

Policitemia Vera: importância dos exames laboratoriais no diagnóstico precoce da doença

Dayse de Oliveira Alves da Silva

esyadalves88@gmail.com

Curso de Pós-graduação Lato-Sensu em Hematologia Clínica e Laboratorial

Nível Especialização

Diretor científico AC&T, Biomédico, Paulo Cesar Naoum

Diretor clínico AC&T, Médico Hematologista, Flávio Augusto Naoum

Academia de Ciência e Tecnologia

Rio de Janeiro, RJ, 28 de Agosto de 2023

RESUMO

Introdução: A Policitemia Vera é uma doença hematológica crônica caracterizada pela expansão clonal de célula hematopoiética primitiva pluripotente com proliferação desregulada das linhagens granulocítica, megacariocítica e eritrocítica. Mais de 95% dos portadores do distúrbio possuem uma mutação no gene denominado JAK². Seus sintomas iniciais são inespecíficos e a doença evolui de maneira lenta. Exames laboratoriais de rotina como hemograma levantam suspeitas da doença antes mesmo dos sintomas. Não há cura para o distúrbio. O tratamento consiste no controle da doença objetivando reduzir a concentração de glóbulos vermelhos no sangue evitando a formação de coágulos e as demais complicações decorrentes do distúrbio. O objetivo principal do trabalho foi descrever a importância dos exames laboratoriais no diagnóstico da Policitemia Vera. Pretendeu-se ainda descrever o que é Policitemia Vera, sua fisiopatologia e sintomas; descrever como é realizado o diagnóstico da doença; citar e discutir os principais testes laboratoriais que podem ser utilizados no seu diagnóstico e descrever os tratamentos disponíveis até o momento para o controle do distúrbio além de descrever a possível relação entre o gene JAK² e Policitemia Vera. A metodologia utilizada foi Revisão Bibliográfica com busca em bases de dados credenciadas. A partir do levantamento do material relevante ao tema proposto, leitura e análise, o desenvolvimento do trabalho se deu pela exposição descritiva dos assuntos em tópicos e, com base na análise dos dados levantados foi possível concluir que embora os sintomas e alterações nos resultados dos exames laboratoriais não sejam específicos da Policitemia Vera, na presença da suspeita da doença, o atendimento clínico minucioso além da análise correta desses resultados, combinados, são imprescindíveis para que se chegue ao diagnóstico correto.

Palavras-Chave: Policitemia Vera. Hemograma. Jak². Doenças Mieloproliferativas.

ABSTRACT

Introduction: Polycythemia Vera is a chronic hematological disease characterized by clonal expansion of primitive pluripotent hematopoietic cells with unregulated proliferation of granulocytic, megakaryocytic and erythrocytic lineages. More than 95% of people with the disorder have a mutation in the gene called JAK². Its initial symptoms are nonspecific, and the disease progresses slowly. Routine laboratory tests such as blood count raise suspicion of the disease even before the symptoms. There is no cure for the disorder. The treatment consists of controlling the disease with the aim of reducing the concentration of red blood cells in the blood, preventing the formation of clots and other complications resulting from the disorder. The main objective of the work was to describe the importance of laboratory tests in the diagnosis of polycythemia vera. It was also intended to describe what Polycythemia vera is, its pathophysiology and symptoms; describe how the diagnosis of the disease is performed; cite and discuss the main laboratory tests that can be used in its diagnosis and describe the treatments available so far to control the disorder, in addition to describing the possible relationship between the JAK2 gene and polycythemia Vera. The methodology used was a bibliographic review with a search in accredited databases. From the survey of the material relevant to the proposed theme, reading and analysis, the development of the work took place through the descriptive exposition of the subjects in topics and, based on the analysis of the collected data, it was possible to conclude that although the symptoms and alterations in the results of the exams laboratory tests are not specific to Polycythemia Vera, in the presence of suspicion of the disease, detailed clinical care in addition to the correct analysis of these results, combined, are essential to reach the correct diagnosis.

Keywords: Polycythemia Vera. Blood count. jak2. Myeloproliferative Diseases.

1. INTRODUÇÃO

A Policitemia Vera é uma doença hematológica crônica caracterizada pela expansão clonal de célula hematopoiética primitiva pluripotente com proliferação desregulada das linhagens granulocítica, megacariocítica e eritrocítica. A superprodução dos eritrócitos é a mais dramática, entretanto, na maioria dos casos, a produção de glóbulos brancos e plaquetas também é elevada. Essa superprodução pela medula óssea eleva o número dessas células circulantes no sangue deixando-o espesso e com volume aumentado, uma condição chamada hiperviscosidade ^{1,2}.

A Policitemia Vera, descrita pela primeira vez em 1892, acomete cerca de duas a cada 100 mil pessoas sendo mais comum em homens na faixa etária dos 60 anos embora, mais raramente, possa ocorrer em qualquer idade ^{3, 4, 5, 6}.

