



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

BRUNO EDUARDO DE MIRANDA CASTILHO

Trombocitémia Essencial: Etiopatogenia e Terapêutica

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE HEMATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
PROFESSORA DOUTORA ANA BELA SARMENTO RIBEIRO
DRA MARTA PEREIRA

MARÇO/2017

Índice

Resumo	3
Palavras-chave:	4
Abstract.....	4
Key Words:.....	5
Lista de Abreviaturas.....	6
I-Introdução	8
II-Materiais e Métodos	10
III-Resultados	11
1-Etiopatogenia.....	11
1.1 Mutações no gene JAK2 (Janus kinase 2).....	11
1.1.1 Funcionamento molecular da ativação JAK.....	12
1.1.2 Mutação JAK2V617F.....	13
1.1.3 Particularidades fenotípicas e biológicas da mutação JAK2V617F.....	13
1.1.4 JAK2V617F e complicações tromboembólicas	15
1.1.5 JAK2V617F e evolução para mielofibrose, síndrome mielodisplásica e leucemia mielóide aguda.....	16
1.2 Calreticulina (CALR).....	16
1.2.1 Mutação do gene CALR.....	17
1.2.2 Particularidades biológicas e fenotípicas da mutação CALR.....	18
1.3 MPL (recetor da trombopoetina).....	19
1.3.1 Mutação do gene MPL	19
1.3.2 Particularidades fenotípicas e biológicas das mutações do gene MPL	19
2. Estratificação do Risco	20
2.1. IPSET (<i>International Prognostic Score for Thrombosis in Essential Thrombocythemia</i>).....	21
3. Fundamentos terapêuticos	22
4. Terapêutica Antiagregante plaquetar.....	23
5. Terapêutica Citorredutora.....	24
5.1 Hidroxiureia.....	24
5.1.1. Aplicação terapêutica	25
5.1.2. Toxicidade secundária: transformação hematológica.....	26
5.1.3. Toxicidade secundária: reações adversas ao medicamento.....	27
5.2. Anagrelide	27
5.2.1 Mecanismo de ação	27
5.2.2. Efeitos secundários, complicações e contraindicações.....	28

5.2.3. Estudo ANAHYDRET	29
5.4 Interferão α (IFN- α).....	30
5.4.1 Aplicação do interferão α na patologia mieloproliferativa.....	31
5.4.2 Contraindicações à terapêutica com IFN- α	32
5.4.3. Efeitos secundários da terapêutica com IFN- α	32
5.4.5 INF- α e evolução para leucemia.....	34
5.5 Ruxolitinib.....	34
5.6 Fósforo Radiativo (^{32}P) e Pripobromano.....	35
6. Prognóstico.....	35
6.1. Sobrevivência e evolução da doença para leucemia, mielofibrose ou transformação policitémica	35
7. Abordagem ao doente.....	36
7.1 Comunicação com os doentes.....	37
8. Recomendações Terapêuticas.....	38
8.1. Doentes com risco trombótico muito baixo.....	38
8.2. Doentes com baixo risco trombótico	39
8.2.1. Sem trombocitoses exuberantes ou suscetibilidade hemorrágica.....	39
8.2.2. Com trombocitoses exuberantes ou elevada suscetibilidade hemorrágica... 39	
8.3. Doentes com risco trombótico intermédio.....	41
8.4. Doentes com elevado risco trombótico	41
9. Principais estudos randomizados referentes à terapêutica citorrredutora.....	41
10. Escolha do agente citorrredutor e resposta à terapêutica	43
10.1. Doentes intolerantes ou resistentes à terapêutica com hidroxiureia.....	45
11. Abordagem à doente grávida com trombocitemia essencial	47
12. Trombocitemia essencial e procedimentos cirúrgicos.....	48
III-Conclusão	50
IV- Agradecimentos	51
V-Bibliografia.....	52

Resumo

A trombocitemia essencial (TE) é uma neoplasia mieloproliferativa que resulta da proliferação clonal de progenitores hematopoiéticos da linhagem megacariocítica, conduzindo a uma trombocitose sustida.

Ao longo da última década, verificaram-se grandes avanços relativamente ao nosso conhecimento da patogénese molecular da trombocitemia essencial, sendo possível relacionar a etiopatogenia de cerca de 85% dos casos com alterações genéticas conhecidas. Deste modo, em cerca de 50 a 60% dos casos de TE ocorre uma mutação no gene que codifica a Janus kinase 2 (JAK2), cerca de 22 % são causados por mutações no gene que codifica a calreticulina (CALR), cerca de 3 % têm origem em mutações ativadoras dos recetores da trombopoetina (C-MPL), e aproximadamente 15 % são negativos para todas mutações as supracitadas. Enfatiza-se o facto das mutações no exão 9 do CALR, recentemente identificadas, terem levado a atualizações tanto na estratificação do risco dos doentes como nos critérios de diagnóstico da WHO (world health organization) e BCSH (brittish committee for standards in haematology).

Consequentemente, a abordagem da trombocitemia essencial está a sofrer alterações, influenciadas principalmente pelos avanços na biologia molecular, pela informação proveniente de ensaios clínicos e pela análise de estudos retrospectivos.

Devido às diferentes opções terapêuticas disponíveis, a maioria das complicações relacionadas com a trombocitemia essencial é agora controlada de forma eficaz e segura. Embora os efeitos secundários relacionados com a terapêutica citorredutora possam levar a complicações e à descontinuação terapêutica, o desenvolvimento de terapêuticas dirigidas, como os inibidores da JAK2, podem conduzir a melhores resultados no controlo da patologia, com menos efeitos secundários.

Os objetivos principais deste artigo de revisão consistem em descrever a etiopatogenia da TE, em particular as mutações genéticas mais importantes, com foco nas particularidades clínicas de cada mutação, e caracterizar os agentes terapêuticos mais significativos utilizados na abordagem atual da patologia.

Foram consultadas várias bases de dados científicas, como a *PUBMED*, *B-ON* e *ClinicalKey*, de forma a reunir a informação necessária e atualizada para a elaboração do presente artigo de revisão.

Palavras-chave: “Trombocitemia Essencial”, “mutação”, “etiopatogenia”, “terapêutica”

Abstract

Essential thrombocythemia is a myeloproliferative neoplasm characterized by the clonal proliferation of megakaryocytic precursor cells, leading to sustained thrombocythemia.

There have been major advances in our understanding of the molecular pathogenesis of essential thrombocythemia over the past decade. In fact, we can now relate approximately 85% of the cases of essential thrombocythemia to established genetic mutations. Specifically, 50% to 60% of the cases of essential thrombocythemia are associated with mutations in the Janus Kinase 2 gene (JAK2), 22 % are related to mutations in the calreticulin gene (CALR), approximately 3 % are due to mutations on the thrombopoietin receptor (C-MPL) gene, and 15% of the cases are negative for all the mutations above. The recently identified mutations in exon 9 of the CALR gene led to

updates on both risk stratification and diagnostic criteria from WHO (world health organization) and BCSH (british committee for standards in haematology).

Thus, the management of essential thrombocythemia is steadily changing, influenced mostly by these advances in molecular biology, by data from clinical trials and by retrospective analyses of patient cohorts.

Due to the various therapeutic options, most essential thrombocythemia-related complications are currently effectively and safely managed. Although side effects attributed to cytoreductive agents may lead to complications and therapeutic discontinuation, new specific targeted therapies like JAK2 inhibitors are now arising and may lead to better results in disease management and with reduced side effects.

The primary objectives of this review article are the description of the most important genetic mutations underlying the etiopathogenesis of essential thrombocythemia, while addressing the distinctive clinical features of each mutation, and the characterization of the most significant therapeutic agents used to manage this condition.

Several scientific research databases like *PUBMED*, *B-On*, and *ClinicalKey* were consulted to assemble the necessary information to write this review article.

Key Words: “Essential thrombocythemia”, “mutation”, “etiopathogenesis”, “therapeutics”

Lista de Abreviaturas

³²P - Fósforo Radioativo

AAS - Ácido Acetilsalicílico

ADN - Ácido Desoxirribonucleico

AKT - *Protein kinase B*

ANAHYDRET - *Anagrelide compared to hydroxyurea in WHO-classified ET*

ATF4 - *Activating Transcription Factor 4*

BCL-2 - *B Cell Lymphoma 2*

BCR-ABL - *Breakpoint Cluster region – Abelson Murine Leukemia*

BCSH - *British Committee for Standards in Haematology*

CALR - Calreticulina

eLF2a - *Eukaryotic Initiation Factor 2*

ELN - *European Leukemia Net*

EPO - Eritropoetina

FVW:Ag - Fator de von Willebrand - Antígeno

FVW:RCoA - Fator de von Willebrand - Cofator Ristocetina

HDAC - Desacetilase de Histonas

IFN- α - Interferão α

IPSET - *International Prognostic Score for Thrombosis in Essential Thrombocythemia*

ISR - *Integrated Stress Response*

JAK2 – *Janus kinase 2*

MAPK - *Mitogen Activated Protein Kinase*

MeSH - *Medical Subject Headings*

MPL - Recetor da Trombopoetina

OMS - Organização Mundial de Saúde

PI3K - Fosfatidilinositol-3-kinase

RMC- Resposta Molecular Completa

STAT - *Signal Transducers and Activators of Transcription*

TPO - Trombopoetina

TRAIL - *TNF Related Apoptosis Inducing Ligand*

I-Introdução

As neoplasias mieloproliferativas são um conjunto de distúrbios hematológicos que resultam da proliferação clonal de progenitores hematopoiéticos da linhagem mielóide que, no caso da trombocitémia essencial, podem conduzir a uma trombocitose sustida.¹ A trombocitémia essencial é a neoplasia mieloproliferativa mais comum, com uma incidência de cerca de 1.5 a 2 casos por 100.000 pessoas/ano.²

Recentemente observaram-se avanços significativos na compreensão da trombocitémia essencial, particularmente nos fenómenos moleculares que estão na sua génese, sendo que já é possível relacionar a etiopatogenia de cerca de 85% dos casos com alterações genéticas conhecidas. Deste modo, atribuem-se aproximadamente 50 a 60% dos casos de trombocitémia essencial a uma mutação no gene que codifica a Janus kinase 2 (JAK2)³, cerca de 22 % são causados por mutações no gene que codifica a calreticulina (CALR), cerca de 3 % têm origem em mutações ativadoras dos recetores da trombopoetina (MPL), e aproximadamente 15% são negativos para todas mutações supracitadas.⁴

Este melhor entendimento da patologia teve uma forte repercussão na estratégia diagnóstica. Os métodos de análise molecular para procura das alterações genéticas que sabemos agora estar envolvidas na génese da doença fazem parte integrante do processo diagnóstico, embora não excluam o exame medular para maior precisão diagnóstica, prognóstico e adequação terapêutica.⁵ Enfatiza-se o facto das recentemente identificadas mutações no exão 9 do gene CALR, terem levado a atualizações tanto na estratificação do risco dos doentes como nos critérios de diagnóstico da OMS (*Organização Mundial de Saúde*) e BCSH (*British Committee for Standards in Haematology*).⁶

O presente artigo de revisão tem dois objetivos nucleares. Pretende-se então a abordagem sistemática das principais mutações envolvidas na etiopatogenia da

trombocit mia essencial, visando evidenciar as principais características clinico-patológicas associadas especificamente a cada muta o. Pretendeu-se também abordar as principais op es terapêuticas, atribuindo especial ênfase   rela o entre a terapêutica e o mecanismo molecular envolvido na doença.

II-Materiais e Métodos

A elaboração do presente artigo de revisão teve como base a pesquisa bibliográfica em bases de dados eletrónicas, tendo sido utilizadas para o efeito a *PubMed*, *ClinicalKey* e *B-On*. No âmbito da pesquisa, foram utilizadas combinações de palavras-chave *medical subject headings* (MeSH) como: *essential thrombocythemia, etiology, mutations, JAK2, CALR, MPL, treatment*. Relativamente à data de publicação, utilizaram-se artigos publicados a partir de 2010, salvo algumas exceções em que, pela relevância para o tema e carácter intemporal da informação, foram também incluídos. Consideraram-se apenas os artigos escritos em língua inglesa ou portuguesa.

De forma a que a informação selecionada para a elaboração do presente trabalho fosse o mais rigorosa e pertinente possível, foi consultada a base de dados *Scimago Journal & Country Rank*, com o objetivo de confirmar a qualidade das revistas, sendo este um método de seleção de artigos. Foram utilizados apenas artigos de revistas classificadas no quartil 1 e, esporadicamente, quartil 2 da área de estudos.

