm que assegurar todas as autorizações necessárias para a publicação do material submetido.

Se os autores têm dúvidas sobre o que constitui um relevante interesse financeiro ou pessoal, devem contactar o editor.

8. CONSENTIMENTO INFORMADO e APROVAÇÃO ÉTICA

Todos os doentes (ou seus representantes legais) que possam ser identificados nas descrições escritas, fotografias e vídeos deverão assinar um formulário de consentimento informado para descrição de doentes, fotografia e vídeos. Estes formulários devem ser submetidos com o manuscrito.

A Acta Médica Portuguesa considera aceitável a omissão de dados ou a apresentação de dados menos específicos para identificação dos doentes. Contudo, não aceitaremos a alteração de quaisquer dados.

Os autores devem informar se o trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética da instituição de acordo com a declaração de Helsínquia.

9. LÍNGUA

Os artigos devem ser redigidos em português ou em inglês. Os títulos e os resumos têm de ser sempre em português e em inglês.

10. PROCESSO EDITORIAL

O autor correspondente receberá notificação da recepção do manuscrito e decisões editoriais por *email*.

Todos os manuscritos submetidos são inicialmente revistos pelo editor da Acta Médica Portuguesa. Os manuscritos são avaliados de acordo com os seguintes critérios: originalidade, actualidade, clareza de escrita, método de estudo apropriado, dados válidos, conclusões adequadas e apoiadas pelos dados, importância, com significância e

contribuição científica para o conhecimento da área, e não tenham sido publicados, na íntegra ou em parte, nem submetidos para publicação noutros locais.

A Acta Médica Portuguesa segue um rigoroso processo cego (*single-blind*) de revisão por pares (*peer-review*, externos à revista). Os manuscritos recebidos serão enviados a peritos das diversas áreas, os quais deverão fazer os seus comentários, incluindo a sugestão de aceitação, aceitação condicionada a pequenas ou grandes modificações ou rejeição. Na avaliação, os artigos poderão ser:

- a) aceites sem alterações;
- b) aceites após modificações propostas pelos consultores científicos;
- c) recusados.

Estipula-se para esse processo o seguinte plano temporal:

- Após a recepção do artigo, o Editor-Chefe, ou um dos Editores Associados, enviará o manuscrito a, no mínimo, dois revisores, caso esteja de acordo com as normas de publicação e se enquadre na política editorial. Poderá ser recusado nesta fase, sem envio a revisores.

- Quando receberem a comunicação de aceitação, os Autores devem remeter de imediato, por correio electrónico, o formulário de partilha de direitos que se encontra no *site* da Acta Médica Portuguesa, devidamente preenchido e assinado por todos os Autores.

- No prazo máximo de quatro semanas, o revisor deverá responder ao editor indicando os seus comentários relativos ao manuscrito sujeito a revisão, e a sua sugestão de quanto à aceitação ou rejeição do trabalho. O Conselho Editorial tomará, num prazo de 15 dias, uma primeira decisão que poderá incluir a aceitação do artigo sem modificações, o envio dos comentários dos revisores para que os Autores procedam de acordo com o indicado, ou a rejeição do artigo.

Os Autores dispõem de 20 dias para submeter a nova versão revista do manuscrito, contemplando as modificações recomendadas pelos peritos e pelo Conselho Editorial. Quando são propostas alterações, o autor deverá enviar, no prazo máximo de vinte dias, um *e-mail* ao editor respondendo a todas as questões colocadas e anexando uma versão revista do artigo com as alterações inseridas destacadas com cor diferente.

- O Editor-Chefe dispõe de 15 dias para tomar a decisão sobre a nova versão: rejeitar ou aceitar o artigo na nova versão, ou submetê-lo a um ou mais revisores externos cujo parecer poderá, ou não, coincidir com os resultantes da primeira revisão.

- Caso o manuscrito seja reenviado para revisão externa, os peritos dispõem de quatro semanas para o envio dos seus comentários e da sua sugestão quanto à aceitação ou recusa para publicação do mesmo.

