

BMJ Best Practice

Policitemia vera

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	6
Prevenção	7
Prevenção primária	7
Prevenção secundária	7
Diagnóstico	8
Caso clínico	8
Abordagem passo a passo do diagnóstico	9
Fatores de risco	12
Anamnese e exame físico	13
Exames diagnóstico	15
Diagnóstico diferencial	20
Critérios de diagnóstico	22
Tratamento	25
Abordagem passo a passo do tratamento	25
Visão geral do tratamento	29
Opções de tratamento	31
Novidades	41
Acompanhamento	42
Recomendações	42
Complicações	43
Prognóstico	45
Diretrizes	47
Diretrizes de diagnóstico	47
Diretrizes de tratamento	47
Nível de evidência	49
Referências	50
Aviso legal	59

Resumo

- ◇ Geralmente uma doença de pessoas de meia idade e idosos.
- ◇ Apresenta um aumento do risco de trombose, hemorragia, progressão para mielofibrose e transformação em leucemia aguda. A sobrevida é mais curta que a da população geral; a principal causa de morte são complicações cardiovasculares (incluindo trombose e hemorragia).
- ◇ O diagnóstico é fortemente associado com a presença da mutação JAK2 V617F, embora esta mutação não seja específica para policitemia vera, também não é necessariamente a mutação que inicia a doença.
- ◇ O tratamento se baseia na classificação do risco de trombose e inclui aspirina em baixas doses e flebotomia para todos os pacientes. Os pacientes de alto risco também recebem terapia citorrredutora.
- ◇ Estudos em curso e futuros serão necessários para definir melhor a etiologia da doença e a terapia apropriada.

Definição

A policitemia vera (PV) pertence ao grupo de neoplasias mieloproliferativas negativas para o cromossomo Filadélfia. É um distúrbio hematopoiético clonal caracterizado clinicamente por eritrocitose e, normalmente, trombocitose, leucocitose e esplenomegalia.[1] Está associada a um aumento do risco de trombose e hemorragia.[2] Pode progredir para a fase tardia (mielofibrose pós-PV) e, raramente, para uma leucemia aguda devastadora. O diagnóstico está fortemente associado à presença da mutação somática JAK2 V617F.[3] [4] [5] [6]

Epidemiologia

Nos EUA, um estudo de policitemia vera (PV) entre moradores do estado americano de Minnesota, no Condado de Olmsted, sugeriu uma incidência ajustada por idade de 1.9/100,000 pessoas-anos durante o período de estudo, de 55 anos.[18] [19] Nesse estudo, a incidência aumentou com a idade e foi ligeiramente mais comum em homens, com a maior taxa de incidência de 23.5/100,000 pessoas-anos em homens entre 70 e 79 anos de idade. Em um estudo internacional de pacientes com PV (diagnosticada de acordo com os critérios de 2008 da Organização Mundial da Saúde), a média de idade no diagnóstico foi de 61 anos.[11] Sobretudo, apenas 10% dos pacientes estavam abaixo de 40 anos de idade no momento do diagnóstico. A distribuição de gênero estava perto de 1:1; no entanto, trombocitose e trombose venosa foram mais frequentes em mulheres, enquanto trombose arterial, esplenomegalia palpável e cariótipo anormal foram mais comuns em homens.[11]

A PV é extremamente rara em crianças (<100 casos bem descritos na literatura), e não há nenhum predomínio racial estabelecido, embora se tenha relatado aumento da incidência em judeus asquenazes.[20]

Dados globais, fora dos EUA e da Europa Ocidental, são escassos. Duas estimativas sugerem uma prevalência de 30 a 35 casos a cada 100,000 pessoas.[10] Alguns dados têm sugerido um aumento na incidência de PV, mas isso é controverso. Uma análise de vários estudos demonstrou variação anual de 0.7 a 2.6 a cada 100,000 pessoas.[10]

Etiologia

A etiologia exata desse distúrbio é desconhecida, embora seja claro o fato de que as células-tronco hematopoiéticas (CTHs) afetadas adquirem mutações genéticas que causam a hematopoiese clonal.

A mutação JAK2 V617F está implicada em cerca de 95% dos casos de policitemia vera (PV), com outros 4% tendo mutações do exon 12 e 1% ainda insuficientemente definidos (incluindo mutações LNK).[3] [4] [5] [6] [21] [22] A JAK2 V617F é uma mutação fenotípica driver para PV, mas pode não ser a mutação que inicia a doença.[23] [24] Ela também está presente em várias outras doenças mieloides, tais como a Leucemia mielomonocítica crônica e leucemia mieloide aguda.[25] A hipótese é de que a mutação JAK2 V617F surge como um evento genético secundário a um defeito molecular indefinido, provavelmente mutações em reguladores epigenéticos, que leva à hematopoiese clonal na PV.[26] Quando o haplótipo JAK2 46/1 está presente, o risco de adquirir uma mutação V617F aumenta significativamente, e também pode aumentar o risco de outras mutações associadas à PV.[27] [28] [29] Entre as neoplasias mieloproliferativas (NMPs), a homoziguidade para JAK2 V617F é mais comum na PV.[26] A carga mediana do alelo mutado na PV é de aproximadamente 50%, maior que na maioria dos pacientes com trombocitemia

essencial (TE) (cerca de 20%) e comparável à mielofibrose primária (MFP), mas os valores individuais variam de 1% a 100%.^[9] No entanto, a carga do alelo JAK2 mutante é extremamente baixa nas CTHs na maioria dos casos de PV e TE no diagnóstico, e a expansão clonal ocorre somente em estágios tardios da hematopoiese. Em contraste, as CTHs da JAK2 V617F predominam nas NMPs avançadas como MFP ou mielofibrose pós-PV/TE, sugerindo que a JAK2 V617F isolada oferece apenas uma vantagem leve em relação à CTH. Modelos matemáticos sugerem que a JAK2 V617F isolada causaria uma NMP com latência muito longa; portanto, a cooperação da JAK2 V617F com outros eventos genéticos modificando a biologia da CTH facilitaria muito o desenvolvimento de um fenótipo clínico.^[26]

Uma série de mutações/variações de sequência diferentes de JAK2 (ou seja, mutações não-driver) tem sido implicada na PV. Em um estudo envolvendo 133 pacientes, sequenciamento do gene visado identificou mutações não-driver em cerca de 50% dos pacientes, com os reguladores epigenéticos TET2 e ASXL1 sendo os mais comuns.^[30] Neste estudo, ASXL1, SRSF2 e IDH2 foram associados um prognóstico desfavorável. Em um estudo similar envolvendo 130 pacientes, mutações não-driver foram identificadas em cerca de 27% dos pacientes, com TET2, DNMT3A e ASXL1 sendo os mais comuns.^[31]

Considerando que as mutações em diversos reguladores epigenéticos (por exemplo, TET2, ASXL1, EZH2, DNMT3A) podem ocorrer tanto antes como após a aquisição da JAK2 V617F,^[26] surgiu um interesse em estudar os efeitos da ordem das mutações nas NMPs. De fato, estudos demonstraram que a aquisição da JAK2 V617F antes das mutações no TET2 ou no DNMT3A favorece um fenótipo de PV em vez de TE.^[32]^[33]

A PV familiar ocorre, mas a maioria dos casos é esporádica. Mesmo nos casos familiares, a PV geralmente não é congênita, mas adquirida (isto é, os hemogramas no momento do nascimento são normais). A policitemia neonatal quase nunca é causada por PV. No entanto, dados epidemiológicos indicam uma influência familiar mais forte e sugerem que existe uma predisposição genética hereditária para adquirir PV.^[34]

Como em muitas neoplasias hematológicas, fatores ambientais não reconhecidos podem ser contribuintes. No entanto, atualmente não existem circunstâncias ou agentes etiológicos claramente identificados.

Fisiopatologia

As mutações nas células-tronco hematopoiéticas da medula óssea favorecem sua progênia com uma vantagem proliferativa. A mutação JAK2 V617F resulta na ativação das vias bioquímicas envolvidas na sinalização do receptor da eritropoetina. Na policitemia vera (PV), isso provoca uma expansão tri-linhagem de eritrócitos, leucócitos e plaquetas morfológicamente normais.^[8] No entanto, a carga da mutação JAK2 não está diretamente correlacionada ao risco de trombose.^[35]^[36]^[37]

Os sintomas pletóricos parecem estar relacionados à hiperviscosidade. O aumento do risco de trombose também tem sido atribuído à hiperviscosidade, conforme manifestado pelo aumento da massa de eritrócitos e/ou hematócrito.^[38]^[39] **1[A]Evidence** No entanto, dados de outros ensaios clínicos sugeriram que a trombose pode ser independente do hematócrito e, mais provavelmente, pode ser influenciada pela contagem de leucócitos.^[12]^[41] **2[B]Evidence** Os leucócitos ativados liberam vários marcadores inflamatórios que podem ser pró-trombóticos.^[42] Essas conclusões são baseadas em associações e não estão estabelecidas; nem todos os estudos demonstraram existir uma relação entre leucocitose e trombose.^[37] Por outro lado, as evidências coletivas de diversos estudos na PV e na trombocitemia essencial sugerem que a trombocitose não é um fator de risco independente para a trombose.^[43]^[44]^[45]

Foi demonstrado que o perfil de expressão gênica pode permitir a diferenciação de 2 fenótipos clínicos da PV, independente de diferenças conhecidas específicas de gênero.[46] Portanto, pacientes que não diferiram significativamente com relação à idade, à carga do alelo JAK2 V617F, à contagem leucocitária, à contagem plaquetária ou à dominância clonal podem ser separados precisamente por métodos moleculares em grupos que diferiram significativamente em termos de duração da doença, nível de hemoglobina, frequência de eventos tromboembólicos, esplenomegalia palpável e esplenectomia, exposição à quimioterapia, transformação leucêmica e sobrevida.[46]

Classificação

A revisão de 2016 para a classificação feita pela Organização Mundial da Saúde das neoplasias mieloides e da leucemia aguda[7]

A policitemia vera (PV) é classificada em neoplasias mieloproliferativas.

Risco trombótico em pacientes com policitemia vera (PV)[8] [9]

- Baixo risco: pacientes com menos de 60 anos de idade e que nunca tiveram uma trombose. Eles também não têm nenhum outro fator de risco para doença cardíaca, como hipertensão, diabetes, hiperlipidemia ou tabagismo.
- Risco intermediário: pessoas que seriam de baixo risco, mas têm fatores de risco cardíaco tradicionais, como hipertensão, diabetes, hiperlipidemia ou tabagismo. Na prática, como todos os pacientes devem submeter-se ao manejo agressivo dos fatores de risco modificáveis, esses pacientes geralmente são tratados como de baixo risco.
- Alto risco: pacientes mais de 60 anos de idade ou pessoas com antecedentes de trombose.

Prevenção primária

Não existem medidas de prevenção primária para esta doença.

Prevenção secundária

Nenhuma medida de prevenção secundária é indicada nesse distúrbio. No entanto, os médicos devem realizar uma história familiar detalhada para descartar a possibilidade rara de um distúrbio familiar.

Caso clínico

Caso clínico #1

Um homem de 55 anos faz exames físicos de rotina há vários anos e sempre foi saudável, não fuma e não tem nenhuma história de doença pulmonar. O médico de atenção primária tem observado um aumento gradual do nível de hemoglobina nos últimos anos (para um nível atual de 195 g/L [19.5 g/dL]), leucocitose leve e trombocitose leve. Ele tem episódios frequentes de rubor facial que estão associados a leves cefaleias e a uma sensação de preenchimento na cabeça e no pescoço. Ele tem notado sensações intermitentes de ardência, queimação e formigamento na ponta dos dedos. Ele tem prurido recorrente, em geral grave, que é exacerbado ao tomar um banho quente. Durante o exame, observa-se que ele tem o rosto e o pescoço vermelhos e o baço levemente aumentado.

Caso clínico #2

Um homem de 62 anos, que sempre foi saudável, se apresenta para fazer uma verificação pré-operatória antes de um pequeno procedimento. Um hemograma completo de rotina revela um nível elevado de hemoglobina de 190 g/L (19.0 g/dL). Ele fica surpreso ao saber desse resultado anormal, pois não tinha observado nenhum sinal ou sintoma que o preocupasse. Durante o exame, a única anormalidade é a pele facial vermelha.

Outras apresentações

Embora primariamente uma doença de pessoas de meia idade e idosas, a policitemia vera (PV) pode ocorrer em todas as faixas etárias, incluindo crianças (embora extremamente rara).^[10] Não há preferência de gênero.^[11] Em uma minoria significativa (10% a 15%) dos pacientes, a PV é diagnosticada no momento de um evento trombótico agudo,^[9] e há relatos de grandes hemorragias prévias em 2% a 8% dos pacientes na avaliação inicial.^{[12] [13]} A apresentação com todos os sintomas clássicos de cefaleias, prurido, parestesias, visão embaçada, artralgia, desconforto abdominal, hiperidrose, pletora conjuntival e cianose corada é incomum,^[9] e a ausência de esplenomegalia não descarta o diagnóstico. Um baço palpável é encontrado em aproximadamente 40% dos casos.^[9] Além disso, diversos pacientes (predominantemente mulheres jovens) que se apresentam com a síndrome de Budd-Chiari idiopática, cujos hemogramas podem estar normais, acabarão tendo PV.^[14] Um estudo constatou que alguns pacientes podem apresentar PV comprovada de forma patológica e molecular, sem elevações evidentes da hemoglobina ou do hematócrito.^[15] É conhecida como "PV mascarada", pois o diagnóstico não é óbvio a partir de hemoglobina/hematócrito do paciente, mas o paciente apresenta o mesmo espectro de complicações que a PV evidente. Os pacientes com PV mascarada são mais frequentemente homens e tendem a apresentar contagens plaquetárias mais altas e aumento da fibrose reticulínica na medula óssea.^[15] Na verdade, os dados desse estudo internacional sugerem que a sobrevida é pior para pacientes com PV mascarada, com taxas mais elevadas de progressão para mielofibrose e leucemia aguda.^{[15] [16]} Portanto, é importante manter alta vigilância clínica quanto a um possível diagnóstico de PV em pacientes com sintomatologia ou complicações sugestivas (por exemplo, trombose inexplicada) e diferenciar precisamente entre PV mascarada e trombocitemia essencial já que se pode observar plaquetas elevadas em ambas as doenças.^[17]

Abordagem passo a passo do diagnóstico

O diagnóstico de policitemia vera (PV) é considerado em qualquer paciente com história ou manifestação de sangramento ou trombose. A maioria dos pacientes tem mais de 40 anos de idade.^[11] Na manifestação inicial, 10% a 15% dos pacientes terão trombose arterial ou venosa, e 2% a 8% terão hemorragia grave.^[9] Outros sintomas ou sinais comuns manifestos incluem cefaleia, fraqueza generalizada, esplenomegalia, prurido excessivo, pletora ou eritromelalgia (sensibilidade ou queimação dolorosa e/ou vermelhidão nos dedos, nas palmas das mãos, nos calcanhares ou nos pododáctilos). Em um amplo estudo internacional de PV definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS), esplenomegalia palpável, prurido e sintomas vasomotores foram expressados por cerca de um terço dos pacientes.^[11] No entanto, os pacientes frequentemente são assintomáticos, e o nível elevado de hemoglobina é descoberto em um hemograma realizado por outros motivos.