Livros de texto, páginas web de sociedades científicas nacionais e internacionais, e normas orientadoras foram também utilizadas e consultadas durante a realização deste trabalho para preencher lacunas de informação.

Este artigo está em conformidade com o novo acordo ortográfico.

III-Resultados

1-Etiopatogenia

Conforme abordado na Introdução a este trabalho de revisão, os doentes com trombocitemia essencial podem apresentar mutações no gene que codifica a proteína *janus kinase 2* (JAK2), no gene que codifica a calreticulina (CALR), no gene codificante do receptor da trombopoetina (MPL) ou serem triplamente negativos⁷, sendo que as mutações nos genes CALR e JAK2 são mutuamente exclusivas.⁷ A etiopatogenia da doença assume um papel particularmente relevante, uma vez que atualmente se questiona se a trombocitemia essencial ligada à mutação no gene JAK2 e a policitemia vera podem corresponder a fenótipos diferentes de uma única patologia mieloproliferativa.⁷ Já a trombocitemia essencial ligada à mutação do gene CALR parece constituir uma entidade patológica diferente, não só a nível molecular, mas também no que respeita à evolução da patologia.⁷ Deste modo, é crucial a análise aprofundada das diferentes mutações genéticas que fazem parte da etiopatogenia da trombocitemia essencial, com particular enfoque nas características fenotípicas que as distinguem.

1.1 Mutações no gene JAK2 (Janus kinase 2)

As mutações no gene JAK2 assumem um papel predominante na patologia mieloproliferativa. Aproximadamente 50 a 60% dos casos de trombocitemia essencial são causados por uma mutação no gene JAK2⁸. Da mesma forma, cerca de 95% dos casos de policitemia vera apresentam a mutação JAK2V617F, sendo que 2-5% dos restantes casos estão relacionados com mutações ativadoras do JAK2 no exão 12.⁹

A JAK2 é uma molécula de sinalização intracelular que está acoplada a vários recetores de fatores de crescimento de superfície celular, nomeadamente o recetor da eritropoetina (EPO) e da trombopoetina (TPO), que não possuem domínios cinase próprios.¹⁰ Estes recetores de citocinas, localizados na superfície celular, são altamente específicos e estão ligados às JAK através dos seus domínios citoplasmáticos.¹⁰

1.1.1 Funcionamento molecular da ativação JAK

A ligação de uma citocina específica aos recetores de membrana induz uma alteração conformacional nos dímeros do domínio intracelular destes recetores, conduzindo a uma fosforilação da tirosina e ativação das proteínas JAK.¹¹ Consequentemente, as proteínas JAK ativadas fosforilam resíduos de tirosina que atraem proteínas adaptadoras de transdução de sinal, que reconhecem os resíduos específicos de tirosina fosforilados, amplificando a via de sinalização a nível intracelular.¹¹ Esta estimulação das proteínas JAK resulta na ativação dos fatores de transcrição STAT (*signal transducers and activators of transcription*), e das vias de sinalização Ras-MAPK (*mitogen activated protein kinase*) e fosfatidilinositol-3'-kinase (PI3K) – AKT (*Protein kinase B*), que convergem no núcleo, alterando e regulando a expressão génica, influenciando, deste modo, a divisão, proliferação e maturação de megacariócitos.¹¹ A ativação das vias de sinalização supracitadas encontra-se ilustrada pela figura 1.

Fisiologicamente, a estimulação destas vias dos recetores de fatores de crescimento é limitada no tempo através de diversos processos celulares, entre eles a endocitose e degradação dos recetores pelo sistema ubiquitina-proteassoma e o recrutamento da enzima fosfatase que desfosforila as proteínas JAK2.¹¹

1.1.2 Mutação JAK2V617F

A mutação JAK2V617F ocorre no exão 14 do gene *JAK2*, conduzindo à substituição do nucleótido valina na posição 617 pela fenilamina (mutação V617F).¹² Deduz-se que esta modificação vá causar uma alteração na conformação dos domínios JH1 e JH2 (*kinase e pseudokinase*), levando a uma diminuição das forças de repulsão entre eles.¹² Assim, esta mutação resulta numa fosforilação constitucional da proteína JAK2, levando à ativação das vias de sinalização celular JAK/STAT, RAS-MAPK e PI3K – AKT.¹²

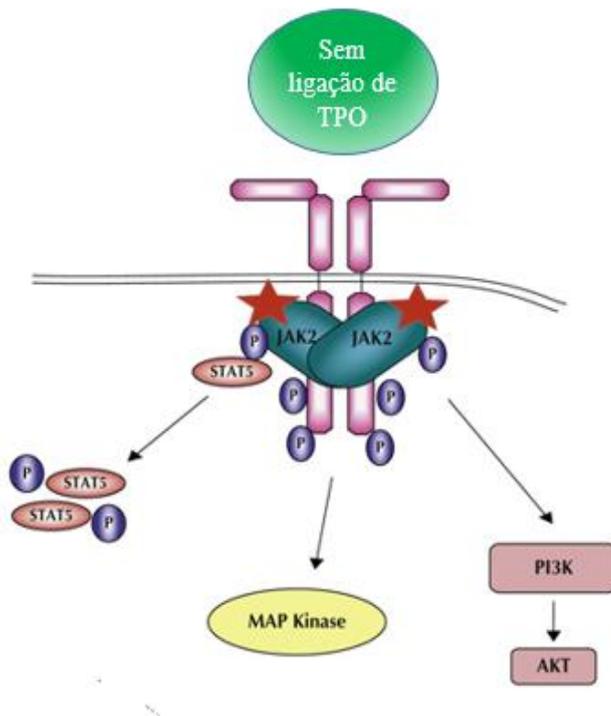


Figura 1: Vias de sinalização ativadas pela mutação JAK2V617F.

Observa-se que, mesmo na ausência da trombopoetina, a mutação JAK2V617F leva à ativação das vias de sinalização celular JAK/STAT, RAS-MAPK e PI3K – AKT. Retirado de Valérie Ugo *et al.* (2012)¹³, com adaptação.

1.1.3 Particularidades fenotípicas e biológicas da mutação JAK2V617F

Contagens Celulares

Tem sido descrito que a trombocitemia essencial com origem na mutação JAK2V617F cursa com valores mais altos de hemoglobina sérica, contagens leucocitárias

mais elevadas, contagens plaquetares mais baixas e valores de EPO sérica mais reduzidos, do que os casos em que a mutação não é identificada.⁷

Carga alélica

Estudos recentes demonstram uma clara associação entre a proporção de alelos com a mutação JAK2V617F (carga alélica) e a expressão fenotípica da doença. Rumie *et al.* (2014), demonstraram que os doentes com trombocitemia essencial com mutação JAK2V617F apresentavam uma carga menor de alelo mutado que aqueles com policitemia vera.⁷ Por outro lado, os doentes com mielofibrose secundária à trombocitemia essencial com mutação JAK2 ou policitemia vera apresentavam uma carga de alelo mutado substancialmente superior à dos doentes com doença mieloproliferativa primária.⁷ Os autores evidenciaram ainda que a carga de alelo mutado tem influência nos valores séricos destes doentes⁷; de facto, quanto mais elevada a carga alélica mutada, maior a concentração de hemoglobina e as contagens de leucócitos, e menores as contagens de plaquetas e concentração de EPO sérica, conforme ilustrado nas figuras 2, 3, 4 e 5, respectivamente.⁷ Tais valores permitem concluir sobre a importância da carga de alelo mutado na expressão fenotípica da patologia.

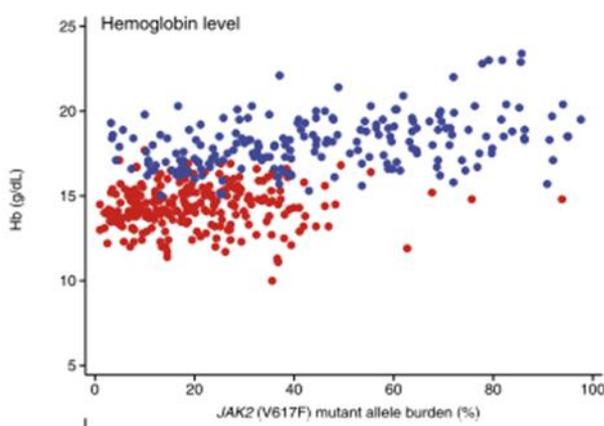


Figura 2: Relação entre a concentração de hemoglobina sérica e a carga de alelo com mutação JAK2V617F. Os pontos de coloração azul são referentes a policitemia vera, enquanto os pontos a vermelho são referentes a trombocitemia essencial com mutação JAK2V617F. Retirado de Rumie *et al.* (2014) com adaptação.⁷

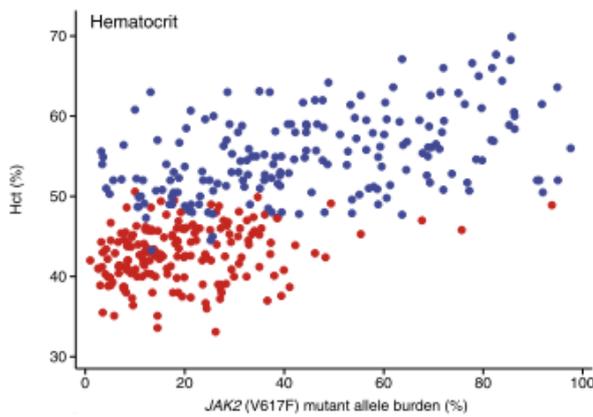


Figura 3: Relação entre o hematócrito e a carga de alelo com mutação JAK2V617F. Os pontos de coloração azul são referentes a policitemia vera, enquanto os pontos a vermelho são referentes a trombocitemia essencial com mutação JAK2V617F. Retirado de Rumie *et al.* (2014) com adaptação.⁷

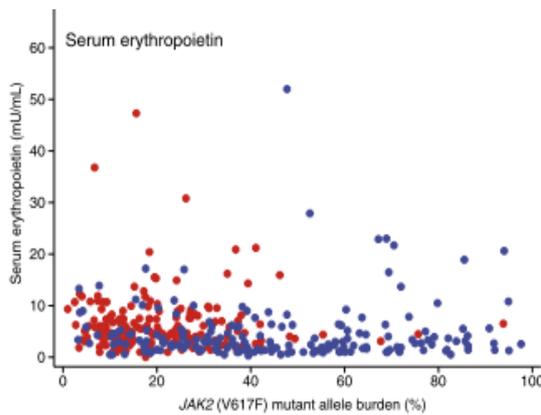


Figura 4: Relação entre a concentração de eritropoetina sérica e a carga de alelo com mutação JAK2V617F. Os pontos de coloração azul são referentes a policitemia vera, enquanto os pontos a vermelho são referentes a trombocitemia essencial com mutação JAK2V617F. Retirado de Rumie *et al.* (2014) com adaptação.⁷

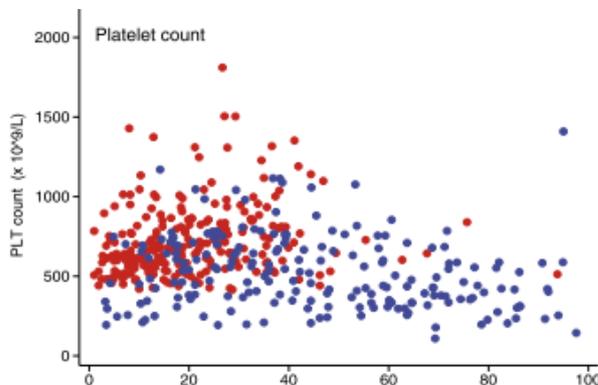


Figura 5: Relação entre a contagem de plaquetas sérica e a carga de alelo com mutação JAK2V617F. Os pontos de coloração azul são referentes a policitemia vera, enquanto os pontos a vermelho são referentes a trombocitemia essencial com mutação JAK2V617F. Retirado de Rumie *et al.* (2014) com adaptação.⁷

1.1.4 JAK2V617F e complicações tromboembólicas

Estudos recentes demonstraram uma clara ligação entre a mutação JAK2V617F e o risco de eventos tromboembólicos.^{7,8,14} Assim, os estudos conduzidos por Rumi *et al.* (2014), Kampfl *et al.* (2013) e Tefferi *et al.* (2014) evidenciaram o maior risco trombótico inerente à trombocitemia essencial com mutação JAK2V617F.^{7,8,14} Sugere-se que parte

da maior incidência de fenómenos trombóticos seja atribuível aos valores mais elevados de hemoglobina sérica e leucócitos que se observam na trombocitémia essencial com mutação JAK2V617F.⁸

1.1.5 JAK2V617F e evolução para mielofibrose, síndrome mielodisplásica e leucemia mielóide aguda

A transformação hematológica com evolução para mielofibrose, síndrome mielodisplásica ou leucemia mielóide aguda, constitui uma complicação a longo prazo da trombocitémia essencial.¹⁵ Esta transformação pode ocorrer espontaneamente como sequelas a longo prazo, mas é favorecida por determinados fármacos, como o uso de agentes alquilantes.¹⁵ O papel da mutação JAK2 na maior ou menor incidência das complicações supracitadas ainda não está totalmente esclarecido.¹⁵ De facto, demonstrou-se que a mutação está associada a um maior risco de evolução para mielofibrose, possivelmente relacionada com a perda de TP53¹⁵, e evidenciou-se ainda uma relação entre uma maior quantidade de alelo mutado e o maior risco de evolução para mielofibrose⁹; contudo, não existem ainda dados claros no que respeita à evolução para síndrome mielodisplásica ou leucemia mielóide aguda, à data deste trabalho de revisão.