A causa da Policitemia Vera ainda é discutida e o que se sabe é que mais de 95% dos portadores do distúrbio possuem uma mutação no gene denominado JAK² que em alguns casos pode ser herdada geneticamente, mas que, na maioria, é adquirida ao longo da vida. Esse gene é responsável justamente por garantir que a medula óssea não produza células sanguíneas em excesso ^{7, 8}.

Por se tratar de um distúrbio que se manifesta lentamente, o paciente pode passar anos sem conhecimento da doença. Os sintomas incluem cansaço, fraqueza, dor óssea e inchaço doloroso nas articulações com sensação de formigamento ou queimação, nas mãos e nos pés; dor de cabeça e tontura; suores noturnos, falta de ar, problemas de visão, face avermelhada e coceira pelo corpo; observa-se em alguns pacientes hemorragia do trato digestivo e/ou da gengiva. Além disso, o sangue espesso passa a não fluir pelos vasos sanguíneos menores de maneira adequada levando ao desenvolvimento de coágulos sanguíneos, AVC e ataques cardíacos. As dimensões do fígado e do baço podem aumentar por começarem a atuar também na produção de células sanguíneas o que provoca dores abdominais. A falta de tratamento ou tratamento inadequado leva a outras complicações como úlceras gástricas, gota, cálculos renais, trombose venosa profunda, síndrome de Budd-Chiari e, em casos extremos, leucemia ^{1, 2, 3, 4, 5, 14}.

A Policitemia Vera pode ser diagnosticada através de exames de sangue de rotina, uma vez que as taxas de hematócrito e de hemoglobina encontram-se altamente elevadas nos portadores do distúrbio e os níveis de glóbulos brancos e plaquetas também podem estar elevados. Em alguns casos solicita-se hemograma completo e testes genéticos podem para confirmação diagnóstica pelo hematologista^{1,2}.

Não há cura para o distúrbio. O tratamento consiste no controle da doença objetivando reduzir a concentração de glóbulos vermelhos no sangue, a fim de evitar a formação de coágulos e as demais complicações decorrentes do distúrbio ^{9,10, 11}.

Por ser uma doença de evolução lenta, com sintomas inespecíficos, o diagnóstico laboratorial é extremamente importante, pois os exames laboratoriais podem identificar a doença antes mesmo do paciente apresentar qualquer sintoma ou suspeita. Dessa forma, o presente trabalho busca, a partir da revisão da literatura, responder à questão: como os exames laboratoriais podem levar ao diagnóstico da Policitemia Vera e ao seu tratamento precoce evitando complicações por um diagnóstico tardio do distúrbio?

O objetivo principal do trabalho foi descrever a importância dos exames laboratoriais no diagnóstico da Policetemia Vera levando a um tratamento correto que evite a evolução do distúrbio para sintomas mais graves como AVC, doenças cardíacas e até mesmo leucemia. Pretendeu-se ainda descrever o que é Policetemia Vera, sua fisiopatologia e sintomas; descrever como é realizado o diagnóstico da doença; citar e discutir os principais testes laboratoriais que podem ser utilizados no seu diagnóstico e descrever os tratamentos disponíveis até o momento para o controle do distúrbio que ainda não tem cura além de descrever a possível relação entre o gene JAK2 e Policetemia Vera.

2. METODOLOGIA

A metodologia do estudo consistiu em Revisão Bibliográfica - pesquisa qualitativa, descritiva - com busca nas bases de dados SCIELO (Scientific Electronic Library), Periódicos CAPES, Google Livros, Google Acadêmico, banco de dados de teses e dissertações CAPES, Medline, Pubmed e Lilacs (Centro Latino-Americano e do Caribe de informações em Ciências da Saúde). Foram utilizados os descritores isolados: **Policetemia Vera, eritropoiese, panmielose, JAK², hematologia, hemograma, mielograma, mielofibrose, hematócrito** e busca combinada de 2 ou três palavras: **exames-laboratoriais, biópsia-medula, diagnóstico-policetemia vera, tratamento-policetemia vera, doenças mieloproliferativas.**

Foi realizado levantamento de material relevante ao tema proposto, leitura, análise e exposição descritiva dos assuntos em tópicos.

Os critérios de inclusão foram os artigos publicados, na íntegra, em bases de dados científicas, com acesso livre, além de livros e dissertações em língua inglesa ou portuguesa.

Os critérios de exclusão foram obras, artigos ou livros, disponíveis apenas em sites de busca não indexados que não pudessem ter sua credibilidade confirmadas e trabalhos que não atendiam aos descritores propostos. O critério de exclusão também se aplicou a artigos que após leitura não se referiam ao objetivo principal do presente trabalho. No total foram recrutados **30** trabalhos, dentre eles **24** em inglês e **6** em português.

