

**UNIVERSIDADE TIRADENTES
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**GISLANE MOURA SANTANA
MAÍSA EDUARDA DE JESUS**

CONSEQUÊNCIAS E MONITORAMENTO DA POLICITEMIA VERA

**ARACAJU
2022**

**GISLANE MOURA SANTANA
MAÍSA EDUARDA DE JESUS**

CONSEQUÊNCIAS E MONITORAMENTO DA POLICITEMIA VERA

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC),
apresentado ao curso de Farmácia da
Universidade Tiradentes – UNIT, como pré-
requisito para obtenção do grau de Bacharel em
Farmácia.

ORIENTADORA: Prof^a Dr^a Mônica Batista de
Almeida

**ARACAJU
2022**

**GISLANE MOURA SANTANA
MAÍSA EDUARDA DE JESUS**

CONSEQUÊNCIA E MONITORAMENTO DA POLICITEMIA VERA

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC),
apresentado ao curso de Farmácia da Universidade
Tiradentes – UNIT, como pré-requisito para
obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em 02/06/2022

BANCA EXAMINADORA

Orientadora: Prof^a Dr^a Mônica Batista de Almeida

Prof^a. Me. Isana Carla Leal Souza Lordelho

Prof^a. Me. Rachel Freire Boaventura

CONSEQUÊNCIA E MONITORAMENTO DA POLICITEMIA VERA

Gislane Moura Santana

Maísa Eduarda de Jesus

Mônica Batista de Almeida

Universidade Tiradentes/Aracaju – SE

RESUMO

A policitemia vera (PV) é uma neoplasia mieloproliferativa caracterizada por apresentar uma elevação desordenada da quantidade de hemácias. Esse aumento das hemácias ocorre devido à mutação do gene JAK-2. As complicações clínicas da policitemia são decorrentes da hiperviscosidade causada pelo aumento das hemácias que promovem níveis elevados de risco em eventos trombóticos, e a possível transformação da PV em Leucemia Mieloide Aguda (LMA) e/ou mielofibrose (MF). A policitemia vera não tem cura, portanto o seu tratamento é voltado para controlar os sintomas e prevenir uma possível progressão para LMA ou MF. O tratamento consiste em realizar flebotomias para manter o hematócrito abaixo de 45% e terapias medicamentosas como: aspirina, hidroxiuréia (HU), interferon-alfa, ruxolitinibe, bussulfano e ropeginterferon. Trata-se de uma revisão bibliográfica dos últimos dez anos, com os seguintes descritores: Policitemia vera, fisiopatologia, eritropoetina, diagnóstico, tratamento e jak-2. Realizada através das seguintes bases de dados PUBMED (National Library of Medicine), SCIELO (Scientific Electronic Library Online), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), BVS (Biblioteca Virtual de Saúde) e Livros e Revistas eletrônicas de saúde. Conclui-se que a policitemia vera é uma síndrome mieloproliferativa pouco incidente, porém há a necessidade de um tratamento mesmo que ela não tenha cura a prevenção e o estadiamento são fundamentais para manter os níveis de hematócrito constante para que haja uma boa qualidade de vida do paciente é a única alternativa.

PALAVRAS-CHAVE: Policitemia vera, eritropoetina, diagnóstico, tratamento, jak-2.

ABSTRACT

Polycythemia vera (PV) is a myeloproliferative neoplasm characterized by a disordered increase in the number of red blood cells. This increase in red blood cells is due to a mutation in the JAK-2 gene. The clinical complications of polycythemia result from the hyperviscosity caused by the increase in red blood cells that promote high levels of risk in thrombotic events, and the possible transformation of PV into Acute Myeloid Leukemia (AML) and/or myelofibrosis (MF). Polycythemia vera has no cure, so its treatment is aimed at controlling symptoms and preventing possible progression to AML or MF. Treatment consists of performing phlebotomies to maintain hematocrit below 45% and drug therapies such as aspirin, hydroxyurea (HU), alpha-interferon, ruxolitinib, busulfan and ropeginterferon. This is a literature review of the last ten years, with the following descriptors: Polycythemia vera, pathophysiology, erythropoietin, diagnosis, treatment and jak-2. Conducted through the following databases PUBMED (National Library of Medicine), SCIELO (Scientific Electronic Library Online), LILACS (Latin American and Caribbean Literature on Health Sciences), VHL (Virtual Health Library) and Electronic Books and Magazines of health. It is concluded that polycythemia vera is a myeloproliferative syndrome with little incident, but there is a need for a treatment even if it has no cure, prevention and staging are essential to maintain constant hematocrit levels so that there is a good quality of life for the patient. patient is the only alternative.

KEYWORDS: Polycythemia vera, erythropoietin, diagnosis, treatment, jak-2.

2. INTRODUÇÃO

Policitemia é uma doença que está relacionada à elevação do número de hemácias por volume sanguíneo, podendo ser identificado através do aumento significativo de hematócrito ou da hemoglobina, levando em consideração os valores de referência (PILLAI, *et al.*, 2018).

A elevação dessas hemácias, pode ocorrer tanto por fatores fisiológicos quanto patológicos, e intercorre ou devido a proliferação exacerbada das células sanguíneas ou devido a hipóxia dos tecidos, tais alterações são características relacionadas às três subclassificações das policitemias, que são: Policitemia Primária, Policitemia Secundária e Policitemia Relativa (HALL, 2017).

