

Trombose essencial: uma revisão da literatura

Essential thrombosis: a literature review

Maria Lilliane Luciano Pereira¹

Amanda Laiala Ribeiro Furtado¹

Fernando Cesar Rodrigues Pinto¹

Ana Cristina Flor¹

Andrea Bessa Teixeira²

Pedro Aurio Maia Filho²

Resumo

Trombose essencial é uma das doenças mieloproliferativas crônicas, rara e de etiologia ainda desconhecida, mas que apresenta risco alto de eventos trombóticos e/ou hemorrágicos, uma vez que acomete as células megacariocíticas e, conseqüentemente, as plaquetas. O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão das publicações sobre o tema abordado. O estudo caracteriza-se como revisão bibliográfica de artigos das bases de dados da Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), *National Library of Medicine* (PubMed), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e Google acadêmico. Foram incluídos artigos disponíveis e em qualquer idioma de publicação, com a finalidade de aumentar o referencial teórico. Posteriormente à seleção e análise dos artigos, foram encontrados alguns pontos em comum, como a dificuldade em se diagnosticar a doença. De acordo com os estudos, a maioria dos doentes é assintomática, mas pode apresentar desde eventos trombóticos até mesmo embolia pulmonar. Atualmente, o tema vem crescendo, principalmente abordando técnicas moleculares mais específicas para a descoberta da doença em seu estágio inicial. A análise dos artigos demonstrou a dificuldade do diagnóstico da trombose essencial, sendo a sua identificação crucial nos estágios iniciais.

Palavras-chave

Trombocitose; Janus Quinase 2; trombocitemia essencial

INTRODUÇÃO

A Trombocitopenia Essencial, conhecida também por trombocitemia idiopática, trombofilia essencial ou trombocitose essencial, é uma doença mieloproliferativa crônica, caracterizada pela multiplicação de megacariócitos na medula óssea (MO), ocasionando um quadro elevado de plaquetas circulantes. Além disso, é também caracterizada por causar um quadro de esplenomegalia, episódios trombóticos e/ou hemorrágicos.⁽¹⁾

Apesar de existirem estudos epidemiológicos sobre a doença, a sua incidência ainda é desconhecida.⁽²⁾ No Brasil, não existem registros epidemiológicos que sejam próprios para a trombocitopenia essencial. Possui idade média relativa ao diagnóstico em torno de 60 anos, podendo ocorrer também por volta dos 18-90 anos. Os casos na infância são extremamente restritos, pois o diagnóstico normalmente só é definido por volta dos 11 anos de idade. A trombocitopenia possui uma discreta predominância pelo sexo feminino. Os autores acrescentam que a doença é crônica, de duração prolongada, caráter benigno e não possui cura. As condições de risco relaciona-

das às complicações são: idade, história progressiva, quadros hemorrágicos e trombóticos, e quantidade de plaquetas.⁽³⁾

Essa patologia possui o quadro clínico, onde 85% dos pacientes são assintomáticos, e o diagnóstico ocorre ocasionalmente. Os sinais e sintomas característicos da doença compreendem cefaleia, febre, prurido, sudorese, acidente vascular cerebral, distúrbios visuais, angina, priapismo, parestesias e eritromialgia. Os quadros trombóticos ocorrem com maior frequência que os quadros hemorrágicos, acometendo em torno de 20% a 50% dos doentes e têm preferência pelas artérias cerebrais, coronárias e periféricas. Os quadros hemorrágicos complicados são mais raros, atingindo em torno de 10% dos pacientes.⁽⁴⁾

Os critérios diagnósticos na suspeita da trombocitopenia essencial, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (2016), incluem: contagem de plaquetas > 450.000/ μ L, medula óssea com proliferação de megacariócitos maduros de tamanho e quantidade elevados, exclusão de critérios da OMS para outras síndromes mieloides malignas com presença de trombocitose e presença da mutação JAK V617F ou outras.⁽⁵⁾

¹Acadêmica(o) de Farmácia – Centro Universitário Fametro (Unifametro). Fortaleza-CE, Brasil.

²Docente do Curso de Farmácia – Centro Universitário Fametro (Unifametro). Fortaleza-CE, Brasil.

Instituição: Centro Universitário Fametro (Unifametro) – Fortaleza-CE, Brasil.