- Atendendo às sugestões dos revisores, o Editor-Chefe poderá aceitar o artigo nesta nova versão, rejeitá-lo ou voltar a solicitar modificações. Neste último caso, os Autores dispõem de um mês para submeter uma versão revista, a qual poderá, caso o Editor-Chefe assim o determine, voltar

a passar por um processo de revisão por peritos externos.

- No caso da aceitação, em qualquer das fases anteriores, a mesma será comunicada ao Autor principal. Num prazo inferior a um mês, o Conselho Editorial enviará o artigo para revisão dos Autores já com a formatação final, mas sem a numeração definitiva. Os Autores dispõem de cinco dias para a revisão do texto e comunicação de quaisquer erros tipográficos. Nesta fase, os Autores não podem fazer qualquer modificação de fundo ao artigo, para além das correcções de erros tipográficos e/ou ortográficos de pequenos erros. Não são permitidas, nomeadamente, alterações a dados de tabelas ou gráficos, alterações de fundo do texto, etc.

- Após a resposta dos Autores, ou na ausência de resposta, após o decurso dos cinco dias, o artigo considera-se concluído.

- Na fase de revisão de provas tipográficas, alterações de fundo aos artigos não serão aceites e poderão implicar a sua rejeição posterior por decisão do Editor-Chefe.

Chama-se a atenção que a transcrição de imagens, quadros ou gráficos de outras publicações deverá ter a prévia autorização dos respectivos autores para dar cumprimento às normas que regem os direitos de autor.

11. PUBLICAÇÃO FAST-TRACK

A Acta Médica Portuguesa dispõe do sistema de publicação *Fast-Track* para manuscritos urgentes e importantes desde que cumpram os requisitos da Acta Médica Portuguesa para o *Fast-Track*.

- a) Os autores para requererem a publicação *fast-track* devem submeter o seu manuscrito em <http://www.actamedicaportuguesa.com/> “submeter artigo” indicando claramente porque consideram que o manuscrito é adequado para a publicação rápida. O Conselho Editorial tomará a decisão sobre se o manuscrito é adequado para uma via rápida (*fast-track*) ou para submissão regular;

- b) Verifique se o manuscrito cumpre as normas aos autores da Acta Médica Portuguesa e que contém as informações necessárias em todos os manuscritos da Acta Médica Portuguesa.

- c) O Gabinete Editorial irá comunicar, dentro de 48 horas, se o manuscrito é apropriado para avaliação *fast-track*. Se o Editor-Chefe decidir não aceitar a avaliação *fast-track*, o manuscrito pode ser considerado para o processo de revisão normal. Os autores também terão a oportunidade de retirar a sua submissão.

- d) Para manuscritos que são aceites para avaliação *fast-track*, a decisão Editorial será feita no prazo de 5 dias úteis.

- e) Se o manuscrito for aceite para publicação, o objectivo será publicá-lo, online, no prazo máximo de 3 semanas após a aceitação.

12. REGRAS DE OURO ACTA MÉDICA PORTUGUESA

- a) O editor é responsável por garantir a qualidade da revista e que o que publica é ético, actual e relevante para os leitores.

- b) A gestão de reclamações passa obrigatoriamente pelo editor-chefe e não pelo bastonário.
- c) O peer review deve envolver a avaliação de revisores externos.
- d) A submissão do manuscrito e todos os detalhes associados são mantidos confidenciais pelo corpo editorial e por todas as pessoas envolvidas no processo de peer-review.
- e) A identidade dos revisores é confidencial.
- f) Os revisores aconselham e fazem recomendações; o editor toma decisões.
- g) O editor-chefe tem total independência editorial.
- h) A Ordem dos Médicos não interfere directamente na avaliação, selecção e edição de artigos específicos, nem directamente nem por influência indirecta nas decisões editoriais.
- i) As decisões editoriais são baseadas no mérito de trabalho submetido e adequação à revista.
- j) As decisões do editor-chefe não são influenciadas pela origem do manuscrito nem determinadas por agentes exteriores.
- k) As razões para rejeição imediata sem peer review externo são: falta de originalidade; interesse limitado para os leitores da Acta Médica Portuguesa; conter graves falhas científicas ou metodológicas; o tópico não é coberto com a profundidade necessária; é preliminar de mais e/ou especulativo; informação desactualizada.
- l) Todos os elementos envolvidos no processo de peer review devem actuar de acordo com os mais elevados padrões éticos.
- m) Todas as partes envolvidas no processo de peer review devem declarar qualquer potencial conflito de interesses e solicitar escusa de rever manuscritos que sintam que não conseguirão rever objectivamente.

