

Tema: Policitemia Vera

Versão nº 02

Protocolo nº 106

1ª Versão: junho de 2016

Atualização: dezembro de 2022

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	2
OBJETIVOS.....	2
CRITÉRIOS DE ADMISSÃO.....	2
MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	2
CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS.....	2
FLUXOGRAMA: DIAGNÓSTICO	3
AVALIAÇÃO CLÍNICA INICIAL	3
PARÂMETROS CLÍNICOS.....	3
PARÂMETROS LABORATORIAIS.....	4
MARCADORES MOLECULARES	4
AVALIAÇÃO MEDULAR	4
DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS	5
ESQUEMAS DE TRATAMENTO	6
AVALIAÇÃO DE RESPOSTA.....	7
MONITORAMENTO CLÍNICO	8
CRITÉRIOS DE SAÍDA DO PROTOCOLO	9
CONFLITOS DE INTERESSE.....	9
REFERÊNCIAS.....	9
SIGLAS	10
HISTÓRICO DAS VERSÕES.....	10

INTRODUÇÃO

Policitemia vera (PV) é uma neoplasia hematológica rara; sua incidência aumenta com o avançar da idade e varia de 0,7 a 2,6 para cada 100.000 habitantes nos continentes europeu e americano. A média de idade ao diagnóstico é de 60 anos e o sexo masculino é predominante (2,8 : 1,3 casos).

É caracterizada pela proliferação clonal das células progenitoras multipotentes da medula óssea que conduzem à produção anormal de células eritroides e ao aumento da massa eritrocitária. Mutações adquiridas em JAK 2 (JAK 2 V617F e éxon 12) são encontradas em quase todos os pacientes com PV.

As principais causas de complicações e morte incluem trombose, sangramento e transformação para mielofibrose e leucemia mieloide aguda.

OBJETIVOS

Realizar o diagnóstico, tratamento e acompanhamento adequado dos pacientes com diagnóstico de policitemia vera.

CRITÉRIOS DE ADMISSÃO

Pacientes com diagnóstico de policitemia vera com mais de 18 anos de idade.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Devido ao aumento da massa eritrocitária, encontramos normalmente sinais e sintomas decorrentes de hipertensão e anormalidades vasculares. Episódios tromboembólicos, isquemia miocárdica e acidente vascular cerebral podem ser a primeira manifestação da doença. Outros achados, como prurido aquagênico e eritromelalgia (aumento da temperatura da pele, sensação de queimação) podem ocorrer. Hepatomegalia e esplenomegalia podem estar presentes.

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

Conforme a última atualização da Organização Mundial de Saúde (OMS) em 2016, os critérios diagnósticos são baseados em achados laboratoriais, moleculares e histológicos (Tabela 1, abaixo).

O diagnóstico demanda três critérios maiores ou o critério menor com dois critérios maiores. Em casos de eritrocitose absoluta (homens com Hb > 18,5 g/dl e mulheres com Hb > 16,5 g/dl), dosagem de eritropoetina baixa e presença de um marcador biológico, a biópsia pode não ser realizada.

Quadro 1 – Critérios diagnósticos:

Critérios maiores	Critério menor
<ul style="list-style-type: none"> – Hemoglobina > 16.5 g/dl em homens e hemoglobina > 16.0 g/dl em mulheres, ou – hematócrito > 49% em homens e hematócrito > 48% em mulheres, ou – aumento da massa de glóbulos vermelhos (massa > 25% acima do valor médio previsto). 	<ul style="list-style-type: none"> – Baixo nível de eritropoetina sérica.
<ul style="list-style-type: none"> – Biopsia de medula óssea compatível: hiperplasia das três linhagens hematopoéticas (pan-mielose), presença de megacariócitos maduros e pleomórficos. 	
<ul style="list-style-type: none"> – Presença de JAK2V617F ou JAK2 éxon 12. 	

FLUXOGRAMA: DIAGNÓSTICO



AVALIAÇÃO CLÍNICA INICIAL

PARÂMETROS CLÍNICOS

A maioria dos pacientes tem diagnóstico acidental da doença por elevação de hemoglobina e hematócrito. Outros pacientes têm diagnóstico após apresentarem sintomas (cefaleia, tontura, alterações visuais, prurido, saciedade precoce) ou complicações (trombose, sangramento).

