

**Academia de Ciência e Tecnologia de São José do Rio Preto**

**AC&T**

**SERGIO CARLOS FERREIRA**

**POLICITEMIA VERA: DO DIAGNÓSTICO AO TRATAMENTO**

**IGUATAMA- MG**

**2016**

## **INTRODUÇÃO:**

Policitemia Vera é uma doença neoplásica clonal do sistema hematopoiético de etiologia ainda desconhecida. Caracteriza-se pela proliferação dos setores eritrocitários, granulocíticos e megacariocíticos, com destaque maior para a massa eritrocítica, com elevação sistemática do hematócrito. Sua elevação pode levar a mielofibrose, mielodisplasia e leucemia aguda.

É mais comum em judeus europeus, sendo que na maioria dos casos, não apresenta nenhuma história familiar. No Brasil, não há dados fidedignos para a estimativa da incidência dessa doença. Após o diagnóstico, a média de sobrevida é de aproximadamente 15 anos. Acometem na sua maioria, indivíduos do sexo masculino, com a idade de aproximadamente 60 anos.

A descoberta das mutações de JAK2 (proteína tirosinase) levou ao desenvolvimento de pequenas moléculas inibidoras específicas que têm como alvo a proteína JAK2 , mas que ainda não alteraram a terapia dessa doença.

## **QUADRO CLÍNICO:**

A Policitemia Vera é uma doença de início insidioso, que se manifesta em média aos 60 anos de idade, podendo também ocorrer em adultos jovens e muito raramente em crianças. Pode ser totalmente assintomática sendo diagnosticada por uma complicação tromboembólica, ou através de um exame realizado para outra finalidade. Sintomas neurológicos como cefaléia e tonturas são muito comuns. Pode manifestar ainda fraqueza, prurido (especialmente após banho quente, provavelmente pela liberação de histamina de basófilos e mastócitos), além de sudorese. Provoca ainda eritromialgia (dor em queimação nos dedos) com grande alívio quando imerso em água fria. Ainda como queixas neurológicas destacam-se vertigens, diplopia, escotonas e isquemia cerebral transitória.

O aparecimento de trombose em 30% dos pacientes antes do estabelecimento do diagnóstico e 40 a 60% nos primeiros dez anos, também são características da Policitemia Vera. Quando não tratados, os pacientes apresentam grande incidência de trombos com sobrevida de aproximadamente 18 meses, aparecendo como casos mais graves, os de acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, trombose venosa profunda, trombose das veias hepáticas e sistema porta cava e embolia pulmonar.

Fisicamente, os pacientes apresentam face pletórica, rubra, ou às vezes associada a vermelhidão violácea das orelhas e dígitos. Frequentemente constata-se esplenomegalia.

## **ALTERAÇÕES LABORATORIAIS:**

A contagem de hemácias apresenta-se elevada, mas em pacientes submetidos a sangrias terapêuticas e com sangramento digestivo, pode apresentar uma desproporção entre hemoglobina e hematócrito, apresentando hipocromia e

microcitose. Em relação ao hematócrito, apresenta uma massa eritrocitária elevada. Apresenta também neutrofilia em 60% dos casos, podendo aparecer mielócitos e metamielócitos.

Evidenciam também basofilia em dois terços dos casos. A plaquetose pode chegar a mais de 1 milhão/mm<sup>3</sup> em 10% dos casos. A medula óssea mostra-se hiperplásica nas três séries (eritrocítica, leucocitária e plaquetária). Além disso, a fosfatase alcalina dos neutrófilos pode estar acima do normal. Há a elevação da Vitamina B12 e da sua capacidade de ligação e a viscosidade sangüínea estará elevada.

## **DIAGNÓSTICO**

Em 2008, a Organização Mundial de Saúde estabeleceu critérios para o diagnóstico da Policitemia Vera, dividindo-os em dois critérios:

### **CRITÉRIOS MAIORES:**

- Hemoglobina igual ou superior a 18,5 g/dL para homens, ou 16,5 g/dL para mulheres, ou outras evidências de aumento do volume dos glóbulos vermelhos.

- Presença da JAK2V617F, ou outra mutação funcionalmente similar como mutação do Exon 12 de JAK2.

### **CRITÉRIOS MENORES:**

- Biópsia mostrando hiperplasia para a idade com panmielose.

- Dosagem baixa de eritropoetina.

- Formação de colônias eritróides in vivo.

O diagnóstico da Policitemia Vera requer a presença dos dois critérios maiores e um critério menor, ou a presença de um maior e dois menores.

## **HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA E INTERVENÇÕES TERAPÊUTICAS:**

As recomendações de intervenções terapêuticas devem ser baseadas nas vantagens e desvantagens de cada procedimento. A história natural indica que a média de sobrevida foi maior que 15 anos, com mortalidade de 2,94 casos/100 pacientes/ano, sendo que as principais causas de óbito foram devido a processos trombóticos como infarto de miocárdio, acidente vascular cerebral isquêmico e tromboembolismo venoso. Hemorragia principalmente gastrointestinal foi responsável por 3% dos óbitos. Esses dados foram obtidos pelo Grupo Italiano Studio Policitemia (GISP) em 1213 pacientes consultados.