Avaliação inicial

A avaliação inicial em qualquer paciente com sintomas ou sinais sugestivos de PV consiste nos seguintes exames de sangue:

- Hemograma completo (incluindo hemoglobina, hematócrito, contagem leucocitária, contagem plaquetária e volume corpuscular médio [VCM]): um nível elevado de hemoglobina, detectado neste estágio ou incidentalmente, exige uma investigação adicional.
- Testes da função hepática: a função hepática geralmente é normal em pessoas com PV. No entanto, qualquer anormalidade da bilirrubina, aminotransferases ou fosfatase alcalina deverá exigir o rastreamento em busca de trombose das veias hepática ou porta. O rastreamento geralmente é feito com ultrassonografia, tomografia computadorizada (TC) ou ressonância nuclear magnética (RNM). Um nível elevado de fosfatase alcalina costuma ser observado em pessoas com mielofibrose primária, mas geralmente não na PV.

Características sugestivas de PV seriam esplenomegalia, pan-mielose e deficiência de ferro sem explicação. É necessário perguntar aos pacientes se existe uma história familiar de PV.

Investigação de causas secundárias

Neste ponto, é fundamental descartar as causas secundárias de eritrocitose, a mais comum sendo hipóxia crônica devida a tabagismo ou outra doença pulmonar.

- A saturação de oxigênio pode ser baixa em fumantes e pessoas com doença pulmonar subjacente. A gasometria arterial pode ser avaliada nos casos ambíguos. Em todos os pacientes com suspeita ou possível doença pulmonar, os testes de função pulmonar (espirometria e medição da capacidade de difusão do monóxido de carbono) e a consulta com um pneumologista podem ser considerados.
- A apneia do sono pode ser considerada como uma causa possível, embora a apneia obstrutiva do sono, como um fator isolado, provavelmente não produza eritrocitose. No entanto, isso pode causar a eritrocitose associada a outra doença pulmonar subjacente. Um estudo completo do sono só seria indicado em um paciente com uma história sugestiva (ronco em excesso, com episódios observados de apneia noturna, em pessoas obesas).
- Uso de esteroide anabolizante ou testosterona.

Se uma possível causa secundária for identificada, a hipóxia será tratada, por exemplo, com abandono do hábito de fumar, oxigênio suplementar ou pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP). A

hemoglobina é medida novamente várias semanas depois. Se ela não estiver normalizada, será necessário realizar uma investigação adicional, bem como considerar um distúrbio hematológico primário.

Testes de acompanhamento: mutação do gene JAK2 V617F e teste da eritropoetina

Se não houver nenhuma causa secundária óbvia do aumento de hemoglobina ou se a correção das causas secundárias não normalizar a hemoglobina, os pacientes normalmente serão examinados quanto a mutação JAK2 V617F e ao nível de eritropoetina. O teste de JAK2 V617F isolado não é específico para PV, já que a mutação é encontrada em vários outros distúrbios hematológicos.[25] Além disso, está entre as mutações mais comuns detectadas naqueles com 'hematopoiese clonal de potencial indeterminado', que não têm nenhum fenótipo hematológico determinado.[49] Os níveis de eritropoetina podem ser interpretados da seguinte forma:

- Eritropoetina baixa:
 - Sugere fortemente a presença de PV, embora isoladamente não seja diagnóstico.
 - Observada em indivíduos com policitemias familiar e congênita primária associada a mutações de ganho de função do receptor da eritropoetina.[50]
 - O encaminhamento para um hematologista é apropriado.
- Eritropoetina alta:
 - Condizente com uma eritrocitose secundária.
 - Na ausência de uma causa secundária óbvia de eritrocitose, os pacientes são examinados para verificar a presença de tumores secretores de eritropoetina. Os estudos sugeridos incluem a radiografia torácica, imagem latente abdominal e RNM ou TC cerebral.
 - Se o diagnóstico ainda não for claro, o encaminhamento para um hematologista será apropriado, embora a probabilidade de um distúrbio hematológico primário seja baixa.
- Eritropoetina normal:
 - A PV é improvável, mas não descartada.
 - O nível de eritropoetina retorna ao normal em alguns pacientes com PV após flebotomia.
 - O encaminhamento para um hematologista é indicado.

Em qualquer eritrocitose acompanhada por leucocitose, trombocitose, esplenomegalia ou história familiar de PV, mesmo se a história ou o exame sugerir uma eritrocitose secundária, deve-se realizar um exame de sangue para a mutação JAK2 V617F e o nível de eritropoetina. Se houver qualquer dúvida quanto ao diagnóstico, os pacientes deverão ser encaminhados a um hematologista para consideração de outros diagnósticos.

Outros testes que podem ser considerados pelo clínico geral neste estágio:

- Ferritina: realizada para rastrear deficiência de ferro se for constatado um baixo volume corpuscular médio. A deficiência de ferro pode mascarar a eritrocitose em pacientes com PV.
- Ácido úrico: comumente elevado, pode causar gota e cálculos de urato nos rins.
- Ultrassonografia do abdome: realizada se houver suspeita de esplenomegalia mas o exame físico for ambíguo, ou se houver sintomas sugestivos de trombose venosa esplâncica.

Existe uma associação clara entre o diagnóstico da síndrome de Budd-Chiari (SBC) e o desenvolvimento subsequente de PV, principalmente em mulheres jovens.[9] Nessa situação, uma proporção significativa de pacientes que apresentam hematócrito normal e níveis normais de eritropoetina acabará desenvolvendo um fenótipo de PV.[14] A prevalência estimada de neoplasia mieloproliferativa (NMP) em pacientes com SBC e trombose da veia porta é de 30% a 50% e 15% a 30%, respectivamente.[48] Em até 70% dos casos, a trombose venosa esplâncnica desenvolve-se antes do diagnóstico de NMP.[48] Nesse caso, é razoável que o clínico geral pesquise a mutação JAK2 V617F. Se o paciente tiver a mutação, o encaminhamento para um hematologista será indicado.

Outros exames especializados

Outros exames especializados são considerados apenas se o teste de JAK2 V617F for negativo e não forem encontradas causas secundárias óbvias.

Biópsia da medula óssea:

- Geralmente é desnecessária para o diagnóstico em pacientes que claramente têm todas as características de PV e são positivos para a mutação JAK2. No entanto, é obrigatória nos critérios diagnósticos revisitados para PV da OMS de 2016, a menos que haja eritrocitose absoluta persistente (nos homens: hemoglobina > 185 g/L [> 18.5 g/dL] ou hematócrito 55.5%; em mulheres: hemoglobina > 165 g/L [> 16.5 g/dL] ou hematócrito 49.5%) na presença de mutação do JAK2 V617F ou do exon 12 do JAK2 e um nível de eritropoetina sérica subnormal.[51] [7]
- Geralmente recomendado como um adjuvante para o diagnóstico, pois permite a análise de cariótipo e de fibrose de reticulina para fins de prognóstico. O cariótipo anormal é um marcador de sobrevida inferior na PV.[11] Fibrose de reticulina medular na apresentação (mielofibrose inicial) se correlaciona com um maior risco de mielofibrose pós-PV.[52] [7]
- Várias características histológicas (por exemplo, celularidade aumentada da medula óssea e aumento em todas as 3 linhagens celulares primárias) podem permitir que um patologista diferencie a policitemia secundária da PV primária e discrimine entre as várias doenças mieloproliferativas.[53] Por exemplo, o exame de medula óssea é fundamental para fazer a distinção entre 'PV mascarada' e trombocitose essencial (TE).[17] Ele também pode ajudar a distinguir a PV inicial com trombocitose concomitante da TE.[17]

Teste para as mutações que não sejam JAK2 V617F:

- Cerca de 4% dos pacientes carregam uma mutação no exon 12 do gene JAK2,[21] [54] e cerca de 1% pode ter anormalidades genéticas, incluindo mutações LNK indefinidas.[22]
- Testes de mutação de calreticulina (CALR) e receptor de trombopoetina (MPL) podem ser realizados se o teste JAK2 for negativo e a manifestação clínica predominante for trombocitose, em vez de eritrocitose. Uma mutação positiva de CALR ou MPL geralmente descarta a PV e sugere um diagnóstico de TE ou mielofibrose.[55] [56] [57] [58] No entanto, há relatos de mutações CALR em pacientes de PV.[59]

Medição de P50:

- A medição de P50 (a tensão de oxigênio correspondente a 50% de saturação de oxigênio) fornece uma medida quantitativa da afinidade da hemoglobina pelo oxigênio.

- O aumento da afinidade da hemoglobina pelo oxigênio, refletido em um valor baixo de P50, curva de dissociação de oxigênio desviada para a esquerda e perda da configuração sigmoidal normal, é característico de muitas variantes de hemoglobina que podem ser responsáveis por PV.

Outros testes podem contribuir com informações diagnósticas adicionais (alguns não estão amplamente disponíveis).

Medição da massa eritrocitária:

- A massa eritrocitária é sempre elevada na PV.
- Se estiver disponível, a medição da massa eritrocitária pode ser considerada se a hemoglobina/hematócrito for ambígua ou afetada por certas condições clínicas (por exemplo, sobrecarga de volume).[39] Esse teste é considerado o padrão ouro para definir aumento da massa de eritrócitos (confirmando, assim, PV) em pacientes nos quais o diagnóstico não pode ser estabelecido definitivamente por outro teste.[7]

Testes genéticos:

- Para o cromossomo Filadélfia (translocação 9;22) por hibridização in situ fluorescente ou seu produto BCR-ABL por reação em cadeia da polimerase para descartar leucemia mielogênica crônica.

Teste de colônia eritroide:

- Pode ser usado como um teste de confirmação, embora isso não seja padronizado.[60]
- Disponível apenas em laboratórios especializados e só é solicitado por um hematologista.

Exame imagiológico vascular:

- Realizado se houver algum sintoma ou achado do exame físico sugestivo de trombose, incluindo trombose em locais incomuns como vasos abdominais ou cerebrais.
- Pacientes que apresentam testes de função hepática anormais também passam por imagiologia abdominal para triagem de trombose hepática ou veia porta.

PV mascarada

- Alguns pacientes podem apresentar PV com confirmação patológica e molecular, sem elevações evidentes na hemoglobina ou no hematócrito.[15] É conhecida como "PV mascarada", pois o diagnóstico não é óbvio a partir de hemoglobina/hematócrito do paciente, mas o paciente apresenta o mesmo espectro de complicações que a PV evidente e pode ter sobrevida pior, especialmente se tiver mais de 65 anos de idade e leucocitose.[15] A PV mascarada requer distinção patológica cuidadosa da TE quando acompanhada por trombocitose.[17] Portanto, é importante manter alta vigilância clínica quanto a um possível diagnóstico de PV em pacientes com sintomatologia sugestiva ou complicações (por exemplo, trombose não explicada).

Fatores de risco

Fortes

idade >40 anos

- Somente 10% dos pacientes têm menos de 40 anos de idade no momento do diagnóstico.[11] A PV é extremamente rara em crianças.

Síndrome de Budd-Chiari (SBC)

- Existe uma associação clara entre o diagnóstico da síndrome de Budd-Chiari (SBC) e o desenvolvimento subsequente de PV, principalmente em mulheres jovens.[9] [48] Nessa situação, uma proporção significativa de pacientes que apresentam hematócrito normal e níveis normais de eritropoetina acabará desenvolvendo um fenótipo de PV.[14]
- A prevalência estimada de neoplasia mieloproliferativa (NMP) em pacientes com SBC e trombose da veia porta é de 30% a 50% e 15% a 30%, respectivamente.[48] Em até 70% dos casos, a trombose venosa esplâncnica desenvolve-se antes do diagnóstico de NMP.[48]

Fracos**membro da família afetado**

- Existem casos familiares deste distúrbio, mas eles são raros.
- Dados sugerem um risco elevado desta doença em pessoas que têm um membro da família afetado.[34] Essa associação pode ser causada por mutações genéticas hereditárias que predis põem a um fenótipo de policitemia vera (PV).[47]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico**presença de fatores de risco (comum)**

- Os principais fatores de risco incluem idade >40 anos, síndrome de Budd-Chiari e membros da família afetados.

características da trombose (comum)

- Na apresentação inicial, 10% a 15% dos pacientes têm trombose arterial ou venosa.[9]
- As manifestações comuns incluem acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, embolia pulmonar, tromboflebite superficial ou trombose venosa profunda. Também pode se manifestar como trombose em um local incomum, como vasculatura abdominal.

Outros fatores de diagnóstico**características da hemorragia (comum)**

- Cerca de 8% dos pacientes têm história de hemorragia no diagnóstico.[12] [13] Comumente ocorrem hemorragias intracranianas e gastrointestinais.

assintomático (comum)

- Frequentemente, os pacientes serão assintomáticos, e o nível elevado de hemoglobina será descoberto em um hemograma realizado por outros motivos.

cefaleia (comum)

- Aproximadamente 30% dos pacientes.[61]

- Normalmente descrita junto com a sensação de preenchimento na cabeça e no pescoço, tontura ou transpiração.
- Às vezes, enxaquecas.

fraqueza generalizada/fadiga (comum)

- Muitos pacientes, embora uma minoria, terão sintomas inespecíficos de fadiga e fraqueza.
- Qualquer sintoma focal deve exigir uma avaliação urgente quanto a anormalidades neurológicas.

prurido (comum)

- Presente em cerca de 40% dos pacientes.[\[61\]](#)
- Geralmente intenso.
- Comumente provocado pelo contato com a água morna.
- Frequentemente resistente a terapias comuns, mas a interferona pode ser eficaz,[\[62\]](#) assim como o ruxolitinibe.[\[63\]](#)
- Pode estar associado a um risco menor de trombose arterial e melhor sobrevida.[\[11\]](#) [\[64\]](#)

eritromelalgia (comum)

- Sensibilidade ou queimação dolorosa e/ou vermelhidão nos dedos, palmas das mãos, calcanhares ou pododáctilos.

vermelhidão dos dedos, palmas das mãos, pododáctilos, calcanhares (comum)

- Manifestações objetivas que normalmente acompanham a eritromelalgia.

vermelhidão facial (comum)

- Vermelhidão e preenchimento observados na face e no pescoço.

esplenomegalia (comum)

- Conforme determinado pelo exame físico ou por exames imagiológicos.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
hemoglobina <ul style="list-style-type: none"> Também consistente com hemoglobina >99º percentil da faixa laboratorial local.[50] Frequentemente, os pacientes serão assintomáticos, e o nível elevado de hemoglobina será descoberto em um hemograma realizado por outros motivos. Um nível elevado de hemoglobina tem boa sensibilidade diagnóstica (com algumas exceções), mas especificidade ruim. Se possível, é importante determinar se o paciente já teve contagens sanguíneas normais. No caso de hipóxia, um novo teste é recomendado, realizado várias semanas depois da correção da hipóxia. Ajustar apropriadamente para indivíduos que vivem em grandes altitudes. Alguns pacientes podem ter policitemia vera (PV) comprovada patologicamente e molecularmente, sem aparentes elevações na hemoglobina ou hematócrito.[15] É conhecida como "PV mascarada", pois o diagnóstico não é óbvio a partir de hemoglobina/hematócrito do paciente, mas o paciente apresenta o mesmo espectro de complicações que a PV evidente. Há evidências de que esses pacientes têm sobrevida inferior em comparação com aqueles com PV evidente, com um aumento da incidência de progressão para mielofibrose e leucemia aguda.[16] Portanto, é importante manter alta vigilância clínica quanto a um possível diagnóstico de PV em pacientes com sintomatologia sugestiva ou complicações (por exemplo, trombose não explicada). 	> 165 g/L (> 16.5 g/dL) em homens; > 160 g/L (> 16.0 g/dL) em mulheres
hematócritos <ul style="list-style-type: none"> A classificação revisada de 2016 da Organização Mundial da Saúde (OMS) define a policitemia vera (PV) com base na hemoglobina/hematócrito.[7] No entanto, o British Committee for Standards in Haematology define a PV baseada no hematócrito, sem qualquer referência a valores de hemoglobina.[65] Na prática, tanto a hemoglobina quanto o hematócrito devem ser examinados ao estabelecer um diagnóstico de PV. Alguns pacientes podem apresentar PV com confirmação patológica e molecular, sem elevações evidentes na hemoglobina ou no hematócrito.[15] É conhecida como "PV mascarada", pois o diagnóstico não é óbvio a partir de hemoglobina/hematócrito do paciente, mas o paciente apresenta o mesmo espectro de complicações que a PV evidente. Há evidências de que esses pacientes têm sobrevida inferior em comparação com aqueles com PV evidente, com um aumento da incidência de progressão para mielofibrose e leucemia aguda.[16] Portanto, é importante manter alta vigilância clínica quanto a um possível diagnóstico de PV em pacientes com sintomatologia sugestiva ou complicações (por exemplo, trombose não explicada). 	OMS: > 49% em homens, > 48% em mulheres; British Committee for Standards in Haematology: > 52% em homens, > 48% em mulheres

