

PROTOSCOLOS DE TRATAMENTO E DOENÇAS HEMATOLÓGICAS

*NEOPLASIA MIELOPROLIFERATIVA,
BCR – ABL NEGATIVA, CLÁSSICA:
POLICITEMIA VERA
TROMBOCITEMIA ESSENCIAL
MIELOFIBROSE PRIMÁRIA*

Versão 00/2015

ELABORAÇÃO

Dra. Patricia Markman

SUMÁRIO

	Pág.
Policitemia Vera	04
1.1 – Definição	04
1.2 – Apresentação clínica	04
1.3 – Exames ao diagnóstico	04
1.4 – Critério diagnóstico	05
1.5 – Critério diagnóstico para mielofibrose pós-policitemia vera	05
1.6 - Critérios adicionais	05
1.7 – Estratificação de risco	06
1.8 – Tratamento	06
1.8 – Tratamento	06
1.8.1 – Flebotomia (sangria terapêutica)	06
1.8.2 – Hidroxiuréia	06
1.8.3 – Interferon	06
1.8.4 – Acido Acetil Salicilico	07
1.8.5 – Tratamento de eventos	07
2– Trombocitemia Essencial	09
2.1 – Definição	09
2.2 – Apresentação clínica	09
2.3 – Exames ao diagnóstico	09
2.4 – Critério diagnóstico	09
2.5 – Critério diagnóstico para mielofibrose pós-trombocitemia essencial	10
2.6 – Estratificação de risco	12

2.7 – Tratamento	12
2.7.1 – Hidroxiuréia	12
2.7.2 – Anagrelide	12
2.7.3 – Interferon	12
2.7.4 – Ácido Acetil Salicílico	12
2.7.5 – Plaquetaférese	13
2.7.6 – Sangramentos	13
2.7.7 – Eventos trombóticos	13
2.7.8 – Seguimento	14
3 – Mielofibrose Primária	14
3.1 – Definição	14
3.2 – Apresentação clínica	14
3.3 – Exames ao diagnóstico	14
3.4 – Critério diagnóstico	15
3.5 – Estratificação de risco	16
3.5.1 – DIPSS	16
3.5.2 – DIPSS Plus	16
3.5.3 – Categoria muito alto risco (Clínica Mayo)	17
3.6 – Tratamento	17
3.6.1- Transplante de células hematopoética alogênico	17
3.6.2 – Hidroxiuréia	17
3.6.3 – Interferon	19
3.6.4 – Esplenectomia	19
3.6.5 – Irradiação	19
3.6.6 – Tratamento de anemia	19
3.6.7 – Talidomida e Prednisona	20



3.6.8 - Inibidor JAK2 (Ruxolitinibe)	20
3.7 – Seguimento	20

1 – POLICITEMIA VERA

1.1 – Definição

Doença mieloproliferativa clonal que se caracteriza por aumento de produção de células da linhagem eritróide, independente dos mecanismos que normalmente regulam a eritropoese.

1.2 – Apresentação clínica

- Prurido aquagênico (pode aparecer 03 anos antes do diagnóstico)
- Eritromelalgia (cianose + eritema + dor mãos ou pés)
- Distúrbios visuais transitórios
- Trombose arterial ou venosa
- Sintomas gastro-intestinais (úlceras pépticas)

1.3 – Exames ao diagnóstico

- Hemograma completo, função renal e hepática, ác. úrico, DHL, glicemia, lipidograma(triglicerídeos, colesterol total, HDL, LDL), coagulação(TP, TTPa, Fibrinogênio), sorologias (HIV, HTLV, hepatite B e C).
- Dosagem da eritropoetina e rearranjo BCR-ABL em sangue periférico
- Cariótipo e pesquisa de cromossomo Philadelphia
- Biópsia de medula óssea com coloração para reticulina
- Pesquisa da mutação JAK2V617F no sangue periférico (>90% a positividade).Se esta mutação negativa, pode ser investigado mutação no éxon 12 do gene JAK2
- U.S.G. de abdômen.
- Investigação de eritrócitos e secundária (diagnóstico diferencial): raio X de tórax, prova de função pulmonar, ecocardiograma, gasometria arterial pra avaliação de hipóxia crônica (doença pulmonar, doença cardíaca), tumor produtor de eritropoetina (carcinoma hepatocelular, tumor renal, mioma, feocromocitoma, meningioma , hemangioblastoma).