A Policitemia Relativa apresenta como característica uma hemoconcentração sanguínea e ocorre quando a quantidade de eritrócitos é considerada normal, entretanto o plasma encontra-se reduzido. Já na Policitemia Secundária e Primária ou Vera, estão relacionados ao aumento de massa eritrocitária (JÚNIOR *et al.*, 2021).

Na Policitemia Secundária o aumento da massa eritrocitária acontece por condições fisiológicas associadas principalmente à hipóxia dos tecidos, tais condições podem ser por fator ambiental, consequências de outras doenças, e drogas, em que os órgãos hematopoiéticos são induzidos a produzir hemácias de maneira excessiva para suprir a necessidade do organismo (JÚNIOR, *et al.*, 2021).

Já a Policitemia Primária ou Vera (PV) é uma neoplasia mieloproliferativa decorrente da mutação do gene JAK-2, que se manifesta através da produção excessiva das três linhagens celulares sanguíneas, com maior notoriedade ao aumento das hemácias, e conseqüentemente alterando os níveis plasmáticos da hemoglobina (PILLAI, *et al.*, 2018). No entanto, no início do quadro clínico ela pode apresentar em forma de eritrocitose isolada, leucocitose e trombocitose (SPIVAK, 2019).

Esse subtipo pode ocorrer em qualquer idade, porém no sexo feminino ocorre em idades mais jovens e aumenta significativamente aos 60 anos com predominância do sexo masculino (SPIVAK, 2019).

Os sintomas clínicos da policitemia vera estão associados principalmente à hiperviscosidade causada pela eritrocitose que diminui o fluxo sanguíneo causando

sintomas neurológicos como vertigem, cefaleias, alterações visuais, além de apresentar trombose venosa e arterial (MACEDO, *et al.*, 2015).

O tratamento da policitemia vera consiste em realizar flebotomia para manter o hematócrito abaixo de 45%, visando diminuir a quantidade de células que se encontram em excesso, com o intuito de reduzir a hiperviscosidade, como também a terapia citorrredutora, e fármacos como a hidroxiuréia, interferon peguilado, bussulfano e ruxolitinibe (TEFFERI, *et al.*, 2021).

Mesmo a policitemia vera não sendo uma doença tão recorrente, o seu tema é amplo e muito discutido na medicina, uma vez que tal síndrome pode agravar drasticamente a sobrevida do paciente trazendo consequências graves. Diante dos fatos expostos, este presente trabalho tem como objetivo desenvolver uma revisão de literatura sobre as consequências e monitoramento da policitemia vera.

3. METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão de literatura por meio de referências pesquisadas e fundamentadas cientificamente a fim de coletar com propriedade informações relacionadas ao tema sugerido.

As pesquisas foram feitas inicialmente com o intuito de responder às seguintes perguntas: “Como que a Policitemia vera afeta o organismo?”, “Quais os meios utilizados para minimizar os efeitos da Policitemia Vera e quais danos ela causa no organismo?” e “Quais alterações hematológicas decorrentes da Policitemia Vera são notáveis no hemograma?”.

As buscas na literatura ocorreram através dos recursos informacionais da PUBMED (National Library of Medicine), SCIELO (Scientific Electronic Library Online), Science Direct, LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), BVS (Biblioteca Virtual de Saúde) e Livros e Revistas eletrônicas de saúde, com os seguintes descritores: Policitemia vera, tratamento, fisiopatologia, eritropoetina, diagnóstico e hemocromatose. O intuito da utilização dessas bases de dados se deu pelo fato delas apresentarem pesquisas seguras e atualizadas.

Foram utilizados inicialmente um total de 134 publicações através da busca geral relacionada ao tema, após uma busca mais detalhada foram selecionadas 54 publicações que estavam diretamente relacionadas à policitemia vera, destas, foram

excluídas um total de 13 por não apresentarem os critérios de inclusão. Sendo assim, a partir da leitura aprofundada dos títulos, resumo e resultados foram selecionadas para análise da discussão um total de 41 publicações.

Como critérios de inclusão das pesquisas bibliográficas foram selecionadas as publicações em português, inglês e espanhol preferencialmente dos últimos 5 anos, podendo se estender para 10 anos, entre os anos de 2013 a 2022, que abordavam temas diretamente ligados a policitemia, como também a mecanismos fisiológicos na qual engloba as policitemias.

Já os critérios de exclusão foram as publicações em que não se encaixavam no período de tempo definido, como também aquelas que não apresentavam base de dados confiáveis, teses e dissertações, além daqueles que não apresentavam resultados conclusivos e que cujo tema não estivesse relacionado ao tema apresentado neste trabalho.

Esquema 1: Fluxograma referente a seleção das publicações:



4. REFERENCIAL TEÓRICO

4.1. Sobre a Policitemia Vera

A policitemia vera (PV) foi descrita pela primeira vez em 1892, por um médico francês chamado Louis Henri Vaquez (CUTHBERT *et al.*, 2019). Somente em 1903 ela foi elaborada por William Osler. Já em 1951, William Dameshek incluiu a policitemia como um distúrbio mieloproliferativo. Entretanto, somente em 1966 que a natureza clonal da policitemia vera foi decifrada, até que 20 anos depois William Vainchenker descobriu a mutação da JAK2 V617F (TEFERI *et al.*, 2013).