Exame	Resultado
contagem leucocitária <ul style="list-style-type: none"> A maioria dos casos de policitemia vera está associada pelo menos com uma leucocitose modesta. A leucocitose não é um achado particularmente sensível, sendo bastante inespecífica. No entanto, a contagem leucocitária $\geq 15 \times 10^9/L$ ($15 \times 10^3/\text{microlitros}$ ou $15,000/\text{microlitros}$) se mostrou capaz de prever de maneira independente a sobrevida inferior livre de leucemia e a global.[11][66] 	elevado
contagem plaquetária <ul style="list-style-type: none"> Maioria dos casos de policitemia vera está associada pelo menos a uma modesta trombocitose. A trombocitose não é um achado particularmente sensível, sendo bastante inespecífica. Não há evidências de que a trombocitose seja um fator de risco para trombose.[43] 	elevado
volume corpuscular médio (VCM) <ul style="list-style-type: none"> Geralmente baixo neste distúrbio. Os valores baixos geralmente indicam deficiência de ferro. Alguns casos de policitemia vera (PV) podem apresentar deficiência de ferro e um nível normal de Hb. Um baixo nível de VCM no caso de hemoglobina normal e deficiência de ferro sugere PV como um possível diagnóstico. 	geralmente baixo e coexistente com deficiência de ferro
testes da função hepática <ul style="list-style-type: none"> Valores elevados aumentam a possibilidade de síndrome de Budd-Chiari, e o rastreamento é necessário para trombose das veias porta ou hepática. É importante ressaltar que testes da função hepática normais não descartam a presença dessas trombozes. A maioria das pessoas com policitemia vera tem TFH normal. 	normais na maioria das vezes

Exame	Resultado
exame da mutação do gene JAK2 <ul style="list-style-type: none"> Se disponível, testes que quantifiquem o nível de carga de alelo mutante de JAK2 V617F em leucócitos são preferíveis aos testes qualitativos.[9] A quantificação parece adicionar informações prognósticas importantes. Em outras palavras, pessoas com níveis mais altos dessa mutação parecem ter risco mais elevado de esplenomegalia e provavelmente acabarão precisando de quimioterapia.[67] A carga de alelo mutante de JAK2 V617F está significativamente associada ao risco de desenvolver a mielofibrose,[37] e se correlaciona com um grau de fibrose.[68] No entanto, isso não tem uma correlação direta com o risco de trombose.[35] [36] [37] Testes quantitativos feitos pela reação em cadeia da polimerase em tempo real de alelo-específico podem detectar níveis de <1% de mutação.[24] Se não for detectada a mutação JAK2 V617F, isto torna o diagnóstico de policitemia vera (PV) muito menos provável. No entanto, isso não descarta totalmente a PV, já que alguns pacientes têm outras mutações no gene JAK2 (por exemplo, mutação do exon 12, que ocorre em cerca de 4% dos pacientes com PV).[21] [54] O teste de JAK2 V617F isolado não é específico para PV, já que a mutação é encontrada em vários outros distúrbios hematológicos.[25] Além disso, está entre as mutações mais comuns detectadas naqueles com 'hematopoiese clonal de potencial indeterminado', que não têm determinado fenótipo hematológico.[49] A medição em série da carga de alelo JAK2 V617F ao longo do tempo, embora possivelmente seja útil na previsão de transformação mielofibrótica, não afeta o tratamento e, portanto, não é recomendada.[69] 	geralmente, a mutação JAK2 V617F está presente

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
saturação do oxigênio <ul style="list-style-type: none"> Uma saturação de oxigênio baixa pode sugerir uma causa secundária para a hemoglobina elevada, como tabagismo, apneia do sono ou outras doenças pulmonares. Isso requer uma investigação adicional e a correção da hipóxia. A hemoglobina deve ser medida novamente várias semanas após a correção. Se ela não estiver normalizada, uma investigação adicional das causas secundárias será necessária. 	normais ou baixas
afinidade da hemoglobina-oxigênio (P50) <ul style="list-style-type: none"> P50 é a tensão de oxigênio correspondente a 50% de saturação de oxigênio nos eritrócitos. O aumento da afinidade da hemoglobina pelo oxigênio, refletido em um valor baixo de P50, curva de dissociação de oxigênio desviada para a esquerda e perda da configuração sigmoidal normal, é característico de muitas variantes de hemoglobina que podem ser responsáveis por policitemia. 	normais ou baixas

Exame	Resultado
eritropoetina sérica <ul style="list-style-type: none"> Um valor abaixo do intervalo de referência normal, no cenário de valores anormalmente elevados de hemoglobina/hematócrito, é fortemente sugestivo de policitemia vera (PV) ou mutação de ganho de função do gene do receptor da eritropoetina, visto em indivíduos com policitemia familiar primária e congênita.[50] Um valor normal diminui a probabilidade do diagnóstico de PV, mas não o descarta. Um valor elevado, no cenário de hemoglobina/hematócrito anormalmente elevado, suscita uma busca por um tumor secretor de eritropoetina, a menos que uma causa secundária óbvia de eritrocitose esteja presente, como hipóxia ou uma síndrome policitêmica familiar. Os estudos sugeridos incluem a radiografia torácica, imagem latente abdominal e RNM ou TC cerebral. 	geralmente baixa; ocasionalmente normal
massa eritrocitária: <ul style="list-style-type: none"> Um teste de medicina nuclear que não está amplamente disponível, mesmo para a maioria dos hematologistas. Esse teste é considerado o padrão de excelência para descartar ou não o diagnóstico de policitemia vera (PV) quando o valor de hemoglobina/hematócrito for ambíguo ou afetado por certas condições clínicas (por exemplo, sobrecarga de volume).[39] [7] Na PV, esse valor é sempre elevado. No entanto, esse teste só é padronizado no nível do mar e talvez não seja aplicável em outras elevações. 	elevada (>25% acima do valor médio normal predito)
testes para anormalidades genômicas que não sejam do gene JAK2 <ul style="list-style-type: none"> Realizados para descartar diagnósticos diferenciais. O cromossomo Filadélfia (translocação 9;22) está presente em praticamente todos os casos de leucemia mieloide crônica, que deve ser descartada caso a policitemia vera (PV) não seja o diagnóstico evidente. Testes de mutação de calreticulina (CALR) e receptor de trombopoetina (MPL) podem ser realizados se o teste JAK2 for negativo e a manifestação clínica predominante for trombocitose, em vez de eritrocitose. Uma mutação positiva de CALR ou MPL geralmente descarta a PV e sugere um diagnóstico de trombocitose essencial ou mielofibrose.[55] [56] [57] [58] No entanto, há relatos de mutações CALR em pacientes de PV.[59] O perfil de expressão gênica ajuda a distinguir diferentes fenótipos clínicos na PV.[46] são considerados puramente investigativos e não são recomendados na prática clínica. 	ausentes
ferritina sérica <ul style="list-style-type: none"> Realizado para triagem de deficiência de ferro se for encontrado um baixo volume corpuscular médio, Alguns pacientes com policitemia vera podem ter um nível normal de hemoglobina no cenário de deficiência de ferro. 	normal ou baixa com diagnóstico coexistente ou alternativo de anemia ferropriva
ácido úrico sérico <ul style="list-style-type: none"> Teste opcional. O ácido úrico é frequentemente elevado devido à rápida renovação celular da hematopoiese expandida. Níveis elevados predispoem a gota e cálculos de urato nos rins. 	frequentemente elevado; pode estar normal

Exame	Resultado
ultrassonografia do abdome <ul style="list-style-type: none"> Geralmente, a esplenomegalia clinicamente significativa é observada no exame físico. No entanto, às vezes, o exame físico pode ser ambíguo. A ultrassonografia também deve ser realizada se houver sintomas sugestivos de trombose venosa esplâncica. A ultrassonografia é o exame recomendado para evitar a exposição à radiação. 	esplenomegalia
colônias de eritroides endógenos <ul style="list-style-type: none"> Pode ser usado como um teste confirmatório, embora não esteja amplamente disponível e não seja padronizado.[60] Esse teste é realizado na medula óssea e está disponível somente em laboratórios especializados, sendo solicitado somente por hematologistas. 	independentes da eritropoetina
biópsia da medula óssea <ul style="list-style-type: none"> Geralmente desnecessária para o diagnóstico em pacientes que têm claramente policitemia vera (PV) e são JAK2 positivos. No entanto, é obrigatória nos critérios diagnósticos revisitados para PV da OMS de 2016, a menos que haja eritrocitose absoluta persistente (nos homens: hemoglobina > 185 g/L [> 18.5 g/dL] ou hematócrito 55.5%; em mulheres: hemoglobina > 165 g/L [> 16.5 g/dL] ou hematócrito 49.5%) na presença de mutação do JAK2 V617F ou do exon 12 do JAK2 e um nível de eritropoetina sérica subnormal.[7] Os dados presentes sugerem que o exame da medula óssea é um adjuvante útil para o diagnóstico, mas isoladamente não é diagnóstico. Ela lança luz sobre o cariótipo e permite a avaliação da fibrose reticulina.[9] O cariótipo anormal é um marcador de sobrevida inferior na PV.[11] Fibrose de reticulina medular na apresentação (mielofibrose inicial) se correlaciona com um maior risco de mielofibrose pós-PV.[52] [7] Várias características histológicas (por exemplo, celularidade aumentada da medula óssea e aumentos em todas as 3 linhagens celulares primárias) podem permitir que um patologista faça distinção entre policitemia secundária e PV primária e discrimine entre os vários distúrbios mieloproliferativos. Por exemplo, ela é fundamental para fazer a distinção entre 'PV mascarada' e trombocitose essencial (TE).[17] Também pode ajudar a distinguir a PV inicial com trombocitose concomitante da TE.[17] 	hipercelularidade por idade, com crescimento de tri-linhagem (pan-mielose), incluindo proliferação eritroide, granulocítica e megacariocítica com megacariócitos pleomórficos maduros
exame imagiológico vascular <ul style="list-style-type: none"> Pacientes com policitemia vera têm uma alta frequência de trombose, tanto em locais habituais quanto em locais incomuns. Esses estudos são recomendados somente em pessoas com suspeita clínica de trombose. O rastreamento de rotina não é indicado em pacientes assintomáticos. As tromboses de vasos abdominais devem ser descartadas em pessoas com testes de função hepática anormal, dor abdominal recorrente ou evidências da síndrome de Budd-Chiari. 	pode demonstrar trombose

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Policitemia secundária devida à hipóxia	<ul style="list-style-type: none"> • A história e o exame sugerem uma causa subjacente de hipóxia. • Os possíveis cenários incluem tabagismo e apneia do sono, mas outras causas de doença pulmonar precisam ser consideradas. 	<ul style="list-style-type: none"> • A saturação de oxigênio <92% em ar ambiente sugere hipóxia significativa. • A gasometria arterial confirma o resultado. • A oximetria noturna pode ser anormal em pessoas com apneia do sono. No entanto, não se sabe ao certo se apenas a apneia do sono é suficiente para produzir uma eritrocitose sem outros fatores contribuintes, de modo que essas pessoas também devem ser examinadas quanto a outras doenças pulmonares subjacentes. • Os testes de função pulmonar (espirometria e capacidade de difusão do monóxido de carbono) são anormais em pessoas com doença pulmonar subjacente. • O nível de eritropoietina é normal ou elevado com a policitemia secundária, mas geralmente baixo e ocasionalmente normal na policitemia vera (PV).

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Trombocitemia essencial (TE)	<ul style="list-style-type: none"> O exame físico pode ser indistinguível, embora esses pacientes não tenham achados pletóricos. A esplenomegalia é rara. 	<ul style="list-style-type: none"> Nenhum teste faz a diferenciação por completo; no entanto, pode-se realizar testes de mutação no receptor de trombopoietina (MPL) e na calreticulina (CALR). Uma mutação positiva de CALR ou MPL geralmente descarta a PV e sugere um diagnóstico de TE ou mielofibrose. No entanto, há relatos de mutações CALR em pacientes de PV.[59] Em geral, não há história de hemoglobina elevada, mas 3% a 5% dos pacientes com TE podem atender aos critérios revisados propostos para um diagnóstico de PV[51] com relação aos níveis de hemoglobina. No entanto, 20% a 30% desses casos não apresentam mutações JAK2, e todos parecem ter traços característicos de TE na medula óssea.[70] Uma eritropoietina normal, trombocitose isolada e ausência de concentração de hemoglobina ou massa eritrocitária elevadas favorecem a TE.
Leucemia mielogênica crônica (LMC)	<ul style="list-style-type: none"> Pode ser clinicamente indistinguível, embora a trombose seja muito menos comum com LMC. 	<ul style="list-style-type: none"> O rastreamento da translocação 9;22 do cromossomo Filadélfia ou seu produto da proteína de fusão, BCR-ABL, sempre é positivo na LMC.
Policitemia decorrente de nível elevado de eritropoietina	<ul style="list-style-type: none"> Pode haver evidência da presença de um tumor secretor de eritropoietina. Pode haver uma história familiar de policitemias familiares como a policitemia de Chuvash. O paciente talvez esteja recebendo eritropoietina exógena. 	<ul style="list-style-type: none"> Estudos de imagem, conforme clinicamente apropriados após história e exame, podem demonstrar o tumor secretor de eritropoietina. Os exames a seguir podem ser anormais: TC, RNM ou ultrassonografia abdominal; RNM ou TC cerebral com contraste; radiografia torácica.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Policitemia devida ao excesso de testosterona	<ul style="list-style-type: none"> História de suplementação exógena de testosterona. 	<ul style="list-style-type: none"> Nenhum outro exame de diferenciação é necessário após a história apropriada. A não ser que haja uma história clara de que a policitemia só começou com o início da testosterona, um período experimental de suspensão da testosterona pode ser realizado para verificar se a hemoglobina volta ao normal.
Policitemia congênita	<ul style="list-style-type: none"> A história familiar apropriada pode ser útil, mas nem sempre é reveladora. A história autossômica dominante sugere mutação do receptor da eritropoetina, mutação do gene HIF2 alfa ou hemoglobina de alta afinidade. A história recessiva sugere policitemia de Chuvash. 	<ul style="list-style-type: none"> Testes genéticos especializados serão positivos para o distúrbio congênito específico presente. A medição de P50 (a tensão de oxigênio correspondente a 50% de saturação de oxigênio) fornece uma medida quantitativa da afinidade da hemoglobina pelo oxigênio. O aumento da afinidade da hemoglobina pelo oxigênio, refletido em um valor baixo de P50, curva de dissociação de oxigênio desviada para a esquerda e perda da configuração sigmoidal normal, é característico de muitas variantes de hemoglobina que podem ser responsáveis por policitemia. O mesmo pode ocorrer com deficiência de 2,3-BPG, metemoglobinemia congênita ou mutações na via de sinalização de hipóxia (por exemplo, mutações VHL, PHD2 ou HIF-2alfa).^[9]

Critérios de diagnóstico

A revisão de 2016 para a classificação feita pela Organização Mundial da Saúde das neoplasias mieloides e da leucemia aguda^[7]

Critérios primários:

1) hemoglobina: > 165 g/L (> 16.5 g/dL) em homens; > 160 g/L (> 16.0 g/dL) em mulheres

ou

Hematócrito: > 49% em homens; > 48% em mulheres

ou

Massa de eritrócitos aumentada (> 25% acima previsto)

2) biópsia de medula óssea mostrando hiperplasticidade por idade, com crescimento de tri-linhagem (pan-mielose), incluindo proliferação eritroide, granulocítica e megacariocítica com megacariócitos pleomórficos maduros (diferenças no tamanho)

3) Presença de JAK2 V617F ou mutação no exon 12 de JAK2.

