

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	2
OBJETIVOS.....	2
CRITÉRIOS DE ADMISSÃO.....	2
ATRIBUIÇÕES, COMPETÊNCIAS E RESPONSABILIDADES.....	2
DIAGNÓSTICO	3
TRATAMENTO	4
1) Avaliação pré-tratamento.....	4
2) Avaliação para indicação de tratamento medicamentoso.....	5
3) Tratamento de primeira linha.....	7
4) Tratamento de segunda linha.....	8
FLUXOGRAMA: tratamento da TE baseado na estratificação de riscos: idade, passado de trombose, comorbidades cardiovasculares.	9
Resistência e intolerância à hidroxiureia	9
Situação especial - Mulheres grávidas ou aquelas que desejam engravidar	10
RECOMENDAÇÕES FINAIS PARA O TRATAMENTO	12
CRITÉRIOS DE SAÍDA DO PROTOCOLO	13
MONITORAMENTO	13
CONFLITOS DE INTERESSE.....	13
REFERÊNCIAS:.....	14
SIGLAS	16
HISTÓRICO DAS VERSÕES.....	16

INTRODUÇÃO

A trombocitemia essencial (TE) é uma neoplasia mieloproliferativa negativa para o gene BCR-ABL, caracterizada por produção excessiva de plaquetas. Enquanto pelo menos metade dos pacientes com TE é assintomática no momento do diagnóstico, a maioria desenvolverá sintomas vasomotores, complicações trombóticas ou hemorrágicas em algum momento durante o curso de sua doença.

Faz-se necessário padronizar os critérios diagnósticos e estabelecer um protocolo para tratamento e acompanhamento adequados.

OBJETIVOS

- Padronização do diagnóstico da trombocitemia essencial (TE).
- Padronização do tratamento da TE.
- Padronização da monitorização do paciente com TE.

CRITÉRIOS DE ADMISSÃO

- Pacientes encaminhados ao Ambulatório de Doenças Mieloproliferativas Crônicas com suspeita de trombocitemia essencial, por meio de marcação de consulta via Comissão Municipal de Oncologia ou encaminhamento interno após atendimento de urgência no Pronto Atendimento do Hospital das Clínicas da UFMG (HC-UFMG).
- Adultos com idade igual ou superior a 18 anos completos.

ATRIBUIÇÕES, COMPETÊNCIAS E RESPONSABILIDADES

Médico	Atendimento do paciente encaminhado
Anatomia Patológica	Realização da análise das biopsias de medula óssea em tempo hábil.
Laboratório	Realização de exames laboratoriais para diagnóstico e acompanhamento.
Setor de Biologia Molecular	Realização dos exames de PCR para os genes BCR ABL e JAK2.
Citogenética	Realização de cariótipo de medula.
Farmácia	Fornecimento das medicações prescritas pelo médico responsável pelo paciente.
Gesqualis	Publicação e gerenciamento dos documentos.

DIAGNÓSTICO

- Metade dos pacientes pode se apresentar assintomática na ocasião do diagnóstico.
- Deve-se realizar avaliação da história clínica do paciente com ênfase na exclusão de causas secundárias de trombocitose e definição da presença de sinais e sintomas correlacionados ao diagnóstico de trombocitemia essencial.

Tabela 1 – diagnósticos diferenciais:

Possíveis causas de trombocitose secundária	Outras doenças hematológicas que apresentam trombocitose
<ul style="list-style-type: none"> Ferropenia Infecções Quadros inflamatórios Cirurgias Cânceres metastáticos Neoplasias não hematológicas 	<ul style="list-style-type: none"> Policitemia vera (PV) Mielofibrose primária Leucemia mielóide crônica (LMC) Síndrome mielodisplásica (SMD)

Tabela 2 - exames complementares indicados na primeira consulta ou na ocasião do diagnóstico:

<ul style="list-style-type: none"> • Hemograma completo com hematoscopia. • Dosagem de reticulócitos. • Proteína C reativa. • Cinética do ferro. • Vitamina B12. • Desidrogenase láctica (LDH). • Escórias renais. • Função hepática e enzimas hepáticas. • Estudo de medula óssea com mielograma, cariótipo e biópsia de medula óssea. 	<ul style="list-style-type: none"> • Pesquisa qualitativa da mutação JAK2 V617F (sangue periférico). • PCR BCR ABL: pesquisa qualitativa da mutação BCR/ABL (sangue periférico). • Se JAK 2 V617F for negativo, realizar JAK2 éxon 12 e pesquisa de mutações nos genes CALR e MPL (se disponíveis), nessa sequência. • Se houver evidência clínica de sangramento ou contagem de plaquetas > 1 milhão/μl ($1000 \times 10^3/\mu$l), sugerimos testes para a Doença de Von Willebrand adquirida (cofator de ristocetina, dosagens de fator VIII e dosagem de antígeno do fator de Von Willebrand).
--	--

Os critérios diagnósticos de trombocitemia essencial e diagnóstico diferencial com a fase pré-fibrótica da mielofibrose encontram-se abaixo, no quadro 1.

Quadro 1- diagnóstico de TE e diagnóstico diferencial com a fase pré-fibrótica da mielofibrose:

TROMBOCITEMIA ESSENCIAL	FASE PRÉ-FIBRÓTICA DA MIELOFIBROSE
Diagnóstico: todos os critérios maiores ou 3 critérios maiores + 1 menor	O diagnóstico requer todos os critérios maiores + pelo menos 1 menor.
Critérios maiores: <ul style="list-style-type: none"> • Contagem de plaquetas $\geq 450.000/mm^3$ • Biópsia de medula óssea: <ul style="list-style-type: none"> – Proliferação da linhagem megacariocítica. – Aumento do número e tamanho dos megacariócitos. – Megacariócitos maduros com núcleos maduros e hiperlobulados. – Sem aumento significativo das séries granulocítica ou da eritropoese. – Sem aumento de fibras reticulínicas, até grau I. • BCR/ABL negativo, ou outros marcadores de policitemia vera (PV) ou mielofibrose negativos. • Presença de mutação JAK2V617F ou MPL ou CALR. 	Critérios maiores: <ul style="list-style-type: none"> • Aumento de fibras reticulínicas > grau I. • Aumento da celularidade. • Proliferação do setor granulocítico. • Ausência de critérios para PV, TE e síndrome mielodisplásica (SMD). • Ausência de BCL/ABL positivo.
Critérios menores: <ul style="list-style-type: none"> • Presença de marcadores clonais ou • Ausência de evidência de trombocitose secundária. 	Critérios menores: <ul style="list-style-type: none"> • Anemia não atribuível a outra doença coexistente. • Leucocitose. • Aumento de LDH. • Esplenomegalia palpável.

TRATAMENTO

O objetivo do tratamento da TE é prevenir complicações trombóticas e hemorrágicas e aliviar os sintomas (como cefaleia, vertigem, distúrbios visuais, disestesias, eritromelalgia). Além disso, deve-se fornecer orientações em situações de risco, como no pré-operatório de cirurgias e na gravidez.

As opções de tratamento disponíveis não são curativas e não demonstraram prolongar a sobrevivência nem impedir a transformação da doença em leucemia mielóide aguda (LMA) ou mielofibrose pós-TE.

1) Avaliação pré-tratamento

A investigação criteriosa, com anamnese direcionada, exame físico e exames laboratoriais, visa à comprovação diagnóstica e à exclusão de causas secundárias de trombocitose.

Durante a anamnese deverá ser verificada a história de trombose venosa profunda, trombose arterial ou aborto espontâneo no primeiro trimestre; e o histórico de complicações hemorrágicas. Deve-se buscar a comprovação dos episódios trombóticos através de duplex scan e, se houver tromboembolismo pulmonar, por meio de cintilografia pulmonar ou angiotomografia de tórax.

Deve-se observar a presença e a gravidade dos sintomas vasomotores, que podem incluir cefaleia, vertigem, distúrbios visuais, eritromelalgia (que é a vasodilatação paroxística de pequenas artérias

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra por qualquer meio eletrônico, mecânico, fotográfico e gravável, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas da UFMG (Lei Nº 9.610, de 19 de fevereiro de 1998).

de pés e mãos e, com menor frequência, de face, orelhas e joelhos, desencadeando dor em queimação, aumento da temperatura da pele e rubor), parestesias, acrocianose, úlceras cutâneas, déficits cognitivos ou psiquiátricos e convulsões.

É indispensável a avaliação dos fatores de risco cardiovasculares, incluindo hipertensão, diabetes mellitus, tabagismo e dislipidemia.