3. DESENVOLVIMENTO

3.1 O que é Policitemia vera

A Policitemia Vera é uma doença hematológica pertencente ao grupo das doenças mieloproliferativas. É um distúrbio clonal decorrente de mutações somáticas de uma célula multipotencial hematopoiética, na qual a produção de células sanguíneas, notadamente a eritropoiese, é aumentada independentemente da regulação de citocinas o que resulta em proliferação e acúmulo exagerado de células eritrocíticas e frequentemente também granulocíticas e megacariocíticas ^{1,2}. É uma doença rara, não hereditária, mais comum em pessoas acima dos 60 anos de idade. A incidência varia de 1 a 2,5 por 100.000 em diferentes países e a probabilidade do diagnóstico varia conforme os níveis de hematócritos. Quanto maior a concentração dessas células maior a probabilidade de que se confirme a Policitemia Vera ^{3,4,5,6}.

Sua causa ainda é discutida, mas o distúrbio se dá a partir de uma mutação das células tronco, afetando principalmente, os glóbulos vermelhos embora glóbulos brancos e plaquetas também possam sofrer aumento em sua produção. Essas células passam a se multiplicar de forma descontrolada elevando também sua concentração no sangue circulante resultando no seu espessamento. O sangue espesso pode provocar alterações no seu fluxo, como problemas circulatórios, AVC entre outros ^{4,12}. O que foi observado até o momento é que 95% das pessoas com esse distúrbio apresenta mutação no gene JAK² que é o gene responsável por controlar a produção de células vermelhas pela medula óssea ^{7,8,13}. Em alguns casos, além da medula, o fígado e o baço também começam a produzir células sanguíneas o que gera inchaço e dor na região abdominal. Eventualmente o efeito do distúrbio pode ser reverso, e a produção de células sanguíneas da medula óssea diminui ¹⁴.

A doença foi descrita pela primeira vez em 1892. Em 1951, o termo *distúrbio mieloproliferativo* ou MPD, foi usado pela primeira vez para descrevê-la assim como a outros distúrbios relacionados ^{3,4,5,6}. Em 2008, a Organização Mundial de Saúde reclassificou as MPDs para *neoplasias mieloproliferativas* ou MPNs, para refletir o consenso de que essas doenças são neoplasias ^{15,16}.

3.2 Fisiopatologia da Policitemia Vera

A Policitemia Vera surge da transformação neoplásica de uma única célula multipotencial hematopoiética que, posteriormente, produz um clone. Essa célula passa a

suprimir e substituir a hematopoiese policlonal normal favorecendo o crescimento seletivo e a sobrevivência das células produzidas por esse clone. Na Policitemia Vera, a produção de eritrócitos independe do nível sérico de eritropoietina (in vitro, colônias eritróides de pacientes com o distúrbio, se desenvolvem sem adição da eritropoietina), que geralmente é baixo, mas pode ser normal. A doença é uma panmielose pois além do aumento de eritrócitos há também aumento de leucócitos e plaquetas^{1, 2, 7, 15, 16, 17}.

Estudos demonstram que 90% dos pacientes diagnosticados com Policitemia vera apresentam anormalidade no gene JAK², a chamada mutação V617FA. Essa mutação ativa diretamente a sinalização do receptor da eritropoietina. As anormalidades cariotípicas não são específicas e se desenvolvem mais tarde na doença, podendo predizer transformação em mielofibrose ou leucemia mieloide crônica^{18, 19}.

3.3 Manifestações clínicas da Policitemia Vera

As pessoas que sofrem de Policitemia Vera geralmente não apresentam sintomas durante anos e evoluem muito lentamente. Os sintomas iniciais costumam ser cansaço e fraqueza, dores de cabeça e tontura com sensação de desmaio, falta de ar, suores noturnos, coceira pelo corpo principalmente após banho. Pode haver problemas oculares além de vermelhidão na face e mucosa conjuntival. Com menor frequência ocorre ainda dor óssea^{1, 8, 14}.

Devido ao aumento dos glóbulos vermelhos no sangue ele se torna espesso o que leva a sintomas mais graves relacionados à formação de coágulos. Os coágulos podem se formar em praticamente qualquer vaso sanguíneo causando trombose venosa profunda quando se forma nas pernas ou braços; ataques cardíacos quando se forma em veias ou artérias do coração; AVC quando o coágulo se forma no cérebro e embolia pulmonar quando se forma nos pulmões^{4, 5}. Um outro problema relacionado à formação dos coágulos é a síndrome de Budd-Chiari que acontece quando os coágulos bloqueiam os vasos que drenam sangue do fígado. Essa síndrome ocorre com maior frequência em mulheres jovens que apresentam trombose da veia hepática e hematócrito normal isso porque em comparação às eritrocitoses secundárias, o aumento da massa eritrocitária costuma ser mascarado, inicialmente, pelo aumento do volume plasmático o que mantém o hematócrito na concentração normal¹⁴.

Alguns pacientes com Policitemia Vera relatam ainda hemorragias gastrointestinais, de gengiva e até mesmo em pequenos machucados. Isso ocorre porque embora se possa considerar que o aumento do número de plaquetas sempre causará

coagulação excessiva do sangue, um número muito elevado de plaquetas em pessoas com Policitemia Vera passa a afetar outras partes do sistema de coagulação do organismo podendo assim causar sangramentos e não apenas coágulos^{20, 21}.