Recebido em 22/07/2019

Artigo aprovado em 06/02/2020

DOI: 10.21877/2448-3877.202000882

Para se estabelecer o diagnóstico da trombocitopenia essencial faz-se uma avaliação clínica pela anamnese e exame físico no paciente, junto à realização de exames laboratoriais, como hemograma, contagem de plaquetas, e confirmação por meio do mielograma e da biópsia da medula óssea.⁽⁶⁾

As terapias medicamentosas no tratamento da trombocitopenia essencial existentes atualmente não possuem poder curativo, não aumentam a sobrevida e nem têm a capacidade de impedir que a doença venha a se transformar em mielofibrose ou em leucemia mieloide aguda (LMA). O tratamento atua na redução dos sintomas e na precaução de manifestações trombóticas e hemorrágicas variando de acordo com uma estratificação de risco, que compreende pacientes que variam de risco baixo a risco alto.⁽⁷⁾

Os pacientes de baixo risco compreendem aqueles com idade inferior a 40 anos, assintomáticos e com ausência de riscos cardiovasculares. Para eles, é indicada a dose diária de aspirina na concentração de 100 mg e avaliação clínica e laboratorial a cada 6 meses. Nos pacientes de médio risco, que são aqueles com idade inferior a 40 anos, mas que possuem história de doença cardiovascular, a terapia tem o intuito de controlar os fatores de risco, podendo ser feita a administração de aspirina na dose de 100 mg ao dia e outros agentes redutores de trombocitemia. Nos pacientes com alto risco, que são aqueles com idade superior a 60 anos, plaquetas elevadas acima de $600 \times 10^9/L$ e riscos cardiovasculares, o tratamento indicado é a hidroxiureia para reduzir as plaquetas ao nível de $450 \times 10^9/L$.⁽³⁾

O presente trabalho tem como objetivo oferecer uma revisão de literatura sobre a patologia trombose essencial com a finalidade de se obter uma visão geral sobre tal assunto.

MATERIAL E MÉTODOS

O presente trabalho é do tipo descritivo e constitui uma revisão bibliográfica com coleta de dados de fontes secundárias, possibilitando a avaliação de várias pesquisas publicadas relacionadas ao assunto, além de buscar homogeneidade e distinção entre os artigos levantados nos documentos de referência, representando uma das melhores maneiras de começar um estudo.⁽⁸⁾

Para o levantamento das publicações na literatura, inicialmente realizou-se uma busca nas seguintes bases de dados: SciELO (*Scientific Electronic Library Online*), PubMed (*National Library of Medicine*), Lilacs (Centro Latino-Americano e do Caribe de informações em Ciências da Saúde) e Google Acadêmico, com os seguintes descritores em ciências da saúde (DECS): trombocitose (*thrombocytosis* e *trombocitosis*), *Janus Kinase 2* (*Janus*

Kinase 2 e *Janus Quinase 2*) e trombocitemia essencial (*thrombocythemia essential* e *trombocitemia esencial*). Diante da necessidade de aumentar a quantidade de artigos encontrados, optou-se pela inclusão de mais uma palavra-chave – transtornos mieloproliferativos –, aumentando a extensão da busca e permitindo assim a inclusão de mais seis trabalhos.

A coleta de dados foi realizada no período de abril e maio de 2019, e os critérios de inclusão usados para a seleção do conteúdo foram: estar disponível nas bases de dados previamente escolhidas e idioma não limitado, sob tentativa de se obter quantidade considerável de referencial teórico. Os artigos que não se enquadraram nos critérios de exclusão foram: conteúdo inadequado, o mesmo artigo publicado em mais de um banco de dados e artigos publicados antes de 2005, uma vez que uma pesquisa feita anteriormente a este ano afirmou que havia pouco conhecimento sobre a patogênese molecular da doença pesquisada.⁽³⁾

Posterior à seleção dos arquivos, conforme os critérios de inclusão, foram seguidos os seguintes passos: leitura exploratória, leitura seletiva e eleição do conteúdo. Os materiais foram avaliados quanto ao título do trabalho, ano de publicação e, em seguida, junto às informações mais relevantes, foi organizado um fluxograma de busca. Durante a realização deste trabalho também foram utilizados e consultados livros, teses e dissertações, a fim de fomentar a discussão e melhorar a compreensão do assunto a ser abordado, embasado também pelo número reduzido de artigos encontrados após a pesquisa inicial.