13. NORMAS GERAIS

ESTILO

Todos os manuscritos devem ser preparados de acordo com o “AMA Manual of Style”, 10th ed. e/ou “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals”.

Escreva num estilo claro, directo e activo. Geralmente, escreva usando a primeira pessoa, voz activa, por exemplo, “Analisámos dados”, e não “Os dados foram analisados”. Os agradecimentos são as excepções a essa directriz, e deve ser escrito na terceira pessoa, voz activa; “Os autores gostariam de agradecer”. Palavras em latim ou noutra língua que não seja a do texto deverão ser colocadas em itálico.

Os componentes do manuscrito são: Página de Título, Resumo, Texto, Referências, e se apropriado, legendas de figuras. Inicie cada uma dessas secções em uma nova página, numeradas consecutivamente, começando com a página de título.

Os formatos de arquivo dos manuscritos autorizados incluem o *Word* e o *WordPerfect*. Não submeta o manuscrito em formato PDF.

SUBMISSÃO

Os manuscritos devem ser submetidos online, via “Submissão Online” da Acta Médica Portuguesa <http://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/about/submissions#onlineSubmissions>.

Todos os campos solicitados no sistema de submissão online terão de ser respondidos.

Após submissão do manuscrito o autor receberá a confirmação de recepção e um número para o manuscrito.

Na primeira página/ página de título:

- a) Título em **português e inglês**, conciso e descritivo
- b) Na linha da autoria, liste o Nome de todos os Autores (primeiro e último nome) com os títulos académicos e/ou profissionais e respectiva afiliação (departamento, instituição, cidade, país)
- c) Subsídio(s) ou bolsa(s) que contribuíram para a realização do trabalho
- d) Morada e e-mail do Autor responsável pela correspondência relativa ao manuscrito
- e) Título breve para cabeçalho

Na segunda página

- a) Título (sem autores)
- b) Resumo em **português e inglês**. Nenhuma informação que não conste no manuscrito pode ser mencionada no resumo. Os resumos não podem remeter para o texto, não podendo conter citações nem referências a figuras.
- c) Palavras-chave (*Keywords*). Um máximo de 5 *Keywords* em inglês utilizando a terminologia que consta no Medical Subject Headings (MeSH), <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>, devem seguir-se ao resumo.

Na terceira página e seguintes:

■ Editoriais:

Os Editoriais serão apenas submetidos por convite do Editor. Serão comentários sobre tópicos actuais. Não devem exceder as 1.200 palavras nem conter tabelas/figuras e terão um máximo de 5 referências bibliográficas. Não precisam de resumo.

■ Perspectiva:

Artigos elaborados apenas por convite do Conselho Editorial. Podem cobrir grande diversidade de temas com interesse nos cuidados de saúde: problemas actuais ou emergentes, gestão e política de saúde, história da medicina, ligação à sociedade, epidemiologia, etc.

Um Autor que deseje propor um artigo desta categoria deverá remeter previamente ao Editor-Chefe o respectivo resumo, indicação dos autores e título do artigo para avaliação.

Deve conter no máximo 1200 palavras (excluindo as referências e as legendas) e até 10 referências bibliográficas. Só pode conter uma tabela ou uma figura. Não precisa de resumo.