1.4 – Critério diagnóstico

O diagnóstico requer: 2 critérios maiores + 1 critério menor ou 1 critério maior (critério 1) + 2 critérios menores.

**Critério maior:**

1. Hemograma > 18,5 g/dl em homem 16,5g/dl e mulher ou aumento do volume eritrocitário:
 - Hb/Ht > percentil 99 para os valores de referência para idade e sexo;
 - Hb > 17g/dl no sexo masculino ou 15g/dl no sexo feminino associado a um aumento documentado e sustentado de pelo menos 2g/dl em relação ao valor individual basal, desde que não atribuído à reposição de ferro;
 - Aumento do volume eritrocitário acima 25% do valor normal (volume eritrocitário: 25-35 ml/kg (homens) e 20-30ml/kg (mulheres).
2. Presença da mutação JAK2V617F ou mutação no éxon 12 do gene JAK2

Critério menor:

- Biópsia de medula óssea mostrando hiperplasticidade para a idade com aumento proeminente das três linhagens (panmielose).
- Dosagem sérica de eritropoetina abaixo dos valores de referência.
- Formação endógena de colônias eritróides in vitro.

1.5 – Critério diagnóstico para mielofibrose pós-policitemia vera**Critério requerido**

1. Documentação de diagnóstico prévio de P.V. definido (WHO)
2. Fibrose de medula óssea
Grau 2-3 (na escala 0-3) ou grau 3-4 (na escala 0-4)

1.6 - Critérios adicionais (02 são requeridos)

1. Anemia ou perda sustentada de flebotomias (na ausência de terapia citorrredutora) ou requerimento de terapêutica citorrredutora para eritrocitose
2. Características leucoeritroblástica no sangue periférico
3. Aumento da esplenomegalia definido com aumento da esplenomegalia palpável > 5cm do nível basal ou aparecimento de esplenomegalia palpável (achado novo)
4. Desenvolvimento de > 1 dos 03 sintomas constitucionais:
 - > 10% perda de peso em 06 meses, sudorese noturna, febre inexplicada



1.7 – Estratificação de risco

Alto risco: pacientes > 60 anos e/ou evento trombótico independente da idade

Baixo risco: pacientes < 60 anos, sem evento trombótico, plaquetas < 1.000.000/mm³ (todos deverão estar presentes)

OBSERVAÇÃO: Leucocitose > 15.000/mm³ tem sido associada à maior risco de eventos trombóticos, principalmente infarto agudo do miocárdio, mas confirmação deste dado ainda é necessária.

1.8 – Tratamento

1.8.1 – Flebotomia (sangria terapêutica)

- Opção de primeira linha para manter hematócrito < 45%
- Retirada máximo de 500ml (9ml/kg para homem e 8ml/kg para mulher) em dias alternados ou a cada 03 dias.
- Não fazer reposição de ferro na ferropenia adquirida pelas sangrias, a não ser em caso de sintomatologia ou possível trombocitose reativa.

1.8.2 – Hidroxiuréia

- Dose: 15 a 20mg/kg/dia objetivando HT <45% e plaquetas <400.000/mm³
- Indicação:
 - Pacientes de Alto Risco
 - Pacientes com contagem de plaquetas elevadas com trombose
 - Pacientes com plaquetas > 1.000.000/mm³ e sangramento

1.8.3 – Interferon

Suprime a expressão do clone JAK2V617F, porém a toxicidade, permite a descontinuidade

- Dose: α interferon 3 a 5 milhões de unidades/dia/S.C.
- Indicação:
 - Mulheres gestantes e fase de lactação
 - Refratariedade ou intolerância hidroxiuréia

- Prurido refratário

1.8.4 – Acido Acetil Salicilico

Todo paciente deverá fazer uso.