A derivação da palavra “policitemia” se dá por Poli = muitas e Citemia = Células do sangue. Dessa maneira pode-se dizer que a policitemia é uma condição em que as células sanguíneas estão acima do valor de referência apresentado no hemograma. Para um adulto saudável na qual o padrão das células está na normalidade, os valores da massa eritrocitária são de 23 a 29 mL/kg para mulheres e 26 a 32 mL/kg nos homens. A massa eritrocitária é considerada elevada, em pacientes cujo valores de hematócrito está superior a 51% e 48% e valores de hemoglobina acima de 18,5 g/dL e 16,5 g/dL para homens e mulheres, respectivamente (HAIDER, 2021).

Os glóbulos vermelhos (RBC) também denominados de eritrócitos ou hemácias são responsáveis por transportar o oxigênio (O₂) para os tecidos, tornando-o essencial para a sobrevivência (BARMINKO, *et al.*, 2016). Essas RBCs são provenientes de células-tronco hematopoiéticas multipotentes e originam-se através do processo de eritropoiese que ocorre na medula óssea, esse processo é responsável pela produção e maturação dessas células (MORAS, *et al.*, 2017).

No ser humano, o sistema de produção das hemácias, também conhecido como hematopoiese, tem a participação dos rins no controle, através de um hormônio denominado de eritropoetina (EPO) que age como um sensor de oxigênio que interage com a diminuição da taxa de O₂ na corrente sanguínea. Este hormônio é responsável por induzir a produção das hemácias (ALVES, *et al.*, 2016).

Dessa maneira entende-se que, quando houver uma diminuição na taxa de O₂ circulante no organismo, conseqüentemente, irá aumentar a produção de EPO, que passa a estimular a medula óssea a produzir mais hemácias. Essas alterações fazem com que as hemácias se proliferem de maneira excessiva, ocasionando um aumento na concentração delas na corrente sanguínea (ALVES, *et al.*, 2016).

Em indivíduos normais a regulação da maturação das hemácias é controlada pela eritropoetina. Na policitemia vera, ocorre um erro na sinalização decorrente da mutação do gene Janus kinase-2 (JAK2) que acarreta uma resposta anormal aos fatores de crescimento interferindo no aumento da proliferação da linhagem normal. Essa mutação ocorre devido à substituição da valina por fenilalanina na posição 617 do gene JAK2 (XIAO, *et al.*,2021).

As Janus Quinases (JAKs) são uma família de tirosina quinases citoplasmáticas composta por 4 domínios, que são: JAK-1, JAK-2, JAK-3 e TYK-2. A família Janus quinase é regulada por várias citocinas, interleucinas, interferons e vários hormônios como a eritropoetina, trombopoetina e hormônio do crescimento (ROSKOSKI, 2016).

Segundo Coelho *et al.* (2022), dentre as mutações decorrentes da policitemia vera, a mutação da JAK2 V617F é responsável por gerar a ativação das células sanguíneas da linhagem eritrocitária. Isso faz com que a predominância da linhagem eritrocitária seja uma apresentação clínica mais significativa desta síndrome.

Aproximadamente 96% dos casos da policitemia vera são ocasionados pela mutação do gene JAK2 V617F e 3% estão relacionados a mutações no exon 12 de JAK2. A PV é uma condição que pode acometer pessoas de qualquer idade, tendo mais incidência em média de idade de 60 anos, sendo mais comum entre o sexo masculino, do que o feminino (REITER, *et al.*, 2016).

É de grande importância ressaltar que a Policitemia Vera é uma doença que não tem cura, somente tratamento e muitas vezes é descoberta acidentalmente pelo hemograma. A sobrevivência de pacientes que possuem acompanhamento e tratamento adequado pode ser maior que 10 anos, enquanto pacientes que apresentam sintomas, mas não realizam tratamento é de 6 a 18 meses (MACEDO, *et al.*, 2015).

4.2. COMPLICAÇÕES

As complicações da PV são devido à hiperviscosidade sanguínea decorrente da alta concentração eritrocitária, atingindo diretamente o sistema circulatório. Tais complicações estão relacionadas à formação de trombos, e por ser uma doença crônica e incurável tem redução da expectativa de vida. O fator de risco para o desenvolvimento da PV não é claro, a exposição a fatores físicos e químicos foi uma

possibilidade descartada já que a maioria dos pacientes não estão expostos a esses fatores (BURGSTALLER *et al.* 2018).

Os principais sintomas da PV estão associados à quantidade elevada, tanto de eritrócitos resultando na hiperviscosidade do sangue, quanto à contagem alta de plaquetas que pode influenciar diretamente na formação de trombos. Isso sucede que, em pacientes com PV a probabilidade de ocorrer complicações relacionadas a coagulação como acidente vascular cerebral, ataque cardíaco, trombose venosa profunda, embolia pulmonar estejam aumentadas (RAEDLER, 2014).

