



**FACULDADE DE QUIXERAMOBIM – UNIQ  
FARMÁCIA**

**SABRINNA MARIA FELIPE ALVES**

**DOENÇAS MIELOPROLIFERATIVAS COM FOCO NA POLICITEMIA VERA: UMA REVISÃO  
DE LITERATURA**

**QUIXERAMOBIM - CE**

**2022**

[Digite aqui]

# **DOENÇAS MIELOPROLIFERATIVAS COM FOCO NA POLICITEMIA VERA: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

**SABRINNA MARIA FELIPE ALVES**

Artigo submetido à coordenação do curso de Farmácia da Faculdade de Quixeramobim para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Orientador Msc Flavio Damasceno Maia

**QUIXERAMOBIM - CE**

**2022**

Felipe Alves, Sabrina Maria

Doenças mieloproliferativas como foco na policitemia vera: uma revisão de literatura / Sabrina Maria Felipe Alves. - 2022.34f.:

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Faculdade de Quixeramobim - UNIQ. - Curso de FARMÁCIA. Orientação: Me. Flavio Damasceno Maia.

Doenças mieloproliferativas. 2. Policitemia. 3. Causas. 4. Tratamento. 5. Diagnóstico (juntos e separados)..

Faculdade de Quixeramobim - UNIQ. Felipe Alves, Sabrina Maria .

## RESUMO

Síndromes mieloproliferativas são doenças hematopoéticas de origem clonal que apresentam amplificação de uma ou mais linhagens mielóides. Policitemia vera, trombocitemia essencial, mielofibrose idiopática e leucemia mielóide crônica são consideradas Síndromes mieloproliferativas clássicas e apresentam características clínicas e biológicas comuns. Nas publicações sobre a policitemia vera, há muitas discussões sobre as causas da doença e suas complicações, como insuficiência cardíaca, aparecimentos de trombos ou progressão para uma leucemia mielóide aguda ou mielofibrose. A doença não é comum em crianças e adolescentes, mas ainda assim há casos. A policitemia vera caracteriza-se pela produção acima do normal das células hematopoiéticas, levando a uma produção acentuada de eritrócitos, leucócitos e plaquetas. É uma doença rara, pouco diagnosticada e de evolução lenta, acomete principalmente indivíduos a partir dos 50 anos, com predomínio do sexo masculino. A mutação na proteína JAK2V617F está presente nos pacientes diagnosticados com a doença. O diagnóstico é feito através de histórico clínico e exame físico para avaliação do volume plasmático e sanguíneo, as formas de tratamento da eritrocitose são: flebotomias associadas ou não à quimioterapia. Grande parte das complicações decorrentes da Policitemia vera, como tromboembolismo pulmonar, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, trombose das veias hepáticas estão relacionadas com a hiperviscosidade sanguínea. Em alguns casos, a PV pode evoluir para mielofibrose e leucemia aguda. Este trabalho procura fazer uma revisão sobre caracterização clínica, métodos diagnósticos e abordagem terapêutica das doenças mieloproliferativas, dando um foco maior à Policitemia Vera.

**Palavras-chave:** doenças mieloproliferativas, policitemia, causas, tratamento, diagnóstico (juntos e separados).

[Digite aqui]

## ABSTRACT

Myeloproliferative syndromes are hematopoietic diseases of clonal origin that present amplification of one or more myeloid strains. Polycythemia vera, essential thrombocythemia, idiopathic myelofibrosis and chronic myeloid leukemia is considered classic myeloproliferative syndromes and have common clinical and biological characteristics. In publications on polycythemia vera, there are many discussions about the causes of the disease and its complications, such as heart failure, the appearance of thrombi or the progression to acute myeloid leukemia or myelofibrosis. The disease is not common in children and adolescents, but there are still cases. The polycythemia vera is characterized by over normal production of hematopoietic cells, leading to increased production of erythrocytes, leukocytes and platelets. The PV is a rare disease, poorly diagnosed and slowly evolving, affects mainly individuals from the 50 years, with predominance of males. The mutation in the protein JAK2V617F is present in patients diagnosed with the disease. The diagnosis is made through clinical history and physical examination for evaluation of blood and plasma volume, the forms of treatment of erythrocytosis are: phlebotomies associated or not with chemotherapy. Most of the complications due to Polycythemia vera, such as pulmonary thromboembolism, myocardial infarction, stroke, hepatic vein thrombosis are related to blood hyperviscosity. In some cases, the PV may progress to myelofibrosis and acute leukemia. This work tries to make a review about clinical characterization, diagnostic methods and therapeutic approach of myeloproliferative diseases, giving a greater focus to Polycythemia Vera.

**Key Word:** Polycythemia, causes, treatment, diagnosis (together and apart).

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

PV	Policitemia vera
SMPs	Síndromes mieloproliferativas
IC	Insuficiência cardíaca
JAK2	Janus Kinase 2
TE	Trombocitemia essencial
MF	Mielofibrose idiopática
LMC	Leucemia mielóide crônica
LNC	Leucemia neutrofílica crônica
SHE/LEC	Hipereosinofílica/leucemia eosinofílica crônica
TMO	Transplante de medula óssea
CPH	Células progenitoras hematopoiéticas

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>8</b>
1.1	PROBLEMÁTICA	10
1.2	HIPÓTESE	10
1.3	JUSTIFICATIVA	10
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>11</b>
2.1	OBJETIVOS GERAL	11
2.2	OBJETIVOS ESPECIFICOS	11
<b>3</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO</b>	<b>12</b>
3.1	VISÃO GERAL DAS SINDROMES MIELOPROLIFERATIVAS	12
3.2	MIELOFIBROSE PRIMÁRIA	12
3.3	TROMBOCITEMIA ESSENCIAL	13
3.4	LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA	14
3.5	POLICITEMIA VERA	15
3.6	MUTAÇÃO JAK2 E SUA LIGAÇÃO COM A POLICITEMIA VERA	16
3.7	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO DA DOENÇA	16
3.8	MÉTODOS APLICADOS AO TRATAMENTO DA PV	17
3.9	COMPLICAÇÕES DECORRENTES EM IDOSOS COM POLICITEMIA VERA	18
3.10	PROGNÓSTICO	18
<b>4</b>	<b>METODOLOGIA</b>	<b>20</b>
4.1	TIPO DE ESTUDO	20
4.2	LOCAL DO ESTUDO	20
4.3	COLETA E ANÁLISE DE DADOS	20
4.4	RISCOS E BENEFÍCIOS	20
<b>5</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÕES</b>	<b>21</b>
5.1	EXPOSIÇÃO E COMENTÁRIOS DE CASOS DE POLICITEMIA VERA	27
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO</b>	<b>32</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>33</b>

## 1. INTRODUÇÃO

Neoplasmas mieloproliferativos são proliferações clonais das células-tronco da medula óssea, que podem se manifestar por aumento de plaquetas, eritrócitos ou leucócitos na circulação e, às vezes, aumento da fibrose na medula óssea com consequente hematopoese extra medular (produção de células fora da medula). Com base nessas alterações, são classificadas como: Trombocitemia essencial (aumento de plaquetas), Mielofibrose primária (fibrose da medula ou cicatrização), Policitemia vera (algum tipo de combinação de aumento de leucócitos, eritrócitos e/ou plaquetas) e Leucemia mieloide crônica.

Identifica-se cada doença de acordo com sua característica predominante ou local de proliferação. Apesar da sobreposição, cada um deles tem várias características clínicas, achados laboratoriais e desenvolvimento típicos. Embora a proliferação de uma linhagem celular possa dominar o quadro clínico, cada distúrbio é provocado por proliferação clonal da célula-tronco pluripotente, causando graus variáveis de proliferação anormal de eritrócitos, leucócitos e progenitores de plaquetas na medula óssea. Esse clone anômalo não produz, porém, fibroblastos na medula óssea, que podem se proliferar de forma reativa poli clonal em resposta a células-tronco anormais.

William Dameshed utilizou o termo “Síndromes mieloproliferativas” (SMPs) em 1951 quando observou que policitemia vera (PV), trombocitemia essencial (TE), mielofibrose idiopática (MF) e leucemia mielóide crônica (LMC) apresentavam várias características clínicas e biológicas similares. Já em 2002, além das SMPs clássicas, a Organização Mundial de Saúde (OMS) incluiu em sua classificação doenças mieloproliferativas menos frequentes, como leucemia neutrofílica crônica (LNC), síndrome hipereosinofílica/leucemia eosinofílica crônica (SHE/LEC) e outras. As SMPs se originam por proliferação clonal de um progenitor hematopoiético pluripotencial, levando à hematopoese exacerbada com expansão de uma ou mais linhagens. Entre as manifestações clínicas comuns às SMPs estão: hiper celularidade de medula óssea, hematopoese extra medular ocasionando esplenomegalia, transformação para leucemia aguda, desenvolvimento de mielofibrose e alto risco de hemorragia e trombose.

Progenitores hematopoiéticos de SMPs possuem características biológicas marcantes, como hipersensibilidade a diversas citosinas, incluindo eritropoetina (EPO), interleucina 3 (IL-3) e trombopoetina (TPO) e a habilidade de gerar, in vitro, colônias eritróides independentes de eritropoetina, conhecidas como colônias eritróides endógenas.

Apesar de compartilharem aspectos clínicos e biológicos comuns, as etiologias da PV, da TE e da MF permaneceram por muito tempo desconhecidas, enquanto a fisiopatologia de outras SMPs.

O grande número de estudos concernentes às SMPs finalmente resultou, entre março e abril de 2005, na descrição de uma única mutação no gene JAK2, recorrente em pacientes com SMPs clássicas, Bcr-Abl negativas. A proteína JAK2, pertencente à família das Janus kinases, é também uma tirosina-quinase, fosforilada em resposta à ação de diversas citosinas, ativando assim diferentes vias de sinalização intracelular e participando do processo de transdução do sinal. Trata-se de uma mutação pontual, a substituição de uma guanina por timina (G-T) no éxon 14 do gene JAK2, levando à substituição de uma valina por fenilalanina (V-F) na posição 617 da proteína codificada (JAK2 V617F). Esta alteração é somática, adquirida, sendo detectada em células de linhagem eritróide e mielóide, mas não em células T ou células da mucosa bucal.

Mutações no gene JAK2 são responsáveis pela policitemia vera e por uma alta proporção de casos de trombocitemia essencial e mielofibrose primária. A Janus kinase 2 participa da transdução de sinal para eritropoietina, trombopoietina, fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF), entre outras entidades. O gene do receptor da trombopoietina (MPL) ou o gene da calreticulina (CALR) também sofre mutações em uma proporção significativa de pacientes com trombocitemia essencial e mielofibrose primária e raramente na policitemia vera.

Cada um dos tipos de SMPs apresenta particularidades biológicas, clínicas e de evolução. O quantitativo das SMPs são: policitemia vera (38,5%), leucemia mielóide crônica (25,5%), mielofibrose primária ou mielofibrose crônica idiopática ou metaplasia mielóide agnogênica (25%) e trombocitemia idiopática ou essencial (11 %).

A Leucemia mielóide crônica acomete mais adultos (30 anos ou mais); raridade em crianças. A medula óssea está infiltrada por células mielóides em vários estágios de maturação; há eosinofilia e frequentemente aumento de megacariócitos atípicos. O baço costuma estar muito aumentado de volume; muito mais que na LMA e outras SMPs. Evolui mais frequentemente para crise blástica, que gera mielofibrose.

A Mielofibrose primária acomete adultos mais velhos, apresenta grandes esplenomegalias; baço é fonte de hemopoese, portanto não deve ser retirado. Evolui para insuficiência medular e raramente ocorre crise blástica.

A Leucemia linfóide crônica acomete indivíduos mais velhos; pode ser revelada por exame de rotina ou por sinais de anemia. Há população monótona de pequenos linfócitos e praticamente sempre é de imunofenótipo B; tem morfologia indistinguível do linfoma não Hodgkin linfocítico. Em alguns casos, pode haver progressão para linfoma de grandes células e alta proliferação (síndrome de Richter). Pode haver hepatoesplenomegalia e linfonodomegalia.

A policitemia vera é um distúrbio das células produtoras de sangue da medula óssea e resulta na superprodução de glóbulos vermelhos. Foi primeiramente descrita em 1892 por Vasquez e, subsequentemente, em 1903, por Osler, sendo também conhecida como doença de Osler- Vaquez. Esta doença causa um aumento das três linhas celulares hematopoiéticas: eritrócitos, leucócitos e plaquetas, de modo independente dos mecanismos fisiológicos responsáveis pelo início do processo.