- Dose: 75 a 100 mg/dia
- Outras indicações:
 - Sintomas vasomotor(parestesia acral ou eritromelalgia)
 - Prurido
 - Trombose arterial
 - Fatores de risco cardiovascular(hipertensão, tabagismo, diabetes mellitus,dislipidemia) e mutação JAK2V617F
 - Pode ser usado em gestantes
- Contraindicação
 - Se cofator de riscocetina < 30% nos pacientes com plaquetas>1.000.000/mm³ ou sangramento

1.8.5 – Tratamento de eventos

1.8.5.1 – Prurido

- Cimetidine 300mg 4 vezes dia
- Paroxetina 20 mg/dia ou fluoxetina 10mg/dia
- Danazol – dose 200-400mg 2 vezes dia
- Interferon
- Aspirina baixa dose

1.8.5.2 – Sangramentos

- Os sangramentos são mais comuns em pacientes com contagem de plaquetas > 1.000.000/mm³, os quais podem apresentar uma Doença de Von Willebrand adquirida. Quando os pacientes apresentarem sangramento associado à plaquetose extrema, discutir a necessidade de investigação laboratorial da Doença de Von Willebrand adquirida. Deve-se evitar drogas anticoagulantes ou antiplaquetárias em pacientes que já apresentaram sangramentos prévios ou naqueles que apresentem condições anatômicas favoráveis à ocorrência de sangramento (úlceras gástricas ou varizes esofágicas, por exemplo).



- O tratamento dos eventos hemorrágicos deve consistir de retirada de qualquer medicação antitrombótica e correção da plaquetose. A redução da contagem de plaquetas deve ser preferencialmente realizada com hidroxiuréia, mas nos casos de emergência, pode ser necessário a plaquetaférese terapêutica.

1.8.5.3 – Eventos trombóticos

- Os eventos vasculares agudos devem ser manejados de acordo com a conduta estabelecida para cada tipo de trombose (venosa ou arterial). A profilaxia secundária nestes casos deve ser considerada.
- Mudanças do estilo de vida (descontinuar tabagismo, controlar obesidade) buscando minimizar os riscos cardiovasculares. Todos os pacientes, principalmente Alto Risco, devem ser tratados com Ácido Acetil Salicílico 81 a 100 mg/dia, desde que não tenham contra-indicações.

1.8.5.4 – Seguimento

1. Sangria terapêutica

- Após estabilização do hematócrito, manter retornos com hemograma a cada 1 a 3 meses, a depender do uso de terapia citorrredutora concomitante.

2. Hidroxiuréia

- Acompanhar pelo menos mensalmente com hemograma até que contagem de plaquetas e leucócitos estabilizem, mantendo neutrófilos $> 1000/\text{mm}^3$. Se paciente estável, seguimento clínico-laboratorial a cada 3 meses, a depender da necessidade da sangria.

2– TROMBOCITEMIA ESSENCIAL

2.1 – Definição

- Doença mieloproliferativa clonal que envolve primariamente a linhagem megacariocítica, caracterizada por trombocitose mantida no sangue periférico.

2.2 – Apresentação clínica

- Sintomas vasomotores:



- Cefaléia, síncope, dor torácica atípica, parestesia acral, livedo reticulares, distúrbios visuais transitórios, eritromelalgia (cianose, eritema, dor em mãos e pés).
- Trombose (venosa ou arterial) ou hemorragia.

2.3 – Exames ao diagnóstico

- Hemograma completo, função renal e hepática, ác. úrico, DHL, glicemia, lipidograma(triglicerídeos, colesterol total, HDL, LDL), coagulação(TP, TTPa, Fibrinogênio), sorologias (HIV, HTLV, Hepatite B e C)
- Cariótipo e pesquisa do cromossomo Philadelphia
- Pesquisa de rearranjo BCR-ABL em sangue periférico
- Mutação JAK2V617F(50% positivo) em sangue periférico. Mutações no éxon 10 do gene MPL ou no gene CARL devem ser investigados quando JAK2V617F for negativo, se disponível.
- Biópsia de medula óssea com coloração para reticulina e colágeno

2.4 – Critério diagnóstico

- Diagnóstico requer os quatro critérios:
- Contagem de plaquetas persistentemente acima ou igual a 450.000/mm³;
- Biópsia de medula óssea mostrando proliferação principalmente da linhagem megacariocitária com número aumentado de megacariócitos grandes e maduros e sem aumento significativo da série eritrocitária ou granulocitária;
- Ausência de critérios para policitemia vera^a, mielofibrose primária^b, leucemia mieloide crônica^c, síndrome mielodisplásica^d ou outra neoplasia mielóide;
- Demonstração da mutação JAK2V617F ou outro marcador clonal ou, na ausência de marcador clonal, nenhuma evidência de trombocitose reacional^e.

- a) Requer a ausência de elevação da Hb para níveis de policitemia vera com reposição de ferro na presença da diminuição da ferritina sérica
- b) Requer a ausência de fibrose reticulínica ou de colágeno difusa, reação leucoeritoblástica no sangue periférico ou hiperplasia da medula óssea com megacariócitos típicos da mielofibrose.
- c) Requer a ausência do rearranjo BCR-ABL.