Critério menor:

- Nível de eritropoietina sérica subnormal.

Um diagnóstico de policitemia vera (PV) exige a presença de qualquer um dos 3 principais critérios, ou dos 2 primeiros critérios principais mais o critério menor. O critério principal 2 (biópsia de medula óssea) pode não ser necessário se houver eritrocitose absoluta persistente (hemoglobina > 185 g/L [> 18.5 g/dL] e > 165 g/L [> 16.5 g/dL] [hematócrito 55.5% e 49.5%] em homens e mulheres, respectivamente) se o critério principal 3 e o critério menor estiverem presentes. A mielofibrose inicial (presente em até 20% dos pacientes) só pode ser detectada através da realização de uma biópsia de medula óssea; esta constatação pode prever uma progressão mais rápida para mielofibrose evidente (mielofibrose pós-PV).

Critérios diagnósticos modificados do British Committee for Standards in Haematology para PV[65]

Critérios:

1) PV positiva para JAK2 (ambos critérios necessários para o diagnóstico)

- A1: hematócrito >52% em homens, >48% em mulheres ou massa de eritrócitos elevada (>25% acima do predito), mantida por mais de 2 meses
- A2: presença de mutação JAK2.

2) PV positiva para JAK2 (o diagnóstico necessita da presença de A1 + A2 + A3 + outro critério A ou dois B)

- A1: massa de eritrócitos elevada (>25% acima do predito) ou hematócrito >60% em homens, >56% em mulheres
- A2: ausência de mutação JAK2
- A3: nenhuma causa de eritrocitose secundária
- A4: esplenomegalia palpável
- A5: presença de anomalia genética adquirida (exceto BCR-ABL) em células hematopoéticas
- B1: Trombocitose (contagem plaquetária > $450 \times 10^9/L$ [$450 \times 10^3/\text{microlitros}$ ou 450,000/microlitros])

- B2: Leucocitose neutrofílica (contagem de neutrófilos $> 10 \times 10^9/L$ [$10 \times 10^3/\text{microlitros}$ ou 10,000/microlitros] em não-fumantes; $> 12.5 \times 10^9/L$ [$12.5 \times 10^3/\text{microlitros}$ ou 12,500/microlitros] em fumantes)
- B3: evidência radiológica de esplenomegalia
- B4: colônias de eritroides endógenos ou eritropoetina sérica baixa.

Abordagem passo a passo do tratamento

O tratamento visa principalmente reduzir o risco de trombose. Uma estratificação bem aceita para risco trombótico é:[8]

- Baixo risco: pacientes com menos de 60 anos de idade e que nunca tiveram uma trombose
- Risco intermediário: pacientes que seriam de baixo risco, mas têm fatores de risco cardíaco tradicionais como hipertensão, diabetes, hiperlipidemia ou tabagismo
- Alto risco: pacientes com policitemia vera (PV) com mais de 60 anos de idade ou pessoas com antecedentes de trombose.

A distinção importante é feita entre os pacientes de baixo risco, que não precisam de citorredução, e os pacientes de alto risco, que precisam. Como todos os pacientes devem passar por um manejo agressivo dos fatores modificáveis de risco cardíaco, se presentes, na prática, os pacientes de risco intermediário são tratados como de baixo risco.

Outras circunstâncias que merecem atenção especial são leucocitose, trombocitose, gestação e crianças. Alguns aspectos do tratamento são bem aceitos e outros controversos. Não existem evidências de que algum tratamento para a PV diminua de modo eficaz o risco de progressão para uma fase tardia ou leucemia aguda.[9]

Pacientes de risco baixo/intermediário

Na ausência de contraindicações, todos os pacientes de qualquer categoria de risco devem ser tratados com aspirina em baixas doses, que tem diminuído ligeira, mas mensuravelmente o risco trombótico sem aumentar de modo significativo o risco de sangramento.[13] 3[A]Evidence Doses mais altas de aspirina estão associadas a um risco elevado de sangramento.[71] Observações informais têm levado à recomendação de que os pacientes com trombocitose extrema (contagem plaquetária aproximadamente $\geq 1500 \times 10^9/L$ [$1500 \times 10^3/\text{microlitro}$ ou 1.5 milhão/microlitro]) devem evitar aspirina porque, nesse caso, a aspirina aumenta o risco de sangramento decorrente de doenças de von Willebrand adquiridas em decorrência de trombocitose extrema.[2] [72] Não existem dados para dar suporte ao uso de outros agentes antiplaquetários quando a aspirina é contraindicada, exceto em situações clínicas como ataques isquêmicos transitórios, para as quais existem diretrizes.

O valor desejado de hematócrito para flebotomia ou citorredução é $<45\%$. Um ensaio clínico randomizado, que comparou valores-alvo de $<45\%$ versus 45% a 50% , confirmou a importância do controle rígido do hematócrito. Nesse ensaio, mesmo a pequena diferença de 3% no hematócrito mediano resultou em uma diferença significativa no risco de morte cardiovascular ou de trombooses grandes.[40]

A flebotomia induz hematopoiese com limitação de ferro. A deficiência de ferro raramente pode induzir sintomas de fadiga ou retardamento cognitivo. A suplementação de ferro geralmente é contraindicada. No entanto, caso os sintomas sistêmicos de deficiência de ferro exijam isso, uma tentativa curta de reposição de ferro pode ser indicada. Esta tentativa deverá ser monitorada com muito cuidado porque a policitemia recorrente pode surgir rapidamente; apenas um médico experiente deve realizar esse procedimento.

A modificação intensiva dos fatores de risco cardiovascular tradicionais é recomendada em todos os pacientes.[8] [9] Os pacientes devem receber os tratamentos apropriados para diabetes, hiperlipidemia e hipertensão, além de aconselhamento adequado para ajudar no abandono do hábito de fumar.

Pacientes de alto risco

Além do tratamento recomendado para pacientes com risco baixo/intermediário, pacientes de alto risco devem receber terapia citorrredutora.[8] [9] Um hematologista experiente deve supervisionar todas essas terapias. Os pacientes que recebem terapia citorrredutora talvez precisem de menos flebotomia, e o objetivo do tratamento deve ser eliminar a necessidade desse procedimento. Assim como nos pacientes de risco baixo/intermediário, o valor desejado de hematócrito para flebotomia ou citorredução é <45%.[40]

Para a maioria dos pacientes de alto risco, o medicamento de primeira escolha de primeira linha é a hidroxiureia. Geralmente bem tolerada, a hidroxiureia tem mostrado diminuir a taxa de trombose em pacientes de alto risco, embora haja alguma extrapolação dos dados de trombocitemia essencial (TE).[73] [74] [75] 4[B]Evidence A opinião atual e o valor das evidências indicam que a hidroxiureia não é ou é apenas minimamente leucemogênica.[8] [9] [76] [77]

A dose de hidroxiureia é ajustada para que o hematócrito fique <45%. Geralmente, é mais seguro ajustar a dose ao longo de várias semanas. Alguns médicos também ajustam a dose para normalizar a contagem de leucócitos e a contagem plaquetária. As contagens sanguíneas são monitoradas a cada 1 a 2 semanas até ficarem estáveis e, depois, a cada 2 a 3 meses. A hidroxiureia pode ser associada de uma forma incomum a problemas gastrointestinais leves. A reação grave mais comum é a pancitopenia. Úlceras cutâneas raras, febre medicamentosa e toxicidade hepática exigem a descontinuação permanente. Os critérios de consenso formais para resistência ou intolerância à hidroxiureia são:[78]

- Necessidade de flebotomia para manter o hematócrito <45% após 3 meses de pelo menos 2 g/dia de hidroxiureia, ou
- Mieloproliferação não controlada (ou seja, contagem plaquetária >400 x 10⁹/L [400 x 10³/microlitro ou 400,000/microlitro] e contagem de leucócitos >10 x 10⁹/L [10 x 10³/microlitro ou 10,000/microlitro]) após 3 meses de pelo menos 2 g/dia de hidroxiureia, ou
- Falha em reduzir uma esplenomegalia maciça (órgão estendendo-se >10 cm abaixo da margem costal) em mais de 50% conforme medido pela palpação, ou falha em aliviar completamente os sintomas relacionados à esplenomegalia, após 3 meses de pelo menos 2 g/dia de hidroxiureia, ou
- Contagem absoluta de neutrófilos <1.0 x 10⁹/L [1.0 x 10³/microlitro ou 1000/microlitro] ou contagem plaquetária <100 x 10⁹/L (100 x 10³/microlitro ou 100,000/microlitro) ou hemoglobina <100 g/L (10 g/dL) com a menor dose de hidroxiureia necessária para atingir uma resposta clínica e hematológica parcial ou completa,[79] ou
- Presença de úlceras na perna ou outras toxicidades não hematológicas inaceitáveis relacionadas à hidroxiureia, como manifestações mucocutâneas, sintomas gastrointestinais, pneumonite ou febre com qualquer dose de hidroxiureia.

Os pacientes de alto risco que são intolerantes à hidroxiureia devem, se possível, ser tratados com alfainterferona ou ruxolitinibe.[78] [9] [63] [80] 5[B]Evidence As diretrizes consideram a alfainterferona uma alternativa razoável à hidroxiureia;[83] no entanto, a toxicidade com a alfainterferona é comum e pode ser grave.

A alfainterferona peguilada (conhecida como peginterferona) parece ser efetiva (76% a 95% de respostas hematológicas completas [RHCs]) e mais bem tolerada.[82] [84] Um estudo de fase 2, aberto, de acompanhamento em longo prazo mostrou respostas hematológicas duráveis (80%) e moleculares (63%) com a alfapeginterferona 2a, mas 22% dos pacientes descontinuaram a terapia devido à toxicidade.[85] A alfapeginterferona alfa 2a também foi avaliada em um estudo de fase 2 para tratamento de pacientes

com PV resistentes ou não tolerantes à hidroxiureia.[86] A alfapecinterferona 2a mostrou boa eficácia neste cenário, mas as taxas de toxicidade e descontinuação foram elevadas.

Os resultados provisórios de um estudo de fase 3 do tratamento de primeira linha em pacientes de alto risco não encontraram diferença significativa na taxa de RHC entre a alfapecinterferona 2a e hidroxiureia.[87]

A alfapecinterferona peguilada pode induzir remissões clonais (moleculares), incluindo algumas (18% a 19%) que são completas,[82] [84] mas, diferente do que ocorre na leucemia mielogênica crônica, o significado clínico deste achado é desconhecido e o medicamento não parece atingir clones não JAK2 mutantes, como aqueles portadores das mutações no TET2 ou em outros reguladores epigenéticos (por exemplo, ASXL1, EZH2, DNMT3A ou IDH1/2).[88] [89]

Os efeitos adversos comuns da interferona incluem problemas gastrointestinais, febre ou sintomas tipo gripe. Os pacientes também podem desenvolver fraqueza, perda de peso, depressão grave, sintomas cardiovasculares e doença autoimune. Os pacientes devem ser examinados quanto à depressão e outras doenças psiquiátricas antes de começar a tomar interferona, e precisam ser monitorados quanto à toxicidade, incluindo testes regulares de função tireoidiana.

O ruxolitinibe, um inibidor da JAK1/2, é aprovado para uso de segunda linha após a falha da hidroxiureia. Um estudo de fase 3 randomizado (RESPONSE) envolvendo pacientes com PV e esplenomegalia resistentes ou intolerantes à hidroxiureia demonstrou que o ruxolitinibe era superior à terapia padrão, em relação a um ponto final primário composto de controle do hematócrito e redução de volume do baço $\geq 35\%$ (21% vs. 1%, respectivamente, $P < 0.001$).[63] Uma RHC foi alcançada em 24% dos pacientes no grupo do ruxolitinibe e em 9% daqueles no grupo da terapia padrão.[63] Os benefícios do ruxolitinibe foram mantidos por 80 semanas.[90] Um estudo de fase 3 randomizado semelhante com pacientes sem esplenomegalia palpável, observou que o ruxolitinibe é significativamente superior à terapia padrão em termos de controle do hematócrito (62% vs. 19%).[91] Fazer a troca da hidroxiureia para ruxolitinibe em pacientes com PV com sintomas persistentes mas com contagens sanguíneas controladas, não melhorou os sintomas relacionados com a PV.[92]

Há relatos de remissão molecular completa com ruxolitinibe em uma minoria de pacientes com PV.[93] No estudo RESPONSE, a alteração média na carga alélica JAK2 V617F, desde o início até 32 semanas, foi de -12.2% no grupo do ruxolitinibe e de 1.2% no grupo da terapia padrão.[63] Em uma análise de acompanhamento do estudo RESPONSE, a alteração média na carga alélica JAK2 V617F, desde o início até 208 semanas (4 anos), foi de -40.0% para pacientes randomizados para ruxolitinibe.[94] Para pacientes que passaram do tratamento padrão para o ruxolitinibe, a alteração média na carga alélica JAK2 V617F foi de -13.0% em 176 semanas (3.4 anos). No entanto, a relação entre alterações na carga alélica de JAK2 mutado e desfechos clínicos na PV ainda não está clara.[94]

Terapia de resgate para pacientes de alto risco:

Opções para pacientes incapazes de tolerar medicamentos de primeira e segunda linha são limitados.

Fósforo radioativo ou bussulfano podem ser considerados para pacientes intolerantes a medicamentos de primeira e segunda linha, ou de idade muito avançada, ou com uma expectativa de vida curta.[80] Constatou-se que o tratamento com fósforo radioativo está associado a um alto risco de transformação leucêmica em diversos estudos.[76] [95] [96] A leucemogenicidade do bussulfano não é clara, uma vez que estudos relataram resultados conflitantes.[11] [76] [77] [96] [97] O fósforo radioativo requer uma dosagem especial sob a supervisão de um especialista em medicina nuclear e de um hematologista.