Na PV, o excesso de eritrócitos aumenta o volume de sangue e o torna mais espesso, causando viscosidade e fazendo com que ele flua com uma certa dificuldade pelos vasos sanguíneos de menor calibre. A evolução é muito mais lenta que a LMC e raramente apresenta crise blástica.

A idade média em que o distúrbio é diagnosticado é de 60 anos, sendo raro em pessoas com menos de 20 anos e se desenvolve mais em homens do que em mulheres, mas a diferença é pequena.

A policitemia vera, em si, muitas vezes, é assintomática. Ocasionalmente, o aumento de volume sanguíneo e viscosidade causa fraqueza, cefaleia, tontura, distúrbios visuais, fadiga e dispnéia, que são os sintomas iniciais. A face pode ficar vermelha e as veias da retina ingurgitadas. Palmas das mãos e pés podem ficar vermelhos, quentes e dolorosos. Hepatomegalia é comum e > 75% dos pacientes apresentam esplenomegalia.

A causa é frequentemente desconhecida, porém mais de 95% das pessoas com policitemia vera apresentam uma mutação no gene JAK2. Essa mutação causa produção em excesso de células. As células sanguíneas normalmente são produzidas na medula óssea e, às vezes, o baço

e o fígado também começam a produzi-las. Por fim, a medula óssea pode apresentar tecido cicatricial e se tornar menos capaz de produzir células sanguíneas.

O tratamento inclui medicamentos cito redutores, como hidroxiureia, antiagregantes plaquetários e sangrias terapêuticas.

Conforme os riscos, sintomas e resultados de hemogramas, são feitos tratamentos com ácido acetilsalicílico (AAS), popularmente chamado de aspirina. Além desse medicamento, para a TE também são utilizados métodos para reduzir a quantidade de plaquetas no sangue. Enquanto que para a PV pode ser feita a sangria terapêutica, para reduzir o número de hematócrito, evitando as trombozes.

O objetivo do tratamento da TE e da PV é reduzir o risco de trombose arterial e venosa, além do controle dos sintomas. Mas não é uma terapia que visa a cura total das doenças. Inicialmente, é preciso avaliar o risco de trombose. Para isso, é verificado se o paciente já teve episódios prévios de trombose, se tem mais de 60 anos e, no caso da TE, se apresenta a mutação JAK2.

Já o tratamento da mielofibrose, é escolhido de acordo com o risco de transformação em leucemia. Os pacientes de alto risco podem ser encaminhados para transplante halogênico de medula óssea, pois só assim o risco seria eliminado.

## 1.1. PROBLEMÁTICA

O que são doenças mieloproliferativas? Quais as mais comuns? Quais os sinais e sintomas, diagnóstico e tratamento das mesmas? Qual faixa etária é mais acometida e qual o prognóstico destas doenças?

## 1.2. HIPÓTESE

Doenças mieloproliferativas são algumas doenças com sintomatologia parecida que causam aumento das células sanguíneas, sendo a Policitemia vera a mais comum delas. Os sintomas podem variar de uma doença para outra, porém os principais incluem: tonturas, fadiga e cansaço, além de que também podem ser assintomáticas. O diagnóstico é feito através de exames laboratoriais para confirmar aumento celular, entre outros fatores e não há tratamento que cure a doença, apenas controle. É mais comum o aparecimento em pessoas acima de 60 anos, sendo rara em pessoas com menos de 20 anos. O prognóstico das doenças mieloproliferativas depende de qual delas se trata, do tratamento realizado ou não e da adequação do paciente ao mesmo.

## 1.3. JUSTIFICATIVA

A realização deste estudo torna-se importante, pois as doenças mieloproliferativas são pouco conhecidas pelos profissionais de saúde e população em geral. São doenças raras, mas que tem muita relevância para os pacientes portadores e que precisam ser estudadas e difundidas para melhor tratamento, conhecimento e prognóstico dos mesmos. O estudo destas doenças é de extrema importância, pois, assim, serão conhecidos os quadros clínicos e manifestações da doença para obter um diagnóstico precoce e iniciar o tratamento o mais breve possível para aumentar a qualidade de vida dos pacientes e as chances de um bom prognóstico.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1. OBJETIVO GERAL

Realizar uma revisão da literatura sobre doenças mieloproliferativas e seus derivados, tendo um maior foco na Policitemia vera, na qual identifica uma das doenças mieloproliferativas das células produtoras de sangue na medula óssea e consiste na superprodução de todos os tipos celulares, O principal objetivo é identificar o perfil epidemiológico da população que sofre com estes distúrbios; analisando as suas principais causas, complicações, sintomas, como fazer o diagnóstico, como controlar e identificar os fatores: idade e sexo mais acometidos.

### 2.2. OBJETIVO ESPECÍFICO

Será realizada uma pesquisa com vários estudos, trabalhos e artigos científicos nacionais e internacionais sobre o tema para colher as informações mais relevantes e identificar as causas, assim como o tratamento, diagnóstico e possíveis complicações que as doenças podem trazer para o indivíduo. Com a coleta de informações, também serão identificados os sexos e idades mais acometidos, o perfil de raridade das doenças, a sintomatologia, como fazer a identificação e diagnóstico e como proceder com o tratamento. Para isso, serão unidas informações e pesquisa de dados e estatísticas, assim como artigos relacionados ao próprio tema e à possíveis assuntos relacionados, comparando-os e identificando as principais citações e referências.

### 3. REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1. VISÃO GERAL DAS SINDROMES MIELOPROLIFERATIVAS

Jane Liesveld, em 2019, diz que neoplasmos mieloproliferativos, ou Síndromes mieloproliferativas, são proliferações clonais das células-tronco da medula óssea, que podem se manifestar por aumento de plaquetas, eritrócitos ou leucócitos na circulação e, às vezes, aumento da fibrose na medula óssea com consequente hematopoiese extramedular (produção de células fora da medula). Com base nessas alterações, são classificadas como Trombocitemia essencial (aumento de plaquetas), mielofibrose primária (fibrose da medula ou cicatrização), policitemia vera (algum tipo de combinação de aumento de leucócitos, eritrócitos e/ou plaquetas), leucemia mieloide crônica e trombocitemia essencial. Mielofibrose primária e policitemia vera são neoplasmas mieloproliferativos com cromossomo Philadelphia negativo que podem se transformar em leucemia aguda.

Ainda segundo Jane, os neoplasmas mieloproliferativos menos comuns são as síndromes hipereosinofílicas e mastocitose. Neoplasmas mieloproliferativos também se sobrepõem à síndrome mielodisplásica. Identificas-se cada doença de acordo com sua característica predominante ou local de proliferação. Apesar da sobreposição, cada um deles tem várias características clínicas, achados laboratoriais e desenvolvimento típicos. Embora a proliferação de uma linhagem celular possa dominar o quadro clínico, cada distúrbio é provocado por proliferação clonal da célula-tronco pluripotente, causando graus variáveis de proliferação anormal de eritrócitos, leucócitos e progenitores de plaquetas na medula óssea. Esse clone anômalo não produz, porém, fibroblastos na medula óssea, que podem se proliferar de forma reativa policlonal em resposta a células-tronco anormais.

Mutações no gene da quinase Janus kinase 2 (JAK2) são responsáveis pela policitemia vera e por uma alta proporção de casos de trombocitemia essencial e mielofibrose primária. A Janus kinase 2 faz parte da família das enzimas tirosina quinase e participa da transdução de sinal para eritropoietina, trombopoietina, fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF), entre outras entidades. O gene do receptor da trombopoietina (MPL) ou o gene da calreticulina (CALR) também sofre mutações em uma proporção significativa de pacientes com trombocitemia essencial e mielofibrose primária e raramente na policitemia vera. Algumas síndromes mielodisplásicas (p. ex., anemia refratária com sideroblastos anelados, trombocitose em anel [RARS-T] e síndrome 5q-) podem apresentar contagem plaquetária alta (Jane Liesveld, 2019).

#### 3.2. MIELOFIBROSE PRIMÁRIA

A mielofibrose primária (MF) é uma neoplasia mieloproliferativa crônica, geralmente idiopática, caracterizada por fibrose da medula óssea, esplenomegalia e anemia com eritrócitos nucleados e dacriócitos. O diagnóstico requer exame da medula óssea e exclusão de outras condições que possam causar mielofibrose secundária. O tratamento costuma ser de suporte, mas os inibidores de JAK 2 como o ruxolitinibe podem diminuir os sintomas, e o transplante de células-tronco pode ser curativo. A mielofibrose é um aumento reativo e reversível do colágeno na medula óssea, frequentemente com hematopoiese extramedular (principalmente no baço). A mielofibrose pode ser primária (mais comum) ou secundária a algumas doenças hematológicas, malignas e não malignas (Jane Liesveld, MD, James P. Wilmot Cancer Institute, University of Rochester Medical Center).

De acordo com Jane Liesveld (2019), a mielofibrose primária resulta da transformação neoplásica de células-tronco pluripotentes na medula óssea. Essas células pró-gênicas mielofibróticas estimulam os fibroblastos da medula óssea (que não são parte da transformação

neoplásica), para secretar colágeno excessivo. O pico de incidência da MF ocorre entre 50 e 70 anos de idade, predominantemente em homens. Mutações na Janus quinase 2 (JAK2) respondem por uma alta proporção de casos de mielofibrose primária. A JAK2 faz parte da família das enzimas da tirosina quinase e participa da transdução de sinal para eritropoietina, trombopoietina e fator estimulador de colônias de granulócitos (G-líquor) eritropoietina, trombopoietina e fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) entre outras entidades. Mutações do gene do receptor da trombopoietina (MPL) ou do gene da calreticulina (CALR) também podem causar mielofibrose primária. Entretanto, existem casos raros de mielofibrose primária em que nenhuma dessas três mutações está presente (mielofibrose primária triplo negativa).

Na mielofibrose primária, eritrócitos nucleados (normoblastos) e mielócitos são liberados na circulação (leucoeritroblastose) quando há hematopoiese extramedular (ou seja, órgãos, que não a medula, assumem a produção das células sanguíneas por causa da fibrose medular). O nível de DHL é sempre elevado. A insuficiência da medula eventualmente ocorre, com anemia e trombocitopenia consequentes. Cerca de 30% dos pacientes evoluem com leucemia aguda rapidamente progressiva e resistente à quimioterapia. A mielofibrose maligna (às vezes chamada mielofibrose aguda) é uma variante rara da mielofibrose caracterizada por pancitopenia, mieloblastose e fibrose medular que apresentam um curso descendente mais rápido e progressivo e geralmente ocorre por cauda de um tipo de leucemia aguda chamada de leucemia megacarioblástica aguda. Em muitos pacientes, a mielofibrose é assintomática. Outros pacientes apresentam sintomas de anemia, esplenomegalia ou, em estádios tardios, mal-estar geral, febre, perda ponderal ou infarto esplênico. Alguns pacientes têm hepatomegalia. Linfadenopatia é rara. Hematopoiese extramedular grave pode desestruturar a função dos órgãos nos quais ela ocorre, inclusive o cérebro. (Jane Liesveld, MD, James P. Wilmot Cancer Institute, University of Rochester Medical Center).

Jane Liesveld diz em seus estudos que deve-se suspeitar de mielofibrose primária em pacientes com esplenomegalia, infarto esplênico e anemia. Em caso de suspeita da doença, solicitar hemograma completo, morfologia do sangue periférico e biópsia de medula óssea. Se houver mielofibrose no exame da medula óssea (detectada pela coloração com reticulina ou tricrômio indicando excesso de colágeno e osteosclerose), deve-se excluir outras doenças associadas à mielofibrose por meio de uma avaliação laboratorial e clínica apropriada. Confirmar o diagnóstico da mielofibrose primária pela detecção de uma mutação JAK2, CALR ou MPL. Tipicamente, há anemia e, em geral, aumenta com o tempo. A morfologia da célula sanguínea é variável. Os eritrócitos são poiquilócitos. Reticulocitose e policromatofilia podem estar presentes; eritrócitos em forma de gota (dacriócitos) são traços morfológicos característicos. Eritrócitos nucleados e neutrófilos precursores estão tipicamente presentes no sangue periférico. A leucometria quase sempre está aumentada, mas é muito variável. Nos estágios avançados, pode haver mieloblastos, mesmo na ausência de leucemia aguda. A contagem de plaquetas pode, no início, ser alta, normal ou reduzida; entretanto, a trombocitopenia tende a ocorrer quando a doença progride.

