

# BMJ Best Practice

## Trombocitose essencial

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



# Tabela de Conteúdos

<b>Resumo</b>	<b>3</b>
<b>Fundamentos</b>	<b>4</b>
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	4
Classificação	5
<b>Prevenção</b>	<b>6</b>
Rastreamento	6
Prevenção secundária	6
<b>Diagnóstico</b>	<b>7</b>
Caso clínico	7
Abordagem passo a passo do diagnóstico	7
Fatores de risco	9
Anamnese e exame físico	10
Exames diagnóstico	11
Diagnóstico diferencial	13
Critérios de diagnóstico	16
<b>Tratamento</b>	<b>18</b>
Abordagem passo a passo do tratamento	18
Visão geral do tratamento	21
Opções de tratamento	22
Novidades	30
<b>Acompanhamento</b>	<b>31</b>
Recomendações	31
Complicações	31
Prognóstico	32
<b>Diretrizes</b>	<b>33</b>
Diretrizes de diagnóstico	33
Diretrizes de tratamento	33
<b>Referências</b>	<b>34</b>
<b>Imagens</b>	<b>37</b>
<b>Aviso legal</b>	<b>38</b>

## Resumo

- ◇ Trombocitose essencial (trombocitemia primária) é uma doença mieloproliferativa associada a um aumento no número e tamanho de plaquetas circulantes.
- ◇ Metade de todos os pacientes são assintomáticos, mas os quadros clínicos incluem trombose e sangramento. Não há características patognomônicas e o diagnóstico é de exclusão.
- ◇ Pacientes assintomáticos de baixo risco não precisam de tratamento. Pacientes com risco elevado (por exemplo, aqueles >60 anos de idade, ou aqueles com história de trombose ou sangramento importante) devem ser tratados com aspirina e receber terapia citorredutora. A abordagem de tratamento deve ser individualizada com base nos fatores de risco.
- ◇ A hidroxiureia é o agente citorredutor de escolha para a maioria das pessoas com a doença. A alfainterferona-2b e o bussulfano são tratamentos alternativos.
- ◇ A expectativa de vida de pessoas com trombocitose essencial é geralmente semelhante à de pessoas sem a doença. Os pacientes precisam realizar hemogramas completos regularmente.

## Definição

A trombocitose essencial também é conhecida como trombocitemia primária. É uma doença mieloproliferativa crônica associada à proliferação sustentada e desregulada de megacariócitos, aumentando o número de plaquetas circulantes. É associada à trombose e sangramento.

## Epidemiologia

Estudos epidemiológicos nos EUA têm sugerido uma taxa de incidência de 2 a 3 novos casos/100,000 pessoas por ano.[5] Uma vez que a expectativa de vida parece ser normal na maioria dos casos, a prevalência da doença é bem maior que a incidência. A doença geralmente afeta pessoas de meia-idade e idosos; a idade média ao diagnóstico é de 50 a 70 anos, embora possa afetar crianças e adultos jovens. Alguns estudos relataram uma preponderância feminina (razão de mulheres/homens de 2:1).[6] A idade mediana no diagnóstico é de 60 anos, mas até 20% dos pacientes podem ter <40 anos de idade. A taxa de sobrevivência de 5 anos é de 74% a 93%, e a sobrevivência de 10 anos é de 61% a 84%.[7]

## Etiologia

As causas da trombocitose essencial não estão esclarecidas. Embora a ocorrência de trombocitose durante terapêutica antimicrobiana tenha sido documentada em séries de casos e estudos observacionais, uma relação causal direta ou ligação definitiva não pode ser estabelecida.[8]

## Fisiopatologia

A proliferação de megacariócitos na medula óssea aumenta a produção de plaquetas, causando trombocitose.

[Fig-1]

A causa desse aumento na produção de plaquetas não é clara, mas pode ser resultante de uma produção autônoma, de um aumento de sensibilidade às citocinas ou aos fatores de crescimento, ou de uma inibição reduzida dos fatores inibidores plaquetários. Mutações genéticas que afetam a Janus quinase 2 (JAK2), a calreticulina (CALR) ou o oncogene do vírus da leucemia mieloproliferativa (MPL) são encontradas na maioria dos pacientes, mas seu papel na patogênese da trombocitose essencial é desconhecido.[9] Mutações genéticas da trombopoetina não foram implicadas na patogênese da trombocitose essencial. No entanto, em um pequeno estudo envolvendo uma família com trombocitemia essencial familiar autossômica dominante, mutações nos genes para trombopoetina ou c-MPL foram associados à trombocitose.[10]

O mecanismo pelo qual a trombocitemia essencial produz sangramento ou trombose não está bem definido. Vários defeitos foram descritos, incluindo uma redução na agregação (causando sangramento) e a hiperagregação e ativação plaquetária aumentada (causando trombose). Também foram relatados decréscimos na atividade do cofator de ristocetina de von Willebrand, multímeros de fator de von Willebrand de alto peso molecular, antitrombina III, proteína C e proteína S.[11] [12] Há maior probabilidade de sangramento em pacientes com trombocitose extrema (ou seja, contagem plaquetária  $>1500 \times 10^9/L$  [ $>1,500,000/\text{microlitro}$ ]) em decorrência de uma deficiência adquirida de fator de von Willebrand.

## Classificação

### **The 2016 revision to the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia**[\[1\]](#)

A classificação da OMS de 2016 categoriza a trombocitose essencial como um subtipo da neoplasia mieloide (NMP).

## Rastreamento

Pacientes com história pessoal ou familiar de trombose devem realizar um hemograma completo.

## Prevenção secundária

Nenhuma medida preventiva específica é indicada.

## Caso clínico

### Caso clínico #1

Uma mulher de 60 anos de idade se apresenta com dor em queimação nas mãos e nos pés, e cefaleia. Seus membros inferiores apresentam uma descoloração escura que é compatível com eritromelalgia. Sua contagem plaquetária é de  $740 \times 10^9/L$  (740,000/microlitro).

### Caso clínico #2

Uma mulher de 64 anos de idade se apresenta com tontura e ataques isquêmicos transitórios (AITs) repetidos. A ultrassonografia das carótidas não revela nenhuma estenose significativa. A contagem plaquetária é de  $820 \times 10^9/L$  (820,000/microlitro).

## Outras apresentações

Uma porcentagem significativa de pacientes (até 50%) é assintomática quando diagnosticada, e a trombocitose é um achado incidental em exames de sangue de rotina.[2] Os pacientes sintomáticos podem se apresentar com sintomas vasomotores ou complicações de trombose ou sangramento. O sangramento é geralmente leve e se manifesta como epistaxe, com facilidade para formar hematomas ou, algumas vezes, há sangramento gastrointestinal. Isquemia digital também pode ocorrer, e esplenomegalia ocorre em 60% dos pacientes. Hepatomegalia ocorre em cerca de 20% dos pacientes. Os sintomas vasomotores são comuns; eles ocorrem em cerca de metade dos pacientes e podem incluir cefaleia, tontura, síncope, dor torácica, parestesia, livedo reticular e distúrbios visuais transitórios.[3] Pode ocorrer eritromelalgia, caracterizada por dor em queimação e congestão com coloração vermelho-escura dos membros.[3] Em gestantes, a trombocitose essencial causa aumento de abortos espontâneos. O infarto placentário pode ocorrer em decorrência de trombose vascular e pode causar retardo de crescimento intrauterino e morte fetal. Na maioria das mulheres, há perda fetal no primeiro trimestre. O sangramento excessivo durante o parto é possível, mas é incomum.[4]

## Abordagem passo a passo do diagnóstico

Cerca de 40% a 50% dos pacientes estão assintomáticos no momento do diagnóstico. O restante pode se apresentar com sintomas vasomotores ou com complicações de trombose ou sangramento.[2] [3] A trombocitose também pode ser um achado incidental em exames de sangue de rotina. No entanto, o diagnóstico de trombocitose essencial exige a eliminação de causas secundárias de trombocitose e outros fatores causais primários. Depois que o diagnóstico de trombocitose essencial for feito, é importante estabelecer o risco de evoluir para sangramento ou complicações trombóticas de cada paciente. Isso possibilitará a definição dos tratamentos terapêuticos e preventivos mais apropriados.

### História

Uma história completa deve ser colhida, incluindo história de cirurgia recente, neoplasia, infecção, esplenectomia prévia e presença de anemia ferropriva. Esses fatores podem causar trombocitose reativa ou secundária e precisam ser descartados.

Uma história de certos fatores de risco irá determinar se os pacientes apresentam risco baixo ou elevado de complicações trombóticas ou hemorrágicas. Esses fatores de risco incluem presença de comorbidade trombótica ou hemorrágica, bem como fatores de risco cardiovascular, incluindo história de cardiopatia isquêmica, hipertensão, diabetes mellitus, acidente vascular cerebral (AVC) ou trombofilia familiar. Em gestantes, é importante determinar história de gestações prévias, abortos espontâneos, sangramento e perda fetal. Em gestantes, a trombocitose essencial causa aumento de abortos espontâneos.