■ Artigos Originais:

O texto deve ser apresentado com as seguintes secções: Introdução (incluindo Objectivos), Material e Métodos, Resultados, Discussão, Conclusões, Agradecimentos (se aplicável), Referências, Tabelas e Figuras.

Os Artigos Originais não deverão exceder as 4.000 palavras, excluindo referências e ilustrações. Deve ser acompanhado de ilustrações, com um máximo de 6 figuras/tabelas e 60 referências bibliográficas.

O resumo dos artigos originais não deve exceder as 250 palavras e serão estruturados (com cabeçalhos: Introdução, Materiais e Métodos, Resultados, Discussão e Conclusão).

A Acta Médica Portuguesa, como membro do ICMJE, exige como condição para publicação, o registo de todos os ensaios num registo público de ensaios aceite pelo ICMJE (ou seja, propriedade de uma instituição sem fins lucrativos e publicamente acessível, por ex. clinicaltrials.gov). Todos os manuscritos reportando ensaios clínicos têm de seguir o CONSORT *Statement* <http://www.consort-statement.org/>.

Numa revisão sistemática ou meta-análise de estudos randomizados siga as PRISMA *guidelines*.

Numa meta-análise de estudos observacionais, siga as MOOSE *guidelines* e apresente como um ficheiro complementar o protocolo do estudo, se houver um.

Num estudo de precisão de diagnóstico, siga as STARD *guidelines*.

Num estudo observacional, siga as STROBE *guidelines*.

Num *Guideline* clínico incentivamos os autores a seguir a GRADE *guidance* para classificar a evidência.

■ Artigos de Revisão:

Destinam-se a abordar de forma aprofundada, o estado actual do conhecimento referente a temas de importância. Estes artigos serão elaborados a convite da equipa editorial, contudo, a título excepcional, será possível a submissão, por autores não convidados (com ampla experiência no tema) de projectos de artigo de revisão que, julgados relevantes e aprovados pelo editor, poderão ser desenvolvidos e submetidos às normas de publicação.

Comprimento máximo: 3500 palavras de texto (não incluindo resumo, legendas e referências). Não pode ter mais do que um total de 4 tabelas e / ou figuras, e não mais de 50-75 referências.

O resumo dos artigos de revisão não deve exceder as 250 palavras e serão estruturados (com cabeçalhos: Introdução, Materiais e Métodos, Resultados, Discussão e Conclusão).

■ Caso Clínico:

O relato de um caso clínico com justificada razão de publicação (raridade, aspectos inusitados, evoluções atípicas, inovações terapêuticas e de diagnóstico, entre outras). As secções serão: Introdução, Caso Clínico, Discussão, Bibliografia.

O texto não deve exceder as 1.000 palavras e 15 refe-

rências bibliográficas. Deve ser acompanhado de figuras ilustrativas. O número de tabelas/figuras não deve ser superior a 5.

Inclua um resumo não estruturado que não exceda 150 palavras, que sumarie o objectivo, pontos principais e conclusões do artigo.

■ Imagens em Medicina (Imagem Médica):

A Imagem em Medicina é um contributo importante da aprendizagem e da prática médica. Poderão ser aceites imagens clínicas, de imagiologia, histopatologia, cirurgia, etc. Podem ser enviadas até duas imagens por caso.

Deve incluir um título com um máximo de oito palavras e um texto com um máximo de 150 palavras onde se dê informação clínica relevante, incluindo um breve resumo do historial do doente, dados laboratoriais, terapêutica e condição actual. Não pode ter mais do que três autores e cinco referências bibliográficas. Não precisa de resumo.

Só são aceites fotografias originais, de alta qualidade, que não tenham sido submetidas a prévia publicação. Devem ser enviados dois ficheiros: um com a qualidade exigida para a publicação de imagens e outra que serve apenas para referência em que o topo da fotografia deve vir indicado com uma seta. Para informação sobre o envio de imagens digitais, consulte as «Normas técnicas para a submissão de figuras, tabelas ou fotografias».