Pacientes com leucocitose

Os dados sugerem uma correlação entre uma contagem leucocitária elevada e o risco de trombose na PV e na TE:[12] [44] [45] no entanto, ainda há incertezas.[98] [99] Alguns médicos tentam usar a hidroxiureia para normalizar a contagem leucocitária nos pacientes de alto risco, embora esta abordagem não tenha sido avaliada em ensaios clínicos prospectivos. Não há evidência para dar suporte ao uso de citorredução de uma contagem de leucócitos elevada em pacientes de risco baixo e intermediário.[9]

Pacientes com trombocitose

A terapia citorredutora é sugerida se a contagem de plaquetas for extremamente alta ($>1500 \times 10^9/L$ [$1500 \times 10^3/\text{microlitro}$ ou 1.5 milhão/microlitro]), pois isso pode estar associado a um aumento do risco de sangramento devido à doença de von Willebrand adquirida. No cenário agudo, a flebotomia pode ser combinada com terapia citorredutora para obter controle rápido do hematócrito.[97] Dados sugerem que a aspirina não deve ser usada até que a contagem plaquetária esteja controlada a $<1000 \times 10^9/L$ ($1000 \times 10^3/\text{microlitro}$ ou 1 milhão/microlitro) ou se a atividade do cofator de ristocetina for $<30\%$, pois aumenta o risco de sangramento.[2] [72] [97] [100] Nunca demonstrou-se que qualquer nível de trombocitose estivesse correlacionado com precisão ao risco de trombose.[43] [44] [45] Portanto, não é possível defender o controle rigoroso de plaquetas a um determinado nível para essa finalidade.[8] [9] A experiência anedótica em pacientes com trombose aguda ou sangramento grave e contagens plaquetárias extremamente altas ($>1500 \times 10^9/L$ [$1500 \times 10^3/\text{microlitro}$ ou 1.5 milhão/microlitro]) sugere uma possível função da plaquetaférese nesses pacientes.

Pacientes gestantes

Por conta da idade avançada dos pacientes com PV, a PV é menos comum na gestação que a TE.[101] As pacientes são classificadas de acordo com o risco e recebem todos os tratamentos apropriados para a categoria de risco em questão. Todas as pacientes devem ser bem controladas (hematócrito $<45\%$) antes da gestação, e sob os cuidados de um hematologista e um obstetra experiente em cuidados de alto risco. Se o controle agudo do hematócrito for necessário durante a gestação (o que é menos provável devido ao aumento do volume plasmático), a flebotomia criteriosa talvez seja apropriada. Para pacientes de alto risco que precisam de terapia citorredutora, a alfainterferona é o medicamento de primeira escolha.[8] A menos que seja contraindicado, é apropriado tratar as pacientes de baixo risco com aspirina durante a gestação e 6 semanas de heparina de baixo peso molecular (HBPM) profilática pós-parto.[9] Em mulheres com história de complicações graves da gestação ou trombose, a HBPM deve ser usada durante toda a gestação e a alfainterferona deve ser usada conforme necessário para controlar o hematócrito ou a trombocitose extrema.[102]

Crianças

Como a PV é muito rara em crianças, existem poucas evidências para orientar o tratamento. A opinião de especialistas sugere que o principal desafio em crianças e jovens adultos com PV ou TE é evitar a recorrência de tromboes grandes escolhendo os pacientes que, por fim, podem beneficiar com a terapia citorredutora e antitrombótica sem aumentar a incidência dos efeitos colaterais induzidos por medicamento. Em pacientes assintomáticos de baixo risco, nenhuma terapia é prescrita, enquanto, nos pacientes de alto risco, aspirina em baixas doses pode ser usada.[103] A hidroxiureia e a alfainterferona podem ser usadas como último recurso em pacientes de alto risco, mas a terapia citorredutora é raramente indicada. Os efeitos adversos da alfainterferona, como síndrome semelhante à gripe, sintomas neuropsiquiátricos e fenômenos autoimunes, podem ser particularmente perigosos para crianças, e

deve-se ter cautela ao prescrever aspirina para crianças abaixo de 12 anos de idade por conta do risco da síndrome de Reye.[103]

Visão geral do tratamento

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

Agudo		(resumo)
adultos não gestantes: risco baixo/intermediário de trombose sem trombocitose acentuada		
	1a	flebotomia
	mais	aspirina em baixas doses
	mais	manejo intensivo de fatores de risco cardiovascular
adultos não gestantes: alto risco de trombose sem trombocitose acentuada		
	1a	terapia citorrredutora
	adjunto	flebotomia
	mais	aspirina em baixas doses
	mais	manejo intensivo de fatores de risco cardiovascular
adultos não gestantes: com trombocitose acentuada		
	1a	terapia citorrredutora
	adjunto	flebotomia
	mais	aspirina em baixas doses pós-redução das plaquetas
	mais	manejo intensivo de fatores de risco cardiovascular
gestante		
	1a	flebotomia
	mais	aspirina em baixas doses
	mais	heparina de baixo peso molecular pós-parto
■ com alto risco de trombose	mais	terapia citorrredutora
crianças		

Agudo (resumo)	
.....	1a consulta com especialista
Em curso (resumo)	
adultos não gestantes: intolerantes a outras terapias (incluindo hidroxiureia, ruxolitinibe e interferona), ou com idade muito avançada ou com baixa expectativa de vida	
.....	1a considerar fósforo radioativo ou bussulfano

Opções de tratamento

Agudo

adultos não gestantes: risco baixo/
intermediário de trombose sem
trombocitose acentuada

1a

flebotomia

» Os pacientes com risco baixo de trombose são aqueles que têm <60 anos de idade e nunca tiveram trombose. Os pacientes de risco intermediário são aqueles que seriam de baixo risco, mas têm fatores de risco cardíaco tradicionais como hipertensão, diabetes, hiperlipidemia ou tabagismo. Os pacientes sem trombocitose acentuada são aqueles com contagem plaquetária $<1500 \times 10^9/L$ ($1500 \times 10^3/\text{microlitro}$ ou 1.5 milhão/microlitro).

» A flebotomia induz hematopoiese com limitação de ferro. A deficiência de ferro raramente pode induzir sintomas de fadiga ou retardamento mental. A suplementação de ferro geralmente é contraindicada, a não ser que sintomas sistêmicos de deficiência de ferro exijam isso e, nesse caso, uma tentativa curta de reposição de ferro pode ser indicada. Se uma tentativa curta de reposição de ferro for indicada, ela deverá ser monitorada com muito cuidado porque a policitemia recorrente pode surgir rapidamente. Observe que apenas um médico experiente deve realizar esse procedimento.

» Duas vezes por semana (dias alternados se o hematócrito for $\geq 60\%$), 250 a 500 mL de sangue são substituídos por soro fisiológico até o valor do hematócrito ser $<45\%$. [8] [9] [40]

» A tolerância do paciente à flebotomia deve ser avaliada. A retirada de 350 a 450 mL de sangue é bem tolerada em indivíduos jovens. No entanto, deve-se ter cuidado ao retirar sangue de pessoas idosas ou enfermas, e deve-se proceder lentamente. Muitos pacientes talvez precisem de tratamento intermitente em longo prazo.

mais

aspirina em baixas doses

Opções primárias

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

» Todos os pacientes, a não ser que haja contraindicações ou plaquetas $>1500 \times 10^9/L$ ($1500 \times 10^3/\text{microlitro}$ ou 1.5 milhão/

Agudo

microlitro),^[97] recebem aspirina em baixas doses diárias, pois demonstrou-se que isso diminui o risco de trombose sem aumentar significativamente o risco de sangramento.^[13] [3\[A\]Evidence](#)

» Não existem dados para dar suporte ao uso de outros agentes antiplaquetários quando a aspirina é contraindicada, exceto em situações clínicas como ataques isquêmicos transitórios (AIT), para as quais existem diretrizes.

» O tratamento deve ser contínuo a menos que exista ou surja uma contraindicação.

mais

manejo intensivo de fatores de risco cardiovascular

» Os pacientes devem receber os tratamentos apropriados para diabetes, hiperlipidemia e hipertensão, além de aconselhamento adequado para ajudar no abandono do hábito de fumar.

adultos não gestantes: alto risco de trombose sem trombocitose acentuada

1a

terapia citorredutora

Opções primárias

» **hidroxiureia**: 500-1000 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, ajustar de acordo com a resposta, máximo de 2000 mg/dia administrados em 1-3 doses fracionadas; consulte um especialista para obter orientação adicional quanto à dose

Opções secundárias

» **ruxolitinibe**: 10 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 50 mg/dia
É necessária uma dose inicial mais baixa de 5 mg, duas vezes ao dia, em pacientes tratados com da CYP3A4.

OU

» **alfapeginterferona 2a**: 45 microgramas por via subcutânea uma vez por semana inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 180 microgramas/semana

» Os pacientes com alto risco de trombose têm 60 anos de idade ou mais, ou aqueles com qualquer história de trombose. Os pacientes

Agudo

sem trombocitose acentuada são aqueles com contagem plaquetária $<1500 \times 10^9/L$ ($1500 \times 10^3/\text{microlitro}$ ou 1.5 milhão/microlitro).

» O tratamento citorredutor é a base do tratamento de pacientes de alto risco, com o objetivo de substituir a flebotomia em longo prazo. Nos casos agudos, a flebotomia pode ser usada para atingir o controle rápido do hematócrito, junto com a terapia citorredutora.

» A hidroxiureia é o medicamento de primeira linha na maioria dos pacientes.[80] A dose é ajustada para que o hematócrito fique $<45\%$. [40] Geralmente, é mais seguro ajustar a dose ao longo de várias semanas. Alguns médicos também ajustam a dose para normalizar a contagem de leucócitos e a contagem plaquetária.

» As contagens sanguíneas são monitoradas a cada 1 a 2 semanas até ficarem estáveis e, depois, a cada 2 a 3 meses.

» Pacientes intolerantes à hidroxiureia[78] devem, se possível, ser tratados com alfainterferona ou ruxolitinibe.[9] [63] [80] 5[B]Evidence

» As diretrizes consideram a alfainterferona uma alternativa razoável à hidroxiureia;[83] no entanto, a toxicidade com a alfainterferona é comum e pode ser grave. A alfainterferona peguilada (conhecida como peginterferona) demonstrou respostas hematológicas e moleculares duradouras e parece ser melhor tolerada que a alfainterferona.[82] [84] [85] No entanto, houve 22% de descontinuações do tratamento devido à toxicidade em um estudo de fase 2 aberto com acompanhamento em longo prazo.[85] A alfapeginterferona 2a também demonstrou boa eficácia em pacientes com policitemia vera (PV) resistentes ou intolerantes à hidroxiureia, mas as taxas de toxicidade e descontinuação foram elevadas.[86]

» Os efeitos adversos comuns da interferona incluem problemas gastrointestinais, febre ou sintomas tipo gripe. Os pacientes também podem desenvolver fraqueza, perda de peso, depressão grave, sintomas cardiovasculares e doença autoimune. Os pacientes devem ser examinados quanto à depressão e outras doenças psiquiátricas antes de começar a tomar interferona, e precisam ser monitorados quanto à toxicidade, incluindo testes regulares de função tireoidiana.

Agudo

» O ruxolitinibe, um inibidor da JAK1/2, é aprovado para uso de segunda linha após a falha da hidroxiureia. Estudos de fase 3 constataram que o ruxolitinibe foi superior à terapia padrão em termos de controle de hematócrito, diminuição do volume esplênico e alívio dos sintomas associados à PV, como o prurido.[\[63\]](#) [\[90\]](#) [\[91\]](#)

adjunto flebotomia

» Nos casos agudos, a flebotomia pode ser usada para atingir o controle rápido do hematócrito, junto com a terapia citorrredutora.

» A flebotomia induz hematopoiese com limitação de ferro. A deficiência de ferro raramente pode induzir sintomas de fadiga ou retardamento mental. A suplementação de ferro geralmente é contraindicada, a não ser que sintomas sistêmicos de deficiência de ferro exijam isso e, nesse caso, uma tentativa curta de reposição de ferro pode ser indicada. Se uma tentativa curta de reposição de ferro for indicada, ela deverá ser monitorada com muito cuidado porque a policitemia recorrente pode surgir rapidamente. Observe que apenas um médico experiente deve realizar esse procedimento.

» Duas vezes por semana (dias alternados se o hematócrito for $\geq 60\%$), 250 a 500 mL de sangue são substituídos por soro fisiológico até o valor do hematócrito ser $< 45\%$.[\[8\]](#) [\[9\]](#) [\[40\]](#)

» A tolerância do paciente à flebotomia deve ser avaliada. A retirada de 350 a 450 mL de sangue é bem tolerada em indivíduos jovens. No entanto, deve-se ter cuidado ao retirar sangue de pessoas idosas ou enfermas, e deve-se proceder lentamente. Alguns pacientes talvez precisem de tratamento intermitente em longo prazo.

mais aspirina em baixas doses

Opções primárias

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

» Todos os pacientes, a não ser que haja contraindicações ou plaquetas $> 1500 \times 10^9/L$ ($1500 \times 10^3/\text{microlitro}$ ou 1.5 milhão/microlitro),[\[97\]](#) devem receber aspirina em baixas doses diárias, pois demonstrou-se que isso diminui o risco de trombose sem aumentar significativamente o risco de sangramento.[\[13\]](#) [3\[A\]Evidence](#)

Agudo

mais

» Não existem dados para dar suporte ao uso de outros agentes antiplaquetários quando a aspirina é contraindicada, exceto em situações clínicas como ataques isquêmicos transitórios (AIT), para as quais existem diretrizes.

» O tratamento deve ser contínuo a menos que exista ou surja uma contraindicação.

manejo intensivo de fatores de risco cardiovascular

» Os pacientes devem receber os tratamentos apropriados para diabetes, hiperlipidemia e hipertensão, além de aconselhamento adequado para ajudar no abandono do hábito de fumar.

adultos não gestantes: com trombocitose acentuada

1a

terapia citorredutora

Opções primárias

» **hidroxiureia**: 500-1000 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, ajustar de acordo com a resposta, máximo de 2000 mg/dia administrados em 1-2 doses fracionadas; consulte um especialista para obter orientação adicional quanto à dose

Opções secundárias

» **ruxolitinibe**: 10 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 50 mg/dia
É necessária uma dose inicial mais baixa de 5 mg, duas vezes ao dia, em pacientes tratados com da CYP3A4.

OU

» **alfapectinterferona 2a**: 45 microgramas por via subcutânea uma vez por semana inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 180 microgramas/semana

» Os pacientes com trombocitose acentuada (contagem plaquetária $>1500 \times 10^9/L$ [$1500 \times 10^3/\text{microlitro}$ ou 1.5 milhão/microlitro]) devem receber terapia citorredutora para reduzir a contagem plaquetária até $<1500 \times 10^9/L$ ($1500 \times 10^3/\text{microlitro}$ ou 1.5 milhão/microlitro).

» Nos casos agudos, a flebotomia pode ser usada para atingir o controle rápido do hematócrito, junto com a terapia citorredutora.

Agudo

» A hidroxiureia é o medicamento de primeira linha na maioria dos pacientes.[80] A dose é ajustada para que o hematócrito fique <45%. [40] Geralmente, é mais seguro ajustar a dose ao longo de várias semanas. Alguns médicos também ajustam a dose para normalizar a contagem de leucócitos e a contagem plaquetária.

» As contagens sanguíneas são monitoradas a cada 1 a 2 semanas até ficarem estáveis e, depois, a cada 2 a 3 meses.