Para gerenciar as referências bibliográficas deste artigo, foi utilizado o programa que permite guardar e arquivar os registros das bases de dados EndNote.⁽⁹⁾

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos 34 materiais encontrados na busca, dez foram excluídos uma vez que estavam entre os critérios de exclusão e, também, por alguns não permitirem o acesso gratuito. É imprescindível destacar que nenhum artigo foi selecionado por não estar de acordo com o tema ou por ter sido selecionado na procura primária. Os artigos encontrados na pesquisa na base de dados PubMed foram os achados mais atuais de publicação. Apesar de o período de publicação abranger os anos posteriores a 2005, os anos de 2018 e 2019 concentraram maior número de publicações. Durante os achados bibliográficos encontraram-se alguns estudos que apresentavam relato de caso, e esses também foram incluídos na construção desta pesquisa.

A Trombose Essencial (TE) está incluída nas desordens hematopoiéticas clonais, neoplasias mieloproliferativas clássicas, cujo gene BCR-ABL1 está ausente. Esta doença é caracterizada pela presença de altera-

ções no material genético Janus Quinase 2 (JAK-2), Calreticulina (CALR) ou Proteína de Leucemia Mieloproliferativa (MPL), e essas mutações podem ser do tipo somáticas ou germinativas.⁽¹⁰⁾ Essa última pode levar à trombocitose familiar.^(2,11,12)

O evento genético mais comum é a substituição no aminoácido valina por fenilalanina, chamado V617F, uma mutação pontual no exon 14 da proteína JAK-2, sendo que essa mutação somática está presente nos casos somente de TE primária.⁽³⁾ Estudos demonstraram essa alteração em 50%-60% dos indivíduos diagnosticados, porém a alteração no gene CALR também tem sido relatada em 20% a 25% dos pacientes.^(13,14) A mutação em MPL está presente em 5% dos casos, e pacientes que não têm as três alterações são frequentemente chamados de triplo negativo.⁽¹⁵⁾ Todavia, a ausência dessas mudanças moleculares não exclui a doença.⁽³⁾

A trombose essencial é uma das patologias mais complexas pelo fato de apresentar mutações em três genes diferentes. Quando acomete o JAK-2, há um estímulo contínuo da produção de plaquetas, aglomerando a medula óssea com megacariócito e, conseqüentemente, o sangue periférico com excesso de plaquetas.⁽¹⁶⁾ O gene MPL regula a síntese de proteínas que formam o receptor de trombopoietina e o hormônio estimulador da produção de plaquetas, a mutação desse aumenta quantitativamente os receptores e sua capacidade de captar os estímulos endócrinos. Já a mutação proteína citoplasmática ligada à organela retículo endoplasmático, CALR, só foi descoberta em 2014, e essa alteração suscita a proliferação desregulada de megacariócitos.⁽¹⁷⁾

Para a Organização Mundial da Saúde, dentre os critérios de diagnóstico está a ausência de outras doenças da medula óssea clonal, como a leucemia mieloide crônica (LMC) e outras neoplasias proliferativas.⁽¹⁸⁾ Pacientes diagnosticados com TE após 60 anos de idade têm média de sobrevivência de vinte anos, enquanto que para indivíduos jovens essa média aumenta para 33 anos.⁽¹⁹⁾ A idade média do diagnóstico varia entre 56 anos, e publicações afirmam que pacientes mais jovens, por terem características biológicas diferentes, têm uma maior probabilidade de uma mutação no gene CALR.⁽²⁰⁾

O risco em longo prazo da progressão para mielofibrose aguda enfatiza a importância do diagnóstico rápido. Dentre os principais critérios de diagnósticos estão: contagem de plaquetas > 450 x 10⁹/L; medula com ausência não só de hiperplasia de megacariócitos maduros mas também fibrose de reticulina ou pode estar minimamente presente; presença dos marcadores de mutação.⁽¹⁵⁾ Porém, o diagnóstico diferencial deve ser feito por meio da análise do cariótipo para descartar a presença do cromossomo Philadelphia, pois este, quando presente, indica a doença LMC.⁽³⁾