■ Guidelines / Normas de orientação:

As sociedades médicas, os colégios das especialidades, as entidades oficiais e / ou grupos de médicos que desejem publicar na Acta Médica Portuguesa recomendações de prática clínica, deverão contactar previamente o Conselho Editorial e submeter o texto completo e a versão para ser publicada. O Editor-Chefe poderá colocar como exigência a publicação exclusiva das recomendações na Acta Médica Portuguesa.

Poderá ser acordada a publicação de uma versão resumida na edição impressa cumulativamente à publicação da versão completa no *site* da Acta Médica Portuguesa.

■ Cartas ao Editor:

Devem constituir um comentário a um artigo da Acta Med Port ou uma pequena nota sobre um tema ou caso clínico. Não devem exceder as 400 palavras, nem conter mais de uma ilustração e ter um máximo de 5 referências bibliográficas. Não precisam de resumo.

Deve seguir a seguinte estrutura geral: Identificar o artigo (torna-se a referência 1); Dizer porque está a escrever; fornecer evidência (a partir da literatura ou a partir de uma experiência pessoal) fornecer uma súmula; citar referências.

A(s) resposta(s) do(s) Autor(es) devem observar as mesmas características.

Uma Carta ao editor discutindo um artigo recente da Acta Med Port terá maior probabilidade de aceitação se for submetida quatro semanas após a publicação do artigo.

Abreviaturas: Não use abreviaturas ou acrónimos no título nem no resumo, e limite o seu uso no texto. O uso de acrónimos deve ser evitado, assim como o uso excessivo e desnecessário de abreviaturas. Se for imprescindível recorrer a abreviaturas não consagradas, devem ser definidas na primeira utilização, por extenso, logo seguido pela abreviatura entre parênteses. Não coloque pontos finais nas abreviaturas.

Unidades de Medida: As medidas de comprimento, altura, peso e volume devem ser expressas em unidades do sistema métrico (metro, quilograma ou litro) ou seus múltiplos decimais.

As temperaturas devem ser dadas em graus Celsius (°C) e a pressão arterial em milímetros de mercúrio (mm Hg).

Para mais informação consulte a tabela de conversão “Units of Measure” no *website* da AMA Manual Style.

Nomes de Medicamentos, Dispositivos ou outros Produtos: Use o nome não comercial de medicamentos, dispositivos ou de outros produtos, a menos que o nome comercial seja essencial para a discussão.

IMAGENS

Numere todas as imagens (figuras, gráficos, tabelas, fotografias, ilustrações) pela ordem de citação no texto.

Inclua um título/legenda para cada imagem (uma frase breve, de preferência com não mais do que 10 a 15 palavras).

A publicação de imagens a cores é gratuita.

No manuscrito, são aceitáveis os seguintes formatos: BMP, EPS, JPG, PDF e TIF, com 300 *dpis* de resolução, pelo menos 1200 *pixels* de largura e altura proporcional.

As Tabelas/Figuras devem ser numeradas na ordem em que são citadas no texto e assinaladas em numeração árabe e com identificação, figura/tabela. Tabelas e figuras devem ter numeração árabe e legenda. Cada Figura e Tabela incluídas no trabalho têm de ser referidas no texto, da forma que passamos a exemplificar:

Estes são alguns exemplos de como uma resposta imunitária anormal pode estar na origem dos sintomas da doença de Behçet (Fig. 4).

Esta associa-se a outras duas lesões cutâneas (Tabela 1).

Figura: Quando referida no texto é abreviada para Fig., enquanto a palavra Tabela não é abreviada. Nas legendas ambas as palavras são escritas por extenso.

Figuras e tabelas serão numeradas com numeração árabe independentemente e na sequência em que são referidas no texto.