Os pacientes devem ser questionados sobre possíveis sintomas vasomotores como cefaleia, tontura, dor torácica, parestesia, vertigem, síncope, convulsões e eritromelalgia (caracterizada por queimação e congestão com coloração vermelho-escuro dos membros). Esses sintomas não são específicos da trombocitose essencial e, independentemente da causa, uma alta contagem plaquetária pode estar associada a esses sintomas.

## Exame físico

O paciente deve ser examinado em busca de sinais de anemia, infecção, neoplasia ou uma cicatriz cirúrgica consistente com esplenectomia para descartar causas secundárias de trombocitose. Livedo reticular (uma descoloração púrpura mosqueada na pele, geralmente nas pernas; essa descoloração é tipicamente descrita como tendo aparência rendada ou reticulada) é observado em várias doenças do tecido conjuntivo, como lúpus, síndrome antifosfolípida ou síndrome de Sneddon. Isso pode ajudar a estabelecer o diagnóstico de trombocitose reativa. Não existem sinais específicos de trombocitose essencial, mas a ausência de condições que podem causar trombocitose reativa e a presença de esplenomegalia pode sugerir o diagnóstico.

## Crítérios clínicos

O diagnóstico exige a exclusão de qualquer distúrbio que possa causar trombocitose secundária. A presença de sintomas e sinais sugestivos de trombocitose reativa irá ajudar a descartar a trombocitose essencial.

## Exames laboratoriais

A contagem plaquetária pode ser  $>1000 \times 10^9/L$  ( $>1,000,000/\text{microlitro}$ ), mas pode ser tão baixa quanto  $450 \times 10^9/L$  ( $450,000/\text{microlitro}$ ). O grau de trombocitose não pode ser usado para prever a probabilidade de trombocitose essencial e a contagem plaquetária pode estar elevada aos mesmos níveis observados em pessoas com trombocitose reativa.

Os exames iniciais para uma causa reativa ou secundária de trombocitose incluem hemograma completo, com análise de esfregaço de sangue periférico e nível de ferritina sérica. Um nível baixo de ferritina sérica é diagnóstico de deficiência de ferro, uma causa de trombocitose reativa, com uma especificidade próxima de 100%. O hemograma completo fornece informações sobre hemoglobina, leucócitos e contagem plaquetária. Pacientes com doenças inflamatórias ou infecciosas que sejam causas de trombocitose reativa podem apresentar leucocitose neutrofílica. Em pacientes que foram submetidos a esplenectomia (uma causa de trombocitose secundária), um esfregaço de sangue periférico pode mostrar fragmentos nucleares (corpúsculos de Howell-Jolly) em eritrócitos, em combinação com células em alvo e eritrócitos deformados.

Exames subsequentes para detectar a causa específica devem ser direcionados pelo diagnóstico suspeito pela avaliação clínica:



- Proteína C-reativa, velocidade de hemossedimentação (VHS) e fibrinogênio séricos: a concentração de proteína C-reativa está geralmente normal na trombocitose essencial e elevada na maioria dos casos de trombocitose reativa.
- Exame da medula óssea: indicado se há evidência de trombocitose no hemograma sem causa identificável. A biópsia da medula óssea em pacientes com trombocitose essencial mostrará proliferação da linhagem de megacariócitos com aumento do número de megacariócitos maduros e aumentados com núcleos hiperlobulados. Além disso, não haverá aumento significativo ou desvio à esquerda na granulopoiese ou eritropoiese de neutrófilos, e nenhum aumento importante nas fibras de reticulina. Um aumento menor (grau 1) nas fibras de reticulina pode ser observado, mas é raro.

[Fig-1]

Um aumento importante nas fibras de reticulina sugere uma mielofibrose primária pré-fibrótica/precoce (prePMF). É fundamental fazer essa distinção na biópsia da medula óssea, pois esses dois distúrbios têm prognósticos significativamente diferentes.

- Testes de mutação do sangue periférico para Janus quinase 2 (JAK2), calreticulina (CALR) e oncogene do vírus da leucemia mieloproliferativa (MPL): mutações mutuamente exclusivas que podem estar presentes em pacientes com trombocitose essencial. A incidência é relatada como sendo de aproximadamente 55%, 25% e 3%, respectivamente.[9] Aproximadamente 17% dos pacientes são negativos para as três mutações; portanto, a ausência dessas mutações não exclui o diagnóstico de trombocitose essencial. Essas mutações também podem ocorrer em outras doenças mieloproliferativas (DMPs), como policitemia vera e prePMF. As mutações JAK2 e MPL têm implicações prognósticas porque estão associadas a um maior risco de trombose arterial.[9] Mutações MPL também foram associadas à progressão fibrótica.
- Teste de hibridização in situ fluorescente (FISH) para BCR-ABL: a ausência da mutação BCR-ABL ajuda a descartar leucemia mieloide crônica (LMC), uma forma de DMP que pode se manifestar, inicialmente, com trombocitose isolada. É importante descartar a LMC porque o tratamento dessa doença é muito diferente daquele da trombocitose essencial.[13]

## Fatores de risco

### Fracos

#### Fatores de risco desconhecidos

- Os fatores de risco para o desenvolvimento de trombocitose essencial não estão esclarecidos. Embora a ocorrência de trombocitose durante terapêutica antimicrobiana tenha sido documentada em séries de casos e estudos observacionais, uma relação causal direta ou ligação definitiva não pode ser estabelecida.[8]

#### **Mutações genéticas (por exemplo, Janus quinase 2 [JAK2], calreticulina [CALR] ou oncogene do vírus da leucemia mieloproliferativa [MPL])**

- As mutações JAK2, CALR e MPL são mutações mutuamente exclusivas que podem estar presentes em pacientes com trombocitose essencial. A incidência é relatada como sendo de 55%, 25% e 3%, respectivamente.[9] Aproximadamente 17% dos pacientes são negativos para as três mutações.

# Anamnese e exame físico

## Principais fatores de diagnóstico

### eritromelalgia (comum)

- Caracterizada por dor em queimação e congestão com coloração vermelho-escura dos membros; é um sintoma comum. A dor da eritromelalgia aumenta com a exposição ao calor e melhora com o frio.

### esplenomegalia (comum)

- Aproximadamente 60% dos pacientes apresentam esplenomegalia palpável, em geral apenas de grau moderado.<sup>[14]</sup>

### trombose arterial e venosa (comum)

- A trombose é uma complicação comum em pessoas que são sintomáticas. Os eventos trombóticos podem incluir acidente vascular cerebral (AVC), AITs, oclusões de artéria ou veia retiniana, oclusão de artéria coronária, embolia pulmonar, trombose da veia porta ou hepática, trombose venosa profunda (TVP) e isquemia digital. Isquemia digital pode se manifestar inicialmente como fenômeno de Raynaud, com palidez e/ou cianose dos dígitos, mas pode progredir para necrose isquêmica das falanges terminais. Pacientes com AIT devem ser submetidos a ultrassonografia das carótidas para descartar estenose de artéria carótida.

### sangramento (comum)

- Complicação comum em pessoas que são sintomáticas. O risco de sangramento está significativamente associado à trombocitose extrema (contagem plaquetária  $>1000 \times 10^9/L$  [ $>1,000,000/\text{microlitro}$ ]) e ao uso de aspirina em doses  $>325$  mg/dia.
- O trato gastrointestinal é o local primário de complicações de sangramento. Os pacientes podem apresentar trombose arterial da arcada duodenal, causando necrose da mucosa duodenal. Isso pode se assemelhar a uma úlcera duodenal.

### livedo reticular (comum)

- Caracterizado por uma descoloração púrpura mosqueada da pele, geralmente nas pernas. A descoloração é tipicamente descrita como tendo aparência rendada ou reticulada. O livedo reticular é observado em várias doenças do tecido conjuntivo como lúpus, síndrome antifosfolípida ou síndrome de Sneddon. Pode também ser um efeito adverso da terapia citorredutora com hidroxiureia.

## Outros fatores de diagnóstico

### idade entre 50 e 70 anos (comum)

- A idade mediana no diagnóstico é de 60 anos, mas até 20% dos pacientes podem ter  $<40$  anos de idade.<sup>[2]</sup>

### sexo feminino (comum)

- Alguns estudos epidemiológicos revelaram uma preponderância feminina, com uma razão de mulheres/homens de aproximadamente 2:1.<sup>[3]</sup>

### sem sintomas (comum)

- Aproximadamente 40% a 50% dos pacientes são assintomáticos à apresentação.<sup>[2]</sup>

**cefaleia (comum)**

- O sintoma neurológico mais comum.