### 3.3. TROMBOCITEMIA ESSENCIAL

Jane Liesveld (2019), afirma que a trombocitemia essencial (TE) é uma neoplasia mieloproliferativa caracterizada por aumento da contagem das plaquetas, hiperplasia megacariocítica e tendência hemorrágica ou trombótica. Sinais e sintomas podem incluir fraqueza, dores de cabeça, parestesias, sangramento e eritromelalgia com isquemia dos dedos. O diagnóstico baseia-se na contagem de plaquetas > 450.000/mcL, massa eritrocitária normal ou hematócrito normal com depósitos adequados de ferro e ausência de mielofibrose, cromossomo

Filadélfia (ou rearranjo BCR-ABL) ou doenças reativas que podem causar trombocitose. O tratamento é controverso, mas pode incluir ácido acetilsalicílico. Pacientes > 60 anos e aqueles com história de trombose e ataque isquêmico transitório têm maior risco de eventos tromboembólicos subsequentes. Dados sugerem que o risco de trombose não é proporcional à contagem de plaquetas.

A trombocitemia essencial é um distúrbio clonal de células-tronco hematopoiéticas que causa aumento da produção de plaquetas. A TE quase sempre ocorre em picos bimodais entre 50 e 70 anos de idade e um pico separado entre mulheres jovens. Uma mutação da enzima quinase Janus 2 (JAK2), JAK2V617F, é identificada em cerca de 50% dos pacientes; a JAK2 faz parte da família de enzimas tirosina quinase e participa da transdução de sinal para a eritropoietina, a trombopoietina e o fator estimulante de colônias de granulócitos (G-CSF) entre outras substâncias. Outros pacientes têm mutação no éxon 9 do gene da calreticulina (CALR) e alguns têm mutações adquiridas no gene dos receptores da trombopoietina somática (MPL) (Jane Liesveld, 2019).

### 3.4. LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA

A leucemia mielóide crônica (LMC) é uma doença adquirida, não hereditária, que se inicia pela produção cancerosa de células mielógenas jovens na medula óssea, que se disseminam por todo o corpo, de modo que leucócitos são produzidos em vários tecidos extramedulares, especialmente nos linfonodos, baço e fígado, resultando assim em acentuada esplenomegalia e em contagens elevadas de leucócitos (de 10.000 a 1 milhão) (VERRASTRO, 2005). Trata-se de uma doença mieloproliferativa na qual ocorre uma expansão clonal da célula progenitora hematopoiética, desenvolvendo um quadro de hiperplasia mielóide, leucocitose, neutrofilia, basofilia e esplenomegalia. Sua principal característica é a presença do cromossomo Philadelphia (Ph) positivo em aproximadamente 95% dos pacientes (BRAUER; WERTH et al., 2007; POLAMPALLI; CHOUGHULE et al., 2008, NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2012).

A expansão clonal da LMC ocorre tanto na linhagem mielóide, quanto na linfóide, podendo envolver outras linhagens como a eritróide, megacariocítica, monocítica, linfóide-B e algumas vezes a linfóide-T, predominando a expansão dos granulócitos na medula óssea (FRAZER; IRVINE et al., 2007). A doença desenvolve-se em três fases: crônica, acelerada e crise blástica, quando o paciente se encontra em estado terminal da doença. Seu diagnóstico é feito através de hemograma completo, biópsia de medula óssea, mielograma, hibridização in situ (FISH) e rRT-PCR (Transcriptase Reversa - Reação em Cadeia de Polimerase em tempo real) (BORTOLHEIRO; CHIATTONI, 2008; GIGLIO; KALIKS, 2007; LORENZI, 2006). O diagnóstico se dá ao acaso, em um exame de hemograma de rotina, onde exames complementares são realizados para a confirmação da leucemia, seu tipo e a fase em que o paciente se encontra (FAILACE, 2009; OLIVEIRA; NETO, 2004).

O câncer é a segunda causa de morte no Brasil, sendo inferior apenas às doenças circulatórias (NONINO, 2008). A LMC corresponde de 15 a 20% das leucemias que atingem os adultos (NONINO, 2008; SESSIONS, 2007). A incidência é de aproximadamente 1-1,5 casos por 100.000 habitantes/ano (PEREIRA, 2011). No Brasil, a incidência de leucemias agudas e crônicas, mostra diferenças de acordo com as regiões. As variações entre as regiões podem ser explicadas pela subnotificação da doença e pelo diagnóstico incorreto dado aos pacientes, ou mesmo pelo fato da LMC ser mais comum na raça caucasiana (NONINO, 2008). A incidência da LMC em crianças até 10 anos é de 1 caso a cada 1 milhão (HAMERSCHLAK, 2008). Apesar das evidências, não há comprovação de relação da LMC com fatores hereditários e/ou geográficos, além disso, a doença não pode ser prevenida (QUINTAS-CARDAMA E CORTES, 2006). A idade média em que a doença se apresenta varia entre 45 a 55 anos, com uma proporção de 2:1 entre os sexos

masculino e feminino, respectivamente, sendo mais comum nos homens do que nas mulheres (FRAZER; IRVINE et al., 2007, PEREIRA, 2011). O único fator ambiental de risco conhecido para o desenvolvimento da LMC é a radiação ionizante, como foi demonstrado em estudos com sobreviventes da bomba atômica no Japão 4 (KANTARJIAN, MELO et al., 2000; QUINTAS-CARDAMA E CORTES, 2006; HAMERSCHLAK, 2008). Atualmente, o número de pacientes diagnosticados com LMC e que falecem pela doença, diminuiu significativamente devido aos avanços no tratamento com inibidores de tirosina quinase e com os transplantes de medula óssea.

A LMC pode evoluir para Mielofibrose, embora seja menos frequente. Nesses casos a medula óssea é invadida pela fibrose, que dificulta o desenvolvimento das células normais da medula óssea. Assim, a tendência progressiva é para a baixa dos valores dos glóbulos vermelhos, das plaquetas e até dos glóbulos brancos. A confirmação desta evolução é feita pela análise da medula óssea, através de uma biopsia óssea (PEREIRA, 2011).

Entre os métodos de diagnóstico e monitoramento da doença encontram-se as técnicas de cariotipagem de bandas G, FISH (Fluorescent In-situ Hybridization), RT-PCR (Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction) e qRT-PCR (Real Time Quantitative- Polymerase Chain Reaction), além de exames como mielograma, hemograma, imunofenotipagem, dentre outros (CHAUFFAILLE MDE, OLIVEIRA et al., 2001; SESSIONS, 2007). Na maior parte das vezes a LMC na fase inicial não dá sintomas. É numa análise de rotina ao sangue que é detectado o aumento de glóbulos brancos, em várias fases de desenvolvimento, o que leva à investigação diagnóstica (PEREIRA, 2011).

### 3.5. POLICITEMIA VERA

O termo grego policitemia é um sinônimo da palavra eritrocitose traduzido literalmente como aumento das células sanguíneas (MING C et al, 2006). Sob o ponto de vista clínico ocorre policitemia quando a contagem de eritrócitos e hemoglobina estão aumentados ocasionando um aumento do volume eritrocitário geral (GRAÇA, 2005). De acordo com Kruger (2007), a policitemia vera humana, conhecida também pelo nome de policitemia vera primária, policitemia esplenomegálica, transtorno mieloproliferativo, doença de Vasquez, enfermidade de Osler, eritrose megalosplênica e policitemia criptogênica. A PV acomete mais comumente os homens entre 55 e 60 anos e o quadro clínico cursa, além do aumento da massa eritrocitária e consequente hiperviscosidade do sangue, inclui a vermelhidão da pele, podendo haver pletora e congestão de mucosas, coceiras, principalmente após o banho quente, esplenomegalia e ainda o risco de trombose e hemorragias, que podem ocorrer em até 25% dos casos. (NAOUM, 2017).

A PV apresenta duas fases. A primeira fase é denominada pletórica onde ocorre o excesso das células do sangue, a eritrocitose promove alteração da viscosidade e volume sanguíneo. Já na segunda fase, a medula apresenta quadro de hipocelularidade e fibrose, ocorrendo uma diminuição das células sanguínea e o baço aparenta tamanho maior que o normal. (MORETTI, 2008).

É considerada uma síndrome mieloproliferativa crônica, caracterizada por uma mutação celular hematológica de origem clonal, sendo assim a mais comum desordem mieloproliferativa humana (MING C et al, 2006). "Síndromes mieloproliferativas" (SMPs) foi o termo usado por William Dameshed em 1951, após observar que a policitemia vera apresentava algumas características clínicas e biológicas similares a outras doenças (MONTE-MÓR; COSTA F, 2008). Sua patologia se caracteriza através do excesso de eritrócitos ocasionando aumento do volume sanguíneo, torna-o mais espesso, dificultando sua passagem através dos pequenos vasos sanguíneos (hiperviscosidade). Vários são os fatores que contribuem para incidência de neoplasias em idosos, como a redução da reserva funcional orgânica, algumas situações de sobrecarga podem prejudicar

o equilíbrio homeostático, deixando o idoso mais suscetível a enfermidades e agravos a saúde (GARCIA, 2007).

O envelhecimento também pode afetar diretamente o estado nutricional, o sistema imunológico e ocasionar alterações ou perdas de várias funções celulares (FRIZZO et al, 20016). Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA) aproximadamente 75% das neoplasias acometem pessoas com idade maior que 60 anos. Por esse motivo há uma preocupação no que diz respeito a essa população, onde esse tipo de doença se torna mais agressiva, pois o sistema imune se encontra comprometido (ARAUJO; SILVA, 2016). No caso da Policitemia vera aproximadamente 90% dos pacientes diagnosticados apresentam uma mutação adquirida na JAK2 V617F Trata-se de uma mutação pontual (TEFFERIE GILIAND, 2007; TEFFERI A, 2006).

“A policitemia vera tem curso clínico usualmente indolente, mas progressivo, podendo evoluir em alguns casos para transformação leucêmica ou para a fibrose. Muitos pacientes vão a óbito por complicações trombóticas”. (FUNKE et al. 2009).

Segundo Hoffbrand & Pettit 2001, ainda podem ocorrer sintomas como cefaleia, vertigem, zumbido no ouvido, turvação visual, perda de peso, sudorese noturna, acne rosácea e outras formas de dermatites não específicas. É frequente também, a sufusão das conjuntivas e um aumento notável dos vasos da retina. A esplenomegalia leve a moderada é encontrada em 70% dos pacientes e o fígado encontra-se levemente aumentado em 50% dos casos. Níveis de ácido úrico sérico elevados são acompanhados por gota em quase 15% dos pacientes. Tromboses e hemorragias importantes acompanham pacientes com PV não tratada. A trombose venosa hepática ou do sistema porta é uma complicação grave que acomete especialmente mulheres na faixa etária de 35 a 55 anos.

### 3.6. MUTAÇÃO JAK2 E SUA LIGAÇÃO COM A POLICITEMIA VERA

Recentemente foi descrito uma mutação no gene JAK2, localizada no interior do domínio JH2 (Janus homology 2), a JAK2V617F. Trata-se de uma mutação somática em que uma guanina é substituída por timina na posição 617, do éxon 14, no nucleotídeo 1849, resultando na substituição de valina por fenilalanina. A JAK2 mutada, JAK2V617F, pode então se ligar a um receptor e recrutar os STATs, existindo ou não uma quantidade mínima de fator de crescimento hematopoiético (AMARAL, 2007). Algumas pesquisas indicam que a JAK2V617F está ligada a patogênese das SMPs, aparentando não ser apenas uma mutação passageira que surge por coincidência na mesma célula progenitora.

### 3.7. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO DA DOENÇA

O diagnóstico da Policitemia primaria baseia-se em dois critérios sendo eles critérios maiores e menores, definidos pelo Grupo de Estudo da PV (PVSG) e pelo grupo Italiano Studio Policitemia (GISP). Entre os critérios maiores está: elevação no valor da hemoglobina (Hb) e existência da mutação JAK2 V617F. Os critérios menores são: biopsia realizada na medula óssea (BMO), eritropoietina sérica baixa (EPO) e surgimento de colônias eritroides. (MONTE-MÓR, 2008)

Estudos de similaridade clínica mostraram que doentes portadores de JAK2V617F têm uma sobrevida livre de doença mais curta, esses necessitam de tratamento com agentes cito redutores e apresentam também mais complicações, em particular hemorragia, trombose e mielofibrose (AMARAL et al, 2009), se comparado aos que têm JAK2 normal. A mutação JAK2V617F ocorre em mais de 95%; dos casos de PV (VANNUCCHI A et al, 2007).