- d) Requer a ausência de diseritropoese ou disgranulopoese.
- e) Requer ausência de causas reacionais de trombocitose tais como ferropenia, esplenectomia, cirurgia, infecção, inflamação, colagenoses, neoplasia metastática, doença linfoproliferativa. Entretanto, a presença de uma condição associada à trombocitose reacional não exclui TE na presença dos primeiros três critérios.

2.5 – Critério diagnóstico para mielofibrose pós-trombocitemia essencial

Critério requerido

1. Documentação de diagnóstico prévio de T.E. definido (WHO)

2. Fibrose de medula óssea

Grau 2-3 (na escala 0-3) ou grau 3-4 (na escala 0-4)

Critérios adicionais (02 são requeridos)

1. Anemia ou diminuição em $>2\text{g/dL}$ da Hb basal

2. Características leucoeritoblástica no sangue periférico

3. Aumento da esplenomegalia definido com aumento da esplenomegalia palpável $> 5\text{cm}$ do ível basal ou aparecimento de esplenomegalia palpável (achado novo)

4. Aumento do DHL(acima do nível de referência)

5. Desenvolvimento de > 1 dos 03 sintomas constitucionais:

$> 10\%$ perda de peso em 06 meses, sudorese noturna, febre inexplicada

2.6 – Estratificação de risco

Alto risco: pacientes > 60 anos e/ou evento trombótico prévio independente da idade.

Baixo risco: pacientes < 60 anos, sem evento trombótico, plaquetas $< 1.000.000/\text{mm}^3$ (todas essas características deverão estar presentes).

2.7– Tratamento

Pacientes jovens(<60 anos) sem história prévia de trombose ou risco cardiovascular podem ser observados se não tiverem a mutação JAK2

2.7.1 – Hidroxiuréia

- Opção de primeira linha para manter plaquetas < 400.000/mm³
- Dose: 15 mg a 20 mg/kg/dia, ajustando a dose na manutenção
- Indicação:
 - Pacientes de Alto Risco
 - Pacientes jovens com evento trombótico

2.7.2 – Anagrelide

- Indicação:
 - Trombocitose refratária a hidroxiuréia
- Dose: iniciar com dose baixa até no máximo 10mg/dia, com no máximo 2,5mg/dose
- Maior incidência para mielofibrose em comparação hidroxiuréia e em pacientes idosos ou com doenças cardiovasculares aumenta o risco de arritmias, retenção hídrica, ICC e hipertensão.

2.7.3 – Interferon

- Dose: α interferon 3 a 5 milhões unidades/dia/S.C.
- Indicação:
 - Mulheres gestantes e fase de lactação
 - Refratariedade e intolerância a hidroxiuréia
 - Prurido refratário

2.7.4 – Ácido Acetil Salicílico

- **Dose:** 75 a 100 mg/dia
- **Indicação:**
 - Sintomas vasomotor (parestesia acral ou eritromelalgia)
 - Prurido
 - Trombose arterial
 - Fatores de risco cardiovascular e mutação JAK2V617F, mesmo sendo jovem
 - Pode ser usado em gestantes

– **Contra-indicação**

- Se cofator de riscocetina < 30% em pacientes com plaquetas > 1.000.000/mm³ ou sangramento

2.7.5 – Plaquetaférese

– Indicação:

- Disfunção severa de órgão ou risco de vida: AVC, TEP ou necrose digital isquêmica.

2.7.6 – Sangramentos

– Os sangramento são mais comuns em pacientes com contagem de plaquetas > 1.000.000/mm³, os quais podem apresentar uma Doença de Von Willebrand adquirida caracterizada pela perda dos multímeros de alto peso molecular e deficiência funcional da proteína. Quando os pacientes apresentarem sangramento associado à plaquetose extrema, discutir a necessidade de investigação laboratorial da Doença de Von Willebrand adquirida.

– Deve-se evitar drogas anticoagulantes ou antiplaquetárias em pacientes que já apresentaram sangramentos prévios ou naqueles que apresentem condições anatômicas favoráveis à ocorrência de sangramento (úlceras gástricas ou varizes esofágicas, por exemplo). O tratamento dos eventos hemorrágicos deve consistir de retirada de qualquer medicação antitrombótica e correção da plaquetose.