2) Avaliação para indicação de tratamento medicamentoso

O manejo inicial de pacientes com TE é determinado pelo risco de complicações trombóticas. Podemos classificar os pacientes em baixo, intermediário e alto risco com base no escore internacional de prognóstico de trombocitemia essencial da Organização Mundial da Saúde (IPSET-trombose), como se segue:

Modelo IPSET-trombose:

- Idade > 60 anos: taxa de risco (HR) 1,5 - 1 ponto.
- Presença de fatores de risco cardiovasculares (hipertensão, diabetes, tabagismo em atividade): HR 1,6 - 1 ponto.
- História de trombose: HR 1,9 - 2 pontos.
- Presença da mutação JAK2 V617F: HR 2.0 - 2 pontos.

Usando este modelo, três grupos de risco para trombose foram identificados:

- Baixo risco de trombose – pontuação total 0 ou 1: 1% ao ano de incidência de trombose.
- Risco intermediário – pontuação total 2: incidência de trombose de 2,4% ao ano.
- Alto risco – escore total > 2: 3,6% ao ano de incidência de trombose.

Na tabela abaixo estão descritos quatro grupos baseados no histórico de trombose, idade e presença ou ausência da mutação JAK 2.

Tabela 3 – classificação do risco:

Doença de alto risco	História de trombose em qualquer idade	ou	idade maior que 60 anos	com uma mutação JAK2 V617F positiva.
Doença de risco intermediário	sem histórico de trombose.	e	Idade maior que 60 anos	nenhuma mutação JAK2 detectada
Doença de baixo risco	sem histórico de trombose.	e	Idade menor ou igual a 60 anos	com mutação JAK2 positiva
Doença de risco muito baixo	sem histórico de trombose.	e	Idade menor ou igual a 60 anos	nenhuma mutação JAK2 detectada

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra por qualquer meio eletrônico, mecânico, fotográfico e gravável, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas da UFMG (Lei Nº 9.610, de 19 de fevereiro de 1998).

Deve-se considerar também a presença de fatores de risco cardiovasculares – hipertensão, diabetes e tabagismo. Recomenda-se a todos os pacientes com TE que cessem o tabagismo e controlem os fatores de riscos cardiovasculares.

Quando a terapia citorrredutora é indicada, a dose é ajustada para atingir uma contagem de plaquetas entre 100.000 a 400.000/ μ l.

Doença de alto risco

- Neste grupo estão incluídos os pacientes com histórico de trombose ou com idade superior a 60 anos com mutação JAK 2 positiva. Há indicação de tratamento citorrredutor com hidroxiureia.
- Além do uso de hidroxiureia, esses pacientes devem ser tratados com anticoagulação sistêmica se houver histórico de trombose venosa e/ou antiagregante plaquetário.

Trombose venosa: todos os pacientes com histórico de trombose venosa apresentam alto risco de eventos trombóticos adicionais. Para a maioria desses pacientes, recomenda-se terapia a longo prazo com Hidroxiureia e anticoagulação sistêmica, principalmente em caso de fenômenos tromboembólicos de repetição. Nem a anticoagulação isolada nem a combinação de hidroxiureia e ácido acetilsalicílico (AAS) são suficientes para essa população, em caso de tromboembolismo de repetição. Os casos serão discutidos e avaliados pelas equipes médicas dos ambulatórios de Neoplasias Mieloproliferativas e Hemostasia e Trombose da instituição, analisando cada caso individualmente, com suas particularidades.

Trombose arterial: pacientes com histórico de trombose arterial apresentam alto risco de eventos arteriais adicionais. Para a maioria desses pacientes, recomenda-se uso de hidroxiureia e AAS duas vezes ao dia. Em geral, para pacientes com sintomas dispépticos, recomenda-se o AAS tamponado.

Em pacientes com idade maior que 60 anos e sem histórico de trombose venosa ou arterial, o risco de trombose é aumentado pela presença da mutação JAK2 V617F. Para estes pacientes, recomenda-se a terapia a longo prazo com Hidroxiureia e Aspirina uma vez ao dia.

Doença de risco intermediário

- Pacientes com mais de 60 anos, sem histórico de trombose e ausência de mutação JAK2.
- Para este grupo de pacientes está indicado o uso de Hidroxiureia associado a Aspirina uma vez ao dia. Caso o paciente possua fatores de risco cardiovasculares, o uso de Aspirina poderá ser indicado uma a duas vezes ao dia, associada ao uso de Hidroxiureia.