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra por qualquer meio eletrônico, mecânico, fotográfico e gravável, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas da UFMG (Lei Nº 9.610, de 19 de fevereiro de 1998).

PARÂMETROS LABORATORIAIS

Hemograma: o sangue periférico geralmente apresenta excesso de hemácias normocrômicas e normocíticas. Hemácias hipocrômicas e microcíticas podem estar presentes se houver deficiência de ferro concomitante. Trombocitose e leucocitose são comuns. Presença de leucoeritroblastose e dacriócitos sugere evolução para mielofibrose primária.

Eritropoetina sérica (EPO): deve ser solicitada em todos os casos de eritrocitose, pois é um critério diagnóstico. Espera-se que EPO esteja baixa na PV em 81% casos.

MARCADORES MOLECULARES

- **JAK2 V617F:** disponível em nosso serviço - coleta em sangue periférico, resultado positivo em 95% dos pacientes com PV. Deve ser solicitado para todos os pacientes com eritrocitose nessa suspeita.

- **JAK2 éxon 12** (não disponível no nosso serviço). Indicado quando o JAK2V617F for negativo e todas as causas secundárias de eritrocitose forem excluídas.

- **BCR ABL:** disponível no em nosso serviço, coleta em sangue periférico. Realizar em todos os casos de doença mieloproliferativa crônica, o resultado esperado é negativo em pacientes com PV.

AVALIAÇÃO MEDULAR

Histologia de medula óssea

Deve ser realizada em todos os pacientes que não preenchem os critérios laboratoriais (eritrocitose absoluta, dosagem sérica de eritropoetina baixa e presença de JAK 2 positiva), ou sempre que houver alguma alteração laboratorial ou sintomatologia que leve à suspeita de progressão da doença para mielofibrose ou leucemia.

Na PV, ao diagnóstico, encontra-se comumente o aumento das três séries (eritroide, granulocítica e megacariocítica), sendo que a proliferação das séries eritroide e megacariocítica pode ser mais evidente em relação à granulocítica. Presença de fibrose leve (MF1 da classificação europeia) pode estar presente em 20% dos casos. Nódulos linfóides podem estar presentes em 20% dos casos.

Cariótipo de Medula óssea

Demonstra alterações no DNA e não pertence aos critérios diagnósticos, mas alterações aberrantes podem estar relacionadas a um pior prognóstico. Deve ser coletado em toda suspeita de PV onde será coletada biópsia de medula óssea.

Mielograma

O esfregaço de medula óssea não tem valor no diagnóstico e no prognóstico. Não deve ser coletado no diagnóstico, apenas se houver suspeita de progressão.

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

- Redução do volume plasmático (eritrocitose relativa):
 - Aguda: vômitos, diarreia ou febre prolongados, queimaduras graves, cetoacidose diabética.
 - Crônica: uso prolongado ou inadequado de diuréticos.
- Aumento dos níveis de eritropoetina:
 - Doença pulmonar obstrutiva crônica
 - Cardiopatia cianótica
 - Tabagismo
 - Pessoas que vivem em altas altitudes
 - Apneia obstrutiva do sono
 - Obesidade
 - Uso de andrógenos e corticosteróides
 - Dopping com preparação recombinante de EPO humana (atletas)
 - Lesões renais não neoplásicas (cistos, hidronefrose, estenose grave da renal artéria)
 - Fibroma uterino
 - Pós-transplante renal
 - Meningioma, hemangioblastoma cerebelar, adenoma hipofisário
 - Neoplasias: hepatocarcinoma, carcinoma de células renais, tumor de Wilms, paragangliomas.

AVALIAÇÃO PROGNÓSTICA:

Definição do risco cardiovascular:

Realizamos em nosso serviço a avaliação de risco cardiovascular, definindo risco cardiovascular aumentado ou normal. A definição do risco cardiovascular é importante para a estratégia terapêutica, pois a presença da PV aumenta o risco de eventos trombóticos.