**tonturas, vertigens e parestesias (comum)**

- Sintomas vasomotores comuns.

**síncope e convulsões (incomum)**

- Podem ser uma manifestação vasomotora, mas são incomuns.

**distúrbios visuais transitórios (incomum)**

- Manifestação vasomotora incomum.

**hepatomegalia (incomum)**

- Incomum.

**priapismo (incomum)**

- Complicação rara relacionada a trombose de corpo cavernoso.

## Exames diagnóstico

### Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
<b>hemograma completo com esfregaço de sangue periférico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Um hemograma completo deve ser solicitado como parte da avaliação inicial.</li> <li>• Se a trombocitose for relatada no estudo inicial, ela deve ser confirmada pela repetição de exames e análise de esfregaço de sangue periférico.<sup>[15]</sup></li> </ul>	<b>a trombocitose é sinal característico, com contagem plaquetária <math>\geq 450 \times 10^9/L</math> (<math>\geq 450,000</math>/microlitro); o sangue periférico pode apresentar células precursoras imaturas ocasionais (por exemplo, mielócitos, metamielócitos); plaquetas grandes (trombócitos) podem ser identificadas em esfregaços de sangue periférico de rotina; pacientes que foram submetidos à esplenectomia ou apresentam função esplênica reduzida (hipoesplenismo) podem apresentar trombocitose reativa e irão apresentar fragmentos nucleares (corpúsculos de Howell-Jolly) em seus eritrócitos</b>

Exame	Resultado
<b>painel do ferro</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Deficiência de ferro e outras causas secundárias de trombocitose precisam ser descartadas.</li> </ul>	<b>um nível baixo de ferritina sérica é diagnóstico de deficiência de ferro, com uma especificidade próxima de 100%; a deficiência de ferro é uma causa de trombocitose reativa</b>

### Exames a serem considerados

Exame	Resultado
<b>proteína C-reativa</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A inflamação crônica precisa ser descartada, já que essa é uma causa de trombocitose secundária. Exames séricos devem ser realizados após o hemograma completo e a análise de esfregaço de sangue periférico.</li> </ul>	<b>geralmente normal na trombocitose essencial e elevado na maioria dos casos de trombocitose reativa</b>
<b>Velocidade de hemossedimentação (VHS)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A inflamação crônica precisa ser descartada, já que essa é uma causa de trombocitose secundária. Exames séricos devem ser realizados após o hemograma completo e a análise de esfregaço de sangue periférico.</li> </ul>	<b>geralmente normal na trombocitose essencial e elevado na maioria dos casos de trombocitose reativa</b>
<b>fibrinogênio</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A inflamação crônica precisa ser descartada, já que essa é uma causa de trombocitose secundária. Exames séricos devem ser realizados após o hemograma completo e a análise de esfregaço de sangue periférico.</li> </ul>	<b>geralmente normal na trombocitose essencial e elevado na maioria dos casos de trombocitose reativa</b>
<b>biópsia e histopatologia da medula óssea</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A biópsia da medula óssea é indicada se houver evidência de trombocitose no hemograma sem uma causa identificável. A biópsia deve ser realizada após o hemograma completo e a análise de esfregaço.</li> </ul>	<b>proliferação da linhagem de megacariócitos com aumento do número de megacariócitos maduros e aumentados com núcleos hiperlobulados; não haverá aumento significativo ou desvio à esquerda na granulopoiese ou eritropoiese de neutrófilos, e nenhum aumento importante nas fibras de reticulina; um aumento menor (grau 1) nas fibras de reticulina pode ser observado, mas é raro</b>

Exame	Resultado
<b>Teste de mutação da Janus quinase 2 (JAK2) do sangue periférico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mutações JAK2 são relatadas em aproximadamente 55% dos pacientes com trombocitose essencial e estão associadas a maior risco de trombose arterial.[9]</li> <li>Mutações JAK2 podem identificar uma doença mieloproliferativa, mas não o tipo específico de doença.</li> </ul>	<b>pode ser positivo para a mutação JAK2</b>
<b>teste de mutação do oncogene do vírus da leucemia mieloproliferativa (MPL) do sangue periférico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mutações MPL são relatadas em aproximadamente 3% dos pacientes com trombocitose essencial e estão associadas a maior risco de trombose arterial e progressão trombótica.[9]</li> <li>Mutações MPL podem identificar uma doença mieloproliferativa, mas não o tipo específico de doença.</li> </ul>	<b>pode ser positivo para mutação de MPL</b>
<b>teste de mutação da calreticulina (CALR) do sangue periférico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mutações CALR são relatadas em aproximadamente 25% dos pacientes com trombocitose essencial.[9]</li> <li>O teste de mutação CALR pode ajudar a distinguir entre trombocitose reativa e neoplasia mieloproliferativa (incluindo trombocitose essencial e mielofibrose primária).</li> <li>Um teste de diagnóstico útil se os testes de mutação JAK2 e MPL forem negativos.</li> </ul>	<b>pode ser positivo para a mutação CALR</b>
<b>teste de hibridização in situ fluorescente (FISH) para bcr-abl da medula óssea</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A trombocitose isolada pode ser a manifestação clínica inicial da LMC.</li> </ul>	<b>teste de FISH negativo para trombocitose essencial; teste de FISH positivo para a mutação gênica observada na LMC</b>

## Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Trombocitose (reativa) secundária</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pessoas com trombocitose reativa ou secundária geralmente apresentam história de infecção, esplenectomia, neoplasia, trauma ou cirurgia. A trombocitose é geralmente transitória e retrocede quando o estímulo primário é interrompido. Apesar da contagem plaquetária elevada, complicações trombóticas e/ou hemorrágicas são incomuns.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Níveis de ferritina sérica &lt;45 picomoles/L (&lt;20 nanogramas/mL) sugerem deficiência de ferro e podem explicar a trombocitose.</li> <li>Na trombocitose reativa, proteína C-reativa &gt;95.2 nanomol/L (&gt;1.0 mg/dL) é observado em 76% das pessoas, e proteína C-reativa &gt;428.6 nanomoles/L (&gt;4.5 mg/dL) é visto em 52%. [15]</li> <li>A velocidade de hemossedimentação (VHS) também pode estar elevada.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Trombocitose espúria</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacientes com crioglobulinemia mista podem apresentar um aumento dependente de temperatura na contagem plaquetária e leucocitária quando as amostras de sangue são examinadas a temperaturas <math>\leq 30^{\circ}\text{C}</math> (<math>\leq 86^{\circ}\text{F}</math>). O dobro da contagem plaquetária pode ser observado.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Testes repetidos feitos à temperatura do corpo devem ser normais.</li> </ul>
<b>Trombocitemia essencial familiar</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Esse é um distúrbio raro que é transmitido em um padrão autossômico dominante podendo, portanto, haver uma história familiar.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Testes genéticos para mutações nos genes da trombopoetina e seu receptor (c-MPL) podem identificar a trombocitemia familiar essencial.[10]</li> </ul>
<b>Síndrome mielodisplásica (SMD)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A SMD é um grupo de doenças caracterizado por uma anormalidade cromossômica clonal, hematopoiese displásica e inefetiva que resulta em <math>\geq 1</math> citopenias, e uma predileção variável para desenvolver leucemia mieloide aguda (LMA). Esses distúrbios podem surgir primariamente sem nenhum evento desencadeador, mas podem estar relacionados a tratamento prévio com quimioterapia ou radiação.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>O hemograma completo na SMD revela eritrócitos normocrômicos ou macrocíticos e anormalidades morfológicas como eritrócitos macrocíticos ovais e granulócitos com a pseudoanomia de Pelger-Huët (granulócitos hipolobulados e hipogranulares). Aproximadamente 40% dos pacientes apresentam neutropenia e &gt;30% apresentam trombocitopenia.</li> <li>Na SMD, a histopatologia da medula óssea demonstra displasia em uma porcentagem de mieloblastos indiferenciados.</li> <li>A coloração de ferro com azul da Prússia do aspirado da medula óssea pode revelar sideroblastos em anel; esses são células precursoras eritroides anormais que apresentam grânulos ao redor do núcleo.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Policitemia vera</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacientes com policitemia primária (frequentemente chamada de policitemia vera, policitemia rubra vera ou eritremia) podem se apresentar com pletora, já que eritrócitos em excesso são produzidos em decorrência de anormalidade da medula óssea. Eles também podem se apresentar com complicações trombóticas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Na policitemia primária, pode haver 8 a 9 milhões de eritrócitos/mm<sup>3</sup> no sangue (uma faixa normal para adultos é de 4-6 milhões), e o hematócrito pode ir até 70% a 80%. O volume de sangue total aumenta, algumas vezes, para o dobro do normal. Ele também pode estar associado à trombocitose e à leucocitose</li> </ul>
<b>Mielofibrose primária</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Os sintomas manifestos incluem anemia, dor óssea e desconforto abdominal em decorrência de esplenomegalia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A biópsia e a histopatologia da medula óssea revelam substituição da medula por colágeno (fibrose). Às vezes, a trombocitose também pode ser observada em estágios iniciais da mielofibrose primária.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Leucemia mieloide crônica (LMC)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Os sintomas manifestos da LMC e da trombocitose essencial podem ser exatamente os mesmos. Pacientes sintomáticos com LMC se apresentam mais comumente com anemia, facilidade para formar hematomas, febre baixa e suscetibilidade para infecções. O achado de exame físico mais comum na LMC é a esplenomegalia, e o paciente pode se queixar de preenchimento na região subcostal esquerda.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A trombocitose isolada pode ser a manifestação clínica inicial da LMC. O hemograma completo revela que todos os pacientes com LMC apresentam contagem leucocitária elevada e metade apresenta contagem leucocitária <math>&gt;100 \times 10^9/L</math> (<math>&gt;100,000/\text{microlitro}</math>). Um esfregaço de sangue periférico mostra que a maioria dos leucócitos são neutrófilos, mas a contagem de basófilos e eosinófilos também é comumente elevada e demonstra aumento nas células mieloides em vários estágios de maturação. Cerca de 45% dos pacientes com LMC apresentam anemia, e 15% a 30% apresentam trombocitose de <math>&gt;600 \times 10^9/L</math> (<math>&gt;600,000/\text{microlitro}</math>).</li> <li>Testes citogenéticos: a análise por hibridização in situ fluorescente e a reação em cadeia da polimerase quantitativa em tempo real via transcriptase reversa (qRT-PCR) para os transcritos do gene BCR-ABL fornecem o diagnóstico definitivo, sendo a qRT-PCR a mais sensível. A característica patognomônica é a presença de uma translocação recíproca entre os cromossomos 9 e 22. O produto final é o cromossomo Filadélfia (Ph+).</li> </ul>