Brown e Giffin consideram três tipos de sintomas na policitemia vera: os relacionados à distensão vascular e ao aumento da viscosidade sanguínea (vertigem, cefaleia, hemorragias e

alterações da cor da pele); os relacionados a modificações orgânicas dos vasos sanguíneos (distúrbios cerebrais, enfartes e claudicação); os relacionados a distúrbios do metabolismo (perda de peso, polidipsia, exaustão e intolerância ao calor e ao frio). Chalgren e Johnson consideram a cefaleia, vertigem, fadiga e fraqueza como os sintomas mais frequentes da policitemia, sendo também comuns os distúrbios visuais, as parestesias e as dores; estes mesmos autores estudaram dois casos de neurite periférica generalizada secundários à policitemia vera e referem que, embora estes casos sejam raros, os sintomas subjetivos de adormecimentos e formigamentos nas extremidades são comuns. Roger e Olmer, em extenso capítulo sobre as "síndromes neuroglobúlicas", incluíram, na parte referente à sintomatologia: algias (sendo a cefaleia a mais frequente), astenia com fatigabilidade intelectual, vertigens, complicações cerebrais motoras (geralmente hemiplegias) e psíquicas; estes autores consideram as manifestações medulares como excepcionais, o que explicam pela resistência do tecido medular aos distúrbios circulatórios em virtude das numerosas anastomoses. Tinney, em 163 casos de policitemia vera, encontra sintomas relacionados ao sistema nervoso em 127 (78%), sendo a cefaleia o sintoma mais comum, vindo logo a seguir a vertigem, a fraqueza e os distúrbios visuais. Os sintomas visuais estão entre os mais comuns; progressivo e gradual borramento e diminuição da visão podem ser os primeiros sintomas e, em virtude do aparecimento de escotomas luminosos, frequentemente é feito o diagnóstico de enxaqueca.

Apesar de tudo, ainda está mal esclarecido como é que uma única mutação V617F pode ser a base de doenças tão diferentes clinicamente, como as SMPs clássicas. Vários estudos têm demonstrado que a mutação JAK2V617F envolve apenas a linhagem mielóide na maioria dos doentes com PV, sugerindo que a mutação nestes doentes ocorre provavelmente nas células progenitoras hematopoiéticas (CPH) mielóide-específicas (COSTA et al 2008).

A Policitemia vera manifesta-se em indivíduos com idade maior que 60 anos, podendo também acometer adultos jovens e muito raramente crianças. As manifestações clínicas mais comuns observadas em indivíduos com PV são, fadiga, cefaleia, sudorese, pletora, pele avermelhada, prurido na pele, transtorno da visão em 30% a 40% dos pacientes (MACIK e HESS, 2004). Queixas neurológicas como diplopia, escotomas, isquemias cerebrais transitórias e vertigem podem também estar relacionadas a doença. É frequente surgimento de esplenomegalia, o diagnóstico final de PV baseia-se no aumento acentuado da massa eritrocitária, em conjunto com PO<sub>2</sub> arterial normal e atividade baixa a nula da eritropoietina sérica (KRUGER, 2007).

Além do histórico clínico e exame físico completo, os procedimentos de diagnóstico da policitemia primaria requer uma avaliação do volume de plasma e também inclui exame de sangue para observar o aumento de glóbulos vermelhos no corpo e diferenciar de outras condições que poderiam causar também uma elevação na quantidade de glóbulos vermelhos (há exemplo de em algumas enfermidades cardíacas e respiratórias, eritremia e determinados tumores) (MACIK e HESS, 2004).

Segundo Verrastro, o hemograma tem como objetivo fazer o diagnóstico diferencial da LMC. Na doença policitemia vera, o hemograma apresenta poliglobulia, hematócrito aumentado e hiperviscosidade sanguínea, com discreta leucocitose e presença frequente de numerosos basófilos.

### 3.8. MÉTODOS APLICADOS AO TRATAMENTO DA PV

A cura para a Policitemia primaria ou PV se faz possível somente através da realização do transplante halogênico de medula óssea (TMO). Sendo mais indicado e tendo maior chance em doentes mais jovens. O médico especialista irá fazer uma avaliação das condições clínicas do paciente, como sua idade e avanço da doença. Existem tratamentos com objetivo de prevenção

que visam reduzir riscos de complicações e episódios trombóticos relacionadas ao aumento eritrocitário e sintomas da doença e prolongar a sobrevida dos pacientes, segundo Amaral (2009).

De acordo com Kruger (2007), o tratamento é longo e tem duração mínima de 6 a 8 anos, visando retardar a produção e diminuir a quantidade de eritrócitos. Os métodos convencionais mais utilizados no tratamento da Policitemia primaria incluem a flebotomia, que é um processo onde ocorre a remoção de sangue do corpo com objetivo de diminuir o número de eritrócitos e o volume total do sangue, mantendo em níveis normais o hematócrito. O tratamento da PV em específico baseia-se da seguinte forma: I) idade, histórico médico e estado de saúde geral do paciente; II) a quão avançada está a doença; III) grau de tolerância do paciente a certos medicamentos, terapias ou procedimentos; VI) expectativas do paciente para o tratamento; V) opinião ou preferência do paciente (MACIK e HESS, 2004).

O tratamento da Policitemia primaria pode ser feito utilizando 1º) flebotomias: para diminuição da viscosidade sanguínea, na quantidade de 500 ml/ semana durante 4 a 6 semanas; 2º) quimioterapia com hidroxiurea via oral, para diminuir a proliferação eritrocitária; 3º) antiagregantes plaquetários, como o AAS para evitar complicações trombóticas; 4º) banhos com sais ou colestiramina se existe prurido. Podendo fazer aplicação de fósforo radioisotópico (P32), interferon alfa (IFN-alfa), hidroxiureia e agentes alquilantes. O P32 não tem sido mais usado devido ao risco de leucemia a longo prazo (ZAMBOM; KRUGER, 2007).

Para Hoffbrand, é importante diferenciar as causas das policitemias, as primárias, com volume eritrocitário aumentado, são policitemia vera; as secundárias, também causa o aumento da massa eritrocitária, mas podem ser causadas pelo aumento compensatório da eritropoietina em altitudes elevadas, tabagismo importante, cardiovasculopatias, entre outras. E também como resultado de aumento inadequado da eritropoietina em nefropatias, carcinomas e etc.

### 3.9. COMPLICAÇÕES DECORRENTES EM IDOSOS COM POLICITEMIA VERA

Pacientes com Policitemia vera tem mais facilidade em desenvolver trombose e hemorragias, isso ocorre em 30% dos pacientes antes de se estabelecer um diagnóstico, durante os 10 primeiros anos o número chega a 40% e 60%. Estão entre as complicações mais comuns os episódios trombóticos: tromboembolismo pulmonar, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral, trombose das veias hepáticas e sistema porta-cava. Em alguns casos, a PV pode evoluir para mielofibrose e leucemia aguda (FRANÇA, 2009).

Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA) aproximadamente 75% das neoplasias acometem pessoas com idade maior que 60 anos. Por esse motivo há uma preocupação no que diz respeito a essa população, onde esse tipo de doença se torna mais agressiva, pois o sistema imune se encontra comprometido (ARAUJO; SILVA, 2016).

A Doutora Jade Martins diz na revista *Abrale* (2019) que é muito importante pontuar que outros fatores como hipertensão, diabete, colesterol alto, obesidade e tabagismo aumentam o risco de doenças cardiovasculares. Então, para quem tem PV ou TE, é essencial controlar e tratar essas condições cardiovasculares como parte do tratamento. E diz ainda que o tratamento da mielofibrose, é escolhido de acordo com o risco de transformação em leucemia. Os pacientes de alto risco podem ser encaminhados para transplante alogênico de medula óssea, pois só assim o risco seria eliminado, porém, é um procedimento complexo com efeitos colaterais e tóxicos que devem ser considerados na decisão terapêutica.

### 3.10. PROGNÓSTICO

A sobrevida média dos pacientes sintomáticos sem tratamento é de 6-18 meses, enquanto que a daqueles com suporte adequado pode ser maior de 10 anos. Na maioria dos casos em pacientes

com a doença pode-se tratar de maneira ambulatorial, raramente em algum caso é necessária hospitalização. Quando internados, manter a hidratação torna-se importante para estimular o paciente a se movimentar e evitar complicações trombóticas. O seguimento do tratamento fora do hospital vai depender das condições gerais do paciente (KRUGUER, 2007).

## 4. METODOLOGIA

### 4.1. TIPO DE ESTUDO

A pesquisa caracteriza-se como revisão bibliográfica descritiva, na qual será feito um levantamento de dados, análise de documentos e formulários e terá abordagem quantitativa, mas principalmente qualitativa de pesquisas, estudos e estatísticas já publicadas sobre o tema, pois o principal intuito é analisar e compreender o significado dos dados coletados e facilitar o entendimento dos conteúdos. Buscaremos as informações mais relevantes e uniremos estes dados para compara-los e completa-los explicando o mecanismo das doenças e como proceder nos assuntos já citados no decorrer do projeto.

Segundo Martins (2001), a pesquisa bibliográfica busca explicar e discutir sobre um tema com referências publicadas em artigos, revistas, livros, com objetivo de enriquecer a pesquisa. Sendo que ela tem o intuito de criar o contato pessoal do aluno com a teoria, através da leitura levando a interpretação própria (Gonçalves, 2010).

Além do tipo descritivo, usaremos o tipo de análise diagnóstica, na qual responderemos as perguntas: Quem? Quando? Como? Por que? Para analisar o impacto e alcance da doença.

### 4.2. LOCAL DO ESTUDO

Quanto ao tipo de publicação, serão considerados os periódicos, artigos, trabalhos e pesquisas confiáveis nos sites acadêmicos; em relação à procedência, farão parte periódicos nacionais e internacionais publicados no período de 2015 a 2020, podendo também ser utilizadas pesquisas com datas inferiores, se assim acharmos necessário, nas bases de dados mais conceituadas e de maior relevância no meio científico. Portanto, a coleta de dados será feita através destes periódicos buscados na internet nas plataformas: Google Acadêmico, Pub Med., Scielo, Revista Saúde Integrada, ABHH (Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular).

### 4.3. COLETA E ANÁLISE DE DADOS

Na análise de dados, não iremos focar tanto nos números, mas sim nas informações e relevância delas. Esta análise será utilizada para melhorar a qualidade destas informações e ajudar a usa-las da forma correta e melhorar o conhecimento sobre o assunto. Durante todo o projeto, serão feitas as interpretações e exposições destes dados de maneira clara para melhor entendimento do tema.

### 4.4. RISCOS E BENEFÍCIOS

A revisão de literatura não trará riscos, pois não envolverá pesquisas diretas com o público. Trará apenas benefícios, pois as principais informações sobre a doença, como: sintomas, diagnósticos, complicações, tratamento, entre outros; estarão unidos em um único local e facilitará a busca e entendimento do assunto.

Para identificar as publicações indexadas nessas bases de dados, serão utilizados os seguintes descritores: doenças mieloproliferativas, policitemia, causas, complicações, tratamento e diagnóstico (juntos e separados).

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

As síndromes mieloproliferativas crônicas, atualmente denominadas neoplasias mieloproliferativas (NMP), de acordo com a 4<sup>a</sup>. edição da classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS), são doenças clonais de célula-tronco hematopoética, nas quais há a proliferação aumentada de uma ou mais das séries mieloides (granulocítica, eritrocítica, megacariocítica ou mastocítica) com maturação eficaz, o que leva à leucocitose no sangue periférico, aumento da massa eritrocitária ou trombocitose. A progressão de todas é caracterizada por fibrose medular ou transformação leucêmica. Pela classificação da OMS, as NMP incluem: leucemia mieloide crônica (LMC), policitemia vera (PV), mielofibrose idiopática crônica (MF), trombocitemia essencial (TE), leucemia neutrofílica crônica (LNC), leucemia eosinofílica crônica não especificada (LEC), mastocitose (M) e neoplasia mieloproliferativa inclassificável (NMI). É interessante notar que tanto a LMC (BCR/ABL1) como PV, MF e TE (JAK2 V617F e éxon 12, MPLW515L/K) e M (KITD816V) tiveram suas bases moleculares desvendadas e apresentam em comum a ativação constitutiva de tirosino-quinase graças às mutações adquiridas pela célula-tronco hematopoética. A mutação JAK2 V617F é observada em mais de 90% dos casos de PV, mas também em cerca de 50%-60% das MF e TE, levando ao questionamento de como uma única lesão molecular desencadeia três manifestações clínicas diversas. Já há evidências de que eventos genéticos e epigenéticos adicionais contribuem para a patogênese, tais como MPLW515L e MPLW515K.