De acordo com Silveira, *et al.* (2020) dentre as causas de morbidade e mortalidade em paciente com policitemia vera, a trombose é a mais importante, uma vez que a hiperviscosidade diminui o fluxo sanguíneo ocasionando a formação de trombos. Além disso, o infarto agudo do miocárdio em pacientes com PV está atribuído principalmente tanto à trombose coronariana, quanto à hiperviscosidade e trombocitose, conseqüentemente, esse risco aumenta na presença de doenças cardiovasculares.

Ainda de acordo com Cuthbert e Stein (2019) a trombose é uma das complicações mais significativas, pois no momento do diagnóstico da PV ela está presente em aproximadamente 34 a 39% dos pacientes.

Para se avaliar o prognóstico dos pacientes com PV quanto a probabilidade de ocorrer trombose recorrente, usa-se o termo estratificação de risco atual, que está dividido em duas categorias, que são: Alto risco em que a idade é maior que 60 anos ou que apresente histórico de trombose; e baixo risco no caso de idade inferior a 60 anos e sem prévia de trombose (TEFFERI, *et al.*, 2020).

Um estudo realizado por European Collaboration on Low-dose Aspirin in PV (ECLAP) através de Grupo de Estudo de Policitemia Vera (PVSG) sobre evento trombótico em pacientes com PV relatou que 39% dos pacientes apresentaram trombose no momento do recrutamento, sendo 29% arterial e 14% venosa. Além disso, nesse estudo também relatou que 41% das mortes em pacientes com PV foi decorrente da trombose. Já num outro estudo conduzido por International Working Group for MPN Research and Treatment (IWG-MRT) demonstrou um histórico de trombose no diagnóstico de 23% dos pacientes, sendo 16% eventos venosos (TEFFERI, *et al.* 2018).

As complicações trombóticas são divididas em duas categorias, sendo elas microvascular e macrovascular. As microvasculares são decorrentes da formação de

trombos em pequenos vasos sanguíneos resultando em sinais e sintomas como dor de cabeça, tontura, alterações visuais e parestesia, já as macrovasculares são eventos graves causados pela formação de trombos em artérias e veias e são chamados de eventos trombóticos maiores sendo responsáveis por 45% das mortes decorrentes da PV. Os sinais e sintomas macrovasculares são: infarto do miocárdio, derrame, embolia pulmonar, trombose venosa profunda, trombose da veia cerebral (RAEDLER, 2014).

De acordo com Griesshammer, *et al.*, (2019) o aumento dos níveis de proteína C reativa (PCR) pode estar associada a ocorrência de eventos trombóticos como infarto do miocárdio, trombose venosa e acidente vascular cerebral. Isso porque, o nível da PCR, que é um marcador de inflamação, está elevado em pacientes com PV. Além disso, o aumento do nível da PCR se correlacionou com a carga alélica da JAK2 V617F.

Sendo assim, a PV acaba apresentando, aos pacientes, uma predisposição e sérios riscos de leucocitose, trombocitose e hemorragia, ocasionada principalmente pela mutação do gene JAK2, que está ligado principalmente às complicações trombóticas, além da progressão da doença para uma possível mielofibrose (MF) ou leucemia mieloide aguda (LMA) (IURLO, *et al.*, 2020).

A mielofibrose é uma síndrome mieloproliferativa na qual se expressa através de um defeito no caule hematopoiético resultando em uma proliferação anormal de megacariócitos e granulócito, conseqüentemente, resultando em um aumento da fibrose, progredindo para a fibrose do colágeno e osteosclerose (GANGAT, *et al.*, 2020).

O paciente com MF costuma apresentar esplenomegalias, sintomas constitucionais, podendo comprometer sua qualidade de vida, esses sintomas se apresentam como febre, sudorese noturna e perda de peso. O transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) é a única terapia que pode proporcionar a cura para os pacientes com MF, porém por conta da idade avançada ou por comorbidades da maioria, essa terapia não é recomendada (GENTHON, *et al.*, 2021; TREMBLAY, *et al.*, 2021).

A mielofibrose é uma evolução natural da PV que reduz as taxas de sobrevida do paciente. O desenvolvimento da MF para PV tem um tempo médio de 20 anos para paciente com idade ≤ 45 anos e 8 anos para pacientes com idade ≥ 65 anos. Além

disso, a transformação de MF em pós PV reduz drasticamente a sobrevida dos pacientes para cinco a sete anos (CERQUOZZI *et al.*, 2015).

As neoplasias mieloproliferativas, incluindo a policitemia vera, são um grupo heterogêneo de neoplasias hematopoiéticas crônicas derivadas de mieloides. Dentre as consequências clínicas mais frequentes desta doença a transformação leucêmica é a que mais afeta causando um prognóstico ruim, uma vez que reduz drasticamente a sobrevida passando para três a seis meses, além de não apresentar bons resultados diante de quimioterapia por indução (RAMPAL, *et al.*, 2014).

A transformação leucêmica de uma neoplasia mieloproliferativa é dada quando ao menos 20% de blastos são encontrados ou no sangue periférico ou na medula óssea. Essa transformação também é denominada de fase MPN-blástica. Estima-se que em 15 anos os riscos da PV se transformar em LMA são cerca de 5,5% a 18,7% (LOSCOCCO *et al.*, 2020; RAMPAL & MASCARENHAS, 2014).