1.2 Calreticulina (CALR)

A calreticulina (CALR) é uma proteína chaperone de 46-KDa.¹⁵ A função da proteína CALR está intrinsecamente ligada e dependente da sua localização nos compartimentos intra e extracelulares.^{16,17} Quando localizada no retículo endoplasmático, juntamente com outros chaperones, assume um papel importante na regulação estrutural

das proteínas recém-sintetizadas. Intervém ainda na regulação dos níveis de cálcio citoplasmáticos e no retículo endoplasmático.^{16,17} Fora de retículo endoplasmático, a CALR pode ainda ser encontrada noutros compartimentos intracelulares, na superfície celular e no compartimento extracelular, onde intervém em diversos processos biológicos, nomeadamente na proliferação e apoptose celular.¹⁸

As mutações no exão 9 do gene CALR assumem um papel de relevo na patogénese da trombocitémia essencial, estando na origem de 20 a 25% dos casos desta patologia.^{19,20} De facto, foram identificadas mutações no gene que codifica a calreticulina na maioria dos doentes com patologia mieloproliferativa BCR-ABL (*Breakpoint Cluster region – Abelson Murine Leukemia*) negativa que não apresentem mutações no complexo JAK2.¹⁸

1.2.1 Mutação do gene CALR

Através do estudo realizado por Tefferi *et al.* (2014), detetaram-se vários tipos de mutações somáticas (inserções e deleções) no gene CALR. As duas mutações mais frequentemente encontradas foram as de tipo 1 (deleção de 52 pares de bases, c.1092_1143del) e tipo 2 (inserção de 5 pares de bases, c.1154_1155insTTGTC), em 53% e 31.7% dos doentes, respetivamente.^{14,18}

Pela sua própria natureza, todas as alterações genéticas encontradas conduziram a mutações do tipo *frameshift*, resultando em erros de leitura da cadeia original. Desta forma, a proteína CALR mutada apresenta uma sequência de aminoácidos na cadeia C-terminal com carga positiva, enquanto a cadeia não mutada tem carga fortemente negativa, uma vez que no caso das mutações tipo 1 quase todos os aminoácidos de carga negativa são eliminados, e nas mutações tipo 2 aproximadamente metade dos aminoácidos de carga negativa são eliminados.¹⁸ Verificou-se ainda que em todas as

mutações a sequência KDEL (Lisina, ácido aspártico, ácido glutâmico, glicina) que se encontra no terminal C da proteína CALR não mutada, desaparece.^{7,18}

1.2.2 Particularidades biológicas e fenotípicas da mutação CALR

Estudos recentes demonstraram uma ligação entre uma mutação específica do gene CALR (tipo 1 ou tipo 2) e diferentes expressões fenotípicas da patologia.^{14,18} De facto, no estudo conduzido por Tefferi *et al.* (2014), quando comparados doentes com mutação CALR tipo 1 e tipo 2, concluiu-se que aqueles com mutação tipo 2 apresentavam uma contagem plaquetar mais elevada¹⁴. Demonstrou-se ainda que a mutação tipo 1 está mais relacionada com o sexo masculino e que a mutação tipo 2 se manifesta em idades mais jovens.^{7,14}

A mutação no gene CALR apresenta propriedades biológicas, hematológicas e clínicas diferentes da mutação no gene JAK2. De facto, verificou-se que os doentes com mutação CALR apresentavam menores concentrações de hemoglobina sérica, menores contagens leucocitárias e quantidades de plaquetas mais elevadas no sangue, do que os doentes com JAK2 mutado.^{18,7}

O risco de complicações trombóticas já foi abordado no presente artigo de revisão, concluindo-se que a trombocitémia essencial com origem na mutação JAK2V617F apresenta um maior risco de fenómenos trombóticos, nomeadamente quando comparada com a trombocitémia essencial CALR-mutada.

1.3 MPL (recetor da trombopoetina)

A trombopoetina é o principal regulador da megacariopoiese, ou seja, do desenvolvimento plaquetar. Atua estimulando o desenvolvimento de precursores medulares em megacariócitos, promovendo a diferenciação de megacariócitos imaturos e regulando a produção funcional de plaquetas.²¹ Todos estes efeitos são desencadeados pela ligação da trombopoetina ao seu recetor de superfície celular codificado pelo gene *MPL*.²¹

1.3.1 Mutação do gene MPL

Cerca de 3 a 4% dos casos de trombocitemia essencial estão relacionados com mutações adquiridas no exão 10 do gene que codifica a trombopoetina, sendo que alguns doentes com trombocitemia essencial podem ser duplamente positivos para a mutação *JAK2V617F* e para mutações no exão 10 do gene *MPL*.^{22,23} As mutações no exão 10 do gene *MPL* afetam o resíduo de triptofano na posição 515, que representa um papel fulcral na regulação do recetor MPL, mantendo-o inativo quando não está presente um ligando. Esta mutação conduz assim à proliferação e crescimento de megacariócitos independentemente da ligação de uma citoquina.²²

As mutações mais frequentes são as W515L (substituição do nucleótido guanina pelo nucleótido timina na posição 1544) e W515K.^{24,25}

1.3.2 Particularidades fenotípicas e biológicas das mutações do gene MPL

A trombocitemia essencial com origem em mutações no exão 10 do gene *MPL* apresenta algumas características clínicas particulares. A comparação com a mutação

JAK2V617F permite-nos concluir que os doentes com mutações do gene *MPL* tendem a apresentar valores de hemoglobina mais baixos, contagens plaquetares mais elevadas e maior proliferação megacariocítica, como referido.^{22,23} À data de elaboração da presente revisão da literatura, não se encontraram mais estudos comparativos que evidenciassem outras alterações específicas para os doentes com mutações do gene *MPL*, nomeadamente no que concerne o seu risco tromboembólico.

2. Estratificação do Risco

Na trombocitémia essencial, as principais causas de mortalidade e morbidade relacionam-se com eventos hemorrágicos e trombóticos, sendo que a evolução para mielofibrose e leucemia aguda constituem fenómenos mais raros.³ Deste modo, a estratificação do risco de ocorrerem eventos trombóticos nestes doentes assume um papel preponderante como guia na escolha da melhor estratégia terapêutica.

De acordo com a BCSH, podemos dividir os doentes em 3 grupos de risco (baixo, intermédio e alto)⁶, sendo que os critérios de classificação se encontram explicitados na figura 6. Doentes com idade superior a 60 anos e/ou história de doença trombótica prévia têm um risco duas vezes superior ao da população normal de sofrer eventos trombóticos²⁶. Já os doentes cuja idade é inferior a 60 anos, com contagem plaquetar inferior a 1500×10^9 /L e assintomáticos têm um risco semelhante ao da população normal.^{6,26}

Baixo risco	Risco intermédio	Risco elevado
<ul style="list-style-type: none"> • Idade inferior a 40 anos • Ausência de fatores de risco cardiovasculares • Sem história de evento trombótico ou hemorrágico 	<ul style="list-style-type: none"> • Sem critérios de baixo ou elevado risco 	<ul style="list-style-type: none"> • Idade superior a 60 anos • História de eventos trombóticos ou hemorrágicos • Contagem plaquetar superior a $1500 \times 10^9/L$

Figura 6: Estratificação de risco em doentes com trombocitémia essencial, de acordo com a BCSH

2.1. IPSET (*International Prognostic Score for Thrombosis in Essential Thrombocythemia*)

O *International Prognostic Score for Thrombosis in Essential Thrombocythemia* (IPSET) é um índice de prognóstico que foi desenvolvido em 2012 pelo “*International Working Group for Myeloproliferative Neoplasm (MPN) Research and Treatment (IWG-MRT)*”²⁷, e inclui quatro parâmetros: idade superior a 60 anos, antecedentes pessoais de trombose, mutação JAK2V617F positiva e fatores de risco cardiovasculares.²⁷ A categoria de risco em que determinado doente se insere é calculada por um sistema de adição de pontos: idade superior a 60 anos ou fatores de risco cardiovasculares recebem um ponto cada; mutação JAK2V617F positiva ou antecedentes pessoais de trombose recebem 2 pontos.²⁷ Deste modo, definem-se 3 categorias de risco, sendo que uma pontuação maior ou igual a 2 corresponde a “risco elevado”, pontuação igual 2 corresponde a “risco intermédio”, e pontuação menor ou igual que 2 corresponde a “baixo risco”.²⁷

Recentemente foram realizadas alterações ao IPSET, com o principal objetivo de destacar novas categorias de risco, visando uma terapêutica mais diferenciada e específica, que previna o sobre e sub-tratamento dos doentes.²⁸ Deste modo, o IPSET modificado utiliza apenas 3 parâmetros (antecedentes pessoais de trombose, idade superior a 60 anos e mutação JAK2V617F positiva), para definir 4 categorias de risco: “muito baixo” (sem nenhum dos parâmetros), “baixo” (presença apenas da mutação JAK2V617F), “intermédio” (presença apenas de idade superior a 60 anos), elevado (presença de antecedentes pessoais de trombose ou idade superior a 60anos e JAK2V617F positivo).²⁸ De facto, no estudo conduzido por Vannuchi *et al.* (2015), os antecedentes pessoais de trombose demonstraram ter uma maior correlação com o risco de eventos trombóticos do que qualquer outro fator de risco, enquadrando o doente, portanto, na categoria de “alto risco”.²⁸

3. Fundamentos terapêuticos

A terapêutica que se utiliza atualmente na abordagem à trombocitémia essencial é não curativa, e não se revela capaz de prolongar a sobrevivência do doente ou de prevenir a transformação hematológica em leucemia mielóide aguda ou mielofibrose.⁵ Deste modo, deve ser claro tanto para o médico como para o doente que os fármacos utilizados têm como principal objetivo a prevenção de fenómenos trombóticos e o alívio dos sintomas, se presentes.⁵ Ao longo do presente artigo vão ser abordadas com detalhe as principais opções terapêuticas disponíveis para a abordagem da trombocitémia essencial. Vão ser revistas as indicações da terapêutica antiagregante plaquetar e os agentes basilares da terapêutica citorrredutora, entre eles a Hidroxiureia, Anagrelide, Interferão α e rituximab.