Escore prognóstico:

A estratificação de risco da PV não é consolidada, mas há evidências de que a presença de leucocitose, trombose venosa e alterações cariotípicas determinam pior prognóstico de sobrevida,

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra por qualquer meio eletrônico, mecânico, fotográfico e gravável, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas da UFMG (Lei Nº 9.610, de 19 de fevereiro de 1998).

enquanto prurido e trombocitose, um melhor prognóstico. Diante disso, em caso de necessidade de coleta de biópsia de medula, é recomendável a coleta de cariótipo.

TRATAMENTO

O tratamento da PV tem como objetivos a redução do risco cardiovascular, a diminuição dos sintomas vasculares e a prevenção de tromboembolismos.

Tabela 1 – Categoria de risco e terapia indicada:

Baixo risco	Idade inferior a 60 anos e sem história de trombose – flebotomia; correção dos fatores de risco cardiovasculares e ácido acetilsalicílico
Alto risco	Idade superior a 60 anos e/ou trombose prévia – citorredução, correção de fatores de risco cardiovasculares e ácido acetilsalicílico

ESQUEMAS DE TRATAMENTO

Doença de baixo risco:

- Antiagregante plaquetário: ácido acetilsalicílico, 100 mg ao dia. É indicado para todos os pacientes, a menos que exista contraindicação pessoal ao uso.
- Redução do risco cardiovascular: controle lipídico (colesterol e triglicerídeos) controle de peso, abolição de tabagismo e instituição de atividades físicas periódicas.
- Flebotomia: consiste na retirada de sangue, 350 a 450 ml (7 a 8mL/Kg de peso corporal) em bolsa coletora. Pode ser seguida de reposição com SF 0,9% ou não. O objetivo é manter o hematócrito menor que 45% ou menor que 42% em paciente de muito alto risco. A frequência e o volume da flebotomia serão calculados dependendo do peso, tolerância e hematócrito atual do paciente.
- Pode ser avaliada terapia citorrédutora nos seguintes casos: sintomas não controlados; leucocitose e trombocitose com aumento progressivo; esplenomegalia sintomática ou progressiva e baixa tolerância à flebotomia.

Doença de alto risco:

- Anti-agregante plaquetário: ácido acetilsalicílico 100 mg ao dia. Indicado para todos os pacientes, a menos que exista contraindicação pessoal ao uso.
- Redução do risco cardiovascular: controle lipídico (colesterol e triglicerídeos) controle de peso, abolição de tabagismo e instituição de atividades físicas periódicas.

- Agente citorrredutor:

Primeira linha: hidroxiureia 500 mg (comprimido).

- Dose: 15 a 30 mg/Kg. Objetivo de manter o hematócrito menor que 45% ou menor que 42% em pacientes de muito alto risco.
- Flebotomia associada pode ser necessária inicialmente.

Segunda linha:

- Interferon α 3.000.000 UI, três vezes por semana. Pode ser utilizado em caso de intolerância, resistência à hidroxiureia ou em pacientes jovens e grávidas.
- Bulsufan 2 mg – iniciar com 1 comprimido ao dia. Deve ser utilizado apenas em pacientes idosos com intolerância ou resistência ao uso de hidroxiureia.

AVALIAÇÃO DE RESPOSTA

Critérios de resposta ao uso de citorrredutor:

- Resposta completa:
 - Hematócrito < 45% sem flebotomia.
 - Contagem de plaquetas menor que 400.000 cels/ μ l.
 - Contagem de glóbulos brancos menor que 10.000 cels/ μ l.
 - Ausência de sintomas.
 - Baço de tamanho normal.
- Resposta parcial:
 - Hematócrito < 45% sem flebotomia.
 - Resposta em três dos outros 4 critérios.
- Resistência:
 - Necessidade de flebotomia para manter hematócrito < 45% após 3 meses de uso de pelo menos 2 g/dia.
 - Mieloproliferação não controlada, ou seja, contagem de plaquetas > 400.000 cels/ μ l e leucócitos acima de 10.000 cels/ μ l após 3 meses de uso de pelo menos 2 g/dia de hidroxiureia.
 - Falência em reduzir em 50% a esplenomegalia ou não conseguir reduzir sintomas relacionados após 3 meses de pelo uso de menos 2 g/dia de hidroxiureia.