Doença de baixo risco

- Pacientes com idade inferior a 60 anos, sem histórico de trombose e com mutação JAK2.
- A terapia citorrredutora não é recomendada para a maioria dos pacientes com TE de baixo risco. Uma exceção potencial é para aqueles com contagem de plaquetas superior a 1 milhão/ μ l e sintomas vasomotores ou sangramentos.
- Pacientes de baixo risco, especialmente os que apresentam fatores de risco cardiovasculares, têm indicação de uso de Aspirina uma vez ao dia.

Doença de muito baixo risco

- Pacientes com idade inferior a 60 anos, sem histórico de trombose e ausência de mutação JAK2.
- A terapia citorrredutora não é recomendada. O uso de Aspirina uma vez ao dia está indicado para pacientes com fatores de risco cardiovasculares.

Outras situações:

- Trombocitose extrema – superior a 1.000.000.

A contagem acima de 1.000.000 por si só não define o risco, nem a indicação de terapia citorrredutora. Para estes pacientes, devido ao risco de Doença de Von Willebrand adquirida, indica-se a realização do cofator de ristocetina. Caso o resultado seja inferior a 30%, é desaconselhável o uso de aspirina pelo aumento do risco de sangramento.

- Presença de sintomas vasomotores

Indicado o uso de AAS diário em baixa dose. Embora o benefício não tenha sido comprovado clinicamente, pode-se aumentar a frequência de AAS para duas vezes ao dia, se os sintomas persistirem ou se houver fatores de risco cardiovasculares.

3) Tratamento de primeira linha

Terapias citorrredutoras: pacientes com risco alto de trombose venosa ou arterial devem ser tratados com terapia citorrredutora para reduzir o risco de trombose.

Hidroxiureia

É o agente citorrredutor preferido para a maioria dos pacientes. A hidroxiureia é eficaz na redução da contagem de plaquetas e do risco trombótico na TE, e geralmente é bem tolerada e se encontra amplamente disponível em nosso serviço.

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra por qualquer meio eletrônico, mecânico, fotográfico e gravável, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas da UFMG (Lei Nº 9.610, de 19 de fevereiro de 1998).

A dose inicial recomendada de hidroxiureia é de 15 mg/kg/dia por via oral. As doses são ajustadas para atingir uma contagem de plaquetas na faixa de 100.000 a 400.000/ μ l e limitar neutropenia e anemia. A dose máxima poderá ser de até 35 mg/Kg/dia, caso necessário.

A Hidroxiureia geralmente é bem tolerada e os efeitos colaterais são geralmente leves, incluindo úlceras orais, hiperpigmentação, erupção cutânea e alterações nas unhas.

Eventos infecciosos, leucopenia e anemia são mais comuns nos pacientes que usam hidroxiureia; enquanto eventos cardíacos (hipertensão, palpitações, taquicardia) são mais comuns naqueles que usam anagrelida.

Interferon

O interferon (IFN) alfa é um modificador de resposta biológica de ocorrência natural que possui propriedades antiangiogênicas, antiproliferativas, pró-apoptóticas, imunomoduladoras e diferenciadoras. Ele pode controlar a contagem de plaquetas na TE e reduzir o risco de complicações trombóticas. Reduz o clone anormal em alguns pacientes com TE, mas não há evidências de que possa melhorar a sobrevida geral nem reduzir o risco de LMA ou mielofibrose pós-TE. Ao contrário da hidroxiureia e anagrelida, o IFN- α não é contraindicado na gravidez.

Considerando a maior toxicidade, a via de administração parenteral e o custo mais alto, restringimos o uso do IFN- α como terapia citorrredutora inicial para pacientes mais jovens (< 40 anos) e aquelas que desejam engravidar. Ele poderá ser utilizado como agente citorrredutor de preferência para pacientes resistentes ou intolerantes à hidroxiureia e quando há contraindicação ao uso do anagrelida. Sua dose inicial usual para tratamento de TE é de 3 milhões de unidades por via subcutânea, três vezes por semana.

O IFN- α -2a peguilado possui menos efeitos adversos (mialgia e depressão), mas não está disponível em nosso meio.