## Critérios de diagnóstico

### The 2016 revision to the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia<sup>[1]</sup>

Critérios primários



- Contagem de plaquetas  $\geq 450 \times 10^9/L$  ( $\geq 450.000$  / microlitro)
- Biópsia da medula óssea mostrando proliferação principalmente da linhagem dos megacariócitos com aumento do número de megacariócitos maduros e aumentados com núcleos hiperlobulados. Nenhum aumento significativo ou deslocamento à esquerda na granulopoiese de neutrófilos ou eritropoiese. Um aumento menor (grau 1) nas fibras de reticulina pode ser observado, mas é raro.
- Não atender aos critérios da OMS para BCR-ABL1#, leucemia mieloide crônica (LMC), policitemia vera (PV), mielofibrose primária (FMP), síndromes mielodisplásicas (SMD) ou outras neoplasias mieloides.
- Mutações genéticas no Janus quinase 2 (JAK2), calreticulina (CALR) ou oncogene do vírus da leucemia mieloproliferativa (MPL).

#### Critério menor

- Presença de um marcador clonal ou ausência de evidência de trombocitose reativa.

O diagnóstico de trombocitose essencial requer que todos os 4 critérios principais sejam atendidos ou os 3 primeiros critérios principais e o critério menor.

## **Critérios diagnósticos do British Committee for Standards in Haematology para trombocitemia essencial (modificado em 2014)[16]**

- A1: contagem plaquetária sustentada  $\geq 450 \times 10^9/L$  ( $\geq 450.000$ /microlitro).
- A2: presença de uma mutação patogénica adquirida (por exemplo, nos genes JAK2, CALR ou MPL).
- A3: Nenhuma outra neoplasia mieloide, especialmente as seguintes:
  - PV (excluída por um hematócrito normal em um paciente em estado repleto de ferro)
  - FMP (indicada pela presença de fibrose significativa da medula óssea  $\geq 2/3$  ou  $3/4$  de reticulina] com esplenomegalia palpável, anormalidades no esfregaço [células progenitoras circulantes e células em forma de lágrima] ou anemia inexplicada)
  - LMC (descartada pela ausência da fusão do gene BCR-ABL1 na medula óssea ou sangue periférico)
  - SMD (descartada pela ausência de displasia ao exame de esfregaço e de aspirado de medula óssea).
- A4: nenhuma causa reativa para trombocitose e estoques normais de ferro.
- A5: aspirado de medula óssea e biópsia por trefina mostrando aumento nos números de megacariócitos, revelando um espectro de morfologia com predominância de megacariócitos grandes com núcleos hiperlobulados e citoplasma abundante. A reticulina geralmente não está aumentada (graus 0 a  $2/4$  ou grau  $0/3$ ).

O diagnóstico requer A1 a A3 ou A1 mais A3 a A5.

## Abordagem passo a passo do tratamento

A maioria dos pacientes com trombocitose essencial são assintomáticos. Aconselhamento quanto a modificações de estilo de vida (abandono do hábito de fumar, controle de peso) deve ser dado a todos os pacientes para reduzir o risco de desenvolver sintomas, ou para moderar a gravidade dos sintomas já existentes.[17] Os pacientes também devem realizar contagens plaquetárias regulares. Um hemograma a cada 3 meses para monitorar os níveis de plaquetas é recomendado para pacientes assintomáticos e para pacientes em estado de equilíbrio após o início do tratamento.[17]

Quanto ao risco de desenvolver sintomas e complicações, os pacientes podem ser considerados como de risco baixo, intermédio ou elevado, dependendo da contagem plaquetária, idade, presença de comorbidade trombótica ou hemorrágica, fatores de risco cardiovascular, trombofilia familiar ou presença de mutação da Janus quinase 2 (JAK2). Gestantes precisam de tratamento especializado para evitar complicações.[17]

Pacientes em grupos de baixo risco podem apresentar sintomas vasomotores leves ou se apresentar com hemorragia ou trombose, mas há maior probabilidade disso ocorrer em pessoas de risco elevado.

Os pacientes devem ser rastreados para hipertensão, hiperlipidemia e diabetes, e uma história de tabagismo deve ser colhida. Quaisquer fatores de risco cardiovascular devem ser agressivamente controlados. Aspirina deve ser prescrita à maioria dos pacientes, salvo contraindicações.

As opções de tratamento farmacológico incluem tratamento antiplaquetário contínuo, tratamento mielossupressor contínuo e plaquetaférese aguda/urgente, quando houver episódios de hemorragia ou trombose.[17] [18] [19] O tratamento deve ser individualizado com base nos fatores de risco.[20] [21]

### Pacientes de risco baixo ou intermediário

Pacientes com risco baixo e intermediário são assintomáticos e não têm características de alto risco. A idade do paciente também pode ser usada para determinar o risco; por exemplo, pacientes <40 anos de idade apresentam risco baixo e pacientes com 40 a 60 anos de idade apresentam risco intermediário. Em pacientes de risco baixo ou intermediário, o tratamento farmacológico não costuma ser necessário.[17] Com base em dados contemporâneos, a observação isolada parece razoável em pacientes jovens assintomáticos sem história de trombose, fatores de risco cardiovascular ou mutação JAK2. Tais pacientes devem evitar o uso de aspirina na presença de contagem plaquetária  $>1000 \times 10^9/L$  ( $>1,000,000/\text{microlitro}$ ), pois a terapia com aspirina nesses casos pode aumentar o risco de sangramento.[20]

Nos casos raros em que esses pacientes com risco intermediário ou baixo desenvolvem sintomas vasomotores (por exemplo, cefaleia, isquemia digital, eritromelalgia, livedo reticular) e para reduzir o risco de trombose, aspirina por via oral pode ser suficiente.[17] [22] O prognóstico frequentemente é bom e, portanto, terapias potencialmente tóxicas que reduzem a contagem plaquetária devem ser usadas moderadamente e apenas quando necessário.

A aspirina oral uma vez ao dia também é indicada na presença de sintomas microvasculares, fatores de risco cardiovascular ou mutação JAK2 em pacientes jovens e, de outra forma, com baixo risco.[20] Sintomas microvasculares recorrentes apesar da dosagem de aspirina uma vez ao dia, ou presença de fatores de risco cardiovascular e mutação JAK2, são uma indicação razoável para uso de dosagem de aspirina duas vezes ao dia, desde que a contagem plaquetária seja  $<1000 \times 10^9/L$  ( $<1,000,000/\text{microlitro}$ ).[20] [21]

Os sintomas microvasculares geralmente não são considerados eventos trombóticos para fins de classificação de risco, mas se forem graves ou não responderem à aspirina, terapias mais agressivas, incluindo agentes citorredutores, podem ser consideradas. O impacto de fatores de risco cardiovascular na avaliação do risco trombótico em pacientes que, de outra forma, seriam de risco baixo ou intermediário (<60 anos de idade e ausência de eventos trombóticos) permanece incerto.