Os pacientes com LMA apresentam alterações anormais no hemograma, como leucocitose, anemia e trombocitopenia. A avaliação de diagnóstico da LMA se dá por biópsia da medula óssea, avaliação morfológica da medula óssea, esfregaço do sangue periférico, imuno-histoquímica, citometria de fluxo, teste citogenético e análise de mutação moleculares (NARAYANAN, *et al.*, 2019).

4.3. DIAGNÓSTICO

Os critérios de diagnóstico para PV foram revisados em 2016 pela Organização Mundial de Saúde (OMS), e são divididos entre três critérios principais e um menor critério, em que o primeiro dos três principais é o limiar de hemoglobina ser >16,5 g/dL e >16,0 g/dL ou o hematócrito >49% e maior que >48% para homens e mulheres, respectivamente, ou ter massa de glóbulos vermelhos (RCM) aumentada, o segundo é ter a biópsia de medula óssea mostrando hiperplasia para a idade com crescimento de trilha (panmielose), incluindo proliferação proeminente eritróide, granulocítica e megacariocítica com megacariócitos maduros e pleomórficos (diferenças de tamanho) e o terceiro é a presença de mutação *JAK2* V617F ou *JAK2* exon 12, e como menor critério está a presença subnormal do nível sérico de eritropoietina. A OMS também descreve que para obter o diagnóstico de PV requer o

cumprimento de todos os 3 critérios principais ou dos 2 primeiros critérios principais e do critério menor (ARBBER *et al.*, 2016).

4.4. TRATAMENTO

Por ser uma doença incurável e que não é possível prolongar a sobrevida, o tratamento da PV visa controlar os sintomas, prevenir a progressão para LMA ou MF, além de reduzir os riscos decorrentes de trombose que é o agravamento mais significativo e pode ocasionar a morte resultando na diminuição da sobrevida dos pacientes (GINZBURG *et al.*, 2018).

Como na PV o hematócrito encontra-se alterado, todos os pacientes precisam de flebotomia para mantê-lo abaixo de 45%, como também, de aspirina em baixa dosagem (81 a 100 mg) uma vez ao dia quando não houver contraindicação. Além deste, também é utilizado no tratamento da PV a hidroxiureia, interferon alfa peguilado, bussulfano e ruxolitinibe (TEFFERI *et al.* 2021).

Em pacientes de baixo risco, o tratamento inicial se faz através de flebotomias para manter o hematócrito abaixo de 45% e aspirina em baixa dosagem (81 a 100 mg/dia) a fim de diminuir as complicações trombo hemorrágicas (IURLO *et al.*, 2020).

Também conhecida como sangria ou venessecção a flebotomia terapêutica está aprovada para três indicações, dentre elas está a policitemia vera, sendo considerada a base para o seu tratamento. Os efeitos colaterais decorrentes da flebotomia são cansaço e tontura, como qualquer doação de sangue. Geralmente são retirados 450 mL de sangue até que o hematócrito diminua para níveis inferiores a <40% (ASSI, *et al.*, 2014).

A importância da flebotomia terapêutica foi tema de vários ensaios, dentre eles um dos mais importantes foi estudo do Polycythemia Vera Study Group (PSVG), na qual demonstrou que houve uma incidência maior de trombose entre os grupos tratados apenas com flebotomia, principalmente, durante os três primeiros anos. Entretanto, estes pacientes tiveram uma incidência menor de desenvolver malignidade hematológicas e tumores sólidos (ASSI, *et al.*, 2014).

A eficácia antitrombótica da aspirina em baixa dose na PV foi avaliada num ensaio clínico randomizado conduzido por European Collaboration on Low-dose Aspirin in PV (ECLAP) que demonstrou que a aspirina reduziu em 60% o risco de eventos

cardioembólicos não fatais e morte cardiovascular, além de não apresentar aumento expressivo de sangramentos. Nesse mesmo ensaio foi relatado que a aspirina em baixa dose foi eficiente em reduzir a sintomatologia de distúrbios microvasculares (IURLO *et al.*, 2020).

Além disso, em pacientes classificados como de baixo risco, é recomendado a otimização dos fatores de risco cardiovascular (tabagismo, pressão arterial, obesidade). Mesmo sendo de baixo risco e em tratamento com flebotomia terapêutica e aspirina, esses pacientes continuam apresentando taxas mais elevadas de trombose do que o normal comparado à população geral. (VENUGOPAL, *et al.*, 2020).

No entanto, a terapia citorrredutora é considerada em pacientes de baixo risco que não toleram a flebotomia e que apresentam esplenomegalia progressiva, leucocitose progressiva e sintomas graves relacionados à doença (GRIESSHAMMER; *et al.*, 2015).

Já em pacientes de alto risco com PV devem receber como tratamento a terapia citorrredutora na qual a hidroxiuréia é o tratamento de escolha em primeira linha (RAMAN *et al.*, 2021). A hidroxiuréia atua diminuindo a produção de todas as linhagens celulares produzidas na medula óssea, dessa forma ela controla os sintomas provenientes da PV. Entretanto, pacientes tratados com HU tendem a desenvolver resistência ou intolerância à droga ao longo do tempo (GRIESSHAMMER; *et al.*, 2015).