### **- SANGRIA:**

A principal terapia para o início do tratamento provavelmente é a sangria. A tolerância da retirada de 450 a 500 mL de sangue a cada quatro dias é bem tranqüila. A preocupação neste procedimento é a deficiência de ferro, que pode resultar num aumento rápido do valor do hematócrito.

A doença pode evoluir para mielofibrose, mielodisplasia e leucemia aguda em 10-15% dos pacientes acompanhados durante 10 anos e 30% dos pacientes em 20 anos.

Segundo o estudo italiano, 2,6% dos óbitos foram devidos a mielofibrose e mielodisplasia, enquanto a Leucemia Mielóide Aguda foi a responsável por 14,6% dos óbitos.

### **- FÓSFORO RADIOATIVO E AGENTE ALQUILANTES:**

Dois estudos europeus avaliaram a eficiência do  $^{32}\text{P}$  e agentes alquilantes, que acarretaram menor número de óbitos causados por fenômenos tromboembólicos.

Ambos os procedimentos mostraram a eficiência do uso do Busulfan e 32P na terapia da Policitemia Vera, porém cânceres secundários foram mais observados em pacientes que utilizaram a terapêutica combinada.

#### **- HIDROXIURÉIA:**

É um antimetabólico, que por ser um agente não alquilante, acredita-se que seja menor seu potencial carcinogênico e leucemogênico.

Estudos concluíram que o uso da hidroxiuréia associa-se a menor risco de fenômenos tromboembólicos, devido a manutenção de taxas de hematócrito abaixo de 45% e a manutenção das plaquetas em até 400.000/mm<sup>3</sup>.

#### **- ALFA-INTERFERON:**

Do ponto de vista biológico, suprime a proliferação de progenitores hematopoiéticos, tem ação de inibição nas células progenitoras de fibroblastos e antagoniza a ação do fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF), que pode estar envolvido no desenvolvimento de mielofibrose.

Por ser uma droga de alto custo e com alto grau de intolerância, devido a seus efeitos colaterais, ela pode ser particularmente útil como segunda Lina em pacientes jovens, ou como primeira linha na ocorrência de gestação.

#### **- ANAGRELIDE:**

Poderoso antiagregante plaquetário, que provoca uma queda na produção de plaquetas, devido a inibição da maturação de megacariócitos, produzindo uma resposta satisfatória em 90% dos pacientes. Acredita-se que a sua eficácia seja apenas no controle da trombocitemia em pacientes com Policitemia Vera e outras doenças mieloproliferativas e sem efeito sobre a esplenomegalia ou controle da série vermelha.

Por ser a droga de efeito vasodilatador a maioria dos efeitos colaterais é cardiovascular, podendo apresentar também diarreia, dor abdominal, náuseas, fadiga e alterações cutâneas.

#### **-PAPEL DA ASPIRINA:**

Resultados sobre o uso de aspirina em baixas doses (100 mg/dia), mostraram diminuição no risco de morte por infarto do miocárdio e de acidente vascular cerebral. Esses estudos também não demonstraram aumento significativo de episódios hemorrágicos graves, desde que pacientes com contra-indicações absolutas ao uso de aspirina fossem excluídas.

#### **ORIENTAÇÃO PRÁTICA PARA O TRATAMENTO:**

Todos os pacientes inicialmente devem iniciar o tratamento com sangrias terapêuticas, com o objetivo de manter o hematócrito abaixo de 45%. Para pacientes de baixo risco para trombose, nenhuma medida adicional deve ser executada.

Para pacientes com alto risco trombótico ou que desenvolvem trombocitose ou esplenomegalia progressiva, deve-se indicar um agente mielossupressor.

Apesar de seu discutível efeito leucemogênico, a hidroxiuréia pode ser utilizada em qualquer idade.

Alfa-interferon ou Anagrelide podem ser usados em pacientes jovens. Para gestantes a indicação é Alfa-interferon.

Aspirina em baixas doses deve ser utilizada em pacientes que não apresentem contra-indicação absoluta.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- HAMERSCHLAK, N. Policitemia Vera. Tratado de Hematologia. Ed. Atheneu, São Paulo, 2013.
- 2- VERRASTRO, T. Policitemias. Hematologia e Hemoterapia. Fundamentos de Morfologia, Fisiologia, Patologia e Clínica. Ed, Atheneu, São Paulo, 2010.
- 3- GRUPPO ITALIANO STUDIO POLICITEMIA (GISP). Polycythemia vera: the natural history of 1213 patients followed over 20 years. Ann Intern Med, 1995.
- 4- HENRY, JB. Diagnóstico Clínico & Tratamento por Métodos Laboratoriais. Ed. Manole, São Paulo, 21ª edição, 2012.