O aspecto mais marcante da LMC é a leucocitose com desvio à esquerda e esplenomegalia. A manifestação clínica habitual é de fraqueza, cansaço, aumento de volume abdominal ou empachamento após as refeições (tamanho médio do baço de 5,8 cm dentre os 240 casos acompanhados na Unifesp entre 1990 e 2000, onde a mediana de idade foi de 43 anos), com consequente emagrecimento. Estas manifestações são frequentes na fase crônica (FC) da doença.

A história natural da LMC é a evolução, em média, em quatro anos da FC para a crise blástica (CB). A doença se caracteriza clinicamente por duas ou três fases: a primeira é a FC, que pode ser seguida ou não pela fase acelerada (FA) e a última, a fase aguda ou CB. Nestes estágios avançados, as células não se diferenciam e há predomínio de blastos (mieloides, linfoides ou indiferenciados). Na CB, os pacientes, em geral, são sintomáticos com febre, dor óssea, sangramento e sudorese.

A fisiopatologia da LMC se baseia na presença do cromossomo Philadelphia (Ph), isto é, a translocação t(9;22)(q34;q11) ou o rearranjo molecular dos genes BCR e ABL1, uma anormalidade genética adquirida. O gene da fusão BCR/ABL1 transcreve RNAm que codifica uma proteína com atividade tirosino-quinase. Dependendo do ponto de quebra no BCR, o produto da fusão pode ser: M-BCR (major), m-BCR (minor) ou  $\mu$ BCR (micro). O M-BCR é o mais comum na LMC e resulta em proteína de 210kD (p210BCR-ABL1). O m-BCR, que codifica a p190BCR-ABL1, ocorre em 2/3 das leucemias linfoides agudas e menos frequentemente na LMC, e o  $\mu$ BCR, a p230, raramente observada.

Ao contrário de LMC, cuja etiologia está relacionada à proteína constitutivamente ativa Bcr-Abl, o mecanismo molecular de PV, TE e MF permaneceu por muito tempo desconhecido.

A Mielofibrose primária é uma doença clonal originada da transformação neoplásica de célula hematopoética pluripotente (célula-tronco) acompanhada de alterações reacionais intensas do estroma medular com fibrose colagênica, osteosclerose e angiogênese.

Estima-se uma incidência de 0,5 a 1,5 casos por 100.000 habitantes/ano. Um quarto dos pacientes é assintomático e o diagnóstico é feito pela esplenomegalia ou por achado fortuito. Os

demais apresentam sintomas secundários à anemia (fraqueza, cansaço, palpitação e dispneia), esplenomegalia (saciedade, desconforto ou dor em quadrante superior esquerdo do abdômen), estado hipermetabólico (perda de peso, sudorese noturna ou febre), eritropoese extramedular, sangramentos (petéquias, hemorragia em trato gastrointestinal), alterações ósseas (dor nas juntas ou ósseas por osteoesclerose), hipertensão portal (ascite, varizes de esôfago ou gástricas, sangramento de TGI, encefalopatia hepática, trombose de veia porta ou hepática) e anormalidades imunológicas (imunocomplexos circulantes ou autoanticorpos).

A doença tem duas fases: fase pré-fibrótica, inicial, com medula óssea hiperclular que evolui até a quase substituição do tecido hematopoético por fibras reticulínicas (fase fibrótica). A sobrevida varia de 3 a 10 anos. As causas de óbito são: transformação leucêmica (em 5% a 10% dos casos), infecção, sangramento, trombose, falência cardíaca, falência hepática, aparecimento de outra neoplasia, falência respiratória, e hipertensão portal.

Na MF, a fibrose é devida à proliferação clonal de célula hematopoética que leva à hiperplasia de megacariócitos e de monócitos que liberam fator de crescimento fibrogênico. A mutação JAK2 V617F tem sido detectada em cerca de 50% dos pacientes, os quais apresentam leucometria elevada e neutrofilia em relação àqueles JAK2 V617F negativos, menor necessidade transfusional (provavelmente a mutação protege de anemia severa), mas doença clinicamente mais agressiva representada por pior sobrevida. A JAK2 V617F está presente de forma homozigota em 13% dos casos, situação em que se associa a anomalias cromossômicas desfavoráveis que podem ter função na biogênese da doença. Mutação no domínio transmembrana do receptor de trombopoetina (cMPL) foi observada em 9% dos pacientes JAK2 V617F negativos (MPLW515L ou MPLW515K), mas também em positivos. Assim, a ideia corrente é de que mutações MPL favorecem o desenvolvimento de trombocitose enquanto a JAK2 V617F predispõe à eritrocitose. No entanto, é difícil culpar cada uma das mutações como a única causa da MF, mas talvez a doença seja o acúmulo de múltiplas lesões genéticas e de eventos epigenéticos.

A Trombocitemia essencial caracteriza-se pelo elevado número de plaquetas com hiperplasia megacariocítica, embora outros setores medulares também estejam afetados qualitativa ou quantitativamente. A incidência é de 1 a 2 casos/100.000 habitantes/ano. A idade mediana dos pacientes, ao diagnóstico, é de 60 anos. Um terço a um quarto dos pacientes são sintomáticos, ao diagnóstico, e 25% a 48% apresentam esplenomegalia. Sintomas vasomotores, caracterizados por cefaleia, síncope, dor torácica atípica, distúrbios visuais, livedo reticular e eritromelalgia (queimação de mãos ou pés associada a rubor e calor) são observados em cerca de 40% dos casos.

Sangramento, eventos trombóticos e complicações vasculares são as principais causas de morbimortalidade na TE. Trombocitose extrema é associada a maior risco de sangramento gastrointestinal. Os fenômenos hemorrágicos estão presentes em 26%. A maioria dos eventos trombóticos é a trombose venosa profunda e embolia pulmonar. A trombose de veia hepática ou porta (síndrome de Budd-Chiari) ocorre particularmente em pacientes mais jovens.

A taxa de transformação em PV, MF e LMA é de 2,7%, 4% e 1,4%, respectivamente. Também pode haver transformação em síndrome mielodisplásica. A transformação em leucemia pode demorar de 1,7 a 16 anos. A maioria dos pacientes transformados recebeu terapia citorrredutora prévia, no entanto, também pode ocorrer na ausência de tratamento, sugerindo que o evento é uma seqüela natural da doença, resultado, provavelmente, da sua biologia e do tempo de diagnóstico e não da terapia prévia. Em relação à fase fibrótica pós-trombocitêmica, as características clínicas são idênticas à mielofibrose primária.

Leucemia Neutrófila Crônica é uma doença mieloproliferativa rara, caracterizada por neutrofilia periférica sustentada com medula hiperclular e hepatoesplenomegalia.

A incidência, assim como a etiologia, é desconhecida. Afeta indivíduos idosos. A esplenomegalia é característica importante e as queixas habitualmente derivam dessa anormalidade. Hepatomegalia também é frequente. Sangramento mucoso ou de trato gastrointestinal pode ser observado. É doença de curso clínico lentamente progressivo.

Na Leucemia eosinofílica crônica, não especificada (LEC-NE) há a proliferação autônoma e clonal de precursores eosinofílicos, resultando em mieloproliferação persistente na medula óssea, sangue periférico e tecidos. A lesão orgânica ocorre como resultante da infiltração leucêmica ou da liberação de citocinas, enzimas ou outras proteínas pelos eosinófilos. Nesta categoria estão excluídos os pacientes com LMC BCR/ABL1+ e aqueles portadores dos rearranjos PDGFR $\alpha$ , PDGFR $\beta$  ou FGFR1. A LEC é mais comum em homens com relação de nove homens para cada mulher acometida, e o pico de incidência é entre 20 e 50 anos. Raros casos foram observados em lactentes e crianças.

Cerca de 10% dos pacientes são diagnosticados ao acaso, pois são assintomáticos. Nos demais, sintomas como febre, fadiga, tosse, angioedema, dores musculares, prurido e diarreia são frequentes.<sup>1</sup> A anemia, trombocitopenia, ulceração de mucosas, fibrose endomiocárdica e esplenomegalia também são comuns.

O achado clínico mais importante se relaciona à endomiocardiofibrose com cardiomegalia restritiva, que é irreversível. A doença cardíaca desencadeada pela infiltração de eosinófilos no endocárdio tem um estágio necrótico inicial, com duração média de cinco semanas. Nessa fase, a doença não é reconhecida clinicamente e, em geral, passa despercebida na ecocardiografia e na angiografia porque ainda não ocorreu espessamento ventricular. Por vezes, apenas a biópsia endomiocárdica do ventrículo direito permite o diagnóstico nessa fase. Segue-se um segundo estágio, o trombótico, com duração média de dez meses, com formação de trombo mural com potencial embolização para o cérebro. Por fim, o terceiro estágio, fibrótico tardio, após dois anos, com endomiocardiofibrose, que resulta em regurgitação mitral e/ou tricúspide, no qual a substituição valvar pode ser necessária. A clínica de dispneia, dor torácica, insuficiência cardíaca congestiva e cardiomegalia é evidente, assim como a inversão da onda T no eletrocardiograma. Neuropatia periférica, disfunção de sistema nervoso central e sintomas pulmonares também podem estar presentes.

Nas publicações sobre a policitemia vera, há muitas discussões sobre as causas da doença e suas complicações, como insuficiência cardíaca, aparecimentos de trombos ou progressão para uma leucemia mielóide aguda ou mielofibrose. A doença não é comum em crianças e adolescentes, mas ainda assim há casos.

Ainda não se sabe as causas para o surgimento da policitemia vera, mas cientistas já descobriram que cerca de 95% dos pacientes apresentam uma anormalidade no gene JAK2. A proteína Janus Kinase 2 (JAK2) codifica uma proteína que promove o crescimento e a proliferação celular. Variantes patogênicas no gene JAK2 podem causar uma ativação constitutiva da tirosina quinase, responsável pelo crescimento celular, resultando no aumento do número de células sanguíneas e no desenvolvimento de doenças mieloproliferativas, como a policitemia vera. A maioria dos afetados por estas doenças mieloproliferativas são portadores da mutação V617F no JAK2, variante localizada no éxon 14 do gene. A mutação V617F está presente em grande parte dos casos de PV (90% dos casos), trombocitemia essencial (50% dos casos) e mielofibrose idiopática (60% dos casos). Na ausência da variante V617F recomenda-se a realização do exame de sequenciamento do éxon 12 do gene JAK2 para pacientes com PV. Alterações no éxon 12 são identificados em cerca de 5% dos casos de PV.

Além de constituir a causa de muitos sintomas neurológicos, a policitemia vera é considerada, por muitos autores, como de origem neurogênica, em virtude do seu aparecimento em vários casos de encefalite epidêmica. Assim, Ferraro e Sherwood admitem que a encefalite letárgica, pela destruição dos centros vegetativos, é diretamente responsável pela policitemia. Com o intuito de investigar esta hipótese patogênica, Schulof e Matthies lesaram várias áreas encefálicas de coelhos, verificando significativo aumento no número de hemácias circulantes exclusivamente naqueles casos em que as lesões foram feitas nas zonas em que se situam os centros vegetativos diencefálicos. Assim, pelo menos alguns casos de policitemia poderiam ser imputados a alterações dos centros vegetativos cerebrais.

De outra parte, têm sido relatados vários casos de hemangioblastoma da fossa posterior associados à policitemia; assim, Woolsey relatou a verificação de hemangioblastoma do cerebelo em caso de policitemia no qual houve remissão completa após a retirada do tumor. Carpenter, Schwartz e Walker referem dois casos e Walker um outro, de policitemia nos quais a contagem de hemácias voltou ao normal após a extirpação cirúrgica de hemangioblastomas subtentoriais. Para Walker, o tipo patológico de tumor provavelmente não tem importância etiológica na policitemia, pois, em 14 outros hemangioblastomas do cerebelo não havia qualquer evidência da moléstia hemática. Drew e Grant relatam um caso de policitemia com sintomas neurológicos, sendo encontrado, na operação, um hematoma crônico subdural, o qual foi removido com grande melhora dos sintomas; estes autores ficaram na dúvida se o hematoma teria sido causa ou efeito da policitemia. Oppenheimer refere um caso de policitemia no qual um medulo blastoma cerebelar foi encontrado na autópsia; Meiner encontrou um glioblastoma multiforme difuso da circunvolução pós-central direita e dos giros angular e supra marginal em paciente policitemico.