4. Terapêutica Antiagregante plaquetar

A terapêutica antiagregante plaquetar desempenha um papel fundamental na prevenção secundária da patologia cardiovascular, sendo portanto vastamente utilizada como mecanismo de prevenção primária de fenómenos cardiovasculares na doença mieloproliferativa.⁶

O uso de ácido acetilsalicílico (AAS) na abordagem da trombocitémia essencial não deriva de estudos randomizados, mas sim de um estudo realizado numa população de doentes com policitémia vera, em que se demonstrou uma redução significativa de eventos trombóticos com a utilização de terapêutica antiagregante plaquetar.²⁹ Deste modo, é consensual que em doentes com elevado risco deve efectuar-se terapêutica antiagregante, enquanto no grupo de baixo risco existe alguma discrepância entre recomendações.²⁹ Embora a maior parte dos doentes esteja sob terapêutica antiagregante, as recomendações, por exemplo, da “*European Leukemia Net (ELN)*” alertam para uma abordagem mais conservadora: introdução de terapêutica com ácido acetilsalicílico apenas para doentes com sintomas de patologia microvascular ou com fatores de risco cardiovasculares.²⁹

O estudo retrospectivo conduzido por Alvarez-Larran *et al.* (2016) avaliou a relação risco-benefício da terapêutica antiagregante nos doentes que se inseriam na categoria de baixo risco, enquanto não estavam a realizar terapêutica citorrredutora.³⁰ Observou-se que os doentes com mutação CALR, sujeitos a pequenas doses de ácido acetilsalicílico, não apresentavam reduções na quantidade de fenómenos trombóticos, mas sim uma maior incidência de fenómenos hemorrágicos *major*.³⁰ Esta foi uma das maiores conclusões deste estudo levantando questões sobre a pertinência do uso de baixas doses de AAS em doentes de baixo risco trombótico.³⁰ Os resultados do estudo supracitado também sugerem que, nos doentes com mutação JAK2V617F, a terapêutica

antiagregante plaquetar tem um efeito benéfico, prevenindo fenômenos trombóticos sem aumentar significativamente o risco de eventos hemorrágicos *major*.³⁰ Deste modo, os resultados deste estudo promovem uma terapêutica antiagregante distinta e individualizada, mediante a mutação que esteja na base da patologia.³⁰

A terapêutica com baixas doses de ácido acetilsalicílico, revelou-se ainda eficaz no alívio da sintomatologia vasomotora associada à trombocitêmia essencial.³¹ Este conjunto de sintomas inclui cefaleias, distúrbios neurológicos ou oculares transitórios, acufenos, parestesias, eritromelalgia (dor ou sensação de queimadura nas mãos ou pés, associado a eritema e aumento da temperatura da pele), entre outros.³¹

5. Terapêutica Citorredutora

A categoria de alto risco trombótico, nos doentes diagnosticados com trombocitêmia essencial, é a principal indicação para iniciar terapêutica citorredutora.⁵ Os parâmetros que definem a categoria de risco supracitada já foram abordados na presente revisão. Atualmente o médico dispõe de um amplo conjunto de opções terapêuticas com potencial citorredutor, seguindo-se uma abordagem dos aspetos mais relevantes das principais moléculas utilizadas na abordagem à trombocitêmia essencial.

5.1 Hidroxiureia

A hidroxiureia é um agente citostático não alquilante, usado na abordagem terapêutica da trombocitêmia essencial.³² O seu principal mecanismo de ação consiste na inativação da enzima ribonucleotídeo redutase, responsável por catalisar a conversão de ribonucleótidos em desoxirribonucleótidos, durante a síntese de ácido

desoxirribonucleico (ADN).³² A diminuição da síntese de ADN em resultado da ação da hidroxiureia, leva à apoptose das células em fase S.³¹ Para além da ação mielossupressora, os efeitos antitrombóticos da hidroxiureia passam ainda pela indução de alterações qualitativas nos leucócitos, reduzindo a expressão de moléculas de adesão endoteliais, bem como pela libertação de radicais livres de óxido nítrico.^{3,32}

5.1.1. Aplicação terapêutica

A escolha da hidroxiureia como terapêutica de primeira-linha assenta em diversos estudos que demonstram uma superioridade da hidroxiureia em relação ao placebo e a outros agentes terapêuticos alternativos⁶.

O estudo conduzido por Harrison *et al.* (2005) comparou a terapêutica com a associação de anagrelide e ácido acetilsalicílico, e a terapêutica com a associação de hidroxiureia e ácido acetilsalicílico, em doentes com trombocitémia essencial que cumpriam os parâmetros da categoria de alto risco trombótico.³³ O estudo foi realizado em 2005, e os doentes à data inseriam-se na categoria de alto risco se apresentassem um dos seguintes fatores: idade superior a 60 anos; contagem plaquetar superior a 1.000×10^9 /L; antecedentes de isquémia, trombose ou embolismo; antecedentes hemorrágicos causados pela patologia; hipertensão com recurso a terapêutica farmacológica; ou diabetes com necessidade de recurso a agentes hipoglicemiantes.³³ Os resultados deste estudo sugerem que a combinação anagrelide mais AAS está associada a taxas mais elevadas de fenómenos trombóticos arteriais, eventos hemorrágicos *major*, transformação hematológica para mielofibrose e descontinuação terapêutica devido a efeitos secundários, comparativamente à associação hidroxiureia-AAS.³³ A terapêutica com anagrelide e AAS apresentou apenas como vantagem uma maior eficácia na prevenção

de trombozes venosas.³³ Deste modo, o estudo sustenta a hipótese de que a hidroxiureia deve ser a terapêutica de primeira linha nos doentes diagnosticados com trombocitemia essencial e com elevado risco trombótico.³³ Outros estudos, como os conduzidos por Cortelazzo *et al*, (1995) e Cervantes *et al*, (2011), apresentaram conclusões semelhantes.^{34,35} Contudo, a superioridade da hidroxiureia em relação a outros agentes terapêuticos continua a ser um tema algo controverso, já que o estudo ANAHYDRET (*Anagrelide compared to hydroxyurea in WHO-classified ET*) mostrou resultados muito semelhantes entre ambas as moléculas.⁶

Não existem ainda estudos randomizados que comparem a terapêutica com hidroxiureia e o interferão α , pelo que de momento não se pode concluir com certeza sobre a superioridade da hidroxiureia em relação a este agente terapêutico.

5.1.2. Toxicidade secundária: transformação hematológica

Existe alguma controvérsia no que concerne à relação entre a hidroxiureia e a progressão da trombocitemia essencial para leucemia mielóide aguda ou síndrome mielodisplásica. O estudo conduzido por Bjorkholm *et al*. (2011), pretendeu analisar o papel da hidroxiureia e de alguns agentes alquilantes na transformação hematológica do doente com trombocitemia essencial.³⁶ Deste estudo concluiu-se que o risco de progressão para leucemia mielóide aguda ou síndrome mielodisplásica era significativamente maior após exposição a elevadas doses ^{32}P (4.6 vezes maior) e agentes alquilantes (3.4 vezes maior), mas que a terapêutica com hidroxiureia não tinha relação significativa com a progressão da patologia.³⁶ Concluiu-se, ainda, que a progressão da doença parece estar mais relacionada com a própria patologia do que com a abordagem terapêutica utilizada.³⁶

5.1.3. Toxicidade secundária: reações adversas ao medicamento

As reações adversas mais comuns à terapêutica com hidroxiureia incluem alterações hematopoiéticas (que conduzem a anemia macrocítica e neutropenia) e ulcerações da mucosa oral e membros inferiores.³ Relativamente às úlceras orais, em alguns doentes, podem ser ultrapassadas com a suspensão da hidroxiureia e posterior reintrodução do medicamento no plano terapêutico, em baixas doses.⁶ Já as úlceras dos membros inferiores exigem, geralmente, cessação definitiva da terapêutica com hidroxiureia e introdução de um agente citorrredutor de segunda linha.⁶ Menos frequentemente, a terapêutica com hidroxiureia pode desencadear pneumonites, febre, distúrbios psicológicos, entre outros.⁶

5.2. Anagrelide

O anagrelide é uma imidazo-quinazolina, um composto derivado das quinazolininas.³⁷ Este fármaco e o seu metabolito ativo (3-hidroxi-anagrelide), bloqueiam as últimas fases da maturação megacariocítica de forma específica, reversível e dose-dependente, diminuindo assim a contagem plaquetar.³⁷

5.2.1 Mecanismo de ação

Embora o anagrelide já seja utilizado há alguns anos e de forma eficaz na terapêutica da trombocitémia essencial, só recentemente se começou a explicitar com detalhe os mecanismos moleculares de funcionamento deste agente terapêutico.

Inicialmente, o anagrelide era usado pelas suas propriedades antiagregantes, uma vez que molecularmente inibe a enzima fosfolipase A2 (limitando consequentemente a

libertação de ácido araquidônico pela membrana fosfolipídica) e interferindo com a estimulação plaquetária relacionada com o cálcio, através da inibição da fosfodiesterase III presente nas plaquetas e miocárdio.^{38,39}

Quanto aos mecanismos biomoleculares que levam à diminuição das contagens plaquetares, o anagrelide induz uma rápida desfosforilação do eLF2a (Eukaryotic Initiation Factor 2) e um aumento da expressão dos genes regulados pelo ATF4 (Activating transcription factor 4).³⁹ Em comunhão, os dois eventos supracitados ativam a resposta de stress integrada (*integrated stress response*, ISR), inibindo a diferenciação megacariocítica pela indução de um processo celular de resposta ao stress.³⁹

5.2.2. Efeitos secundários, complicações e contraindicações

A terapêutica com anagrelide está associada a complicações cardíacas, como disritmias e insuficiência cardíaca, pelo que é necessária uma avaliação do aparelho cardiovascular antes da administração e uso do fármaco.⁶ Reações adversas ao medicamento como cefaleias e diarreia também são comuns.⁶ Em consequência, o anagrelide está contraindicado em doentes com insuficiência cardíaca severa, doença hepática grave (classificação de Child-Pugh de C) ou insuficiência renal grave (clearance de creatinina inferior a 30 mL/min).³ Adicionalmente, os resultados do estudo conduzido por Harisson *et al.* (2005) associaram a terapêutica com anagrelide a um risco maior de progressão da trombocitemia essencial para mielofibrose.³³

5.2.3. Estudo ANAHDRET

O objetivo do estudo ANAHDRET foi comparar a eficácia da terapêutica com anagrelide com a da hidroxiureia, em diferentes parâmetros: capacidade de diminuir a contagem plaquetar, a concentração de hemoglobina e a leucocitose; prevenção das complicações relacionadas com a trombocitemia essencial durante 6, 12 e 36 meses; e a segurança e tolerância ao medicamento.⁴⁰

No que concerne aos eventos ou complicações relacionados com a trombocitemia essencial, foram criados critérios que facilitassem a padronização do processo; deste modo, o estudo definiu como “tromboses arteriais *major*” o enfarte agudo do miocárdio, os acidentes vasculares cerebrais, a doença arterial periférica e outras tromboses arteriais.⁴⁰ Enquadraram-se nas “tromboses venosas *major*” a trombose iliofemoral, o tromboembolismo pulmonar, a trombose da veia esplâncnica, e outros eventos trombóticos venosos *major*.⁴⁰ Nas “complicações” arteriais *minor*” incluíram-se os acidentes isquémicos transitórios, a angina *pectoris*, convulsões generalizadas, eritromelalgia, ou sintomas oculares, entre outros distúrbios da microcirculação periférica.⁴⁰ Dentro das “complicações venosas *minor*” inseriu-se a tromboflebite superficial, entre outros.⁴⁰ Nos “eventos hemorrágicos *major*” incluiu-se a queda de hemoglobina superior a 1 g/dL ou a necessidade de recurso a transfusão sanguínea, e os “eventos hemorrágicos *minor*” constituíram aqueles que não preencheram nenhum dos critérios *major*.⁴⁰

Os resultados deste estudo revelaram que a eficácia terapêutica do anagrelide não é inferior à da hidroxureia.⁴⁰ Não houve diferenças relevantes entre as duas moléculas relativamente à capacidade de reduzir a quantidade de plaquetas.⁴⁰ Também ficou demonstrado que tanto o anagrelide como a hidroxiureia têm capacidade semelhante de reduzir ligeiramente os níveis de hemoglobina sérica.⁴⁰ Os resultados entre ambas as

terapêuticas divergiram apenas na contagem de leucócitos no sangue periférico.⁴⁰ Os doentes tratados com anagrelide mantiveram as contagens leucocitárias séricas rondando, aproximadamente, os 9×10^9 /L enquanto os doentes tratados com hidroxiureia evidenciaram uma marcada redução nos valores leucocitários nos primeiros 3 meses, mantendo-se depois o valor atingido durante o restante tempo de duração do estudo.⁴⁰

Quanto às complicações trombo-hemorrágicas *major* e *minor* relacionadas com a trombocitémia essencial, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre a terapêutica com anagrelide e hidroxiureia.⁴⁰ Deste modo, este estudo mostra que o anagrelide tem capacidade semelhante à da hidroxiureia na prevenção de complicações relacionadas com a trombocitémia essencial diagnosticada com o cumprimento dos parâmetros da OMS.⁴⁰ Este facto torna-se muito relevante porque em estudos anteriores, onde a terapêutica com hidroxiureia se revelou mais vantajosa, podem ter sido incluídos doentes com mielofibrose em estado pré-fibrótico, alterando portanto os resultados.⁴¹