Cerca de 10 a 15% dos pacientes podem evoluir para uma síndrome semelhante à mielofibrose primária, mas com melhor sobrevida. Já a evolução para leucemia aguda é rara e leva muitos anos para se desenvolver sendo mais comum em homens, sobretudo após os 60 anos de idade^{4, 5, 6}.

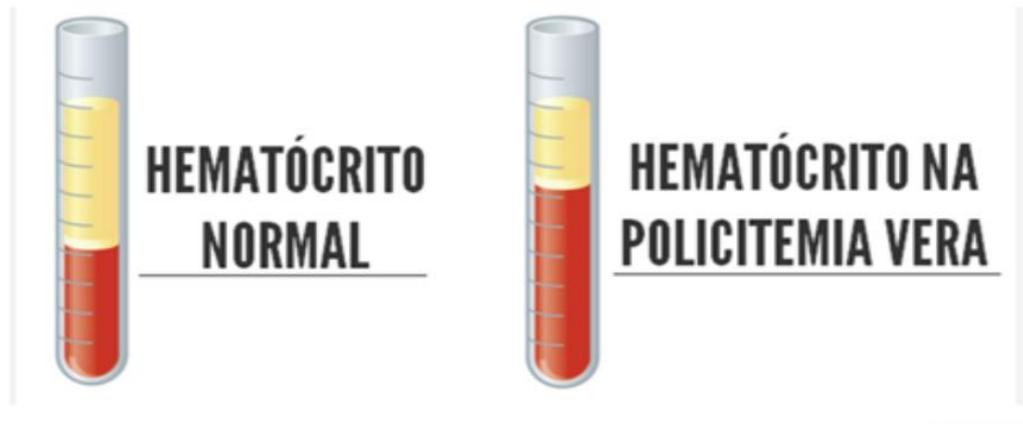
3.4 Diagnóstico da Policitemia Vera

Exames de sangue de rotina são os primeiros a levantar suspeita da doença, muitas vezes, antes mesmo de o paciente apresentar sintomas. O hemograma completo é o primeiro exame a sinalizar que algo está errado. As taxas de hematócrito e de hemoglobina ficam altamente elevadas nos portadores do distúrbio além de os níveis de glóbulos brancos e plaquetas também estarem elevados. Após a suspeita levantada pelo hemograma o paciente deve ser encaminhado para o hematologista que solicitará exames adicionais para diferenciar de outras neoplasias mieloproliferativas como testes genéticos, mielograma e biópsia de medula^{1, 2, 3}.

3.4.1 Principais testes laboratoriais utilizados diagnóstico da PV

- **Hemograma:** Geralmente suspeita-se de policitemia vera em função do hemograma anormal com hemoglobina > 16,5 g/dL (> 165 g/L) em homens ou > 16,0 g/dL (> 160 g/L) em mulheres. Como o hematócrito pode estar normal por causa da expansão do volume plasmático, e a hemoglobina pode estar normal na presença de deficiência de ferro, a contagem elevada de eritrócitos é a medida mais exata para suspeitar de Policitemia Vera. A fase policêmica apresenta poliglobulia, leucocitose e plaquetose podendo ocorrer neutrofilia e basofilia com algumas formas imaturas; fase pós policêmica ou de fibrose com pancitopenia com reação leucoeritoblástica, poiquilocitose e dacriócitos. Quando há deficiência de ferro os eritrócitos apresentam-se hipocrômicos e microcíticos¹. A figura 1 mostra a diferença no hematócrito que é superior a 50% na Policitemia vera²².

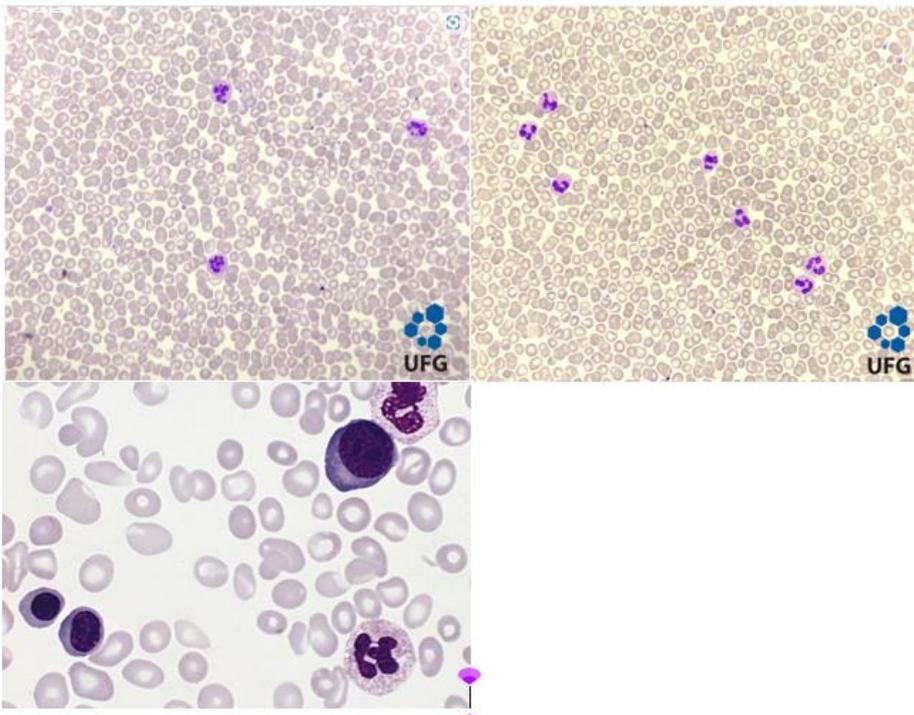
Figura 1: diferença no hematócrito normal e de paciente com Policitemia vera