Os primeiros sintomas, ocorrem geralmente entre os 50 e os 60 anos de idade, registrando-se poucos casos antes dos 30 anos Lawrence e col. referem não haver predominância de nacionalidade ou grupo racial; em 63 pacientes por eles estudados 57% eram homens.

Sua incidência está em torno de 2,8/100.000 pessoas por ano. O diagnóstico é feito utilizando os critérios definidos pelas diretrizes revisadas da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2016. Os principais critérios são níveis de hemoglobina acima de 16,5 e 16,0 g/dl ou hematócitos acima de 49 e 48% em homens e mulheres, respectivamente, ou aumento da massa de glóbulos vermelhos em mais de 25% acima do valor médio normal previsto; biópsia da medula óssea apresentando hipercelularidade para a idade com crescimento de tri linhagem; presença de mutação no éxon 12 do gene JAK2V617F ou JAK2. Um critério menor é o nível sérico reduzido de eritropoietina. O diagnóstico requer que se atenda aos três critérios principais ou aos dois critérios principais e ao critério menor. O paciente também é considerado em risco de trombose; aqueles com mais de 60 anos ou com histórico de trombose são considerados de alto risco; se ambos os fatores de risco estiverem ausentes, é considerado baixo risco.

É importante que o paciente identifique a não resposta ao tratamento e alerte ao médico, pois a policitemia vera pode progredir e quando isso acontece, comumente haverá fibrose medular (característica da mielofibrose) e as queixas são de fraqueza por causa de anemia e desconforto abdominal pela esplenomegalia (aumento do baço) evidente, além de aparecimento de trombos em vários locais do corpo e uma possível insuficiência cardíaca, pois os eventos coronarianos são comuns durante o acompanhamento da PV, com uma taxa de 11,4% no seguimento de 10 anos, conforme consta na literatura. Além disso, em estudos recentes, os eventos trombóticos arteriais foram mais comuns que os trombóticos venosos quando diagnosticados pouco antes do diagnóstico de PV.

Pacientes com essa doença geralmente não apresentam sintomas durante anos. Os sintomas iniciais podem ser: fraqueza (como citado anteriormente), cansaço, dores de cabeça, tonturas, dispnéia, sudorese noturna, visão distorcida, hemorragias do trato digestivo ou das gengivas, pele avermelhada (principalmente da face), sensação de queimação nas mãos e pés e, raramente, apresentam dor óssea. Os pacientes podem, também, apresentar coágulos sanguíneos, que podem se formar em qualquer vaso sanguíneo do corpo, como nos braços e pernas (causando trombose venosa profunda), no coração (causando ataque cardíaco), no cérebro (causando acidente vascular cerebral), nos pulmões e até no fígado, bloqueando os vasos sanguíneos que drenam o sangue (causando síndrome de Budd-Chiari).

Em algumas pessoas, o número de plaquetas aumenta na corrente sanguínea e esse pode resultar em coagulação sanguínea anormal (trombocitemia), mas as plaquetas podem não funcionar normalmente, o que pode causar hemorragia, tanto que sangramento gastrointestinal acontece em 10% dos pacientes.

Outra complicação que a policitemia vera pode trazer é o aumento do fígado e do baço, que podem aumentar à medida que ambos os órgãos começam a produzir células sanguíneas. O baço cresce, também, à medida que remove glóbulos vermelhos da circulação. À medida que estes órgãos aumentam de tamanho, pode se desenvolver uma sensação de plenitude abdominal, mas uma dor pode se intensificar repentinamente caso um coágulo se forme em vasos sanguíneos dos órgãos.

Estudos revelaram que a policitemia vera pode ser a causa de insuficiência cardíaca, pois relação da função ventricular parece exibir um comportamento paradoxal no que diz respeito à policitemia vera. Estudo realizado nos anos 1960 analisou de forma invasiva o perfil hemodinâmico de dez pacientes com policitemia vera e os comparou com indivíduos saudáveis, chegando à conclusão de que os pacientes com policitemia vera exibiam hipervolemia, que se traduzia em maior débito cardíaco e consumo de oxigênio. Levando em consideração mecanismos fisiopatológicos, a ocorrência de hipervolemia e o aumento do hematócrito podem justificar o maior débito cardíaco e a capacidade aeróbia. Entretanto, tal afirmativa é verdadeira só até determinados limites.

De fato, aumentos extremos de hematócrito podem elevar a viscosidade sanguínea a níveis que propiciem hipercoagulabilidade. No entanto, na verdade, o mecanismo trombofílico em pacientes com policitemia vera é ainda mais complexo. Ele inclui não apenas hematócrito e contagem de plaquetas elevadas, mas também as interações entre plaquetas, leucócitos e derivados celulares e a redução de anticoagulantes endógenos. A maioria dos poucos casos encontrados na literatura nos quais a policitemia vera acarretou insuficiência cardíaca (IC) ocorreu por hipercoagulabilidade. Nestes casos, foram relatados enormes trombos intraventriculares, acarretando IC obstrutiva, sem que houvesse dano direto aos mecanismos de contração ventricular propriamente ditos.

Osler (1903), ao descrever a nova entidade clínica caracterizada por cianose, policitemia e aumento do baço referia, entre os sintomas principais, a cefaleia e a vertigem. Lucas, ao fazer uma revisão dos 197 casos de policitemia descritos até 1912, assinalava que o sistema nervoso é afetado em grande número de casos, tendo sido encontrados variados sintomas neurológicos: "zumbidos, apreensão, nervosismo, excitabilidade, delírio, hipocondria, insônia, diminuição dos reflexos, atrofia muscular, parestesias, ataques coreiformes e epileptiformes, fibrilações musculares, tremor, paralisias, hemiplegias, afasias, distúrbios da palavra, sensação de calor na cabeça, perdas de consciência, sensação sincopal, etc.". Christian encontrou sintomas neurológicos em 8 de 10 casos estudados, sendo a cefaleia e a vertigem as queixas mais

frequentes. Dameshek e Henstell, em 20 casos, verificaram ser a multiplicidade de sintomas o fator mais constante. Pollock descreveu dois casos de coréia e policitemia, um próprio e um de Bordachzi, sendo de opinião que a sintomatologia desses dois casos era determinada por hemorragia ou trombose. Um caso de policitemia com crises de cefaleia do tipo da enxaqueca oftálmica associada à diplopia foi relatado por Weber; a literatura registra outros três casos com cefaleia de tipo hemicrania em pacientes policitêmicos (Dameshek e Henstell).

Eventos tromboembólicos são uma das causas principais de morbidade em pacientes com policitemia vera, representando um terço dos óbitos nesta população.

Durante o diagnóstico de um paciente com policitemia vera, o hemograma irá mostrar uma contagem elevada dos glóbulos vermelhos, podendo também detectar alterações nos glóbulos brancos (neutrófilos) e nas plaquetas. Além do hemograma, são feitos outros exames, como nível sérico de eritropoietina e testes para verificar mutações JAK2.

Algumas vezes o exame da medula óssea também é realizado. Nem sempre é necessário, mas, quando é feito, tipicamente mostra pan-mielose, megacariócitos deformado e, às vezes, fibras de reticulina. É importante saber que nenhum achado na medula óssea diferencia a policitemia vera de outros distúrbios de eritrocitose excessiva.

Os pacientes com PV costumam apresentar níveis baixos ou normais a baixos de EPO sérica. Níveis elevados sugerem eritrocitose secundária. A determinação da massa dos eritrócitos com eritrócitos marcados com crômio pode ajudar a diferenciar entre a policitemia relativa e verdadeira e também entre PV e outros distúrbios mieloproliferativos. Mas esse teste é tecnicamente difícil e raramente é feito por causa da sua disponibilidade limitada.

Primeiramente, suspeita-se de PV em decorrência de hemograma anormal com aumento da quantidade de hemácias, mas deve ser considerada em pacientes com sintomas sugestivos, em particular síndrome de Budd-Chiari. Neutrófilos e plaquetas estão frequentemente aumentados; em pacientes apenas com Hemoglobina elevado, pode haver PV, mas eritrocitose secundária, uma causa mais comum desse sinal, deve ser considerada primeiro. PV também deve ser considerada nos raros pacientes com nível normal de Hemoglobina, entretanto, com microcitoses e evidência de deficiência de ferro; essa combinação de achados pode ocorrer com hematopoese com limitação de ferro, que é uma característica de alguns casos de PV.

Para o diagnóstico molecular das doenças mieloproliferativas como: policitemia vera, trombocitemia essencial e mielofibrose idiopática recomenda-se a investigação da mutação V617F no gene JAK2. A metodologia desse exame consiste na amplificação da mutação V617F no gene JAK2 por PCR em tempo real. Na ausência da variante V617F recomenda-se a realização do exame de sequenciamento do éxon 12 do JAK2. A metodologia desse exame consiste na amplificação por PCR da região codificadora e regiões intrônicas flanqueadoras do éxon 12 do gene JAK2, seguido de sequenciamento de Sanger no aparelho ABI 3500 (Applied Biosystems).

Os tratamentos disponíveis não curam a policitemia vera, mas controlam suas alterações e podem diminuir a probabilidade de complicações. Nos casos menos graves, o controle da policitemia vera pode se dar com a realização de um procedimento chamado flebotomia, que nada mais é que a retirada de sangue por uma veia com objetivo de diminuir a viscosidade do mesmo. Por vezes, um tratamento quimioterápico é utilizado concomitantemente com o objetivo de controlar as contagens de células sanguíneas. O acompanhamento médico durante o tratamento é fundamental para avaliar a progressão da doença. O ácido acetilsalicílico geralmente é utilizado para diminuir a viscosidade sanguínea. Pode ser feita, também, uma possível terapia mielosupressora. O paciente deve estar atento a qualquer novo sinal ou sintomas, consultando

sempre o médico. Na dúvida, a orientação é questionar o médico evitando que a policitemia progrida para outras doenças mais graves, como as já citadas. Para o tratamento, os pacientes são classificados em alto ou baixo risco. Pacientes de alto risco têm > 60 anos e história de trombose ou ataques isquêmicos transientes (AIT), ou ambos.

O tratamento da mielofibrose, é escolhido de acordo com o risco de transformação em leucemia. Os pacientes de alto risco podem ser encaminhados para transplante halogênico de medula óssea, entretanto, é um procedimento complexo com efeitos colaterais e tóxicos.

Já para os pacientes considerados de baixo risco, existem outros tratamentos disponíveis. Como hidroxiureia e o ruxolitinibe, indicados em pacientes com baço aumentado e sintomas constitucionais. Por exemplo, febre, sudorese noturna, perda de peso. Caso o paciente não apresente os sintomas constitucionais, o paciente pode ser apenas observado.

Quanto ao prognóstico, geralmente, a PV está associada ao tempo de vida curta. A sobrevida média para todos os pacientes é cerca de 8 a 15 anos, embora muitos pacientes vivam muito mais. Trombose é a causa mais comum de morte, seguida por complicações de mielofibrose e desenvolvimento de leucemia.

### 5.1. EXPOSIÇÃO E COMENTÁRIOS DE CASOS DE POLICITEMIA VERA

Baseados nas pesquisas de Roberto Melaragno Filho e José Antonio Levy, de tema: Aspectos neurológicos da Policitemia vera, reunimos, no presente trabalho, 08 casos de policitemia vera observados no Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo sobre um total de 147.749 doentes internados desde janeiro de 1944 até junho de 1955.

CASO 1 — C. D., sexo masculino, branco, 50 anos, internado na 3a Clínica Médica (Prof. Almeida Prado), em 20/09/1950 (Reg. 176.408). História de 3 anos e meio, queixando-se o paciente de cefaleia, tonturas, dores abdominais, urina avermelhada, dores lombares e evacuações líquidas com sangue vivo. Tensão arterial 120x70; fácies pletórica, mucosas muito coradas, leve cianose dos lábios, congestão da conjuntiva ocular; artérias periféricas endurecidas, aumento de calibre das veias visíveis nas porções superiores do abdome; baco palpável; musculatura hipotrófica. Exame somático do sistema nervoso, normal. Fundo de Olho normal. Exame hematológico: 6.000.000 de hemácias por mm<sup>3</sup>; hemoglobina 109% 17 g %; valor globular 0,9; 9.800 leucócitos por mm<sup>3</sup>. Hematócrito 60%. Tempo de coagulação 8 segundos; tempo de sangria 1 minuto e 30 segundos. Prova de Hanger fortemente positiva. Mielograma: aumento de eosinófilos, anaplasia granulocítica, hiperplasia eritroblástica com anaplasia; sinais de solicitação da série vermelha. Esplenograma: pequena quantidade de células granulocíticas mielóides imaturas; aumento de eosinófilos; não há focos de eritropoiese. Biópsia de fígado: tecido normal.