4) Tratamento de segunda linha

Anagrelida

Embora o anagrelida seja um agente citorrredutor eficaz, seu uso em TE tem sido limitado por preocupações sobre o potencial de toxicidade cardíaca e mielofibrose pós-TE. Ela é um derivado oral da imidazoquinazolina que reduz a contagem de plaquetas e inibe a agregação plaquetária por meio da atividade da fosfodiesterase AMP anticíclica das plaquetas. Seu efeito sobre a função plaquetária não deve ser uma preocupação em pacientes com TE, uma vez que esse efeito é observado apenas

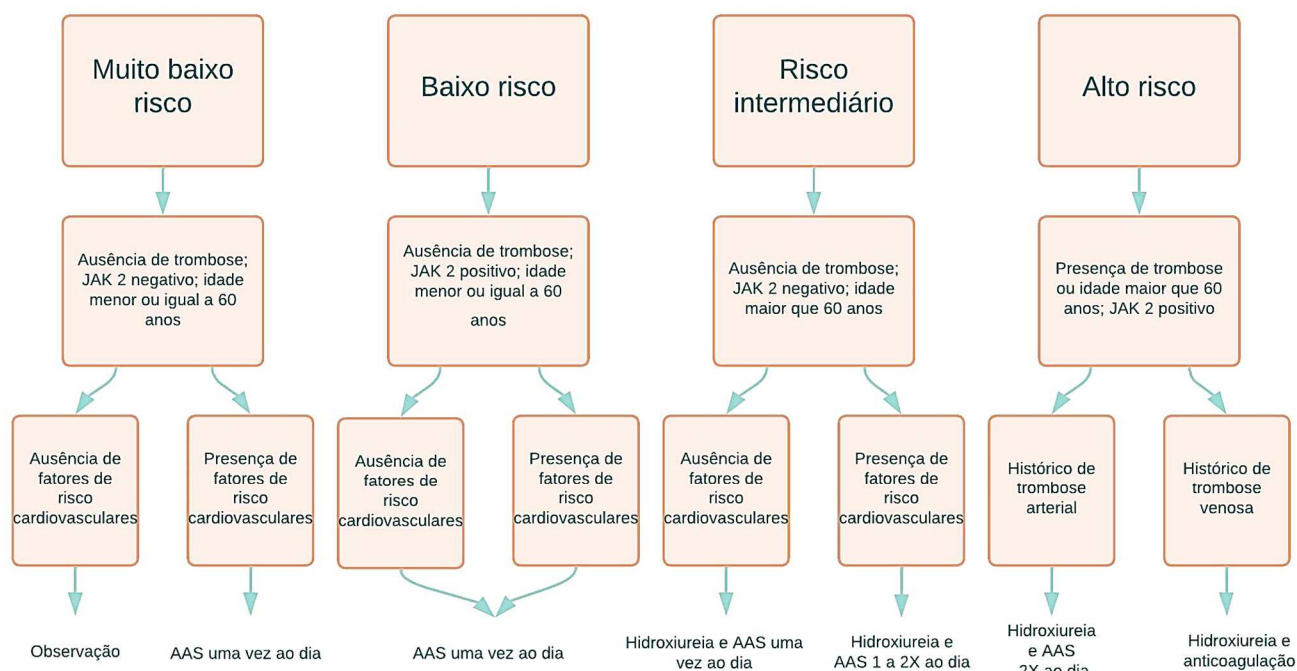
Proibida a reprodução total ou parcial desta obra por qualquer meio eletrônico, mecânico, fotográfico e gravável, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas da UFMG (Lei Nº 9.610, de 19 de fevereiro de 1998).

em doses superiores às usadas no controle da trombocitose.

A dose inicial é de 0,5 mg por via oral, tomada 2 a 4 vezes ao dia e titulada para otimizar a contagem de plaquetas; a dose habitual de manutenção oral está na faixa de 1 a 4 mg/dia. As toxicidades mais comuns estão relacionadas às suas propriedades vasodilatadoras e incluem dor de cabeça, palpitações, taquicardia e retenção de líquidos.

O anagrelida não foi inferior ao hidroxiureia na prevenção de complicações trombo-hemorrágicas.

FLUXOGRAMA: tratamento da TE baseado na estratificação de riscos: idade, passado de trombose, comorbidades cardiovasculares.



Resistência e intolerância à hidroxiureia

Até um quarto dos pacientes com TE tratados com hidroxiureia mostra resistência ou intolerância. O agente de segunda linha preferido nesse cenário não está bem definido, mas a eficácia e os efeitos adversos devem ser considerados.