➤ **Esfregaço periférico:** Dependendo do momento do diagnóstico pode-se apresentar: eritrocitose; dacriócitos que são hemácias em forma de lágrima; poiquilocitose que são os eritrócitos de formato anormal; glóbulos vermelhos nucleados circulantes; hipocromia e microcitose em caso de déficit de ferro; trombocitose e leucocitose com ausência de febre ou infecção ¹. A figura 2, ²³ mostra contagem de eritrócitos e hemoglobina elevados, desproporcional em relação ao Ht (>60%) além de eritrócitos normocíticos e normocrômicos.

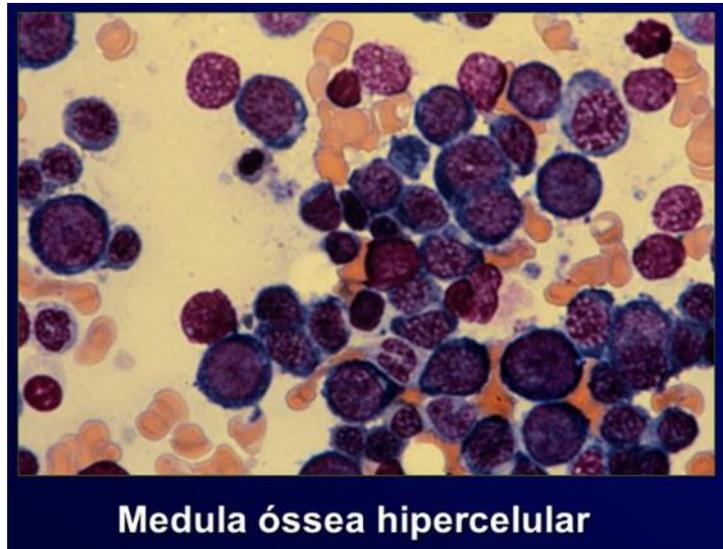
➤

Figura 2: Diferenças celulares em pacientes com Leucemia Vera



- **Mielograma:** celularidade medular aumentada; diminuição da gordura e aumento de fibras de reticulina em 40% dos casos além de diminuição de ferro em 95% dos pacientes¹. A figura 3 mostra medula óssea hiper celular ²⁴.

Figura 3: medula óssea hiper celular em paciente com Policitemia Vera



- **Biópsia da Medula Óssea:** Na fase policitêmica observa-se proliferação eritróide normoblástica e panmielose. Os blastos se encontram na porcentagem normal e o número de megacariócitos aumentado. Esses cariócitos se encontram dispostos ao redor dos sinusóides medulares ou próximo a trabéculas ósseas, com aspecto pleomórfico e núcleo polilobulado. A reticulina encontra-se normal ao ser corada pela prata em 70% dos pacientes. Nos demais pacientes observa-se fibrose (aumento de fibras de reticulina e colágeno) em variados graus. Ausência de ferro corável é observada em mais de 95% dos pacientes com a síndrome. É comum ainda presença de amostras hipocelulares, eritropoese e granulopoeise diminuídas além de osteosclerose ¹.
- **Cariótipo:** As alterações citogenéticas estão presentes em cerca de 20 a 43% dos pacientes¹. Com a evolução da doença esse número aumenta. As alterações mais frequentes são: +8, +9 e 20q-.
- **Citogenética:** Testagem para as mutações *JAK2V617F* (exon 14) e *JAK2* no éxon 12. Se esses resultados forem negativos, realiza-se teste à procura das mutações *CALR* e *LNK*, a partir de amostras do sangue e/ou medula óssea. Por ser um gene comum em outras

doenças mieloproliferativas sua presença não necessariamente é diagnóstico definitivo de Policitemia Vera ^{1, 14}.

➤ **Outros testes:** As alterações laboratoriais inespecíficas que podem ocorrer na policitemia vera são eritropoetina sérica (Epo) baixa ou ausente com CFU-E e BFU-E crescente, in vitro, na ausência de eritropoetina; hiperuricemia; hiperbilirrubinemia; VHS diminuído; B12 sérica e capacidade de ligação de B12 aumentada; fosfatase alcalina de neutrófilos (FAN) aumentada na maioria dos pacientes; tempo de sangramento normal com alteração na agregação plaquetária. Pode-se observar ainda TP e TTPA anormais em pacientes com hematócrito elevado. Lembrando que essas alterações são inespecíficas e, caso sejam encontradas, uma análise por hematologista deve ser solicitada assim como exames de cariótipos e genéticos ¹.