O clopidogrel, o prasugrel e o ticagrelor devem ser reservados a pacientes com contraindicações importantes ao tratamento com aspirina, tais como alergia ou úlcera péptica.

A contagem de leucócitos é um fator de risco novo, que pode se tornar parte da avaliação do risco no futuro, mas exige validação prospectiva.

## Pacientes de alto risco

Pacientes com alto risco de complicações apresentam  $\geq 1$  dos seguintes fatores:

- Idade  $\geq 60$  anos
- História de trombose ou sangramento importante.

A contagem plaquetária por si só não se correlaciona bem com o risco trombótico, mas uma contagem plaquetária  $>1500 \times 10^9/L$  ( $>1,500,000/\text{microlitro}$ ) tem sido usada como indicador para a terapia citorredutora em vista do aumento do risco hemorrágico.

O tratamento redutor de plaquetas deve ser usado em pacientes de alto risco. Uma abordagem de tratamento individualizada usando a combinação de aspirina, antiplaquetários e mielossuppressores pode ser aplicada.<sup>[17] [20]</sup> O objetivo deve ser controlar adequadamente a mieloproliferação e manter a contagem de leucócitos e plaquetária na faixa normal (contagem de leucócitos:  $4.5 \times 10^9/L$  a  $10 \times 10^9/L$  [4500 a 10,000/microlitro]; contagem plaquetária:  $150 \times 10^9/L$  a  $400 \times 10^9/L$  [150,000 a 400,000/microlitro]) sem toxicidade clínica significativa ou supressão de outros elementos da medula.

Tratamentos mielossuppressores (por exemplo, hidroxiureia e bussulfano) e alfainterferona-2b podem ser usados para terapia citorredutora. Em um ensaio clínico randomizado e controlado que comparou a anagrelida com a hidroxiureia na trombocitose essencial de alto risco, a anagrelida foi associada a maior risco de trombose arterial, sangramento importante e progressão fibrótica, de modo que alguns especialistas já não recomendam sua utilização.<sup>[9] [23]</sup>

A hidroxiureia, um inibidor da síntese de desoxinucleotídeos, reduz efetivamente as contagens plaquetárias.<sup>[2] [17] [23]</sup> Ela é o agente citorredutor de escolha para a maioria das pessoas; evidências sugerem que uma combinação de hidroxiureia e aspirina deve ser a terapia de primeira linha para pacientes de alto risco.<sup>[17]</sup> As doses são tituladas para cima ou para baixo, equilibrando o efeito desejado na contagem plaquetária (alguns especialistas recomendam uma meta de plaquetas  $<450 \times 10^9/L$  [ $<450,000/\text{microlitro}$ ], mas diretrizes baseadas em evidências não estão disponíveis) e minimizando a neutropenia e a anemia. A hidroxiureia atravessa a placenta e não deve ser usada em gestantes ou em pacientes com potencial de gestação.

O bussulfano, um agente alquilante antineoplásico inespecífico do ciclo celular, é um tratamento eficaz em pacientes mais velhos e preferível à alfainterferona-2b em pacientes com  $\geq 65$  anos de idade que não obtiveram sucesso com a hidroxiureia.<sup>[9] [24] [25]</sup>

Alfainterferona 2b é efetiva para trombocitose associada a todas as doenças mieloproliferativas (DMPs).<sup>[17]</sup> Ele pode ser considerado em pacientes nos quais o tratamento com hidroxiureia

falhou,[26] em pacientes com <65 anos de idade) ou em pacientes gestantes ou que estejam planejando engravidar.

Pacientes com  $\geq 60$  anos de idade:

- Pacientes mais velhos ( $\geq 60$  anos de idade) com ou sem história de trombose são, geralmente, candidatos tanto a hidroxiureia quanto a aspirina pelo menos uma vez ao dia.[20]
- Pacientes mais velhos com história de trombose venosa exigem anticoagulação sistêmica além de terapia citorrredutora. Tais pacientes também devem receber terapia de aspirina uma vez ao dia na presença de fatores de risco cardiovascular ou mutação JAK2, salvo se contraindicado.
- Pacientes mais velhos com história de trombose arterial não necessitam de anticoagulação sistêmica, mas podem se beneficiar de uma dosagem de aspirina duas vezes ao dia em associação com terapia citorrredutora na presença de fatores de risco cardiovascular ou mutação JAK2.
- A dosagem de aspirina duas vezes ao dia é também uma consideração razoável em pacientes de alto risco com sintomas microvasculares persistentes, apesar da dosagem de aspirina uma vez ao dia, ou presença de fatores de risco cardiovascular e mutação JAK2, desde que a contagem plaquetária seja  $<1000 \times 10^9/L$  ( $<1,000,000/\text{microlitro}$ ).[20]

Pacientes com <60 anos de idade, com história de trombose.

- Pacientes mais novos (<60 anos de idade) com qualquer história de trombose são considerados de alto risco e necessitam de terapia citorrredutora. Os que apresentam história de trombose venosa necessitam de anticoagulação sistêmica adicional, enquanto aqueles com história de trombose arterial são tratados com aspirina uma vez ao dia ou terapia antiagregante plaquetária.[20]

## Plaquetaférese

Plaquetaférese é o processo de remoção do sangue total de um doador, seguido por separação dos componentes sanguíneos, coleta das plaquetas e devolução dos componentes sanguíneos restantes ao doador. Ela tem sido usada para a redução imediata da contagem plaquetária em pacientes com hemorragia grave ou trombose.[27] Como a meia-vida das plaquetas na circulação é de 7 dias, a plaquetaférese pode ajudar a reduzir rapidamente a contagem plaquetária e aliviar os sintomas agudos associados à DMP.[28] No entanto, raramente é necessária em pacientes com trombocitose essencial.

## Pacientes com necessidade de cirurgia

Os agentes antiplaquetários são normalmente interrompidos 7 a 10 dias antes de uma cirurgia de grande porte ou cirurgia de locais críticos e são reintroduzidos logo que possível de acordo com a avaliação do cirurgião. A tromboprolifaxia pós-operatória é recomendada de acordo com as diretrizes usuais do procedimento específico. Para pacientes em terapia citorrredutora submetidos a cirurgia eletiva, o hemograma é otimizado no período pré-operatório, e as interrupções na terapia devem ser minimizadas. Para pacientes que não estão em tratamento citorrredutor, deve-se considerar uma terapia temporária de forma individualizada.[21]

## Gestantes

Gestantes assintomáticas e de risco baixo devem ser tratadas com aspirina para reduzir o risco de trombose placentária e aborto espontâneo. Gestantes com alto risco ou com sintomas

vasomotores recebem tratamento adicional com alfainterferona-2b, uma vez que os outros tratamentos mielossuppressores (hidroxiureia e bussulfano) atravessam a placenta.

## Visão geral do tratamento

Consulte um banco de dados local de produtos farmacêuticos para informações detalhadas sobre contra-indicações, interações medicamentosas e posologia. ( ver [Aviso legal](#) )

Agudo ( resumo )		
trombose ou sangramento		
	1a	plaquetaférese
Em curso ( resumo )		
não gestante: risco baixo ou intermediário		
	1a	modificação do estilo de vida + observação (contagem plaquetária a cada 3 meses)
	adjunto	tratamento antiplaquetário
não gestante: alto risco		
	1a	Hidroxiureia ou bussulfano ou alfainterferona 2b
	adjunto	tratamento antiplaquetário
	adjunto	anticoagulação
	mais	modificação do estilo de vida + contagem plaquetária a cada 3 meses
gestante: risco baixo ou intermediário		
	1a	modificação do estilo de vida + contagem plaquetária a cada 3 meses
	adjunto	tratamento antiplaquetário
gestante: alto risco		
	1a	tratamento antiplaquetário + alfainterferona 2b + modificação do estilo de vida + contagem plaquetária a cada 3 meses

## Opções de tratamento

### Agudo

#### trombose ou sangramento

1a

#### plaquetaférese

» Plaquetaférese é o processo de remoção do sangue total de um doador, seguido por separação dos componentes sanguíneos, coleta das plaquetas e devolução dos componentes sanguíneos restantes ao doador. Ela tem sido usada para a redução imediata da contagem plaquetária em pacientes com hemorragia grave ou trombose.[27]

» Como a meia-vida das plaquetas na circulação é de 7 dias, a plaquetaférese pode ajudar a reduzir rapidamente a contagem plaquetária e aliviar os sintomas agudos associados aos às doenças mieloproliferativas.[28] No entanto, raramente é necessária em pacientes com trombocitose essencial.

### Em curso

#### não gestante: risco baixo ou intermediário

1a

#### modificação do estilo de vida + observação (contagem plaquetária a cada 3 meses)

» Pacientes com risco baixo e intermediário são assintomáticos e não têm características de alto risco. A idade do paciente também pode ser usada para determinar o risco; por exemplo, pacientes <40 anos de idade apresentam risco baixo e pacientes com 40 a 60 anos de idade apresentam risco intermediário.