» Pacientes intolerantes à hidroxiureia[78] devem, se possível, ser tratados com alfainterferona ou ruxolitinibe.[9] [63] [80] 5[B]Evidence

» As diretrizes consideram a alfainterferona uma alternativa razoável à hidroxiureia;[83] no entanto, a toxicidade com a alfainterferona é comum e pode ser grave. A alfainterferona peguilada (conhecida como peginterferona) demonstrou respostas hematológicas e moleculares duradouras e parece ser melhor tolerada que a alfainterferona.[82] [84] [85] No entanto, houve 22% de descontinuações do tratamento devido à toxicidade em um estudo de fase 2 aberto com acompanhamento em longo prazo.[85] A alfapeginterferona 2a também demonstrou boa eficácia em pacientes com policitemia vera (PV) resistentes ou intolerantes à hidroxiureia, mas as taxas de toxicidade e descontinuação foram elevadas.[86]

» Os efeitos adversos comuns da interferona incluem problemas gastrointestinais, febre ou sintomas tipo gripe. Os pacientes também podem desenvolver fraqueza, perda de peso, depressão grave, sintomas cardiovasculares e doença autoimune. Os pacientes devem ser examinados quanto à depressão e outras doenças psiquiátricas antes de começar a tomar interferona, e precisam ser monitorados quanto à toxicidade, incluindo testes regulares de função tireoidiana.

» O ruxolitinibe, um inibidor da JAK1/2, é aprovado para uso de segunda linha após a falha da hidroxiureia. Estudos de fase 3 constataram que o ruxolitinibe foi superior à terapia padrão em termos de controle de hematócrito, diminuição do volume esplênico e alívio dos sintomas associados à PV, como o prurido.[63] [91] [90]

adjunto flebotomia

Agudo

» Nos casos agudos, a flebotomia pode ser usada para atingir o controle rápido do hematócrito, junto com a terapia citorrredutora.

» A flebotomia induz hematopoiese com limitação de ferro. A deficiência de ferro raramente pode induzir sintomas de fadiga ou retardamento mental. A suplementação de ferro geralmente é contraindicada, a não ser que sintomas sistêmicos de deficiência de ferro exijam isso e, nesse caso, uma tentativa curta de reposição de ferro pode ser indicada. Se uma tentativa curta de reposição de ferro for indicada, ela deverá ser monitorada com muito cuidado porque a policitemia recorrente pode surgir rapidamente. Observe que apenas um médico experiente deve realizar esse procedimento.

» Duas vezes por semana (dias alternados se o hematócrito for $\geq 60\%$), 250 a 500 mL de sangue são substituídos por soro fisiológico até o valor do hematócrito ser $<45\%$.^{[8] [9] [40]}

» A tolerância do paciente à flebotomia deve ser avaliada. A retirada de 350 a 450 mL de sangue é bem tolerada em indivíduos jovens. No entanto, deve-se ter cuidado ao retirar sangue de pessoas idosas ou enfermas, e deve-se proceder lentamente. Alguns pacientes talvez precisem de tratamento intermitente em longo prazo.

mais

aspirina em baixas doses pós-redução das plaquetas

Opções primárias

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

» Assim que a contagem de plaquetas estiver reduzida para $<1000 \times 10^9/L$ ($1000 \times 10^3/\text{microlitro}$ ou 1.0 milhão/microlitro),^[97] os pacientes devem receber aspirina em baixas doses diárias, pois demonstrou-se que isso diminui o risco de trombose sem aumentar significativamente o risco de sangramento.^{[13] 3[A]Evidence}

» Não existem dados para dar suporte ao uso de outros agentes antiplaquetários quando a aspirina é contraindicada, exceto em situações clínicas como ataques isquêmicos transitórios (AIT), para as quais existem diretrizes.

» O tratamento deve ser contínuo a menos que exista ou surja uma contraindicação.

Agudo

mais

manejo intensivo de fatores de risco cardiovascular

» Os pacientes devem receber os tratamentos apropriados para diabetes, hiperlipidemia e hipertensão, além de aconselhamento adequado para ajudar no abandono do hábito de fumar.

gestante

1a

flebotomia

» A flebotomia deve ser realizada somente sob a supervisão obstétrica e hematológica para garantir que a mãe e o feto tolerem com segurança a flebotomia durante a gestação.

mais

aspirina em baixas doses

Opções primárias

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

» As pacientes grávidas são classificadas de acordo com o risco de desenvolver trombose. Todos os pacientes, a não ser que haja contraindicações ou plaquetas $>1500 \times 10^9/L$ ($1500 \times 10^3/\text{microlitro}$ ou 1.5 milhão/ microlitro),^[97] devem receber aspirina em baixas doses diárias, pois demonstrou-se que isso diminui o risco de trombose sem aumentar significativamente o risco de sangramento.^[13]
3[A]Evidence

» Não existem dados para dar suporte ao uso de outros agentes antiplaquetários quando a aspirina é contraindicada, exceto em situações clínicas como ataques isquêmicos transitórios (AIT), para as quais existem diretrizes.

» O tratamento deve ser contínuo a menos que exista ou surja uma contraindicação.

mais

heparina de baixo peso molecular pós-parto

Opções primárias

» **enoxaparina**: 40 mg por via subcutânea uma vez ao dia

OU

» **dalteparina**: 5000 unidades internacionais por via subcutânea uma vez ao dia

» As pacientes grávidas devem ser classificadas por risco e receber todos os tratamentos

Agudo

■ com alto risco de trombose

mais

apropriados para a categoria de risco em questão.

» A menos que haja contraindicações, é razoável e apropriado tratar as pacientes de baixo risco com 6 semanas de heparina de baixo peso molecular profilática pós-parto.[9]

» Não existem dados para indicar quais heparinas de baixo peso molecular são melhores nessas pacientes.

terapia citorredutora

Opções primárias

» [alfapeginterferona 2a](#): consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» [alfainterferona 2b](#): consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Para pacientes grávidas que também têm alto risco de trombose, a alfainterferona é a terapia citorredutora de primeira escolha.[8] Nessas pacientes, é razoável o uso de heparina de baixo peso molecular durante toda a gestação e considerar o uso de alfainterferona para controlar o hematócrito ou a trombocitose extrema.[102]

» Os efeitos adversos comuns da interferona incluem problemas gastrointestinais, febre ou sintomas tipo gripe. Os pacientes também podem desenvolver fraqueza, perda de peso, depressão grave, sintomas cardiovasculares e doença autoimune. Os pacientes devem ser examinados quanto à depressão e outras doenças psiquiátricas antes de começar a tomar interferona, e precisam ser monitorados quanto à toxicidade, incluindo testes regulares de função tireoidiana.

» Cuidados obstétricos de alto risco são fortemente recomendados.

crianças

1a

consulta com especialista

» Como a policitemia vera (PV) é muito rara em crianças, existem poucas evidências para orientar o tratamento. A opinião de especialistas sugere que o principal desafio em crianças e jovens adultos com PV ou trombocitemia essencial é evitar a recorrência de trombooses

Agudo

grandes escolhendo os pacientes que, por fim, podem beneficiar com a terapia citorrredutora e antitrombótica sem aumentar a incidência dos efeitos colaterais induzidos por medicamento. Tratamento não é prescrito para crianças assintomáticas e de baixo risco.[103] A aspirina em baixa dose pode ser usada em crianças de alto risco.[103] A hidroxiureia e a alfainterferona podem ser usadas como último recurso em pacientes de alto risco, mas a terapia citorrredutora é raramente indicada.

» Os efeitos adversos da alfainterferona, como síndrome semelhante à gripe, sintomas neuropsiquiátricos e fenômenos autoimunes, podem ser particularmente perigosos para crianças, e deve-se ter cautela ao prescrever aspirina para crianças abaixo de 12 anos de idade por conta do risco da síndrome de Reye.[103] Consulte um especialista para obter orientação.

Em curso

adultos não gestantes: intolerantes a outras terapias (incluindo hidroxiureia, ruxolitinibe e interferona), ou com idade muito avançada ou com baixa expectativa de vida

1a considerar fósforo radioativo ou bussulfano

Opções primárias

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

OU

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

» Fósforo radioativo ou bussulfano podem diminuir o risco de trombose, mas o fósforo radioativo está associado a um alto risco de transformação leucêmica.[76] [95] [96] A leucemogenicidade do bussulfano não é clara, uma vez que estudos relataram resultados conflitantes.[11] [76] [77] [96] [97]

» O fósforo radioativo requer uma dosagem especial sob a supervisão de um especialista em medicina nuclear e de um hematologista.

Novidades

Alfaropeginterferona 2b

Esta é uma nova alfainterferona monopeguilada 2b com meia-vida de longa eliminação que permite a administração a cada 2 semanas. Um estudo de fase 3 (compreendendo uma fase randomizada de 12 meses e uma fase de extensão aberta de 12 meses) demonstrou taxas de resposta hematológica completas e melhoradas com alfaropeginterferona 2b (70.5%) em comparação com hidroxiureia (49.3%) em pacientes com policitemia vera (PV) (sem terapia citorredutora prévia ou com tratamento prévio com hidroxiureia por até 3 anos).[\[104\]](#)

Antagonistas de proteína murina de duplo minuto-2 (MDM2)

Antagonistas de MDM2 inibem a interação p53-MDM2, o que leva à apoptose de células tumorais mediada por p53. A idasanutlina, antagonista de MDM2, está sendo estudada em pacientes com PV de alto risco ou trombocitopenia essencial positiva para JAK2 V617F, que falharam em pelo menos um tratamento prévio.[\[105\]](#) Os resultados iniciais foram promissores.[\[106\]](#)

Recomendações

Monitoramento

Geralmente, o monitoramento em longo prazo desse distúrbio requer a orientação e a supervisão de um hematologista experiente. As contagens sanguíneas são monitoradas regularmente para garantir um controle adequado. Os pacientes que recebem terapia citorrredutora precisam monitorar a contagem sanguínea a cada 1 a 2 semanas no início do tratamento até se estabilizarem e, depois, a cada 2 a 3 meses. As complicações e os efeitos adversos da terapia são monitorados ao mesmo tempo. Critérios de resposta foram estabelecidos para o tratamento.^[79] A resposta completa é definida como:

- Resolução durável (pelo menos 12 semanas) dos sinais relacionados à doença, incluindo hepatoesplenomegalia palpável, grande melhora dos sintomas (diminuição de ≥ 10 pontos na avaliação do sintoma de neoplasia mieloproliferativa a partir do escore total de sintomas),^[111] e
- Remissão durável (durando pelo menos 12 semanas) do hemograma periférico, definido como hematócrito $< 45\%$ sem flebotomias, contagem plaquetária $\leq 400 \times 10^9/L$ ($400 \times 10^3/\text{microlitro}$ ou $400,000/\text{microlitro}$) e contagem leucocitária $< 10 \times 10^9/L$ ($10 \times 10^3/\text{microlitro}$ ou $10,000/\text{microlitro}$), e
- Sem doença progressiva e ausência de qualquer evento hemorrágico ou trombótico, e
- Remissão histológica da medula óssea, definida como a presença de normoceluridade ajustada à idade, desaparecimento da hiperplasia de todas as linhagens e ausência de fibrose reticulínica de grau > 1 .

O preenchimento dos 3 primeiros critérios acima sem remissão histológica da medula óssea, definida como a persistência de hiperplasia de todas as linhagens, constitui uma remissão parcial.

A progressão para mielofibrose pós-policitemia vera (PV) é definida como:^[110]

- Critérios obrigatórios:
 - Documentação de um diagnóstico prévio de PV conforme definido pelos critérios da OMS
 - Fibrose da medula óssea grau 2-3 (na escala 0-3)^[112] ou grau 3-4 (na escala 0-4).^[113]
- Critérios adicionais (2 são obrigatórios):
 - Anemia ou perda sustentada do requisito de flebotomia (na ausência de terapia citorrredutora) ou tratamento citorrredutor para eritrocitose
 - Um quadro de sangue periférico leucoeritroblástico
 - O aumento da esplenomegalia, definido como um aumento na esplenomegalia palpável de ≥ 5 cm (distância da ponta do baço a partir da margem costal esquerda) ou a aparência de uma nova esplenomegalia palpável
 - Desenvolvimento de ≥ 1 de 3 sintomas constitucionais: $> 10\%$ de perda de peso em 6 meses, sudorese noturna, febre inexplicada ($> 37.5^\circ\text{C}$).

A avaliação de risco é um processo contínuo, e o desenvolvimento de características de alto risco requer uma terapia mais intensiva.

Instruções ao paciente

Pode-se assegurar que, embora a policitemia vera seja uma doença crônica, geralmente não é um problema agudo. No entanto, ela requer monitoramento e tratamento criteriosos.

Os pacientes precisam saber que a potencial complicação mais comum é a trombose. Eles também precisam saber sobre outras possíveis complicações, como sangramento e a pequena probabilidade de leucemia aguda.

Os pacientes podem ser informados de que uma grande quantidade de pesquisas está em andamento para ajudar a encontrar as causas deste distúrbio e definir melhores tratamentos.

É possível tranquilizar o paciente informando que essa doença geralmente não afeta famílias, embora possa haver um risco ligeiramente superior caso uma pessoa tenha um membro da família afetado.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
leucemia relacionada à terapia	longo prazo	média
<p>O fósforo radioativo está associado a um maior risco de transformação leucêmica.[76] [95] [96]</p> <p>Os estudos são controversos em relação à leucemogenicidade em longo prazo do bussulfano.[11] [76] [77] [96] [97]</p> <p>Esse risco torna essas terapias proibitivas em todos os pacientes, exceto naqueles com intolerância a outros agentes (incluindo hidroxiureia, ruxolitinibe e interferona), ou com idade muito avançada ou com baixa expectativa de vida de até alguns anos.[80]</p>		
fase tardia (mielofibrose pós-policitemica)	longo prazo	baixa
<p>A doença na fase tardia é chamada de mielofibrose pós-policitemica.[110] Uma marca característica dessa mudança é o desenvolvimento de anemia. Além disso, os pacientes desenvolvem maior fibrose da medula e, geralmente, o baço fica muito maior.[61] Presume-se que isso acontece por causa da evolução clonal da doença.</p> <p>A contagem de leucócitos e a contagem plaquetária podem aumentar ou cair para níveis subnormais. Os cuidados de um hematologista são necessários. O tratamento geralmente é paliativo, embora o transplante alogênico de células-tronco possa ser curativo em raros pacientes em condições de serem submetidos ao procedimento. Não existem evidências de que algum tratamento para policitemia vera diminua de modo eficaz o risco de progressão para uma fase tardia ou leucemia aguda.</p>		
leucemia aguda	longo prazo	baixa