Alguns estudos também estão mostrando a relação do aumento de Fator Tecidual (TF) e Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF-A) no sangue de pacientes com TE para esclarecimentos mais profundos dos mecanismos patogênicos do processo trombótico, além de também estarem elevados em alguns tipos de câncer, como de mama, melanoma e colorretal.^(21,22)

O transcurso dessa patologia é crítico, já que as suas complicações cursam com manifestações trombóticas que incluem oclusão de membros inferiores. Uma pesquisa enfatizou que as anormalidades na funcionalidade das plaquetas também podem gerar eventos hemorrágicos, preferencialmente na região do trato gastrointestinal, mas a literatura ainda é dúbia quanto a esse assunto.⁽⁷⁾ Por ser uma doença crônica, as complicações incluem derrames, ataques isquêmicos, isquemia coronária, embolia pulmonar e trombose venosa profunda.⁽²³⁾

Perante os exames laboratoriais usados no diagnóstico, as variáveis pré-analíticas e analíticas podem afetar os resultados dos testes laboratoriais que verificam a função desses fragmentos celulares, pois essas são muito reativas, tendem a se ativar, e, assim, técnicas mais acuradas e específicas são necessárias.^(15,24) Entretanto, a contagem de plaquetas por microscopia ainda é uma ferramenta útil inicial para a investigação da clínica do paciente.⁽³⁾ Os testes moleculares para detecção das mutações são valiosos no diagnóstico, mesmo que na maioria dos centros de saúde dos países em desenvolvimento não façam parte da rotina laboratorial.

Estudos demonstram o uso frequente de técnicas de citogenética ocupando um importante papel para auxiliar o diagnóstico e acompanhamento evolutivo na modificação do tratamento porque oferecem evidências significativas e possibilitam entender melhor a doença,⁽³⁾ pois técnicas que envolvem citogenética permitem, dentre outros, o estudo dos cromossomos, sua função e estrutura. Em particular, a citogenética molecular tem aumentado ainda mais a capacidade de detecção das anormalidades cromossômicas, principalmente para identificar obrigatoriamente a ausência de BCR/ABL1 e de mutações presentes na síndrome mielodisplásica [del(5q), t(3;3)(q21;q26), inv(3)(q21;q26)]. Assim, o diagnóstico da TE se dá pela ausência de alguns marcadores que estão presentes em outras doenças.⁽²⁵⁾

De acordo com os resultados obtidos, a incidência estimada de ocorrência de TE anualmente está entre 0-38 e 1-7 por 100 mil pessoas ao ano. Comumente há uma estratificação que leva em consideração fatores de risco como idade > 60 e histórico de complicações trombóticas.⁽²⁶⁾ A avaliação inicial dos fatores de risco é então relevante, a fim de evitar o sobretratamento em pacientes de baixo risco. Alguns modelos de classificação também incluem *status* mutacional da proteína Janus Kinase do tipo

2, todavia, o mais atual também acrescenta hipercolesterolemia, hipertensão, *diabetes mellitus* e tabagismo, como fatores de risco que podem ser incluídos nessa classificação.⁽¹⁹⁾ Assim, faz-se uma categorização do paciente em três grupos: risco baixo, intermediário ou alto, sendo uma estratégia terapêutica crucial para pacientes mais jovens, tendo alcançado reduções clínicas importantes na evolução da doença com a terapia citorrredutora ideal para pacientes com essa doença.^(18,27,28)

O tratamento varia de acordo com a estratificação do risco individual. Entretanto, os dois fármacos mais usados no tratamento da trombocitemia essencial são: o anagrelide, como primeira opção terapêutica, o qual tem como objetivo inibir a agregação plaquetária, e a hidroxycarbamida (hidroxiureia), que é uma combinação padrão. Quando comparados, o primeiro tem efeitos trombocitopênicos significativos, mesmo em doses baixas. Consequentemente, a redução do número de trombócitos também diminui o risco de eventos importantes, como a trombose.⁽²⁹⁾ Mas assim como os outros fármacos também tem seu risco e benefício avaliados, pois algumas reações adversas ligadas ao tratamento podem ser gravíssimas, como em um estudo randomizado de fase III desenvolvido por Gisslinger et al., que apresentou redução dos efeitos cardíacos apenas com a troca da formulação de liberação do medicamento anagrelide.⁽²⁹⁾ Há casos em que o agente imunomodulador Interferon alfa também pode ser usado, especialmente porque não tem potencial leucemogênico.⁽⁷⁾