» Em pacientes de risco baixo ou intermediário, o tratamento farmacológico não costuma ser necessário.[17] Para reduzir o risco de desenvolvimento de sintomas, deve-se recomendar aos pacientes uma modificação do estilo de vida, incluindo abandono do hábito de fumar e controle do peso.[17]

» A observação parece ser suficiente em pacientes mais novos (<60 anos de idade) assintomáticos sem história de trombose, fatores de risco cardiovascular ou mutação Janus quinase 2 (JAK2).[20]

» Hemogramas regulares a cada 3 meses para monitorar a contagem plaquetária são recomendados para pacientes assintomáticos e

## Em curso

## adjunto

para pacientes em estado estável após o início do tratamento.[17]

**tratamento antiplaquetário****Opções primárias**

» **aspirina**: 75-100 mg por via oral uma vez ao dia, ou 75-100 mg por via oral duas vezes ao dia (dependendo da recorrência de sintomas microvasculares, presença de fatores de risco)

**Opções secundárias**

» **clopidogrel**: 75 mg por via oral uma vez ao dia

**Opções terciárias**

» **prasugrel**: 10 mg por via oral uma vez ao dia

**OU**

» **ticagrelor**: 90 mg por via oral duas vezes ao dia

» O tratamento deve ser individualizado com base nos fatores de risco.[20] [21]

» Pacientes jovens assintomáticos, sem histórica de trombose, fatores de risco cardiovascular ou mutação Janus quinase 2 (JAK2) devem evitar o uso de aspirina na presença de contagem plaquetária  $>1000 \times 10^9/L$  ( $>1,000,000/\text{microlitro}$ ), pois a terapia com aspirina nesses casos pode aumentar o risco de sangramento.[20]

» Para sintomas vasomotores leves (por exemplo, cefaleia, isquemia digital, eritromelalgia, livedo reticular) e para reduzir o risco de trombose, aspirina em baixas doses pode ser suficiente.[17] [22] Como o prognóstico geralmente é bom, tratamentos potencialmente tóxicos que reduzem a contagem plaquetária devem ser usados moderadamente e apenas quando necessários.

» A presença de sintomas microvasculares, fatores de risco cardiovascular ou mutação JAK2 em pacientes jovens com baixo risco justifica o uso da terapia de aspirina uma vez ao dia.[20] Sintomas microvasculares recorrentes, apesar da dosagem de aspirina uma vez ao dia, ou presença de fatores de risco cardiovascular e mutação JAK2 são uma indicação razoável para uso de dosagem de aspirina duas vezes ao dia,



## Em curso

desde que a contagem plaquetária seja  $<1000 \times 10^9/L$  ( $<1,000,000/\text{microlitro}$ ).<sup>[20] [21]</sup>

» O clopidogrel, o prasugrel e o ticagrelor devem ser reservados a pacientes com contraindicações importantes ao tratamento com aspirina, tais como alergia ou úlcera péptica.

## não gestante: alto risco

## 1a Hidroxiureia ou bussulfano ou alfainterferona 2b

## Opções primárias

» **hidroxiureia**: 15 mg/kg/dia por via oral

## Opções secundárias

» **bussulfano**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

## OU

» **alfainterferona 2b**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Pacientes de alto risco têm  $>60$  anos de idade ou história de trombose grave ou sangramento importante.

» A contagem plaquetária precisa ser reduzida por tratamento para redução de plaquetas em pacientes com alto risco. Tratamentos mielossupressores (por exemplo, hidroxiureia e bussulfano) e alfainterferona-2b podem ser usados para reduzir a contagem plaquetária.

» O tratamento deve ser individualizado com base nos fatores de risco.<sup>[20] [21]</sup>

» A hidroxiureia, um inibidor da síntese de desoxinucleotídeos, reduz efetivamente as contagens plaquetárias.<sup>[2] [17] [23]</sup> Ela é o agente citorredutor de escolha para a maioria das pessoas; evidências sugerem que uma combinação de hidroxiureia e aspirina deve ser a terapia de primeira linha para pacientes de alto risco.<sup>[17]</sup> As doses são tituladas para cima ou para baixo, equilibrando o efeito desejado na contagem plaquetária (alguns especialistas recomendam uma meta de plaquetas  $<450 \times 10^9/L$  [ $<450,000/\text{microlitro}$ ], mas diretrizes baseadas em evidências não estão disponíveis) e minimizando a neutropenia e a anemia. A hidroxiureia atravessa a placenta e não deve ser usada em gestantes ou em pacientes com potencial de gestação.



## Em curso

» O bussulfano, um agente alquilante antineoplásico inespecífico do ciclo celular, é um tratamento eficaz em pacientes mais velhos e preferível à alfainterferona-2b em pacientes com  $\geq 65$  anos de idade que não obtiveram sucesso com a hidroxiureia.[9] [24] [25]

» A alfainterferona 2b é efetiva para trombocitose associada a todas as doenças mieloproliferativas.[17] Ele pode ser considerado em pacientes nos quais o tratamento com hidroxiureia falhou,[26] em pacientes com  $< 65$  anos de idade) ou em pacientes gestantes ou que estejam planejando engravidar.

**adjunto tratamento antiplaquetário****Opções primárias**

» **aspirina**: 75-100 mg por via oral uma vez ao dia, ou 75-100 mg por via oral duas vezes ao dia (dependendo da recorrência de sintomas microvasculares, presença de fatores de risco e contagem plaquetária  $< 1000 \times 10^9/L$  [ $< 1,000,000/\text{microlitro}$ ])

**Opções secundárias**

» **clopidogrel**: 75 mg por via oral uma vez ao dia

**Opções terciárias**

» **prasugrel**: 10 mg por via oral uma vez ao dia

**OU**

» **ticagrelor**: 90 mg por via oral duas vezes ao dia

» O tratamento deve ser individualizado com base nos fatores de risco.[20] [21]

» Pacientes mais velhos ( $\geq 60$  anos de idade) com ou sem história de trombose são, geralmente, candidatos tanto a hidroxiureia quanto a aspirina pelo menos uma vez ao dia.[20]

» Pacientes mais velhos com história de trombose venosa exigem anticoagulação sistêmica além de terapia citorrredutora. Tais pacientes também devem receber terapia de aspirina uma vez ao dia na presença de fatores de risco cardiovascular ou mutação Janus quinase 2 (JAK2), salvo se contraindicado.

## Em curso

» Pacientes mais velhos com história de trombose arterial não necessitam de anticoagulação sistêmica, mas podem se beneficiar de uma dosagem de aspirina duas vezes ao dia em associação com terapia citorredutora na presença de fatores de risco cardiovascular ou mutação JAK2.

» A dosagem de aspirina duas vezes ao dia é também uma consideração razoável em pacientes de alto risco com sintomas microvasculares persistentes, apesar da dosagem de aspirina uma vez ao dia, ou presença de fatores de risco cardiovascular e mutação JAK2, desde que a contagem plaquetária seja  $<1000 \times 10^9/L$  ( $<1,000,000/\text{microlitro}$ ).[20]

» Pacientes mais novos ( $<60$  anos de idade) com qualquer história de trombose são considerados de alto risco e necessitam de terapia citorredutora. Os que apresentam história de trombose venosa necessitam de anticoagulação sistêmica adicional, enquanto aqueles com história de trombose arterial são tratados com aspirina uma vez ao dia ou terapia antiagregante plaquetária.[20]

» O clopidogrel, o prasugrel e o ticagrelor devem ser reservados a pacientes com contraindicações importantes ao tratamento com aspirina, tais como alergia ou úlcera péptica.

## adjunto

## anticoagulação

## Opções primárias

» **heparina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

## OU

» **enoxaparina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

## OU

» **varfarina**: 2-10 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, ajustar de acordo com a INR

» Pacientes de alto risco com história de trombose venosa geralmente necessitam de anticoagulação sistêmica.[20] Tais pacientes também devem receber terapia de aspirina uma vez ao dia na presença de fatores de risco cardiovascular ou mutação Janus quinase 2 (JAK2) e na ausência de contraindicações ao uso de aspirina.