Dos pacientes tratados com HU, 15 a 20% desenvolvem algum tipo de intolerância ou resistência à HU. Nesses pacientes o tratamento consiste em reduzir a dose diária para uma melhor aceitabilidade e fazer a prática da flebotomia terapêutica para manter o hematócrito abaixo dos 45% (VANNUCCHI, 2016).

O ruxolitinibe é o um inibidor de jak 2, e juntamente com o interferon são considerados terapia de segunda escolha no tratamento da PV para pacientes que ou adquiriram intolerância ou resistência à hidroxiuréia. A eficácia do ruxolitinibe foi avaliada em dois estudos, o RESPONSE e RESPONSE 2 e em ambos estudos apresentou eficiência no controle do hematócrito sem flebotomias, entretanto essa terapia fois associada a um aumento na taxa de infecções por herpes zoster (GRIESSHAMMER *et al.*, 2019).

Bussulfano é um fármaco citotóxico considerado como um tratamento de segunda linha para pacientes com PV e com expectativa de vida baixa. Geralmente é indicado quando o paciente desenvolve resistência ou intolerância a tratamentos considerados

de primeira linha, a exemplo da hidroxiuréia e interferons. Em estudo observou-se que é um tratamento que oferece altas respostas hematológicas, embora tenha obtido uma incidência de transformação leucêmica significativa, que é considerado um efeito adverso assim como citopenias, fibrose pulmonar, convulsão e doença veno-oclusiva (ARYA *et al.*, 2021; ALVAREZ-LARRÁN *et al.*, 2014).

O interferon- α (INF- α) é uma citocina α -helicoidal de classe 2 considerada no tratamento de primeira linha na PV, principalmente em mulheres grávidas. O INF- α limita a proliferação de eritrócitos na PV e melhora os sintomas relacionados à doença, como prurido, sensação de formigamento ou dormência e eritromelalgia, porém cerca de 25% a 40% dos pacientes em ensaios de PV com INF- α apresentaram toxicidade e interromperam o tratamento no primeiro ano devido a efeitos colaterais, dos mais simples (sintomas gripais) aos mais tóxicos, incluindo anemia, depressão, dor musculoesqueléticas, toxicidades gastrointestinais, linfopenia, entre outros (NAZHA, *et al.*, 2016).

O Ropoginterferon alfa-2b é uma nova forma peguilada de interferon e foi desenvolvido com o objetivo de amenizar os efeitos toxicológicos e manter a eficácia do tratamento, com maior solubilidade, estabilidade e tempo de meia vida mais longo, além de controlar a proliferação de células estaminais com mutação JAK2. Alguns estudos como o PROUD-PV e a sua extensão CONTINUATION-PV compararam o ropoginterferon alfa-2b com a hidroxiuréia e em 53% dos participantes foi observado resposta hematológica completa e na comparação combinado com flebotomia e aspirina em pacientes de baixo risco se mostrou melhor do que o tratamento utilizando flebotomia e aspirina (ARYA, Yajur *et al.*, 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclui-se que a policitemia vera é uma doença que atinge com maior incidência pacientes acima dos 60 anos, sendo mais comum entre o sexo masculino, porém existe tratamento paliativo. Visto que a mesma não tem cura, portanto é necessário a continuação de desenvolvimento de estudos, a fim de desenvolver uma possível cura ou que reduza ainda mais os sinais e sintomas da doença e aumente a sobrevida dos pacientes e novas perspectivas dessa doença. Portanto o objetivo desse trabalho é de relevância para conhecimento científico sobre o tema.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVAREZ-LARRÁN, Alberto; MARTÍNEZ-AVILÉS, Luz; HERNÁNDEZ-BOLUDA, Juan Carlos; FERRER-MARÍN, Francisca; ANTELO, María Luisa; BURGALETA, Carmen; MATA, M. Isabel; XICOY, Blanca; MARTÍNEZ-TRILLOS, Alejandra; GÓMEZ-CASARES, M. Teresa. Busulfan in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia refractory or intolerant to hydroxyurea. *Annals Of Hematology*, [S.L.], v. 93, n. 12, p. 2037-2043, 2 jul. 2014. Springer Science and Business Media LLC.

ALVES, Hirisdiane Bezerra et al.. Policitemia vera: caracterização clínica e relação trombolítica. *Anais I CONBRACIS...* Campina Grande: Realize Editora, 2016.

ARBER, Daniel A.; ORAZI, Attilio; HASSERJIAN, Robert; THIELE, Jürgen; BOROWITZ, Michael J.; BEAU, Michelle M. Le; BLOOMFIELD, Clara D.; CAZZOLA, Mario; VARDIMAN, James W.. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*, [S.L.], v. 127, n. 20, p. 2391-2405, 19 maio 2016. American Society of Hematology.

ARYA, Yajur; SYAL, Arshi; GUPTA, Monica; GABA, Saurabh. Advances in the Treatment of Polycythemia Vera: trends in disease management. *Cureus*, [S.L.], v. 13, n. 3, p. 1-6, 30 mar. 2021. Cureus, Inc..