Como os pacientes com TE que recebem mais de um agente citotóxico têm maior risco de desenvolver SMD e LMA, um medicamento não leucemogênico (como IFN-α e anagrelida) deve ser usado em pacientes com resistência ou intolerância à hidroxiureia.

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra por qualquer meio eletrônico, mecânico, fotográfico e gravável, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas da UFMG (Lei Nº 9.610, de 19 de fevereiro de 1998).

Essa resistência ou intolerância à hidroxiureia requer um ou mais dos seguintes critérios:

- Contagem de plaquetas > 600.000/ μ l após três meses de ≥ 2 g/dia de hidroxiureia (e $\geq 2,5$ g/dia em pacientes com peso corporal > 80 kg).
- Contagem de plaquetas > 400.000/ μ l combinada com contagem de leucócitos < 2.500/ μ l ou hemoglobina < 10 g/dl em qualquer dose de hidroxiureia.
- Úlceras nas pernas ou outras manifestações mucocutâneas inaceitáveis em qualquer dose de hidroxiureia.
- Febre relacionada à hidroxiureia.

Em caso de resistência à hidroxiureia, avaliar troca por anagrelida. Discutir o caso com equipe e coordenação do ambulatório.

Situação especial - Mulheres grávidas ou aquelas que desejam engravidar

- O tratamento da TE em mulheres grávidas ou naquelas que desejam engravidar requer um equilíbrio ponderado entre os objetivos de minimizar os sintomas e reduzir as complicações da TE *versus* possíveis danos ao feto em desenvolvimento.
- As mulheres com TE apresentam uma taxa mais alta de perda fetal quando comparadas à população em geral.
- A decisão de iniciar a terapia nessas pacientes é guiada pela estratificação de risco descrita acima.
- Para as mulheres com diagnóstico de TE e sem diagnóstico prévio de evento tromboembólico, está indicado o uso de heparina profilática no puerpério: iniciar 6 horas após o parto e manter uso por 8 semanas.
- Mulheres que tiveram passado de tromboembolismo venoso e não estão em uso de anticoagulação terapêutica deverão utilizar heparina profilática durante a gestação e utilizar varfarina por 8 semanas após o parto.
- Mulheres que apresentaram evento tromboembólico de repetição ou recente (inferior a 6 meses) deverão utilizar heparina em dose terapêutica durante a gestação – preferencialmente heparina de baixo peso molecular (enoxaparina) – ou heparina não fracionada, caso a enoxaparina esteja indisponível.
- No puerpério, iniciar heparina em dose profilática 6 horas após o parto e a partir do 3º dia de pós-parto; fazer o uso da associação de heparina terapêutica com varfarina sódica (anticoagulação terapêutica) por pelo menos 5 dias. Suspender heparina quando o RNI estiver entre 2 e 3 por dois dias consecutivos. Manter a anticoagulação com varfarina até a 8ª semana de pós-parto.

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra por qualquer meio eletrônico, mecânico, fotográfico e gravável, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas da UFMG (Lei Nº 9.610, de 19 de fevereiro de 1998).

- A manutenção da anticoagulação deverá ser prolongada conforme o quadro clínico, e se a trombose tiver ocorrido recentemente (período inferior a 6 meses); ou em caso de tromboembolismo venoso de repetição; ou associação de riscos para recorrência da trombose.

PROGNÓSTICO

A maioria dos pacientes com TE têm expectativa de vida normal, exceto em caso de comorbidades, incluindo os riscos de distúrbios trombóticos e hemorrágicos e a transformação ou conversão em leucemia ou em mielofibrose.

É importante estabelecer firmemente o diagnóstico morfológico da TE, porque o risco de transformação em leucemia ou mielofibrose é consideravelmente diferente para outros distúrbios que podem ser confundidos com a TE, como a mielofibrose primária precoce ou pré-fibrótica.

Um escore internacional de prognóstico para trombocitemia essencial (IPSET) foi estabelecido de acordo com os critérios da Organização Mundial da Saúde. A sobrevida global média de 14,7 anos foi semelhante à da população europeia padronizada por sexo e idade.