Exemplo: Fig. 1, Fig. 2, Tabela 1

Legendas: Após as referências bibliográficas, ainda no ficheiro de texto do manuscrito, deverá ser enviada legenda detalhada (sem abreviaturas) para cada imagem. A imagem tem que ser referenciada no texto e indicada a sua localização aproximada com o comentário “Inserir Figura nº 1... aqui”.

Tabelas: É obrigatório o envio das tabelas a preto e

branco no final do ficheiro. As tabelas devem ser elaboradas e submetidas em documento *word*, em formato de tabela simples (*simple grid*), sem utilização de tabuladores, nem modificações tipográficas. Todas as tabelas devem ser mencionadas no texto do artigo e numeradas pela ordem que surgem no texto. Indique a sua localização aproximada no corpo do texto com o comentário “Inserir Tabela nº 1... aqui”. Neste caso os autores autorizam uma reorganização das tabelas caso seja necessário.

As tabelas devem ser acompanhadas da respectiva legenda/título, elaborada de forma sucinta e clara.

Legendas devem ser auto-explicativas (sem necessidade de recorrer ao texto) – é uma declaração descritiva.

Legenda/Título das Tabelas: Colocada por cima do corpo da tabela e justificada à esquerda. Tabelas são lidas de cima para baixo. Na parte inferior serão colocadas todas as notas informativas – notas de rodapé (abreviaturas, significado estatístico, etc.) As notas de rodapé para conteúdo que não caiba no título ou nas células de dados devem conter estes símbolos *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡, §§, ||||, ¶¶.

Figuras: Os ficheiros «figura» podem ser tantos quantas imagens tiver o artigo. Cada um destes elementos deverá ser submetido em ficheiro separado, obrigatoriamente em versão electrónica, pronto para publicação. As figuras (fotografias, desenhos e gráficos) não são aceites em ficheiros *word*.

Em formato TIF, JPG, BMP, EPS e PDF com 300 *dpis* de resolução, pelo menos 1200 *pixels* de largura e altura proporcional.

As legendas têm que ser colocadas no ficheiro de texto do manuscrito.

Caso a figura esteja sujeita a direitos de autor, é responsabilidade dos autores do artigo adquirir esses direitos antes do envio do ficheiro à Acta Médica Portuguesa.

Legenda das Figuras: Colocada por baixo da figura, gráfico e justificada à esquerda. Gráficos e outras figuras são habitualmente lidos de baixo para cima.

Só são aceites imagens de doentes quando necessárias para a compreensão do artigo. Se for usada uma figura em que o doente seja identificável deve ser obtida e remetida à Acta Médica Portuguesa a devida autorização. Se a fotografia permitir de forma óbvia a identificação do doente, esta poderá não ser aceite. Em caso de dúvida, a decisão final será do Editor-Chefe.

• **Fotografias:** Em formato TIF, JPG, BMP e PDF com 300 *dpis* de resolução, pelo menos 1200 *pixels* de largura e altura proporcional.

• **Desenhos e gráficos:** Os desenhos e gráficos devem ser enviados em formato vectorial (AI, EPS) ou em ficheiro bitmap com uma resolução mínima de 600 dpi. A fonte a utilizar em desenhos e gráficos será obrigatoriamente Arial.

As imagens devem ser apresentadas em ficheiros separados submetidos como documentos suplementares, em condições de reprodução, de acordo com a ordem em que

são discutidas no texto. As imagens devem ser fornecidas independentemente do texto.

AGRADECIMENTOS (facultativo)

Devem vir após o texto, tendo como objectivo agradecer a todos os que contribuíram para o estudo mas não têm peso de autoria. Nesta secção é possível agradecer a todas as fontes de apoio, quer financeiro, quer tecnológico ou de consultoria, assim como contribuições individuais. Cada pessoa citada nesta secção de agradecimentos deve enviar uma carta autorizando a inclusão do seu nome.

REFERÊNCIAS

Os autores são responsáveis pela exactidão e rigor das suas referências e pela sua correcta citação no texto.