ASSI, Tarek Bou; BAZ, Elizabeth. Current applications of therapeutic phlebotomy. *Blood Transfusion*, [S.L.], p. 75-83, 2014. Edizioni SIMTI.

BARMINKO, Jeffrey; REINHOLT, Brad; BARON, Margaret H. Development and differentiation of the erythroid lineage in mammals. *Developmental & Comparative Immunology*, [S.L.], v. 58, p. 18-29, maio 2016. Elsevier BV.

BURGSTALLER, Sonja; BUXHOFER-AUSCH, Veronika; SLIWA, Thamer; BEHAM-SCHMID, Christine; GASTL, Günther; GEISSLER, Klaus; MELCHARDT, Thomas; KRAUTH, Maria; KRIPPL, Peter; PETZER, Andreas. Austrian recommendations for

the management of polycythemia vera. *Wiener Klinische Wochenschrift*, [S.L.], v. 130, n. 17-18, p. 535-542, 19 jul. 2018. Springer Science and Business Media LLC.

CERQUOZZI, S., TEFFERI, A. Transformação blástica e progressão fibrótica em policitemia vera e trombocitemia essencial: uma revisão da literatura de incidência e fatores de risco. *Blood Cancer Journal* 5, e366 (2015).

COELHO, Rodrigo Otero; REYNALDO, Luiz Fernando Mohallem; VALENTE, Guilherme da Costa Boni; SILVA, Luciano Fuzzato. Outcome of patient with Polycythemia Rubra Vera and psychiatric symptoms. *Hematology, Transfusion And Cell Therapy*, [S.L.], v. 44, n. 1, p. 116-119, jan. 2022. Elsevier BV.

CUTHBERT, Danielle; STEIN, Brady Lee. Polycythemia Vera-Associated Complications: pathogenesis, clinical manifestations, and effects on outcomes. *Journal Of Blood Medicine*, [S.L.], v. 10, p. 359-371, out. 2019. Informa UK Limited.

GANGAT, Naseema; TEFFERI, Ayalew. Myelofibrosis biology and contemporary management. *British Journal Of Haematology*, [S.L.], v. 191, n. 2, p. 152-170, 20 mar. 2020. Wiley.

GENTHON, A.; KILLIAN, M.; MERTZ, P.; CATHEBRAS, P.; MESTRAL, S. Gimenez de; GUYOTAT, D.; CHALAYER, E.. Les myélofibroses. *La Revue de Médecine Interne*, [S.L.], v. 42, n. 2, p. 101-109, fev. 2021. Elsevier BV.

GINZBURG, Yelena Z.; FEOLA, Maria; ZIMRAN, Eran; VARKONYI, Judit; GANZ, Tomas; HOFFMAN, Ronald. Dysregulated iron metabolism in polycythemia vera: etiology and consequences. *Leukemia*, [S.L.], v. 32, n. 10, p. 2105-2116, 24 jul. 2018. Springer Science and Business Media LLC.

GRIESSHAMMER, Martin; GISSLINGER, Heinz; MESA, Ruben. Current and future treatment options for polycythemia vera. *Annals Of Hematology*, [S.L.], v. 94, n. 6, p. 901-910, 2 abr. 2015. Springer Science and Business Media LLC.

GRIESSHAMMER, Martin; KILADJIAN, Jean-Jacques; BESSES, Carlos. Thromboembolic events in polycythemia vera. *Annals Of Hematology*, [S.L.], v. 98, n. 5, p. 1071-1082, 8 mar. 2019. Springer Science and Business Media LLC.

HAIDER MZ, ANWER F. Secondary Polycythemia. [Updated 2021 Jul 23]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. HAIDER, Mobeen Z. Policitemia Secundária. Policitemia Secundária, [s. l.], 23 jul. 2021.

HALL, John E.. Hemácias, Anemias e Policitemia: policitemia. In: HALL, John E.. GUYTON & HALL Tratado de Fisiologia Médica. 13. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017. Cap. 33, p. 445.

IURLO, Alessandra; CATTANEO, Daniele; BUCELLI, Cristina; BALDINI, Luca. New Perspectives on Polycythemia Vera: from diagnosis to therapy. International Journal Of Molecular Sciences, [S.L.], v. 21, n. 16, p. 5805, 13 ago. 2020. MDPI AG.

JÚNIOR, José Alfreu Soares; FERREIRA, Maria Izabel de Azevedo; MENDES, Vitor Lucas Bonfim. Abordagem das poliglobulias: com referência à um caso clínico / polyglobulia approach. Brazilian Journal Of Development, [S.L.], v. 7, n. 10, p. 97644-97653, 18 out. 2021. South Florida Publishing LLC.

LOSCOCCO, Giuseppe G; GUGLIEMELLI, Paola; VANNUCCHI, Alessandro M. Impact of Mutational Profile on the Management of Myeloproliferative Neoplasms: a short review of the emerging data. Oncotargets And Therapy, [S.L.], v. 13, p. 12367-12382, dez. 2020. Informa UK Limited.

LU, Xiao. and RICHARD, Chang. "Polycythemia Vera." *StatPearls*, StatPearls Publishing, 4 May 2021.