Contudo, é crucial enfatizar que terapias para tratar TE não são curativas, têm impacto limitado sobre a progressão da doença, concentrando-se apenas no alívio dos sintomas e/ou na prevenção de eventos trombo-hemorrágicos.⁽¹⁵⁾ Isso demonstra a necessidade de inovações terapêuticas para não só prevenir principalmente a evolução desta doença como também melhorar a qualidade de vida do paciente.⁽⁶⁾

O ano de 2005 foi crucial ao nosso entendimento sobre as bases moleculares desses transtornos mieloproliferativos, dentre eles a TE teve relevância científica. Isso se justificou pela identificação de mutações JAK-2, que marcam presença nos casos de trombocitose essencial (TE) e mielofibrose, estando preferencialmente presentes na policitemia vera.⁽³⁰⁾ Assim, percebe-se o crescimento da necessidade de métodos rápidos e precisos para a detecção de mutações associadas tanto à TE como a outras patologias diferentes.

Dois estudos mostraram-se promissores para investigações futuras. Um relaciona pacientes com TE, não tratados, que indicou o risco maior de eventos vasculares, principalmente nos indivíduos com os valores do hormônio eritropoietina subnormais,⁽³¹⁾ já que a via de sinalização JAK-2 mutada pode aumentar a sensibilidade de células

progenitoras multipotentes de fatores hematopoiéticos, dentre eles eritropoietina, trombopoietina e algumas citocinas. E o outro sugeriu o uso da proteína GATA-1 como marcador de sangue periférico, também denominada fator de transcrição eritroide, que participa do conjunto de genes auxiliares do desenvolvimento de eritrócitos e trombócitos.⁽¹¹⁾

CONCLUSÃO

A trombocitopenia essencial é uma doença mieloproliferativa crônica cuja existência ainda é bastante ignorada, mesmo tendo muitos estudos. Essa doença tem seu diagnóstico, na maioria das vezes, acidental, e vários pacientes nem sabem que possuem a doença por ela não apenas ser assintomática como também apresentar inespecificidade. O diagnóstico inicial é de grande importância para que o paciente tenha um bom prognóstico. Então, as pesquisas que envolvem tratamento e diagnóstico dessa doença devem amplamente ser mais eficazes e específicas visto que ainda existem poucos estudos sobre ela.

Abstract

Essential thrombosis is one of the chronic myeloproliferative diseases, rare and of unknown etiology, but which presents a high risk of thrombotic and / or hemorrhagic events. Once it attacks the megakaryocytic cells and consequently the platelets. The objective of this work is to review the publications on the subject. The study is characterized as a bibliographical review of articles from the Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS), National Library of Medicine (PubMed), Scientific Electronic Library Online (SciELO) and Google Acadêmico. Articles were included and in any language of publication, in order to increase the theoretical reference. Subsequent to the selection and analysis of the articles, some common points were found such as the difficulty in diagnosing the disease. According to the studies, the majority of patients are asymptomatic but may present from thrombotic events to even pulmonary embolism. Currently, the topic has been growing, mainly addressing molecular techniques more specific to the discovery of the disease in its initial stage. The analysis of the articles demonstrated the difficulty of diagnosing essential thrombosis, which is crucial in the initial stages.

Keywords

Thrombocytosis; Janus Kinase 2; essential thrombocythemia

REFERÊNCIAS

1. Makris M & Greaves M. (1998). O sangue nas doenças sistêmicas. 1ª edição. Editora Manole Ltda.
2. Beucher A, Dib M, Orvain C, Bouvier A, Jouanneau-Courville R, Dobo I, et al. Next generation sequencing redefines a triple negative essential thrombocythaemia as double-positive with rare mutations on JAK2 V617 and MPL W515 hotspots. *Br J Haematol.* 2019 Sep;186(5):785-788. doi: 10.1111/bjh.15954.
3. Bittencourt RI, Poncelet K, Almeida AC, Fassina K, Onsten TG. (). Trombocitose essencial: o que é essencial saber. *Rev Bras Hematol Hemoter [Internet];*2010; 32(2):162-70. Acessível em: <https://doi.org/10.1590/S1516-84842010005000039>.