As referências bibliográficas devem ser citadas numericamente (algarismos árabes formatados sobrescritos) por ordem de entrada no texto e ser identificadas no texto com algarismos árabes. **Exemplo:** “Dimethylfumarate has also been a systemic therapeutic option in moderate to severe psoriasis since 1994¹³ and in multiple sclerosis¹⁴.”

Se forem citados mais de duas referências em sequência, apenas a primeira e a última devem ser indicadas, sendo separadas por traço⁵⁻⁹.

Em caso de citação alternada, todas as referências devem ser digitadas, separadas por vírgula^{12,15,18}.

As referências são alinhadas à esquerda.

Não deverão ser incluídos na lista de referências quaisquer artigos ainda em preparação ou observações não publicadas, comunicações pessoais, etc. Tais inclusões só são permitidas no corpo do manuscrito (ex: P. Andrade, comunicação pessoal).

As abreviaturas usadas na nomeação das revistas devem ser as utilizadas pelo National Library of Medicine (NLM) *Title Journals Abbreviations* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>

Notas: Não indicar mês da publicação.

Nas referências com 6 ou menos Autores devem ser nomeados todos. Nas referências com 7 ou mais autores devem ser nomeados os 6 primeiros seguidos de “et al”.

Seguem-se alguns exemplos de como devem constar os vários tipos de referências.

Artigo:

Apelido Iniciais do(s) Autor(es). Título do artigo. Título das revistas [abreviado]. Ano de publicação; Volume: páginas.

1. Com menos de 6 autores

Miguel C, Mediavilla MJ. Abordagem actual da gota. *Acta Med Port.* 2011;24:791-8.

2. Com mais de 6 autores

Norte A, Santos C, Gamboa F, Ferreira AJ, Marques A, Leite C, et al. Pneumonia Necrotizante: uma complicação rara. *Acta Med Port.* 2012;25:51-5.

Monografia:

Autor/Editor AA. Título: completo. Edição (se não for a primeira). Vol.(se for trabalho em vários volumes). Local de publicação: Editor comercial; ano.

1. Com Autores:

Moore, K. *Essential Clinical Anatomy*. 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins; 2011.

2. Com editor:

Gilstrap LC 3rd, Cunningham FG, VanDorsten JP, editors. *Operative obstetrics*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002.

Capítulo de monografia:

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

Relatório Científico/Técnico:

Lugg DJ. Physiological adaptation and health of an expedition in Antarctica: with comment on behavioural adaptation. Canberra: A.G.P.S.; 1977. Australian Government Department of Science, Antarctic Division. ANARE scientific reports. Series B(4), Medical science No. 0126

Documento electrónico:

1. CD-ROM

Anderson SC, Poulsen KB. Anderson's electronic atlas of hematology [CD-ROM]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

2. Monografia da Internet

Van Belle G, Fisher LD, Heagerty PJ, Lumley TS. *Biostatistics: a methodology for the health sciences* [e-book]. 2nd ed. Somerset: Wiley InterScience; 2003 [consultado 2005 Jun 30]. Disponível em: Wiley InterScience electronic collection

3. Homepage/Website

Cancer-Pain.org [homepage na Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01; [consultado 2002 Jul 9]. Disponível em: <http://www.cancer-pain.org/>.

PROVAS TIPOGRÁFICAS

Serão da responsabilidade do Conselho Editorial, se os Autores não indicarem o contrário. Neste caso elas deverão ser feitas no prazo determinado pelo Conselho Editorial, em função das necessidades editoriais da Revista. Os autores receberão as provas para publicação em formato PDF para correcção e deverão devolvê-las num prazo de 48 horas.

ERRATA E RETRACÇÕES

A Acta Médica Portuguesa publica alterações, emendas ou retracções a um artigo anteriormente publicado. Alterações posteriores à publicação assumirão a forma de errata.

NOTA FINAL

Para um mais completo esclarecimento sobre este assunto aconselha-se a leitura do *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* do International Committee of Medical Journal Editors, disponível em <http://www.ICMJE.org>.