2.7.7 – Eventos trombóticos

– Os eventos vasculares agudos devem ser manejados de acordo com a conduta estabelecida para cada tipo de evento. A profilaxia secundária nestes casos deve ser considerada.

– **Recomendação:**

- Pacientes com T.E. devem ser avisados para descontinuar tabagismo, controlar obesidade e outros fatores de risco cardiovascular para evitar trombose.

2.7.8 – Seguimento

- **Hidroxiuréia**
 - Acompanhar pelo menos mensalmente com hemograma até que contagem de plaquetas $< 600.000/\text{mm}^3$, ideal $< 400.000/\text{mm}^3$ e até que leucócitos estabilizem, mantendo neutrófilos $> 1000/\text{mm}^3$. Se paciente estável, seguimento clínico-laboratorial a cada 3 meses.

3– MIELOFIBROSE PRIMÁRIA

3.1 – Definição

- Doença mieloproliferativa clonal caracterizada por vários graus de fibrose medular.

3.2 – Apresentação clínica

- Fadiga (50 a 70% dos casos)
- Sintomas relacionados a hepato-esplenomegalia com hipertensão portal (ascite, varizes de esôfago)
- Sintomas constitucionais: febre, sudorese noturna, perda de peso.
- Prurido
- Trombose ou sangramento
- Hematopoese extramedular:
 - Coluna vertebral (compressão medular), efusões pleural e abdominal, cavidades no pulmão, linfadenomegalias, sistema genito-urinário e retroperitônio podem ser atingidos.

3.3 – Exames ao diagnóstico

- Hemograma completo, função renal e hepática, ác. úrico, DHL, coagulação (TP, TTPa e Fibrinogênio), sorologias (HIV, HTLV, hepatite B e C)
- Tipagem HLA para pacientes < 60 anos
- Mielograma, cariótipo e pesquisa do cromossomo Philadelphia



- Biópsia de medula óssea com coloração para reticulina e colágeno
- Pesquisa da mutação JAK2V617F no sangue periférico(50% positivo) e pesquisa no éxon 10 do gene MPL(10% positivo). Aqueles negativos para estes genes podem ser positivos para mutação em CARL (50% destes pacientes) e estes tem uma sobrevida melhor. Paciente triplo negativo tem maior transformação leucêmica.

3.4 – Critério diagnóstico

- Diagnóstico requer 03 critérios maiores e 02 critérios menores
- **Maior**
 - Presença de proliferação e atipia^a dos megacariócitos, geralmente acompanhada de fibrose reticulínica ou de colágeno (fase fibrótica), ou, na ausência de fibrose significativa, alterações megacariocitárias acompanhadas de hiper celularidade da medula óssea caracterizada por proliferação granulocitária e geralmente eritropoese diminuída (fase celular pré-fibrótica).
 - Ausência de critérios para PV^b, LMC^c, SDM^d ou outra neoplasia mielóide.
 - Demonstração da mutação JAK2V617F ou outro marcador clonal (ex. MPLW515L/K) ou, na ausência de marcador clonal, nenhuma evidência de fibrose da medula óssea secundária à doença inflamatória ou neoplásica^e.
- **Menor**
 - Reação leucoeritoblástica no sangue periférico^f
 - Aumento de DHL^f
 - Anemia^f
 - Esplenomegalia palpável^f

^a Megacariócitos pequenos a grandes com relação núcleo-citoplasmática aberrante e núcleo hiper cromático ou com lobulação irregular.

^b Requer a ausência de elevação da Hb para níveis de policitemia vera com reposição de ferro na presença de níveis baixos de ferritina.



- ° Requer ausência do rearranjo BCR-ABL.
- ª Requer a ausência de diseritropoese ou disgranulopoese.
- º Tais como: infecção, doença autoimune, tricoleucemia ou outra doença linfoproliferativa crônica, neoplasia metastática ou mielopatia tóxica crônica. A presença de uma condição associada à fibrose reacional não exclui MFP e este diagnóstico deve ser considerado se os outros critérios estiverem presentes.
- º Grau de anormalidade poderia ser limite ou marcada.