## Em curso

mais

**modificação do estilo de vida + contagem plaquetária a cada 3 meses**

» A maioria dos pacientes com trombocitose essencial são assintomáticos. Aconselhamento quanto a modificações de estilo de vida (abandono do hábito de fumar, controle de peso) deve ser dado a todos os pacientes para reduzir o risco de desenvolver sintomas, ou para moderar a gravidade dos sintomas já existentes.[17]

» Hemogramas regulares devem ser feitos a cada 3 meses para monitorar a contagem plaquetária para pacientes assintomáticos e para pacientes em estado estável após o início do tratamento.[17]

## gestante: risco baixo ou intermediário

1a

**modificação do estilo de vida + contagem plaquetária a cada 3 meses**

» A maioria dos pacientes com trombocitose essencial são assintomáticos. Aconselhamento quanto a modificações de estilo de vida (abandono do hábito de fumar, controle de peso) deve ser dado a todos os pacientes para reduzir o risco de desenvolver sintomas, ou para moderar a gravidade dos sintomas já existentes.[17]

» Hemogramas regulares devem ser feitos a cada 3 meses para monitorar a contagem plaquetária para pacientes assintomáticos e para pacientes em estado estável após o início do tratamento.[17]

adjunto

**tratamento antiplaquetário****Opções primárias**

» **aspirina**: 75-100 mg por via oral uma vez ao dia

**Opções secundárias**

» **clopidogrel**: 75 mg por via oral uma vez ao dia

» Para sintomas vasomotores leves (por exemplo, cefaleia, isquemia digital, eritromelalgia, livedo reticular) e para reduzir o risco de trombose, aspirina em baixas doses pode ser suficiente.

» Gestantes assintomáticas e de risco baixo devem ser tratadas com aspirina para reduzir

## Em curso

o risco de trombose placentária e aborto espontâneo.

» Como o prognóstico geralmente é bom, tratamentos potencialmente tóxicos que reduzem a contagem plaquetária devem ser usados moderadamente e apenas quando necessários.

» O clopidogrel deve ser reservado a pacientes gestantes com contraindicações importantes ao tratamento com aspirina, tais como alergia ou úlcera péptica.

## gestante: alto risco

### 1a **tratamento antiplaquetário + alfainterferona 2b + modificação do estilo de vida + contagem plaquetária a cada 3 meses**

#### Opções primárias

» **aspirina**: 75-100 mg por via oral uma vez ao dia

-e-

» **alfainterferona 2b**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

#### Opções secundárias

» **clopidogrel**: 75 mg por via oral uma vez ao dia

-e-

» **alfainterferona 2b**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» A alfainterferona 2b é efetiva para trombocitose associada a todas as doenças mieloproliferativas.<sup>[17]</sup>

» Ela é contraindicada em pacientes com transtornos mentais e/ou tireoidianos; por esse motivo, uma avaliação precisa da função tireoidiana e uma investigação de transtornos mentais prévios ou atuais são recomendadas em pacientes candidatos.

» O clopidogrel deve ser reservado a pacientes gestantes com contraindicações importantes ao tratamento com aspirina, tais como alergia ou úlcera péptica.

» Deve-se recomendar aos pacientes uma modificação do estilo de vida, incluindo abandono do hábito de fumar e controle do peso.

**Em curso**

» Hemogramas regulares devem ser feitos a cada 3 meses para monitorar a contagem plaquetária após o início do tratamento.

## Novidades

### **Inibidores de Janus quinase 2 (JAK2)**

A descoberta de mutações JAK2 na trombocitose essencial pode ter impacto importante no tratamento futuro. Pessoas com trombocitose essencial são bem manejadas pelo tratamento com hidroxiureia e aspirina em baixas doses e, portanto, é difícil justificar a inclusão dessas pessoas em ensaios clínicos em fase inicial. Inibidores de JAK2 estão sendo testados atualmente em outras doenças mieloproliferativas e o valor final desses novos medicamentos exigirá a demonstração de superioridade sobre a hidroxiureia em um ensaio randomizado. Vários inibidores de JAK2 estão em ensaios clínicos. Os inibidores de JAK2 podem ser particularmente eficazes em pacientes com prurido intratável, sintomas constitucionais graves ou esplenomegalia acentuada.

### **Imetelstat**

Um estudo clínico aberto de fase II avaliou a atividade do imetelstat, um oligonucleotídeo de tipo 13-mer tiofosforamidato que inibe a atividade enzimática da telomerase em pacientes com trombocitose essencial. O estudo relatou respostas hematológicas e moleculares rápidas e duráveis em pacientes com trombocitose essencial que receberam imetelstat. Atualmente, o imetelstat é um medicamento sob investigação, não tendo sido aprovado ainda pela Food and Drug Administration dos EUA nem por nenhum outro órgão regulador.<sup>[29]</sup>

## Recomendações

### Monitoramento

Pacientes assintomáticos devem fazer hemogramas regulares a cada 3 meses para monitorar a contagem plaquetária.

Pacientes tratados com hidroxureia devem fazer um hemograma completo e a contagem plaquetária a cada 2 semanas durante os primeiros 2 meses, em seguida, a cada mês, e, quando estiverem respondendo de forma estável, a cada 3 meses.[33]

Para pacientes que recebem alfa interferona 2b, a contagem plaquetária e o hemograma completo devem ser registrados a cada semana durante o primeiro mês de tratamento, a cada 2 semanas durante o segundo mês e, em seguida, a cada mês, e, quando os pacientes estiverem respondendo de forma estável, a cada 3 a 4 meses.[33]

### Instruções ao paciente

Deve-se explicar aos pacientes que essa é uma doença crônica, sem tratamento curativo, assegurando-os de que a expectativa de vida não é reduzida. Deve-se enfatizar a importância do acompanhamento adequado, assim como a necessidade de relatar imediatamente qualquer evento trombótico ou de sangramento aos seus médicos.

## Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>transformação para leucemia mieloide aguda (LMA)</b>	<b>longo prazo</b>	<b>baixa</b>
O desenvolvimento de LMA é raro; o risco cumulativo em 15 anos varia de 2% a 5.3%.[31] [32] [33]		
<b>transformação para mielofibrose primária (MFP)</b>	<b>longo prazo</b>	<b>baixa</b>
O desenvolvimento de MFP é raro; o risco cumulativo em 15 anos varia de 4% a 11%.[31] [32] [33]		
<b>trombose arterial e venosa</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
A trombose é uma complicação comum e está relacionada às alterações qualitativas e quantitativas das plaquetas. Os eventos trombóticos podem incluir acidente vascular cerebral (AVC), oclusões venosas ou arteriais, isquemia da artéria coronária, infarto do miocárdio (IAM), embolia pulmonar, trombose da veia porta ou hepática, trombose venosa profunda (TVP) e isquemia digital.[30]		
<b>sangramento</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
Associado a trombocitose extrema.		
<b>aborto espontâneo</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
Pode complicar a gestação.[4]		
<b>retardo do crescimento intrauterino</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>

Complicações	Período de execução	Probabilidade
Pode complicar a gestação.[4]		
<b>morte intrauterina</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
Pode complicar a gestação.[4]		

## Prognóstico

A maioria dos pacientes com trombocitose essencial tem uma expectativa de vida normal.[30] O desenvolvimento de leucemia mieloide aguda (LMA) ou mielofibrose primária (MFP) é raro. O risco cumulativo em 15 anos de evolução para LMA ou MFP varia de 2% a 5.3% e de 4% a 11%, respectivamente.[30] [31] [32] O status de mutação da Janus quinase 2 (JAK2), calreticulina (CALR) ou oncogene do vírus da leucemia mieloproliferativa (LMP) não afeta a sobrevida em pacientes com trombocitose essencial.[9] No entanto, mutações de JAK2 e MPL foram associadas a maior risco de trombose arterial. Mutações de LMP também foram associadas à progressão fibrótica.



## Diretrizes de diagnóstico

### Europa

#### Modification of British Committee for Standards in Haematology diagnostic criteria for essential thrombocythaemia

**Publicado por:** British Society for Haematology

**Última publicação em:**  
2014

#### Guideline for investigation and management of adults and children presenting with thrombocytosis

**Publicado por:** British Society for Haematology

**Última publicação em:**  
2010

### Internacional

#### The 2016 revision to the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia

**Publicado por:** World Health Organization

**Última publicação em:**  
2016

## Diretrizes de tratamento

### Europa

#### Guideline for investigation and management of adults and children presenting with thrombocytosis

**Publicado por:** British Society for Haematology

**Última publicação em:**  
2010

#### Practice guidelines for the therapy of essential thrombocythemia

**Publicado por:** Italian Society of Hematology; Italian Society of Experimental Hematology; Italian Group for Bone Marrow Transplantation

**Última publicação em:**  
2004

## Artigos principais

- Fenaux P, Simon M, Caulier MT, et al. Clinical course of essential thrombocythemia in 147 cases. *Cancer*. 1990 Aug 1;66(3):549-56. [Texto completo](#)
- Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2017 Jan;92(1):94-108.