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<p>A leucemia aguda pode ser uma característica da história natural da doença. O prognóstico é desfavorável.</p> <p>Não existem evidências de que algum tratamento para a policitemia vera (PV) diminua de modo eficaz o risco de progressão para leucemia ou fase tardia.</p> <p>Embora seja apropriado considerar a terapia para a leucemia de acordo com a idade e o status funcional do paciente, a leucemia aguda pós-PV geralmente é bastante resistente à terapia e a probabilidade de remissão prolongada é baixa.</p> <p>O transplante alogênico de células-tronco pode ser considerado em raros pacientes em condições de serem submetidos ao procedimento.</p>		
leucemogenicidade associada à hidroxiureia	longo prazo	baixa
<p>A opinião atual e o valor das evidências indicam que a hidroxiureia não é ou é apenas minimamente leucemogênica.[8] [9] [76] [77]</p>		
trombose	variável	média
<p>Não está claro por que a trombose ocorre. Pode estar relacionada à hiperviscosidade e/ou leucocitose.[38] [12]</p> <p>Os eventos trombóticos mais comuns são infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e trombose venosa profunda. Os coágulos também podem ocorrer em locais incomuns.</p> <p>Qualquer trombose que surja nos casos de policitemia vera deve ser tratada de acordo com as diretrizes padrão, em associação com citorredução apropriada, de preferência sob a orientação de um hematologista experiente.</p> <p>A experiência anedótica em pacientes com trombozes agudas e contagens plaquetárias extremamente altas (talvez $\geq 1500 \times 10^9/L$ [$1500 \times 10^9/\text{microlitro}$ ou 1.5 milhão/microlitro]) sugere uma possível função da plaquetaférese. Nesse caso, existem dados de que a aspirina não deve ser usada porque aumenta o risco de sangramento.[97]</p>		
pancitopenia associada à hidroxiureia	variável	média
<p>A reação grave mais comum é a pancitopenia.</p> <p>Com o monitoramento apropriado da contagem sanguínea, o risco diminui.</p>		
toxicidade associada à alfainterferona	variável	média
<p>A toxicidade é comum e pode ser grave.</p> <p>As toxicidades comuns incluem problemas gastrointestinais, febre e sintomas tipo gripe. Também incluem fraqueza, perda de peso, depressão grave, sintomas cardiovasculares e doença autoimune.</p> <p>A interferona peguilada parece ser mais bem tolerada.[82] [84]</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
prurido	variável	média
O tratamento pode ser difícil, embora, às vezes, medicamentos anti-histamínicos e outros tratamentos sejam bem-sucedidos. A interferona pode ser efetiva, assim como o ruxolitinibe.[62] [9]		
hemorragia	variável	baixa
<p>As complicações de sangramento não são comuns, mas podem ser graves, incluindo sangramento gastrointestinal e cerebral.</p> <p>Não está claro por que a hemorragia ocorre.</p> <p>Em alguns casos, a hemorragia pode estar relacionada a trombocitose extrema (contagem plaquetária $>1500 \times 10^9/L$ [$1500 \times 10^3/\text{microlitro}$ ou 1.5 milhão/microlitro]).</p> <p>A terapia antiagregante plaquetária (incluindo aspirina em baixas doses) e anticoagulante é interrompida.[8] [97]</p> <p>A síndrome de von Willebrand adquirida também pode ocorrer com contagens plaquetárias quase normais;[100] portanto, a avaliação da atividade do cofator de ristocetina deve ser realizada na presença de sangramento anormal, independentemente da contagem plaquetária, e a aspirina deverá ser interrompida se o valor for $<30\%$.[97]</p> <p>A citorredução é recomendada se a contagem plaquetária for $>1500 \times 10^9/L$ ($1500 \times 10^3/\text{microlitro}$ ou 1.5 milhão/microlitro).</p> <p>É necessária a consulta com hematologista.</p>		
eritromelalgia grave	variável	baixa
Os pacientes com eritromelalgia grave (sintomas debilitantes) devem ser tratados com aspirina, a não ser que exista alguma contraindicação.[8] [108] [109]		

Prognóstico

Devido à divergência dos dados, é difícil ser específico sobre a perspectiva de desfecho em longo prazo. Ele pode existir como um distúrbio indolente e costuma ser compatível com uma vida quase normal por muitos anos, mas os riscos de leucemia, policitemia vera (PV) na fase tardia (mielofibrose pós-policitêmica) e trombose grave estão sempre presentes.[61] Um estudo internacional em 1545 pacientes com PV estabeleceu escores de risco de acordo com a idade, a contagem de leucócitos e a história de trombose venosa:[11]

- Baixo (sobrevida mediana de 27.8 anos)
- Intermediário (sobrevida mediana de 18.9 anos)
- Alto (sobrevida mediana de 10.9 anos).

Nesse modelo, 5 pontos foram atribuídos à idade ≥ 67 anos, 2 pontos à idade entre 57 e 66 anos, e 1 ponto à contagem leucocitária $\geq 15 \times 10^9/L$ ($15 \times 10^3/\text{microlitro}$ ou 15,000/microlitro) e presença de trombose venosa.

A sobrevida mediana para toda a população do estudo foi projetada em 18.9 anos, mas quando a análise foi restrita ao centro com os dados de sobrevida mais maduros (44% dos pacientes acompanhados até a morte), a sobrevida mediana foi de apenas 14.1 anos.^[11] Em vários estudos amplos, as causas mais comuns de morte em pacientes com PV foram doença com complicações cardiovasculares^{[12] [107]} e transformação para leucemia mieloide aguda.^{[12] [76] [95]}

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

Publicado por: European Society for Medical Oncology

Última publicação em:
2015

Amendment to the diagnosis, investigation and management of polycythaemia/erythrocytosis

Publicado por: British Committee for Standards in Haematology

Última publicação em:
2007

Guidelines for the diagnosis, investigation and management of polycythaemia/erythrocytosis

Publicado por: British Committee for Standards in Haematology

Última publicação em:
2005

Internacional

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

Publicado por: World Health Organization

Última publicação em:
2016

Asia

Guidelines for the management of myeloproliferative neoplasms

Publicado por: Korean Society of Hematology

Última publicação em:
2015

Diretrizes de tratamento

Europa

Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet

Publicado por: European LeukemiaNet

Última publicação em:
2018

Europa

Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

Publicado por: European Society for Medical Oncology

Última publicação em:
2015

Guidelines for the diagnosis, investigation and management of polycythaemia/erythrocytosis

Publicado por: British Committee for Standards in Haematology

Última publicação em:
2005

Asia

Guidelines for the management of myeloproliferative neoplasms

Publicado por: Korean Society of Hematology

Última publicação em:
2015

Nível de evidência

1. Associação do hematócrito com o risco de trombose: há evidências de alta qualidade de que manter o alvo de hematócrito inferior a 45% esteja associado a uma taxa significativamente menor de complicações trombóticas comparado ao alvo de hematócrito de 45% a 50%.[\[40\]](#)
Nível de evidência A: Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.
2. Associação da contagem de leucócitos com o risco de trombose: existem evidências de qualidade moderada de que a leucocitose está associada a um aumento do risco de trombose.[\[41\]](#)
Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.
3. Segurança e eficácia da aspirina em baixas doses em pacientes com policitemia vera (PV): existem evidências de alta qualidade para dar suporte a isso.[\[13\]](#)
Nível de evidência A: Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.
4. Prevenção de eventos trombóticos com hidroxiureia: existem evidências de qualidade moderada sobre a efetividade e a segurança relativa da hidroxiureia na prevenção de complicações trombóticas.[\[73\]](#) [\[74\]](#)
Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.
5. Melhora nos parâmetros hematológicos: existem evidências de qualidade moderada que demonstram que a interferona melhorou os parâmetros hematológicos em pessoas com policitemia vera (PV).[\[81\]](#) [\[82\]](#)
Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

Artigos principais

- Adamson JW, Fialkow PJ, Murphy S, et al. Polycythemia vera: stem-cell and probable clonal origin of the disease. *N Engl J Med*. 1976 Oct 21;295(17):913-6.
- James C, Ugo V, Le Couedic JP, et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature*. 2005 Apr 28;434(7037):1144-8.
- Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia*. 2013 Sep;27(9):1874-81. [Texto completo](#)
- Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, et al. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2004 Jan 8;350(2):114-24. [Texto completo](#)
- Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2013;368:22-33. [Texto completo](#)
- Vannucchi AM, Kiladjan JJ, Griesshammer M, et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2015 Jan 29;372(5):426-35.

Referências

1. Adamson JW, Fialkow PJ, Murphy S, et al. Polycythemia vera: stem-cell and probable clonal origin of the disease. *N Engl J Med*. 1976 Oct 21;295(17):913-6.
2. Elliott MA, Tefferi A. Thrombosis and haemorrhage in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. *Br J Haematol*. 2005 Feb;128(3):275-90.
3. James C, Ugo V, Le Couedic JP, et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature*. 2005 Apr 28;434(7037):1144-8.
4. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med*. 2005 Apr 28;352(17):1779-90. [Texto completo](#)
5. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet*. 2005 Mar 19-25;365(9464):1054-61.
6. Levine RL, Wadleigh M, Cools J, et al. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythaemia vera, essential thrombocythemia and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell*. 2005 Apr;7(4):387-97.
7. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2391-405. [Texto completo](#)

8. Finazzi G, Barbui T. How I treat patients with polycythemia vera. *Blood*. 2007 Jun 15;109(12):5104-11. [Texto completo](#)
9. Vannucchi AM. How I treat polycythemia vera. *Blood*. 2014 Nov 20;124(22):3212-20. [Texto completo](#)
10. Johansson P. Epidemiology of the myeloproliferative disorders polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Semin Thromb Hemost*. 2006 Apr;32(3):171-3.
11. Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia*. 2013 Sep;27(9):1874-81. [Texto completo](#)
12. Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R, et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J Clin Oncol*. 2005 Apr 1;23(10):2224-32. [Texto completo](#)
13. Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, et al. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2004 Jan 8;350(2):114-24. [Texto completo](#)
14. Patel RK, Lea NC, Heneghan MA, et al. Prevalence of the activating JAK2 tyrosine kinase mutation V617F in the Budd-Chiari Syndrome. *Gastroenterology*. 2006 Jun;130(7):2031-8.
15. Barbui T, Thiele J, Carobbio A, et al. Masked polycythemia vera diagnosed according to WHO and BCSH classification. *Am J Hematol*. 2014;89:199-202. [Texto completo](#)
16. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, et al. Masked polycythemia vera (mPV): results of an international study. *Am J Hematol*. 2014 Jan;89(1):52-4. [Texto completo](#)
17. Barbui T, Thiele J, Carobbio A, et al. Discriminating between essential thrombocythemia and masked polycythemia vera in JAK2 mutated patients. *Am J Hematol*. 2014 Jun;89(6):588-90. [Texto completo](#)
18. Ania BJ, Suman VJ, Sobell JL, et al. Trends in the incidence of polycythemia vera among Olmsted County, Minnesota residents, 1935-1989. *Am J Hematol*. 1994 Oct;47(2):89-93.
19. Cario H, McMullin MF, Pahl HL. Clinical and hematological presentation of children and adolescents with polycythemia vera. *Ann Hematol*. 2009 Aug;88(8):713-9.
20. Modan B, Kallner H, Zemer D, et al. A note on the increased risk of polycythemia vera in Jews. *Blood*. 1971 Feb;37(2):172-6. [Texto completo](#)
21. Pardanani A, Lasho TL, Finke C, et al. Prevalence and clinicopathologic correlates of JAK2 exon 12 mutations in JAK2V617F-negative polycythemia vera. *Leukemia*. 2007 Sep;21(9):1960-3.
22. Lasho TL, Pardanani A, Tefferi A. LNK mutations in JAK2 mutation-negative erythrocytosis. *N Engl J Med*. 2010 Sep 16;363(12):1189-90. [Texto completo](#)
23. Mullally A, Lane SW, Ball B, et al. Physiological Jak2V617F expression causes a lethal myeloproliferative neoplasm with differential effects on hematopoietic stem and progenitor cells. *Cancer Cell*. 2010 Jun 15;17(6):584-96. [Texto completo](#)

24. Nussenzveig RH, Swierczek SI, Jelinek J, et al. Polycythemia vera is not initiated by JAK2V617F mutation. *Exp Hematol*. 2007 Jan;35(1):32-8.
25. Levine RL, Loriaux M, Huntly BJ, et al. The JAK2V617F activating mutation occurs in chronic myelomonocytic leukemia and acute myeloid leukemia, but not in acute lymphoblastic leukemia or chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2005 Nov 15;106(10):3377-9. [Texto completo](#)
26. Vainchenker W, Delhommeau F, Constantinescu SN, et al. New mutations and pathogenesis of myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2011 Aug 18;118(7):1723-35. [Texto completo](#)
27. Olcaydu D, Harutyunyan A, Jäger R, et al. A common JAK2 haplotype confers susceptibility to myeloproliferative neoplasms. *Nat Genet*. 2009 Apr;41(4):450-4.
28. Kilpivaara O, Mukherjee S, Schram AM, et al. A germline JAK2 SNP is associated with predisposition to the development of JAK2(V617F)-positive myeloproliferative neoplasms. *Nat Genet*. 2009 Apr;41(4):455-9.
29. Jones AV, Chase A, Silver RT, et al. JAK2 haplotype is a major risk factor for the development of myeloproliferative neoplasms. *Nat Genet*. 2009 Apr;41(4):446-9.
30. Tefferi A, Lasho TL, Guglielmelli P, et al. Targeted deep sequencing in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Blood Adv*. 2016 Nov 22;1(1):21-30. [Texto completo](#)
31. Boddu P, Mansurov A, Masarova L, et al. Non-driver mutations and gene sequence variants identified by targeted deep sequencing in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Blood*. 130;(suppl 1):4183. [Texto completo](#)
32. Ortmann CA, Kent DG, Nangalia J, et al. Effect of mutation order on myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med*. 2015 Feb 12;372(7):601-12. [Texto completo](#)
33. Nangalia J, Nice FL, Wedge DC, et al. DNMT3A mutations occur early or late in patients with myeloproliferative neoplasms and mutation order influences phenotype. *Haematologica*. 2015 Nov;100(11):e438-42. [Texto completo](#)
34. Landgren O, Goldin LR, Kristinsson SY, et al. Increased risks of polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myelofibrosis among 24,577 first-degree relatives of 11,039 patients with myeloproliferative neoplasms in Sweden. *Blood*. 2008 Sep 15;112(6):2199-204. [Texto completo](#)
35. Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, et al. Clinical profile of homozygous JAK2 617V>F mutation in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia. *Blood*. 2007 Aug 1;110(3):840-6. [Texto completo](#)
36. Tefferi A, Lasho TL, Schwager SM, et al. The clinical phenotype of wild-type, heterozygous, and homozygous JAK2V617F in polycythemia vera. *Cancer*. 2006 Feb 1;106(3):631-5. [Texto completo](#)
37. Passamonti F, Rumi E, Pietra D, et al. A prospective study of 338 patients with polycythemia vera: the impact of JAK2 (V617F) allele burden and leukocytosis on fibrotic or leukemic disease transformation and vascular complications. *Leukemia*. 2010 Sep;24(9):1574-9. [Texto completo](#)

38. Pearson TC, Wetherlye-Mein G. Vascular occlusive episodes and venous haematocrit in primary proliferative polycythaemia. *Lancet*. 1978 Dec 9;2(8102):1219-22.
39. Spivak JL. Polycythemia vera: myths, mechanisms, and management. *Blood*. 2002 Dec 15;100(13):4272-90. [Texto completo](#)
40. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2013;368:22-33. [Texto completo](#)
41. Landolfi R, Di Gennaro L, Barbui T, et al; European Collaboration on Low-Dose Aspirin in Polycythemia Vera (ECLAP). Leukocytosis as a major thrombotic risk factor in patients with polycythemia vera. *Blood*. 2007 Mar 15;109(6):2446-52. [Texto completo](#)
42. Tefferi A, Elliott M. Thrombosis in myeloproliferative disorders: prevalence, prognostic factors, and the role of leukocytes and JAK2V617F. *Semin Thromb Hemost*. 2007 Jun;33(4):313-20.
43. Di Nisio M, Barbui T, Di Gennaro L, et al; European Collaboration on Low-dose Aspirin in Polycythemia Vera (ECLAP) Investigators. The haematocrit and platelet target in polycythemia vera. *Br J Haematol*. 2007 Jan;136(2):249-59. [Texto completo](#)
44. Carobbio A, Thiele J, Passamonti F, et al. Risk factors for arterial and venous thrombosis in WHO-defined essential thrombocythemia: an international study of 891 patients. *Blood*. 2011 Jun 2;117(22):5857-9. [Texto completo](#)
45. Carobbio A, Finazzi G, Antonioli E, et al. Thrombocytosis and leukocytosis interaction in vascular complications of essential thrombocythemia. *Blood*. 2008 Oct 15;112(8):3135-7. [Texto completo](#)
46. Spivak JL, Considine M, Williams DM, et al. Two clinical phenotypes in polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2014 Aug 28;371(9):808-17. [Texto completo](#)
47. Rumi E, Passamonti F, Pietra D, et al. JAK2 (V617F) as an acquired somatic mutation and a secondary genetic event associated with disease progression in familial myeloproliferative disorders. *Cancer*. 2006 Nov 1;107(9):2206-11. [Texto completo](#)
48. Smalberg JH, Arends LR, Valla DC, et al. Myeloproliferative neoplasms in Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: a meta-analysis. *Blood*. 2012 Dec 13;120(25):4921-8. [Texto completo](#)
49. Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ, et al. Clonal hematopoiesis and risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017 Jul 13;377(2):111-21. [Texto completo](#)
50. Tefferi A, Thiele J, Orazi A, et al. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood*. 2007 Aug 15;110(4):1092-7. [Texto completo](#)
51. Tefferi A, Thiele J, Vannucchi AM, et al. An overview on CALR and CSF3R mutations and a proposal for revision of WHO diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms. *Leukemia*. 2014 Jul;28(7):1407-13.