4. Baleiras C, Silva A, Serrano F. Trombocitêmia essencial e gravidez. *Acta Med Port.* 2003 Mar-Apr;16(2):87-91.
5. Chauffaille MLLF. Neoplasias mieloproliferativas: revisão dos critérios diagnósticos e dos aspectos clínicos. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* [online]. 2010, vol.32, n.4, pp.308-316. Acessível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842010000400008&lng=en.
6. Barbui T, Finazzi G, Carobbio A, Thiele J, Passamonti F, Rumi E, Gisslinger H. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). *Blood.* 2012 Dec 20;120(26):5128-33; quiz 5252. doi: 10.1182/blood-2012-07-444067.
7. Masarova L, Yin CC, Cortes JE, Konopleva M, Borthakur G, Newberry KJ, et al. Histomorphological responses after therapy with pegylated interferon α -2a in patients with essential thrombocythemia (ET) and polycythemia vera (PV). *Exp Hematol Oncol.* 2017 Nov 9;6:30. doi: 10.1186/s40164-017-0090-5.
8. Souza MT, Silva MD, Carvalho RD. Integrative review: what is it? How to do it?. *Einstein (São Paulo).* 2010 Mar;8(1):102-6. doi: 10.1590/S1679-45082010RW1134. [Article in English, Portuguese].
9. Garcia EM. EndNote Basic®: manual do usuário. Piracicaba: ESALQ - Divisão de Biblioteca, 2018. 59 p.
10. Funke VM, Bitencourt H, Vigorito AC, Aranha FJ. Leucemia mieloide crônica e outras doenças mieloproliferativas crônicas. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* [online]. 2010, vol.32, suppl.1, pp.71-90. Acessível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842010000700013&lng=en.
11. Lally J, Boasman K, Brown L, Martinelli V, Cappuccio I, Sovani V, et al. GATA-1: A potential novel biomarker for the differentiation of essential thrombocythemia and myelofibrosis. *J Thromb Haemost.* 2019 Jun;17(6):896-900. doi: 10.1111/jth.14433.
12. Vainchenker W, Plo I, Marty C, Varghese LN, Constantinescu SN. The role of the thrombopoietin receptor MPL in myeloproliferative neoplasms: recent findings and potential therapeutic applications. *Expert Rev Hematol.* 2019;12(6):437-48. doi: 10.1080/17474086.2019.1617129.
13. Randi ML, Bertozzi I, Putti MC. Contemporary management of essential thrombocythemia in children. *Expert Rev Hematol.* 2019;12(5):367-73. doi: 10.1080/17474086.2019.1602034.
14. Tirrò E, Stella S, Massimino M, Zammit V, Pennisi MS, Vitale SR, et al. Colony-Forming Cell Assay Detecting the Co-Expression of JAK2V617F and BCR-ABL1 in the Same Clone: A Case Report. *Acta Haematol.* 2019;141(4):261-7. doi: 10.1159/000496821.
15. Barzilai M, Kirgner I, Avivi I, Ellis M, Dally N, Rozovski U, et al. Characteristics and outcomes of young adults with Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. *Eur J Haematol.* 2019 Jun;102(6):504-508. doi: 10.1111/ejh.13232.
16. dos Santos Lamas AL. Alterações genéticas e epigenéticas nas neoplasias mieloproliferativas. Dissertação. Mestrado Integrado em Medicina. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Porto, 2015. Acessível em: <https://hdl.handle.net/10216/81826>.
17. Naoum PC. Hematologia Molecular: Um Novo Momento. *Ciência News S. José do Rio Preto: Academia de Ciências e Tecnologias.* pp.1-13. Disponível em www.ciencianews.com.br. Acesso em 22 jun 2019.
18. Verger E, Cassinat B, Chauveau A, Dosquet C, Giraudier S, Schlageter MH, et al. Clinical and molecular response to interferon- α therapy in essential thrombocythemia patients with CALR mutations. *Blood.* 2015;126(24):2585-92. DOI: 10.1182/blood-2015-07-659060.