As diretrizes da Organização Mundial da Saúde para diagnóstico da Policitemia Vera baseiam-se nos níveis de hemoglobina e hematócrito além da determinação da massa de eritrócitos, entretanto essas diretrizes são limitadas porque ignoram a leucocitose, trombocitose e esplenomegalia e caracterizam o distúrbio como tendo eritrocitose isolada, o que raramente é o caso ^{15, 16}.

De acordo com o Manual de Hematologia, Fleury, os novos parâmetros propostos para formulação diagnóstica são ¹:

- *A1 = massa eritrocitária aumentada (>25% do valor médio esperado) ou Hb > 18,5g/dl em homens e 16,5g/dl em mulheres;*
- *A2 = ausência de causa para policitemia secundária, incluindo: ausência de eritrocitose familiar e ausência de aumento de eritropoetina devido a hipóxia arterial, hemoglobina afinidade elevada por O₂, receptor de eritropoetina alterado ou produção inapropriada de eritropoetina por tumor;*
- *A3 = esplenomegalia;*
- *A4 = marcador de clonalidade, na ausência de cromossomo Ph ou rearranjo BCR/ABL;*
- *A5 = formação de colônia endógena eritróide in vitro;*
- *B1 = plaquetas > 400x 10⁹/l;*
- *B2 = leucócitos > 12x 10⁹/l;*
- *B3 = biópsia de medula óssea mostrando panmielose com proliferação eritróide e megacariocítica;*
- *B4 = Eritropoetina sérica diminuída.*

Considera-se portador de PV quem apresentar: A1+A2 ou qualquer outro critério A ou A1+A2 e dois critérios B.

3.4 Gene JAK² e sua relação com Policitemia vera

Em 2005 Dameshek, Fialkow, Adamson, e Prchal observaram a presença do alelo JAK²V617F na maioria dos pacientes com Policitemia Vera, Trombocitemia Essencial e Mielofibrose Primária. A mutação da JAK² é uma substituição da guanina pela timina, no exon 14, que resulta em uma substituição da valina pela fenilalanina no códon 617 da JAK2^{14, 18, 19} daí a denominação JAK²V617F.

A mutação é adquirida como uma doença alélica somática no compartimento hematopoiético. Essa mutação somática adquirida no gene JAK² ocorre em cerca de 95% dos pacientes com Policitemia Vera. Já em aproximadamente 2% dos casos de Policitemia Vera negativos para mutação JAK²V617F observa-se mutação no éxon 12 de JAK² e, nesses casos, a mutação do tipo N542-N543del é a mais frequente. A causa dessas mutações do gene na Policitemia Vera é desconhecida, mas geralmente não é herdada^{14, 18, 19}.

A descoberta dessas mutações na via de sinalização da JAK² leva a possibilidade de desenvolvimento de terapias que tenham como alvos moléculas específicas. Terapias que visem a inibição da atividade JAK² quinase, por exemplo, poderá ser utilizadas em pacientes que apresentem DMCs JAK2V617F+, como ocorre com o imatinibe e os inibidores de segunda geração de tirosina quinase utilizados no tratamento de Leucemia Mielóide Crônica^{14, 18, 19}.

3.5 Tratamento da Policitemia Vera

Em casos menos grave, a Policitemia Vera pode dispensar tratamento, pois requer apenas acompanhamento médico. O principal objetivo da abordagem terapêutica é evitar as complicações trombóticas relacionadas ao aumento da massa eritrocitária que deixa o sangue espesso. Em alguns pacientes a abordagem é a flebotomia que é a retirada de aproximadamente meio litro de sangue de uma veia com o objetivo de afinar o sangue. Esta medida em geral requer redução dos níveis de hemoglobina para 14 g/dL ou menos (em homens) e 12 g/dL ou menos (em mulheres). Além da flebotomia, pode-se usar fósforo radioiso tópico (P32), agentes alquilantes, hidroxiuréia e interferon alfa (IFN-alfa)²⁸. Como o P32 pode aumentar o risco de leucemia a longo prazo, ele não tem sido mais empregado^{25, 26, 27}.

A flebotomia por si só é capaz de reduzir rapidamente a massa eritrocitária até os valores desejados, resolvendo a hiperviscosidade por isso é o tratamento inicial para a maioria dos pacientes com Policitemia Vera além de ser relativamente barata e estar prontamente disponível. O quimioterápico Hidroxiureia é um dos medicamentos utilizados, com o objetivo de diminuir a quantidade de plaquetas²⁹.

Agentes alquilantes, tais como busulfan e clorambucil, também podem ser utilizados como agentes mielossupressores por produzirem uma depressão duradoura da atividade medular. O risco desse tipo de tratamento é uma supressão persistente mesmo após a interrupção do tratamento²⁹.