52. Barbui T, Thiele J, Passamonti F, et al. Initial bone marrow reticulin fibrosis in polycythemia vera exerts an impact on clinical outcome. *Blood*. 2012 Mar 8;119(10):2239-41. [Texto completo](#)
53. Cao M, Olsen RJ, Zu Y. Polycythemia vera: new clinicopathologic perspectives. *Arch Pathol Lab Med*. 2006 Aug;130(8):1126-32. [Texto completo](#)
54. Scott LM, Tong W, Levine RL, et al. JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. *N Engl J Med*. 2007 Feb 1;356(5):459-68. [Texto completo](#)
55. Pikman Y, Lee BH, Mercher T, et al. MPLW515L is a novel somatic activating mutation in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *PLoS Med*. 2006 Jul;3(7):e270. [Texto completo](#)
56. Pardanani AD, Levine RL, Lasho T, et al. MPL515 mutations in myeloproliferative and other myeloid disorders: a study of 1182 patients. *Blood*. 2006 Nov 15;108(10):3472-6. [Texto completo](#)
57. Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ, et al. Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. *N Engl J Med*. 2013 Dec 19;369(25):2391-2405. [Texto completo](#)
58. Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med*. 2013 Dec 19;369(25):2379-90. [Texto completo](#)
59. Broséus J, Park JH, Carillo S, et al. Presence of calreticulin mutations in JAK2-negative polycythemia vera. *Blood*. 2014 Dec 18;124(26):3964-6. [Texto completo](#)
60. Shih LY, Lee CT. Identification of masked polycythemia vera from patients with idiopathic marked thrombocytosis by endogenous erythroid colony assay. *Blood*. 1994 Feb 1;83(3):744-8. [Texto completo](#)
61. Beutler E. Polycythemia. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, et al, eds. *Williams hematology*. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2001:689-701.
62. Saini KS, Patnaik MM, Tefferi A. Polycythemia vera-associated pruritus and its management. *Eur J Clin Invest*. 2010 Sep;40(9):828-34.
63. Vannucchi AM, Kiladjan JJ, Griesshammer M, et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2015 Jan 29;372(5):426-35.
64. Gangat N, Strand JJ, Lasho TL, et al. Pruritus in polycythemia vera is associated with a lower risk of arterial thrombosis. *Am J Hematol*. 2008 Jun;83(6):451-3. [Texto completo](#)
65. McMullin MF, Reilly JT, Campbell P, et al. Amendment to the guideline for diagnosis and investigation of polycythaemia/erythrocytosis. *Br J Haematol*. 2007 Sep;138(6):821-2. [Texto completo](#)
66. Gangat N, Strand J, Li CY, et al. Leucocytosis in polycythaemia vera predicts both inferior survival and leukaemic transformation. *Br J Haematol*. 2007 Aug;138(3):354-8.
67. Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, et al. Prospective identification of high-risk polycythemia vera patients based on JAK2(V617F) allele burden. *Leukemia*. 2007 Sep;21(9):1952-9.

68. Silver RT, Vandris K, Wang YL, et al. JAK2(V617F) allele burden in polycythemia vera correlates with grade of myelofibrosis, but is not substantially affected by therapy. *Leuk Res.* 2011 Feb;35(2):177-82. [Texto completo](#)
69. Alvarez-Larrán A, Bellosillo B, Pereira A, et al. JAK2V617F monitoring in polycythemia vera and essential thrombocythemia: clinical usefulness for predicting myelofibrotic transformation and thrombotic events. *Am J Hematol.* 2014 May;89(5):517-23. [Texto completo](#)
70. Barbui T, Thiele J, Kvasnicka HM, et al. Essential thrombocythemia with high hemoglobin levels according to the revised WHO classification. *Leukemia.* 2014 Oct;28(10):2092-4.
71. Tartaglia AP, Goldberg JD, Berk PD, et al. Adverse effects of antiaggregating platelet therapy in the treatment of polycythemia vera. *Semin Hematol.* 1986 Jul;23(3):172-6.
72. Barbui T, Finazzi G. When and how to treat essential thrombocythemia. *N Engl J Med.* 2005 Jul 7;353(1):85-6.
73. Najean Y, Rain JD for the French Polycythemia Vera Study Group. Treatment of polycythemia vera: the use of hydroxyurea and pipobroman in 292 patients under the age of 65 years. *Blood.* 1997 Nov 1;90(9):3370-7. [Texto completo](#)
74. 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 Apr 27;332(17):1132-6. [Texto completo](#)
75. Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, et al. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med.* 2005 Jul 7;353(1):33-45. [Texto completo](#)
76. Finazzi G, Caruso V, Marchioli R, et al. Acute leukemia in polycythemia vera: an analysis of 1638 patients enrolled in a prospective observational study. *Blood.* 2005 Apr 1;105(7):2664-70. [Texto completo](#)
77. Tefferi A, Vannucchi AM, Barbui T. Essential thrombocythemia treatment algorithm 2018. *Blood Cancer J.* 2018 Jan 10;8(1):2. [Texto completo](#)
78. Barosi G, Birgegard G, Finazzi G, et al. A unified definition of clinical resistance and intolerance to hydroxycarbamide in polycythaemia vera and primary myelofibrosis: results of a European LeukemiaNet (ELN) consensus process. *Br J Haematol.* 2010 Mar;148(6):961-3.
79. Barosi G, Mesa R, Finazzi G, et al. Revised response criteria for polycythemia vera and essential thrombocythemia: an ELN and IWG-MRT consensus project. *Blood.* 2013 Jun 6;121(23):4778-81. [Texto completo](#)
80. Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia.* 2018 May;32(5):1057-69. [Texto completo](#)
81. Silver RT. Treatment of polycythemia vera. *Semin Thromb Hemost.* 2006;32:437-442.

82. Kiladjian JJ, Cassinat B, Turlure P, et al. High molecular response rate of polycythemia vera patients treated with pegylated interferon alpha-2a. *Blood*. 2006;108:2037-2040. [Texto completo](#)
83. Vannucchi AM, Barbui T, Cervantes F, et al; ESMO Guidelines Committee. Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015 Sep;26 Suppl 5:v85-99. [Texto completo](#)
84. Quintás-Cardama A, Kantarjian H, Manshouri T, et al. Pegylated interferon alfa-2a yields high rates of hematologic and molecular response in patients with advanced essential thrombocythemia and polycythemia vera. *J Clin Oncol*. 2009 Nov 10;27(32):5418-24. [Texto completo](#)
85. Masarova L, Patel KP, Newberry KJ, et al. Pegylated interferon alfa-2a in patients with essential thrombocythaemia or polycythaemia vera: a post-hoc, median 83 month follow-up of an open-label, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2017 Apr;4(4):e165-75. [Texto completo](#)
86. Yacoub A, Mascarenhas J, Kosiorek HE, et al. Single-arm salvage therapy with pegylated interferon alfa-2a for patients with high-risk polycythemia vera or high-risk essential thrombocythemia who are either hydroxyurea-resistant or intolerant: final results of the Myeloproliferative Disorders-Research Consortium (MPD-RC) Protocol 111 Global Phase II Trial. *Blood*. 2017;130:321. [Texto completo](#)
87. Mascarenhas JO, Prchal JT, Rambaldi A, et al. Interim analysis of the Myeloproliferative Disorders Research Consortium (MPD-RC) 112 global phase III trial of front line pegylated interferon alpha-2a vs. hydroxyurea in high risk polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Blood*. 2016;128:479. [Texto completo](#)
88. Kiladjian JJ, Massé A, Cassinat B, et al; French Intergroup of Myeloproliferative Neoplasms (FIM). Clonal analysis of erythroid progenitors suggests that pegylated interferon alpha-2a treatment targets JAK2V617F clones without affecting TET2 mutant cells. *Leukemia*. 2010 Aug;24(8):1519-23.
89. Quintás-Cardama A, Abdel-Wahab O, Manshouri T, et al. Molecular analysis of patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia receiving pegylated interferon α -2a. *Blood*. 2013 Aug 8;122(6):893-901. [Texto completo](#)
90. Verstovsek S, Vannucchi AM, Griesshammer M, et al. Ruxolitinib versus best available therapy in patients with polycythemia vera: 80-week follow-up from the RESPONSE trial. *Haematologica*. 2016 Jul;101(7):821-9. [Texto completo](#)
91. Passamonti F, Griesshammer M, Palandri F, et al. Ruxolitinib for the treatment of inadequately controlled polycythaemia vera without splenomegaly (RESPONSE-2): a randomised, open-label, phase 3b study. *Lancet Oncol*. 2017 Jan;18(1):88-99.
92. Mesa R, Vannucchi AM, Yacoub A, et al. The efficacy and safety of continued hydroxycarbamide therapy versus switching to ruxolitinib in patients with polycythaemia vera: a randomized, double-blind, double-dummy, symptom study (RELIEF). *Br J Haematol*. 2017 Jan;176(1):76-85. [Texto completo](#)
93. Pieri L, Pancrazzi A, Pacilli A, et al. JAK2V617F complete molecular remission in polycythemia vera/essential thrombocythemia patients treated with ruxolitinib. *Blood*. 2015 May 21;125(21):3352-3. [Texto completo](#)

94. Vannucchi AM, Verstovsek S, Guglielmelli P, et al. Ruxolitinib reduces JAK2 p.V617F allele burden in patients with polycythemia vera enrolled in the RESPONSE study. *Ann Hematol*. 2017 Jul;96(7):1113-20. [Texto completo](#)
95. Kiladjian JJ, Chevret S, Dosquet C, et al. Treatment of polycythemia vera with hydroxyurea and pipobroman: final results of a randomized trial initiated in 1980. *J Clin Oncol*. 2011 Oct 10;29(29):3907-13. [Texto completo](#)
96. Björkholm 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 Jun 10;29(17):2410-5. [Texto completo](#)
97. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2017 Jan;92(1):94-108.
98. Tefferi A. Leukocytosis as a risk factor for thrombosis in myeloproliferative neoplasms - biologically plausible but clinically uncertain. *Am J Hematol*. 2010 Feb;85(2):93-4.
99. Barbui T, Carobbio A, Rambaldi A, et al. Perspectives on thrombosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera: is leukocytosis a causative factor? *Blood*. 2009 Jul 23;114(4):759-63. [Texto completo](#)
100. Tefferi A, Smock KJ, Divgi AB. Polycythemia vera-associated acquired von Willebrand syndrome despite near-normal platelet count. *Am J Hematol*. 2010 Jul;85(7):545.
101. Harrison C. Pregnancy and its management in the Philadelphia negative myeloproliferative diseases. *Br J Haematol*. 2005 May;129(3):293-306.
102. Barbui T, Finazzi G. Myeloproliferative disease in pregnancy and other management issues. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006:246-52.
103. Barbui T. How to manage children and young adults with myeloproliferative neoplasms. *Leukemia*. 2012 Jul;26(7):1452-7.
104. Gisslinger H, Klade C, Georgiev P, et al. Ropoginterferon alfa-2b induces high rates of clinical, hematological and molecular responses in polycythemia vera: two-year results from the first prospective randomized controlled trial. *Blood*. 2017;130:320. [Texto completo](#)
105. ClinicalTrials.gov. Open label study of single agent oral RG7388 in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02407080. January 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
106. Mascarenhas J, Lu M, Virtgaym E, et al. Open label phase I study of single agent oral RG7388 (idasanutlin) in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Blood*. 2017;130:254. [Texto completo](#)
107. Hultcrantz M, Wilkes SR, Kristinsson SY, et al. Risk and cause of death in patients diagnosed with myeloproliferative neoplasms in Sweden between 1973 and 2005: a population-based study. *J Clin Oncol*. 2015 Jul 10;33(20):2288-95. [Texto completo](#)

108. Michiels JJ, Berneman Z, Schroyens W, et al. Platelet-mediated thrombotic complications in patients with ET: reversal by aspirin, platelet reduction, and not by coumadin. *Blood Cells Mol Dis*. 2006 Mar-Apr;36(2):199-205.
109. 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 thrombophilia. *Platelets*. 2006 Dec;17(8):528-44.
110. Barosi G, Mesa RA, Thiele J, et al; International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT). Proposed criteria for the diagnosis of post-polycythemia vera and post-essential thrombocythemia myelofibrosis: a consensus statement from the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Leukemia*. 2008 Feb;22(2):437-8.
111. Emanuel RM, Dueck AC, Geyer HL, et al. Myeloproliferative neoplasm (MPN) symptom assessment form total symptom score: prospective international assessment of an abbreviated symptom burden scoring system among patients with MPNs. *J Clin Oncol*. 2012 Nov 20;30(33):4098-103. [Texto completo](#)
112. Thiele J, Kvasnicka HM, Facchetti F, et al. European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity. *Haematologica*. 2005 Aug;90(8):1128-32. [Texto completo](#)
113. Manoharan A, Horsley R, Pitney WR. The reticulin content of bone marrow in acute leukaemia in adults. *Br J Haematol*. 1979 Oct;43(2):185-90.

Aviso legal

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

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

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

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

Estilo do BMJ Best Practice	
	10,00
Numerais de 5 dígitos	
	1000
Numerais de 4 dígitos	
	0.25
Numerais < 1	

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

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: May 31, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2018. Todos os direitos reservados.

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

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

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Prithviraj Bose, MD

Associate Professor

Leukemia Department, Division of Cancer Medicine, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX

DIVULGAÇÕES: PB has received research support from Incyte and honorarium for a single advisory board participation.

Srdan Verstovsek, MD, PhD

Professor

Department of Leukemia, Division of Cancer Medicine, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX

DIVULGAÇÕES: SV has received research support from Incyte Corporation, Astrazeneca, Lilly Oncology, Roche, Geron, NS Pharma, Bristol Myers Squibb, Celgene, Gilead, Seattle Genetics, Promedior, CTI BioPharma Corp., Galena BioPharma, Pfizer, Genentech, and Blueprint Pharmaceuticals.

// Reconhecimentos:

Dr Prithviraj Bose and Dr Srdan Verstovsek would like to gratefully acknowledge Dr Constantine Tam, Dr Scott J. Samuelson, and Dr Josef T. Prchal, previous contributors to this monograph. CT, SJS, and JTP declare that they have no competing interests.

// Colegas revisores:

Christopher Pechlaner, MD

Associate Professor of Medicine

Innsbruck Medical University, Innsbruck, Austria

DIVULGAÇÕES: CP declares that he has no competing interests.

Ross Levine, MD

Assistant Member

Human Oncology and Pathogenesis Program Leukemia Service, Department of Medicine, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY

DIVULGAÇÕES: None declared.