Tabela 4 - Avaliação dos fatores de riscos e prognóstico dos pacientes com TE:

PARÂMETROS	Número de pontos		
	0	1	2
IDADE (em anos)	< 60		≥ 60
Basal de leucócitos ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	< 11.000	≥ 11.000	
História de trombose	Não	Sim	

Risco Baixo	0 pontos	Mediana de sobrevida	> 30 anos
Risco Intermediário	1 a 2 pontos	Mediana de sobrevida	24,5 anos
Risco alto	3 a 4 pontos	Mediana de sobrevida	13,8 anos

Os pacientes receberam uma pontuação total com base nas três características a seguir: idade ≥ 60 anos (2 pontos), contagem de leucócitos (WBC) $\geq 11.000/\mu\text{l}$ (1 ponto), história de trombose (1 ponto). As sobrevidas medianas foram as seguintes:

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra por qualquer meio eletrônico, mecânico, fotográfico e gravável, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas da UFMG (Lei Nº 9.610, de 19 de fevereiro de 1998).

- Baixo risco (escore total 0 a 48% dos pacientes): superior a 30 anos.
- Risco intermediário (pontuação total 1 ou 2 a 47% dos pacientes): 24,5 anos.
- Alto risco (escore total 3 ou 4 a 5% dos pacientes): 13,8 anos.

RECOMENDAÇÕES FINAIS PARA O TRATAMENTO

- Para pacientes de qualquer idade com TE de alto risco e histórico de trombose venosa, recomenda-se o tratamento com um agente citorredutor em combinação com anticoagulação sistêmica.
- Para pacientes de qualquer idade com TE de alto risco e histórico de trombose arterial, recomenda-se o tratamento com um agente citorredutor em combinação com AAS.
- Para pacientes com TE de risco alto ou intermediário (idade maior que 60 anos com ou sem mutação JAK2 V617F, respectivamente) e sem histórico de trombose venosa ou arterial, recomendamos o tratamento com um agente citorredutor em combinação com AAS.
- A hidroxiureia é o agente citorredutor preferido para a maioria dos pacientes. Ela é recomendada, ao invés da anagrelida, porque é igualmente eficaz na redução da contagem de plaquetas, tem um perfil de toxicidade mais favorável, e está associado a menor risco de mielofibrose pós-TE.
- Para a maioria dos pacientes, também se sugere hidroxiureia ao invés de INF- α devido à facilidade de administração e ao perfil de toxicidade. O Interferon é o agente citorredutor preferido para mulheres grávidas e para aquelas que desejam engravidar, devido a preocupações de teratogenicidade com hidroxiureia e anagrelida.
- Para pacientes com resistência ou intolerância a hidroxiureia, sugere-se tratamento com IFN- α ou anagrelida ou – em alguns casos – combinação de hidroxiureia e anagrelida.
- Quando um agente citorredutor é usado, recomenda-se ajustar as doses para uma contagem alvo de plaquetas de 100.000 a 400.000/ μ l.
- Sugere-se que pacientes com TE de baixo risco (< 60 anos e sem histórico de trombose venosa ou arterial) sejam tratados apenas com AAS em baixa dose e observação, em lugar da terapia citorredutora.
- Os sintomas vasomotores geralmente são controlados com o uso diário de AAS em baixa dose. A frequência da AAS pode ser aumentada para duas vezes ao dia, se os sintomas persistirem ou se houver uma indicação adicional para o uso de AAS duas vezes ao dia.

- A própria trombocitose extrema não é uma indicação para terapia citorrredutora. No entanto, pacientes com plaquetas acima de 1 milhão/ μl devem ser rastreados quanto à síndrome de Von Willebrand adquirida. Aqueles com atividade de cofator de ristocetina inferior a 30% não devem receber AAS por causa do risco elevado de sangramento. Para esses pacientes, recomendamos terapia citorrredutora para controlar a contagem de plaquetas.

CRITÉRIOS DE SAÍDA DO PROTOCOLO

- Óbito.
- Transferência do paciente para outro serviço.
- Diagnóstico equivocado.
- Progressão para mielofibrose ou leucemia aguda.

MONITORAMENTO

O monitoramento será realizado através de consultas e exames laboratoriais com regularidade a ser definida pelo médico assistente, após o controle da trombocitose. Para pacientes de alto risco, em geral em 3 a 4 meses. Nos pacientes com baixo risco, os retornos poderão ser semestrais. A avaliação será individualizada.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os participantes declaram não haver conflito de interesse.