- Intolerância:

- Neutropenia menor que 1.000 cels/ μ l ou contagem de plaquetas < 100.000 cels/ μ l ou hemoglobina < 10,0 g/dl com dose mais baixa de hidroxiureia necessária para atingir uma resposta completa ou parcial clínico-hematológica.
- Surgimento de úlceras de perna ou outras relacionadas com hidroxiureia.
- Toxicidades não hematológicas inaceitáveis, tais como manifestações mucocutâneas, sintomas gastrointestinais, pneumonite ou febre com qualquer dose de hidroxiureia.

MONITORAMENTO CLÍNICO

- Acompanhamento ambulatorial inicialmente com 4 e 8 semanas e, após a estabilização clínica, de 12 a 16 semanas. Tem como objetivo o acompanhamento do alvo terapêutico, avaliação de toxicidade da medicação e risco cardiovascular.
- Exames laboratoriais do acompanhamento de pacientes com PV incluem: hemograma completo com hematoscopia, creatinina, ureia e íons (sódio, potássio, magnésio), transaminases hepáticas e bilirrubinas, ácido úrico e LDH, colesterol total e frações, triglicerídeos, glicemia de jejum.
- Durante a monitorização do paciente com citorredução medicamentosa que evoluir com toxicidade hematológica ou não hematológica grau II do CTCAE4, deve-se investigar outras causas relacionadas e avaliar redução de dose. Se houver toxicidade grau III, o tratamento deve ser descontinuado. Se a toxicidade for hematológica e estiver associada a sintomas constitucionais, deve ser avaliada a possibilidade de progressão para mielofibrose ou leucemia.

Seguem os critérios de diagnóstico de mielofibrose após policitemia vera.

Quadro 3 – Critérios para diagnóstico de mielofibrose após policitemia vera:

Critérios obrigatórios:

- Diagnóstico prévio documentado de PV definido pelos critérios da OMS.
- Fibrose medular grau 2-3 (escala 0-3) ou grau 3-4 (escala grau 0-4).

Critérios adicionais (necessários dois):

- Anemia ou perda da necessidade de flebotomia na ausência de terapia citorrredutora.
- Leucoeritroblastose em sangue periférico.
- Aumento da esplenomegalia definido como aumento da esplenomegalia palpável \geq 5 cm (distância da borda do baço até o rebordo costal) ou aparecimento de baço palpável.
- Desenvolvimento de \geq 1 sintomas constitucionais: > 10% de perda de peso em 6 meses, sudorese noturna e febre inexplicada (> 37,5 °C).

CRITÉRIOS DE SAÍDA DO PROTOCOLO

- Eritrocitose não clonal.
- Transformação para mielofibrose ou leucemia mieloide aguda.
- Idade inferior a 18 anos completos.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os participantes declaram não haver conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

Arber, Daniel. The 2016 revision to Organização Mundial de Saúde 2016, classification myeloid neoplasms and acute leukemia, Blood Journal of Medicine. 2016.

BC Cancer Agency. Cancer drug manual. Disponível em: www.bccancer.bc.ca/drug_database-site.

Landgren, Ola. Increased risks of polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myelofibrosis among 24,577 first-degree relatives of 11,039 patients with myelofibrosis neoplasms in Sweden; 2199-2204. Blood Journal Medicine, 2008.

National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Versão 5.0. novembro 27, 2017.

Tefferi, Ayaylew. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. Ed. 27, 1874–1881, Leukemia, 2013.

Vannucchi, Alessandro. How I treat Polycythemia Vera, ed. 124:3212-3220, Blood Journal Medicine. 2014.

Vardiman, James. OMS Classification of tumours of Haematopoietic and lymphoid Tissues. In: THIELE, J. Policitemia Vera, Lyon, 2008 pg 40-43.

SIGLAS

CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EPO	Eritropoetina
LDH	Desidrogenase láctica
OMS	Organização Mundial de Saúde
PV	Policitemia vera

HISTÓRICO DAS VERSÕES

1ª versão

- Elaborado em 2016 por Samila Araújo Santana.
- Avaliado em 2016 por Gustavo Henrique Romani Magalhães.
- Aprovado em junho de 2016 por Andréa Maria Silveira, gerente de Atenção à Saúde e diretora técnica.

2ª versão

- Revisado em agosto de 2022 por Júlia Pereira Torga.
- Aprovado em dezembro de 2022 por Luciana Cristina dos Santos Silva, gerente de Atenção à saúde e diretora técnica.