Quanto às reações adversas, efeitos secundários e segurança do medicamento, do estudo em causa conclui-se que o número de casos de descontinuação da terapêutica é muito semelhante com o anagrelide e com a hidroxiureia, embora por motivos diferentes.⁴⁰ O anagrelide está mais relacionado com efeitos secundários cardiovasculares (hipertensão, palpitações, taquicardia), enquanto a hidroxiureia se relaciona mais com leucopenia e infeções *minor*.⁴⁰

5.4 Interferão α (IFN- α)

O interferão é uma citocina com um amplo espectro de propriedades biológicas. Neste contexto, reconhece-se atualmente a sua capacidade de estimular a atividade

citotóxica de diversas células do sistema imunitário (linfócitos T, NK, monócitos e células dendríticas); aumentar a expressão de antígenos tumorais e outras moléculas de superfície, como o complexo MHC; induzir ou ativar genes proapoptóticos, incluindo o TRAIL (*TNF related apoptosis inducing ligand*) e caspases; reprimir genes antiapoptóticos como o BCL-2 (*B-cell lymphoma 2*); condicionar e controlar a diferenciação celular; e apresentar atividade antiangiogénica.⁴² Devido ao potencial imunomodulador, proapoptótico e antiangiogénico do interferão, a molécula tem suscitado grande interesse na terapêutica das patologias mieloproliferativas.⁴² O corpo humano produz 12 formas distintas de IFN- α , sendo que a forma mais usada como agente terapêutico é o IFN- $\alpha 2$.⁴²

5.4.1 Aplicação do interferão α na patologia mieloproliferativa

A administração de interferão α desencadeia um vasto conjunto de atividades biológicas que justificam a sua utilização na patologia mieloproliferativa. Estudos *in-vitro* demonstraram que o interferão α é capaz de inibir a proliferação de precursores hematopoiéticos e reduzir, marcadamente, a capacidade formadora de colónias dos progenitores eritróides, granulocíticos e megacariocíticos.⁴¹ Alguns estudos sugerem, ainda, que os progenitores clonais apresentam maior sensibilidade ao IFN- α que os progenitores normais, justificando assim a elevada redução na quantidade de células mutadas circulantes, após terapêutica com a molécula supracitada.^{42,43} A linhagem megacariocítica parece ser particularmente sensível à terapêutica com IFN- α , sendo que se verificam claras diferenças na morfologia e bioquímica dos megacariócitos, após terapêutica.⁴¹ O IFN- α apresenta ainda a capacidade de suprimir diretamente a megacariocitopoiese através da inibição do recetor da trombopoetina.⁴²

Assim, a terapêutica com INF- α na trombocit mia essencial mostrou-se capaz de normalizar rapidamente os valores plaquetares, leucocitários e eritrocitários, observando-se uma resposta satisfatória em cerca de 80% dos doentes.⁴¹

As formas peguiladas (com adi o de polietilenoglicol) oferecem várias vantagens em rela o   molécula original. O IFN- α 2 peguilado tem uma semi-vida plasmática superior (que permite a administra o semanal do fármaco, em vez de a cada 24 a 48 horas) e apresenta menor toxicidade, sem afetar a atividade terapêutica.⁴⁴

5.4.2 Contraindica es   terapêutica com IFN- α

O IFN- α está contraindicado em doentes com patologia do foro mental ou doença tiroideia, pelo que antes de iniciar terapêutica   essencial avaliar a fun o tiroideia e explorar antecedentes de distúrbios psicológicos.³

5.4.3. Efeitos secundários da terapêutica com IFN- α

A terapêutica com INF- α pode fazer-se acompanhar de um vasto conjunto de efeitos tóxicos. A toxicidade do medicamento   responsável por uma taxa de descontinua o da terapêutica de 25%, sendo que metade destes casos acontecem no primeiro ano após o início do tratamento.⁴²

Um dos efeitos secundários mais comuns, a síndrome de tipo gripal, aparece geralmente uma a três horas após administra o do medicamento, resolvendo-se em algumas horas.⁴¹ A sintomatologia inclui cefaleias, febre, mialgias, dores articulares, entre outros.⁴¹ Estes sintomas são dose-dependentes e a sua intensidade vai diminuindo gradualmente após algumas semanas de tratamento.⁴¹ Pode ser controlada apenas com o

uso de paracetamol, e com o recurso a doses baixas (sub-óptimas) nas fases iniciais do tratamento.⁴¹ Adicionalmente, o uso da forma peguilada do IFN- α resulta numa diminuição da frequência e intensidade da sintomatologia.^{42,45}

A toxicidade sobre as linhagens eritrocitária e megacariocítica constituem eventos raros no tratamento da policitemia vera ou trombocitemia essencial.⁴¹ A linfopenia é o efeito secundário hematológico mais comum, sendo consequência direta de um efeito inibitório do IFN- α sobre a produção e/ou proliferação de linfócitos. A linfopenia é, no entanto, reversível com a suspensão da terapêutica.⁴¹ Nos casos de mielofibrose, é frequente os doentes agravarem os quadros de anemia ou trombocitopenia, resultando num número substancial de casos de descontinuação da terapêutica.⁴²

A terapêutica crónica com IFN- α está associada ao desenvolvimento de patologia auto-imune.⁴¹ Foi já descrito um vasto conjunto de manifestações auto-imunes, que variam deste o aparecimento assintomático de auto-anticorpos, até formas imunomediadas de hemólise, hipotiroidismo, doenças do tecido conjuntivo, poliartrite e glomerulonefrites.⁴¹ Na maioria dos casos, o prognóstico destas complicações é favorável, desaparecendo os autoanticorpos com a suspensão da terapêutica.⁴² Raramente, a terapêutica com interferão pode conduzir a exantemas, alopecia, distúrbios gastrointestinais, hepáticos, cardíacos e neurológicos.⁴²

A depressão é um fenómeno raro enquanto consequência primária direta da terapêutica com interferão; contudo, uma história pregressa de depressão ou outras doenças psiquiátricas constitui uma contra-indicação à terapêutica com a molécula.⁴¹ Ainda menos frequentemente, os doentes podem apresentar alterações de humor, irritabilidade e ansiedade, com impacto sobre a sua vida social.⁴¹

5.4.5 INF- α e evolução para leucemia

Uma grande vantagem do IFN- α é que aparenta não ter qualquer relação com a evolução da neoplasia mieloproliferativa para quadros de leucemia ou síndrome mielodisplásica.^{42,46} Já a terapêutica de longa duração, com outros agentes citorreduzores (agentes alquilantes ou fósforo radioativo), está ligada a um risco mais elevado de progressão para leucemia aguda ou síndrome mielodisplásica, pelo que se aconselha o uso de terapêuticas não indutoras de transformação hematológica, como o IFN- α , em doentes jovens.^{42,46}

5.5 Ruxolitinib

O ruxolitinib é uma molécula inibidora das proteínas JAK1/JAK2.⁴⁷ O estudo conduzido por La Pieri *et al.* (2015) pretendeu avaliar a eficácia do ruxolitinib na carga de alelo mutado, em doentes com policitemia vera e trombocitemia essencial JAK2V617F-positivos.⁴⁷ O estudo contou com 11 doentes com trombocitemia essencial e 11 doentes com policitemia vera, sendo que 19 dos doentes foram seguidos por mais de 5 anos.⁴⁷ Os resultados deste estudo aproximaram-se dos resultados obtidos em trabalhos semelhantes realizados anteriormente: em média, a carga de alelo mutado aos 36 meses de terapêutica diminuiu 19% relativamente ao valor basal e aos 60 meses diminuiu 28% face ao valor de base.⁴⁷ Houve 13 doentes que evidenciaram uma redução mantida da carga de alelo mutado superior a 25% aos 6 meses, e 3 doentes (2 dos quais com trombocitemia essencial) apresentaram uma redução superior a 50% aos 2 anos e resposta molecular completa (RMC) aos 5 anos.⁴⁷

À data da RMC, os dois doentes com trombocitemia essencial encontravam-se em remissão hematológica parcial, com contagens plaquetares de $422 \times 10^9 /L$ e 812×10^9

/L.⁴⁷ A biópsia da medula óssea, aos 5 anos de terapêutica, mostrou uma ligeira hiperplasia megacariocítica com ausência de alterações morfológicas ou indícios de fibrose.⁴⁷

Estes resultados alertam para a necessidade de mais estudos com um maior número de participantes, de forma a esclarecer a frequência de RMC através da terapêutica com inibidores da JAK2 e a relevância destas moléculas na abordagem ao doente com trombocitemia essencial.

5.6 Fósforo Radiativo (³²P) e Pripobromano

O ³²P e o pripobromano são agentes cuja utilização está associada a um maior risco de evolução para leucemia.⁶ Deste modo, o seu uso é normalmente reservado a doentes com idades avançadas, que sejam resistentes ou intolerantes às terapêuticas de primeira e segunda linha.⁶

Após extensa revisão da literatura, não se encontraram estudos relevantes que comparassem o uso destes agentes com os de primeira linha, possivelmente devido à atual utilidade limitada destas moléculas.

6. Prognóstico

6.1. Sobrevivência e evolução da doença para leucemia, mielofibrose ou transformação policitêmica

Um estudo recente conduzido na *Mayo Clinic* (2014), com 1581 doentes (292 com trombocitemia essencial), comparou a sobrevivência de doentes com trombocitemia essencial e policitemia vera com a esperança média de vida nos EUA.⁴⁸ Durante o *follow-*

up, 58% dos doentes foram seguidos até ao óbito, com um tempo médio de seguimento para doentes com trombocitémia essencial de 17.3 anos e de 11.8 anos para a policitémia vera.⁴⁸ Do estudo concluiu-se que a sobrevivência média para a trombocitémia essencial era superior à da policitémia vera, 19.8 e 13.5 anos respetivamente.⁴⁸ Para doentes com idade inferior a 60 anos a sobrevivência média obtida foi de 32.7 anos para a trombocitémia essencial e de 23.8 anos para a policitémia vera.⁴⁸ A sobrevivência mais longa nos doentes com trombocitémia essencial relativamente aos doentes com policitémia vera não evidenciou relação com a idade, sexo, ou tipo de mutação (JAK2V617F, CALR, MPL ou triplamente negativos).⁴⁸ Apesar da longa sobrevivência média dos doentes com trombocitémia essencial, esta continua a ser inferior à esperança média estimada da população dos Estados Unidos (após estratificação por sexo e idade).⁴⁸

Deve destacar-se, pela dimensão da coorte, que no mesmo estudo se verificou a evolução para leucemia em 4.1% dos doentes com trombocitémia essencial, bem como evolução para mielofibrose em 9.9% dos casos e transformação em policitémia vera em 3% dos casos.⁴⁸

7. Abordagem ao doente

Foi já estabelecido que o risco de eventos trombóticos excede os 20% e uma percentagem significativa de doentes apresenta sintomas vasomotores.⁴⁹ Em situações menos frequentes, e especialmente na presença de trombocitoses muito elevadas (valores superiores a $1000 \times 10^9 /L$), os doentes podem desenvolver um quadro de doença de von Willebrand adquirida, que vai aumentar o risco hemorrágico associado à toma de ácido acetilsalicílico.⁴

Deste modo, os objetivos da terapêutica consistem em evitar a ocorrência de complicações trombóticas ou hemorrágicas; minimizar os riscos de progressão para leucemia mielóide aguda, síndrome mielodisplásica, ou mielofibrose; controlar a sintomatologia sistémica; e identificar corretamente as situações de risco mais elevado (cirurgia, gravidez, entre outros).⁴⁹ Assim, devem ser recolhidos todos os dados correspondentes às variáveis do *score* de risco trombótico⁴⁹, sendo igualmente importante averiguar fatores de risco gerais para fenómenos trombóticos, tais como: síndrome metabólica, diabetes *mellitus*, hipertensão arterial e hipercolesterolemia.⁴⁹ Caso haja história familiar positiva ou antecedentes pessoais de trombozes venosas recorrentes sem causa primária identificável, pode fazer-se o estudo de trombofilias hereditárias, que agravariam marcadamente o risco trombótico destes doentes.⁶

7.1 Comunicação com os doentes

O diagnóstico de uma neoplasia mieloproliferativa acontece, frequentemente, após exames laboratoriais ditos “de rotina”.⁶ Deste modo, ao comunicar com o doente é importante enfatizar que na primeira década após diagnóstico a esperança de vida é aproximadamente igual à da população geral.⁶ Devido ao número limitado de estudos, é difícil assegurar os doentes relativamente à sua probabilidade comparativa de sobrevivência após 10 anos de diagnóstico, facto que, por vezes, pode ser problemático para doentes jovens.⁶ Devido à recente reclassificação dos distúrbios mieloproliferativos, que agora são classificados como neoplasias, por vezes pode ser desafiante tranquilizar os doentes quando estes são informados de que sofrem de uma neoplasia.⁶ De igual modo, esta mesma reclassificação poderá impactar sobre os dados epidemiológicos disponíveis sobre a trombocitémia essencial, ao remover da coorte doentes que se verifica atualmente

não apresentarem critérios desta NPM, ou ao adicionar à coorte doentes previamente identificados com outros diagnósticos.