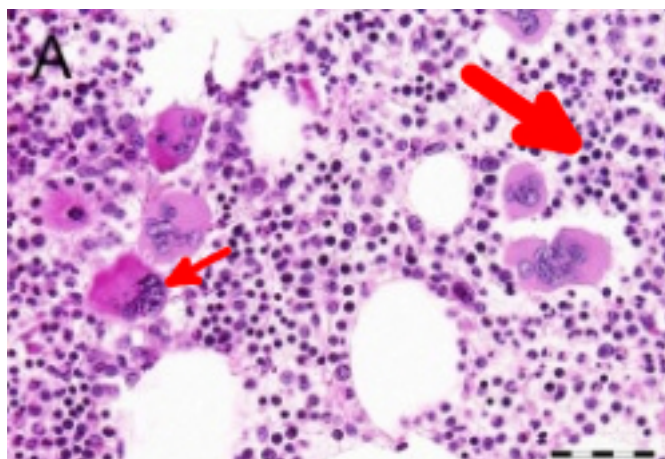
## Referências

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2391-405. [Texto completo](#)
2. Fenaux P, Simon M, Caulier MT, et al. Clinical course of essential thrombocythemia in 147 cases. *Cancer*. 1990 Aug 1;66(3):549-56. [Texto completo](#)
3. Michiels JJ, van Genderen PJ, Jansen PH, et al. Atypical transient ischemic attacks in thrombocythemia of various myeloproliferative disorders. *Leuk Lymphoma*. 1996 Sep;22(suppl 1):65-70.
4. Wright CA, Tefferi A. A single institutional experience with 43 pregnancies in essential thrombocythemia. *Eur J Haematol*. 2001 Mar;66(3):152-9.
5. Mesa RA, Silverstein MN, Jacobsen SJ, et al. Population-based incidence and survival figures in essential thrombocythemia and agnogenic myeloid metaplasia: an Olmsted County Study, 1976-1995. *Am J Hematol*. 1999 May;61(1):10-5. [Texto completo](#)
6. Bellucci S, Janvier M, Tobelem G, et al. Essential thrombocythemias: clinical evolutionary and biological data. *Cancer*. 1986 Dec 1;58(11):2440-7. [Texto completo](#)
7. Pardanani AD, Levine RL, Lasho T, et al. MPL515 mutations in myeloproliferative and other myeloid disorders: a study of 1182 patients. *Blood*. 2006 Nov 15;108(10):3472-6. [Texto completo](#)
8. Forehand CC, Cribb J, May JR. Examination of the relationship between antimicrobials and thrombocytosis. *Ann Pharmacother*. 2012 Oct;46(10):1425-9.
9. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2017 Jan;92(1):94-108.
10. Wiestner A, Schlemper RJ, van der Maas AP, et al. An activating splice donor mutation in the thrombopoietin gene causes hereditary thrombocythaemia. *Nat Genet*. 1998 Jan;18(1):49-52.
11. van Genderen PJ, Budde U, Michiels JJ, et al. The reduction of large von Willebrand factor multimers in plasma in essential thrombocythaemia is related to the platelet count. *Br J Haematol*. 1996 Jun;93(4):962-5.

12. Bucalossi A, Marotta G, Bigazzi C, et al. Reduction of antithrombin III, protein C, and protein S levels and activated protein C resistance in polycythemia vera and essential thrombocythemia patients with thrombosis. *Am J Hematol*. 1996 May;52(1):14-20. [Texto completo](#)
13. Campbell PJ, Green AR. The myeloproliferative disorders. *N Engl J Med*. 2006 Dec 7;355(23):2452-66.
14. Ruggeri M, Tosi A, Frezzato M, et al. The rate of progression to polycythemia vera or essential thrombocythemia in patients with erythrocytosis or thrombocytosis. *Ann Intern Med*. 2003 Sep 16;139(6):470-5.
15. Tefferi A, Ho TC, Ahmann GJ, et al. Plasma interleukin-6 and C-reactive protein levels in reactive versus clonal thrombocytosis. *Am J Med*. 1994 Oct;97(4):374-8.
16. Harrison CN, Butt N, Campbell P, et al. Modification of British Committee for Standards in Haematology diagnostic criteria for essential thrombocythaemia. *Br J Haematol*. 2014 Nov;167(3):421-3.
17. Harrison CN, Bareford D, Butt N, et al; British Committee for Standards in Haematology. Guideline for investigation and management of adults and children presenting with a thrombocytosis. *Br J Haematol*. 2010 May;149(3):352-75. [Texto completo](#)
18. Dahabreh IJ, Zoi K, Giannouli S, et al. Is JAK2 V617F mutation more than a diagnostic index? A meta-analysis of clinical outcomes in essential thrombocythemia. *Leuk Res*. 2009 Jan;33(1):67-73.
19. Squizzato A, Romualdi E, Passamonti F, et al. Antiplatelet drugs for polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Apr 30;(4):CD006503. [Texto completo](#)
20. Tefferi A, Barbui T. Personalized management of essential thrombocythemia - application of recent evidence to clinical practice. *Leukemia*. 2013 Aug;27(8):1617-20. [Texto completo](#)
21. Beer PA, Erber WN, Campbell PJ, et al. How I treat essential thrombocythemia. *Blood*. 2011 Feb 3;117(5):1472-82. [Texto completo](#)
22. De Stefano V, Za T, Rossi E, et al. Recurrent thrombosis in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia: incidence, risk factors, and effect of treatments. *Haematologica*. 2008 Mar;93(3):372-80. [Texto completo](#)
23. Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, et al. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med*. 2005 Jul 7;353(1):33-45. [Texto completo](#)
24. Shvidel L, Sigler E, Haran M, et al. Busulphan is safe and efficient treatment in elderly patients with essential thrombocythemia. *Leukemia*. 2007 Sep;21(9):2071-2.
25. Alvarez-Larrán A, Martínez-Avilés L, Hernández-Boluda JC, et al. Busulfan in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia refractory or intolerant to hydroxyurea. *Ann Hematol*. 2014 Dec;93(12):2037-43.

26. Elliott MA, Tefferi A. Interferon-alfa therapy in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Semin Thromb Hemost*. 1997;23(5):463-72.
27. Taft EG, Babcock RB, Scharfman WB, et al. Plateletpheresis in the management of thrombocytosis. *Blood*. 1977 Nov;50(5):927-33. [Texto completo](#)
28. Barbui T, Barosi G, Grossi A, et al. Practice guidelines for the therapy of essential thrombocythemia. *Haematologica*. 2004 Feb;89(2):215-32. [Texto completo](#)
29. Baerlocher GM, Oppliger Leibundgut E, Ottmann OG, et al. Telomerase inhibitor imetelstat in patients with essential thrombocythemia. *N Engl J Med*. 2015 Sep 3;373(10):920-8. [Texto completo](#)
30. Elliott MA, Tefferi A. Thrombosis and haemorrhage in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. *Br J Haematol*. 2005 Feb;128(3):275-90.
31. Barbui T, Thiele J, Passamonti F, et al. Survival and disease progression in essential thrombocythemia are significantly influenced by accurate morphologic diagnosis: an international study. *J Clin Oncol*. 2011 Aug 10;29(23):3179-84.
32. Cerquozzi S, Tefferi A. Blast transformation and fibrotic progression in polycythemia vera and essential thrombocythemia: a literature review of incidence and risk factors. *Blood Cancer J*. 2015 Nov 13;5:e366. [Texto completo](#)
33. Passamonti F, Rumi E, Pungolino E, et al. Life expectancy and prognostic factors for survival in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am J Med*. 2004 Nov 15;117(10):755-61.

## Imagens



*Figura 1: Achados na medula óssea característicos de trombocitose essencial em biópsias por trefina coradas com hematoxilina e eosina. Aumento na celularidade (seta grossa) e aumento no número e tamanho de megacariócitos maduros com núcleos hiperlobulados (seta fina)*

*Reproduzido com a permissão de Michiels JJ, de Raeve H, Hebeda K, et al. Leuk Res. 2007;31:1031-1038*

## Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

**NOTA DE INTERPRETAÇÃO:** Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

**Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais**

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

[support@bmj.com](mailto:support@bmj.com)

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

# BMJ Best Practice

## Colaboradores:

---

### // Autores:

#### **Debabrata Mukherjee, MD, FACC**

---

Chairman, Department of Internal Medicine

Chief, Cardiovascular Medicine, Professor of Internal Medicine, Texas Tech University, El Paso, TX

DIVULGAÇÕES: DM declares that he has no competing interests.

### // Colegas revisores:

#### **Tony Kan, MD**

---

Senior Staff Physician

Henry Ford Medical Center, Sterling Heights, MI

DIVULGAÇÕES: TK declares that he has no competing interests.

#### **Uri Rozovski, MD**

---

Department of Cardiology

Tel Aviv Sourasky Medical Center, Tel Aviv, Israel

DIVULGAÇÕES: UR declares that he has no competing interests.

#### **David A. Garcia, MD**

---

Professor

Division of Hematology, University of Washington Seattle, WA

DIVULGAÇÕES: DAG declares that he has no competing interests.

#### **Bethany Samuelson, MD**

---

Fellow

Division of Hematology, University of Washington, Seattle, WA

DIVULGAÇÕES: BS declares that she has no competing interests.