REFERÊNCIAS:

Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. Am J Hematol 2020 Dec;95(12):1599-1613. Epub 2020 Oct 23.

Alimam S, Wilkins BS, Harrison CN. How we diagnose and treat essential thrombocythaemia. Br J Haematol. 2015 Nov;171(3):306-21.

Aruch D, Mascarenhas. Contemporary approach to essential thrombocythemia and polycythemia vera. J.Curr Opin Hematol. 2016 Mar; 23(2):150-60.

ASH-SAP. American Society of Hematology Self-Assessment Programa Seventh Edition Textbook, 2019, p 520-525.

Barbui T, Finazzi G, Carobbio A, et al. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). Blood 2012; 120:5128.

Barosi G, Besses C, Birgegard G, et al. A unified definition of clinical resistance/intolerance to hydroxyurea in essential thrombocythemia: results of a consensus process by an international working group. Leukemia 2007; 21:277.

Besses C, Alvarez-Larrán A. How to Treat Essential Thrombocythemia and Polycythemia Vera. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2016.

Cervantes F. Management of essential thrombocythemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2011; 2011:215-21.

Chuzi S, Stein BL. Essential thrombocythemia: a review of the clinical features, diagnostic challenges, and treatment modalities in the era of molecular discovery. Leuk Lymphoma. 2017 Dec;58(12):2786-2798.

Diep R, Metjian A. A rare CALR variant mutation and a review of CALR in essential thrombocythemia. J Thromb Thrombolysis. 2018 Apr;45(3):457-462.

Finazzi G. Leukemia. How to manage essential thrombocythemia. Finazzi G. Leukemia. 2012 May;26(5):875-82.

Harrison CN, Mead AJ, Panchal A, et al. Ruxolitinib versus best available therapy for ET intolerant or resistant to hydroxycarbamide in a randomized trial. Blood 2017.

Ito T, Hashimoto Y, Tanaka Y, Nakaya A, Fujita S, Satake A, Nakanishi T, Konishi A, Hotta M, Yoshimura H, Ishii K, Hashimoto A, Kondo T, Omura H, Shinzato I, Tanaka T, Nomura S. Efficacy and safety of anagrelide as a first-line drug in cytoreductive treatment-naïve essential thrombocythemia patients in a real-world setting. Eur J Haematol. 2019 Aug;103(2):116-123.

Kleman A, Singavi AK, Michaelis Current challenges in the management of essential thrombocythemia. Clin Adv Hematol Oncol. 2017 Oct;15(10):773-783.

Mora B, Passamonti F. Developments in diagnosis and treatment of essential thrombocythemia. Expert Rev Hematol. 2019 Mar;12(3):159-171.

Tefferi A, Pardanani A. Essential Thrombocythemia. N Engl J Med. 2019. Nov 28;381(22):2135-2144.

Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. Am J Hematol. 2020;95: 1599–1613.

<https://doi.org/10.1002/ajh.26008>

Valera MC, Parant O, Vayssiere C, Arnal JF, Payrastre B. Essential thrombocythemia and pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2011 Oct;158(2):141-7.

Vannucchi AM, Guglielmelli P, Tefferi A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: algorithmic approach. Curr Opin Hematol. 2018 Mar; 25(2):112-119.

Yacoub A, Mascarenhas J, Kosiosek H, et al. Pegylated interferon alfa-2a for polycythemia vera or essential thrombocythemia resistant or intolerant to hydroxyurea. Blood 2019; 134:1498.

SIGLAS

HR	taxa de risco
IFN- α	Interferon alfa
LDH	Desidrogenase láctica
LMA	Leucemia mieloide aguda
LMC	Leucemia mieloide crônica
PV	Policitemia vera
SMD	Síndrome mielodisplásica
TE	Trombocitemia essencial

HISTÓRICO DAS VERSÕES

1ª versão

- Elaborada em fevereiro de 2021 por Patrícia Santos Cardoso Rezende.
- Avaliada em março de 2021 por Gustavo Romani Magalhães e René Coulaud Santos da Costa Cruz.
- Avaliada em julho de 2022 por Júlia Pereira Torga.
- Colocada em consulta pública em agosto de 2022.
- Responsável técnico: Roberta Oliveira de Paula e Silva.
- Aprovada em setembro de 2022 por Luciana Cristina dos Santos Silva, gerente de Atenção à Saúde e Diretora Técnica.