4. DISCUSSÃO

A Policitemia Vera ocorre em função da expansão clonal anormal de progenitores eritróides capazes de proliferar na ausência de eritropoietina. Os sintomas iniciais da doença são inespecíficos e incluem cansaço e fraqueza, dores de cabeça e tontura com sensação de desmaio, falta de ar, suores noturnos, coceira pelo corpo principalmente após banho podendo haver problemas oculares além de vermelhidão na face e mucosa conjuntival em menor frequência ocorre dor óssea. Os sintomas mais graves ocorrem devido ao maior risco de coagulação. Os coágulos podem se formar em praticamente qualquer vaso sanguíneo causando trombose; taques cardíacos; AVC e embolia pulmonar.

Por ser uma doença rara, de progressão lenta e de sintomas iniciais inespecíficos os exames laboratoriais de rotina como hemograma são extremamente importantes para levantar a suspeita da doença levando ao encaminhamento para o hematologista e solicitação de exames mais específicos como os genéticos. Muitas vezes o diagnóstico ocorre antes de os pacientes relatarem sintomas.

O hemograma é o primeiro exame a levantar suspeitas da síndrome. Através dele observa-se contagem elevada dos glóbulos vermelhos, alterações nos glóbulos brancos (neutrófilos), bem como nas plaquetas. Na presença dessas alterações no hemograma, diferentes tipos de exames são solicitados para descartar outras doenças que também possam ser acometidas por estas características, como mielograma, biópsia da medula óssea e citogenética.

O diagnóstico da doença é atualmente realizado de acordo com os critérios da OMS e com base numa avaliação composta de características clínicas e laboratoriais³⁰ como mostrado na figura 4:

Figura 4: Critérios Diagnósticos para Policitemia Vera³⁰

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA POLICITEMIA VERA*	
Critérios	Características
A1	Massa eritrocitária 25% acima dos valores médios de referência
A2	Exclusão de causas de policitemia secundária
A3	Esplenomegalia palpável
A4	Positividade para marcadores clonais (anormalidades citogenéticas)
B1	Trombocitose $\geq 400.000/ \text{mm}^3$
B2	Leucocitose neutrofilica ($\geq 10.000/ \text{mm}^3$) na ausência de febre ou infecção
B3	Esplenomegalia evidenciada ao ultra-som ou por estudos com radioisótopos
B4	Baixos níveis séricos de EPO

*O diagnóstico é estabelecido pelas seguintes combinações:

- A1 + A2 + A3, ou
- A4/A1 + A2 + 02 itens da categoria B.

Após o diagnóstico da Policitemia Vera o tratamento, em casos menos graves, sem sintomas, baseia-se no acompanhamento médico e na flebotomia com o objetivo de afinar o sangue, evitar formação de coágulos e evolução para problemas mais graves como AVC, trombose e embolia pulmonar.

5. CONCLUSÃO

A policitemia vera é uma doença hematológica crônica rara que envolve a superprodução de células sanguíneas na medula óssea sendo a superprodução de glóbulos vermelhos a mais dramática embora a produção de glóbulos brancos e plaquetas também encontrem-se elevadas na maioria dos casos. Acomete cerca de duas a cada 100 mil pessoas. É uma doença de sintomas iniciais inespecíficos e de progressão lenta.

Não há cura para o distúrbio. O tratamento consiste no controle da doença objetivando reduzir a concentração de glóbulos vermelhos no sangue, a fim de evitar a

formação de coágulos e as demais complicações decorrentes do distúrbio. Embora ocorra devido a uma mutação das células tronco, que leva à produção excessiva de glóbulos vermelhos, ou eritrócitos, com aumento da hemoglobina e do hematócrito além do aumento das plaquetas e dos glóbulos brancos a causa dessa mutação ainda não é bem descrita. O que se sabe até o momento é que 95% dos pacientes diagnosticados com Policitemia Vera possuem alteração no gene JAK² que é justamente o responsável pelo controle da produção celular pela medula óssea.

Para resultado positivo para Policitemia Vera uma das combinações a seguir deve ocorrer:

Massa eritrocitária aumentada + ausência de causa para policitemia secundária
+Esplenomegalia

ou

Massa eritrocitária aumentada + ausência de causa para policitemia secundária + 2 critérios dos 4 a seguir: plaquetas > 400x 10⁹/l; leucócitos > 12x 10⁹/l; biópsia de medula com panmielose com proliferação eritróide e megacariocítica; eritropoetina sérica diminuída.

Dessa forma, com base nos resultados apontados pela presente pesquisa bibliográfica foi possível concluir que embora os sintomas e alterações nos resultados dos exames laboratoriais não sejam específicos da Policitemia Vera, na presença da suspeita da doença, o atendimento clínico minucioso além da análise correta desses resultados, combinados, são imprescindíveis para que se chegue ao diagnóstico correto. O hemograma é o primeiro exame a levantar suspeitas e a partir daí o acompanhamento por hematologista e novos exames são solicitados para que o diagnóstico seja fechado. Concluindo, uma assistência de qualidade garantirá um diagnóstico precoce com minimização de complicações e aumento da qualidade de vida desses pacientes.