CASO 2 — Q. P., sexo masculino, 66 anos, branco, internado na Clínica Médica (Prof. Almeida Prado) em 06/03/1948 (Reg. 101.016). O paciente refere história de 2 anos, com eritrodermia, parestesias, dores nos pés e edemas, além de cefaleia e zumbidos nos ouvidos. O exame mostrou: fácies intensamente corada; cianose; hipertermia e grande turgescência venosa na perna direita e, em menor grau, também na perna esquerda; fígado palpável; baco não percutível nem palpável. O exame neurológico nada revelou de anormal, a não ser hipotonia generalizada. Exame oftalmoscópico: papilas hiperemiadas de contornos pouco nítidos; veias muito dilatadas; artérias com reflexo luminoso central aumentado e algumas cruzes de Gunn; ausência de hemorragias ou de exsudatos. Exame hematológico: 6.500,000 hemácias por mm<sup>3</sup>; hemoglobina 21,9%; 30.000 leucócitos por mm<sup>3</sup>. Mielograma: medula em hiperplasia global, aumento da granulocitopoiese com maturação conservada da eritropoiese; predominância de eritroblastos basófilos e figuras de mitose frequentes nessa série: megacariócitos aumentados com franca

plaquetogênese. Eletrocardiograma: onda P de tipo pulmonar (sobrecarga direita). Oscilometria dos membros inferiores: redução dos índices oscilométricos em todos os níveis de ambas as pernas.

CASO 3 — O. G., sexo masculino, 48 anos, branco, brasileiro, internado na Clínica de Moléstias Infecciosas (Prof. J. Alves Meira) em maio de 1952 (Reg. 295.379). Há 12 anos o paciente vinha apresentando dores abdominais com diarreia e fezes pretas, peso no hemotórax esquerdo, sensação subjetiva de febre, tonturas, astenia, cefaleia e visão xantóptica. A cefaleia, localizada na região frontal, era de intensidade variável; as tonturas, de incidência diária, obrigavam por vezes a imobilização do paciente, a fim de evitar desequilíbrio e queda. O paciente relaciona seus distúrbios a um traumatismo (fulguração), ao qual se seguira hemiplegia esquerda. Exame clínico Fácies plétórica; tensão arterial 135x85; exantema e petequias principalmente nos membros; estase jugular bilateral; esplenomegalia; ligeira hipotrofia da perna direita, particularmente da panturrilha, não sensio palpáveis as artérias tibial posterior e pediosa nesse lado. Exame somático do sistema nervoso negativo. Exame oftalmoscópico: papilas normais, veias túrgidas. Eletroencefalograma normal. Exame hematológico: 6.300.000 hemácias por  $\text{mm}^3$ ; hemoglobina 15,7 g % valor globular 0,8; 9.100 leucócitos por  $\text{mm}^3$ ; neutrofilia com desvio à esquerda, eosinofilia, neutrófilos com granulações tóxicas; 450.000 plaquetas por  $\text{mm}^3$  (Fonio). Tempo de coagulação 8 minutos; tempo de sangria 3 minutos. Pesquisa de sangue nas fezes positiva. Mielograma: medula normocelular; relação G/ E aproximadamente 2:1; hiperplasia relativa da série vermelha; na série granulocítica, aumento de promielócitos e metamielócitos; na série vermelha, hiperplasia eritroblástica com maturação conservada, megacariócitos normais em plaquetopoiese. Esplenograma: riqueza celular aumentada, grande número de células do tipo linfoide (90% do total), alguns promielócitos neutrófilos, eosinófilos, algumas células reticulares e mastzellen, raros eritroblastos, caracteres de reação celular linfoide com eosinofilia e leve solicitação da granulopoiese, alguns megacariócitos, grande quantidade de plaquetas.

CASO 4 — V. C., sexo masculino, 48 anos, branco, internado na Clínica Médica (Prof. Ulhoa Cintra) em 15/01/1953 (reg. 314.448). O paciente vinha sentindo, há 2 anos, cefaleias frequentes, sobretudo à tarde; 4 meses antes da internação acordou com forte cefaleia e dificuldade para falar e para deglutir alimentos sólidos; após 3 dias esses distúrbios melhoraram, mas 3 meses depois se repetiram. Ao ser internado, ainda existia disartria e sialorréia abundante. Exame clínico: grande congestão da face, do pescoço e das conjuntivas; artérias de paredes espessadas; tensão arterial 170x120; sopro sistólico nos focos aórtico e mitral; fígado palpável; baco palpável. O exame somático do sistema nervoso nada revelou de anormal, além da disartria. Exame oftalmológico: em OD borramento dos bordos da papila, sem alterações maculares: em OE mesmo quadro oftalmoscópico, além de hemorragia superficial no lado nasal inferior da retina. Exame do Líquido cefalorraquidiano normal. Exame hematológico: 5.800.000 hemácias por  $\text{mm}^3$ ; valor globular 0,8; hemoglobina 16 g %\_100%; 8.200 leucócitos por  $\text{mm}^3$ . Mielograma: medula normocelular, leve hiperplasia da série vermelha, leve aumento de linfócitos. Hematócrito 58%. Peso corporal 77,6 kg; altura 1,75 m. Volemia: plasma 4.703 mg; glóbulos 6.494 ml; sangue total 11.197 ml.

CASO 5 — I. A., 61 anos, sexo masculino, branco, polonês, internado na 2ª Clínica Cirúrgica (Prof. Edmundo Vasconcelos) em 23/12/1944 (reg. 5.784). História de 10 anos, iniciando-se com eritema no rosto, progressivamente acentuado. Um ano antes da internação, o paciente principiou a apresentar epistaxes frequentes, queixando-se de cefaleia de regular intensidade, sempre com pequena duração, além de irritabilidade nervosa, astenia e, raramente, dores nos membros. Exame clínico: fácies avermelhada, mucosas de cor vermelho-arroxeadas; esplenomegalia. Exame oftalmoscópico: papilas hiperemiadas, artérias sem alterações, veias dilatadas e tortuosas, com reflexo normal alargado. Biópsia do fígado: normal. Exame hematológico: 7.200.000 hemácias por  $\text{mm}^3$ ; hemoglobina 22 — 140%; valor globular 0,9; 7.080 leucócitos por  $\text{mm}^3$ ; desvio para a

esquerda. Pressão venosa (safena externa), 10 cm de água. Velocidade circulatória: tempo braco-lingua 18 segundos (dalichol); tempo braço-pulmão 8 segundos (éter). Volemia: volume total de sangue 6.177 ml ou 107 ml por quilo de peso (normal 65); volume total de plasma 388 ml ou 67 Ynl por quilo de peso (normal 35); massa total de eritrócitos 2.213 ml ou 38 ml por quilo de peso (normal 30). Contagem de plaquetas: 355.000 por mm<sup>3</sup> (Fonio). Mielograma: na série branca, hiperplasia global com desvio para as formas mais imaturas; na série vermelha, intensa hiperplasia global e relativa; os elementos eritroblásticos representam 45%, isto é, cerca da metade das células da medula (normalmente representam apenas 1/3), predominando os eritroblastos ortocromáticos, isto é, há maturação completa e perfeita com grande cito-emissão e até retenção destes elementos no parênquima mielóide, megacariócitos presentes, normais e raros. Esplenograma: mielopoiese no baco, hiperplasia de elementos mielóides, solicitação das séries branca e vermelha.

Nos 5 casos até aqui relatados havia, em comum, fenômenos subjetivos de sofrimento encefálico, sobretudo de cefaleia, sem que, no momento do exame, fossem evidenciados sinais neurológicos focais. No caso 3, havia referências anamnésicas à hemiplegia esquerda transitória, que ocorrera após um traumatismo; no caso 4, a paciente referia ter apresentado, por duas vezes e sob forma de icto não apoplético, disartria e disfagia transitórias acompanhadas de exacerbação da cefaleia.

Destes 5 casos em que o exame neurológico não revelou sinais focais, o exame oftalmoscópico foi normal em um, não foi feito em outro; este exame mostrou nítidas alterações em três casos. Estes distúrbios consistiam, essencialmente, em congestão venosa retiniana. No único destes 5 casos em que foi realizado (caso 3), o eletroencefalograma se revelou normal.

CASO 6 — A. T., sexo feminino, 41 anos, internada no Serviço de Nutrição (Prof. A. Uihôa Cintra) em 05/02/1945 (reg. 6.506). História de 20 anos, iniciando-se com astenia, hemorragias frequentes gengivais e retais, tonturas e cefaleia. Três meses antes da internação, sofreu pronunciada hemorragia uterina a que se seguiu hemiparesia esquerda, a qual regrediu totalmente. Exame clínico: tensão arterial 110x50; mãos e rosto cianóticos; esplenomegalia. Exame neurológico normal. Fundos oculares sem alterações. Exame hematológico: 6.400.000 hemácias por mm<sup>3</sup>; 8.640 leucócitos por mm<sup>3</sup>; hemoglobina 16 g%\_100%; valor globular 0,7. Volume de sangue circulante aumentado, tanto em relação ao plasma (66,5 ml por quilo de peso) como ao sangue total (103 ml por quilo de peso) e aos eritrócitos (37 ml por quilo de peso). A paciente teve alta em fevereiro de 1945, voltando ao ambulatório ulteriormente, em 1947, com queixa de cefaleias intensas e frequentes. Em setembro de 1948 sofreu um icto a que se seguiu hemiplegia direita e distúrbios da linguagem. Foi então encaminhada à Clínica Neurológica, onde o exame revelou: tensão arterial 230x140; discreta hemiparesia direita, sendo o déficit mais acentuado na mão; coordenação muscular normal; reflexos simétricos; sinal de Rossolimo à direita; sensibilidade normal; reflexos pupilares normais.

Neste caso houve, ao lado dos sintomas nervosos gerais, nítida lesão isquêmica do território superficial da artéria cerebral média esquerda, cujos sintomas remeteram parcialmente. É interessante assinalar, neste caso, a normalidade do exame oftalmoscópico.

CASO 7 — F. K. M., sexo feminino, 56 anos, branca, internada no Serviço de Neurologia em 02/08/1954 (reg. 382.233). Há 6 anos a paciente vinha tendo sensação de calor no rosto e vertigens rotatórias relacionadas com a movimentação da cabeça. Um mês antes da internação teve dor lombar que se irradiava para o abdome e para os membros inferiores durando algumas horas, após as quais os membros inferiores ficaram paralisados; no mesmo dia teve retenção de urina. Em seus antecedentes a paciente refere que 19 anos antes tivera intensa crise de cefaleia, sendo nessa ocasião tratada por meio de várias sangrias. Exame clínico: tensão arterial 120x80; pequenas

sufusões hemorrágicas na pele, provocáveis por traumatismos mínimos; hepato e esplenomegalia. Exame neurológico: paraplegia crural completa, motora e sensitiva, com abolição de todas as formas de sensibilidade abaixo de T<sub>11</sub>, com faixa de hiperestesia a esse nível; arreflexia superficial e profunda nos membros inferiores; reflexos profundos presentes e normais nos membros superiores, abolição dos reflexos cutâneo-abdominais; hipotrofia muscular nos músculos quadríceps e adutores das coxas, assim como nos músculos das mãos; força muscular nula nos membros inferiores; diminuída nos membros superiores, principalmente nas mãos; taxia normal nos membros superiores; ausência de qualquer sinal cerebelar; nervos cranianos normais. Fundo de olho normal. Exames complementares Exame do líquido cefalorraquidiano: punção lombar; pressão inicial 18 cm de água (manómetro de Claude); boa permeabilidade às provas de Stookey; líquor límpido e discretamente xantocrômico; 4 células por mm<sup>3</sup> (linfócitos); 30 mg de proteínas por 100 ml; 720 mg de cloretos por 100 ml; 83 mg de glicose por 100 ml; reações de Pandy e Nonne negativas; reações de Wassermann, Steinfeld e Weimberg negativas. Novo exame de líquor feito 30 dias depois que resultou inteiramente normal. Radiografias da coluna tóraco-lombar: processo de osteoartrite. Radiografias do tórax: discreto aumento da área de projeção frontal do coração com predominância do ventrículo esquerdo. Radiografias do crânio: processo de osteocondensação difusa generalizada com alargamento do tecido diplóico. Perimetografia: retenção parcial e duradoura do contraste na altura de T<sub>6</sub>-T<sub>7</sub>, sob a forma de fita irregular. Exame elétrico dos membros inferiores: síndrome de degenerescência absoluta no território muscular do nervo ciático poplíteo externo bilateralmente; síndrome de degenerescência completa no território de ambos os nervos ciáticos e do nervo ciático poplíteo interno à esquerda; síndrome de degenerescência parcial no território do nervo ciático poplíteo interno à direita; hipoexcitabilidade farádica e galvânica no território do nervo crural bilateralmente. Pesquisa de sangue nas fezes fortemente positiva. Exame hematológico: 6.200.000 hemácias por mm<sup>3</sup>; hemoglobina 17,5 109 00; 21.000 leucócitos por mm<sup>3</sup>. Hematócrito 65%. Tempo de coagulação 11 minutos; tempo de sangria 3 minutos. Mielograma: anaplasia granulocítica, aumento de eosinófilos; hiperplasia relativa da série vermelha com maturação conservada; megacariócitos presentes, normais. Volemia (20 min): plasma 2.591 ml; glóbulos 5.411 ml; sangue total 7.002 ml.