19. Comar SR, Danchura HS, Silva PH. Contagem de plaquetas: avaliação de metodologias manuais e aplicação na rotina laboratorial. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2009;31(6):431-6.
20. Sharma P, Gupta S, Patel P, Zhang Y, Peles S. Acute ST-segment Elevation Myocardial Infarction as the First Manifestation of Essential Thrombocytosis. *Cureus.* 2019 Feb 7;11(2):e4032. doi: 10.7759/cureus.4032.
21. Navarro LM, Trufelli DC, Bonito DR, Del Giglio A, Bollmann PW. Application of prognostic score IPSET-thrombosis in patients with essential thrombocythemia of a Brazilian public service. *Rev. Assoc. Med. Bras.* [online]. 2016, vol.62, n.7, pp.647-651. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302016000700647&lng=en.
22. Bonardi R A, Graciosa K, Melchiorretto EF, Frainer L, Furlani LR, Baldin Jr A. Trombocitose como fator prognóstico no câncer colorretal. *Rev bras. colo-proctol.* [Internet]. 2010;30(2):128-33. Acessível em: <https://doi.org/10.1590/S0101-98802010000200002>.
23. Shahrabi S, Ehsanpour A, Heidary S, Shahjehani M, Behzad MM. Expression of CD markers in JAK2^{V617F} positive myeloproliferative neoplasms: Prognostic significance. *Oncol Rev.* 2018 Oct 2;12(2):373 doi: 10.4081/oncol.2018.373.
24. Lussana F, Femia EA, Pugliano M, Podda G, Razzari C, Maugeri N, et al. Evaluation of platelet function in essential thrombocythemia under different analytical conditions. *Platelets.* 2020;31(2):179-186. doi: 10.1080/09537104.2019.1584668.
25. Chauffaille MLLF. Citogenética e biologia molecular em leucemia linfocítica crônica. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* [Internet]. 2005 Dec;27(4):247-52. Acessível em: <https://doi.org/10.1590/S1516-84842005000400006>.
26. Desterro J, McLornan DP, Curto Garcia N, O'Sullivan J, Alimam S, Keohane C, et al. Essential thrombocythaemia treated with recombinant interferon: 'real world' United Kingdom referral centre experience. *Br J Haematol.* 2019 Aug;186(4):561-564. doi: 10.1111/bjh.15968.
27. Eskazan T, Erturkuner SP, Isildar B, Eskazan AE, Ar MC, Atay K, et al. Coexistence of Hermansky-Pudlak syndrome and JAK2^{V617F} - positive essential thrombocythemia. *Ultrastruct Pathol.* 2019; 43(1):94-98. doi: 10.1080/01913123.2019.1593269.
28. Moulard O, Mehta J, Fryzek J, Olivares R, Iqbal U, Mesa RA. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. *Eur J Haematol.* 2014 Apr;92(4):289-97. doi: 10.1111/ejh.12256.
29. Gisslinger H, Buxhofer-Ausch V, Hodisch J, Radinoff A, Karyagina E, Kyrzcz-Krzemien S, et al. A phase III randomized, multicentre, double blind, active controlled trial to compare the efficacy and safety of two different anagrelide formulations in patients with essential thrombocythaemia - the TEAM-ET 2-0 trial. *Br J Haematol.* 2019; 185(4):691-700. doi: 10.1111/bjh.15824.
30. Szuber N, Lavu S, Mudireddy M, Nicolosi M, Penna D, Vallapureddy RR, et al. Serum erythropoietin levels in essential thrombocythemia: phenotypic and prognostic correlates. *Blood Cancer J.* 2018; 8(12):118. doi: 10.1038/s41408-018-0157-5.
31. Szuber N, Hanson CA, Lasho TL, Finke C, Ketterling RP, Pardanani A, et al. MPL-mutated essential thrombocythemia: a morphologic reappraisal. *Blood Cancer J.* 2018 Nov 20;8(12):121. doi: 10.1038/s41408-018-0159-3.

Correspondência

Maria Liliãne Luciano Pereira
 Centro Universitário Fametro (Unifametro)
 Rua Conselheiro Estelita, nº500 – Centro
 Fortaleza-CE, Brasil