3.5 – Estratificação de risco

3.5.1 – DIPSS

Características	Pontos
Idade > 65 anos	01
Leucócito > 25.000/mm ³	01
Hemoglobina < 10g/dl	02
Blastos circulantes	01
Sintomas constitucionais	01

Score	Pontos
Baixo risco	0
Intermediário risco 1	1 a 2
Intermediário risco 2	3 a 4
Alto risco	5 a 6

3.5.2 – DIPSS Plus

DIPSS	Pontos
Baixo risco	0
Intermediário risco 1	1
Intermediário risco 2	2
Alto risco	3
Cariótipo não favorável ⁽¹⁾	1



Plaquetas < 100.000/mm ³	1
Necessidade transfusional	1

DIPSS Plus	Pontos
Baixo risco	0
Intermediário risco 1	1
Intermediário risco 2	2 a 3
Alto risco	4 a 6

⁽¹⁾ Cariótipo não favorável: +8, -7/7q-, i (17q), -5/5q-, 12p-, inv (3) ou 11q23

3.5.3 – Categoria muito alto risco (Clínica Mayo)

- Monossomia ou inv (3), i (17q) ou qualquer 02 características:
 - Blastos circulantes > 9%
 - Leucócitos ≥ 40.000/mm³
 - Cariótipo complexo ou 2 anormalidades incluindo (+8, -7/7q-, inv (3), i (17q), 12p-, 11q23).

3.6 – Tratamento

Pacientes de Baixo Risco devem somente ser tratados na presença de sintomas

3.6.1- Transplante de células hematopoética alogênico

Pacientes < 60 anos com doador HLA compatível com DIPSS Plus Intermediário 2 ou Alto Risco, incluindo também o Muito Alto Risco (classificação Clínica Mayo)

3.6.2 – Hidroxiuréia

Na fase celular pré-fibrótica:

- Dose: 15mg a 20mg/kg/dia, ajustando dose na manutenção
- Indicação:
 - Esplenomegalia sintomática
 - Trombocitose
 - Prurido

- Leucocitose
- Dor óssea

3.6.3 – Interferon

- Dose: 3 a 5 milhões unidades/dia/SC
- Indicação:
 - Mielofibrose hiperproliferativa refratária a hidroxiuréia.

3.6.4 – Esplenectomia

- **Indicação:**
 - Esplenomegalia sintomática acentuada
 - Episódios recorrentes de infarto esplênico
 - Hipertensão portal
- Procedimento de risco substancial por complicações pós-operatórias (Taxa de mortalidade de 10%):
 - Sangramento intra-abdominal
 - Abscessos subfrênico e sepsis
 - Trombocitose extrema e risco trombose
 - Hepatomegalia progressiva (metaplasia mielóide hepática)

3.6.4 – Irradiação

3.6.5.1 – Esplênica (benefício transitório 3 a 6 meses), indicado para pacientes que não podem ser submetidos a cirurgia.

3.6.5.2 – Sítios sintomáticos de hematopoese extra-medular

- Medula espinhal, pulmão, cloromas com dor óssea ou periostite, fígado.

3.6.6 – Tratamento de anemia

- Danazol, dose 200 a 800mg/dia(geralmente 600 mg/dia), variando dependendo da resposta, por pelo menos 6 meses.



- Eritropoetina se dosagem de eritropoetina baixa(< 125 U/L) e Hb < 10 g/dl.
- Considerar terapia quelante de ferro quando indicado.
- Prednisona 0,5 mg/kg/dia (15 a 30 mg/dia)

3.6.7 – Talidomida e Prednisona

- Dose: Talidomida 50mg/dia e Prednisona 0,5mg/kg/dia por 03 meses
- Estudos mostram melhora de anemia, redução de tamanho do baço.

3.6.8 - Inibidor JAK2 (Ruxolitinibe)

- Indicado para Mielofibrose JAK2 positivo ou negativo com risco Intermediário e Alto Risco e Mielofibrose pós- PV e TE com sintomas constitucionais debilitantes ou esplenomegalia sintomática severa

Dose: plaquetas > 200.000/mm³ -20 mg 2 vezes dia
100.000 a 200.000/mm³ - 10 mg 2 vezes dia
50.000 a 100.000/mm³ – 5 mg 2 vezes dia

Contra-indicado em infecções ativas e pacientes com tuberculose

3.7 – Seguimento

- Hidroxiuréia
 - o Acompanhar pelo menos mensalmente com hemograma até que contagem de plaquetas e leucócitos estabilizem, mantendo neutrófilos > 1000/mm³. Se paciente estável, seguimento clínico-laboratorial a cada 3 meses, a depender da necessidade transfusional.