Este caso apresentava sintomatologia medular e radicular, cuja causa não nos foi possível elucidar. A xantocromia líquórica permite considerar a possibilidade de depender a paraplegia motora e sensitiva de uma malformação vascular acompanhada de aracnoidite revelada pela perimielografia; seria esta, uma correspondência intra-raquidiana dos hemangiomas por vezes encontrada na fossa posterior na vigência de policitemias. Todavia, trata-se de mera hipótese que não foi comprovada por falta de elementos que justificassem uma exploração neurocirúrgica.

CASO 8 — N. H., sexo masculino, 49 anos, branco, brasileiro, internado no Serviço de Hematologia (Dr. Michel Jamra), em julho de 1954 (reg. 383.615). O paciente sofrera, em 1950, um icto precedido de cefaleia muito pronunciada, escurecimento da visão, estado vertiginoso; a perda de sentidos perdurou por 12 dias; ao voltar à consciência notou dificuldade em movimentar os membros no hemicorpo esquerdo e adormecimento no hemicorpo direito; apresentava, também, distúrbios da palavra, disfagia com refluxo dos alimentos pelo nariz e diplopia; quando girava a cabeça rapidamente tinha tonturas com desequilíbrio e queda. Nessa ocasião foi examinado por neurologista que verificou a existência de "distúrbios motores à esquerda, hipoestesia superficial à direita, distúrbios motores oculares e faringo-laríngeos com sinal da cortina à esquerda, nistagmo horizonto-rotatório e hipotonia do músculo trapézio esquerdo"; o líquido cefalorraquidiano resultou inteiramente normal. Em janeiro de 1954, o paciente principiou a queixar-se de fraqueza generalizada e teve crises de nervosismo com choros imotivados. Alguns meses após passou a sentir dores no hipocôndrio esquerdo. Exame físico: espleno e hepatomegalia; tensão arterial

130x80. Exame neurológico: aumento da base de sustentação durante a marcha, com nítido desvio para a esquerda; força muscular conservada; negatividade das manobras deficitárias; coordenação muscular normal; ausência de disdiadococinesia; hiperpassividade dos membros no hemicorpo esquerdo; reflexos profundos e superficiais normais; ausência de qualquer sinal de comprometimento piramidal; hipoestesia térmica e dolorosa no hemicorpo direito, com exceção da face; sensibilidade tátil e sensibilidades profundas normais; síndrome de Claude Bernard-Horner à esquerda; véu do palato desviado para a direita; fundos oculares normais. Eletroencefalograma normal. Exame hematológico: 5.500.000 hemácias por  $\text{mm}^3$ ; hemoglobina 16 g % — 100%; valor globular 0,9; 9.000 leucócitos por  $\text{mm}^3$ ; 598.000 plaquetas por  $\text{mm}^3$ . Votemia: 99 ml de glóbulos por quilo de peso. Mielograma: aumento de eosinófilos, anaplasia granulocítica, aumento de mieloblastos basófilos, promielócitos neutrófilos e metamielócitos neutrófilos; série vermelha normoblástica; megacariócitos aumentados, em plaquetopoiese. Esplenograma: não há células mielóides, isto é, não se identifica transformação mielóide.

Os dados anamnésicos, acrescidos dos achados do exame neurológico permitem afirmar que o icto apresentado pelo paciente em 1950 correspondeu a trombose da artéria cerebelar posterior inferior esquerda (artéria da fosseta lateral do bulbo), produzindo-se a síndrome de Wallemborg, cuja sintomatologia foi progressivamente regredindo. Contudo, ainda persistiam sinais de comprometimento do núcleo ambíguo (desvio da úvula e sinal da cortina para a direita); a síndrome de Claude Bernard-Horner, assim como o desvio da marcha para a esquerda e a hiperpassividade desse lado, atestavam a participação do corpo restiforme no processo; a hemi-hipoestesia térmica e dolorosa no hemicorpo direito, com exceção da face, indicava lesão do feixe espino-talâmico lateral. Na literatura que compulsamos não encontramos registro de caso algum de síndrome de Wallemborg no decurso da policitemia vera. Ainda neste caso é digna de registro a normalidade do exame do fundo de olho.

## 6. CONCLUSÃO

É de grande importância o conhecimento sobre as doenças mieloproliferativas para um diagnóstico precoce e um tratamento adequado, melhorando, assim, a qualidade e expectativa de vida dos pacientes portadores de alguma delas. Com este estudo e pesquisas, conseguimos atingir o objetivo geral e específico, pois identificamos as possíveis causas, como fazer o diagnóstico, quais os principais sintomas, etiologia e formas de tratamentos das principais doenças mieloproliferativas, focando na policitemia vera.

De acordo com os dados analisados no presente estudo, a idade mais acometida pela policitemia vera é acima de 60 anos, sendo bastante rara em menores de 20 anos, mas não impossível. As causas ainda precisam de vários estudos mais detalhados, pois não há uma causa definida para a doença, mas percebe-se que 95% dos pacientes com a doença apresentam anormalidades no gene JAK2, sendo esta a maior dificuldade na junção e análise dos dados do presente trabalho, já que ainda há dúvidas se a mutação no JAK2 é causa ou consequência da PV. Os sintomas, muitas vezes, são tardios e, geralmente, se ligam a possíveis complicações da doença, que são: anemias, trombozes, insuficiência cardíaca e dispneias.

Avaliando os 08 casos expostos no trabalho, percebe-se um alto índice de sofrimento encefálico, principalmente por cefaleias e outros distúrbios neurológicos demonstrando grande coincidência com a incidência de policitemia vera.

Vários aspectos são considerados para o tratamento dessa doença, como idade, sexo, complicações e histórico familiar, além de alergias. O mesmo pode ser feito através de medicamentos, flebotomia ou, se necessário, terapia mielosupressora. A policitemia vera não tem cura, mas com o tratamento adequado, pode-se evitar as complicações e outros distúrbios que a doença pode causar.

Como evidenciado neste estudo, o prognóstico da doença indica cerca de 8 a 15 anos de sobrevida para os portadores de policitemia vera, mas os pacientes conseguem superar este tempo e vivem vários anos a mais, principalmente com o tratamento adequado e sem complicações no quadro.

O estudo mostrou-se importante por reunir os dados mais relevantes das doenças mieloproliferativas, de forma resumida, clara e esclarecedora para um melhor entendimento do leitor afim de fazê-lo compreender as informações de forma precisa com uma linguagem simples.

## REFERÊNCIAS

- Jane Liesveld, 2015; Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia; ABRALE, 2016
- Eduarda AS, Tamyrys LS, Francisca Aline VA, Waleska VFC, 2018
- Jane Liesveld, 2015; Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia; ABRALE, 2016; Monyck Barros Cardoso, Marcelo Foradini Albuquerque, Rosa Regina Sannuti Pais, Renata Rodrigues Teixeira de Castro, 2016.
- <https://www.centrodegenomas.com/jak2/>. Acesso em: 11 de novembro de 2020
- Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia
- Wilmot, 2015; Monyck Barros Cardoso, Marcelo Foradini Albuquerque, Rosa Regina Sannuti Pais, Renata Rodrigues Teixeira de Castro, 2016
- Monyck Barros Cardoso, Marcelo Foradini Albuquerque, Rosa Regina Sannuti Pais, Renata Rodrigues Teixeira de Castro, 2016
- Jane Liesveld, MD, James P. Wilmot, 2015; Monyck Barros Cardoso, Marcelo Foradini Albuquerque, Rosa Regina Sannuti Pais, Renata Rodrigues Teixeira de Castro, 2016
- Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia; Monyck Barros Cardoso, Marcelo Foradini Albuquerque, Rosa Regina Sannuti Pais, Renata Rodrigues Teixeira de Castro, 2016
- Monyck Barros Cardoso, Marcelo Foradini Albuquerque, Rosa Regina Sannuti Pais, Renata Rodrigues Teixeira de Castro, 2016
- Tefferi A, Sirhan S, Lasho TL, Schwager SM, Li CY, Dingli D *et al.* Concomitant neutrophil JAK2 mutation screening and PRV-1 expression analysis in myeloproliferative disorders and secondary polycythaemia. *Br J Haematol.* 2005;131(2):166-71.
- Hematol. 2007;82(5):400-2. Wolanskyj AP, Lasho TL, Schwager SM, McClure RF, Wadleigh M, Lee SJ *et al.* JAK2 mutation in essential thrombocythaemia: clinical associations and long-term prognostic relevance. *Br J Haematol.* 2005;131(2):208-13.
- Klippel S, Strunck E, Busse CE, Behringer D, Pahl HL. Biochemical characterization of PRV-1, a novel hematopoietic cell surface receptor, which is overexpressed in polycythemia rubra vera. *Blood.* 2002;100(7):2441-8
- <http://anatpat.unicamp.br/tasmpcs.html>. Acesso em: 15 de novembro de 2020
- BARBOT, Jose; COSTA Emília ; MACEDO Joana; NETO Cláudia. Policitemia vera: a propósito de um caso clínico. **Revista de pediatria do centro hospitalar do porto**, v.xxiv, n.2, p. 83 – 87 ,2015.
- GONÇALVES, Liana Sousa Vasconcelos. **A família e o portador de transtorno mental: estabelecendo um vínculo para a reinserção a sociedade.** 2010. 10 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização em Atenção Básica em Saúde da Família) – Universidade federal de Minas Gerais, Minas Gerais 2010
- CHAUFFAILLE, Maria de Lourdes L. F. Neoplasias Mieloproliferativas: revisão dos critérios diagnósticos e dos aspectos clínicos. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, n.4, p.308-316, 2010.

- MORETTI, Marcelo Pasqualliet al. Policitemia Vera: relato de caso. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, Criciúma, v.37, n.3, p.76-79, 2008. Disponível em: <<http://www.acm.org.br/revista/pdf/artigos/570.pdf>> Acesso em: 16 de novembro de 2020.
- SILVA, Francielen Colet.; ARAUJO, Lucinea da Silva.; FRIZZO, Matias Nunes. Neoplasias Hematológicas no idoso: Uma revisão. **Revista Saúde Integrada**, v.8, n. 15-16, 2016
- SPIVAK J., BAROSI G., BARBUI T. et al. **Chronic Myeloproliferative Disorders**. American Society of Hematology 2003; 200-224.
- KRUGER, Rosiéli Delci. **Policitemia em cães e gatos**. 58 f. Tese (Especialização em Análises Clínicas veterinárias) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
- Serdlow, SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW (2008). World Health Organization Classifications of Tumours. of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press, Lyon, France.
- Deininger MW, Druker BJ. Specific targeted therapy of chronic myelogenous leukemia with imatinib. *Pharmacol Rev.* 2003, 55(3):401-23.
- Chauffaille MLLF. Análise citogenética e FISH no monitoramento da LMC em tratamento com inibidores da tirosinoquinase. *Rev Bras Hemato Hemoter* 2008;30(supl I):13-9.
- Vaz de Campos MG, Montesano FT, Rodrigues MM, Chauffaille Mde L. Clinical implications of der (9q) deletions detected through dual-fusion fluorescence in situ hybridization in patients with chronic myeloid leukemia. *Cancer Genet Cytogenet.* 2007;178(1):49-56.
- Fletcher S, Bain B. Diagnosis and treatment of hypereosinophilic syndromes. *Curr Opin Hematol.* 2007;14(1):37-42.
- [https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-84842010000400008&script=sci\\_arttext&tlng=pt](https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-84842010000400008&script=sci_arttext&tlng=pt)