Na comunicação com o doente é ainda essencial explicar o risco elevado de complicações trombóticas e hemorrágicas, e sugerir mudanças de estilo de vida e apoio psicológico que facilitem o processo de adaptação à patologia e diminuam o risco de complicações.⁶

8. Recomendações Terapêuticas

As recomendações terapêuticas que se seguem foram elaboradas com base na informação apresentada nos diversos artigos consultados para o efeito.

8.1. Doentes com risco trombótico muito baixo

Tal como previamente estabelecido, a categoria de muito baixo risco caracteriza-se pela ausência dos três fatores de risco *major* para trombose: antecedentes pessoais de trombose, mutação JAK2V617F e idade superior a 60 anos.¹⁵ Os doentes que se inserem nesta categoria podem ser acompanhados apenas com observação, se não estiverem presentes outros fatores de risco cardiovasculares.¹⁵ Caso o doente apresente fatores de risco cardiovasculares, deve optar-se por um esquema com AAS, uma vez por dia, tendo sido estabelecido na literatura que uma dose de 81 mg (inferior aos comprimidos de 100 mg comercializados em Portugal) é suficiente para exercer o efeito protector.¹⁵ Ao iniciar a terapêutica com AAS, é importante averiguar a presença de trombocitoses muito elevadas e doença de von Willebrand adquirida, matéria que será alvo de mais detalhe posteriormente.¹⁵

8.2. Doentes com baixo risco trombótico

8.2.1. Sem trombocitoses exuberantes ou suscetibilidade hemorrágica

Recomenda-se a terapêutica com baixas doses de AAS, tal como na categoria anterior, em todos os doentes com trombocitemia essencial e baixo risco trombótico, exceto se houver contraindicações (por exemplo, presença de contagens plaquetares superiores a $1000 \times 10^9 /L$, quem pode estar associadas a doença de von Willebrand adquirida).⁴¹ Na presença de sintomatologia que não ceda à terapêutica com AAS, pode optar-se por um esquema de baixas doses de AAS duas vezes por dia em vez de apenas uma vez diária, ou substituir o AAS por um agente antiagregante alternativo, como o clopidogrel (75 mg/dia).⁴¹ A associação de clopidogrel com AAS pode ser considerada, mas sempre com monitorização apertada dos doentes para evitar efeitos secundários hemorrágicos.⁴¹ Em casos de sintomatologia refratária à terapêutica com AAS, pode ainda ser considerado o uso de agentes citorreduzores que diminuam a contagem plaquetar, sendo proposto por alguns autores que a contagem plaquetar-alvo será aquela necessária para o alívio sintomático e não necessariamente a obtenção de valores plaquetares inferiores a $400 \times 10^9 /L$.⁴¹ Tem igualmente sido proposto que o esquema de AAS duas vezes por dia pode ser considerado, à partida, para doentes com baixo risco trombótico mas que sejam JAK2V617F positivos e tenham fatores de risco cardiovasculares.⁴¹

8.2.2. Com trombocitoses exuberantes ou elevada suscetibilidade hemorrágica

Os fenómenos hemorrágicos, decorrentes da trombocitemia essencial, são de etiologia multifatorial.⁴¹ Assume-se como uma das principais causas de hemorragia a

produção de plaquetas disfuncionais, dado a sua origem em progenitores clonais.⁴¹ Contudo, a trombocitose exacerbada pode desencadear o fenómeno de doença de von Willebrand adquirida, que pode ser responsável por uma quantidade significativa de eventos hemorrágicos.⁴¹ Assim, a doença de von Willebrand adquirida é caracterizada pela perda de grandes multímeros de fator von Willebrand (FVW), devido à atividade proteolítica da ADAMTS 13, que aumenta com a contagem plaquetar.⁴¹ Pensa-se que em estados de trombocitose, o aumento da contagem plaquetar pode facilitar a interação entre o recetor de superfície plaquetar GP Ib e o factor von Willebrand, induzindo assim uma alteração conformacional neste fator, que permite à proteína ADAMTS 13 um acesso mais fácil ao ponto de clivagem, induzindo, desta forma, um processo de clivagem excessivo.^{41,50} Esta perda de grandes multímeros de factor von Willebrand resulta num defeito funcional que pode não ser aparente com a quantificação do FVW no plasma (FVW:Ag) ou dos níveis de fator VIII.^{41,50} Desta forma, métodos que estudem a função do FVW, como a atividade de ligação ao colagénio (FVW:CBA) ou a atividade do cofator ristocetina (FVW:RCoA) evidenciam o declínio da função do FVW com o aumento da contagem plaquetar.^{41,50} A doença de von Willebrand adquirida é assim definida pela combinação da atividade reduzida do cofator ristocetina com níveis normais de FVW:Ag.⁵¹

O uso de AAS requer, portanto, especial atenção quando estamos perante um quadro de trombocitose superior a $1000 \times 10^9 / L$, devido ao risco de doença de von Willebrand adquirida, sendo que, para valores de atividade do cofactor ristocetina (FVW:RCoA) inferiores a 30%, é aconselhado suspender a terapêutica com AAS.⁴¹ Deve ter-se ainda em conta que esta síndrome pode ocorrer também com contagens plaquetares inferiores a $1000 \times 10^9 / L$, pelo que, na presença de hemorragias inesperadas, deve fazer-

se também uma avaliação laboratorial funcional do FVW, independentemente da contagem de plaquetas séricas.⁴¹

Acresce, ainda, que a trombocitose exuberante não define a categoria de alto risco e não é, por si só, indicação para início de terapêutica citorrredutora.⁴¹

8.3. Doentes com risco trombótico intermédio

Na categoria de risco intermédio inserem-se os doentes com idade superior a 60 anos, sem antecedentes pessoais de trombose, e que são negativos para a mutação JAK2V617F. Na abordagem a estes doentes deve considerar-se a utilização de um agente citorrredutor, como a hidroxiureia, embora a terapêutica citorrredutora possa não ser essencial para alguns autores.¹⁵ Aconselha-se adicionalmente o esquema com AAS uma vez por dia em todos os doentes com risco intermédio e, caso o doente apresente fatores de risco cardiovasculares, deve optar-se pela terapêutica com AAS duas vezes por dia.¹⁵

8.4. Doentes com elevado risco trombótico

A categoria de elevado risco trombótico inclui os doentes com história pessoal de trombose ou com idade superior a 60 anos e mutação JAK2V617F positiva.¹⁵

9. Principais estudos randomizados referentes à terapêutica citorrredutora

A terapêutica citorrredutora na trombocitemia essencial carece de estudos randomizados de larga escala, que lhe confirmam suporte e demonstrem claramente a

superioridade de qualquer fármaco sobre os restantes. Desta forma, segue-se um resumo dos principais estudos realizados até a data, cujos resultados orientam as decisões terapêuticas atuais.

Cortelazzo *et al.* (1995), realizaram um estudo randomizado com 114 doentes, maioritariamente com alto risco trombótico, onde foram comparadas duas populações de doentes: uma controlada com hidroxiureia e outra sem o medicamento.³⁴ Após um *follow-up* de 27 meses, a incidência de complicações trombóticas no grupo que realizou terapêutica com hidroxiureia foi de 3,6%, contrastando com uma percentagem de complicações trombóticas de 24% para o grupo que não realizou terapêutica com o agente.³⁴ Até à data, este é o único estudo randomizado para a trombocitémia essencial que compara uma população de doentes com medicamento versus um grupo sem medicamento.⁴¹

Em 2005, o estudo randomizado conduzido por Harrison, *et al.*, que contou com 809 doentes com elevado risco trombótico, comparou os resultados da terapêutica com anagrelide em associação a AAS em baixas doses, com os da terapêutica com hidroxiureia em associação a AAS em baixas doses.^{15,33} Deste estudo conclui-se que a hidroxiureia era mais eficaz na redução do risco de trombozes arteriais, eventos hemorrágicos *major* e progressão fibrótica.^{15,33} O anagrelide revelou-se mais eficaz na prevenção de fenómenos trombóticos venosos, mas apresentou uma maior taxa de abandono da terapêutica devido às reações adversas medicamentosas.^{15,33}

Em 2013, o ANAHYDRET, um estudo randomizado com 259 doentes na categoria de alto risco trombótico promovido pela indústria farmacêutica, voltou a comparar a eficácia da terapêutica com hidroxiureia relativamente ao anagrelide.^{41,52} É importante sublinhar que os critérios diagnósticos da OMS à data (mas que foram entretanto já ultrapassados no momento desta revisão da literatura) foram aplicados de

forma precisa, sugerindo os autores que excluíram, portanto, os doentes com mielofibrose em estado pré-fibrótico.^{41,52} Os resultados deste estudo não revelaram diferenças entre o grupo com anagrelide e o grupo com hidroxiureia, relativamente à incidência de complicações trombóticas venosas ou arteriais *major* e *minor*, fenómenos hemorrágicos *major* e descontinuação terapêutica devido a reações adversas medicamentosas.^{41,52}

Estudos randomizados de larga escala com agentes terapêuticos como o interferão α ou ruxolitinib seriam de extrema importância para concluir sobre a eficácia e segurança comparativas destas moléculas.

10. Escolha do agente citorredutor e resposta à terapêutica

A escolha (e continuação) da terapêutica é sempre baseada na resposta do doente ao medicamento e tolerabilidade, bem como na sua idade e histórico de terapêuticas prévias.⁶

A resposta à terapêutica envolve o cumprimento de parâmetros clínico-hematológicos, moleculares e histológicos.⁵³ Relativamente aos parâmetros clínico-hematológicos, considera-se que há resposta hematológica completa quando a contagem plaquetar é inferior a $400 \times 10^9 / L$, o doente não apresenta sintomas, o baço apresenta tamanho normal, e o número de leucócitos é inferior a $10 \times 10^9 / L$.⁵³ Se a contagem de plaquetas atingir valores inferiores a $600 \times 10^9 / L$ ou diminuir para metade do número inicial, considera-se que houve resposta hematológica parcial.⁵³ Relativamente aos parâmetros moleculares, considera-se resposta molecular completa quando a carga do alelo mutado for reduzida para níveis indetetáveis.⁵³ A resposta molecular parcial atribui-se a reduções da carga do alelo mutado superiores a 50% em doentes com menos de 50% de alelos mutados aquando do início da terapêutica, ou a reduções de 25% a doentes com

mais de 50% de carga de alelo mutado ao início da terapêutica.⁵³ A resposta histológica é avaliada com base na hiperplasia megacariocítica na medula óssea.⁵³

Considerando os resultados dos estudos randomizados efetuados até a data, o agente citorredutor de primeira linha continua a ser a hidroxiureia na maioria dos doentes.^{6,3} O esquema terapêutico deve iniciar-se com uma dose de hidroxirureia de 15-20 mg/kg/dia até que seja obtida resposta.³ Deve depois continuar-se com uma dose de manutenção que mantenha a resposta, sem que a contagem de glóbulos brancos baixe para valores inferiores a 2500×10^9 /L.³ Para o devido acompanhamento do doente a realizar terapêutica com hidroxiureia, aconselha-se a avaliação com hemograma a cada duas semanas durante os dois primeiros meses de tratamento, passando de seguida para uma avaliação mensal e, após obtenção de resposta estável, avaliação trimestral.³