MACEDO, Joana; COSTA, Emília; BARBOT, José; CLÁUDIA NETO,. Policitemia vera: a propósito de um caso clínico. Nascere e Crescer, Porto, Portugal, v. , n. 2, p. 83-87, fev. 2015.

MORAS, Martina; LEFEVRE, Sophie D.; OSTUNI, Mariano A.. From Erythroblasts to Mature Red Blood Cells: organelle clearance in mammals. Frontiers In Physiology, [S.L.], v. 8, p. 1-9, 19 dez. 2017. Frontiers Media SA.

NARAYANAN, Damodaran; WEINBERG, Olga K.. How I investigate acute myeloid leukemia. International Journal Of Laboratory Hematology, [S.L.], v. 42, n. 1, p. 3-15, 10 dez. 2019. Wiley.

PILLAI, AA; FAZAL, S; BABIKER, HM. Polycythemia. PMID: 30252337. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526081/>

RAEDLER, Lisa A.. Diagnóstico e Tratamento da Policitemia Vera: anais de uma mesa redonda multidisciplinar. Benefícios Americanos de Saúde e Medicamentos: Supplement, [s. l.], v. 7, n. 7, p. 36-47, 07 out. 2014.

RAMAN, Indu; PASRICHA, Sant-Rayn; PRINCE, H. Miles; YANNAKOU, Costas K.. Management of hydroxyurea resistant or intolerant polycythemia vera. *Leukemia & Lymphoma*, [S.L.], p. 1-10, 5 maio 2021. Informa UK Limited.

RAMPAL, Raajit; MASCARENHAS, John. Pathogenesis and management of acute myeloid leukemia that has evolved from a myeloproliferative neoplasm. *Current Opinion In Hematology*, [S.L.], v. 21, n. 2, p. 65-71, mar. 2014. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).

REITER, Andreas; HARRISON, Claire. How We Identify and Manage Patients with Inadequately Controlled Polycythemia Vera. *Current Hematologic Malignancy Reports*, [S.L.], v. 11, n. 5, p. 356-367, 19 fev. 2016. Springer Science and Business Media LLC.

ROSKOSKI, Robert. Janus kinase (JAK) inhibitors in the treatment of inflammatory and neoplastic diseases. *Pharmacological Research*, [S.L.], v. 111, p. 784-803, set. 2016.

SILVEIRA, Caroline Ferreira da Silva Mazeto Pupo da; VITALI, Livia Beatriz Santos Limonta; FAUSTINO, Fabiana Garcia; MAURÍCIO, Alejandra del Carmen Villanueva; TEIXEIRA, Renato; BAZAN, Silméia Garcia Zanati. Infarto Agudo do Miocárdio como Primeira Manifestação da Policitemia Vera. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, [S.L.], v. 114, n. 41, p. 27-30, 2020. Sociedade Brasileira de Cardiologia.

SPIVAK, Jerry L.. How I treat polycythemia vera. *Blood*, [S.L.], v. 134, n. 4, p. 341-352, 25 jul. 2019. American Society of Hematology.

TEFFERI, A., VANNUCCHI, AM & BARBUI, T. Algoritmo de tratamento de policitemia vera 2018. *Blood Cancer Journal* 8, 3 (2018).

TEFFERI, A; RUMI, E; FINAZZI, G; GISSLINGER, H; VANNUCCHI, A M; RODEGHIERO, F; RANDI, M L; VAIDYA, R; CAZZOLA, M; A RAMBALDI,. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia*, [S.L.], v. 27, n. 9, p. 1874-1881, 6 jun. 2013. Springer Science and Business Media LLC.

TEFFERI, Ayalew; BARBUI, Tiziano. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2021 update on diagnosis, risk :stratification and management. *American Journal Of Hematology*, [S.L.], v. 95, n. 12, p. 1599-1613, 23 out. 2020. Wiley.

TEFFERI, Ayalew; VANNUCCHI, Alessandro M.; BARBUI, Tiziano. Polycythemia vera: historical oversights, diagnostic details, and therapeutic views. *Leukemia*, [S.L.], v. 35, n. 12, p. 3339-3351, 3 set. 2021. Springer Science and Business Media LLC.

TOKUMORI, Franco Castillo; KOMROKJI, Rami; KUYKENDALL, Andrew T.. Stepping out of antiquity: an update on emerging drugs for the treatment of polycythemia vera. *Expert Opinion On Emerging Drugs*, [S.L.], v. 26, n. 3, p. 209-218, 30 jun. 2021. Informa UK Limited.

TREMBLAY, Douglas; MASCARENHAS, John. Next Generation Therapeutics for the Treatment of Myelofibrosis. *Cells*, [S.L.], v. 10, n. 5, p. 1034, 27 abr. 2021. MDPI AG.

VANNUCCHI, Alessandro M.. From leeches to personalized medicine: evolving concepts in the management of polycythemia vera. *Haematologica*, [S.L.], v. 102, n. 1, p. 18-29, 24 nov. 2016. Ferrata Storti Foundation (Haematologica).

VENUGOPAL, Sangeetha; MASCARENHAS, John. Novel therapeutics in myeloproliferative neoplasms. *Journal Of Hematology & Oncology*, [S.L.], v. 13, n. 1, p. 1-13, dez. 2020. Springer Science and Business Media LLC.