6. REFERÊNCIAS

1. INSTITUTO FLEURY. Policitemia Vera. Manual Fleury de Diagnóstico em Hematologia. Disponível em: <http://www.fleury.com.br/InstitutoFleury/Instituto.aspx>. Acesso em 20/08/2023.
2. Lorenzi. TF. Manual de Hematologia propedêutica e clínica. Rio de Janeiro: Medsi, 2003. 3^a ed.

3. Levine R, Gilliland D. Myeloproliferative Disorders – Blood. 2008 112: 2190-2198.
4. Tefferi, A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2013 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am. J. Hematol.* 2013. 88: 507–16. doi: 10.1002/ajh.23417.
5. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: Rationale and important changes. *Blood* 2009;114:937-51.
6. McMullin MF. Idiopathic erythrocytosis: a disappearing entity. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2009. 1:629-35.
7. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J. WHO classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. International Agency for Research on Cancer. 2008. 4th Edition.
8. Tefferi A. Polycythemia Vera: A Comprehensive Review and Clinical Recommendations. *Mayo Clinic Proceedings.* 2003. 78: 174-194.
9. Schafer AI. Molecular basis of the diagnosis and treatment of polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Blood.* 2006. 107:4214–4222.
10. Berk PD, Goldberg JD, Donovan PB et al. Therapeutic recommendations in polycythemia vera based on Polycythemia Vera Study Group protocols. *Semin Hematol.* 1986. 23:132–143.
11. Fruchtman SM, Mack K, Kaplan ME, Peterson P, Berk PD, Wasserman LR. From efficacy to safety: a polycythemia vera study group report on hydroxyurea in patients with polycythemia vera. *Semin Hematol.* 1997. 34:17.
12. Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R, Kutti J, Gisslinger H, Patrono C et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J Clin Oncol.* 2005. 23:2224–2232.
13. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, Teo S-S, Tiedt R, Passweg JR et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med.* 2005. 352:1779–1790.
14. Buzas C, Sparchez Z, Cucuianu A, Manole S, Lupescu I, Acalovschi M. Budd-Chiari syndrome secondary to polycythemia vera. A case report. *J Gastrointest Liver Dis* 2009.18(3):363-6.
15. Alagio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygale AD, Araujo IB, Berti E, et al. WHO classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Neoplasms. 5th ed, *Leukemia.* 2022. 36, 1720-1748.

16. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, Kvasnicka HM, Vannuchi AM, Guglielmeli P, et al. The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and indepth discussion. *Blood Cancer Journal*. 2018. 8:15, 1-11.
17. Barosi G, Mesa RA, Thiele J, Cervantes F, Campbell PJ, Verstovsek S, et al. 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. 22, 437–438.
18. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, East C, Fourouclas N, Swanton S, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *The Lancet*. 2005. 365:1054-1061.
19. Girodon F, Schaeffer C, Cleyrat C, Mounier M, Lafont I, Dos Santos F, et al. Frequent reduction or absence of detection of the JAK2-mutated clone in JAK2V617F-positive patients within the first years of hydroxyurea therapy. *Haematologica*. 2008. 93(11):1723-172.
20. Chauffaille ML. Neoplasias mieloproliferativas: Revisão dos critérios diagnósticos e dos aspectos clínicos. Vol. 32, *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2010. p. 308–16.
21. Visani G, Finelli C, Castelli U, Petti MC, Ricci P, Vianelli N, et al. Myelofibrosis with myeloid metaplasia: clinical and haematological parameters predicting survival in a series of 133 patients. *Br J Haematol*. 1990;75(1):4–9.
22. Biomedicina Padrão. Disponível em: <https://www.biomedicinapadrao.com.br/2015/01/policitemia-vera.html>. Acesso em 12/08/2023.
23. Hirata O. Atlas de hematologia. UFG. <https://hematologia.farmacia.ufg.br/p/23538-policitemia-vera>. Acesso em 13/09/2023.
24. Campiolo DJ. Doenças mieloproliferativas. <https://slideplayer.com.br/slide/5957376/> Acesso em 23/09/2023.
25. Reilly JT, McMullin MF, Beer PA, Butt N, Conneally E, Duncombe A, et al. Guideline for the diagnosis and management of myelofibrosis. *Br J Haematol*. agosto de 2012;158(4):453–71.
26. Harrison C, Kiladjian J-J, Al-Ali HK, Gisslinger H, Waltzman R, Stalbovskaya V, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2012;366(9):787–98.
27. Schafer AI. Molecular basis of the diagnosis and treatment of polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Blood*. 2006. 107:4214–422
28. Silver RT. Interferon alpha2b: a new treatment for polycythemia vera. *Ann Intern Med*. 1993 119:1091–1092.

29. Nand S, Stock W, Godwin J, Fisher FJ. Leukemogenic risk of hydroxyurea therapy in polycythemia vera, essential thrombocythemia and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Am J Hematol.* 1996. 52:42–46.
30. Sabóia LM. Doença Mieloproliferativa: Policitemia Vera. Disponível em: [6-Doenca-mieloproliferativa-policitemia-vera.pdf \(ciencianews.com.br\)](#). Acesso em 23/09/2023.