A utilização de hidroxiureia em doentes com idade inferior a 40 anos é algo controversa, uma vez que ainda não está totalmente esclarecido o papel da terapêutica de longa duração com esta molécula no risco de desenvolver leucemia e outras neoplasias. Deste modo, alguns autores aconselham o uso do IFN- α , caso não haja contraindicações ao mesmo, como terapêutica citorredutora de primeira linha, em indivíduos com idade inferior a 40, ou até inferior a 60 anos.^{6,49} A eficácia do IFN- α no controlo da trombocitose já foi demonstrada, com a vantagem adicional de esta molécula poder reduzir significativamente a carga de alelo JAK2V617F ou CALR mutado, o que não está demonstrado para os outros fármacos.¹⁹ O esquema terapêutico deve iniciar-se com uma dose de 3×10^6 UI diárias até se obter resposta. De seguida, a terapêutica deve ser ajustada até que se obtenha uma dose mínima suficiente para manter a resposta.³

O esquema com IFN- α peguilado deve começar com uma dose de 0.5 μ g/kg semanal.³ Se não se obtiver resposta após 12 meses de terapêutica deve aumentar-se a

dose para 1 µg/kg semanais.³ Para terapêutica de manutenção deve sempre procurar-se a dose mínima suficiente para manter a resposta.³

A monitorização dos doentes a realizar tratamento com IFN-α ou IFN-α peguilado deve consistir na avaliação semanal do hemograma no primeiro mês, passando para avaliação de duas em duas semanas no segundo mês, de seguida avaliação mensal e, por fim, em doentes com resposta estável, avaliação trimestral.³

10.1. Doentes intolerantes ou resistentes à terapêutica com hidroxiureia

Considera-se intolerante à terapêutica com hidroxiureia o doente que apresentar um dos seguintes: contagem plaquetar superior a 400×10^9 /L e contagem de glóbulos brancos inferior a 2.5×10^9 /L, com qualquer dose de hidroxiureia; contagem plaquetar superior a 400×10^9 /L e hemoglobina inferior a 11.0 g/dL com qualquer dose de hidroxiureia; presença de úlceras dos membros inferiores ou outras ulcerações mucocutâneas inaceitáveis, com qualquer dose de hidroxiureia; febre ou pneumonite relacionadas com a terapêutica com hidroxiureia; ou contagens plaquetares com controlo inconstante.⁶

Classificam-se os doentes como resistentes à terapêutica com hidroxiureia, se apresentarem um dos seguintes: contagens plaquetares superiores a 600×10^9 /L após 3 meses de terapêutica com pelo menos 2 g/dia (considerando-se um limite de 2.5 g/dia em doentes com peso superior a 80 kg) ou com a dose máxima tolerada de hidroxiureia, se esta for inferior; ineficácia no controlo das contagens leucocitárias quando este é um dos alvos terapêuticos síncronos; ocorrência de fenómenos trombóticos ou hemorrágicos significativos no decurso da terapia; ou a presença de sintomas relacionados com a doença que persistem apesar da terapêutica.^{54,6}

O anagrelide é geralmente utilizado em doentes jovens que são intolerantes ou resistentes à terapêutica com hidroxiureia ou IFN- α , embora possa também ser usado com eficácia em doentes com idade superior a 60 anos.^{6,49} Dada a relação entre o uso de anagrelide e a progressão para mielofibrose, é importante realizar ou dispor dos resultados de uma biópsia medular antes de iniciar terapêutica, visando um seguimento clínico cuidadoso, sendo proposta a realização de biópsias intervaladas, para assegurar que não há progressão para mielofibrose.⁶ A dose recomendada para iniciar terapêutica com anagrelide, em adultos, é de 0.5 mg duas vezes por dia.³ Deve manter-se este esquema durante uma semana, ajustando depois a dose individualmente de forma a manter uma contagem plaquetar inferior a $600 \times 10^9/L$ e, idealmente, entre $150-400 \times 10^9/L$. Se for necessário realizar ajustes, as doses não devem ser aumentadas em mais de 0.5 mg por dia, e não deve ser excedida uma dose máxima de 10 mg/dia.³

Em doentes que são resistentes ou intolerantes à hidroxiureia, ao anagrelide e ao IFN- α , pode optar-se por agentes como o busulfano, o ³²P, o pipobromano, o ruxolitinib, os inibidores da HDAC (inibidores da desacetilase de histonas), ou o imetelstat. Relativamente ao busulfano, deve destacar-se que, de acordo com o estudo conduzido por Finazzi *et al.* (2005) em doentes com policitemia vera, existe um acréscimo do risco de desenvolver leucemia mielóide aguda em doentes sob terapêutica com busulfano que e tenham sido sujeitos, previamente, a tratamento com hidroxiureia.⁴⁶ Tal como previamente estabelecido, moléculas como o ³²P e o pipobromano também são eficazes como agentes citorrredutores, embora vários estudos demonstrem que estão associadas a um maior risco transformação leucémica, pelo que são recomendados para doentes com idade mais avançada.^{35,55}

Os inibidores da JAK1 e JAK2 podem revelar-se uma excelente opção terapêutica, dada a sua eficácia no controlo das contagens plaquetares e da sintomatologia.⁶ Um

estudo randomizado com o ruxolitinib já está em progressão (o MAJIC study EudraCT: 2011-005279-18), aguardando-se os resultados para breve.⁶ Os inibidores da desacetilase de histonas (givinostat, vorinostat) estão associados a uma alta taxa de intolerância, pelo que são uma opção pouco usada no tratamento da trombocitemia essencial.⁶

O imetelstat, um inibidor da telomerase, embora apresente uma interessante e rápida resposta molecular na trombocitemia essencial, está associado a quadros de mielossupressão grave e hepatotoxicidade, que limitam assim a sua utilização.⁶

11. Abordagem à doente grávida com trombocitemia essencial

A gravidez é um evento de risco nas mulheres com trombocitemia essencial, sendo que o risco de perda fetal é 3 a 4 vezes superior ao da população em geral.^{49,56} A patologia está associada a um risco elevado de complicações durante a gestação, como restrição do crescimento intrauterino, pré-eclampsia, descolamento prematuro da placenta e perda fetal.^{49,6} A terapêutica citorrredutora está relacionada com um aumento do risco de infertilidade, teratogenicidade e desfecho desfavorável da gravidez.⁶ A presença da mutação JAK2V617F é um fator de risco para complicações durante a gestação, sendo que uma elevada carga do alelo mutado está associada a um risco agravado.^{6,56}

Uma vez que o estado fisiológico da gravidez acarreta riscos aumentados de trombose e hemorragias, a abordagem à doente grávida exige especial cuidado.⁶ O plano terapêutico é definido com base na estratificação do risco da gravidez.⁶ Deste modo, a presença de um dos seguintes fatores constitui uma gravidez de elevado risco na doente com trombocitemia essencial: antecedentes pessoais de trombose venosa ou arterial (durante a gestação ou não); história de eventos hemorrágicos atribuídos à neoplasia mieloproliferativa (durante a gestação ou não); história de complicações durante a

gravidez que possam ter sido causadas pela neoplasia mieloproliferativa (perda fetal de causa inexplicada no primeiro trimestre, restrição de crescimento intrauterino, pré-eclampsia severa, entre outros); descolamento prematuro da placenta; evento hemorrágico significativo no período peri-parto; e aumento marcado e mantido da contagem plaquetar para valores superiores a $1500 \times 10^9 /L$.⁶ Uma gravidez em que a gestante não apresente nenhum dos parâmetros supracitados é classificada como de baixo risco.⁴⁹

A terapêutica citorrredutora é aconselhada em todas as gravidezes de alto risco.³ O agente de escolha é o INF- α , por ser provavelmente a molécula mais segura na gravidez.³ A hidroxiureia é teratogénica e está contraindicada na gestação.^{3,6} Nos doentes a realizar terapêutica com hidroxiureia, recomenda-se a suspensão do medicamento por um período que anteceda pelo menos 3 meses a concepção, tanto nos homens como nas mulheres.^{3,6} Além da terapêutica citorrredutora, as doentes com gestações de elevado risco devem realizar trombotoprofilaxia com heparina de baixo peso molecular, durante a gestação e até às 6 semanas pós-parto.^{3,6}

As gravidezes que se inserem na categoria de baixo risco são abordadas com um esquema de AAS em baixas doses e trombotoprofilaxia com heparina de baixo peso molecular.^{3,6}

12. Trombocitémia essencial e procedimentos cirúrgicos

Do estudo retrospectivo conduzido por Ruggeri *et al.* (2008), conclui-se que os doentes com trombocitémia essencial apresentam um risco cinco vezes superior de desenvolver complicações trombóticas quando sujeitos a procedimentos cirúrgicos, e também um risco significativamente aumentado de eventos hemorrágicos.⁶ Deste modo,

é essencial realizar uma abordagem individualizada pré-cirúrgica a estes doentes, atribuindo especial ênfase ao risco hemorrágico e à tromboproliferação.⁶ Como abordagem pré-cirúrgica, sugere-se a normalização das contagens plaquetares para valores inferiores a $400 \times 10^9 /L$, mormente considerando que doentes com trombocitoses descontroladas apresentam um maior risco hemorrágico no pós-operatório.⁶ Propõe-se também interrupção da terapêutica com AAS em baixas doses 7 dias antes do procedimento e a instituição da terapêutica trombotrófica *standard*.⁶ (No caso específico de cirurgias com *stents* farmacológicos, pode optar-se por não se suspender a terapêutica com AAS.⁶) No pós-operatório, é aconselhado um controlo apertado do hemograma nas primeiras 6 semanas, e decidir, em comunhão com a equipa cirúrgica, a melhor altura para voltar a iniciar terapêutica com AAS.⁶

III-Conclusão

O conhecimento mais aprofundado das alterações na biologia molecular e celular que levam ao desenvolvimento de trombocitemia essencial, permitem agora uma abordagem terapêutica e prognóstica mais adaptada a cada doente. De facto, constatamos que a distinção entre patologia com mutação JAK2V617F e com mutações no gene CALR resulta em abordagens diferentes, sendo que as mutações genéticas na base da doença são já um fator integrante de *scores* de risco e *guidelines* terapêuticas.

Embora os avanços diagnósticos, prognósticos e terapêuticos tenham sido notórios e com impacto significativo no tratamento da patologia, a patogénese da trombocitemia essencial carece ainda de algum aprofundamento do conhecimento, particularmente no grupo de doentes que são triplamente negativos para as principais mutações.

O arsenal terapêutico que o médico tem à disposição é, por norma, suficiente para controlar a patologia, evitando as suas principais complicações e a morte precoce. Contudo, não existe ainda tratamento curativo para a doença, e a maior parte das moléculas utilizadas na abordagem da trombocitemia essencial apresenta efeitos secundários e riscos significativos, que podem levar ao abandono do tratamento. No contexto específico da mutação JAK2V617F, o ruxolitinib é uma terapêutica dirigida à mutação e pode vir a representar uma opção bastante eficaz no controlo da doença, carecendo ainda de estudos que venham confirmar a sua eficácia.

Idealmente, a investigação avançará no sentido de identificar biomarcadores com significado prognóstico e procurar-se-ão novas soluções terapêuticas com capacidade de modificar a história natural da patologia, para que a esperança de vida de um doente com trombocitemia essencial seja semelhante à da população em geral.

IV- Agradecimentos

À Dra. Marta Pereira, por me ter transmitido o gosto e interesse pela área da hematologia enquanto minha professora, e por toda a disponibilidade e tempo dispensados na orientação deste trabalho.

À Professora Doutora Ana Bela Sarmiento Ribeiro, pelo exemplo de pedagogia e orientação deste projeto.

A toda a minha família, o seu apoio, além de ser força motriz, é substancial para que tenha sucesso em qualquer etapa da minha vida.

A todos os meus amigos, por estarem sempre disponíveis e por facilitarem a realização de qualquer tarefa.

Um agradecimento especial ao meu avô, Manuel Fernando. Por ser portador de trombocitemia essencial foi, indubitavelmente, a inspiração para a realização deste trabalho. Estará sempre a olhar por mim.

V-Bibliografia

1. Vergier E, Cassinat B, Dosquet C, Giraudier S. Clinical and molecular response to interferon- α therapy in essential thrombocythemia patients with CALR mutations. *Blood*. 2015;126(24):2585-2592. doi:10.1182/blood-2015-07-659060.
2. Barbui T, Finazzi G, Carobbio A, et al. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in WHO-Essential Thrombocythemia (IPSET-thrombosis). *Blood*. 2012;120(26):5128-5134. doi:10.1182/blood-2012-07-444067.
3. Finazzi G. How to manage essential thrombocythemia. *Leukemia*. 2012;26(5):875-882. doi:10.1038/leu.2011.306.
4. Polycythemia vera and essential. 2015;90(2). doi:10.1002/ajh.00043.
5. Tefferi A, Barbui T. Essential Thrombocythemia and Polycythemia Vera: Focus on Clinical Practice. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(9):1283-1293. doi:10.1016/j.mayocp.2015.05.014.
6. Alimam S, Wilkins BS, Harrison CN. How we diagnose and treat essential thrombocythaemia. *Br J Haematol*. 2015;171(3):306-321. doi:10.1111/bjh.13605.
7. Rumi E, Pietra D, Ferretti V, et al. JAK2 or CALR mutation status defines subtypes of essential thrombocythemia with substantially different clinical course and outcomes. *Blood*. 2014;123(10):1544-1551. doi:10.1182/blood-2013-11-539098.
8. Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med*. 2013;369(25):2379-2390. doi:10.1056/NEJMoa1311347.
9. Kiladjian J-J. The spectrum of JAK2-positive myeloproliferative neoplasms. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:561-566. doi:10.1182/asheducation-2012.1.561.
10. Levine RL. Downloaded from <http://ash-sap.hematologylibrary.org/> at ASH on October 3, 2013 For personal use only. Copyright © The American Society of Hematology 2013. All rights reserved. *Am Soc*. 2013.
11. Vainchenker W, Constantinescu S. JAK/STAT signaling in hematological malignancies. *Oncogene*. 2013;32347(10):2601-2613. doi:10.1038/onc.2012.347.

12. Scott LM, Rebel VI. JAK2 and genomic instability in the myeloproliferative neoplasms: A case of the chicken or the egg? *Am J Hematol.* 2012;87(11):1028-1036. doi:10.1002/ajh.23243.
13. Ugo V, Ianotto J-C. Les syndromes myéloprolifératifs : diagnostic, classification, marqueurs moléculaires, pronostic, complications et indications thérapeutiques. *Médecine thérapeutique.* 2012;18(2):108-124. doi:10.1684/MET.2012.0361.
14. Tefferi A, Wassie EA, Guglielmelli P, et al. Type 1 versus Type 2 calreticulin mutations in essential thrombocythemia: a collaborative study of 1027 patients. *Am J Hematol.* 2014;89(8):E121-4. doi:10.1002/ajh.23743.
15. Tefferi A. Myeloproliferative neoplasms: A decade of discoveries and treatment advances. *Am J Hematol.* 2016;91(1):50-58. doi:10.1002/ajh.24221.
16. Wang W-A, Groenendyk J, Michalak M. Calreticulin signaling in health and disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2012;44(6):842-846. doi:10.1016/j.biocel.2012.02.009.
17. Gold LI, Eggleton P, Sweetwyne MT, et al. Calreticulin: non-endoplasmic reticulum functions in physiology and disease. *Faseb J.* 2010;24(3):665-683. doi:fj.09-145482 [pii]r10.1096/fj.09-145482.
18. Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ, et al. Somatic *CALR* Mutations in Myeloproliferative Neoplasms with Nonmutated *JAK2*. *N Engl J Med.* 2013;369(25):2391-2405. doi:10.1056/NEJMoa1312542.
19. Tefferi A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am J Hematol.* 2015;90(2). doi:10.1002/ajh.00043.
20. Rumi E, Cazzola M. Diagnosis , risk stratification , and response evaluation in classical myeloproliferative neoplasms. *Blood.* 2017;129(6):680-693. doi:10.1182/blood-2016-10-695957.referred.
21. Teofili L, Pierconti F, Di Febo A, et al. The expression pattern of c-mpl in megakaryocytes correlates with thrombotic risk in essential thrombocythemia. *Blood.* 2002;100(2):714-717. doi:10.1182/blood.V100.2.714.
22. Boyd EM, Bench AJ, Goday-Fernández A, et al. Clinical utility of routine MPL exon 10 analysis in the diagnosis of essential thrombocythaemia and primary myelofibrosis: Research paper. *Br J Haematol.* 2010;149(2):250-257. doi:10.1111/j.1365-2141.2010.08083.x.
23. Beer PA, Campbell PJ, Scott LM, et al. MPL mutations in myeloproliferative disorders: Analysis

- of the PT-1 cohort. *Blood*. 2008;112(1):141-149. doi:10.1182/blood-2008-01-131664.
24. Pikman Y, Lee BH, Mercher T, et al. MPLW515L is a novel somatic activating mutation in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *PLoS Med*. 2006;3(7):1140-1151. doi:10.1371/journal.pmed.0030270.
 25. Pardanani AD, Levine RL, Lasho T, et al. MPL515 mutations in myeloproliferative and other myeloid disorders: A study of 1182 patients. *Blood*. 2006;108(10):3472-3476. doi:10.1182/blood-2006-04-018879.
 26. Carobbio A, Antonioli E, Guglielmelli P, et al. Leukocytosis and risk stratification assessment in essential thrombocythemia. *J Clin Oncol*. 2008;26(16):2732-2736. doi:10.1200/JCO.2007.15.3569.
 27. Haider M, Gangat N, Lasho T, et al. Validation of the revised international prognostic score of thrombosis for essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis) in 585 Mayo clinic patients. *Am J Hematol*. 2016;91(4):390-394. doi:10.1002/ajh.24293.
 28. Barbui T, Vannucchi AM, Buxhofer-Ausch V, et al. Practice-relevant revision of IPSET-thrombosis based on 1019 patients with WHO-defined essential thrombocythemia. *Blood Cancer J*. 2015;5:e369. doi:10.1038/bcj.2015.94.
 29. Davin J-C, van de Kar NC a J. Advances and challenges in the management of complement-mediated thrombotic microangiopathies. *Ther Adv Hematol*. 2015;6(4):171-185. doi:10.1177/2040620715577613.
 30. Alvarez-Larran A, Pereira A, Guglielmelli P, et al. Antiplatelet therapy versus observation in low-risk essential thrombocythemia with CALR mutation. *Haematologica*. 2016;101(8):926-931. doi:10.3324/haematol.2016.146654.
 31. Michiels JJ, Berneman Z, Schroyens W, et al. Platelet-mediated erythromelalgic, cerebral, ocular and coronary microvascular ischemic and thrombotic manifestations in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera: a distinct aspirin-responsive and coumadin-resistant arterial thromboph. *Platelets*. 2006;17(8):528-544. doi:JK20142193125470 [pii] ET - 2006/11/28.
 32. Hasselbalch H. Hydroxycarbamide : a user ' s guide for chronic myeloproliferative disorders. *Leuk Lymphoma*. 2011:403-414.
 33. Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, et al. Hydroxyurea Compared with Anagrelide in High-Risk Essential Thrombocythemia. *N Engl J Med*. 2005;353(1):33-45. doi:10.1056/NEJMoa043800.

34. Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M, et al. Hydroxyurea for Patients with Essential Thrombocythemia and a High Risk of Thrombosis. *N Engl J Med.* 1995;332(17):1132-1137. doi:10.1056/NEJM199504273321704.
35. Cervantes F. Management of essential thrombocythemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2011;2011(1):215-221. doi:10.1182/asheducation-2011.1.215.
36. Bjorkholm M, Derolf AR, Hultcrantz M, et al. Treatment-related risk factors for transformation to acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in myeloproliferative neoplasms. *J Clin Oncol.* 2011;29(17):2410-2415. doi:10.1200/JCO.2011.34.7542.
37. Wagstaff AJ, Keating GM. Anagrelide: a review of its use in the management of essential thrombocythaemia. *Drugs.* 2006;66(1):111-131. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16398570>. Accessed March 25, 2016.
38. Tomer A. Effects of anagrelide on in vivo megakaryocyte proliferation and maturation in essential thrombocythemia. *Blood.* 2002;99(5):1602-1609. doi:10.1182/blood.V99.5.1602.
39. Ahluwalia M, Butcher L, Donovan H, Killick-Cole C, Jones PM, Erusalimsky JD. The gene expression signature of anagrelide provides an insight into its mechanism of action and uncovers new regulators of megakaryopoiesis. *J Thromb Haemost.* 2015;(April):1103-1112. doi:10.1111/jth.12959.
40. Gisslinger H, Gotic M, Holowiecki J, et al. Anagrelide compared with hydroxyurea in WHO-classified essential thrombocythemia : the ANAHYDRET Study , a randomized controlled trial. *Blood.* 2013;121(10):1720-1729. doi:10.1182/blood-2012-07-443770.Presented.
41. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2015 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol.* 2015;90(2):162-173. doi:10.1002/ajh.23895.
42. Kiladjian J-J, Chomienne C, Fenaux P. Interferon-alpha therapy in bcr-abl-negative myeloproliferative neoplasms. *Leuk Off J Leuk Soc Am Leuk Res Fund, UK.* 2008;22(11):1990-1998. doi:10.1038/leu.2008.280.
43. Kiladjian J, Cassinat B, Chevret S, et al. Pegylated Interferon-alfa-2a induces complete hematological and molecular responses with low toxicity in Polycythemia Vera. *Hematology.* 2008;112(8):3065-3073. doi:10.1182/blood-2008-03-143537.
44. Michallet M, Maloisel F, Delain M, et al. Pegylated recombinant interferon alpha-2b vs recombinant interferon alpha-2b for the initial treatment of chronic-phase chronic myelogenous

- leukemia: a phase III study. *Leukemia*. 2004;18(2):309-315. doi:10.1038/sj.leu.2403217.
45. Silver RT. Long-term effects of the treatment of polycythemia vera with recombinant interferon *Cancer*. 2006;107(3):451-458. doi:10.1002/cncr.22026.
 46. Finazzi G, Caruso V, Marchioli R, et al. Acute leukemia in polycythemia vera : an analysis of 1638 patients enrolled in a prospective observational study Acute leukemia in polycythemia vera : an analysis of 1638 patients enrolled in a prospective observational study. 2012;105(7):2664-2670. doi:10.1182/blood-2004-09-3426.
 47. Pieri L, Pancrazzi A, Pacilli A, et al. JAK2V617F complete molecular remission in polycythemia vera/essential thrombocythemia patients treated with ruxolitinib. *Blood*. 2015;125(21):3352-3353. doi:10.1182/blood-2015-01-624536.
 48. Tefferi A, Guglielmelli P, Larson DR, et al. Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis. *Blood*. 2014;124(16):2507-2513. doi:10.1182/blood-2014-05-579136.
 49. Barbui T, Barosi G, Birgegard G, et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European leukemiaNet. *J Clin Oncol*. 2011;29(6):761-770. doi:10.1200/JCO.2010.31.8436.
 50. Elliott MA, Tefferi A. Thrombosis and haemorrhage in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. *Br J Haematol*. 2005;128(3):275-290. doi:10.1111/j.1365-2141.2004.05277.x.
 51. Vannucchi AM, Harrison CN. Emerging treatments for classical myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2017;129(6):693-704. doi:10.1182/blood-2016-10-695965.
 52. Gisslinger H, Gotic M, Holowiecki J, et al. Anagrelide compared with hydroxyurea in WHO-classified essential thrombocythemia: the ANAHYDRET Study, a randomized controlled trial. *Blood*. 2013;121(10).
 53. Barosi G, Birgegard G, Finazzi G, et al. Response criteria for essential thrombocythemia and polycythemia vera: result of a European LeukemiaNet consensus conference. *Blood*. 2009;113(20).
 54. 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(2):277-280. doi:10.1038/sj.leu.2404473.
 55. Harrison CN, Bareford D, Butt N, et al. Guideline for investigation and management of adults and

- children presenting with a thrombocytosis. *Br J Haematol.* 2010;149(3):352-375.
doi:10.1111/j.1365-2141.2010.08122.x.
56. Melillo L, Tieghi A, Candoni A, et al. Outcome of 122 pregnancies in essential thrombocythemia patients: A report from the Italian registry. *Am J Hematol.* 2009;84(10):636-640.
doi:10.1002/ajh.21504.
57. Ruggeri M, Rodeghiero F, Tosetto A, et al. Postsurgery outcomes in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia: A retrospective survey. *Blood.* 2008;111(2):666-671.
doi:10.1182/blood-2007-07-102665.